

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ХИРУРГИИ ИМЕНИ А. В. ВИШНЕВСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Дугарова

Римма Сангаевна

**ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОРГАНИЧЕСКИМ
ГИПЕРИНСУЛИНИЗМОМ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА**

14.01.17 – хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Берелавичус Станислав Валерьевич

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВЫБОРА ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКОГО ГИПЕРИНСУЛИЗМА ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА.....	14
1.1 Демографические данные.....	15
1.2. Характеристики опухоли.....	15
1.3. Гистологическая классификация (макроскопический и микроскопический вид).....	16
1.4. Клинические проявления	19
1.5. Дифференциальная диагностика	20
1.6. Топическая диагностика.....	22
1.7. Хирургическое лечение	30
1.8. Послеоперационные осложнений.....	32
1.9. Оценка отдаленных результатов лечения пациентов.....	35
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Планирование и дизайн исследования.....	38
2.2. Статистическая обработка	39
2.3. Общая характеристика обследованных больных	39
2.4. Методы исследования.....	42

ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОРГАНИЧЕСКОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА.....	46
3.1. Результаты клинико-лабораторной диагностики ОГ опухолевого генеза....	46
3.2. Методы топической диагностики.....	49
ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОРГАНИЧЕСКИМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМОМ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА.....	62
4.1. Сравнение миниинвазивных методик с традиционным открытым доступом	71
4.2. Сравнение органосберегающих и традиционных резекционных операций на поджелудочной железе	87
4.3. Отдаленные результаты хирургического лечения больных органическим гиперинсулинизмом опухолевого генеза.....	93
ГЛАВА V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
ВЫВОДЫ	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АСЗК – артериально-стимулированный забор крови
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ДРПЖ – дистальная резекция поджелудочной железы
- ИМТ – индекс массы тела
- ИОУЗИ – интраоперационное ультразвуковое исследование
- ИГХ – иммуногистохимическая
- КТ – компьютерная томография
- ЛА – лапароскопически-ассистированный
- МВА – микроволновая абляция
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МЦИКЖ – межнациональный центр исследования качества жизни
- МЭН-1 – синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа
- НПС – наружный панкреатический свищ
- НЭО – нейроэндокринная опухоль
- ОГ – органический гиперинсулинизм
- ПДА – панкреатодуоденальный анастомоз
- ПДР – панкреатодуоденальная резекция
- пПДР – пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция
- ПЖ – поджелудочная железа
- ПП – панкреатический проток
- ПЭТ/КТ - позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией
- РА – робот-ассистированный

РАО – робот-ассистированная операция

РФП – радиофармпрепарат

СД – сахарный диабет

Тр – традиционный доступ

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦДК – цветное дуплексное картирование

ЭндоУЗИ – эндоскопическое ультразвуковое исследование

BP (Bodily pain) - интенсивность боли

ISGPF (International study group for pancreatic fistula) – международная рабочая группа по изучению панкреатических свищей

ISGPS (International study group for pancreatic surgery) – международная рабочая группа по хирургической панкреатологии

GH (General Health) - общее состояние здоровья

Grade (G1, G2, G3) – классификация нейроэндокринных опухолей в зависимости от степени дифференцировки клеток

GSRs (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) – гастроэнтерологический опросник

Ki67 – маркер пролиферативной активности

MH (Mental Health) - психическое здоровье

MHsum - психологический компонент здоровья

NCCN – The National Comprehensive Cancer Network

NIPHS (non-insulinoma pancreatogenous hypoglycaemic syndrome) - незидиобластоз

PHsum – физический компонент здоровья

PF (Physical Functioning) - физическое функционирование

RE (Role-Emotional) - ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

RP (Role-Physical Functioning) - ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием

SF (Social Functioning) - социальное функционирование

SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study) - неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента

SSTR (somatostatin seven-transmembrane-domain receptor) - соматостатиновые трансмембранные рецепторы

VT (Vitality) - жизненная активность

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Синдром органического гиперинсулинизма (ОГ) обусловлен абсолютным избытком инсулина и, связанной с этим, гипогликемией. Встречаемость ОГ составляет не более 4 случаев на 1 млн. населения в год [5, 49, 54]. Несмотря на это, социальная значимость заболевания высока, что обусловлено преимущественным поражением лиц трудоспособного возраста и тяжелым инвалидизирующим течением.

Основной причиной синдрома ОГ является инсулинпродуцирующая нейроэндокринная опухоль – инсулинома. Среди нейроэндокринных опухолей (НЭО) поджелудочной железы (ПЖ) инсулиномы встречаются приблизительно в 75% случаев, составляя до 1-6 случаев на 1 миллион населения в год [7, 54].

В большинстве случаев инсулиномы – это солитарные образования, размер которых не превышает 1-2 см, однако около 15% опухолей бывают множественными [69]. В 5-10% ОГ является проявлением синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН-1) [57].

Клиническая картина ОГ характеризуется адренергическими (слабость, потливость, тремор, тахикардия и т.п.) и нейрогликопеническими (когнитивные нарушения, нарушения речи, потеря сознания и т.п.) симптомами. Наличие многообразия клинических проявлений и недостаточная осведомленность врачей первичного звена о гипогликемических состояниях часто приводит к тому, что вследствие диагностических ошибок больные с ОГ длительно и безуспешно лечатся с ошибочными диагнозами у неврологов, психиатров, реже терапевтов. Например, эпилепсия диагностируется у 75% больных с ОГ, опухоль головного

мозга – в 15%, вегетососудистая дистония – в 11%, диэнцефальный синдром – 9%, неврозы, неврастения - 3% [28].

В течение года после манифестации клинических проявлений ОГ обнаруживают лишь у 35-40 % пациентов, а в среднем процесс диагностики занимает 3-4 года [5, 12, 69]. По данным ведущих клиник США среднее время от возникновения симптомов до постановки правильного диагноза составляет 18 месяцев [80, 87].

В связи с малыми размерами инсулином определение их точного расположения в ПЖ на дооперационном этапе, даже в специализированных клиниках, редко превышает 85%. Данное обстоятельство иногда служит причиной «слепых» резекций поджелудочной железы при ОГ, при которых опухоль может быть не удалена [13, 38, 46, 80]. Поэтому дооперационная топическая диагностика является очень важным этапом для определения адекватного объема хирургического вмешательства, а, следовательно, улучшает результаты лечения и прогноз течения заболевания.

Верифицированный диагноз инсулиномы является абсолютным показанием к хирургическому лечению. Современная доктрина хирургического лечения инсулиномы заключается в стремлении к минимальной инвазивности и органосохранности. Данное положение признается абсолютным большинством авторов и изложено в международных клинических рекомендациях [48, 49, 54].

Предпочтение должно быть отдано лапароскопическому или робот-ассистированному способу выполнения операции. Предпосылками для этого служат отсутствие перифокальной воспалительной и опухолевой инфильтрации, возможность отказаться от лимфаденэктомии, что существенно облегчает выполнение операции.

Независимо от оперативного доступа и максимального стремления к минимизации травмы поджелудочной железы, риск развития послеоперационного панкреатита и специфических осложнений (панкреатического свища,

аррозионного кровотечения) у данной категории пациентов чрезвычайно высок. Связано это с тем, что инсулиномы, как правило, не приводят к панкреатической гипертензии и склерозированию паренхимы ПЖ, в результате внешнесекреторная активность ПЖ остается высокой.

Для лечения ОГ у пациентов, имеющих высокие риски развития тяжелых послеоперационных осложнений, либо с противопоказаниями в связи с тяжелой сопутствующей патологией, стали внедряться минимально инвазивные технологии, такие как термическая и химическая деструкция опухоли. В настоящее время нет рандомизированных контролируемых исследований, отражающих преимущества и недостатки указанных методик.

В связи с редкостью заболевания большинство литературных источников представлено ретроспективным описанием ограниченных серий клинических наблюдений. Данное обстоятельство ограничивает возможность создания клинических рекомендаций, основанных на убедительной доказательной базе. На сегодняшний день не существует общепринятой тактики лечения данной категории больных.

Цель исследования

Улучшение результатов хирургического лечения больных органическим гиперинсулинизмом опухолевого генеза.

Задачи

- 1) разработать протокол дооперационной и послеоперационной диагностики органического гиперинсулинизма опухолевого генеза;
- 2) определить показания и противопоказания для современных способов и объемов хирургического лечения органического гиперинсулинизма опухолевого генеза;

- 3) провести стандартизированную оценку отдаленных результатов хирургического лечения больных органическим гиперинсулинизмом опухолевого генеза.

Научная новизна

Впервые:

- разработана научно-обоснованная концепция периоперационного ведения пациентов с органическим гиперинсулинизмом опухолевого генеза;
- проведена стандартизированная оценка отдаленных результатов хирургического лечения больных органическим гиперинсулинизмом опухолевого генеза;
- изучено влияние послеоперационного панкреатита на отдаленные результаты лечения больных органическим гиперинсулинизмом опухолевого генеза.

Практическая значимость

На основании проведенных исследований разработан протокол топической диагностики с последующим выбором тактики хирургического лечения. Проанализированы послеоперационные осложнения и их влияние на качество жизни в отдаленном периоде. Статистически доказана корреляция между расстоянием от опухоли до панкреатического протока и частотой развития послеоперационных осложнений.

Положения, выносимые на защиту

- 1) трансабдоминальное ультразвуковое исследование является лишь скрининговым методом при подозрении на поражение поджелудочной железы;
- 2) наличие опухоли должно быть подтверждено не менее чем 2 методами визуализационных исследований, а именно МСКТ или МРТ и эндоУЗИ;

- 3) функциональная диагностика (артериально–стимулированный забор крови) является обязательным компонентом обследования;
- 4) при отрицательном результате всех методов анатомической диагностики и положительном результате функциональной диагностики необходимо исключить наличие незидиобластома;
- 5) интраоперационное УЗИ и срочное гистологическое исследование строго обязательно;
- 6) инсулинпродуцирующие опухоли, расположенные преимущественно экстраорганно, на расстоянии > 3 мм от панкреатического протока, размерами менее 2 см, подлежат энуклеации;
- 7) расстояние менее 3 мм между опухолью и панкреатическим протоком повышает риск возникновения наружных панкреатических свищей;
- 8) послеоперационный панкреатит в раннем послеоперационном периоде не влияет на развитие экскреторной и внешнесекреторной недостаточности в отдаленном периоде;
- 9) оперативное лечение эффективно для больных ОГ и повышает качество жизни больных.

Внедрение результатов исследования в практике

Разработанный алгоритм успешно применяется в отделении абдоминальной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России в лечении больных органическим гиперинсулинизмом опухолевого генеза.

Апробация результатов исследования

- 1) 1-й Национальный хирургический конгресс РФ, 4-7 апреля 2017 г., г. Москва;
- 2) Научно-практическая конференция «Методы локальной деструкции опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны на современном этапе», 9 октября 2017 г., г. Москва;

- 3) XXIV Международный конгресс ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, 19-22 сентября 2017 г., г. Санкт-Петербург;
- 4) 1-й съезд хирургов Центрального федерального округа России, 27-28 сентября 2017 г., г. Рязань;
- 5) III конференция молодых ученых, посвященная памяти академика А.Ф. Цыба «Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии», 1 декабря 2017 г., г. Обнинск;
- 6) XVIII международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы диагностической, интервенционной радиологии (рентгенхирургии) и хирургических технологий», 28-29 июня 2018 г., Республика Северная Осетия - Алания;
- 7) Юбилейная научно-практическая конференция с международным участием «Инновационные технологии и мультидисциплинарные подходы в диагностике и лечении социально-значимых заболеваний», 17-20 октября 2018 г., г. Санкт-Петербург;
- 8) XXXXI итоговая научная конференция общества молодых ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова 3 апреля 2019 г., г. Москва.

Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии с участием сотрудников отдела абдоминальной хирургии, отдела лучевой диагностики и эндоскопического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России 29 января 2019 года, протокол заседания проблемной комиссии по хирургии органов брюшной полости № 1.

Публикация материалов исследования

По теме диссертационной работы опубликовано 9 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией РФ, 2 статьи в журналах, индексируемых MEDLINE, 5 тезисов в научных сборниках.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в обследовании и лечении пациентов с органическим гиперинсулинизмом опухолевого генеза с начала обучения по программе аспирантуры в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. Автор лично проводил анализ данных отечественной и зарубежной литературы, историй болезней и результатов клинических, лабораторных, инструментальных и анкетных данных 64 пациентов, обобщение и статистический анализ полученных данных.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 125 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (117 источников), иллюстрирована 15 рисунками и содержит 44 таблицы.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВЫБОРА ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКОГО ГИПЕРИНСУЛИЗМА ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА

Инсулинома — это наиболее распространенная функционирующая нейроэндокринная опухоль (НЭО) поджелудочной железы (ПЖ), составляет 70-75% от всех гормонально-активных опухолей ПЖ [113].

Инсулинпродуцирующие опухоли вызывают развитие органического гиперинсулинизма (ОГ), следствием которого является гипогликемический синдром. Впервые в 1924 г. одновременно и независимо друг от друга симптомокомплекс ОГ описали Harris S. и В. А. Оппель [43].

В 1929 г. Roscoe Graham впервые была выполнена успешная операция по удалению инсулинпродуцирующей опухоли ПЖ. Потребовались годы упорных исследований, пока клиническая картина заболевания, методы его диагностики и хирургического лечения приобрели определенную очерченность.

Инсулинома может быть спорадической, в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1), также встречается сочетание с незидиобластозом. Выделение категории пациентов с синдромом МЭН-1 и незидиобластозом имеет принципиальное значение для определения тактики лечения [98].

Под синдромом МЭН-1 (синдром Вермера) подразумевается семейно-детерминированное заболевание, при котором имеется генетический дефект, расположенный в области длинного плеча хромосомы 11 (11q13). Мутация в области гена на 11q13 приводит к нерегулируемой пролиферации нейроэндокринных клеток с поражением обязательной триады органов: это синхронное или асинхронное развитие гиперплазий и/или опухолей нескольких

или всех 4 паращитовидных желез, ПЖ, передней доли гипофиза, надпочечников [59, 63].

Редко встречается сочетание инсулином с незидиобластом. Морфологическими признаками незидиобластома являются гиперплазия и/или гипертрофия островковых клеток, расположенных диффузно в паренхиме ПЖ и окружающей ее жировой клетчатке. У взрослых широко используется термин, предложенный в 1999 г. - «панкреатогенный гипогликемический синдром, не связанный с инсулиномой» (non-insulinoma pancreatogenous hypoglycaemic syndrome — NIPHS) [89]. Генетические изменения у взрослых никогда не встречаются.

1.1 Демографические данные

По данным популяционных исследований встречаемость ОГ составляет 4 случая на 1 миллион населения в год. Существует возрастной пик заболеваемости, это лица трудоспособного возраста от 40 до 60 лет. Женщины заболевают чаще мужчин (1,4:1) [87].

1.2. Характеристики опухоли

Размеры опухоли варьируются от 10 до 120 мм в диаметре и более. Более 90% опухолей менее 2 см. Средний размер опухоли ≤ 20 мм. Прямой корреляции между размером опухоли и выраженностью клинической симптоматики ОГ не выявлено [81].

Размер опухоли более 2 см с индексом пролиферативной активности Ki67 более 2% является предиктором для отдаленного метастатического поражения со снижением выживаемости [21, 29].

Около 90% инсулином солитарные (одиночные). В 5-10% инсулиномы ассоциированы с синдромом МЭН-1 [81].

Множественный характер поражения ПЖ инсулиномами является редким (10%) и обычно протекают в рамках синдрома МЭН-1 [63].

С равной частотой опухоли локализируются во всех отделах ПЖ. Менее 3% инсулином являются эктопированы в окружающие ткани, наиболее часто в стенки двенадцатиперстной кишки [33, 78]. Эктопические инсулиномы описаны Stefanini P. с соавторами в 1% случаев [93]. Они локализируются в селезенке, периспленальной клетчатке, двенадцатиперстной связке, в связке Трейтца и в стенке двенадцатиперстной кишки [56].

Доброкачественные инсулиномы встречаются в 90% случаев, в оставшихся случаях проявляются злокачественные признаки (местная инвазия в окружающие ткани и лимфатические узлы, отдаленное метастазирование) [27]. Злокачественный инсулиномы относительно редки (5-10%). Обычно они имеют большие размеры, выраженный клеточный полиморфизм, прорастают капсулу и окружающие ткани.

Пятилетняя выживаемость сообщается в 97% случаях у больных с доброкачественным характером опухоли и в 30% - со злокачественными опухолями [15].

1.3. Гистологическая классификация (макроскопический и микроскопический вид)

Этапы морфологической диагностики НЭО включают гистологическую и иммуногистохимическую (ИГХ) оценку новообразования, которая проводится с учетом клинической информации.

Макроскопически инсулиномы чаще всего представляет собой округлое, хорошо очерченное, инкапсулированное образование. По консистенции опухоль твердая, но может быть мягкой при наличии кистозных полостей. Цвет варьируется от розового до темно-вишневого цвета. Часто хирурги сравнивают инсулиному по внешнему виду с «вишневой косточкой» [69].

Выделяют 5 типов гистологического строения: солидный, альвеолярный, трабекулярный, железистый и смешанный. Чаще встречаются солидный и трабекулярный варианты, напоминающие структуру островков Лангерганса и состоящие из полигональных светлых клеток с мелкозернистой цитоплазмой и

бледными ядрами. Нередки сочетания с псевдожелезистыми, перицитарными и тубулярными участками, напоминающие протоки эндокринной части железы, более редок фиброзный вариант с гиалинозом стромы или отложениями амилоида. По данным Н.М. Кузина и А. В. Егорова (2001) по преобладающим гистологическим структурам 33,8% инсулином имели преимущественно солидное, 28,8% — трабекулярное, 15,4% — альвеолярное и по 5% — железистое и смешанное строение. В 64% опухолей преобладала паренхима, в 15% — строма и в 22% — в равной степени были представлены оба компонента [7].

Из-за разнообразия микроскопического строения одного патоморфологического исследования для установления инсулинпродуцирующей опухоли недостаточно. Поэтому применяется ИГХ диагностика, включающая определение антител к маркерам. ИГХ-маркеры делятся на общие (неспецифические), определяющие нейроэндокринную природу опухолей, и специфические, выявляющие продукты секреции и конкретный тип эндокринной клетки. Кроме того, обязательно уточняется степень злокачественности с учетом пролиферативной активности опухолевых клеток (индекс Ki-67). Основными диагностическими ИГХ-маркерами, рекомендованными для практического применения, являются таковые, ассоциированные с секреторными гранулами: инсулин (Ins), хромогранин А (CgA) – один из наиболее характерных неспецифических маркеров нейроэндокринной дифференцировки, связанный с плотными эндокринными гранулами (LDCV) и синаптофизин (Syn) – маркер мелких везикул с нейротрансмиттерами (SLMV). Остальные маркеры, такие как CD56 (N-CAM), PGP9,5 и особенно NSE, обладают высокой чувствительностью, но не являются достаточно специфичными и не рекомендованы для рутинного использования в диагностике НЭО.

Национальной сетью многопрофильных онкологических учреждений США в 2019 году в дополнение к классификации ВОЗ 2017 года разработана система определения степени злокачественности НЭО (Таблица 1) (Grade, соответственно G1; G2; G3 – по количеству митозов менее 2, от 2 до 20 и более 20), а также на основе оценки уровня пролиферативной активности опухолевых клеток (индекс

Ki67 (до 3, от 3 до 20 и более 20). Ключевым моментом является подсчет количества митозов в 50 полях зрения с наибольшей митотической активностью (результат выражается как среднее число митозов/10РПЗ) и определение индекса Ki-67 (клон М1В-1) как частоты окрашенных ядер при учете 2000 опухолевых клеток в областях наибольшей пролиферативной активности. Индекс Ki-67 является не только показателем злокачественного потенциала опухоли, который коррелирует с выживаемостью, но важным критерием в алгоритме лечения НЭО ПЖ [40, 60, 67].

Таблица 1 - Классификация Всемирной организации здравоохранения 2017 года и градация панкреатический нейроэндокринных образований

Grade	Индекс Ki-67 (%)	Митотический индекс (на 10РПЗ)	Степень злокачественности
Высокодифференцированные НЭО ПЖ			
G1	<3%	<2	Низкая
G2	3-20%	2-20	Промежуточная
G3	>20%	>20	Высокая
Низкодифференцированный панкреатический нейроэндокринный рак			
G3	>20%	>20	Высокая
Мелкоклеточный тип			
Крупноклеточный тип			
Смешанные нейроэндокринные и ненейроэндокринные образования (Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm (MINEN))			

Инсулиномы без признаков инвазии капсулы, но с увеличением плотности ядер и ядерно-цитоплазматического отношения, умеренной клеточной атипией, числом митозов 2-20 на 10 репрезентативных полей зрения, 3-20 % клеток, меченных маркером пролиферации Ki67 следует считать «пограничными» опухолями (с неопределенным потенциалом злокачественности), особенно если их размеры больше 2 см. Опухоли размером 3 см, с более 20 митозов на 10 репрезентативных полей зрения, содержащие более 20% клеток, меченных Ki67, скорее всего злокачественные и должны быть тщательно исследованы на наличие локальной инвазии сосудов, периневральных пространств или метастазов.

1.4. Клинические проявления

Клиническая картина ОГ связана с гормональной активностью инсулинпродуцирующей опухоли.

Симптомы ОГ не только многообразны и неспецифичны, но и не зависят от уровня гликемии. Выраженность симптоматики во многом определяется длительностью заболевания, частотой гипогликемии и индивидуальной чувствительностью центральной нервной системы к снижению уровня глюкозы.

У больных с инсулиномами повышенная секреция инсулина обусловлена не только избыточным его синтезом опухолью, но и нарушением регуляции секреторной функции β -клеток, не прекращающих высвобождать инсулин при низкой концентрации глюкозы в крови. Гиперинсулинизм приводит к повышенной утилизации гликогена в печени и мышцах. В результате этого в кровь поступает недостаточное количество глюкозы.

Длительность приступов гипогликемии различна – от нескольких минут до многих часов. Больные могут самостоятельно выйти из приступа благодаря компенсаторным эндогенным контринсулярным механизмам. Основным из них является повышение продукции катехоламинов, что приводит к усилению гликогенолиза в печени и мышцах и вследствие этого – к компенсаторному повышению уровня глюкозы в крови. Нередко больные чувствуют приближение приступа гипогликемии и купируют его приемом богатой углеводами пищи.

Гипогликемические симптомы можно сгруппировать в две группы. В первую группу включены симптомы нейрогликопении (головная боль, запутанность сознания, диплопия, головокружение, помутнение зрения, вялость, амнезия, иногда гипогликемия может привести к судорогам и коме). Во вторую - симптомы нарушения вегетативной нервной системы (потливость, слабость, голод, тремор, тошнота, ощущение жара, беспокойство и тахикардия). Наиболее характерными признаками инсулиномы являются ожирение и чувство голода.

Данные симптомы довольно яркие, но не специфичны. Фундаментом диагностики является триада Уиппла:

1. возникновение приступов спонтанной гипогликемии натощак или после физической нагрузки;
2. снижение уровня глюкозы крови ниже 2,2 ммоль/л во время приступа;
3. купирование приступа внутривенным введением глюкозы или ее пероральным приемом.

Яркая и специфическая клиническая симптоматика ОГ, казалось бы, должна обеспечить как раннюю диагностику этого состояния, так и заболеваний, которые к нему приводят. Однако на практике оказывается, что большая часть пациентов с классическим симптомокомплексом ОГ длительно лечится у неврологов, психиатров, реже - терапевтов. В течение года после появления клинических проявлений, ОГ обнаруживают лишь у 35-40% пациентов, а в среднем процесс диагностики занимает 3-4 года [40, 56, 60, 67, 76, 93].

По данным ведущих клиник США среднее время от возникновения симптомов до постановки правильного диагноза составляет 18 месяцев [80, 84].

1.5. Дифференциальная диагностика

Диагноз ОГ можно установить, используя 6 лабораторных критериев:

1. зафиксированный уровень глюкозы плазмы крови $< 2,2$ ммоль/л (40 мг/дл);
2. одновременно с повышением уровня инсулина ≥ 6 мкЕд/л (≥ 36 пмоль/л);
3. уровень С-пептида ≥ 200 пмоль/л;
4. уровень проинсулина ≥ 5 пмоль/л;

5. уровень β -гидроксibuтирата $\leq 2,7$ ммоль/л;
6. отсутствие сульфонилмочевины (метаболитов) в плазме и/или моче.

В дальнейшем проводится 72-часовая проба с голоданием, которая является «золотым стандартом» для определения эндогенного характера ОГ. У здоровых людей голодание сопровождается подавлением секреции инсулина, снижением уровней С-пептида и проинсулина. Гликемия также снижается, однако у большинства людей не приводит к клиническим симптомам гипогликемии. У больных с инсулиномой секреция инсулина, проинсулина и С-пептида не подавляется голодом и более значительно уменьшается уровень глюкозы в крови.

Тест проводится только в стационарных условиях. Во время пробы пациенту разрешается пить воду, чай, кофе, при этом его физическая активность не ограничивается. В начале исследования берут пробу венозной крови для определения исходных уровней глюкозы, инсулина, проинсулина и С-пептида. Затем через каждые 6 часов определяют уровень глюкозы и инсулина сыворотки крови. При снижении гликемии до 3,3 ммоль/л пробы крови берут каждые 1-2 часа. При развитии симптомов гипогликемии со снижением уровня глюкозы менее 2,2 ммоль/л дополнительно документируются показатели С-пептида и проинсулина, ацетона, а также производных сульфонилмочевины (для исключения искусственной гипогликемии), и проба с голоданием быстро прекращается внутривенным введением 40% глюкозы. Признаки гипогликемии во время пробы развиваются у одной трети больных в течение первых 12 часов, в течение 48 часов в 90% случаев и в течение 72 часов практически в 100% [48].

