

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Васильева Анна Викторовна

**Факторы прогноза и пути улучшения хирургического лечения
гормонально-активных нейроэндокринных опухолей поджелудочной
железы**

3.1.9. Хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Егоров Алексей Викторович

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ФУНКЦИОНИРУЮЩИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИКО- МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ.....	13
1.1 Историческая справка.....	13
1.2 Эпидемиология.....	14
1.3 Классификация.....	15
1.4 Клиническая картина.....	20
1.4.1 Инсулинома.....	20
1.4.2 Гастронома.....	21
1.4.3 Глюкагонома.....	22
1.4.4 ВИПома.....	23
1.4.5 Соматостатинома.....	24
1.4.6 РР-ома.....	24
1.5 Лабораторная диагностика.....	25
1.5.1 Общие маркеры.....	25
1.5.2 Специфические маркеры.....	26
1.6 Топическая диагностика.....	28
1.7 Морфологическая диагностика.....	31
1.8 Хирургическое лечение НЭО ПЖ.....	33
1.8.1 Локализованные НЭО ПЖ.....	35
1.8.2 Местнораспространенные НЭО ПЖ.....	37
1.8.3 Метастатические НЭО ПЖ.....	37
1.9 Осложнения.....	38
1.10 Заключение.....	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1 Общая характеристика выборки больных	42
2.2 Клиническая и лабораторная диагностика.....	52

2.3	Инструментальная диагностика.....	53
2.4	Морфологическая диагностика.....	57
2.5	Хирургическое лечение.....	58
2.6	Оценка результатов лечения больных.....	61
2.7	Методы статистического анализа данных.....	62
ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ.....		64
ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ.....		85
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		98
ВЫВОДЫ.....		102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....		104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭО ПЖ) представляют собой отдельную группу заболеваний, отличающуюся специфической терминологией, классификацией, особенностями диагностики и подходов к лечению (de Herder WW. et al. 2016). НЭО с локализацией в поджелудочной железе составляют около 10% всех панкреатических новообразований. (Souche R. et al. 2020). За последние десятилетия выявляемость заболевания увеличилась более чем в шесть раз, что говорит о возросшей актуальности вопросов лечения данной категории пациентов. (Кочатков А. В. и др. 2016; Canakis A. et al. 2022; Hallet C.H. et al. 2015; Halfdanarson T.R. 2008).

Гормонально-активные НЭО ПЖ обладают выраженной вариабельностью клинических и морфологических особенностей. В лечении этой группы пациентов широко применяется медикаментозная терапия, включающая в себя био-, таргетную и химиотерапию, однако единственным радикальным методом является хирургический. (Cives M. et al. 2018).

Операции на поджелудочной железе считаются хирургией высокого риска и коррелируют с высоким процентом послеоперационных осложнений и летальности: согласно данным мировой литературы, для инсулин-продуцирующих нейроэндокринных опухолей достигают значений 72% и 6% соответственно (Souche R. 2020; Jilesen A.P. et al. 2016; Atema J.J. et al. 2015). [80, 83]. Выявление факторов риска и их коррекция с целью минимизации процента осложнений – важная задача для улучшения результатов хирургического лечения.

В мировой литературе имеется ряд научно-исследовательских работ, посвященных изучению хирургического лечения гормонально-активных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, однако в настоящее время не описаны способы дооперационной оценки факторов риска хирургического вмешательства и их коррекции. (Кригер А. В. и др. 2010; Егоров А. В. и др. 2010;

Cloyd J.M. et al. 2015; Okabayashi T. et al. 2013; Dai M. et al. 2022; Carrere N. et al. 2013; S. Crippa S. et al. 2012; Cherif R. et al. 2012). Тем временем, нет сомнений в том, что выявление факторов риска и их коррекция с целью минимизации процента осложнений – важная задача для улучшения результатов хирургического лечения.

Таким образом, представляется актуальным проведение исследования, направленного на изучение непосредственных и отдаленных результатов оперативного лечения функционирующих нейроэндокринных неоплазий поджелудочной железы, а также на разработку соответствующих стандартов диагностики и хирургического вмешательства на основании выявленных прогностических факторов.

Степень ее разработанности

Тема хирургического лечения пациентов с гормонально-активными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы в настоящий момент по-прежнему остаётся дискуссионной. Оперативное вмешательство является единственным радикальным способом лечения, однако в то же время оно сопряжено с высокими показателями послеоперационных осложнений и летальности (Canakis A. et al 2022; Souche R. et al. 2020). В мировой практике в силу небольшой выборки подобных пациентов из-за редкости патологии на данный момент отсутствует единая система стратификации риска, позволяющая на этом основании корректировать лечебно-диагностическую тактику (Birnbau D.J et al. 2015; Bassi C. et al. 2005; Brient C. et al. 2012; Xu Q. et al. 2021). В то же время вместе с ростом заболеваемости в последние годы потребность в разработке оптимального стандартизованного алгоритма, основанного на факторах риска, становится все более и более актуальной, однако международный консенсус по этому вопросу, ввиду недостаточности наблюдений и разнородности клинического материала, так и не достигнут. Данный факт послужил поводом для выполнения исследования на относительно крупной по

международным стандартам и однородной базе пациентов с целью выявления прогностически значимых факторов риска, их детальной оценки и статистического анализа с последующим определением способов их возможной пред- и интраоперационной коррекции для улучшения ближайших и отдаленных результатов хирургического вмешательства.

Цели работы

Цель исследования - определение прогностических факторов, влияющих на непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных с гормонально-активными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы и разработка возможных методов воздействия на эти факторы.

Задачи исследования

1. Определить факторы, влияющие на улучшение непосредственных результатов хирургического лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.
2. Выявить факторы прогноза, отрицательным образом сказывающиеся на непосредственные результаты лечения больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы.
3. Определить клинико-морфологическую корреляцию, влияющую на выживаемость больных и прогрессию нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.
4. Определить оптимальный объем хирургического лечения у больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы с учетом факторов риска.
5. Разработать алгоритмы лечебно-диагностических мероприятий у больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы с целью улучшения результатов хирургического лечения.

Научная новизна

В данной работе на беспрецедентно большой однородной для данной патологии выборке пациентов (150 клинических случаев) за период с 1990 по 2021 год проведен детальный анализ непосредственных и отдаленных результатов после различных видов хирургических вмешательств по поводу гормонально-активных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. На основании проведенной оценки уточнены особенности нуждаемости в единых научно-обоснованных рекомендациях для диагностических и лечебных мероприятий, направленных на повышение качества оказываемой медицинской помощи пациентам со спорадическими новообразованиями и нейроэндокринными опухолями в рамках наследственных синдромов. Анализ крупной однородной группы позволил выявить, проанализировать и впервые сформировать перечень значимых факторов риска развития осложнений, на основании чего разработан оптимальный лечебно-диагностический алгоритм и сформулированы предложения по совершенствованию и индивидуализации комплексного подхода.