Определяется коэффициент отношения инсулина к глюкозе ($\mu\text{Ед/мл/мг}\%$). У здоровых людей он всегда ниже 0,4, в то время как у большинства больных с инсулиномами он превышает этот показатель и нередко достигает 1 [88].

Если уровень проинсулина более 40%, можно с большей долей вероятности подозревать наличие злокачественной инсулиномы. Оценка содержания С-пептида полезна в распознавании гипогликемии при самоназначении инсулина. Препараты коммерческого инсулина не содержат С-пептид, и его низкое содержание в сочетании с высоким содержанием инсулина подтверждают диагноз

самоназначения инсулина. У больных, получающих производные сульфонилмочевины, происходит повышение содержания инсулина и С-пептида вскоре после приёма, но при хроническом применении развивается гипогликемия без повышения содержания инсулина или С-пептида. Только подозрение и измерение концентрации сульфонилмочевины в моче ведут к правильному диагнозу.

1.6. Топическая диагностика

Топическая диагностика инсулином на протяжении продолжительного времени является проблемой для эндокринологов, хирургов и радиологов. Ни один из инструментальных методов диагностики не является 100% эффективным. Определение локализации должно проводиться только после того, как диагноз ОГ подтвержден лабораторно. Роль лучевых методов диагностики заключается в выявлении опухоли и ее локализации.

Многие хирурги считают, что предоперационная диагностика имеет принципиальное значения для определения объема оперативного вмешательства с учетом злокачественности, количества опухолей, наличия метастазов, расположения опухоли относительно протоков и сосудов.

Условно все методы инструментальной диагностики можно разделить на 2 группы:

1. Предоперационная диагностика
 - Неинвазивные методы (УЗИ, МСКТ, МРТ)
 - Инвазивные (эндоУЗИ, селективная ангиография с АЗСК)
2. Интраоперационная диагностика (осмотр и пальпация, ИОУЗИ, интраоперационный мониторинг глюкозы крови)

Трансабдоминальное УЗИ

Типичные ультразвуковые признаки инсулином — это однородность структуры, гипо- или изоэхогенность, гиперваскулярность, четкость и ровность контуров. Учитывая высокую операторзависимость метода, чувствительность

метода варьируется от 0% до 86%. Часто при размерах опухоли менее 2 см с расположением в толще паренхимы головки или хвоста лоцировать опухоль не удается [27]. Другой фактор, который влияет на чувствительность исследования, масса тела пациента. Кузин Н.М. заметил снижение чувствительности до 22% у пациентов с избыточной массой тела [7].

Наибольшая чувствительность (75–86%) трансабдоминального УЗИ зафиксирована при применении контрастных препаратов во время исследования [64].

Компьютерная томография

Характерные рентгенологические признаки инсулинпродуцирующей опухоли – это ее гиперденсивность в артериальную фазу контрастного усиления, четкость контуров и структуры [16, 22, 28, 90].

Встречаются атипичные рентгенологические проявления инсулином – гиповаскулярность и гиподенсность паренхимы опухоли в артериальную контрастную фазу, гиперденсивность в нативную фазу, кистозный компонент опухоли и кальцификация. Кальцификация чаще встречается в малигнизированных опухолях [31, 55].

Чувствительность МСКТ варьируется от 2 до 95,3%. В ранних исследованиях практически у 90% исследований средняя чувствительность менее 70% [64]. При применении МСКТ с контрастированием чувствительностью возрастает до 94,4-95,3%, по сравнению с нативными сканами [64, 70]. В настоящее время для предоперационной топической диагностики МСКТ является стандартом.

Недостатками метода являются лучевая нагрузка и непереносимость большим йодсодержащих контрастных препаратов.

Магнитно-резонансная томография

Обладает наибольшей чувствительностью среди неинвазивных методов диагностики. Описывается высокая эффективность метода до 95-100%, средняя чувствительность около 45% [64]. Основной недостаток, который лимитирует

метод, это продолжительность исследования. Поэтому МРТ не является методом первой линии выбора.

Опубликованные результаты [96, 116] доказывают высокую эффективность МРТ при малых диаметрах инсулиномы, которые не были обнаружены при трансабдоминальном УЗИ и МСКТ. Наилучшая визуализация опухоли была получена при исследовании в режиме TRIVE и диффузионно-взвешенном режиме. Так же преимуществом метода является холангиопанкреатикография, которая позволяет выяснить отношение опухоли к панкреатическому протоку.

Эндоскопическое УЗИ

Инсулинпродуцирующие опухоли лоцируются как гипоэхогенные образования с усиленной васкуляризацией. По данным различных исследований, чувствительность эндоУЗИ находится в диапазоне 27 – 100%. Успешность выявления образований, расположенных в головке ПЖ – 92,6%, в теле ПЖ – 78,9% и 40% в хвосте ПЖ. Не смотря на «слепую зону», в области дистального отдела ПЖ, некоторые авторы описывают высокую чувствительность метода до 95-100% при интрапанкреатической локализации инсулиномы [64].

Некоторые центры из-за высокой чувствительности метода вносят его в список обязательных исследований. Другие центры используют эндоУЗИ у пациентов с выраженным абдоминальным ожирением и с положительным результатом при артериально-стимулированном заборе крови от проксимальных отделов ПЖ [15, 36, 66, 97, 109].

Тем не менее эндоУЗИ считается первоочередным инвазивным методом после неоднозначных результатов УЗИ, МСКТ, МРТ. Преимуществами исследования являются высокая эффективность при инсулиномах менее 5 мм, локализованных в головке ПЖ, и определение отношения опухоли к панкреатическому протоку [41, 92].

Дополнительной возможностью при проведении эндоУЗИ является возможность предоперационной маркировки пораженной зоны, аспирационной биопсии и цитологического исследования [45, 52, 58, 117].

Недостатками методики является анестезиологическое сопровождение манипуляции и высокая оператор-зависимость.

Ангиография с артериально-стимулированным забором крови (АСЗК)

В опубликованных работах исследователями описывается высокая чувствительность АСЗК (62,5-100%), причем более 89% авторов описывали чувствительность выше 70% [64]. Несколько исследований опубликовали результаты 100% чувствительности метода [38, 100].

Проба проводится в первую очередь для подтверждения панкреатогенного характера ОГ. Кроме того, АСЗК используется для дифференциальной диагностики инсулиномы с незидиобластозом (локальный выброс инсулина или диффузный всех отделов ПЖ) [30].

Необходимость выполнения АСЗК всем пациентам с ОГ является предметом дискуссий. Аргументами в пользу отказа от АСЗК при четкой визуализации опухоли лучевыми методами диагностики являются его высокая стоимость, а также инвазивность.

К сожалению, бывают случаи, когда инсулинома не определяется при лучевых методах визуализации. В отношении такой опухоли применяют термин «скрытая» инсулинома (в зарубежной литературе – «occult insulinoma») [41, 51].

В обзорной работе Rothmund M. С. с соавторами, анализу подвергнуты результаты хирургического лечения 396 пациентов с инсулиномами. Оказалось, что у 53 (13,4%) оперированных больных опухоли не были удалены, что потребовало повторного вмешательства [52].

В прошлом считалось, что островки Лангерганса преимущественно локализованы в хвосте ПЖ и вероятность возникновения «оккультной» инсулиномы в дистальных отделах ПЖ выше. Поэтому при ОГ со «скрытой» инсулиномой выполнялись слепые дистальные резекции ПЖ, что приводило к ухудшению гипогликемии и повторным оперативным вмешательствам.

В настоящее время данная теория и тактика считается неверной. Потому что доказана одинаковая частота поражения всех отделов ПЖ инсулинпродуцирующей опухолью. Подтверждено многочисленными

исследованиями, что «оккультные» опухоли чаще всего локализуются в утолщенном отделе ПЖ – головке и крючковидном отростке [46, 72-74]. В работе Norton J. только 33% инсулином были пальпируемы интраоперационно [72-75]. Однако ИОУЗИ в 100% выявило все новообразования.

Если же опухоль все же не выявлена при пальпации и ИОУЗИ, существует определенный алгоритм. Операция должна быть прекращена и проведен АСЗК. При отсутствии рентгенэндоваскулярных специалистов рекомендован перевод в специализированное учреждение. Если при повторной операции опухоль не удалось выявить, удаляется отдел ПЖ, который «ответил» на стимуляцию при АСЗК [39, 46, 54].

При наличии ОГ и отсутствии данных лучевых методов диагностики о наличии инсулиномы, но положительном результате функционального теста в виде диффузной гиперсекреции инсулина тканью ПЖ, следует предполагать, что причиной болезни является незидиобластоз. Консервативная терапия незидиобластоза в большинстве случаев дает удовлетворительный результат. Основанием для хирургического лечения является сочетание с инсулинпродуцирующей опухолью и отсутствие эффекта от консервативной терапии. Решение о необходимости операции должно приниматься совместно эндокринологом и хирургом. Операцией выбора является корпорокаудальная резекция поджелудочной железы в объеме 70-80% объема органа [63]. Диффузный характер поражения поджелудочной железы при незидиобластозе определяет высокий риск рецидива гипогликемических состояний. Однако если убедительных данных после выполнения АСЗК нет, пациент отправляется на медикаментозное лечение.

Интраоперационный осмотр и пальпация ПЖ

При экстраорганным расположении инсулиномы макроскопические характеристики (бурый цвет, плотная консистенция) не вызывают затруднения для определения расположения опухоли при осмотре и пальпации. Однако если опухоль расположена интрапаренхиматозно в головке ПЖ, необходима дополнительная мобилизация задней поверхности головки для бимануальной

пальпации, которая возможна только при лапаротомном доступе. При эктопированной опухоли в области хвоста ПЖ также выполняется расширенная мобилизация. Чувствительность метода в исследованиях варьируется от 41,7% до 96,4%, в основном (94,7%) более 70% [64].

Интраоперационное УЗИ (ИОУЗИ)

По данным различных исследований чувствительность метода колеблется в диапазоне 62,5 – 100%. Некоторые авторы считают, что можно воздержаться от рутинной лучевой предоперационной диагностики в связи с высокой эффективностью данного метода. Более 76% исследований докладывают 90% чувствительность ИОУЗИ [64].

При комбинации интраоперационной пальпации и УЗИ успешность определения локализации достигает 83 – 98% [58].

Мониторинг уровня глюкозы крови

Этот метод полезен при множественных опухолях ПЖ. Если после удаления опухоли через 30 минут уровень глюкозы не увеличивается на 1,6 ммоль/л, значит есть другие инсулинпродуцирующие опухоли. Чувствительность метода варьируется в диапазоне 25,8 – 100 % [64].

При эффективном хирургическом лечении ОГ послеоперационное повышение уровня глюкозы сыворотки крови объясняется супрессией, атрофией и дегрануляцией оставшихся β -клеток ПЖ [79], а также гипергликемическими гормональными эффектами глюкагона, глюкокортикостероидов и гормонов роста в ближайшем послеоперационном периоде [23]. Было высказано предположение, что послеоперационная гипергликемия может быть использована в качестве маркера успешного удаления инсулинпродуцирующей опухоли или даже в качестве интраоперационного маркера для определения окончательного объема резекции ПЖ [85]. Однако другие исследователи подвергли сомнению его клиническую значимость, отметив, что у значительной части больных после резекции ПЖ наблюдается задержка повышения уровня глюкозы крови, что ограничивает его использование в качестве интраоперационного маркера [71]. На уровень глюкозы в крови также могут влиять многие другие факторы, такие как

анестезирующие средства и интраоперационная волевическая нагрузка, поэтому для наиболее точного определения нормализации гликемического состояния некоторые авторы используют определение уровня инсулина крови [71].

Дополнительные методы обследования

На поверхности нейроэндокринных опухолевых клеток имеются соматостатиновые трансмембранные рецепторы (somatostatin seven-transmembrane-domain receptor, SSTR). Существует шесть различных подтипов SSTR (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3, SSTR4, SSTR5). Подтипы SSTR2a и SSTR2b встречаются в большинстве НЭО. Это означает, что наиболее распространенными радиофармпрепаратами (РФП) при позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) для визуализации НЭО, с аффинитетом к данной группе рецепторов, являются ^{68}Ga -DOTA-TATE (DOTA-TATE, меченый галлием-68) и ^{68}Ga -DOTA-NOC (DOTA-NOC, меченый галлием-68).

ПЭТ/КТ с РФП, меченый галлием-68, входит в стандарты обследования больных с инсулиномами (Рекомендации национальной сети многопрофильных онкологических учреждений США, 2019 год), однако, в России данный РФП производится только в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова». Исследование с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) дешевле, однако чувствительность к НЭО низкая [103].

Диагностическая эффективность сцинтиграфии в настоящее время вызывает сомнения. Небольшое количество рецепторов к октреотиду на поверхности опухоли приводит к низкой чувствительности метода – не более 30-50%.

Дополнительно у всех пациентов с ОГ определяется уровень ионизированного кальция и паратиреоидного гормона, выполняется УЗИ щитовидной железы и МРТ головного мозга с целью исключения синдрома МЭН-1. Пациенты с подозрением на синдром Вермера сдают генетический анализ на предмет наследственного дефекта гена MEN1.

Обсуждение

Таким образом, предоперационная локализация инсулином преимущественно выполняется неинвазивными методами. УЗИ рекомендуется как первый шаг в диагностике ОГ, однако стоит учитывать высокую операторзависимость метода. МСКТ и/или МРТ с контрастированием являются стандартом в предоперационной диагностике, идентифицируя небольшие опухоли и метастазы. Кроме того, МСКТ используется для определения стадии заболевания. Zhu L. с соавторами сообщили о высокой эффективности (84%) при одновременном применении УЗИ и МСКТ. Однако общая чувствительность этих методов была низкой, особенно при опухолях меньше 2 см и у пациентов с избыточным весом [116]. Некоторые авторы из-за недостатков неинвазивных методов рекомендуют инвазивные исследования в предоперационном периоде, такие как ангиография с АСЗК, для повышения точности предоперационной диагностики инсулиномы, что не допускает «слепые» дистальные резекции и повторные операции. В современном протоколе поиска НЭО отмечают после применения МСКТ, МРТ, эндоУЗИ, ПЭТ/КТ с РФП меченый галлием-68, однако применение его на территории России ограничено в рамках одного центра [103].

Другие авторы считают, что предоперационная топическая диагностика «пустая трата времени». Они объясняют это тем, что несмотря на доступность и неинвазивность методов, результаты в некоторых исследованиях были разочаровывающими, особенно при опухолях меньше 2 см. Van Heerden с соавторами из клиники Мейо описали у 20 пациентов 38 отрицательных предоперационных лучевых исследований общей стоимостью 24 000 долларов [106]. Vinik A. с соавторами также отметили, что более 70% инсулином могут быть определены опытным хирургом во время операции и около 90% опухолей с помощью ИОУЗИ [108]. Однако, с другой стороны, есть исследования, где от 10% до 27% инсулином остаются незамеченными при осмотре и пальпации во время операции, если не проводилась предоперационная диагностика [64].

1.7. Хирургическое лечение

Верифицированный диагноз инсулиномы является абсолютным показанием к хирургическому лечению. Современная доктрина хирургического лечения инсулиномы заключается в стремлении к минимальной инвазивности и органосохранности. Впервые с таким заявлением выступил Roscoe Graham в 1929г., обосновывая данный объем уменьшением риска развития сахарного диабета в сравнении с традиционными резекциями ПЖ. Данное положение о органосохранности и миниинвазивности признается абсолютным большинством авторов и изложено в международных клинических рекомендациях [22, 48, 49, 54]. Предрасполагающими факторами для этого являются низкий потенциал злокачественности опухоли и ее небольшой размер у большинства больных. Доказано, что объем вмешательства (энуклеация или резекция паренхимы ПЖ), статистически значимо не влияют на прогноз заболевания. В то время как значимыми факторами являются инвазия опухоли в лимфатические и кровеносные сосуды, метастатическое поражение лимфатических узлов [69].

При поверхностном расположении инсулиномы и отсутствии ее прилегания к панкреатическому протоку операцией выбора является энуклеация без лимфаденэктомии [27, 34, 50, 99, 115]. В исследовании с 1950 по 1995 г. А. Milana с соавторами при энуклеации получен наименьший процент осложнений (35%) по сравнению с частичной (60%) или субтотальной резекцией ПЖ (80%) [65]. Обычно лимфадэнэктомия не выполняется [27, 55, 115].

Показанием к резекционным операциям с обязательной лимфоаденэктомией служит прилегание опухоли к панкреатическому протоку, расположение в глубине паренхимы, а также указания на ее высокий потенциал злокачественности (размер опухоли более 25 мм и ее неровный контур, гипо- или изоденсное контрастирование при МСКТ, увеличение регионарных лимфатических узлов) [48, 49, 54].

Предпочтение должно быть отдано лапароскопическому или робот-ассистированному способу выполнения операции. Предпосылками для этого служат отсутствие перифокальной воспалительной и опухолевой инфильтрации,

возможность отказаться от лимфоаденэктомии, что существенно облегчает выполнение операции [29]. В мета-анализах 2014 года Su P. с соавторами и Dymousis A. с соавторами, включившем 8 и 7 наблюдательных исследований, показано преимущество лапароскопического доступа по сравнению с лапаротомным доступом, за счет меньшей продолжительности пребывания в стационаре при одинаковом уровне послеоперационных осложнений и летальности [31, 94]. Независимо от оперативного доступа и максимального стремления к минимизации травмы поджелудочной железы, риск развития послеоперационного панкреатита и специфических осложнений (панкреатического свища, аррозионного кровотечения) у данной категории пациентов чрезвычайно высок [8]. Связано это с тем, что инсулиномы, как правило, не приводят к панкреатической гипертензии и склерозированию паренхимы ПЖ, в результате внешнесекреторная активность ПЖ остается высокой.

Незидиобластоз, является заболеванием, которое диагностируется методом исключения. Наличие патологических изменений можно заподозрить только по косвенным признакам (диспропорциональное увеличение отделов поджелудочной железы в сочетании со смазанностью структуры и признаками повышенной васкуляризации измененных отделов железы). Операцией выбора является корпорокаудальная резекция поджелудочной железы в объеме 70-80% объема органа. Диагноз незидиобластоза устанавливается только после гистологического и иммуногистохимического исследования [9].

При МЭН-1 с множественным характером поражения ПЖ операцией выбора является дистальная резекция с энуклеацией опухоли головки ПЖ (операция Томпсона). Раньше считали, что при МЭН-1 единственным объемом операции является тотальная панкреатэктомия, в связи с высоким риском поражения всех бета-клеток [26, 62]. Однако в последнее время хирургами выполняется альтернативный вариант - энуклеация всех инсулином ПЖ. Частота рецидивов гипогликемии в послеоперационном периоде после 20 лет наблюдений 3-7% при спорадических инсулиномах и 21% у пациентов с синдромом МЭН-1 [37, 48, 107].

Инсулинома не обладает экспансивным периферическим ростом, не приводит к панкреатической гипертензии и склерозированию паренхимы поджелудочной железы, поэтому оперировать при таких характеристиках паренхимы поджелудочной железы довольно сложно и связано с высоким риском развития послеоперационных осложнений, таких как панкреатит, панкреонекроз, панкреатические свищи, аррозионные кровотечения. Поэтому в настоящее время разрабатываются оптимальные решения об объеме оперативного вмешательства с уменьшением их инвазивности. К данным методикам относятся термическая абляция (криодеструкция, радиочастотная, микроволновая, лазерная и ультразвуковая абляции), необратимая электропорация, фотодинамическая терапия, CyberKnife (кибер-нож) и химический вариант деструкции этанолом. При литературном обзоре по тематике применения физических миниинвазивных методов при заболеваниях поджелудочной железы обнаружено не более 200 статей с 1964 года. При анализе полученных данных выявлено отсутствие четкого алгоритма использования миниинвазивных физических методов лечения инсулином ПЖ из-за отсутствия рандомизированных, контролируемых исследований [4, 32].

1.8. Послеоперационные осложнения

При поражении нейроэндокринной опухолью паренхима ПЖ остается «мягкой» и неизменной. Соответственно у данной когорты больных более высокий риск развития послеоперационных осложнений, нежели при выполнении аналогичных операций у пациентов с склерозированной паренхимой ПЖ.

Увеличивают риски развития послеоперационных осложнений и летальности следующие факторы:

- отсутствие точной топической диагностики опухоли до операции;
- расположение инсулиномы вблизи панкреатического протока или сосудов;
- отсутствие ИОУЗИ;
- сопутствующее выраженное абдоминальное ожирение.

Первые три фактора приводят к неоправданно широкой ревизии и впоследствии к травме ПЖ, что повышает риск возникновения послеоперационного панкреатита. Ожирение является тяжелым сопутствующим осложнением ОГ, которое затрудняет реабилитацию.

Европейская ассоциация эндоскопической хирургии утверждает, что робот-ассистированная (РА) или лапароскопически-ассистированная (ЛА) энуклеация опухоли ПЖ сопровождается меньшей продолжительностью операции, интраоперационной кровопотерей, послеоперационной болью в отличие от выполнения энуклеации открытым доступом [101].

Jin J.B. с соавторами описывают снижение продолжительности операции при РА энуклеации НЭО ПЖ без конверсий. Интраоперационная кровопотеря также снизилась при РА доступе, но разница была клинически не значимой [51].

Shi Y. с соавторами применяют РА энуклеации при расположении опухоли не менее 2 мм от панкреатического протока. Расстояние опухоли от протока измеряется с помощью МРТ [91]. Средний размер опухоли составил 23 мм. Результаты после РА энуклеации продемонстрировали снижение интраоперационной кровопотери и продолжительности операции по сравнению с открытым доступом. Разницы частоты летальности и послеоперационных осложнений, в том числе панкреатических свищей не наблюдалось. Однако послеоперационного сахарного диабета и панкреатической экзокринной недостаточности в группе прооперированных РА способом не было. Схожие результаты получены после энуклеации опухолей менее 1 см диаметром, расположенных в теле или хвосте ПЖ [94].

Панкреатические свищи являются частым осложнением после энуклеаций НЭО ПЖ. Однофакторный анализ Jin J.B. с соавторами отметил две важные корреляции, которые влияют на развитие послеоперационных панкреатических свищей: расстояние между опухолью и панкреатическим протоком, а также продолжительность операции [51].

Tian F. с соавторами провел ретроспективный анализ данных 60 пациентов, которым была выполнена РА энуклеация НЭО ПЖ менее 2 см диаметром на

расстоянии ≥ 2 мм от панкреатического протока. В результате при сравнении с 187 энуклеациями, выполненными традиционным доступом, значительной разницы в частоте НПС в зависимости от оперативного доступа выявлено не было (17% Тр и 10% РА) [102].

Миниинвазивные методы являются предпочтительными для выполнения энуклеаций опухолей ПЖ. При выборе миниинвазивных методов учитываются анатомические ориентиры по данным лучевых методов диагностики, такие как расположение опухоли относительно значимых структур – панкреатического протока, гастродуоденальной артерии, желчного протока, воротной вены [77].

Veger H.G. с соавторами при систематическом обзоре органосберегающих операций при доброкачественных опухолях ПЖ оценил 25 исследований об энуклеациях (838 пациентов), 38 – о центральных панкреатэктомиях (912 пациентов) и 23 – о дуоденумсохраняющих тотальных/частичных резекциях головки ПЖ (431 пациентов). На основании проанализированных данных авторы пришли к заключению, что органосберегающие операции ассоциированы с низким риском развития послеоперационных осложнений, с низкой госпитальной летальностью и с сохранением внешнесекреторной панкреатической функции [17].

Частота развития послеоперационных осложнений у пациентов после органосберегающих операций составляет от 10-57% [17, 86], после традиционных резекций ПЖ – 20-70% [104]. Наиболее частым послеоперационным осложнением являются панкреатические свищи с частотой развития от 3 до 60%.

В систематическом анализе Mehrabi A. с соавторами 2014 года было рассмотрено 114 статей, включающей 6222 больных с инсулиномами. Количество осложнений после открытой и ЛА операцией была существенно не различимо 35,4% и 32,8%. Панкреатические свищи были наиболее частым осложнением и составляли 14,6% и 7,2%, соответственно. Летальность была только в группе с открытым доступом и составила 3,7% (пациенты со злокачественной инсулиномой с метастатическими поражениями органов) [64].

Контрольные наблюдения у пациентов с синдромом ОГ, обусловленного спорадической инсулиномой, проводятся спустя полгода, а также при рецидивах

гипогликемии. Пациенты с синдромом МЭН-1 находятся пожизненно на учете у эндокринолога и проходят ежегодные обследования. Рецидив гипогликемии возникает не более чем в 9%. А пятилетняя выживаемость достигает 94% [84].

В последнее время набирает популярность оценка качества жизни больных после оперативных вмешательств.

В 2013 году исследователи из Германии опубликовали данные об отдаленных результатах после операций на ПЖ. Всего 174 пациента опрошено до операции, 133 больных спустя 3 месяца и 83 больных через 2 года. Авторы акцентируют внимание на том, что точная топическая диагностика опухоли и минимальный объем операции были ведущими факторами для улучшения КЖ больных [18].

1.9. Оценка отдаленных результатов лечения пациентов

В настоящий момент, при поисковом запросе в базе pubmed MeSH “insulinoma” and “quality of life” нет исследований, которые описывают качество жизни пациентов с ОГ после хирургического лечения.

История изучения качества жизни (КЖ) в медицине начинается с 1947 года после публикации «Клиническая оценка химиотерапии при раке» Karnovsky D. с соавторами. В ней он впервые описал и обратил внимание на необходимость оценки психологических и социальных последствия болезни, не ограничиваясь лишь медицинскими показателями [53]. Эта работа стала отправной точкой для всестороннего изучения больного и его КЖ.

По мнению ВОЗ (1996) КЖ – «это индивидуальное соотношение положения в жизни общества в контексте культуры и систем ценности этого общества с целями данного индивидуума, его планами, возможностями и степенью общего неустройства» [114].

В современной медицине часто используется термин «качество жизни, связанное со здоровьем» (Health-related quality of life), обозначающее оценку параметров, ассоциированных и не ассоциированных с заболеванием, и позволяющие дифференцированно определить влияние болезни и лечения на

психологическое и эмоциональное состояние больного и его социальный статус [10].

Основные инструменты для изучения КЖ – это стандартизированные опросники, которые должны обладать такими характеристиками как:

- надежность (reliability) – это способность опросника давать постоянные и точные измерения;
- валидность (validity) – способность опросника измерять ту основную характеристику, которая в нем заложена;
- чувствительность (sensitivity to change) – способность опросника давать достоверные изменения баллов КЖ в соответствии с изменениями в состоянии респондента (например, в процессе лечения) [6].

Исходя из данных характеристик, а также с учётом доступности изложенных вопросов и краткости опросника, нами была выбрана краткая форма оценки здоровья MOS – SF-36 (Medical Outcomes Study-short form).

Опросник SF-36 – это неспецифический опросник оценки КЖ пациента. Ее автором является John E. Ware [110]. В 1999 г. российскими исследователями Межнационального центра исследования качества жизни (МЦИКЖ, г.Санкт-Петербург) была создана русскоязычная версия опросника SF-36, которая была использована для изучения КЖ 2114 жителей Санкт-Петербурга. Российская версия опросника SF-36 обладает надежными психометрическими свойствами и является применимой для проведения популяционных исследований в России.

В опроснике SF-36, версии 2 всего 8 шкал: физическое функционирование — Physical Functioning (PF), ролевое физическое функционирование — Role Physical (RP), шкала боли — Bodily Pain (BP), общее состояние здоровья — General Health (GH), шкала жизнеспособности — Vitality (VT), шкала социального функционирования — Social Functioning (SF), ролевое эмоциональное функционирование — Role Emotional (RE), психологическое здоровье - Mental Health (MH). Для всех шкал при полном отсутствии ограничений или нарушений здоровья максимальное значение было равно 100. Чем выше был показатель по каждой шкале, тем лучше было КЖ по этому параметру.

Также в данной работе был использован опросник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), который разработан отделом изучения КЖ в ASTRA Hassle (автор – I. Wiklund, 1998) и используется для оценки КЖ больных желудочно-кишечными заболеваниями. Русскоязычная версия опросника GSRS была создана также исследователями Межнародного Центра исследования качества жизни (МЦИКЖ, г. Санкт-Петербург) в 1998 г. Она была апробирована при изучении КЖ 2000 жителей Санкт-Петербурга. Российская версия специального гастроэнтерологического опросника GSRS является надежной, валидной и чувствительной. Она может быть использована при проведении популяционных исследований КЖ в гастроэнтерологии у жителей России [2].

Данный опросник включает в себя 15 пунктов, которые преобразуются в 5 шкал: абдоминальная боль, рефлюкс-синдром, диарейный синдром, диспептический синдром, синдром запоров и шкалу суммарного измерения.

Проанализировав литературные данные по проблеме диагностики и выбора тактики хирургического лечения больных ОГ опухолевого генеза, стоит обратить внимание на отсутствие единого алгоритма ведения данной группы пациентов. Также в настоящее время нет работ, посвященных стандартизированной оценке отдаленных результатов хирургического лечения больных ОГ опухолевого генеза. Эти факты подтверждают необходимость и актуальность проводимых в этом направлении исследований.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Планирование и дизайн исследования

Основу работы составило ретроспективное и проспективное исследование с анализом ранних и отдаленных результатов лечения 64 больных органическим гиперинсулинизмом (ОГ) опухолевого генеза. Эти пациенты находились на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» в период с 2010 по 2017 г. и находятся под амбулаторным наблюдением.

Исследование проводилось в 2 этапа.

1 этап

Сбор предоперационных данных для верификации диагноза с оценкой чувствительности методов топической диагностики. Анализ ранних результатов оперативного лечения ОГ опухолевого генеза традиционным (Тр), робот-ассистированным (РА) и лапароскопически-ассистированным (ЛА) способами в зависимости от локализации инсулиномы. Анализ результатов органосберегающих операции по сравнению с резекционными вмешательствами.

Создана база данных на основе программы Microsoft Excel. Внесены сведения по 64 больным, включающие информацию по более чем 120 клинико-морфологическим параметрам.

2 этап

Через полгода после оперативного лечения проведена оценка отдаленных результатов с помощью опросников качества жизни Short Form Medical Outcomes Study (SF-36) [110], версии 2 и гастроэнтерологического опросника

Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) [2]. Данный период времени считается оптимальным для выявления рецидива ОГ [18, 44, 105].

2.2. Статистическая обработка

Для анализа материала исследования использовались статистические методы для ненормального распределения данных: медиана, интерквартильный промежуток (квартиль 25; квартиль 75). С учетом наличия трех групп пациентов для обработки количественных показателей был использован ранговый критерий Краскела-Уоллиса, однофакторный дисперсионный анализ. Для качественных данных применялся точный критерий Фишера, критерий хи-квадрат (произвольная таблица). При сравнении двух групп для анализа количественных параметров использован критерий Уилкоксона-Манна-Уитни. Оценка статистической значимости результатов проводилась с 5% уровнем значимости (максимально приемлемой вероятностью отвергнуть верную нулевую гипотезу $\alpha=0,05$). Вычисления проводились в программе SPSS version 22.0 software (SPSS, Inc., Chicago, IL).

2.3. Общая характеристика обследованных больных

Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали женщины – 45 (70,3%), мужчин было 19 (29,7%). Возраст больных на момент установления диагноза варьировал от 18 до 68 лет, в среднем составил $46,1 \pm 12,9$. Возрастной анализ больных ОГ опухолевого генеза приведен в Таблице 2.

Таблица 2 - Распределение больных ОГ опухолевого генеза по возрасту

Возраст	До 20 лет	21-30	31-40	41-50	51-60	Старше 61 года
Количество больных (n)	2 (3%)	9 (14%)	17 (27%)	17 (27%)	13 (20%)	6 (9%)

Согласно представленным данным, большинство пациентов были трудоспособного возраста, а пик заболеваемости приходится на возрастной интервал 31-60 лет.

В Таблице 3 представлена локализация инсулином в поджелудочной железе.

Таблица 3 - Локализация инсулином в поджелудочной железе

Локализация опухоли в ПЖ	Абсолютная частота	%	
Дорсальный отдел головки ПЖ	15	18,75%	В головке ПЖ: 45%
Крючковидный отросток ПЖ	21	26,25%	
Перешеек ПЖ	6	7,5%	
Тело ПЖ	20	25%	
Хвост ПЖ	17	21,25%	
Внеорганный рост инсулиномы	1	1,25%	
	Всего: 80 опухолей у 64 больных		
	Множественное поражение ПЖ у 7 больных		

Согласно представленным данным, наиболее часто опухоль локализовалась в головке ПЖ, с одинаковой частотой - в теле и хвосте, реже - в перешейке ПЖ. Стоит отметить, что опухоль в головке ПЖ чаще всего локализовалась в крючковидной отростке ПЖ.

У 42 (65%) больных ОГ обусловлен инсулиномой солитарного характера. В 18 (28%) случаях опухоли развились в рамках синдрома МЭН-1, при этом у 7 (11%) пациентов выявлено множественное поражение инсулинпродуцирующими опухолями ПЖ. Сочетание инсулиномы с незидиобластом у 4 (7%) больных (Таблица 4).

Таблица 4 - Заболевания, приведшие к органическому гиперинсулинизму (n = 64)

Спорадическая солитарная инсулинома (n=42)	Grade1	33
	Grade2	9
Синдром МЭН-1 (n=18)	Солитарные	12
	Множественные	7
	Grade1	15
	Grade2	4
	Наличие отдаленных метастазов	1
Инсулинома (спорадическая) + незидиобластом (n=4)	Grade1	3
	Grade2	1

Наблюдались у неврологов и психиатров по месту жительства 31 пациент (48%). Среднее время верификации этиологии гипогликемического состояния 4 года [3 года; 9,5 лет]. Наиболее длительный период наблюдения составил 32 года. В первый год заболевания правильный диагноз установлен лишь у 14 (21%) больных.

У 25% (16) пациентов наблюдалось повышение гормональных показателей крови: тиреотропного гормона, паратиреоидного гормона, пролактина, гастрин, кортизола. Круглосуточный мониторинг и коррекция уровня глюкозы крови на дооперационном этапе проводились всем больным.

У 44 больных (68,7%) были сопутствующие заболевания (кардиологические, гастроэнтерологические, урологические и др.).

2.4. Методы исследования

На дооперационном этапе выполнялось комплексное лабораторное и лучевое обследование.

При поступлении у всех больных регистрировался рост, вес, индекс массы тела (ИМТ). Пациенты поступали с результатами 72-часовой голодовой пробы. 44 пациента поступили по направлению из «Эндокринологического научного центра».

Клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимические и гормональные исследования выполнялись унифицированным методом в клинко-диагностической лаборатории «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» (руководитель – д.б.н. В.С.Демидова).

Концентрацию глюкозы плазмы (ммоль/л) стационарным больным определяли в центральной лаборатории института гексокиназным методом в плазме крови на приборе ILab650 фирмы «Instrumentation Laboratory». В экспресс-лаборатории института определяли уровень глюкозы плазмы крови прибором Stat Strip Express, США. Взятие капиллярной крови для определения глюкозы (гликемический профиль) в раннем послеоперационном периоде в реанимационном отделении проводили по следующему графику: в 12, 15, 18, 22, 6 и в 9 часов, в хирургическом отделении: 6, 9, 13, 18 и в 22 часа.

Определение уровня ионизированного кальция и паратиреоидного гормона, УЗИ щитовидной железы и МРТ головного мозга с целью исключения синдрома МЭН-1 выполнено всем пациентам.

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) было сделано всем больным в различных медицинских учреждениях, в «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» исследование было выполнено повторно 47 больным (73%). Учитывая высокую операторозависимость этого метода диагностики, анализу подвергнуты только собственные результаты. Исследование выполняли на аппаратах экспертного класса с применением стандартных режимов (В-режим, режим цветового и энергетического доплеровского картирования (ЦДК и ЭДК), спектральный анализ кровотока).

МСКТ проведена всем больным с обязательным контрастированием по стандартному протоколу в нативную, артериальную, венозную и отсроченную фазы. Для контрастного усиления использовались неионные рентгеноконтрастные препараты в объеме 70-100 мл (в зависимости от массы тела пациента) при концентрации йода 300-370 мг/мл. Скорость введения контрастного вещества составляла 3-4 мл/сек. Для получения артериальной фазы контрастного усиления задержка сканирования составляла 10-12 секунд от момента достижения пороговой плотности 100-110 НУ в просвете аорты на уровне диафрагмы. Венозная фаза выполнялась на 40 секунде, отсроченная – на 6 минуте.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости выполнена 53 больным (83%). В протокол сканирования включались T1- и T2-взвешенные последовательности без подавления и с подавлением сигнала от жира, DWI с последующим построением карт ADC. Все программы выполнялись с триггерной синхронизацией с дыханием, за исключением T1 с подавлением сигнала от жира (TRIVE), которая делалась на задержке дыхания.

Эндоскопическое УЗИ (эндоУЗИ) произведено для уточнения диагноза 21 пациентам (33%) электронным эхоэндоскопом с радиальным датчиком во всех доступных режимах с обязательным исследованием сосудистого рисунка опухоли в режиме ЦДК и ЭДК. Исследование выполнено д.м.н. Е.Н. Солодиной.

Интраоперационное УЗИ (ИОУЗИ) с целью окончательной локализации опухоли и исключения дополнительных новообразований поджелудочной железы

выполнено 42 (65%) пациентам. Исследование проводили высокочастотными датчиками (I-образным или лапароскопическим) с меняющейся частотой сканирования более 10 МГц. Осматривали все отделы железы в В-режиме с прицельным исследованием подозрительных на наличие опухоли участков. Уточнение и подтверждение выявленных изменений делали в режиме ЦДК. Ультразвуковой контрастный препарат «Соновью» в дозировке 2,5 мл был использован у 2 пациентов.

Ангиография с артериально-стимулированным забором крови (АСЗК) для подтверждения панкреатогенного характера гиперинсулинизма и окончательной предоперационной топической диагностики выполнена 47 (73%) больным. АСЗК проводится в условиях рентгеноперационной. Под комбинированной анестезией пунктируется и катетеризируется правая общая бедренная артерия и правая общая бедренная вена. Катетер устанавливается в правой печеночной вене. Из правой печеночной вены производится контрольный забор крови. Вторым катетер устанавливается в чревный ствол, поочередно проводится катетеризация и ангиография гастродуоденальной артерии, дистального и проксимального отдела селезеночной артерии и чревного ствола. Через каждую из указанных артерий производится контрольный забор крови с последующей стимуляцией раствором глюконата кальция 1% 5мл и забором крови из печеночной вены через 30, 60, 120 сек. Также катетеризируется верхняя брыжеечная артерия, выполняется ангиография. Производится стимуляция раствором глюконата кальция 1% 5мл, после введения которого через 30, 60, 120 сек производится контрольный забор крови из правой печеночной вены. В лабораторных условиях производится определение 3 параметров – уровень глюкозы, инсулина, с-пептида во всех образцах крови. Достоверным признаком наличия инсулинпродуцирующей опухоли или микроаденоматоза считается повышение уровня инсулина после стимуляции раствором кальция соответствующей зоны поджелудочной железы, более чем в два раза в сравнении с контрольным образцом до стимуляции. Независимо от размера опухоли.

В Таблице 5 представлено количество проведенных исследований.

Таблица 5 - Количество проведенных инструментальных исследований

Название исследования	Количество проведенных исследований	%
УЗИ	47	73%
МСКТ	64	100%
МРТ	53	83%
ЭндоУЗИ	21	33%
ИОУЗИ	42	65%
АСЗК	47	73%

Пациенты были оперированы традиционным (Тр), робот-ассистированным (РА) и лапароскопически-ассистированными (ЛА) способами, выполнялись органосберегающие и резекционные операции.

Во всех наблюдениях проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследования с целью уточнения биологического потенциала и «гормонального профиля» операционного материала.

Для оценки отдаленных результатов хирургического лечения использовался опросник для оценки качества жизни SF-36, версии 2 и гастроэнтерологический опросник GSRS.

ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОРГАНИЧЕСКОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА

3.1. Результаты клинико-лабораторной диагностики ОГ опухолевого генеза

Клиническая картина у всех пациентов была ярко выраженной и подтверждена триадой Уиппла.

Клинические проявления сгруппированы в две группы – адренергические и нейрогликопенические симптомы (Таблица 6).

Таблица 6 - Клинические проявления ОГ

Симптомы	Абсолютное число	%
<i>Адренергические</i>		
Слабость	61	95%
Чувство голода	43	67%
Чувство страха	58	90%
Тремор	19	29%
Повышенная потливость	26	40%
Тахикардия	28	43%
Тошнота	11	17%
<i>Нейрогликопенические</i>		
Сонливость	32	50%
Снижение памяти	41	64%
Потеря сознания	47	73%

Симптомы	Абсолютное число	%
Дезориентация в пространстве	25	39%
Ухудшение зрения	24	37%
Раздражительность	10	15%
Психическая заторможенность	22	34%
Судороги	18	28%

Потеря сознания во время приступа гипогликемии зафиксирована у 47 (73%) пациентов с предшествующей сонливостью и дезориентацией в пространстве. Наиболее частыми проявлениями ОГ были слабость, чувство страха не проснуться утром от гипогликемии, что вынуждало больных просыпаться по ночам для приема пищи и в течение дня часто употреблять высокоуглеводную пищу. В связи с этим многие пациенты были с алиментарным ожирением.

Средний вес до операции составил $89,8 \pm 21,3$ кг, средний ИМТ до операции 31,18 (26,5; 36,5). У 46 (76%) больных с инсулиномой было ожирение 1-3 степени, более 40% из них были с ожирением 3 степени. После операции средний вес статистически достоверно снизился до $74,3 \pm 15,4$ кг и ИМТ - 27,4 (21,1; 30,2) (Таблица 7). Стоит отметить, что 26% пациентов теряли от 7-10 кг за первую неделю после операции на фоне нормализации гликемического состояния.

Таблица 7 - Вес и ИМТ у больных ОГ

	До операции	После операции	Значение p
Вес (кг)	$89,8 \pm 21,3$	$74,3 \pm 15,4$	$p \leq 0.01$
ИМТ (кг/м ²)	31,18 (26,5; 36,5)	27,4 (21,1; 30,2)	$p \leq 0.01$

Только у 50 пациентов (78%) проведена «проба 72-часовым голоданием». У всех получен положительный результат. Остальные 14 (22%) больных ОГ поступили без результатов «голодовой пробы», это связано с тяжелой гипогликемией, требующей непрерывного введения раствора глюкозы. У данной когорты больных с длительным гипогликемическим анамнезом уровень глюкозы крови без «голодовой пробы» варьировался в пределах 0,8 – 1,7 ммоль/л.

Результаты «72-часовой голодовой пробы»: средний уровень глюкозы крови в момент приступа ОГ составил 1,5 ммоль/л (1,2; 1,8), уровень инсулина – 27,2 мкЕд/мл (11,4; 73,2), уровень С-пептида – 4,33 нг/мл (2,7; 7,8) (Таблица 8).

Таблица 8 - Лабораторные показатели крови больных ОГ

Показатель крови	Во время приступа	Референсные значения
Глюкоза	1,5 (1,2; 1,8)	3,1-6,1 ммоль/л
Инсулин	27,2 (11,4; 73,2)	3-10,4 мкЕд/мл
С-пептид	4,33 (2,7; 7,8)	0,78-1,89 нг/мл
Индекс инсулин/глюкоза	0,82 (0,52; 1,6)	<0,4

Также на лечении находились пациенты с сочетанием разных типов нейроэндокринных опухолей ПЖ. У одной пациентки встретилось редкое сочетание ОГ и синдрома Золлингера-Эллисона. У 4 больных инсулиномы обнаружены на фоне диффузного поражения паренхимы ПЖ незидиобластом. У 6 больных наряду с инсулинпродуцирующей опухолью были выявлены нефункционирующие НЭО ПЖ.

3.2. Методы топической диагностики

Лучевые методы диагностики

Первоначальным методом топической диагностики в большинстве наблюдений было трансабдоминальное УЗИ брюшной полости. Мы учитывали только исследования, выполненные в условиях нашего стационара у 47 больных. У 29 (61%) больных опухоль обнаружена при УЗИ. Стоит отметить, что пациенты часто поступали с верифицированным диагнозом или УЗИ проводилось после МСКТ. Типичные ультразвуковые признаки инсулином (однородность структуры, гипо- или изоэхогенность, гиперваскулярность, четкость и ровность контуров) выявлены у 20 (42%) пациентов (Рисунок 1). Результаты исследования расценены как сомнительные у 9 (19%) больных, так как выявленные изменения трактовались неоднозначно. Опухоль не была обнаружена у 18 (39%) больных. Причинами ложноотрицательных результатов были: размер опухоли менее 1 см, интрапаренхиматозное расположение, локализация опухоли в дистальных отделах ПЖ, избыточное развитие подкожно-жировой клетчатки у пациентов. При незидиобластозе были выявлены диффузные изменения ткани поджелудочной железы.

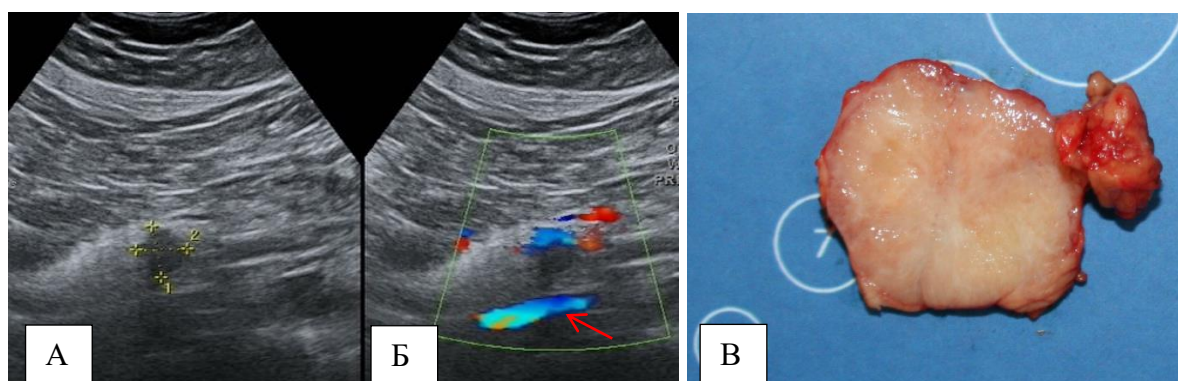


Рисунок 1 - Сканы УЗИ в В-режиме (А) и в режиме ЦДК (Б). В проекции головки/крючковидного отростка ПЖ определяется гипоэхогенная опухоль размерами 19 x 17 мм (отмечена пунктирной линией), прилежит к верхней брыжеечной вене (отмечена красной стрелкой); В - макропрепарат удаленной инсулиномы

МСКТ позволила выявить опухоль у 55 (86%) пациентов. Характерные для высокодифференцированной опухоли Grade 1 рентгенологические признаки обнаружены у 45 (70%) больных [3] (Рисунок 2А):

- гиперденсивность паренхимы опухоли в артериальную фазу контрастного усиления;
- четкость контуров;
- однородность структуры.

Для опухолей с более низкой степенью дифференцировки клеток характерные рентгенологические признаки отмечены у 10 (16%) больных (Рисунок 2Б):

- изоденсная или гиподенсная в артериальную фазу контрастного усиления опухоль;
- нечетким контуром;
- неоднородной структуры.

Опухоль не удалось обнаружить у 9 (14%) больных. Лучевая диагностика незидиобластоза вследствие отсутствия прямых достоверных рентгенологических маркеров строилась на выявлении косвенных признаков, в частности увеличения объема всей железы или ее сегмента с признаками диффузной гиперваскуляризации (отмечено у 3 больных).

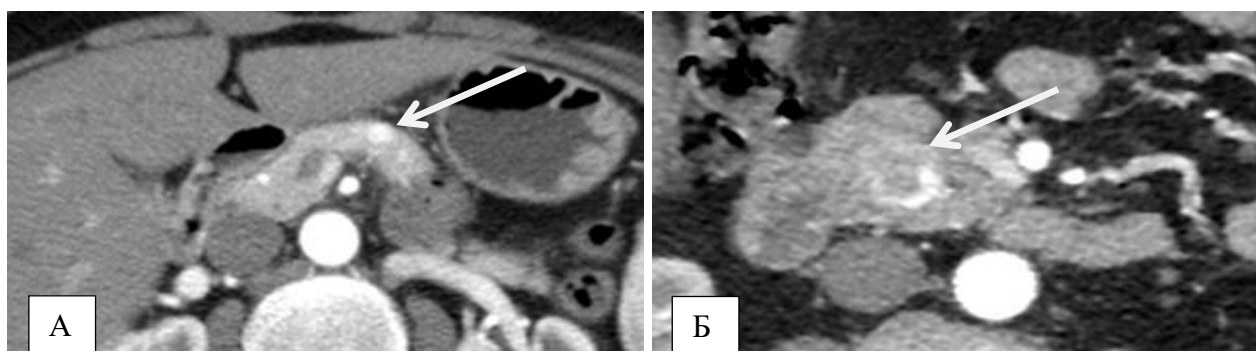


Рисунок 2 - Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, на сканах артериальная фаза. А - гиперваскулярное образование с четкими контурами, однородной структуры –

опухоль Grade 1; Б - изоденное образование с нечетким, неровными контурами, неоднородной структуры – опухоль Grade 2

У 47 (88%) больных инсулинома обнаружена по данным МРТ, в том числе у 5 с отрицательным результатом предшествовавшей МСКТ. У оставшихся 4 больных, у которых ни при МСКТ, ни при МРТ не удалось обнаружить опухоль, опухоль обнаружена в результате эндоУЗИ и ангиографии с АСЗК. При незидиобластозе в 3 случаях было выявлено диффузное увеличение объема железы в сочетании с неоднородностью структуры. На Рисунке 3 представлены исследования одного пациента с ОГ опухолевого генеза.

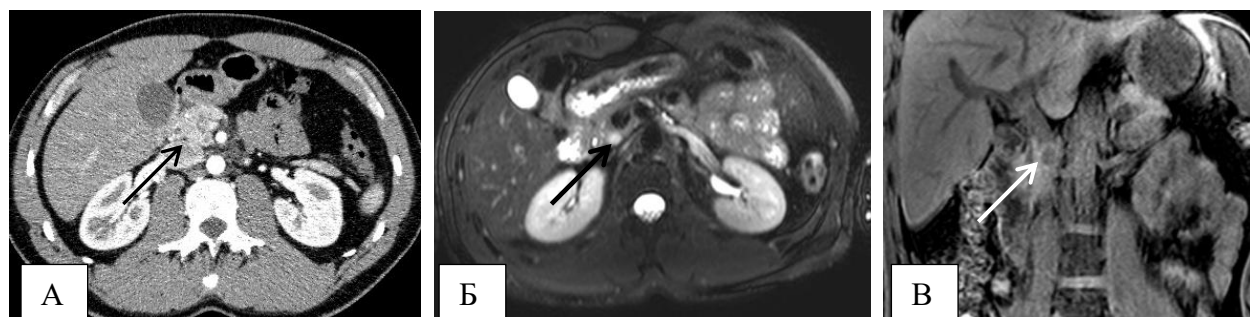


Рисунок 3 - А – МСКТ в артериальную фазу, четко очерченных участков патологической плотности или патологического контрастирования в поджелудочной железе не выявлено (стрелкой указана область локализации опухоли). Б - МРТ в режиме DWI; В – скан МРТ в режиме TRIVE; по данным МРТ округлая солидная опухоль с четкими контурами (отмечена стрелкой) обнаружена в крючковидном отростке головки ПЖ.

ЭндоУЗИ подтвердило наличие гипоэхогенных опухолей в 18 (85%) наблюдениях. Опухоли выглядели как гипоэхогенные образования с усиленной васкуляризацией. При эндоУЗИ важной особенностью является возможность определения взаимосвязи опухоли с панкреатическим протоком и селезеночными сосудами (Рисунок 4).