Теоретическая и практическая значимость исследования

На основании проведенного анализа и определения прогностической значимости выявленных факторов, влияющих на диагностику заболевания, сформулирован алгоритм оптимального диагностического подхода к пациентам с функционирующими опухолями поджелудочной железы. Благодаря анализу непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения идентифицированы статистически значимые факторы прогноза, на основе которых разработан алгоритм комплексного лечебного подхода, а также установлены значимые факторы риска развития послеоперационного диабета в отдаленном послеоперационном периоде.

Предложенный диагностический алгоритм позволяет рационально

использовать разные методы диагностики, что, в частности сокращает время постановки топического диагноза и повышает его точность. Разработанный лечебный подход позволяет снизить количество послеоперационных осложнений, персонализировать лечение, рационально применять органосберегающий подход и уменьшить частоту развития послеоперационного диабета.

Результаты исследования позволяют оптимизировать тактику подхода к диагностике и оперативному лечению пациентов с гормонально-активными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, а также дают возможность рекомендовать другим стационарам хирургического профиля применять разработанный в клинике алгоритм с целью минимизации послеоперационных осложнений и достижения максимально возможных наилучших непосредственных и отдаленных результатов оперативного лечения.

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации внедрены и используются в лечебной и учебной работе Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Семёновский Университет) кафедры факультетской хирургии №1. Научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы используются в учебном процессе кафедры факультетской хирургии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского при изучении дисциплин хирургия, факультетская хирургия, читаемых клиническим ординаторам и аспирантам.

Посредством публикации результатов исследования в научных журналах и при помощи выступлений на конференциях по теме диссертации результаты исследования были донесены до медицинского сообщества, а также доложены на профильных конференциях и изданы в печатных работах, а принципы практического подхода внедрены в клиническую практику хирургического отделения УКБ №1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Методология и методы исследования

Методология исследования основана на изучении и обобщении

литературных данных по результатам хирургического лечения пациентов с гормонально-активными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, а также оценке степени разработанности и актуальности данной темы. В соответствии с целью и задачами разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы, выбраны объекты исследования, а также ряд современных методов исследования. Объектом научной работы была крупная для данной нозологии однородная выборка пациентов, перенесших операции по поводу функционирующих опухолей поджелудочной железы. Сбор, обработка и анализ исходных данных проводились с использованием современных статистических методов и соответствующих компьютерных программ. Результаты, полученные в ходе работы, оцениваются с помощью методов статистического анализа, а выявленные факторы риска оценивались на предмет их статистической значимости.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Основные значимые факторы, влияющие на непосредственные результаты хирургического лечения инсулин-продуцирующих нейроэндокринных опухолей: локализация новообразований и их количество, глубина залегания опухоли в паренхиме поджелудочной железы и расстояние до панкреатического протока, объем оперативного вмешательства, точность топической дооперационной диагностики, индекс массы тела пациента и своевременность постановки синдромального диагноза.

2. Для определения оптимальной диагностической и лечебной тактики должна быть проведена дифференциальная диагностика между спорадическими инсулиномами и опухолями в рамках наследственных синдромов.

3. При отсутствии данных за вторичное поражение и распространенность опухолевого процесса для локализованных инсулин-продуцирующих неоплазий Grade 1 и 2 допустимо выполнение органосберегающих операций без лимфаденэктомии.

4. Локализованные инсулиномы Grade 1 и 2 имеют одинаково благоприятный прогноз в отношении общей и безрецидивной выживаемости.

5. Основной фактор, определяющий риск развития послеоперационного диабета – объем удаляемой ткани поджелудочной железы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия и области исследования п.4 “Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику”.

Личный вклад

Автору принадлежит ведущая роль в определении темы и задач научной работы, разработке оптимального режима проведения у пациентов с гормонально-активными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, формулировке положений, выносимых на защиту и аналитическом обзоре имеющейся тематической литературы. Автор принимала непосредственное участие в обследовании пациентов, предоперационной диагностике и подготовки, проведении операций, послеоперационного ухода, а также последующий контроль с определением качества жизни, согласно специализированным опросникам. Также диссертантом лично выполнены сбор и анализ клинических данных, обобщение, статистическая обработка полученных результатов и сравнение с имеющимися данными в мировой и отечественной литературе. На основании проделанной работы автором сформулированы выводы и практические рекомендации, вклад автора в интерпретацию полученных данных является определяющим.

Посредством публикации результатов исследования в научных журналах и при помощи выступлений на конференциях по теме диссертации результаты исследования были донесены автором до медицинского сообщества.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности определяется достаточным объемом первичного материала, качественным и количественным репрезентативным объемом наблюдений пациентов, включенных в диссертационное исследование, применением лабораторных и инструментальных методов комплексного обследования, стандартизированных опросников качества жизни, анализом ближайших и отдалённых результатов оперативного лечения с применением актуальных методов статистической обработки данных. В работе использовано достаточное количество литературных источников. Научные положения, выводы и рекомендации четко обоснованы и логично вытекают из данных, полученных автором.

Основные положения диссертационной работы были представлены и обсуждены на XXX Российском Симпозиуме по хирургической эндокринологии «Калининские чтения» (г. Ярославль, 05.10.2020).

Апробация результатов диссертационной работы состоялась на клинической конференции кафедры и клиники факультетской хирургии № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus; 1 - иная по теме диссертационного исследования.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа изложена на 117 страницах машинописного текста и включает в себя оглавление, список сокращений, введение, обзор литературы, четыре главы описания методов исследований и полученных данных, выводы, практические рекомендации и список литературы, в который вошли 16 отечественных и 96 зарубежных источников. Также в работе представлены 25 таблиц и 17 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

ФУНКЦИОНИРУЮЩИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

1.1 Историческая справка

История изучения нейроэндокринных опухолей (НЭО) начинается с XX века, когда немецкий патологоанатом S. Oberndorfer впервые в 1907 году сообщил о найденных им своеобразных новообразованиях подвздошной кишки и ввел термин «карциноид». Длительное время это определение применялось для обозначения всех нейроэндокринных неоплазий, подразумевая свойственную им доброкачественную природу, однако впоследствии была установлена ошибочность такого подхода [1].

Ввиду разнородности заболевания история открытия нейроэндокринных опухолей включает в себя целый ряд знаковых дат. В 1924 году американский врач S. Harris описал симптомокомплекс эндогенного гиперинсулинизма, а спустя три года R. Wilder с соавторами представили случай инсулин-продуцирующей опухоли поджелудочной железы. Автором сообщения о глюкагономе стал W. Becker в 1942 году. Описание синдрома гастриномы датируется 1955 годом и принадлежит R. Zollinger и E. Ellison. Спустя три года J. Verner и A. Morrison представили клинический случай випомы. О соматостатиноме информация впервые появилась сравнительно недавно, в 1977 году, благодаря трудам Lars-Inge Larsson, J. Rehfeld и Om Ganda. Позже остальных наблюдений J. Rehfeld и его коллегами в 2013 г. был описан синдром АКТГомы [2].

Современные представления о НЭО начали зарождаться еще в конце 1960-х гг., вместе с открытием английским патологоанатомом A.G. Pearse APUD-системы. Клетки, описанные ученым, одновременно обладали свойствами как нервных, так и эндокринных, что и привело к появлению термина «нейроэндокринные

опухоли» [3].