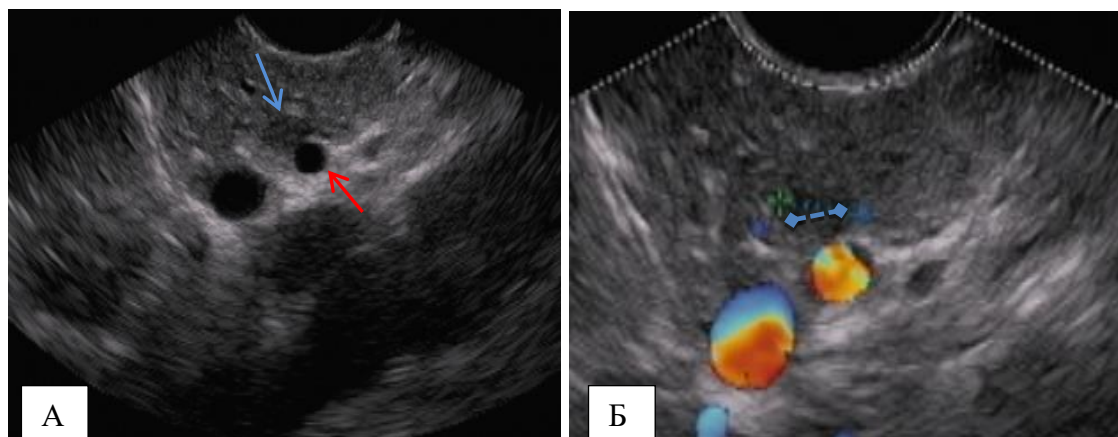


Рисунок 4 - ЭндоУЗИ тела ПЖ в В-режиме (А) и в режиме ЦДК (Б). Опухоль расположена по задней поверхности ПЖ (отмечена синей стрелкой) и интимно прилежит к селезеночной артерии (отмечена красной стрелкой). Б - опухоль отмечена пунктирной линией, под ней селезеночная артерия и вена.

В таблице 9 приведена характеристика локализации опухоли при эндоУЗИ.

Таблица 9 - Характеристика локализации опухоли при эндоУЗИ

	Минимальное расстояние от границы опухоли до ПП, мм	Средний размер опухоли, мм	Интимное расположение с магистральными сосудами	Передняя поверхность ПЖ	Задняя поверхность ПЖ
ЭндоУЗИ (n-18)	3,5 (2,75; 5,25)	13,5 (11,25; 16)	5	1	4

По данным ИОУЗИ у 42 (83%) пациентов с инсулиномами удалось обнаружить и точно локализовать опухоль в поджелудочной железе. При этом у 5 (7,8%) больных опухоль не была обнаружена до операции ни одним из методов дооперационной диагностики. Имевшуюся опухоль не удалось выявить у 2 больных, что в последующем потребовало повторной операции. Незидиобластоз при ИОУЗИ у 4 (6,25%) больных проявил себя множественными гипоэхогенными зонами с нечеткими контурами и умеренной васкуляризацией во всех отделах железы. ИОУЗИ с контрастным усилением выполнено у 2 больных вовремя

робот-ассистированных операций для выявления слабо васкуляризированных изоэхогенных опухолей.

Во всех случаях АСЗК подтвердил панкреатогенный характер гиперинсулярной гипогликемии, а у 31 (66%) больных по данным ангиографии позволил определить точное расположение опухоли (Рисунок 5).

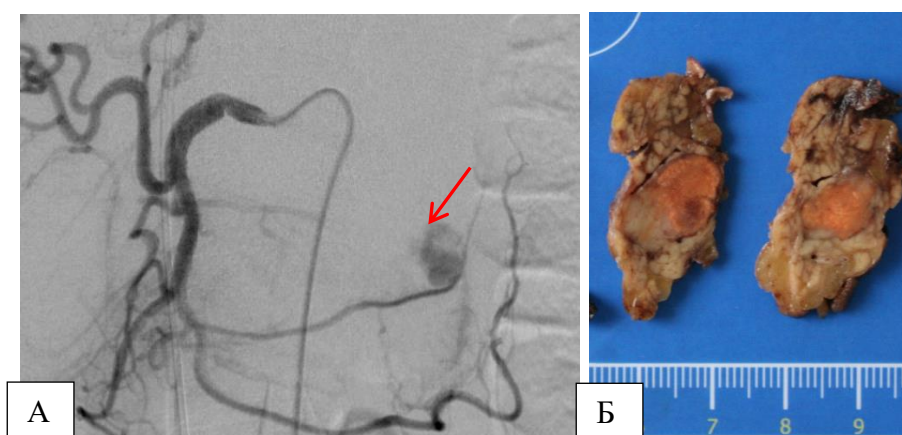


Рисунок 5 - А - ангиограмма во время контрастирования общей печеночной артерии, в бассейне ветви желудочно-двенадцатиперстной артерии идущей к хвосту ПЖ контрастируется гиперваскулярное образование овоидной формы - инсулинома (отмечена стрелкой); Б - макропрепарат данной опухоли.

Сравнили чувствительность ангиографии при проведении АСЗК в зависимости от размеров опухоли (Таблица 10) и ее локализации (Таблица 11).

Таблица 10 - Чувствительность ангиографии в зависимости от размера опухоли

Размер опухоли	<1 см	1-2 см	>2 см	Итого	Значение p
Количество	8	28	11	47	
Обнаружение опухоли при ангиографии	2 (25%)	18 (64%)	11 (100%)	31 (66%)	0.003

При анализе данных ангиографических исследований статистически достоверно ($p=0.003$) доказана прямая корреляция между увеличением размеров опухоли и ее выявляемостью.

Таблица 11 - Чувствительность ангиографии в зависимости от локализации опухоли

Расположение опухоли	Дорсальный отдел головки (n-7)	Вентральный отдел головки (n-14)	Перешеек (n-3)	Тело (n-11)	Хвост (n-12)	p
Выявление опухоли при ангиографии	6 (85%)	11 (78%)	1 (33%)	4 (36%)	6 (50%)	0.097

По данным ангиографического исследования опухоли расположенные в проксимальных отделах ПЖ выявляются чаще, чем опухоли расположенные дистальнее. Разница клинически значимая, хотя статистически не достоверная.

Таким образом ангиография с АСЗК особенно важна у группы пациентов:

- с синдромом МЭН-1 для исключения множественного характера поражения ПЖ;
- при рецидиве ОГ;
- при подозрении на наличие диффузного поражения паренхимы ПЖ (незидиобластоз).

В нашей практике имеется печальный опыт недостаточной топической диагностики солитарной опухоли, расположенной в крючковидном отростке ПЖ, когда пациенту не было выполнено предоперационного АСЗК.

Больной М., 64 года. По данным МСКТ, МРТ на дооперационном этапе у пациента была диагностирована опухоль хвоста ПЖ, в связи с чем выполнена

дистальная резекция. В послеоперационном этапе в первые сутки отмечалось ухудшение гипогликемического состояния, которое потребовало постоянной инфузии 40% раствора глюкозы. Повторное МСКТ исследование подтвердило расположение опухоли в области среза оставшейся культы ПЖ. Была выполнена релапаротомия, при ИОУЗИ очагового образования в структуре ПЖ не выявлено, выполнена ререзекция тела ПЖ на основании данных МСКТ. Однако в морфологическом материале опухоли снова не обнаружено. Гипогликемическое состояние пациента ухудшилось. Проведен АСЗК - повышение инсулина получено от чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, что соответствовало расположению опухоли в головке ПЖ. Проведена повторная релапаротомия, с экстирпацией оставшейся паренхимы ПЖ с опухолью, в макропрепарате опухоль была обнаружена. Пациент весь послеоперационный период находился на лечение в отделении реанимации. Несмотря на проведённую интенсивную терапию, у больного развился острый панкреатит и панкреонекроз. Пациент умер от полиорганной недостаточности.

При сравнении чувствительности всех методов топической диагностики инсулином (Таблица 12) наиболее чувствительным методом оказался инвазивный АСЗК. Трансабдоминальное УЗИ показало наименьшую чувствительность.

Таблица 12 - Чувствительность методов топической диагностики инсулином

Исследование	Чувствительность
УЗИ (n-47)	61%
МСКТ (n-64)	86%
МРТ (n-53)	88%
ЭндоУЗИ (n-21)	85%
АСЗК (n-47)	100%
ИОУЗИ (n-42)	83%

При сравнении чувствительности лучевых методов диагностики в зависимости от локализации инсулиномы в ПЖ мы рассматривали строение головки ПЖ с точки зрения гистологического развития (Таблица 13). ПЖ у человека образуется из двух зачатков: дорсального и вентрального. На 3-й неделе внутриутробного развития из энтодермы дорсальной стенки двенадцатиперстной кишки в гепатопанкреатической зоне развивается дорсальный зачаток. Вентральный зачаток формируется на 4-й неделе в углу, образованном стенкой двенадцатиперстной кишки и зачатком печени, и растет в каудальном направлении. При появлении двух вентральных зачатков возможно формирование кольцевидной ПЖ [11].

Таблица 13 - Опухоли, расположенные в головке ПЖ

	N опухолей	Степень дифференцировки	N	Значение p
Дорсальный отдел головки ПЖ	15	Grade 1	11 (74%)	0.355
		Grade 2	4 (36%)	
Вентральный отдел головки ПЖ	21	Grade 1	18 (86%)	
		Grade 2	3 (14%)	

Преимущественно и в дорсальном отделе и в вентральном отделе (крючковидный отросток) ПЖ выявлены высокодифференцированные опухоли. Статистически значимой разницы в частоте возникновения опухолей различной степени дифференцировки не обнаружено.

Данные о чувствительности лучевых методов диагностики в зависимости от локализации инсулиномы в ПЖ представлены в Таблице 14.

Таблица 14 - Чувствительность лучевых методов диагностики в зависимости от локализации инсулиномы в поджелудочной железе

Локализация опухоли	УЗИ	МСКТ	МРТ	ЭндоУЗИ	ИОУЗИ
Дорсальный отдел головки ПЖ	58%	93%	85%	100%	90%
Вентральный отдел головки ПЖ	78%	86%	94%	100%	93%
Перешеек	80%	83%	100%	50%	50%
Тело	69%	85%	81%	100%	83%
Хвост	64%	94%	100%	66%	92%
Внеорганно	0%	0%	0%	0%	100%

Все опухоли, расположенные интрапаренхиматозно, выявляются при диагностическом поиске примерно в равной степени, за исключением трансабдоминального УЗИ, которое показало наиболее низкую чувствительность (58-80%).

В нашей практике был единственный случай внеорганного роста ПЖ, подтвержденного гистологически. В 2014 году на лечении находился пациент 44 лет с клиникой ОГ на протяжении двух лет. По результатам УЗИ, МСКТ, МРТ брюшной полости данных за наличие опухолевого поражения не получено. Лишь в

результате предоперационной ангиографии с АСЗК получено повышение уровня концентрации инсулина в дистальных и проксимальных отделах селезеночной артерии, чревном стволе, верхней брыжеечной артерии, что топически соответствовало дистальному отделу ПЖ. При ИОУЗИ в паренхиме ПЖ опухоль не обнаружена. В парапанкреатической клетчатке в области ворот селезенки был лоцирован очаг округлой формы, изоэхогенной структуры размерами 6 мм, в связи с чем планируемая РА дистальная резекция ПЖ из-за риска поражения селезеночных сосудов дополнена спленэктомией. При срочном гистологическом исследовании НЭО была подтверждена. При плановом гистологическом исследовании обнаружена гиперплазия и дисплазия островковых клеток Лангерганса, установлен диагноз незидиобластома, что объясняет результаты АСЗК. При ИГХ подтверждена инсулинпродуцирующая высокодифференцированная опухоль (Grade 1), гиперплазия островков Лангерганса.

Данный клинический пример подтверждает важность применения всех диагностических методов в процессе топической диагностики.

Метод МРТ прекрасно себя проявил для визуализации опухолей в дистальных отделах ПЖ (81-100%).

Чувствительность ИОУЗИ не достигала абсолютных значений (50-93%) из-за затруднений в диагностике опухолей менее 1 см в толще паренхимы ПЖ, особенно в области перешейка и тела ПЖ (50-83%).

В Таблице 15 представлены данные о чувствительности лучевых методов диагностики в зависимости от размера инсулиномы.

Таблица 15 - Чувствительность лучевых методов диагностики в зависимости от размера инсулиномы

Размер опухоли	УЗИ	МСКТ	МРТ	ЭндоУЗИ	ИОУЗИ
Менее 2 см	58%	85%	87%	83%	82%
Больше 2 см	61%	88%	93%	100%	87%

Опухоли размерами более 2 см чаще выявлялись при всех методах топической диагностики (61-100%).

Таблица 16 - Чувствительность лучевых методов диагностики в зависимости от степени дифференцировки инсулиномы

	УЗИ	МСКТ	МРТ	ЭндоУЗИ	ИОУЗИ
Grade 1	68%	88%	91%	93%	88%
Grade 2	62%	78%	84%	66%	81%

Опухоли с умеренной дифференцировкой клеток выявляются реже при всех лучевых методах исследований, по сравнению с высокодифференцированными опухолями (Таблица 16).

Интраоперационный осмотр и пальпация

При изучении всех операционных протоколов опухоль визуально определена у 30 (47%) больных. Во время 29 традиционных операций и 7 конверсий опухоль пальпаторно выявлена у 23 больных (64%).

Более подробно причины конверсий и конечный объем операции представлены в Таблице 17.

Таблица 17 - Данные о конверсиях при РА и ЛА операциях

	N	Причины конверсий	Объем операции
РА операции	4	в 1 случае опухоль визуально не определялась, ИОУЗИ отсутствовало	Срединная резекция
		в 2 случаях опухоль при осмотре и ИОУЗИ не обнаружена	Дистальная резекция и энуклеация опухоли перешейка
		в 1 случае причиной конверсии было отсутствие адекватной тракции для энуклеации	Энуклеация опухоли головки
ЛА операции	3	в 2 случаях опухоль визуально не определялась, ИОУЗИ отсутствовало	Дистальная резекция и резекция головки
		в 1 случае кровотечение из ложа удаленной опухоли	Энуклеация опухоли

При интрапаренхиматозном расположении инсулиномы визуальное ее определение затруднено. ИОУЗИ не всегда эффективно и доступно. Пальпация опухоли лапароскопическими и тем более роботическими инструментами не дает полной тактильной характеристики опухоли по сравнению с обычной мануальной пальпацией. При мануальной пальпации хирург может определить локализацию, консистенцию, размеры опухоли.

Мониторинг уровня глюкозы крови

Проводился постоянный мониторинг уровня глюкозы плазмы в периоперационном периоде.

В раннем послеоперационном периоде у 4 (6,25%) больных зафиксирован рецидив гипогликемического состояния. У двух больных в первые сутки после операции в условиях реанимации. У других двух больных в условиях реанимации проводилась постоянная внутривенная инфузия 10% раствора глюкозы с инсулинотерапией, что искажало показатели истинного уровня глюкозы плазмы крови, однако после перевода в профильное отделение зафиксирована гипогликемия менее 2,2 ммоль/л.

Данный метод диагностики эффективен только при соблюдении определенных условий - отсутствие гликемической инфузионной нагрузки (растворы глюкозы, парентеральное питание) в раннем послеоперационном периоде. Лишь в этом случае показатели уровня глюкозы плазмы крови будут достоверно отражать гликемическое состояние организма.

Таким образом, сформирован алгоритм диагностики больных ОГ опухолевого генеза на каждом этапе лечения, который представлен на Рисунке 6.

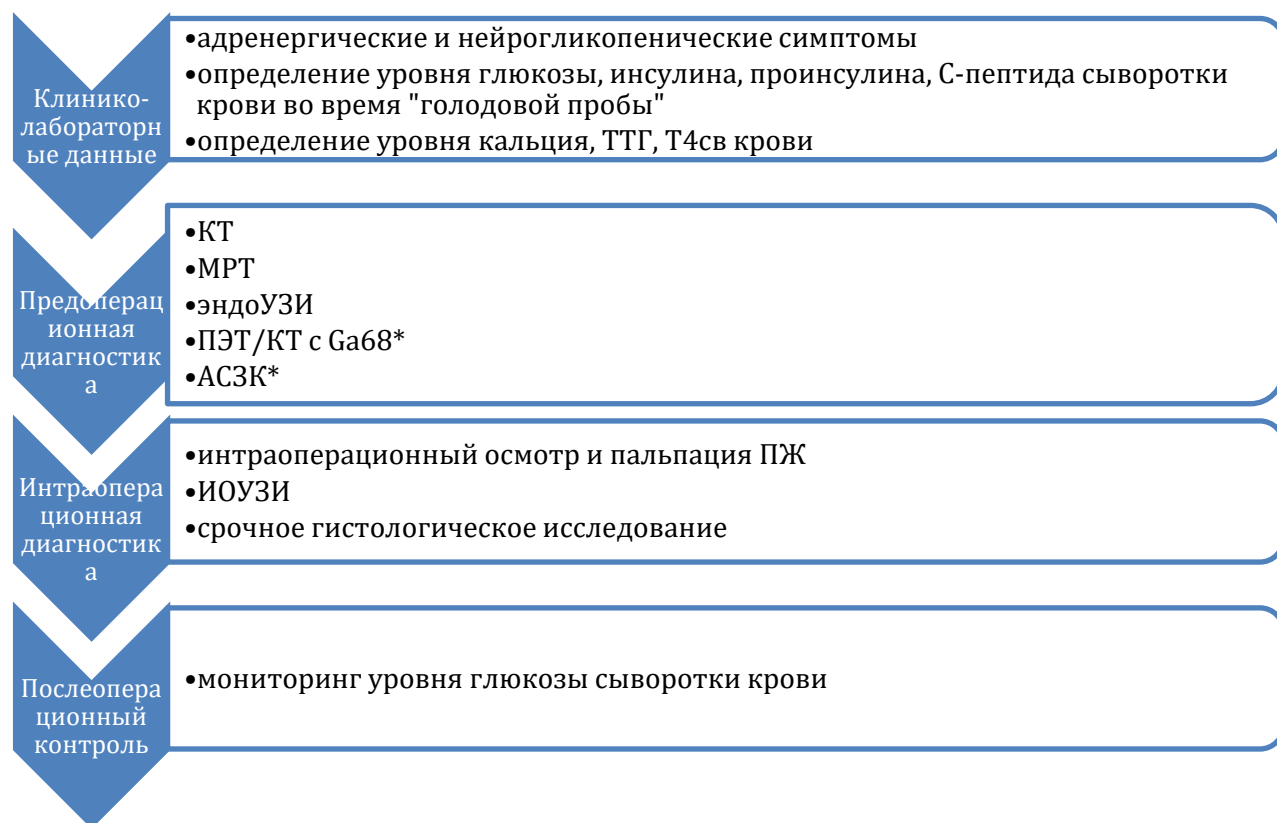


Рисунок 6 - Алгоритм диагностики больных ОГ опухолевого генеза

ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОРГАНИЧЕСКИМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМОМ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА

Хирургическому вмешательству подвергнуты все 64 пациента с ОГ опухолевого генеза.

При выборе объема операции учитывались следующие критерии: локализация опухоли, ее размер, расположение в паренхиме ПЖ, расстояние от границы опухоли до панкреатического протока и сосудов, количество опухолей, наличие метастазов.

На основании современной классификации ВОЗ 2017 г. и NCCN 2019 г. НЭО ПЖ делятся на группы, представленные в Таблице 18.

Таблица 18 - Классификация Всемирной организации здравоохранения 2017 года и градация панкреатический нейроэндокринных образований

Grade	Индекс Ki-67 (%)	Митотический индекс (на 10ППЗ)	Степень злокачественности
Высокодифференцированные НЭО ПЖ			
G1	<3%	<2	Низкая
G2	3-20%	2-20	Промежуточная
G3	>20%	>20	Высокая
Низкодифференцированный панкреатический нейроэндокринный рак			
G3 Мелкоклеточный тип Крупноклеточный тип	>20%	>20	Высокая
Смешанные нейроэндокринные ненейроэндокринные образования (Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm (MINEN))			

Согласно классификации ВОЗ 2017г. и NCCN 2019г. (Рисунок 7) высокодифференцированные опухоли (G1), с низкой степенью злокачественности, размерами менее 2 см, являются основанием для выполнения органосохраняющих операций без лимфаденэктомии.



- 1- Наблюдение может быть рассмотрено для случайно обнаруженных, небольших (<1 см), высокодифференцированных опухолей. Решение принимается на основании предполагаемого хирургического риска, локализации опухоли и коморбидности пациента. (Sadot E, et al. Ann Surg Oncol 2016;23:1361-70.)
- 2- Нейроэндокринные опухоли ПЖ размерами 1-2 см обладают низким, но потенциальным риском лимфатического метастазирования. Поэтому возможность лимфаденэктомии должна обсуждаться.

Рисунок 7 - Рекомендации NCCN версии 1.2019 по ведению нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

Объем операций в зависимости от локализации опухоли в ПЖ представлен в Таблице 19.

Таблица 19 - Объем операции в зависимости от локализации опухоли в ПЖ

Локализация	пПДР	Резекция гПЖ	Срединная n-4	Дистальная n-21	Энуклеация n-25	Операция Томпсона* n-1	Панкреато дуодэнэкто мия n-2	МВА n-1
Дорсальный отдел головки ПЖ	2	1	-	-	5	-	-	-
Вентральный отдел головки ПЖ	5	2	-	-	8	-	-	1
Перешеек	-	-	2	-	3	-	-	-
Тело	-	-	2	7	6	-	-	-
Хвост	-	-	-	10	3	-	-	-
Множественное поражение ПЖ	-	-	-	4	-	1	2+криодеструкция mts в печени	-

*- операция Томпсона – дистальная резекция ПЖ в сочетании с энуклеацией опухоли в головке ПЖ

Объем операций в зависимости от локализации солитарных инсулином ПЖ представлен на Рисунке 8.

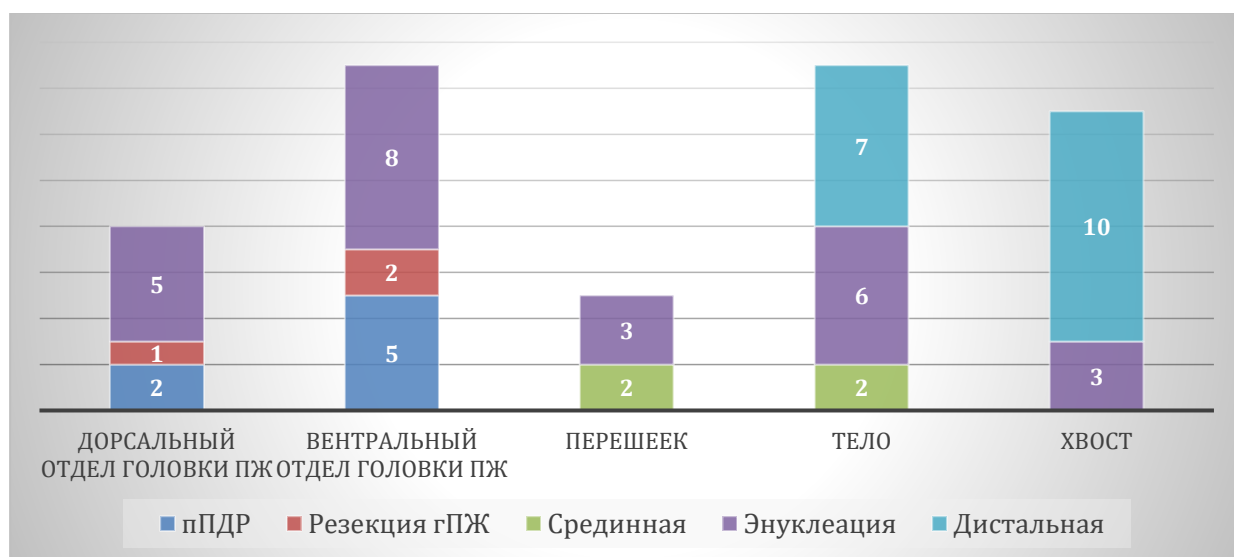


Рисунок 8 - Объем операций в зависимости от локализации солитарных инсулином в поджелудочной железе

При расположении опухоли в вентральном отделе (крючковидный отросток) головки ПЖ пПДР выполнялась чаще ($5 > 2$), чем при локализации в дорсальном отделе. Аналогичная ситуация с энуклеацией опухоли в головке ПЖ ($8 > 5$).

При расположении опухоли в области перешейка примерно с одинаковой частотой выполнялась срединная резекция (2) и энуклеация (3).

Если инсулинома локализовалась в теле ПЖ выбор был между энуклеацией и дистальной резекцией.

При локализации инсулинпродуцирующей опухоли в хвосте ПЖ преимущественно выполнялась дистальная резекция.

Отдельного разбора требуют пациенты с множественным опухолевым поражением паренхимы ПЖ. Данные представлены в Таблице 20.

Таблица 20 - Объем операций у пациентов с множественным поражением поджелудочной железы

Пациент	№ опухоли	Размер опухоли, мм	Локализация опухоли в ПЖ	Минимальное расстояние до ПП, мм	Минимальное расстояние до сосудов, мм	Объем операции	НПС*	Длительность дренирования, сутки
№1	7	11, 10, 8, 7, 6, 11, 15	Головка, тело, хвост	2	2	Операция Томпсона, со спленэктомией	Тип А	19
№2	2	8x13, 25x26	Головка, тело	8	4	Дистальная резекция ПЖ с сохранением селезенки	-	3
№3	4	10x15, 44x48, 16x20, 27x31	Головка, перешеек, тело, хвост	1	2	Тотальная дуоденумпанкреатэктомия, спленэктомия, криодеструкция метастатического очага в 6 сегменте печени	-	10
№4	2	16x13, 10x9	Тело, хвост	2	1	Дистальная резекция ПЖ со спленэктомией	Тип В	29
№5	2	2x1, 14x12	Тело	3	8	РА дистальная резекция ПЖ с сохранением селезенки	-	6

Пациент	№ опухоли	Размер опухоли, мм	Локализация опухоли в ПЖ	Минимальное расстояние до ПП, мм	Минимальное расстояние до сосудов, мм	Объем операции	НПС*	Длительность дренирования, сутки
№6	12	От 2х2 до 18х15	Головка, тело, хвост	4	12	РА тотальная дуоденумпанкреатэктомия, спленэктомия, дистальная резекция желудка	-	4
№7	5	10х12, 12х8, 33х26, 16х12, 12х8, 18х17, 16х12	Тело, хвост	8	13	РА дистальная резекция ПЖ с сохранением селезенки	Тип В	32

* - наружный панкреатический свищ, классификация ISGPF 2005г.