Таким образом, нейроэндокринные новообразования впервые были описаны более ста лет назад, однако представления об их природе, особенностях развития и клинического проявления не только неоднократно менялись, но и до сих пор остаются предметом многочисленных дискуссий.

1.2 Эпидемиология

Больше половины НЭО встречаются в желудочно-кишечном тракте [4]. Наиболее типичными локализациями являются прямая (29%) и тонкая кишка (28%), а также поджелудочная железа (16%). В крупном популяционном исследовании с участием 64 971 человек уровень заболеваемости НЭО за период с 1973 года по 2012 год увеличился с 1,09 случаев на 100 000 человек в год до 6,98 пациентов на 100 000, при этом наибольший прирост наблюдался среди локализованных форм [5].

Частоту нейроэндокринных опухолей оценивают как низкую, порядка 1-2 опухоли на 100 000 человек в год, что составляет около 1-2% всех новообразований поджелудочной железы (ПЖ). Этот показатель за последние десятилетия значительно вырос, особенно в таких странах, как США, Канада и Норвегия, что, возможно, связано с совершенствованием методов диагностики, ростом осведомленности врачей разных специальностей и возможным увеличением истинной заболеваемости [6].

Заболеваемость НЭО ПЖ среди мужчин, по-видимому, несколько выше, чем у женщин. Кроме того, именно у мужского пола зафиксирован больший прирост новых случаев в сравнении с аналогичными показателями у женщин. Пик заболеваемости нейроэндокринными опухолями приходится на шестую декаду жизни [7, 8].

Чаще нейроэндокринные неоплазии возникают спорадически, однако до трети всех случаев встречается в рамках наследственных синдромов, таких как синдром множественной эндокринной неоплазии I типа (МЭН 1, синдром

Вермера), нейрофиброматоз I типа (болезнь фон Реклингхаузена), болезнь фон Гиппеля-Линдау и туберозный склероз [9]. Из перечисленных заболеваний наиболее распространен синдром МЭН 1, которому свойственны аутосомно-доминантный характер наследования и сочетание опухолей поджелудочной железы, паращитовидных желез и гипофиза. До 10% всех НЭО ПЖ ассоциированы с ним [10].

В целом, оценка статистической информации по НЭО затруднена вследствие отсутствия единой базы данных. Так, информация о заболеваемости НЭО ПЖ среди населения США представлена в реестре SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), по данным которого на 2012 год прирост новых случаев НЭО ПЖ оценивается как 0,33 на 100 000 [11]. О показателях в Европе можно узнать из данных RARECARENet либо из статистического анализа конкретной страны. В Российской Федерации единого регистра НЭО ПЖ на настоящий момент нет.

1.3 Классификация

Классификация нейроэндокринных опухолей неоднократно менялась в соответствии с эволюцией научных взглядов на эту проблему. Известно несколько подходов к систематизации НЭО ЖКТ и, в частности, НЭО ПЖ.

В 1963 г. E. Williams и M. Sandler предложили деление неоплазий ЖКТ по признаку принадлежности к различным отделам эмбриональной кишки, однако по мере накопления клинического опыта эта идея утратила свою актуальность [12].

В 1980 г. термин «карциноид», предложенный еще в 1907 г. S. Oberndorfer, был одобрен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для обозначения всех НЭО ЖКТ как группы доброкачественных гастроинтестинальных опухолей [13]. По мере накопления знаний о вариабельности биологического поведения неоплазий возникали новые идеи для классификации. Так, в 2000 г. и 2004 г. E. Solcia и Heitz соответственно предложили отдельно выделять доброкачественные

опухоли, НЭО с неопределенным потенциалом злокачественности и нейроэндокринные карциномы [14, 15].

Современные критерии в основном основаны на оценке степени злокачественности опухоли и тесно связаны с ее морфологическими характеристиками. В 2010 году ВОЗ была предложена классификация, объединяющая в себе взгляды международных экспертов по НЭО Американского объединенного комитета по онкологии (American Joint Committee on Cancer, AJCC), Североамериканского общества по изучению НЭО (North American Neuroendocrine Tumor Society, NANETS) и Европейского общества по нейроэндокринным опухолям (European Neuroendocrine Tumors Society, ENETS) [16]. Данная классификация по своему подходу принципиально отличалась от предшествующих: НЭО ранжировали в зависимости от локализации, клинической картины, степени дифференцировки клеток и потенциала злокачественности. В обновленной версии классификации злокачественность опухоли определялась митотическим индексом и индексом пролиферации Ki-67, на основании чего были выделены три основные категории: высокодифференцированные опухоли (G1, G2) и низкодифференцированный нейроэндокринный рак (НЭР). В отдельную группу были помещены смешанные аденонейроэндокринные карциномы (Таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Классификация НЭО ЖКТ (ВОЗ, 2010 г.)

Grade	Степень дифференцировки	Степень злокачественности	Митотический индекс (10 РПЗ)	Индекс Ki67, %
НЭО G1 (NET G1)	Высокая	Низкая	2	2
НЭО G (NET G2)	Высокая	Промежуточная	3-20	3-20
Нейроэндокринный рак (NEC G3)	Низкая	Высокая	>20	>20

Продолжение Таблицы 1.1

Смешанные аденонейроэндокринные карциномы	Высоко- или низко- дифференцированные	Различная	Различный	Разный
Гиперпластические и предопухолевые процессы				

Накопленный в последующем клинический опыт показал, что объемные и гетерогенные группы НЭО G2 и НЭР G3 требуют большей дифференциации внутри категорий, что обусловлено значительными различиями в прогнозе и лечебных подходах [17, 18]. Так, пройдя долгий эволюционный путь, в 2017 году появилась новая усовершенствованная и дополненная классификация ВОЗ, используемая по сей день (Таблица 1.2).

Таблица 1.2 – Современная классификация НЭО ПЖ (ВОЗ, 2017 г.)

Степень дифференцировки	Индекс Ki-67	Митотический индекс
1. Высокодифференцированные нейроэндокринные неоплазии		
Нейроэндокринная опухоль (NET) G1	<3%	<2/10HPF
Нейроэндокринная опухоль (NET) G2	3-20%	20/10HPF
Нейроэндокринная опухоль (NET) G3	20-55%	>20/10 HPF
2. Низкодифференцированные нейроэндокринные неоплазии		
Нейроэндокринный рак (NET) G3 (крупно- и мелкоклеточный)	>55%	>20/10HPF
3. Смешанные нейроэндокринные- ненейроэндокринные неоплазии (MiNEN)		

В целом для систематизации НЭО ПЖ в настоящий момент существует несколько классификаций: гистологическая классификация ВОЗ (2017), классификация Европейского общества нейроэндокринных опухолей (European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS), Американского объединенного комитета по онкологии (American Joint Committee on Cancer, AJCC) и Международного союза контроля онкологических заболеваний (Union for International Cancer control, UICC).

Способы стадирования, предложенные ENETS и UICC, основаны на оценке общепринятых показателей TNM (характеристика самой опухоли, статус лимфатических узлов, наличие метастазов), однако имеют принципиальные различия в оценке прогноза заболевания: классификация UICC, в первую очередь, опирается на критерий T, в то время как в градации ENETS большая значимость отдается критерию N. Обе классификации являются важными предикторами в прогнозе отдаленных результатов у пациентов с НЭО ПЖ, однако в 2015 году M. Yang с соавторами в своем ретроспективном исследовании показал, что система стадирования ENETS для оценки НЭО ПЖ достовернее и объективнее, чем классификация UICC (7-е издание) [19, 20].

В 7-ю редакцию руководства TNM ACC/UICC НЭО были включены впервые. В классификацию НЭО ПЖ (ВОЗ, 2017 г.) в настоящее время входят критерии 8-й редакции классификации TNM ACC/UICC (2016 г.) Классификация TNM для НЭО ПЖ соответствует принципам стадирования протоковой аденокарциномы ПЖ (Таблица 1.3) [21].

Таблица 1.3 – Классификация НЭО ПЖ (UICC, 8-е издание)

T – первичная опухоль	
x	Первичная опухоль не может быть идентифицирована
0	Первичная опухоль не определяется
is	Рак in situ

Продолжение Таблицы 1.3

1	Опухоль 2 см или меньше в наибольшем размере		
2	Опухоль больше 2 см и меньше либо равна 4 см в наибольшем размере		
3	Опухоль больше 4 см в наибольшем размере		
4	Сосудистая инвазия опухоли в верхнюю брыжеечную артерию, либо чревный ствол, либо общую печеночную артерию		
N - регионарные лимфатические узлы			
x	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены		
0	В лимфатических узлах нет метастазов		
1	Метастазы в 1 или в 2 лимфатических узлах		
2	Метастазы в 3 и более лимфатических узлах		
Отдаленные метастазы			
0	Отдаленные метастазы отсутствуют		
1	Имеются отдаленные метастазы		
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T2	N0	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
Стадия IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Стадия III	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	Любое N	M0
Стадия IV	Любое T	Любое N	M1

Очевидно, что для планирования стратегии лечения и совершенствования результатов необходима адекватная оценка риска прогрессирования заболевания, основанная на морфологическом типе опухоли, степени ее злокачественности и распространенности. Дополнительные сведения можно получить на основании

наличия некроза, вовлеченности в опухолевый процесс кровеносных и лимфатических сосудов, периневральной инвазии и мультицентричности поражения. На настоящий момент определен минимум параметров, необходимых для установки морфологического диагноза НЭО ПЖ, однако ни одна из имеющихся классификаций не является самодостаточной и нуждается в дальнейшей разработке.

1.4 Клиническая картина

Клиническая картина НЭО ПЖ определяется гормональной активностью опухоли и ее размерами. В зависимости от наличия клинического синдрома, вызванного гиперсекрецией гормонов, выделяют функционирующие и нефункционирующие неоплазии. Симптоматика гормонально-активных НЭО обусловлена чрезмерной продукцией гормонов: инсулина, гастрина, глюкагона, соматостатина либо вазоинтестинального пептида. Наиболее распространенными являются инсулиномы с ежегодной заболеваемостью 0,5 на 100 000, за ними в порядке убывания частоты следуют гастриномы, глюкагономы, ВИПомы, соматостатиномы. Встречаются случаи и мультигормональной активности [22]. Нефункционирующие опухоли составляют более 60% всех НЭО ПЖ и чаще всего являются случайной находкой при обследовании. Клинические проявления чаще всего отсутствуют, но их наличие может быть связано с симптомами локальной компрессии или метастатическим поражением [23].

1.4.1 Инсулинома

Инсулинома – самая распространенная функционирующая нейроэндокринная опухоль, продуцирующая инсулин.

Инсулинома может локализоваться в любом отделе поджелудочной железы, крайне редко встречаются случаи внепанкреатического расположения. Размеры опухоли могут быть разными, но чаще всего не превышают 2 см [24]. Менее 10% инсулином отличаются агрессивным течением, а 5% из них ассоциированы с

синдромом МЭН-I [25].

Клинические проявления определяются органическим гиперинсулинизмом и, как следствие, симптомами гипогликемии. Уровень инсулина повышается не только вследствие его избыточного синтеза самой опухолью, но и из-за нарушения функционирования В-клеток. На фоне гиперинсулинемии увеличивается накопление гликогена, и, как следствие, концентрация глюкозы в крови снижается. Глюкоза считается главным энергетическим субстратом для работы нервной системы, поэтому ее недостаток приводит к необратимым когнитивным и неврологическим нарушениям. Симптомокомплекс гипогликемии может включать в себя слабость, потливость, тремор, головокружение, двоение в глазах, дезориентацию и спутанность сознания, вплоть до гипогликемической комы [26]. Проявления инсулин-продуцирующих опухолей неспецифичны, что часто является причиной предшествующего постановке диагноза длительного обследования таких больных у терапевтов, неврологов, эндокринологов и психиатров. Вышеперечисленные клинические проявления встречаются у больных в различном сочетании, нося поначалу эпизодический характер и учащаясь со временем. У большинства пациентов из-за нарушения механизмов голода и насыщения отмечается набор массы тела вплоть до ожирения, а также необратимая постгипогликемическая энцефалопатия [27].

«Золотым стандартом» диагностики синдрома гиперинсулинизма считается так называемая триада Уипла – появление симптомов натошак либо после физической активности, сопровождающееся снижением уровня гликемии до 2,2 ммоль/л и ниже, а также возможность купирования клинической картины внутривенным введением раствора глюкозы либо приемом сладкой пищи [28].

1.4.2 Гастронома

Гастронома является нейроэндокринной опухолью, приводящей к избыточной продукции гастрина и вызывающей сочетание симптомов, известное как синдром Золлингера-Эллисона (СЗЭ). Гастронома встречается нечасто,

количество заболеваний оценивается как 1 случай на 1000 000 человек. Уровень заболеваемости выше среди мужчин, средний возраст пациентов находится в интервале от 20 до 50 лет [29].

Типичной локализацией гастрином считается треугольник Пассаро – анатомическая область между головкой поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишкой печеночно-двенадцатиперстной связкой. Гастриномы редко бывают более 1 см, часто множественные, в 70% могут быть обнаружены в двенадцатиперстной кишке и лишь в четверти случаев локализуются в поджелудочной железе. Описаны случаи гастрином в других органах (желудок, тонкая кишка, желчные протоки). До 30% гастрином ассоциированы с синдромом МЭН-I [30, 31].

Патогенез СЗЭ обусловлен избыточным синтезом соляной кислоты вследствие гипергастринемии, на фоне продукция желудочного и панкреатического секретов также значительно растет. Типичный симптомокомплекс в первую очередь проявляется агрессивными, склонными к осложнениям, язвами верхних отделов ЖКТ, резистентным к консервативной терапии. Нередко встречается многократная, до 20-30 раз в сутки, диарея, возникающая из-за повышенной перистальтической моторики и приводящая к уменьшению всасывания воды и натрия в кишечнике. Осложнения нередко носят характер жизнеугрожающих, что затрудняет лечение и делает лечение гастрином непростой задачей для врача [32, 33].