У 6 пациентов множественное поражение ПЖ нейроэндокринными опухолями возникло в рамках синдрома МЭН-1. Только у пациентки №5 в макропрепарате после РА дистальной резекции обнаружена вторая опухоль размерами 1х2 мм, которая ранее не визуализировалась ни при одном методе исследования. Спленэктомия у данной группы больных ОГ, с множественным поражением ПЖ, проводилась с точки зрения технических сложностей во время операции.

Выбор объема операции в зависимости от расположения опухоли

Расположение более 75% объема опухоли над поверхностью паренхимы ПЖ нами рассматривалось как экстраорганный вариант расположения (Рисунок 9А). В остальных случаях расположение опухоли в толще ПЖ, рассматривалось как интрапаренхиматозное (Рисунок 9Б).

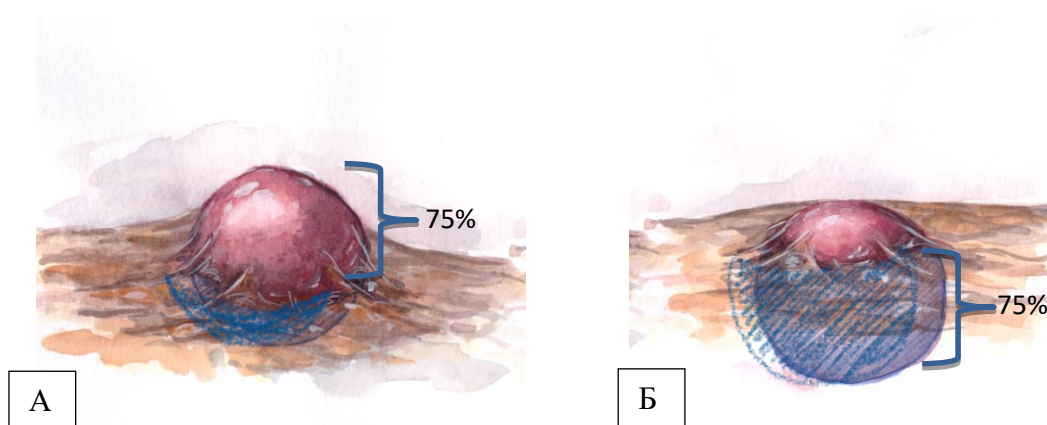


Рисунок 9 - А – экстраорганный вариант расположения опухоли, 75% опухолевой массы расположено над поверхностью паренхимы ПЖ, 25% (заштрихованная часть) - расположено в паренхиме ПЖ. Б - интрапаренхиматозное расположение опухоли (заштрихованный объем опухолевой массы 75%)

Объем операции в зависимости от локализации инсулиномы в ПЖ представлен в Таблице 21.

Таблица 21 - Объем операции в зависимости от локализации опухоли в ПЖ

Параметр	пПДР n-7	Резекция гПЖ n-3	Средин ная n-4	Дисталь ная n-21	Энуклеа ция n-25	Панкреато дуодэнэкт омия n-2	Опера ция Томп сона n-1	МВ А n-1
Экстраорган но (n-27)	-	-	2	5	20 (80%)	-	-	-
Интрапарен химатозно (n-37)	7 (100%)	3 (100%)	2	16 (76%)	5	2 (100%)	1	1

При поверхностном экстраорганным расположении опухоли относительно ткани поджелудочной железы операцией выбора была энуклеация. Однако, у 5 пациентов при интрапаренхиматозном расположении была выполнена энуклеация опухоли. В трех случаях опухоль была расположена на задней поверхности ПЖ, что дополнительно затрудняло выделение опухоли. В одном случае осложнений не наблюдалось. У остальных 4 были осложнения разной степени тяжести по Clavien-Dindo. У всех были зафиксированы панкреатические свищи, у трех типа В и у одной больной типа С с летальным исходом.

Несколько исследований показали, что расстояние между панкреатическим протоком (ПП) и капсулой опухоли не менее 3 мм, является относительно безопасным для выполнения энуклеации образования из паренхимы ПЖ [24, 47, 45, 102, 96]. Подобных публикаций крайне мало и не во всех указано расстояние между опухолью и ПП.

В нашей работе мы проанализировали корреляцию между частотой развития наружных панкреатических свищей (НПС) и расстоянием от опухоли до ПП.

Расположение опухоли на расстоянии менее 3 мм от ПП было зафиксировано в 21 случае (32%) по данным МРТ и ИОУЗИ. В 5 случаях не смотря на близкое расположение инсулиномы к ПП и преимущественно интрапаренхиматозный рост была выполнена энуклеация. В послеоперационном периоде у данных больных развились НПС типа В и С.

Расположение инсулиномы в толще ПЖ с прилежанием к панкреатическому протоку менее 3 мм является основанием для выполнения резекционных вмешательств: панкреатодуоденальная резекция, резекция головки ПЖ, срединная резекция, дистальная резекция. При множественном поражении всех отделов ПЖ вариантами операции являются панкреатодуоденэктомия или сочетание дистальной резекции с энуклеацией опухоли из оставшейся ткани головки ПЖ (операция Томпсона).

В случаях, когда оперативное лечение сопряжено с высокими интра- и послеоперационными осложнениями, возможно применение миниинвазивных методов лечения. Одним из наиболее эффективных и безопасных для ПЖ, по

данным литературы [4], является микроволновая абляция (МВА). МВА характеризуется предсказуемой и контролируемой зоной деструкции, эффективной абляцией рядом с сосудами без их повреждения. Важным является отсутствие возвратного экрана и связанного с ним риска ожога.

Мы располагаем единичным опытом применения МВА для лечения ОГ у пациента с интрапаренхиматозным расположением инсулиномы в крючковидном отростке головки ПЖ. Расстояние от капсулы опухоли до ПП и конfluence воротной вены – 2 мм.

В июне 2016 года в отделение абдоминальной хирургии №1 поступил пациент К., 27 лет, с клиникой ОГ (жалобы на приступы слабости, судорожные припадки, ухудшение памяти и внимания, эпизоды потери сознания, в т.ч. дважды эпизоды гипогликемического сна, продолжительностью двое суток). Впервые низкий уровень гликемии (2,4 ммоль/л) зафиксирован в 2007 году. В течение 9 лет наблюдался неврологом по месту жительства, с диагнозом – криптогенная эпилепсия с припадками на фоне гипогликемии. Гипогликемию корректировал самостоятельно приемом высокоуглеводной пищи. При повторном обследовании через 9 лет после первого приступа, при МРТ головного мозга обнаружена кистозная опухоль кармана Ратке, при МСКТ брюшной полости - в крючковидном отростке поджелудочной железы округлая гиперконтрастная опухоль 15x14 мм, на расстоянии 2 мм от панкреатического протока. При 72-часовой голодовой пробе отмечено снижение глюкозы до 1,2 ммоль/л, с-пептид - 2,3 нг/мл, инсулин - 6,1 мкЕ/мл. При АСЗК максимальный выброс инсулина и с-пептида из зоны стимуляции верхней брыжеечной артерии, что топически соответствует зоне крючковидного отростка ПЖ. Учитывая неизмененную паренхиму ПЖ, интрапаренхиматозный рост инсулиномы и её близкое (2 мм) расположение к ПП, у пациента был высокий риск развития в послеоперационном периоде панкреонекроза и панкреатического свища. В этой связи от резекционного вмешательства и энуклеации решено было воздержаться. Методом операции выбрали МВА. Интраоперационно: в глубине паренхимы головки ПЖ пальпировалась опухоль. Выполнено ультразвуковое

исследование, при котором установлено, что опухоль диаметром 13 мм располагается на границе головки и крючковидного отростка и прилежит к верхней брыжеечной вене, что не позволяет обеспечить пункцию и абляцию. Произведена мобилизация перешейка поджелудочной железы, воротная и верхняя брыжеечная вены отделены от головки и крючковидного отростка. После мобилизации удалось обеспечить безопасную трассу. Под контролем УЗИ дистальный конец абляционной антенны 16G Small введен в опухолевую массу. Выполнена серия абляций. При первой абляции мы расположили метку абляционной антенны по середине опухоли и дистальный кончик выходил за пределы опухоли (согласно рекомендациям компании производителя) (Рисунок 10А). Время абляции составило 3 минуты, 4 кДж, получаемый размер зоны абляции 15x25 мм. При УЗ-контроле обнаружена активность кончика антенны, из-за чего опухоль была подвержена деструкции не полностью и выполнена абляция здоровой паренхимы ПЖ. Во время второго сеанса абляции проведена коррекция позиции антенны, таким образом что дистальный кончик установлен в середину опухолевой массы (Рисунок 10Б). Абляция проведена с аналогичными параметрами как при первом сеансе.

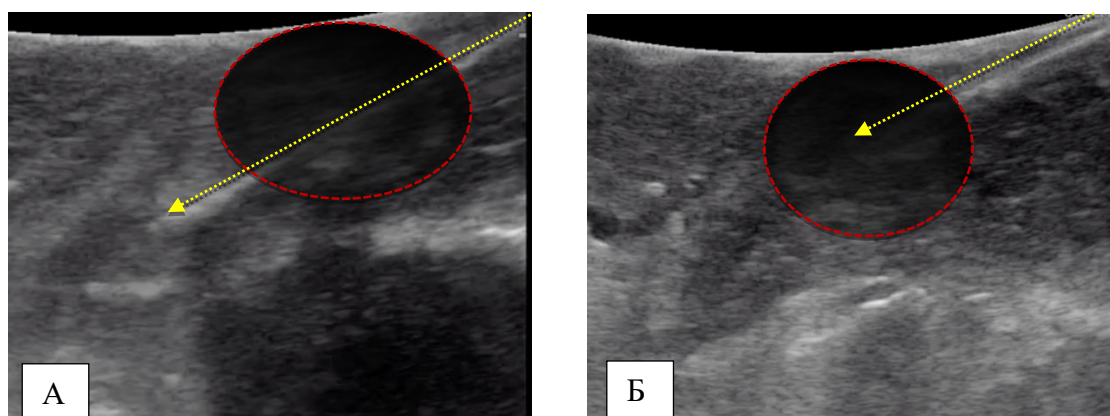


Рисунок 10 - Интраоперационное УЗИ головки поджелудочной железы в В-режиме. Опухоль отмечена красной пунктирной линией. Абляционная антенна обозначена желтой стрелкой, где стрелочка указывает позицию дистального кончика антенны. А – некорректная установка абляционной антенны, дистальный кончик выходит за пределы инсулиномы; Б - корректная установка

дистального кончика абляционной антенны в середине опухолевой массы инсулиномы.

После абляции в течение первых 2 часов уровень глюкозы в сыворотке крови повысился до 10,2 ммоль/л. Послеоперационный период осложнился формированием полного наружного панкреатического свища. Выписан в удовлетворительном состоянии с панкреатогенным отделяемым по дренажу до 1000 мл в сутки. Панкреатический свищ закрылся самостоятельно на 61-е сутки. При контрольной МСКТ и МРТ брюшной полости на 80 сутки панкреатический свищ отсутствует, признаков панкреатической гипертензии нет. В послеоперационном периоде до настоящего времени эпизодов гипогликемии не наблюдается.

МВА можно и нужно рассматривать как перспективный и эффективный метод лечения высокодифференцированных НЭО ПЖ у пациентов с высоким риском развития послеоперационных осложнений при выполнении традиционных оперативных вмешательств [4]. Однако требуется дополнительное изучение и определение оптимальных точек приложения МВА в хирургическом лечении инсулином ПЖ. Так в нашем случае, мы провели два сеанса абляции с коррекцией позиции абляционной антенны, тем самым расширили зону деструкции, что послужило основанием для развития полного НПС. В клинических рекомендациях по использованию МВА при лечении НЭН ПЖ необходимо четко указать, что дистальный кончик абляционной антенны активен и его позиция должна быть в центре опухолевой массы.

4.1. Сравнение миниинвазивных методик с традиционным открытым доступом

Для сравнения используемых способов хирургического лечения ОГ опухолевого генеза и определения оптимальных точек приложения миниинвазивных методов пациенты были разделены на три группы:

- 1 группа – 29 больных оперированных традиционным (Тр) способом (45%);
- 2 группа – 28 больных - робот-ассистированным (РА) (44%);

3 группа – 7 больных - лапароскопически-ассистированным (ЛА) (11%).

Виды операций в трех группах представлены в Таблице 22.

Таблица 22 - Виды операций у больных ОГ опухолевого генеза

Объем операции	Тр (n-29)	РА (n-28)	ЛА (n-7)
пПДР	5	2	0
Резекция гПЖ	1	1	1
Срединная (СР)	1	2	1
Дистальная (ДР)	9	8	4
Энуклеация	10	14	1
Операция Томпсона	1	0	0
Панкреатодуоденэктомия	1	1	0
МВА	1	0	0

Резекция головки ПЖ выполнена трем больным, панкреатодуоденэктомия выполнена у двух, срединная резекция ПЖ - в 4 случаях. Операция Томпсона выполнена 1 больному. Сравнение данных вмешательств в зависимости от способа выполнения (традиционно или миниинвазивно) не представляется целесообразным по причине единичных наблюдений и отсутствия не только статистической достоверности, но и клинической значимости. Сравнительному анализу были подвергнуты пациенты перенесшие панкреатодуоденальную резекцию, дистальную резекцию ПЖ, энуклеацию опухоли ПЖ.

Панкреатодуоденальная резекция

Панкреатодуоденальная резекция выполнена 7 больным (10,9%). Пять больных прооперировано традиционным способом, двое РА. Во всех случаях вариантом ПДР была пилоросохраняющая ПДР (пПДР).

Учитывая небольшую выборку больных, сравнение групп будет искажаться низкой достоверностью. Периоперационные показатели больных, оперированных в объеме пПДР, представлены в Таблице 23.

Таблица 23 - Периоперационные показатели пПДР

Показатель	пПДР (n-5)	РА пПДР (n-2)
Продолжительность операции (минут)	265 (205; 285)	360; 270
Интраоперационная кровопотеря (мл)	200 (200; 300)	100; 100
Послеоперационный койко-день (сутки)	25 (22; 36)	29; 49
Послеоперационные осложнения	4 (80%)	2 (100%)
Clavien 1-2	3 (60%)	
Clavien >3	1 (20%)	2 (100%)
Размер опухоли (мм)	25 (22; 30) мм	22x25 мм; 17x15 мм
Расстояние между опухолью и ПП (мм)	1,5 (1,3; 2,0) мм	1 мм; 3 мм
Консистенция паренхимы ПЖ	мягкая	мягкая
Интрапаренхиматозный рост	5	2
Длительность дренирования брюшной полости (сутки)	18 (11; 38)	36; 26
Панкреатические свищи	Тип А – 1 (20%) Тип В – 2 (40%)	Тип В – 2 (100%)
Несостоятельность ПДА	1	1
Гастростаз	Тип С – 2 (40%)	Тип С – 1 (50%)
Летальность	0	0

Операция в объеме пПДР выбрана на основании интрапаренхиматозного роста опухоли в ПЖ с близким расположением опухоли к ПП (1-3 мм), мягкой консистенции паренхимы, размеров опухоли более 2 см, согласно рекомендациям NCCN [67].

Приступов гипогликемии в послеоперационном периоде в данной группе не было. Аррозионного кровотечения как осложнения панкреатита не зафиксировано.

Дистальная резекция поджелудочной железы

ДРПЖ выполнено 21 пациенту (32,8%). В группе РАО представлено 8 (38%) наблюдений, Тр ДРПЖ – 9 (42,8%) и ЛА ДРПЖ – 4 (19,2%). Периоперационные показатели больных, оперированных в объеме ДРПЖ, представлены в Таблице 24.

Таблица 24 - Периоперационные показатели ДРПЖ

Показатель	Тр (n-9)	РА (n-8)	ЛА (n-4)	p
Продолжительность операции (минут)	170 (130;220)	225 (176,25; 256,25)	197,5 (180; 232,5)	0.3
Интраоперационная кровопотеря (мл)	200 (50; 300)	100 (0; 137,5)	150 (100;200)	0.7
Конверсии	-	1	1	-
Сохранение селезенки	6	7	4	0.309
Спленэктомия	3	1	0	
Послеоперационный койко-день	16 (14,5; 24,5)	13 (10,25; 16,5)	10 (8; 14)	0.162
Послеоперационные осложнения	6 (66%)	4 (50%)	4 (100%)	0.556
Летальность	1	0	0	1.0
Размер опухоли (мм)	15 (11,5; 20)	16 (14; 20)	15 (14,75; 16,25)	0.84
Интрапаренхиматозный	8 (89%)	6 (75%)	1 (25%)	-

Показатель	Тр (n-9)	РА (n-8)	ЛА (n-4)	p
рост				
Расстояние между опухолью и ПП (мм)	4 (4; 5)	3 (3; 5)	2 (2; 3)	0.76
Расположение по задней поверхности ПЖ, интимное прилегание к селезеночным сосудам	4 (44%)	2 (25%)	1 (25%)	-
Незидиобластоз	3	1	0	-
Панкреатические свищи	5 (55%)	4 (50%)	3 (75%)	0.706
Общее количество осложнений	14 (66%)			

Наименьшее время затрачено на выполнение операции традиционным доступом – 170 (130;220) минут, далее ЛА способом – 197,5 (180; 232,5). Наибольшая продолжительность операции при РА методе оперативного вмешательства – 225 (176,25; 256,25). При этом различия по данному параметру статистически недостоверны.

В группе Тр ДРПЖ в 2 (22,2%) случаях не было зарегистрировано интраоперационной кровопотери. Медиана кровопотери составила 200 мл (50; 300). Наибольшая кровопотеря - 600 мл, при выполнении дистальной резекции со спленэктомией.

В группе РА операций у 3 (38%) пациентов кровопотери во время вмешательства не было. Максимальный объем кровопотери составил 400 мл у пациентки с дистальной резекцией ПЖ со спленэктомией. Медиана кровопотери – 100 мл (0; 137,5).

В группе ЛА ДРПЖ медиана кровопотери - 100 мл, в двух случаях описан объем кровопотери равный 200 мл.

Таким образом, наименьший объем кровопотери зафиксирован в группе оперированных РА способом. Данные клинически значимые, однако статистически достоверности не обнаружено.

В группе РА ДРПЖ в одном случае пациенту с незидиобластомом и экстраорганным расположением инсулиномы в воротах селезенки выполнена спленэктомия. В группе Тр ДРПЖ в трех случаях спленэктомия выполнялась по онкологическим требованиям в связи с подозрением на наличие злокачественной опухоли.

По другим периоперационным показателям, таким как частота конверсий, послеоперационный койко-день, послеоперационные осложнения данные группы значимо не различались.

Групповые средние значения размеров опухоли в целом различаются не значимо, также как и расстояние от опухоли до ПП. Во всех трех группах рост инсулином был преимущественно интрапаренхиматозный с близким расположением к ПП (средние значения от 2-3 мм).

У всех больных в группе ДРПЖ проведено срочное гистологическое исследование. Опухоль найдена при осмотре макропрепарата во всех случаях.

Ранние специфические послеоперационные осложнения ДРПЖ

У 14 (66%) больных после ДРПЖ развились послеоперационные осложнения различной степени тяжести (Таблица 25).

Таблица 25 - Ранние специфические послеоперационные осложнения ДРПЖ

Параметр	Тр (n_{общ}-9)	РА (n_{общ}-8)	ЛА (n_{общ}-4)	Значение p
Количество послеоперационных осложнений	6 (66%)	4 (50%)	4 (100%)	0.556

Послеоперационных осложнений было меньше в группе оперированных РА способом (p=0.556).

Распределение осложнений по классификации Clavien-Dindo представлено в Таблице 26.

Таблица 26 - Классификация послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo

	Тр (n-6)	РА (n-4)	ЛА (n-4)	Значение p
Степень I-II	2 (33%)	3 (75%)	3 (75%)	0.231
Степень III-IV	4 (66%)	1 (25%)	1 (25%)	0.049
Летальность	1 (4%)	0	0	1.0

В группе миниинвазивных операций достоверно ниже количество тяжелых осложнений по сравнению с контрольной группой.

В послеоперационном периоде у больных, перенесших ДРПЖ, зафиксирован один летальный случай. Это пациент после Тр дистальной резекции со спленэктомией, с рецидивом гипогликемии в раннем послеоперационном периоде, резекции ПЖ и четырех санационных релапаротомий. Причиной смерти был послеоперационный панкреатит с развитием панкреонекроза и полиорганной недостаточности.

Послеоперационный панкреатит является наиболее частым осложнением операций на ПЖ. Согласно Атлантской классификации пересмотра 2012 года [19], диагноз острого панкреатита может быть установлен при наличии двух из нижеперечисленных критериев:

- 1) боли в верхних отделах живота, часто иррадиирующие в спину;
- 2) более чем трехкратное превышение верхней границы нормы сывороточной липазы или панкреатической амилазы;
- 3) наличие характерных инструментальных (МСКТ, МРТ, УЗИ) признаков острого панкреатита.

Эти же критерии были использованы нами при диагностике послеоперационного панкреатита. Тяжесть течения панкреатита оценивалась на 3-5 сутки послеоперационного периода согласно европейским рекомендациям [20].

Частота развития послеоперационного панкреатита в трех группах представлена в Таблице 27.

Таблица 27 - Частота послеоперационного панкреатита после ДРПЖ

Параметр	Тр (n _{общ} -9)	РА (n _{общ} -8)	ЛА (n _{общ} -4)	Значение p
Панкреатит	6 (66%)	2 (25%)	4 (100%)	0.0013
Панкреонекроз	2 (22%)	-	-	-

Панкреатит развился у всех больных после ЛА операции. При этом отмечено статистически достоверное снижение этого показателя в группе РА операций.

Частота развития наружных панкреатических свищей (НПС), гастростаза и аррозионных кровотечений напрямую зависит от наличия послеоперационного панкреатита. При интерпретации осложнений и определений их тяжести пользовались консенсусными рекомендательными документами Международной группы по хирургической панкреатологии (ISGPS) [20, 111, 112].

В нашем исследовании достоверной разницы в выявлении НПС после ДРПЖ в зависимости от способа хирургического вмешательства не наблюдалось (Таблица 28).

Таблица 28 - Частота панкреатических свищей (по ISGPF 2005) после ДРПЖ

Параметр	Тр (n _{общ} -9)	РА (n _{общ} -8)	ЛА (n _{общ} -4)	Значение p
Общее количество	5 (55%)	4 (50%)	3 (75%)	0.706
Тип А	1	1	2	-
Тип В	4	3	1	-
Тип С	0	0	0	-

Длительность дренирования брюшной полости после ДРПЖ в группах статистически не различалась (Таблица 29).

Таблица 29 - Длительность дренирования брюшной полости после ДРПЖ

Параметр	Тр (n _{общ} -9)	РА (n _{общ} -8)	ЛА (n _{общ} -4)	Значение p
Удаление дренажа на ...сутки	10 (5; 32)	8 (5; 26)	6 (5,5; 6,5)	0.429

Гастростаз развился только в группе Тр ДРПЖ, разница клинически значимая, однако статистически недостоверная (Таблица 30).

Таблица 30 - Частота послеоперационного гастростаза (по ISGPS 2007) после ДРПЖ

Параметр	Тр (n _{общ} -9)	РА (n _{общ} -8)	ЛА (n _{общ} -4)	Значение p
Общее количество	3 (33%)	0	0	0.097
Тип А	2	-	-	-
Тип В	0	-	-	-
Тип С	1	-	-	-

Отмечается снижение риска развития аррозионного кровотечения в группе минимально инвазивных методик, однако разница статистически недостоверна (Таблица 31). В группе Тр ДРПЖ у 2 больных первым этапом для остановки аррозионного кровотечения была выполнена ангиография с эндоваскулярным гемостазом. В дальнейшем для санации брюшной полости выполнена релапаротомия, санация и дренирование брюшной полости.

Таблица 31 - Частота аррозионных кровотечений (по ISGPS 2007) после ДРПЖ

Параметр		Тр (n _{общ} -9)	РА (n _{общ} -8)	ЛА (n _{общ} -4)	p
Количество аррозионных кровотечений		2 (22%)	0	0	0.23
Тип А		0	-	-	-
Тип В		0	-	-	-
Тип С		2	-	-	-
Сторожевое кровотечение		0	0	0	-
Неаррозионное кровотечение		0	0	0	-
По времени	Ранее	1	-	-	-
	Позднее	1	-	-	-
По тяжести	Средней	1	-	-	-
	Тяжелой	1	-	-	-
По типу	Внутрибрюшное	2	-	-	-
	Кишечное	0	-	-	-

Спленэктомии (3 наблюдения) в группе ТрДРПЖ выполнялись по онкологическим принципам, руководствуясь данными дооперационного обследования и интраоперационной картины. В группе РА произведена одна спленэктомия по той же причине.

В нашем исследовании процент осложнений после ДРПЖ равен 66%. Большая часть осложнений (57%) относилась к I-II группе по Clavien-Dindo и представлена в основном наружными панкреатическими свищами типа А и В (Таблица 25). Панкреатических свищей типа С не зафиксировано. Специфические

осложнения гастростаз (33%) и аррозионное кровотечение (22%) выявлены только после Тр ДРПЖ.

Таким образом, при анализе полученных данных показаниями для ДРПЖ являются – расположение опухоли в дистальных отделах (тело, хвост) ПЖ, размер образования более 2 см, интрапаренхиматозная локализация очага, близкое прохождение ПП (средние значения – 2-3 мм), расположение опухоли по задней поверхности ПЖ, контакт с селезеночными сосудами, множественное поражение дистальных отделов ПЖ инсулиномами и сочетание опухолевого поражения с незидиобластозом.