На момент постановки диагноза в 60% случаев у пациента диагностируются метастазы [34].

1.4.3 Глюкагонома

Глюкагонома – это более редкая опухоль нейроэндокринной природы, продуцирующая глюкагон. Считается, что столкновение на практике с инсулиномами и гастриномами происходит примерно почти в 20 раз чаще, чем с глюкагономами. Частота заболеваемости составляет от 0,01 до 0,1 новых случаев на 1 000 000 человек в год. Чаще всего глюкагономы одиночны, больших

размеров (более 3 см) и в 10% случаев связаны с синдромом МЭН I. В мировой практике описаны клинические наблюдения экстрапанкреатических глюкагоном с локализацией, например, в легких [35, 36].

Избыток глюкагона проявляется характерным симптомокомплексом, называемым синдромом Маллисона. Чаще других (у 90% пациентов) из клинических симптомов встречаются дерматологические проявления: ангулярный хейлит, стоматит, дистрофические изменения ногтей и некролитическая мигрирующая эритема – специфическая сыпь вокруг рта, на нижних конечностях и в паховой области. Точный механизм повреждения кожи и слизистых неизвестен, некоторые авторы связывают это с сопутствующим глюкагономе дефицитом аминокислот и цинка. Глюкагонома может сопровождаться нарушением углеводного обмена, нервно-психическими симптомами, диспептическими расстройствами и снижением массы тела. Описаны случаи тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоза ветвей легочной артерии. Строгой корреляции между уровнем глюкагона в крови и тяжестью клинических проявлений не замечено [37, 38].

Как и другие нейроэндокринные опухоли, глюкагономы нередко бывают мультигормональными, и в 20- 40% дополнительно секретируют гастрин, соматостатин, РР, ВИП и инсулин. Большинство глюкагон-продуцирующих опухолей считаются агрессивными. На момент постановки диагноза у большинства пациентов определяется метастатическое поражение печени, костей, лимфатических узлов [38].

1.4.4 ВИПома

ВИПома секретирует вазоактивный интестинальный пептид (ВИП). Симптомокомплекс, развивающийся при данном типе опухоли, получил название синдрома Вернера-Моррисона или синдрома панкреатической холеры. ВИПома считается редкой опухолью, которая примерно в 10% возникает в рамках наследственного синдрома МЭН-I [39].

Клинические проявления гиперпродукции ВИП выражаются в профузной диарее секреторного типа, гипо- или ахлоргидрии и, как следствие, – в гипокалиемии, гипوماгнемии, метаболическом ацидозе. Диарея является ведущим симптомом заболевания, который у половины пациентов носит непрерывный характер, и, вследствие выраженной потери жидкости и электролитов, может приводит как к судорогам, так и к нарушению ритма сердца [40, 41].

ВИПомы в большинстве случаев обладают высоким потенциалом злокачественности. На момент постановки диагноза у 50-60% больных выявляются метастазы в печени и лимфатических узлах [39].

1.4.5 Соматостатинома

Соматостатинома – редкая нейроэндокринная опухоль, продуцирующая соматостатин, встречающаяся у 1 из 40 млн человек и составляющая менее 1% всех НЭО ПЖ. Чаще всего соматостатинома располагается в поджелудочной железе, несколько реже – в тонкой кишке. Около половины соматостатином ассоциированы с синдромом МЭН-I [42]. Клинические проявления различны: чаще всего встречаются снижение массы тела, наличие камней в желчном пузыре, диарея, развитие анемии и нарушение толерантности к глюкозе. В большинстве случаев клиническая картина стертая, и к моменту постановки диагноза опухоль успевает достигнуть значительных размеров [43]. Соматостатиномы оценивают как опухоли с высоким потенциалом злокачественности. Наиболее часто соматостатиномы метастазируют в печень, в трети случае лимфатические узлы вовлечены в опухолевый процесс. Также описаны нетипичные случаи метастазирования в надпочечники и в щитовидную железу [42, 43].

1.4.6 РР-ома

РР-клеточные опухоли определяют как редкие нейроэндокринные опухоли, секретирующие панкреатический полипептид. Функция РР-гормона до конца не

установлена, однако предполагается его участие в регуляции секреции ферментов поджелудочной железы [44]. РРомы, как правило, не имеют специфической клинической картины, однако описаны случаи сахарного диабета и диареи [45].

1.5 Лабораторная диагностика

Согласно современным представлениям, маркеры НЭО ПЖ можно классифицировать на общие и специфические. К общим относятся биологические активные вещества, продуцируемые всеми НЭО - хромогранины А и В, нейронспецифичная енолаза (NSE), синаптофизин. Специфические маркеры позволяют определить функциональную активность опухоли. К этой группе принадлежат инсулин, глюкагон, гастрин, соматостатин, ВИП и 5-дезоксиндолуксусная кислота (5-ГОИУК) [46].

1.5.1 Общие маркеры

Хромогранин А (ХгА) принадлежит к семейству крупномолекулярных гликопротеинов и на настоящий момент является наиболее изученным, клинически значимым универсальным маркером НЭО ПЖ. Повышение ХгА наблюдается у большинства пациентов с НЭО ПЖ, однако чувствительность определения уровня ХгА в сыворотке крови как метода первичной диагностики НЭО варьирует, согласно разным источникам, от 32 до 98% [47]. На сегодняшний день существуют клинические исследования, устанавливающие наличие прямой корреляции между уровнем ХгА и опухолевой массой. Определение ХгА используется не только для первичной диагностики нейроэндокринной опухоли, но и для контроля течения заболевания. Роль данного маркера в прогнозе заболевания продолжает обсуждаться. Есть предположения о возможности существования прямой корреляции между исходным значением ХгА и прогнозом: трехкратное и более превышение нормы может расцениваться как прогностически-неблагоприятный фактор [48].

Специфичность теста на ХГА также вариабельная и колеблется в пределах от 32 до 100%. Повышение уровня ХГА может быть обусловлено сопутствующими патологиями и наблюдается при сердечно-сосудистых заболеваниях, почечной и печеночной недостаточности, аутоиммунных нозологиях, воспалительных состояниях желудочно-кишечного тракта и онкологических процессах. Ложноположительные тесты регистрируются после физической нагрузки и стресса, при приеме ингибиторов протонной помпы либо антагонистов гистаминовых H₂-рецепторов [49].

Нейронспецифическая енолаза (NSE) является гликолитическим ферментом, используемым в качестве общего маркера для НЭО ПЖ. Диагностические возможности маркера изучены недостаточно, но, по данным ряда авторов, повышенный уровень NSE наблюдается у 30-50% больных НЭО ПЖ и коррелирует с размером и степенью злокачественности опухоли. Чувствительность NSE не превышает 38%, специфичность – 73%, вследствие чего маркер не используется в клинической практике изолированно [50].

Другие общие маркёры в диагностике НЭО ПЖ не получили широкого практического применения в силу своей ограниченной чувствительности и специфичности [50].

1.5.2 Специфические маркеры

Клиническую симптоматику инсулиномы необходимо подтвердить данными лабораторных исследований. Рутинное повышение уровня инсулина регистрируется у таких пациентов далеко не всегда, в связи с чем на практике используют более информативную функциональную пробу. «Золотым стандартом» лабораторной диагностики считается 72-часовая проба с голоданием. На фоне отсутствия поступления извне углеводов у пациентов с гиперинсулинизмом развивается клиническая картина гипогликемии, проявляющаяся описанной выше триадой Уиппла. Во время приступа проводят определение уровней глюкозы (диагностический критерий -

ниже 2,2 ммоль/л), а также иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида в сыворотке крови. Высокий уровень С-пептида позволяет дифференцировать избыточную эндогенную секрецию инсулина и повышение уровня гормона за счет экзогенного введения. Также в диагностике инсулиномы используют индекс инсулин/глюкоза. Индекс более 1 считается достоверным. [51].

В рамках лабораторной диагностики определяется уровень сывороточного гастрина, а также базальная секреция соляной кислоты в желудочном соке. Предпочтение следует отдавать тестам с возможностью изолированного определения молекул гастрин 34. К сожалению, в настоящее время в нашей стране доступно только сочетанное выявление молекул гастрин 34 и 17, хотя последний не имеет диагностической ценности. В целом, лабораторная диагностика гастрином представляет собой сложную задачу: для широко представленных тест-систем не существует единых референсных значений, что затрудняет интерпретацию результатов. Кроме того, повышенные показатели гастрин могут наблюдаться при приеме ингибиторов протонной помпы, заболеваниях верхних отделов ЖКТ и нарушении функции почек [30, 52].

В сомнительных случаях дополнительной опцией являются функциональные пробы, которые позволяют при экзогенной стимуляции гастрин оценить его динамику. Известны секретиновая проба (чувствительность достигает 94%), кальциевая проба (до 64%) и проба с белковой нагрузкой (не превышает 30%). После зафиксированного повышения уровня гастрин в ответ на стимуляцию кальцием для дифференциальной диагностики гастриномы и гиперплазии G-клеток желудка дополнительно проводится проба с белковой нагрузкой. Секретиновая проба на территории России недоступна [30, 53].

Лабораторная диагностика более редких функционирующих НЭО ПЖ основана на выявлении повышенного содержания в крови соответствующих гормонов. Повышенный уровень глюкагона может наблюдаться при сахарном диабете, циррозе печени, почечной недостаточности и панкреатите, однако уровень гормона более 500 пг/мл при норме до 200 пг/мл может достоверно указывать на наличие глюкагонпродуцирующей опухоли [35]. Достоверными

критериями ВИПома считаются гипокалиемия ниже 2,5 ммоль/л и ВИП выше 500 пг/мл, а для соматостатиномы – уровень соматостатина выше 10 000 пмоль/мл [40].

Как общие, так и специфические маркеры оценивают только одну биологическую функцию, в связи с чем сохраняется актуальность поиска альтернативных лабораторных показателей. В настоящий момент изучаются циркулирующие опухолевые клетки, опухолевая ДНК и микро-РНК, однако количество работ на эту тему небольшое, и значимость этой опции в лечебно-диагностическом алгоритме для нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы остается неясной [46].

1.6 Топическая диагностика

В топической диагностике НЭО ПЖ применяются методы, которые можно условно разделить на три группы:

- анатомические, основанные на определении физических характеристик ткани;
- функциональные, базирующиеся на биологических свойствах опухолевых клеток;
- смешанные.

К первой группе принадлежат чрескожное ультразвуковое исследование (УЗИ), эндоскопическое ультразвуковое исследование панкреато-билиарной зоны (эндоУЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), ангиография. К функциональным топическим методам диагностики относят сцинтиграфию соматостатиновых рецепторов с ^{111}In -октреотидом (ССР), а позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) сочетает в себе свойства радиоизотопных и лучевых методов и считается смешанным способом диагностики. Изолированно ни один из методов не обладает стопроцентной чувствительностью, в связи с чем на практике используют их сочетания [27].

УЗИ считается доступным и безопасным методом топической диагностики

НЭО ПЖ. Информативность УЗИ в значительной степени определяется размерами и локализацией опухоли, выраженностью развития подкожной жировой клетчатки, пневматизацией кишечника и квалификацией специалиста. Диагностическая ценность описывается как сравнительно невысокая (в пределах 15-80%), однако УЗИ показывает значительные результаты в визуализации метастазов печени (40-89%) [54, 55].

Эндоскопическое УЗИ стало доступным к применению не так давно, однако уже успело завоевать звание одного из ведущих методов диагностики новообразований ПЖ. Несомненными преимуществами исследования являются независимость точности диагностики от массы тела больного, выявление мелких (до 5 мм) и множественных опухолей, а также возможность оценки расположения опухоли в отношении крупных сосудов и протоковой системой поджелудочной железы и печени. Так, например, в диагностике инсулиномы чувствительность эндоУЗИ составляет 72-94 %, что выше, чем аналогичные показатели для КТ и МРТ – 44-74% и 56-90% соответственно [54, 56, 57, 58].

Важным преимуществом является возможность оценки распространенности опухолевого процесса и биопсии новообразования [54].

Мультиспиральная компьютерная томография (КТ) является лучевым методом, используемым как для первичной диагностики, так и для последующего регулярного динамического наблюдения. Размеры новообразования влияют на информативность исследования, и, по разным источникам, для опухолей более 2 см составляет порядка 50-95% [54, 58]. Существуют исследования, устанавливающие корреляцию между определяемыми денситометрическими характеристиками опухоли и потенциалом ее злокачественности. Оценка градиента контрастирования в артериальную фазу исследования позволяет дифференцировать НЭО и НЭР ПЖ, а также в ряде случаев различать G1 и G2 с точностью до 79-94% [59].

Чувствительность магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике НЭО ПЖ составляет 54-100%, а в выявлении печеночных метастазов при сочетании контрастного исследования и DWI-режима превышает

информативность КТ и достигает 80-100% [54].

Идея применения сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов (ССР) основана на их экспрессии некоторыми нейроэндокринными опухолями. В исследовании используют аналоги соматостатина, меченные радиоактивным индием-111. Чувствительность метода зависит от типа НЭО: в диагностике первичных гастрином, глюкагоном и ВИПом и их метастазов она максимальная и может достигать 90%, в то время как при инсулиноме эти показатели вдвое ниже. Существенными недостатками метода являются недостаточная разрешающая способность, высокая стоимость услуги, а также продолжительность исследования по времени. В связи с вышперечисленным, ССР уступила место более информативным методикам радиоизотопной диагностики [54, 60].

В настоящее время в диагностике НЭО ПЖ широко применяется ПЭТ-КТ с октреотидом, меченным галием-68. Принцип исследования основан на сродстве меченных радиоизотопом молекул, подобных соматостатину к соматостатиновым рецепторам 2-го, 3-го и 5-го типов. К преимуществам метода можно отнести относительно небольшую продолжительность исследования и высокую разрешающую способность. В работах разных исследователей диагностическая точность ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-пептидами оценивается выше КТ и сцинтиграфии с ^{111}In (95,1%, 45,3% и 30,9% соответственно) [60, 61].