Энуклеация опухоли ПЖ

Органосберегающие операции в объеме энуклеации опухоли ПЖ проведены 25 больным (39%). В группу РА операций вошло 13 пациентов с ОГ опухолевого генеза. Традиционным способом оперировано 12. В данную группу также вошли двое пациентов после конверсией ЛА и РА операций. Конверсии выполнены после безуспешного поиска опухоли при эндовидеохирургическом осмотре и ИОУЗИ. После традиционного двухподреберного лапаротомного доступа и мобилизации ПЖ инсулиномы были выявлены пальпаторно.

Сравнение периоперационных показателей Тр и РАО представлено в Таблице 32.

Таблица 32 - Периоперационные показатели энуклеации ПЖ

Показатель	Тр (n-12)	РА (n-13)	Значение p
Продолжительность операции (минут)	102,5 (93,75; 126,25)	125 (90; 145)	0.462
Интраоперационная кровопотеря (мл)	20 (0; 100)	50 (0; 100)	0.19
Послеоперационный койко-день	9 (9; 18,5)	12 (7; 17)	0.477
Послеоперационные осложнения	8 (66%)	6 (46%)	0.741

Показатель	Тр (n-12)	РА (n-13)	Значение p
Летальность	1	0	0.5
<i>Расположение опухоли</i>			
Головка	7	5	
Перешеек	1	3	
Тело	2	4	
Хвост	2	1	
Головка, перешеек / тело, хвост	8 / 4	8 / 5	1.0
Размер опухоли (мм)	13 (11,75; 19,75)	17 (15; 20)	0.4
Экстраорганный расположение	7 (58%)	11 (85%)	0.042
Консистенция паренхимы ПЖ	мягкая	мягкая	
Расстояние между опухолью и ПП (мм)	4 (3; 5)	5 (3; 5,5)	0.048
Расположение по задней поверхности ПЖ, интимное прилегание к селезеночным сосудам	4 (33%)	5 (38%)	0.12
Панкреатические свищи	8 (66%)	6 (46%)	0.529
Общее количество осложнений	14 (56%)		

При сравнении групп, оперированных Тр и РА способом, статистически достоверной разницы в продолжительности операции, интраоперационной кровопотери, продолжительности послеоперационного койко-дня, послеоперационных осложнений обнаружено не было.

Чаще всего энуклеированные опухолевые образования локализовались в головке и перешейке ПЖ.

Расположение опухоли в паренхиме ПЖ относительно ПП и сосудистых структур имеет огромное значение. Если опухоль расположена на передней или задней поверхности ПЖ и расстояние от капсулы опухоли до ПП более 3 мм, возможно выполнение энуклеации.

В группе РА операций экстраорганные расположение инсулиномы встречалось статистически достоверно чаще, чем в группе Тр вмешательств. Среднее значение расстояния от опухоли до ПП достоверно больше в группе РА энуклеаций (5 мм > 4 мм).

Частота развития панкреатических свищей ниже в группе РА энуклеаций (46% < 66%). Данные клинически значимые, хотя значимой статистической достоверности не обнаружено.

У 14 (56%) больных после энуклеации инсулиномы ПЖ развились послеоперационные осложнения различной степени тяжести (Таблица 33).

Таблица 33 - Классификация послеоперационных осложнений после энуклеаций по Clavien-Dindo

	Тр (n-8)	РА (n-6)	Значение p
Степень I-II	5 (62,5%)	5 (83%)	0.764
Степень III-IV	3 (37,5%)	1 (17%)	0.318
Летальность	1 (4%)	0	0.5

Количество тяжелых осложнений, потребовавших инвазивных вмешательств, было больше в группе Тр доступа (37,5%). Это связано с тем, что на фоне мягкой консистенции паренхимы ПЖ, у 42% (5) больных опухоли были расположены интрапаренхиматозно и среднее расстояние от капсулы образования до ПП было 3 мм.

Летальный исход зафиксирован у 1 пациентки в группе традиционных вмешательств после энуклеация опухоли головки ПЖ. Интраоперационно: визуализирована передняя поверхность ПЖ. Последняя визуально и пальпаторно не изменена, сочная, дольчатого строения, без признаков фиброза. Визуально и пальпаторно в головке ПЖ, ближе к зоне крючковидного отростка определяется округлая плотная опухоль, несколько пролабирующая паренхиму, размером около 20 мм. Выполнено ИОУЗИ, при котором топически подтверждена опухоль головки ПЖ. Панкреатический проток находится на 2 мм медиальнее и выше образования. Иных патологических очагов в ПЖ пальпаторно и по данным УЗИ не выявлено. В проекции опухоли рассечена паренхима ПЖ под мануальным контролем. С помощью биполярной коагуляции и острым путём выполнена её энуклеация образования. После удаления опухоли по передней поверхности железы образовался дефект диаметром 22-23 мм. Поступления панкреатического секрета не отмечалось. Препарат направлен на срочное гистологическое исследование, по данным которого подтверждена нейроэндокринная опухоль. В дефект после энуклеации залит биологический клей. В послеоперационном периоде развился тяжёлый послеоперационный панкреатит, панкреонекроз, фибринозно-гнойный перитонит. На 7 сутки после операции выполнена релапаротомия, санация и дренирование брюшной полости. На 13 сутки клиника кровотечения. Выполнена экстренная релапаротомия, остановка внутрибрюшного кровотечения, некрсеквестрэктомия, санация и дренирование брюшной полости. Интраоперационно: по верхнему контуру дефекта паренхимы ПЖ визуализирован источник кровотечения - ветвь гастродуоденальной артерии. Кровотечение остановлено прошиванием. Выполнена некрсеквестрэктомия. В течение месяца произведено еще 7 санационных релапаротомий. Смерть пациентки наступила на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности.

В группе Тр энуклеаций процент послеоперационного панкреатита был выше, однако статистической достоверности не обнаружено (Таблица 34).

Таблица 34 - Частота послеоперационного панкреатита (по Banks P.A., 2015) после энуклеаций опухоли ПЖ

Параметр	Тр (n _{общ} -12)	РА (n _{общ} -13)	Значение p
Панкреатит	5 (42%)	3 (23%)	0.5718
Панкреонекроз	2 (16%)	-	

Частота развития панкреатических свищей после энуклеаций представлена в таблице 35. В группах Тр и РА энуклеаций опухолей ПЖ разницы в частоте развития НПС не наблюдалось (66% VS 46%, $p=0.529$). Однако, следует отметить, что после РА энуклеаций НПС легкой степени тяжести (тип А) составляли большую часть ($p=0.037$). А НПС типа В достоверно чаще возникали при Тр вмешательствах ($p=0.042$).

Таблица 35 - Частота панкреатических свищей (по ISGPS 2005) после энуклеаций опухоли ПЖ

Параметр	Тр (n _{общ} -12)	РА (n _{общ} -13)	Значение p
Экстраорганный расположение	7 (58%)	11 (85%)	0.048
Общее количество	8 (66%)	6 (46%)	0.529
Тип А	2 (25%)	4 (66%)	0.037
Тип В	6 (75%)	2 (34%)	0.042
Тип С	0	0	

Длительность дренирования брюшной полости достоверно ниже в группе РА энуклеаций по сравнению с Тр операциями ($p=0.02$) (Таблица 36).

Таблица 36 - Длительность дренирования брюшной полости после энуклеаций опухолей ПЖ

Параметр	Тр (n _{общ} -12)	РА (n _{общ} -13)	Значение p
Удаление дренажа на ... сутки	16 (11; 36)	6 (4; 15)	0.02

Гастростаз после энуклеаций опухолей ПЖ был зафиксирована только в группе оперированных открытым способом, осложненных панкреонекрозом, и составил 16% (2 больных).

Послеоперационный сахарный диабет развился у всех независимо от выбора объема и доступа оперативного вмешательства и всегда требовал в раннем послеоперационном периоде коррекции уровня гликемии инсулином.

Таким образом, на основе полученных результатов показаниями для выполнения энуклеации инсулиномы ПЖ являются расположение опухоли в паренхиме ПЖ на 75% экстраорганно, расстояние между опухолью и ПП более 3 мм, размеры ≤ 2 см.

В группе Тр энуклеаций 42% инсулином располагались интрапаренхиматозно, а расстояние между опухолью и ПП составило 4 (3; 5) мм. Наиболее частым специфическим осложнением были панкреатические свищи. Частота возникновения свищей типа В была достоверно выше (75%) при Тр вмешательствах. В то время как в группе оперированных РА способом только 15% опухолей располагались интрапаренхиматозно и частота развития НПС достоверно ниже.

Статистически достоверно доказано, что при удалении инсулиномы, расположенной на допустимом расстоянии от ПП (3 и более мм), но интрапаренхиматозно (опухоль более чем на 25% от массы расположена внутри

паренхимы ПЖ), частота возникновения послеоперационного панкреатита и панкреатических свищей типа В выше, так же как и продолжительности дренирования брюшной полости.

При распределении наблюдений в обеих группах энуклеаций, в зависимости от расположения опухоли в паренхиме ПЖ относительно ПП, достоверно доказано, что расстояние меньше 3 мм повышает риск развития панкреатических свищей типа В ($p=0.001$) (Таблица 37).

Таблица 37 - Частота панкреатических свищей в зависимости от расстояния между опухолью и панкреатическим протоком

Расстояние между опухолью и ПП	<3 мм N=5	>3 мм N=9	0.001
Тип А	0 (0%)	8 (88%)	0.001
Тип В	5 (100%)	1 (12%)	0.002

4.2. Сравнение органосберегающих и традиционных резекционных операций на поджелудочной железе

Все проведенные оперативные вмешательства в зависимости от объема резекции можно разделить на две группы: органосберегающие и традиционные резекции ПЖ.

Результаты органосберегающих операций (энуклеация) с традиционными резекциями ПЖ представлены в Таблице 38.

Таблица 38 - Периоперационные данные органосберегающих операций и резекции ПЖ

Параметр	Энуклеация (n – 25)	Резекции ПЖ (n – 38) *	Значение p
Продолжительность операции (мин)	110 (90; 133,25)	220 (177,5; 287,5)	p≤0.01
Кровопотеря (мл)	20 (0; 100)	100 (80; 200)	p≤0.01
Послеоперационный койко-день	9 (7; 17,5)	16 (12; 29,5)	p≤0.01
Количество осложнений в раннем п/о периоде	14 (56%)	29 (76%)	p≤0.05
Размер опухоли (мм)	16 (12; 20)	17 (14,5; 22)	0.964
Расстояние между опухолью и ПП (мм)	4 (2,5; 5,5)	3 (2,2; 4)	0.05
Расположение по задней поверхности ПЖ, интимное прилегание к селезеночным сосудам	9 (36%)	18 (48%)	0.86

* Единственная микроволновая абляция не учитывается в расчетах

В представленных данных продолжительность операции, интраоперационная кровопотеря, послеоперационный койко-день и количество осложнений в раннем послеоперационном периоде были достоверно ниже в группе с энуклеациями, это связано в первую очередь с правильным определением показаний для выполнения данного вмешательства, такими как:

- экстроорганное расположение опухоли относительно паренхимы ПЖ;
- отсутствие контакта опухоли с панкреатическим протоком (расстояние более 3 мм);
- отсутствие близкого прилегания опухоли к селезеночным сосудам;
- размер опухоли менее 2 см [18].

Характер послеоперационных осложнений в сравниваемых группах представлен в Таблице 39.

Таблица 39 - Частота специфических осложнений при операциях на ПЖ (по ISGPS 2005, 2007)

Параметр		Энуклеация (n – 25)	Резекции ПЖ (n – 38)	Значение p
Clavien-Dindo	I-II	10	16	-
	III-IV	4	12	-
Всего осложнений		14 (56%)	28 (73,6%)	0.177
Панкреатит		8 (32%)	21 (55%)	0.07
Панкреонекроз		2 (8%)	2 (5%)	0.64
<i>Панкреатические свищи</i>		14 (56%)	23 (60%)	0.79
Тип А		6	9	-
Тип В		8	14	-
Дренаж удален на..		6 сутки (4; 28)	10,5 сутки (5; 29)	0.12
<i>Гастростаз</i>		1 (4%)	8 (21%)	0.07
Тип А		0	3	-
Тип В		1	1	-
Тип С		0	4	-
<i>Аррозионное кровотечение</i>		2 (8%)	4 (10,5%)	0.01
Тип В		1	1	-
Тип С		1	3	-

Процентное соотношение послеоперационных осложнений больше в группе с традиционными резекциями ПЖ. Однако статистически данная разница не достоверна.

Развитие послеоперационного панкреатита не зависит от объема оперативного вмешательства, выполняется ли энуклеация опухоли ПЖ или резекция ПЖ.

В группе с органосберегающими операциями количество осложнений, требующих инвазивных вмешательств, было меньше, чем при резекционных операциях. Данные различия имеют клиническое значение, хотя статистически не достоверными.

Статистически достоверно доказано, что после традиционных резекционных вмешательств частота возникновения аррозийных кровотечений в послеоперационном периоде выше по сравнению с органосохраняющими операциями.

Представляет интерес развитие послеоперационного сахарного диабета (СД) и необходимость сопутствующей инсулинотерапии в зависимости от объема оперативного вмешательства. У 45 пациентов (70,3%) развился послеоперационный СД. В условиях стационара всем проводилась коррекция гипергликемии инсулином.

Традиционные резекционные вмешательства статистически достоверно повышают риск развития послеоперационного сахарного диабета, в отличие от энуклеаций ($p=0.0017$) (Таблица 40).

Таблица 40 - Сахарный диабет в зависимости от объема операции

Параметр	Энуклеация (n – 25)	Резекции ПЖ (n – 38)	Значение p
СД (n-45)	16 (35%)	29 (65%)	0.0017

Рецидив гипогликемического состояния

Наиболее важным признаком, определяющим эффективность оперативного вмешательства, являлось отсутствие гипогликемии в послеоперационного периоде, в связи с этим всем больным в послеоперационном периоде проводился непрерывный мониторинг глюкозы крови аппаратом «Guardian Real Time» Medtronic. Целевой диапазон гликемии был 6-10 ммоль/л. Также проводился лабораторный контроль уровня глюкозы плазмы крови. Первое измерение проводилось во время оперативного вмешательства через час после удаления опухоли. Следующие измерения - через 6 часов и в первые послеоперационные сутки. Динамика средних значений уровня глюкозы после операции представлена в Таблице 41.

Таблица 41 - Средние значения уровня глюкозы у больных ОГ после операции

Параметр	1 час после операции	6 час после операции	1 сутки после операции
Уровень глюкозы крови (ммоль/л)	9,6 (8; 10,95)	10 (8,4; 18,87)	9,6 (7,4; 10,8)

У 4 (6,25%) больных в первые сутки после операции возник рецидив гипогликемии (М., С., Ж., К.).

Пациент №1 С. По данным предоперационного МСКТ брюшной полости - в хвосте ПЖ выявлено округлое образование с четкими ровными контурами, размерами до 1,7 см. При АСЗК у пациентки имелись данные о тотальном поражении поджелудочной железы (повышение продукции инсулина при стимуляции всех отделов поджелудочной железы). Диагноз: нейроэндокринная опухоль (инсулинома) хвоста поджелудочной железы, диффузно-узловой эутиреоидный зоб I степени, морбидное ожирение. Выполнена корпорокаудальная резекция. В первые послеоперационные сутки был отмечен

эпизод снижения глюкозы крови до 0,9 ммоль/л. Выполнено МСКТ брюшной полости - КТ-картина гиперваскулярной опухоли в культе хвоста поджелудочной железы, расположенном в связочном аппарате селезенки. При повторной операции с учетом данных контрольного МСКТ брюшной полости решено выполнить спленэктомию с удалением связочного аппарата селезенки. При гистологическом исследовании макропрепарата, в воротах селезенки обнаружена опухоль размерами 2,3x1,6см, макроскопически соответствующая нейроэндокринной. Приступы гипогликемии не повторялись. Заключение: в данном случае на этапе интраоперационной диагностики пропущено ИОУЗИ, которое бы могло обнаружить опухоль в воротах селезенки и избежать повторного оперативного вмешательства.

Пациент №2 Ж. На дооперационном этапе по данным МСКТ, МРТ брюшной полости, эндоУЗИ, ангиографии с АСЗК обнаружена опухоль на границе тела-хвоста ПЖ, расположенная преимущественно по заднему контуру, размерами 15x16 мм. Диагноз: МЭН 1, нейроэндокринная опухоль (инсулинома) тела поджелудочной железы, микроаденома гипофиза. Пациентке выполнена ЛА дистальная резекция ПЖ. При интраоперационном осмотре и ИОУЗИ выявить опухоль не удалось. Учитывая данные лучевых методов исследования, принято решение о пересечении ПЖ на 4 см дистальнее конfluence воротной вены. При пересечении железы уровень глюкозы повысился до 13 ммоль/л. В послеоперационном периоде в первые сутки уровень гликемии снизился до 1,5 ммоль/л. Выполнено контрольное МСКТ брюшной полости - КТ-картина гиперваскулярной опухоли в культе ПЖ. Проведена релапароскопия, резекция тела ПЖ. Рецидива ОГ больше не было. Заключение: в данном случае при неэффективности ИОУЗИ необходима была конверсия с последующей мануальной пальпацией ПЖ для определения локализации опухоли.

Пациент №3 М. Описан выше в разделе об АСЗК.

Пациент №4 К. Пациент 63 лет с инсулиномой тела ПЖ и подозрением на незидиобластоз. На дооперационном этапе по данным МСКТ – в теле по переднему контуру гиперваскулярное образование размерами 20 x 19 мм. По

данным АСЗК - повышение продукции инсулина при стимуляции всех отделов поджелудочной железы, что советуется тотальному поражению ПЖ. Диагноз: нейроэндокринная опухоль (инсулинома) головки поджелудочной железы, незидиобластоз. Объем операции – ИОУЗИ, дистальная резекция со спленэктомией. При гистологическом исследовании обнаружена высокодифференцированная НЭО тела ПЖ и очаговая гиперплазия островков Лангерганса (незидиобластоз). На 6 сутки отмечалась нестабильность уровня гликемии с эпизодами гипогликемии до 1,6 ммоль/л и клиническими проявлениями ОГ. Послеоперационный период характеризовался развитием острого панкреатита, очагового панкреонекроза, несостоятельности культи ПЖ с формированием наружного панкреатического свища. В связи с рецидивом синдрома ОГ неопухолевого генеза, выполнена релапаротомия, ревизия и экстирпация культи ПЖ. Послеоперационный период протекал относительно гладко. Отмечено значительное снижение уровня инсулина (со 149,1 до 36 мкЕд/л), однако сохранялась нестабильность уровня гликемии с эпизодами снижения до 2,5 ммоль/л. Пациент умер через полгода после операции от гипогликемической комы. Заключение: несмотря на то, что был выполнен весь алгоритм диагностики и лечения, у больного по результатам ИГХ-исследования установлен диагноз незидиобластоз. И рецидив ОГ связан не с опухолевым поражением, а с незидиобластозом.

4.3. Отдаленные результаты хирургического лечения больных органическим гиперинсулинизмом опухолевого генеза

Для стандартизации отдаленных результатов хирургического лечения ОГ после оперативного лечения проведена оценка отдаленных результатов с помощью опросников качества жизни (КЖ) Short Form Medical Outcomes Study (SF-36), версии 2 и гастроэнтерологического опросника Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS). Оптимальным периодом для подтверждения безрецидивного течения и оценки КЖ отдаленных результатов считается полгода после операции [8].

Всего прооперировано 64 больных с 2010 по 2017 г. На госпитальном этапе зафиксировано два летальных исхода. Двое умерли после выписки: первый пациент с незидиобластозом от гипогликемической комы спустя год после выписки; второй больной скончался от сопутствующей кардиологической патологии через полтора года после лечения ОГ.

Из 60 больных ответ получен от 48 больных (80%). Медиана продолжительности наблюдения составила 1,5 года (8 месяцев; 4 года).

Рецидив гипогликемического состояния отмечен у трех больных (4%). Первый рецидив возник у пациента с незидиобластозом, который умер от гипогликемической комы. Вторым рецидив зафиксирован также у больной с незидиобластозом после корпорокаудальной резекции, пациентка получает эффективное медикаментозное лечение. У третьей больной рецидив гипогликемии через год после дистальной резекции по поводу инсулиномы хвоста ПЖ в рамках синдрома МЭН-1. На повторную госпитализацию приехать отказалась, медикаментозное лечение получает по месту жительства.

Таким образом больные ОГ, причинами которого являются инсулиномы в рамках синдрома МЭН-1 и незидиобластоз, после оперативного лечения нуждаются в постоянном динамическом наблюдении у эндокринологов. Так как эта группа повышенного риска рецидива гипогликемического состояния.

В связи с сахарным диабетом у эндокринолога наблюдаются 7 больных (10%). Четверо из них получают инсулинотерапию - 3 больных после панкреатэктомии и 1 после дистальной резекции со спленэктомией. Таблетированные сахароснижающие препараты принимают 3 больных: 1 пациент после дистальной резекции со спленэктомией, 2 после РА вмешательств - энуклеации инсулиномы тела и срединной резекции ПЖ. У остальных 90% послеоперационный сахарный диабет был в рамках госпитализации. На момент заполнения опросника средний уровень глюкозы натощак составил 5,0 ммоль/л (4,0; 5,2), до операции - 1,7 ммоль/л (1,1; 2,2) (Рисунок 11).

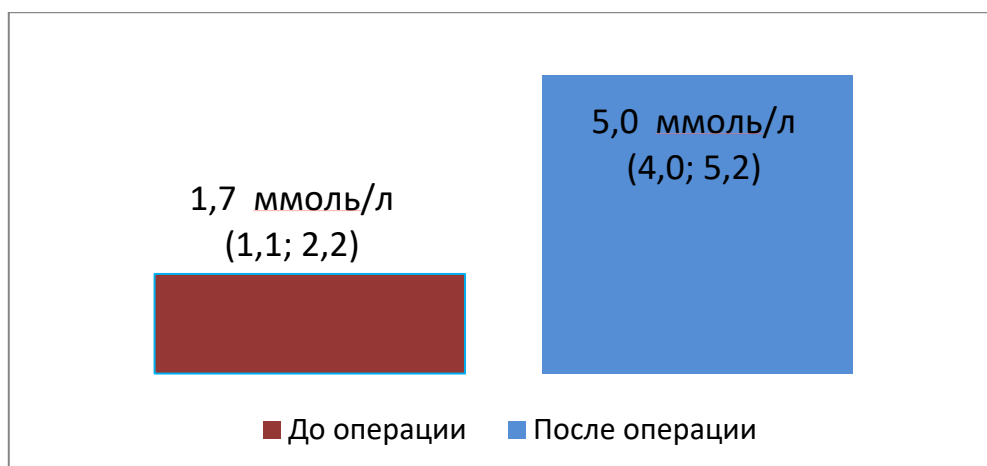


Рисунок 11 - Средний уровень глюкозы у больных ОГ опухолевого генеза до и после операции

На основании гастроэнтерологического опросника GSRS симптомы экскреторной недостаточности ПЖ имеются у 9 пациентов (18,75%), при чем один пациент мог испытывать несколько синдромов сразу (Рисунок 12).

Экстреторная недостаточность n – 9 (18,75%)



Рисунок 12 - Результаты опросника GSRS

Рефлюкс-синдром (изжога, чувство тошноты, отрыжка) беспокоит 4 больных (8,4%) после резекций головки ПЖ, операции Томпсона и панкреатэктомии. Диарейный синдром отмечают у себя 4 больных после панкреатэктомии и корпороаудальной резекции. Согласно опроснику чувство урчания, распираания, переполнения, вздутия живота, связанных с диспептическим синдромом отметили у себя 8 больных (3 панкреатэктомии, 1 резекция головки ПЖ, 3 дистальные резекции ПЖ, 1 операция Томпсона). Стоит отметить, что болевого абдоминального синдрома, синдрома запоров не было выявлено ни у

одного респондента. Причем средняя шкала суммарного значения составила 3 балла из 10.

Также проведена оценка отдаленных результатов у больных, перенесших послеоперационный панкреатит. В раннем послеоперационном периоде у 30 больных (46%) был зафиксирован клинически значимый послеоперационный панкреатит [19, 20]. Лишь у 9 (30%) из них были проявления экскреторной недостаточности и у 7 (23%) эндокринной недостаточности в отдаленном периоде. Прямой корреляции между послеоперационным панкреатитом и развитием экскреторной и эндокринной функцией не обнаружено.

Приведем общие показатели КЖ всех прооперированных больных (Таблица 42). Значение по шкале физического функционирования (PF) составляет 85 (72,27; 95,12), что отражает высокий уровень физической активности (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей). Шкала RP – 64 (57,30; 90,90), свидетельствует о том, что состояние здоровья незначительно ограничивает физическую активность пациентов. У большинства пациентов боль (шкала ВР) не оказывала значительного влияния на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома, показатель составил 75 (68,64; 94,03). Общее состояние своего здоровья (шкала GH) и перспективы лечения большинство больных оценили как выше среднего – 70 (65,5; 91,50). Шкала жизненной активности (VT) – 69 (52,28; 89,09) показала, что большинство пациентов ощущают себя полными энергии и сил, однако пациенты после панкреатэктомии чувствуют себя уставшими большую часть времени. Отмечается высокий уровень социальной активности (шкала SF) больных (общение с родственниками, друзьями, коллегами) - 75 (60; 85,61), эмоциональное состояние (шкала RE – 66 (44,3; 100)) не мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности. У всех пациентов отсутствует депрессия, тревога по шкале MH – 71 (56; 87). Показатели оценивающий общий физический компонент здоровья (шкала PHsum) и общий психологический компонент здоровья (шкала

MHsum) являются нормальными и составляют 64,03 (54,85; 69,99) и 60,01 (52,42; 66,33).