ПЭТ-КТ с ^{18}F ДГ демонстрирует возможности в диагностике НЭК. Небольшое количество исследований говорит о том, что сочетание ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA- пептидами и ^{18}F ДГ позволяет уточнить прогноз заболевания. Также есть результаты успешного использования метода ПЭТ-КТ с применением агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1R), однако его экспрессия свойственна не всем инсулиномам. Применение других радиоизотопов в диагностике НЭО ПЖ в силу разных причин не получило значимого места в клинической практике [54, 61].

Из ангиографических исследований в диагностике гормонально-активных НЭО ПЖ наибольшее применение получил артериально-стимулированный забор

крови из печеночной вены (АСЗК), чувствительность которого оценивается до 90%. Учитывая развитие радиоизотопных методов визуализации, применение инвазивной диагностики оправдано при наличии синдрома гормональной гиперпродукции в случаях неинформативности других исследований либо при множественных опухолях для дифференцировки нефункционирующих и гормонально-активных новообразований [54, 62].

На этапе интраоперационной топической диагностики используют осмотр и бидигитальную пальпацию ПЖ, а также интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ). ИОУЗИ позволяет определить локализацию и количество опухолей, а также оценить топографо-анатомическое соотношение с главным панкреатическим протоком и сосудами. По данным литературы, чувствительность ИОУЗИ в выявлении инсулиномы составляет 95-100%, а для метастатических очагов печени результаты достигают 94% [54].

1.7 Морфологическая диагностика

Данные о взаимосвязи клинического течения болезни и морфологической картины опухоли в литературе пока немногочисленны и противоречивы, однако нет сомнений в корреляции между гистологическими характеристиками и прогнозом [17].

Гистологическое исследование способно оценить степень дифференцированности и митотическую активность неоплазии, но ключевую роль в диагностике играет иммуногистохимическое исследование (ИГХ). Именно ИГХ позволяет подтвердить нейроэндокринную природу новообразования, установить и проанализировать гормональную активность, дифференцировать разные подтипы НЭО, а также предположить локализацию первичного очага при анализе метастаза в случае неустановленной органопринадлежности [17, 18, 54].

Современная оценка степени злокачественности НЭО основана на значениях митотической активности и индекса пролиферации Ki-67. Для

определения первого параметра считают среднее число митозов для 10 репрезентативных полей зрения высокого увеличения микроскопа. Ki-67 рассчитывают по количеству окрашенных ядер в клетках опухоли. С течением времени индекс Ki67 может меняться, поэтому его определение целесообразно не только для первичной опухоли, но и для метастазов. Многоцентровые клинические исследования выделяют индекс Ki-67 как важный фактор прогноза выживаемости, необходимый для подбора оптимальной тактики лечения [63].

Митотический индекс и пролиферативная активность могут не совпадать, так как опухоль по своей структуре гетерогенна [17, 63].

НЭО экспрессируют общие маркеры, к которым относятся хромогранин А, синаптофизин, NSE и CD 56. Хромогранин А, являющийся компонентом гранул большинства нейроэндокринных клеток ПЖ, считается наиболее специфичным маркером. Количество гранул в опухолевых клетках определяют интенсивность проводимой иммуногистохимической реакции, поэтому в случае низкодифференцированных НЭО реакция может быть как слабо выраженной, так и отсутствовать совсем. В связи с этим немаловажное значение в диагностике НЭО играет корректный выбор маркерной панели [63].

Для определения функциональной активности используют специфические эндокринные маркеры. С этой целью применяются антитела к инсулину, глюкагону, гастрину, серотонину, соматостатину, панкреатическому полипептиду, ВИП, АКТГ, кальцитонину и т.д. НЭО нередко продуцируют несколько гормонов, поэтому перед формулировкой диагноза иммуногистохимические данные всегда сопоставляют с клинической картиной [17, 63].

Патоморфологическая диагностика НЭО прошла непростой эволюционный путь, однако даже в настоящее время, по некоторым данным, диагностические ошибки все равно нередки и могут встречаться в трети случаев. Некоторые новообразования поджелудочной железы, такие как солидно-псевдопапиллярная опухоль, ацинарноклеточная карцинома и панкреатобластома, имеют морфологическую картину, схожую с нейроэндокринными опухолями. Для

корректной дифференциальной диагностики требуется тщательный выбор дополнительной маркерной панели, например, с применением β -catenin и других [63].

Таким образом, несмотря на значительные достижения в области молекулярной диагностики НЭО, сохраняются трудности достоверной верификации и достаточно высокий процент диагностических ошибок, что говорит о необходимости дальнейшего совершенствования этого направления.

1.8 Хирургическое лечение НЭО ПЖ

Клиническая картина гормональной гиперсекреции значительно ухудшает качество жизни и приводит к снижению ее продолжительности. В то же время медикаментозная терапия позволяет контролировать гормональный синдром только в половине случаев. Таким образом, хирургическое вмешательство является единственным радикальным методом и играет доминирующую роль в лечении гормонально-активных НЭО ПЖ [64].

Первое сообщение о хирургическом лечении панкреатических неоплазий датируется 1902 годом (A.G. Nicholls с соавторами), а в 1929 году G. Howland с коллегами сообщили о выполненной энуклеации инсулинпродуцирующей опухоли, проявлявшейся синдромом гипогликемии. Принципы хирургического вмешательства НЭО ПЖ с тех пор претерпели существенные изменения [65].

В наши дни подходы к хирургическому лечению определяются локализацией новообразования, распространенностью процесса, степенью злокачественности опухоли, клинической картиной и соматическим статусом пациента, однако неоднозначность мнений касательно объема вмешательства и дальнейшей тактики ведения больных показывают необходимость тщательного анализа прогностических факторов [66].

Спектр выполняемых хирургических вмешательств при НЭН ПЖ разнообразен и включает в себя энуклеацию опухоли, срединную резекцию поджелудочной железы, дистальную резекцию поджелудочной железы со

спленэктомией или без неё, панкреатодуоденальную резекцию, панкреатэктомию, а также комбинированные и симультантные вмешательства при распространенном опухолевом процессе. Используемые хирургические доступы также различны: выполняется и срединная лапаротомия, и лапароскопические, и робот-ассистированные операции. К преимуществам видеоэндоскопических вмешательств можно отнести меньшую травматичность и сокращение сроков пребывания в стационаре [65].

Отдельную группу по принципам выбора хирургической тактики составляют пациенты с нейроэндокринной карциномой G3. Данные опухоли отличаются агрессивным течением, на момент постановки диагноза зачастую являются местнораспространенными или метастатическими, а медиана выживаемости оценивается в интервале от 11 до 21 месяца. Вопрос об оптимальной тактике лечения продолжает обсуждаться. Большинство исследователей склоняются к мнению о целесообразности выполнения радикальной операции и тщательном подборе показаний для циторедуктивного вмешательства. Опубликованные мультицентровые исследования утверждают, что комбинированное лечение, включающее радикальную операцию, увеличивает 5-летнюю выживаемость. В пользу циторедуктивной операции выступают купирование гормональной симптоматики, повышение эффективности последующей лекарственной терапии и, как следствие, увеличение продолжительности жизни [67]. В целом, вследствие небольшого количества имеющихся данных роль циторедуктивной хирургии в лечении таких пациентов до конца не ясна.