Таблица 42 - Средние показатели больных опрошенных SF-36 (оценка по 100-балльной шкале)

Шкала	Название шкалы	Me (25; 75 квартиль)
PF	Физическое функционирование	85 (72,27; 95,12)
RP	Роль физическое функционирование	64 (57,30; 90,90)
BP	Шкала боли	75 (68,64; 94,03)
GH	Общее состояние здоровья	70 (65,5; 91,50)
VT	Шкала жизнеспособности	69 (52,28; 89,09)
SF	Шкала социального функционирования	75 (60; 85,61)
RE	Роль эмоциональное функционирование	66 (44,3; 100)
MH	Психологическое здоровье	71 (56; 87)
PHsum	Общий физический компонент здоровья	64,03 (54,85; 69,99)
MHsum	Общий психологический компонент здоровья	60,01 (52,42; 66,33)

Высокие показатели по всем шкалам проведенного анкетирования в сравнении со среднестатистическими данными населения России (Рисунок 13) (3400 людей с различными хроническими заболеваниями, опрошенные методом случайной выборки, в исследовании «Мираж» [1]) мы связываем с высокой эффективностью оперативного лечения больных ОГ.

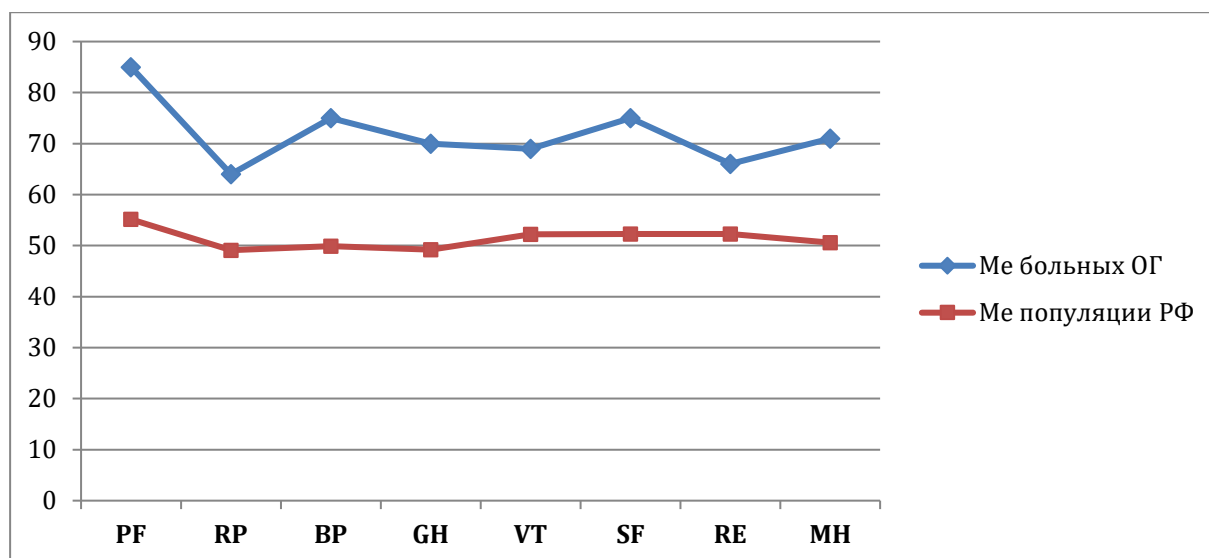


Рисунок 13 - Сравнение средних показателей шкал опросника SF-36 прооперированных больных ОГ и популяции РФ

КЖ в зависимости от выбора доступа операции представлено в Таблице 43.

Таблица 43 - Результаты анкетирования опросника SF-36

Шкалы опросника SF-36	Тр*	РА*	ЛА*	Значение р
PF	75	85	60	0.09
RP	62	100	60	0.05
BP	70	100	70	0.01
GH	75	80	75	0.21
VT	62	70	66	0.1
SF	77	80	80	0.82
RE	66	72	100	0.1
MH	78	75	72	0.55

*представлены медианы шкал.

Ролевое функционирование (RP), а именно влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей), достоверно выше в группе после РА операции. Высокие показатели во всех группах по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность не ограничена физическим состоянием пациента (Рисунок 14).

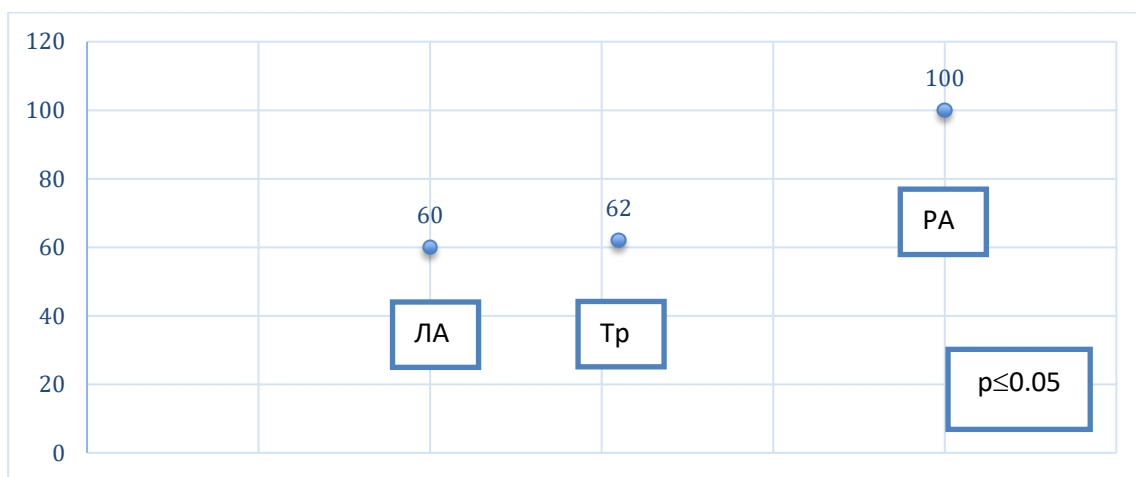


Рисунок 14 - Шкала ролевого функционирования (RP)

Шкала интенсивности боли (BP) статистически достоверно ниже в группе прооперированных РА способом, чем традиционным и ЛА методами (Рисунок 15). Пациенты описывают боль, связанную со спаечной болезнью после лапаротомии и по ходу послеоперационных лапаротомных рубцов.

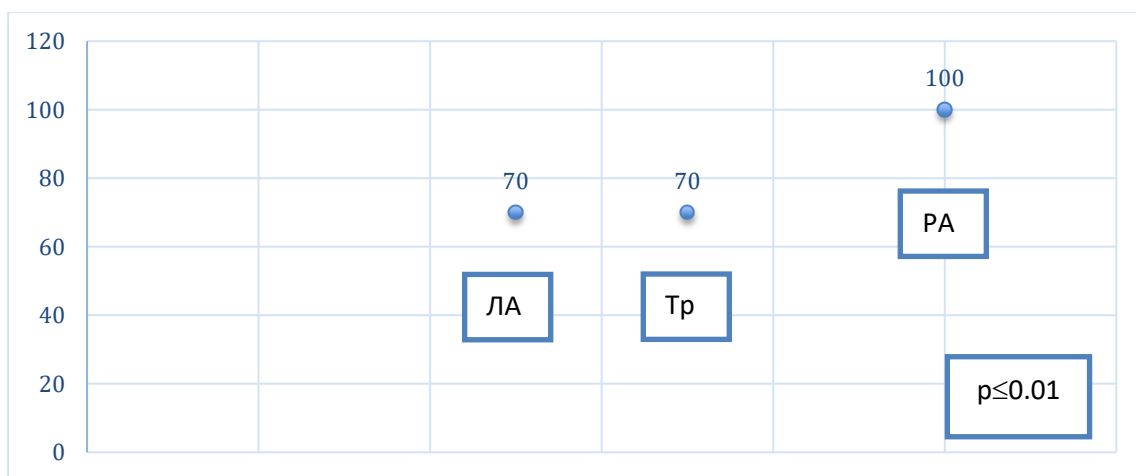


Рисунок 15 - Шкала интенсивности боли (BP)

По остальным шкалам достоверной разницы не обнаружено.

КЖ в зависимости от объема операции представлено в Таблице 44.

Таблица 44 - Результаты анкетирования опросника SF-36

Шкалы опросника SF-36	Энуклеация	Резекции ПЖ	Значение p
PF	85	80	0.12
RP	66	62	0.24
BP	77	72	0.4
GH	70	74	0.09
VT	76	64	0.35
SF	75	80	0.74
RE	54	90	0.82
MH	78	72	0.1

*представлены медианы шкал.

Показатели качества жизни пациентов статистически значимо не отличаются в обеих группах в зависимости от объема перенесенного хирургического вмешательства.

ГЛАВА V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основу работы составило ретроспективное и проспективное исследование с анализом ранних и отдаленных результатов лечения 64 больных органическим гиперинсулинизмом (ОГ) опухолевого генеза. Эти пациенты находились на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» в период с 2010 по 2017 г. и находятся под амбулаторным наблюдением.

Исследование проводилось в 2 этапа.

1 этап

Сбор предоперационных данных для верификации диагноза с оценкой чувствительности методов топической диагностики. Анализ ранних результатов оперативного лечения ОГ опухолевого генеза традиционным (Тр), робот-ассистированным (РА) и лапароскопически-ассистированным (ЛА) способами в зависимости от локализации инсулиномы. Анализ результатов органосберегающих операции по сравнению с резекционными вмешательствами.

Создана база данных на основе программы Microsoft Excel. Внесены сведения по 64 больным, включающие информацию по более чем 120 клинико-морфологическим параметрам.

2 этап

Через полгода после оперативного лечения проведена оценка отдаленных результатов с помощью опросников качества жизни Short Form Medical Outcomes Study (SF-36) [110], версии 2 и гастроэнтерологического опросника Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) [2]. Данный период времени считается оптимальным для выявления рецидива ОГ [18, 44, 105].

1 этап

Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали женщины – 45 (70,3%), мужчин было 19 (29,7%). Возраст больных на момент установления диагноза варьировал от 18 до 68 лет, в среднем составил $46,1 \pm 12,9$.

Наблюдались у неврологов и психиатров по месту жительства 31 пациент (48%). Среднее время верификации этиологии гипогликемического состояния 4 года (36; 114 месяцев). Наиболее длительный период наблюдения составил 32 года. В первый год заболевания правильный диагноз установлен лишь у 14 (21%) больных.

У 42 (65%) больных ОГ обусловлен инсулиномой солитарного характера. В 18 (28%) случаях опухоли развились в рамках синдрома МЭН-1, при этом у 7 (11%) пациентов выявлено множественное поражение инсулинпродуцирующими опухолями ПЖ. Сочетание инсулиномы с незидиобластозом у 4 (7%) больных.

На дооперационном этапе всем пациентам выполнялось комплексное клиничко-лабораторное и лучевое обследование.

Клиническая картина у всех пациентов проявлялась адренергическими и нейрогликопеническими симптомами и была подтверждена триадой Уиппла.

Результаты «72-часовой голодовой пробы»: средний уровень глюкозы крови в момент приступа ОГ составил 1,5 ммоль/л (1,2; 1,8), уровень инсулина – 27,2 мкЕд/мл (11,4; 73,2), уровень С-пептида – 4,33 нг/мл (2,7; 7,8).

Средний вес до операции составил $89,8 \pm 21,3$ кг, средний ИМТ до операции 31,18 (26,5; 36,5). У 46 (76%) больных с инсулиномой было ожирение 1-3 степени, более 40% из них были с ожирением 3 степени. После операции средний вес статистически достоверно снизился до $74,3 \pm 15,4$ кг и ИМТ - 27,4 (21,1; 30,2). Стоит отметить, что 26% пациентов теряли от 7-10 кг за первую неделю после операции на фоне нормализации гликемического состояния.

Первоначальным методом топической диагностики в большинстве наблюдений было трансабдоминальное УЗИ брюшной полости. Мы учитывали

только исследования, выполненные в условиях нашего стационара у 47 больных. У 29 (61%) больных опухоль обнаружена при УЗИ. МСКТ позволила выявить опухоль у 55 (86%) пациентов. У 47 (88%) больных инсулинома обнаружена по данным МРТ. ЭндоУЗИ подтвердило наличие гипоэхогенных опухолей в 18 (85%) наблюдениях. По данным ИОУЗИ у 42 (83%) пациентов с инсулиномами удалось обнаружить и точно локализовать опухоль в поджелудочной железе. Во всех случаях АСЗК подтвердил панкреатогенный характер гиперинсулярной гипогликемии, а у 31 (66%) больных по данным ангиографии позволил определить точное расположение опухоли.

Таким образом, наиболее чувствительным методом для выявления ОГ опухолевого генеза является инвазивный АСЗК, а трансабдоминальное УЗИ показало наименьшую чувствительность.

Все опухоли, расположенные интрапаренхиматозно, выявляются при диагностическом поиске примерно в равной степени, за исключением трансабдоминального УЗИ, которое показало наиболее низкую чувствительность. Опухоли размерами более 2 см чаще выявлялись при всех методах топической диагностики. Опухоли с умеренной дифференцировкой клеток выявляются реже при всех лучевых методах исследований, по сравнению с высокодифференцированными опухолями.

При изучении всех операционных протоколов опухоль визуально определена у 30 (47%) больных. Во время 29 традиционных операций и 7 конверсий опухоль пальпаторно выявлена у 23 больных (64%).

Проводился постоянный мониторинг уровня глюкозы плазмы в периоперационном периоде, благодаря которому в раннем послеоперационном периоде у 4 (6,25%) больных зафиксирован рецидив гипогликемического состояния, который потребовал повторных оперативных вмешательств.

Хирургическому вмешательству подвергнуты все 64 пациента с ОГ опухолевого генеза.

При выборе объема операции учитывались следующие критерии: локализация опухоли, ее размер, расположение в паренхиме ПЖ, расстояние от границы опухоли до панкреатического протока и сосудов, количество опухолей, наличие метастазов.

Классификация опухолей и выбор дальнейшей хирургической тактики проводился с учетом современных рекомендаций ВОЗ 2017 г. и NCCN 2019 г. Согласно которым высокодифференцированные опухоли (G1), с низкой степенью злокачественности, размерами менее 2 см, являются основанием для выполнения органосохраняющих операций без лимфаденэктомии.

При расположении опухоли в вентральном отделе (крючковидный отросток) головки ПЖ пПДР выполнялась чаще ($5 > 2$), чем при локализации в дорсальном отделе. Аналогичная ситуация с энуклеацией опухоли в головке ПЖ ($8 > 5$). При расположении опухоли в области перешейка примерно с одинаковой частотой выполнялась срединная резекция (2) и энуклеация (3). Если инсулинома локализовалась в теле ПЖ выбор был между энуклеацией и дистальной резекцией. При локализации инсулинпродуцирующей опухоли в хвосте ПЖ преимущественно выполнялась дистальная резекция.

Отдельно описаны 7 пациентов с множественным опухолевым поражением паренхимы ПЖ. У шести пациентов множественное поражение ПЖ нейроэндокринными опухолями возникло в рамках синдрома МЭН-1. У седьмого пациента в макропрепарате после РА дистальной резекции обнаружена вторая опухоль размерами 1x2 мм, которая ранее не визуализировалась ни при одном методе исследования.

Расположение более 75% объема опухоли над поверхностью паренхимы ПЖ нами рассматривалось как экстраорганный вариант расположения. В остальных случаях расположение опухоли в толще ПЖ рассматривалось как интрапаренхиматозное.

При поверхностном экстраорганный вариант расположения опухоли относительно ткани поджелудочной железы операцией выбора была энуклеация. Однако, у 5 пациентов при интрапаренхиматозном расположении была выполнена энуклеация

опухоли. В трех случаях опухоль была расположена на задней поверхности ПЖ, что дополнительно затрудняло выделение опухоли. В одном случае осложнений не наблюдалось. У остальных 4 были осложнения разной степени тяжести по Clavien-Dindo. У всех были зафиксированы панкреатические свищи, у трех типа В и у одной больной типа С с летальным исходом.

Расположение опухоли на расстоянии менее 3 мм от ПП, было зафиксировано в 21 случае (32%) по данным МРТ и ИОУЗИ. В 5 случаях не смотря на близкое расположение инсулиномы к ПП (менее 3 мм) и преимущественно интрапаренхиматозный рост была выполнена энуклеация. В послеоперационном периоде у данных больных развились НПС типа В и С.

Расположение инсулиномы в толще ПЖ с прилежанием к панкреатическому протоку менее 3 мм является основанием для выполнения резекционных вмешательств: панкреатодуоденальная резекция, резекция головки ПЖ, срединная резекция, дистальная резекция. При множественном поражении всех отделов ПЖ вариантами операции являются панкреатодуоденэктомия или сочетание дистальной резекции с энуклеацией опухоли из оставшейся ткани головки ПЖ (операция Томпсона).

Мы располагаем единичным опытом успешного применения МВА для лечения ОГ у пациента с интрапаренхиматозным расположением инсулиномы в крючковидном отростке головки ПЖ. Данный метод требует дополнительного изучения и проведения клинических рандомизированных исследований.

Для сравнения используемых способов хирургического лечения ОГ опухолевого генеза и определения оптимальных точек приложения миниинвазивных методов пациенты были разделены на три группы:

- 1 группа – 29 больных оперированных традиционным (Тр) способом (45%);
- 2 группа – 28 больных - робот-ассистированным (РА) (44%);
- 3 группа – 7 больных - лапароскопически-ассистированным (ЛА) (11%).

Резекция головки ПЖ выполнена трем больным, панкреатодуоденэктомия выполнена у двух, срединная резекция ПЖ - в 4 случаях. Операция Томпсона

выполнена 1 больному. Сравнение данных вмешательств в зависимости от способа выполнения (традиционно или миниинвазивно) не представляется целесообразным по причине единичных наблюдений и отсутствия не только статистической достоверности, но и клинической значимости. Сравнительному анализу были подвергнуты пациенты, перенесшие панкреатодуоденальную резекцию, дистальную резекцию ПЖ, энуклеацию опухоли ПЖ.

Панкреатодуоденальная резекция

Панкреатодуоденальная резекция выполнена 7 больных (10,9%). Пять больных прооперировано традиционным способом, двое РА. Объем резекции во всех случаях - пилоросохраняющая ПДР (пПДР).

Операция в объеме пПДР выбрана на основании интрапаренхиматозного роста опухоли в ПЖ с близким расположением опухоли к ПП (1-3 мм), мягкой консистенции паренхимы, размеров опухоли более 2 см, согласно рекомендациям NCCN [18].

Приступов гипогликемии в послеоперационном периоде в данной группе не было. Аррозионного кровотечения как осложнения панкреатита не зафиксировано.

Дистальная резекция поджелудочной железы

ДРПЖ выполнено 21 пациенту (32,8%). В группе РАО представлено 8 (38%) наблюдений, Тр ДРПЖ – 9 (42,8%) и ЛА ДРПЖ – 4 (19,2%).

В группе миниинвазивных операций достоверно ниже количество тяжелых осложнений по сравнению с контрольной группой.

В нашем исследовании процент осложнений после ДРПЖ равен 66%. Большая часть осложнений (57%) относилась к I-II группе по Clavien-Dindo и представлена в основном наружными панкреатическими свищами типа А и В (таблица 26). Панкреатических свищей типа С не зафиксировано. Специфические осложнения гастростаз (33%) и аррозионное кровотечение (22%) выявлены только после Тр ДРПЖ.

При анализе полученных данных, показаниями для ДРПЖ являются – расположение опухоли в дистальных отделах (тело, хвост) ПЖ, размер

образования более 2 см, интрапаренхиматозная локализация очага, близкое прохождение ПП (средние значения – 2-3 мм), расположение опухоли по задней поверхности ПЖ, контакт с селезеночными сосудами, множественное поражение дистальных отделов ПЖ инсулиномами и сочетание опухолевого поражения с незидиобластозом.

Энуклеация опухоли ПЖ

Органосберегающие операции в объеме энуклеации опухоли ПЖ проведены 25 больным (39%). В группу РА операций вошло 13 пациентов с ОГ опухолевого генеза. Традиционным способом оперировано 12. В данную группу также вошли двое пациентов после конверсией ЛА и РА операций.

В группе Тр энуклеаций 42% инсулином располагались интрапаренхиматозно, а расстояние между опухолью и ПП составило 4 (3; 5) мм. Наиболее частым специфическим осложнением были панкреатические свищи. Частота возникновения свищей типа В была достоверно выше (75%) при Тр вмешательствах. В то время как в группе оперированных РА способом только 15% опухолей располагались интрапаренхиматозно и частота развития НПС достоверно ниже.

Статистически достоверно доказано, что при удалении инсулиномы, расположенной на допустимом расстоянии от ПП (3 и более мм), но интрапаренхиматозно (опухоль более чем на 25% от массы расположена внутри паренхимы ПЖ), частота возникновения послеоперационного панкреатита и панкреатических свищей типа В выше, так же как и продолжительности дренирования брюшной полости.

На основании полученных результатов показаниями для выполнения энуклеации инсулиномы ПЖ являются расположение опухоли в паренхиме ПЖ на 75% экстраорганно, расстояние между опухолью и ПП более 3 мм, размеры ≤ 2 см.

Также все проведенные оперативные вмешательства в зависимости от объема резекции были разделены на две группы: органосберегающие и традиционные резекции ПЖ.

Продолжительность операции, интраоперационная кровопотеря, послеоперационный койко-день и количество осложнений в раннем послеоперационном периоде были достоверно ниже в группе органосберегающих вмешательств (энуклеации), это связано в первую очередь с правильным определением показаний для выполнения данного вмешательства, такими как:

- экстраорганный расположение опухоли относительно паренхимы ПЖ;
- отсутствие контакта опухоли с панкреатическим протоком (расстояние более 3 мм);
- отсутствие близкого прилегания опухоли к селезеночным сосудам;
- размер опухоли менее 2 см [18].

Процентное соотношение послеоперационных осложнений больше в группе с традиционными резекциями ПЖ (73,6% и 56%). Однако статистически данная разница не достоверна.

Развитие послеоперационного панкреатита не зависит от объема оперативного вмешательства, выполняется ли энуклеация опухоли ПЖ или резекция ПЖ (32% и 55%).

Статистически достоверно доказано, что после традиционных резекционных вмешательств частота возникновения аррозийных кровотечений в послеоперационном периоде выше по сравнению с органосохраняющими операциями (10,5% против 8%).

Традиционные резекционные вмешательства статистически достоверно повышают риск развития послеоперационного сахарного диабета, в отличие от энуклеаций (65% против 35%).

2 этап

Всего в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» в период с 2010 по 2017 г. прооперировано 64 больных ОГ опухолевого генеза. На госпитальном этапе от панкреонекроза и нарастающей полиорганной недостаточности умерли

двое больных. Два пациента умерли после выписки. Пациент с незидиобластозом от гипогликемической комы спустя год после выписки. Второй больной умер от сопутствующей кардиологической патологии через полтора года после операции.

Таким образом, из 60 больных ответ получен от 48 больных (80%). Медиана продолжительности наблюдения составила 1,5 года (8 месяцев; 4 года).

Рецидив гипогликемического состояния отмечен у трех больных (4%). У пациента с незидиобластозом, который умер от гипогликемической комы. Второй рецидив зафиксирован также у больной с незидиобластозом после корпорокаудальной резекции, получает эффективное медикаментозное лечение. У третьей больной рецидив гипогликемии через год после дистальной резекции, по поводу инсулиномы хвоста ПЖ в рамках синдрома МЭН-1. На повторную госпитализацию приехать отказалась, медикаментозное лечение получает по месту жительства.

Таким образом больные ОГ, причинами которого являются инсулиномы в рамках синдрома МЭН-1 и незидиобластоз, после оперативного лечения нуждаются в постоянном динамическом наблюдении у эндокринологов. Так как эта группа повышенного риска рецидива гипогликемического состояния.

На основании гастроэнтерологического опросника GSRS симптомы экскреторной недостаточности ПЖ имеются лишь у 9 пациентов (18,75%). Все пациенты после традиционных резекционных операций. В связи с сахарным диабетом у эндокринолога наблюдаются 7 больных (10%).

Также проведена оценка отдаленных результатов у больных, перенесших послеоперационный панкреатит. В раннем послеоперационном периоде у 30 больных (46%) был зафиксирован клинически значимый послеоперационный панкреатит [19, 20]. Лишь у 9 (30%) из них были проявления экскреторной недостаточности и у 7 (23%) эндокринной недостаточности в отдаленном периоде. Прямой корреляции между послеоперационным панкреатитом и экскреторной и эндокринной функцией не обнаружено.

По результатам анкетирования опросником SF-36 все больные расценивали общее состояние своего здоровья и перспективы своего лечения как хорошие. Значение по шкале физического функционирования (PF) отражает высокий уровень физической активности (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей). У большинства пациентов боль (шкала ВР) не оказывала значительного влияния на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Шкала жизненной активности показала, что большинство пациентов ощущают себя полными энергии и сил, однако пациенты после панкреатэктомии чувствуют себя уставшими большую часть времени. Отмечается высокий уровень социальной активности больных (общение с родственниками, друзьями, коллегами), эмоциональное состояние не мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности. У всех пациентов отсутствует депрессия, тревога.

У пациентов после РА операций шкала интенсивность боли, связанная с послеоперационными рубцами и спайками, статистически достоверно ниже, чем у пациентов после Тр операций.

Высокие показатели по всем шкалам проведенного анкетирования, по сравнению со среднестатистическими данными населения России в исследовании «Мираж» [1], мы связываем с высокой эффективностью оперативного лечения больных ОГ, адаптацией к перенесённому в прошлом тяжелому заболеванию, а также регулярными осмотрами медицинских специалистов.

Таким образом, данные, полученные в результате проведенного нами исследования, продемонстрировали высокую эффективность хирургического лечения ОГ и хорошие отдаленные результаты. Качество жизни больных после РА операций несколько выше, чем в других группах. Развитие экскреторной недостаточности ниже при проведении органосохраняющих операциях. Лечение больных ОГ следует проводить только в специализированных многопрофильных стационарах.

ВЫВОДЫ

1. При лечении пациентов с органическим гиперинсулинизмом опухолевого генеза следует придерживаться разработанного алгоритма, заключающегося в дифференцированном выборе вариантов хирургического лечения, основанном на результатах всех методов лабораторно-лучевой диагностики.
2. Верифицированный диагноз инсулиномы является абсолютным показанием для хирургического лечения. Основными критериями, определяющими объем и способ оперативного вмешательства, являются локализация и размер опухоли, ее расположение в паренхиме поджелудочной железы ($p < 0.05$), расстояние от опухоли до панкреатического протока ($p = 0.001$) и сосудов, количество опухолей, наличие метастазов.
3. Хирургическое лечение инсулином высокоэффективно и приводит к нормализации гликемического статуса пациента ($p = 0.001$), снижению массы тела ($p = 0.01$) и достоверно повышает качество жизни. Взаимосвязи между послеоперационным панкреатитом и нарушением экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы не обнаружено.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На дооперационном этапе рекомендовано выполнение всех клинико-лабораторных и лучевых методов исследования для топической диагностики органического гиперинсулинизма опухолевого генеза.
2. Первым методом исследования в диагностическом поиске инсулином следует использовать МСКТ с внутривенным контрастированием (чувствительность - 86%).
3. Наличие опухоли должно быть подтверждено не менее чем 2 методами визуализационных исследований, а именно МСКТ или МРТ и эндоУЗИ.
4. Обязательным компонентом обследования, определяющим панкреатогенный характер органического гиперинсулинизма, должен быть инвазивный артериально-стимулированный забор крови.
5. При отрицательном результате всех методов диагностики и положительном результате функциональной диагностики необходимо заподозрить у пациента наличие незидиобластога.
6. Интраоперационное УЗИ и срочное гистологическое исследование строго обязательно для определения конечного объема операции.
7. Энуклеацию инсулиномы поджелудочной железы рекомендуется выполнять при экстраорганичном расположении опухоли, на расстоянии > 3 мм от панкреатического протока и размерами опухоли менее 2 см.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., Ребров А.П., Сороцкая В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 1. – С. 36-48.
2. Барышникова Н.В., Белоусова Л.А., Петренко В.В. Оценка качества жизни гастроэнтерологических больных // Врач. – 2013. – № 7. – С. 62-65.
3. Белоусова Е.Л., Кармазановский Г.Г., Кубышкин В.А, Калинин Д.В., Кригер А.Г., Глотов А.В., Калдаров А.Р. КТ-признаки, позволяющие определить оптимальную тактику лечения при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы // Медицинская визуализация. – 2015. – № 5. – С. 73–82.
4. Берелавичус С.В., Дугарова Р.С., Калдаров А.Р., Горин Д.С. Физические миниинвазивные методы лечения больных с инсулиномами поджелудочной железы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2018 - №4. – С.94–97.
5. Дедов И.И., Кривко А. А., Ремизов О. В., Солдатова Т. В., Лейтес Ю. Г., Кузнецов Н. С., Трошина Е. А. Современные методы топической диагностики инсулином // Проблемы эндокринологии. - 2014. - №1. - С. 4–8.
6. Евсина О. В. Качество жизни в медицине – важный показатель состояния здоровья пациента (обзор литературы) // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. - 2013. - №1. – С. 119-133.
7. Кузин Н.М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: Руководство // Медицина. – 2001. – С. 208.

8. Кригер А.Г., Кочатков А.В., Берелавичус С.В., Лебедева А.Н., Карельская Н.А. Робот-ассистированная дистальная резекция поджелудочной железы при инсулиноме // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. - №8. – С. 83-86.
9. Кригер А.Г., Смирнов А.В., Калинин Д.В., Глотов А.В., Берелавичус С.В., Коняева Г.И., Лебедева А.Н., Карельская Н.А., Цыганков В.Н. Незидиобластоз (диагностика и хирургическое лечение) // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2015. - №10. – С. 16-29.
10. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине // Элби. - 1999. – С.140.
11. Ульяновская С.А. Пренатальный и ранний постнатальный морфогенез поджелудочной железы человека // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9-3. – С. 530-534.
12. Черноусов А.Ф., Егоров А.В., Мусаев Г.Х. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: 30-летний опыт клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2013. - №7. - С.13-19.
13. Abboud B., Boujaoude J. Occult sporadic insulinoma: localization and surgical strategy // World J Gastroenterol. - 2008. - №14 (5). – P. 657-665.
14. Akerstrom G., Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. – 2007. - № 21. – P. 87–109.
15. Anderson M.A., Carpenter S., Thompson N.W., Nostrant T.T., Elta G.H., Scheiman J.M. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas // Am J Gastroenterol. – 2000. - №95. – P. 2271-2277.
16. Balci N.C., Semelka R.C. Radiologic features of cystic, endocrine and other pancreatic neoplasms // European Journal of Radiology. – 2001. - № 38. – P. 113–119.

17. Beger H.G., Siech M., Poch B., Mayer B., Schoenberg M.H. Limited surgery for benign tumours of the pancreas: a systematic review // *World J Surg.* – 2015. - №6. – P. 1557-1566.
18. Belyaev O., Herzog T., Chromik A.M., Meurer K., Uhl W. Early and late postoperative changes in the quality of life after pancreatic surgery // *Langenbecks Arch Surg.* - 2013. - № 4. – P. 547-555.
19. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.G., Vege S.S. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis — 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus.
20. Bassi C., Dervenis C., Butturini G. The International Study Group on the definition of pancreatic fistula. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition // *Surgery.* – 2005. - № 1. - P. 8-13.
21. Callacondo D., Arenas J.L., Ganoza A.J., Rojas-Camayo J., Quesada-Olarte J., Robledo H. Giant insulinoma: a report of 3 cases and review of the literature // *Pancreas.* – 2013. - № 42. – P.1323-1332.
22. Chatziioannou A., Kehagias D., Mourikis D. Imaging and localization of pancreatic insulinomas // *Clinical Imaging.* – 2001. - № 25. –P. 275–283.
23. Chari P., S.K. Pandit, R.N. Kataria, H. Singh, D.K. Baheti, J. Wig, Anaesthetic management of insulinoma // *Anaesth.* – 1977. - № 32. – P. 261–264.
24. Cherif R., Gaujoux S., Sauvanet A. Enucleation of pancreatic lesions through laparotomy // *J Visc Surg.* – 2012. - № 149(6). – P. 395–399.
25. Chick W.L., Warren S., Chute R.N., Like A.A., Lauris V., Kitchen K.C., A transplantable insulinoma in the rat // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* – 1977. - № 74. – P. 628–632.
26. Demeure M.J., Klonoff D.C., Karam J.H., Duh Q.Y., Clark O.H. Insulinomas associated with multiple endocrine neoplasia type I: the need for a different surgical approach // *Surgery.* – 1991. - № 110(6). – P. 998-1005.

27. de Herder W.W., van Schaik E., Kwekkeboom D., Feelders R.A. New therapeutic options for metastatic malignant insulinomas // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2011. - № 75. – P. 277-284.
28. Dizon A.M., Kowalyk S., Hoogwerf B.J. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas // *Am J Med*. – 1999. - № 106(3). – P. 307-310.
29. Doi R. Determinants of surgical resection for pancreatic neuroendocrine tumors // *J Hepatobiliary Pancreat Science*. – 2015. - № 22(8). – P. 610-617.
30. Dravecka I., Lazurova I. Nesidioblastosis in adults // *Neoplasma*. – 2014. - № 61. – P. 252-256.
31. Drymoussis P., Raptis D.A., Spalding D., Fernandez-Cruz L., Menon D., Breitenstein S., Davidson B., Frilling A. Laparoscopic versus open pancreas resection for pancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review and meta-analysis // *HPB (Oxford)*. – 2014. - № 16(5). – P. 397-406.
32. D'Onofrio M., Ciaravino V., De Robertis R., Barbi E., Salvia R., Girelli R., Paiella S., Gasparini C., Cardobi N., Bassi C. Percutaneous ablation of pancreatic cancer. // *World J Gastroenterol*. – 2016. - № 22(44). – P. 9661-9673.
33. Ellison T.A., Edil B.H. The current management of pancreatic neuroendocrine tumors // *Adv Surg*. – 2012. – № 46. – P. 283-296.
34. Ellison E.C., Johnson J.A. The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations // *Curr Probl Surg*. - 2009. - № 46. - P.13–106.
35. Faitot F., Gaujoux S., Barbier L., Novaes M., Dokmak S., Aussilhou B., Couvelard A., Rebours V., Ruszniewski P., Belghiti J., Sauvanet A. Reappraisal of pancreatic enucleations: a single-center experience of 126 procedures // *Surgery*. – 2015. - № 158(1). – P. 201–210.
36. Fendrich V., Waldmann J., Bartsch D.K., Langer P. Surgical management of pancreatic endocrine tumors // *Nat Rev Clin Oncol*. – 2009. -№ 6. - P. 419–428.

37. Fernandez-Cruz L., Martinez I., Cesar-Borges G., Astudillo E., Orduca D., Halperin I., Sesmilo G., Puig M. Laparoscopic surgery in patients with sporadic and multiple insulinomas associated with multiple endocrine neoplasia type 1 // *J Gastrointest Surg.* – 2005. - № 9. – P. 381–388.
38. Goh B.K., Ooi L.L., Cheow P.C. Accurate preoperative localization of insulinomas avoids the need for blind resection and reoperation: analysis of a single institution experience with 17 surgically treated tumors over 19 years // *J Gastrointest Surg.* – 2009. - № 13. – P. 1071-1077.
39. Gorman B., Charboneau J.W., James E.M., Reading C.C., Galiber A.K., Grant C.S., van Heerden J.A., Telander R.L., Service F.J. Benign pancreatic insulinoma: preoperative and intraoperative sonographic localization // *AJR Am J Roentgenol.* – 1986. - № 147. – P. 929-934.
40. Gress D., Edge S., Greene F., Washington M., Asare E., Brierley J. Principles of cancer staging // *AJCC Cancer Staging Manual: Springer.* - 2017. - № 8. - P. 3–30.
41. Guettier J.M., Kam A., Chang R. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: the NIH experience // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2009. - № 94. - P. 1074-1080.
42. Gut P., Waligórska-Stachura J., Czarnywojtek A. Management of the hormonal syndrome of neuroendocrine tumors // *Arch Med Sci.* – 2017. - № 13. – P. 515-524.
43. Harris S. Hyperinsulinism, a Definite Disease Entity // *J.A.M.A.* – 1958. № 101. - P. 1933.
44. Heerkens H.D., van Berkel L., Tseng D.S.J., et al. Long-term health-related quality of life after pancreatic resection for malignancy in patients with and without severe postoperative complications // *HPB (Oxford).* – 2018. - № 20(2). – P. 188-195.
45. Heeger K., Falconi M., Partelli S., Waldmann J., Crippa S., Fendrich V., Bartsch D.K. Increased rate of clinically relevant pancreatic fistula after deep

- enucleation of small pancreatic tumors // *Langenbecks Arch Surg.* – 2014. - № 399(3). – P. 315–321.
46. Hirshberg B., Libutti S.K., Alexander H.R. Blind distal pancreatectomy for occult insulinoma, an inadvisable procedure // *J Am Coll Surg.* – 2002. - № 194(6). – P. 761-764.
47. Huttner F.J., Koessler-Ebs J., Hackert T., Ulrich A., Buchler M.W., Diener M.K. Meta-analysis of surgical outcome after enucleation versus standard resection for pancreatic neoplasms // *Br J Surg.* – 2015. - № 102(9). – P. 1026–1036.
48. Janson E.T., Sorbye H., Welin S. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms // *Acta Oncol.* - 2014. - № 53(10). – P.1284-1297.
49. Jensen R.T., Cadiot G., Brandi M.L. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes // *Neuroendocrinology.* – 2012. - № 95(2). – P.98-119.
50. Jensen R.T., Berna M.J., Bingham D.B., Norton J.A. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies // *Cancer.* – 2008. - № 113. – P. 1807–1843.
51. Jin J.B., Qin K., Li H. Robotic Enucleation for Benign or Borderline Tumours of the Pancreas: A Retrospective Analysis and Comparison from a High-Volume Centre in Asia // *World J Surg.* – 2016. - № 40. – P. 3009-3020.
52. Joseph A.J., Kapoor N., Simon E.G. Endoscopic ultrasonography - a sensitive tool in the preoperative localization of insulinoma // *Endocr Pract.* – 2013. - № 19. – P. 602-608.
53. Karnovsky D.A. Evaluation of chemotherapeutic agents // Ed. By Maclead C.M. Columbia University Press. - 1947. - P. 67.
54. Kulke M.H., Shah M.H., Benson A.B. National comprehensive cancer network. Neuroendocrine tumors, version 1.2015 // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2015. – P. 78-108.

55. Kurosaki Y., Kuramoto K., Itai Y. Hyperattenuating insulinoma at unenhanced CT // *Abdominal Imaging*. – 1996. - № 21. – P. 334–336.
56. La Rosa S., Pariani D., Calandra C., Marando A., Sessa F., Cortese F., Capella C. Ectopic duodenal insulinoma: a very rare and challenging tumor type. Description of a case and review of the literature // *Endocr Pathol*. – 2013. - № 24(4). – P. 213-219.
57. Lairmore T.C., Piersall M.K., De Benedetti A. Clinical genetic testing and early surgical intervention in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) // *Ann. Surg.* – 2004. – Vol. 239 (5). – P. 637-647.
58. Leelasinjaroen P., Manatsathit W., Berri R., Barawi M., Gress F.G. Role of preoperative endoscopic ultrasound-guided fine-needle tattooing of a pancreatic head insulinoma // *World J Gastrointest Endosc.* – 2014. - № 6. – P. 506-509.
59. Leotlela P.D., Jauch A., Holtgreve G-H., Thakker R.V. Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours // *Endocrin.Relat. Cancer*. – 2003. – 10. – P. 437-450.
60. Lloyd R.V., Osamura R., Kloppel G., Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, ed 4th // Lyon, IARC Press. – 2017.
61. Lo C.Y., Tam P.K. Laparoscopic pancreatic resection of an insulinoma in a child // *Asian J Surg*. – 2003. - № 26. – P. 43-45.
62. Lopez C.L., Albers M.B., Bollmann C., Manoharan J., Waldmann J., Fendrich V., Bartsch D.K. Minimally invasive versus open pancreatic surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // *World J Surg*. – 2016. - № 40. – P. 1729–1736.
63. Mathur A., Gorden P., Libutti S.K. Insulinoma // *Surg Clin North Am*. - 2009. - № 89. – P. 1105–1121.
64. Mehrabi A., Fischer L., Hafezi M., Dirlwanger A., Grenacher L., Diener M.K., Fonouni H., Golriz M., Garoussi C., Fard N., Rahbari N.N., Werner J., Büchler M.W. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma // *Pancreas*. – 2014. - № 43(5). – P. 675-686.

65. Milana P., Boukhman M.P., Karam J.H., Shaver J., Siperstein A.E., Duh Q.Y., Clark O.H. Insulinoma--experience from 1950 to 1995 // *West J Med.* - 1998 № 169(2). – P. 98-104.
66. Mirallie E., Pattou F., Malvaux P. Value of endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localization of insulinomas and gastrinomas. Experience of 54 cases // *Gastroenterol Clin Biol.* – 2002. - № 26. – P. 360-366.
67. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 4.2018 — January 07, 2019
68. Newman N.A., Lennon A.M., Edil B.H. Preoperative endoscopic tattooing of pancreatic body and tail lesions decreases operative time for laparoscopic distal pancreatectomy // *Surgery.* – 2010. - № 148. – P. 371-377.
69. Nikfarjam M., Warshaw A.L., Axelrod L., Deshpande V., Thayer S.P., Ferrone C.R., Fernández-del Castillo C. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital // *Ann Surg.* – 2008. - № 247(1). – P. 165-172.
70. Noone T.C., Hosey J., Firat Z., Semelka R.C. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* - 2005. - № 19. – P. 195–211.
71. Nockel P., Tirosh A., El Lakis M., Gaitanidis A., Merkel R., Patel D., Nilubol N., Sadowski S.M., Cochran C., Gorden P., Kebebew E. Incidence and management of postoperative hyperglycemia in patients undergoing insulinoma resection // *Endocrine.* – 2018. - № 61(3). – P. 422-427.
72. Norton J.A., Shawker T.H., Doppman J.L., Miller D.L., Fraker D.L., Cromack D.T., Gorden P., Jensen R.T. Localization and surgical treatment of occult insulinomas // *Ann Surg.* – 1990. - № 212. – P. 615-620.
73. Norton J.A., Sigel B., Baker A.R., Ettinghausen S.E., Shawker T.H., Krudy A.G., Doppman J.L., Taylor S.I., Gordon P. Localization of an occult insulinoma by intraoperative ultrasonography // *Surgery.* – 1985. - № 97. – P. 381-384.

74. Norton J.A. Intraoperative methods to stage and localize pancreatic and duodenal tumors // *Ann Oncol.* – 1999. - № 4. – P. 182-184.
75. Norton J.A., Cromack D.T., Shawker T.H. Intraoperative ultrasonographic localization of islet cell tumors. A prospective comparison to palpation // *Ann Surg.* - 1988. - № 207. – P. 160-168.
76. Okabayashi T., Shima Y., Sumiyoshi T. Diagnosis and management of insulinoma // *World J Gastroenterol.* – 2013. - № 19. – P. 829-837.
77. Ore A.S., Barrows C.E., Solis-Velasco M., Shaker J., Moser A.J. Robotic enucleation of benign pancreatic tumors // *J Vis Surg.* – 2017. - № 28. – P. 151.
78. O’Grady H.L., Conlon K.C. Pancreatic neuroendocrine tumours // *Eur J Surg Oncol.* – 2008. - № 34. - P. 324–32.
79. O’Toole D., Grossman A., Gross D., Delle Fave G., Barkmanova J., O’Connor J., Pape U.F., Plöckinger U. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biochemical markers // *Neuroendocrinology.* - 2009. - № 90. – P. 194–202.
80. Placzkowski K.A., Vella A., Thompson G.B. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007 // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2009. - № 94(4). – P. 1069-1073.
81. Power N., Reznick R.H. Imaging pancreatic islet cell tumours // *Imaging.* – 2002. - № 14. – P. 147–159.
82. Puli S.R., Kalva N., Bechtold M.L. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis // *World J Gastroenterol.* – 2013. - № 19. – P. 3678-3684.
83. Rasbach D.A., van Heerden J.V., Telander R.L., Grant C.S., Camey A.S. Surgical management of hyperinsulinism in the Multiple Endocrine Neoplasia Type I syndrome // *Arch Surg.* – 1990. - № 120(3). – P. 584-589.
84. Rothmund M., Angelini L., Brunt L.M. Surgery for benign insulinoma: an international review // *World J Surg.* – 1990. - № 14(3). – P. 393-398.

85. Schnelle N., Molnar G.D., Ferris D.O., Rosevear J.W., Moffitt E.A., Circulating glucose and insulin in surgery for insulomas // JAMA. – 1971. - № 217. – P. 1072–1078.
86. Schäfer M., Müllhaupt B., Clavien P.A. Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis // Ann Surg. – 2002. - № 236(2). – P. 137-148.
87. 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 Clinic Proceedings. – 1991. - № 66. – P. 711–719.
88. Service F.J. Hypoglycemia // Mayo Clinic Endocrine Course. - 2008. - P. 189-199.
89. Service F.J., Natt N., Thompson G.B., Grant C.S., van Heerden J.A., Andrews J.C. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir62 and SUR1 genes // J Clin Endocrinol Metab. – 1999. - № 84. – P. 1582-1589.
90. Sheth S., Hruban R.K., Fishman E.K. Helical CT of islet cell tumours of the pancreas: typical and atypical manifestations // American Journal of Rentgenology. – 2002. - № 179. – P. 725–730.
91. Shi Y., Peng C., Shen B. Pancreatic enucleation using the da Vinci robotic surgical system: a report of 26 cases // Int J Med Robot. – 2016. - № 12. – P. 751-757.
92. Sotoudehmanesh R., Hedayat A., Shirazian N. Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma // Endocrine. – 2007. - № 31. – P. 238-241.
93. Stefanini P., Carboni M., Patrassi N., Basoli A. Beta-islet cell tumors of the pancreas: results of a study on 1,067 cases // Surgery. – 1974. - № 75. – P. 597–609.
94. Su A.P., Ke N.W., Zhang Y. Is laparoscopic approach for pancreatic insulinomas safe? Results of a systematic review and meta-analysis // J Surg Res. – 2014. - № 186(1). – P. 126-134.

95. Strobel O., Cherrez A., Hinz U., Mayer P., Kaiser J., Fritz S., Schneider L., Klauss M., Buchler M.W., Hackert T. Risk of pancreatic fistula after enucleation of pancreatic tumours // *Br J Surg.* – 2015. - № 102(10). – P. 1258–1266
96. Tamm E.P., Bhosale P., Lee J.H., Rohren E.M. State of the-art imaging of pancreatic neuroendocrine tumors // *Surg Oncol Clin.* – 2016. - № 25. – P. 375-400.
97. Tellez-Avila F.I., Acosta-Villavicencio G.Y., Chan C. Diagnostic yield of endoscopic ultrasound in patients with hypoglycemia and insulinoma suspected // *Endosc Ultrasound.* – 2015. - № 4. – P. 52-55.
98. Thakker R.V., Newey P.J., Walls G.V. Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. - № 97(9). – P. 2990-3011.
99. The Guidelines Committee of the Japan Neuroendocrine Tumor Society. The Clinical Guidelines for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors in Japan (in Japanese). – 2015.
100. Thompson S.M., Vella A., Thompson G.B. Selective Arterial Calcium Stimulation With Hepatic Venous Sampling Differentiates Insulinoma From Nesidioblastosis // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. - № 100. – P. 4189-4197.
101. Thomaschewski M., Neeff H., Keck T., Neumann H.P.H., Strate T., von Dobschuetz E. Is there any role for minimally invasive surgery in NET? // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2017. - № 18(4). – P. 443-457.
102. Tian F., Hong X.F., Wu W.M. Propensity scorematched analysis of robotic versus open surgical enucleation for small pancreatic neuroendocrine tumours // *Br J Surg.* – 2016. – № 103. – P. 1358-1364.
103. Tlostanova M.S., Khodzhibekova M.M., Panfilenko A.A., Balabanova A.A. Capabilities of combined positron emission and computed tomography in neuroendocrine tumor diagnostics: first experience of Russian synthesis module ^{68}Ga -DotA-tAte // *Sovremennye tehnologii v medicine.* - 2016. - Vol. 8(4). — P. 51–58.

104. Triponez F., Dosseh D., Goudet P. Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas // *Ann Surg.* – 2006. - № 243. – P. 265-272.
105. van der Gaag N.A., Berkhemer O.A., Sprangers M.A., Busch O.R., Bruno M.J., de Castro S.M., van Gulik T.M., Gouma D.J. Quality of life and functional outcome after resection of pancreatic cystic neoplasm // *Pancreas.* – 2014. - № 43(5). – P. 755-761.
106. van Heerden J.A., Grant C.S., Czako P.F., Service F.J., Charboneau J.W. Occult functioning insulinomas: which localizing studies are indicated? // *Surgery.* – 1992. - № 112(6). – P. 1010-1015.
107. Vezzosi D., Cardot-Bauters C., Bouscaren N., Lebras M., Bertholon M., Niccoli P., Levy-Bohbot N., Groussin L., Bouchard P., Tabarin A., Chanson P., Lecomte P., Guilhem I., Carrere N., Miralli E., Pattou F., Peix J.L., Goere D., Borson-Chazot F., Caron P., Bongard V., Carnaille B., Goudet P., Baudin E. Long-term results of the surgical management of insulinoma patients with MEN1: a Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE) retrospective study // *Eur J Endocrinol.* – 2015. - № 172. – P. 309–319.
108. Vinik A.I., Perry R.R. Clinical review 72: diagnosis and management of functioning islet cell tumors // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1995. - № 80 (8). - P. 2273-2278.
109. Wang H., Ba Y., Xing Q., Du J.L. Diagnostic value of endoscopic ultrasound for insulinoma localization: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2018. - № 13(10).
110. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User`s Manual // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. – 1994.
111. Wente M.N., Bassi C., Dervenis C., Fingerhut A., Gouma D.J., Izbicki J.R., Neoptolemos J.P., Padbury R.T., Sarr M.G., Traverso L.W., Yeo C.J., Büchler M.W. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested

- definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) // *Surgery*. – 2007. - № 142(5). – P. 761-768.
112. Wente M.N., Veit J.A., Bassi C., Dervenis C., Fingerhut A., Gouma D.J., Izbicki J.R., Neoptolemos J.P., Padbury R.T., Sarr M.G., Yeo C.J., Büchler M.W. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition // *Surgery*. – 2007. - № 142(1). – P. 20-25.
113. Wilder R.M., Allan F.N., Power M.H., Robertson H.E. Carcinoma of the islands of the pancreas // *Journal of the American Medical Association*. – 1927. - № 89. – P. 348.
114. World Health Organization. Quality of life group. What is quality of life? // *WH forum*. - 1996. - V.1. - P. 29.
115. Zhang T., Mu Y., Qu L. Accurate combined preoperative localization of insulinomas aid the choice for enucleation: a single institution experience over 25 years // *Hepatogastroenterology*. – 2012. - № 59. – P. 1282-1285.
116. Zhu L., Xue H., Sun Z., Li P., Qian T., Xing X., Li N., Zhao Y., Wu W., Jin Z. Prospective comparison of biphasic contrast-enhanced CT, volume perfusion CT, and 3 Tesla MRI with diffusion-weighted imaging for insulinoma detection // *J Magn Reson Imaging*. – 2017. - № 46(6). – P.1648-1655.
117. Zografos G.N., Vasiliadis G., Karoubalis J., Tsagarakis S. Laparoscopic resection of insulinoma after endoscopic ultrasonography tattooing // *Am Surg*. – 2010. - № 76. – P. 446-448.