Обособленную категорию составляют пациенты с наследственным синдромом МЭН-1. В этом случае патология характеризуется, с одной стороны, трудностью медикаментозной коррекции, с другой - мультифокальным ростом опухолей. Данные особенности существенно затрудняют выполнение радикального хирургического вмешательства, на основании чего некоторые специалисты считают допустимым консервативное ведение пациентов с синдромом Золлингера-Эллисона [31, 33, 68]. Другие аргументируют в пользу

агрессивной хирургической тактики, ссылаясь на корреляцию между ранним удалением опухолей с лимфаденэктомией (ЛАЭ) и увеличением продолжительности жизни больных [34, 68].

Кроме принципиальных подходов к тактике лечения, дискуссионным остается вопрос выбора объема вмешательства. Сторонники органосберегающих операций ссылаются на менее агрессивное поведение опухолей в рамках наследственного синдрома в сравнении со спорадическими и на трудность коррекции развивающихся метаболических нарушений после удаления значительного объема паренхимы поджелудочной железы. На основании этого считается допустимым подход этапного вмешательства по поводу возникающих опухолей, позволяющее длительное время сохранять удовлетворительным качество жизни за счет остающейся функционирующей паренхимы поджелудочной железы [69, 70]. Исследователи с противоположной точкой зрения отдают предпочтение объемным операциям в связи с большей вероятностью максимального одномоментного удаления опухолей с множественным ростом [34].

Нередкими остаются наблюдения, когда при наличии выраженного гормонального синдрома опухоль не определяется ни на этапе дооперационного обследования, ни интраоперационно. В таких случаях выполнение «слепых» резекций не рекомендовано [6, 21, 30].

1.8.1 Локализованные НЭО ПЖ

Для локализованных гормонально-активных НЭО ПЖ хирургическое вмешательство признано «золотым стандартом» лечения, однако объем операции остается дискуссионной темой [30, 65].

Вопрос целесообразности органосберегающей хирургии (энуклеация, срединная резекция поджелудочной железы) продолжает обсуждаться специалистами. По данным литературы, энуклеация опухоли сопряжена с большим количеством панкреатических фистул и случаев гастростаза, однако коррелирует

с меньшей послеоперационной летальностью и возникновением внешнесекреторной и эндокринной недостаточности. Противники энуклеации отдают предпочтение резекции поджелудочной железы, аргументируя меньшим риском травмы главного панкреатического протока [30, 65, 71].

Органосберегающий подход в случае инсулиномы считается допустимым, так как потенциал ее злокачественности оценивается как низкий, и в 90% случаев размер опухоли не больше 2 см [71]. При сравнении 5-летней безрецидивной выживаемости в группах органосберегающих и стандартных вмешательств R. Cherif et al. не выявили достоверных различий [72]. Учитывая обнадеживающие результаты, как с точки зрения онкологической радикальности, так и с точки зрения функциональности, ряд исследователей отдают предпочтение органосберегающим вмешательствам [30, 71]. В случае с гастриномой щадящие операции также оправданы, однако часто встречающиеся множественные опухоли затрудняют практическое применение подобного подхода [34].

Вопрос о необходимости лимфаденэктомии также является обсуждаемым. По мнению многих специалистов, при инсулиноме в случае отсутствия данных предоперационного обследования за регионарное метастазирование, лимфаденэктомия (ЛАЭ) не показана в связи с небольшой частотой экстрапанкреатического распространения опухоли (около 5%) [30, 71]. При гастриноме ЛАЭ, напротив, однозначно рекомендована. Регионарное метастазирование выявляется в 30-80% случаев локализованных опухолей, а удаление регионарных лимфоузлов позволяет повысить выживаемость и снизить частоту рецидивов [73].

Также в мировой литературе имеются немногочисленные данные об опыте применения методов локальной деструкции НЭО ПЖ (например, радиочастотная или микроволновая абляция) как менее инвазивных способах вмешательства при невозможности расширить объем операции в связи с соматическим статусом пациента [30, 74, 75].

1.8.2 Местнораспространенные НЭО ПЖ

Хирургическое лечение местнораспространенных НЭО ПЖ предполагает соответствие онкологическим стандартам лечения злокачественных новообразований и подразумевает выполнение ЛАЭ. Дискутабельной темой является целесообразность оперативного подхода при распространении опухоли на смежные органы и крупные сосуды гастропанкреато-дуоденальной зоны. Вместе с тем, большинство исследователей считают такие операции оправданными [76].

1.8.3 Метастатические НЭО ПЖ

Важным этапом для определения тактики лечения данной категории пациентов является оценка индекса Ki-67 не только в первичном очаге, но и в метастазах. При метастатических НЭО ПЖ удаление первичного очага позволяет купировать симптомы гормональной гиперпродукции и улучшить тем самым качество жизни. Данные литературы говорят о том, что хирургическое удаление печеночных метастазов позволяет увеличить продолжительность жизни в 1,5-2 раза [77].

S. Partelli с соавторами демонстрируют, что медиана общей выживаемости в группе хирургического лечения метастатических НЭО ПЖ составила 97 месяцев, тогда как в группе медикаментозной терапии – 36 [78]. Также установлено, что более полная циторедукция характеризуется лучшим прогнозом, при этом при наличии резектабельного первичного очага предпочтение отдается одномоментным операциям [77].

Для определения окончательного объема операции при метастатических формах НЭО ПЖ обязательна оценка объема пораженной паренхимы печени. Монолобарные метастазы встречаются в 20-25% случаев, и в этих условиях возможно применение резекционных методик. В случаях билобарного и мультифокального поражения резекцию печени комбинируют с

локорегионарными методами [77, 78].

В настоящее время локорегионарное воздействие является опцией, оправданной с онкологической и функциональной точек зрения. Выделяют два основных направления: методы локальной деструкции (микроволновая абляция, радиочастотная абляция криодеструкция) и рентгеноэндоваскулярные вмешательства (эмболизация, химиоэмболизация и радиоэмболизация печеночных артерий) [75, 77].

Учитывая достаточно ограниченные возможности хирургического пособия и высокую вероятность рецидива печеночных метастазов, в настоящее время широко обсуждаются показания для трансплантации печени [79].

1.9 Осложнения

Хирургия поджелудочной железы ассоциирована с высокой частотой послеоперационных осложнений, оценивающейся, по разным источникам, в диапазоне 40-70%, а частота летальных исходов превышает 10%. При хирургическом лечении НЭО ПЖ частота осложнений достигает 70%, а летальность составляет 3-10% [6, 65, 80, 81].

Наиболее часто встречающееся осложнение после вмешательства на поджелудочной железе – панкреатический свищ (до 17%) [80, 81]. Существовавшее ранее многообразие его определений, затруднявшее сравнение результатов разных исследований, привело к необходимости обобщения имеющихся знаний в единую систему. В 2005 году международная группа по изучению панкреатических свищей (ISGPF) предложила классификацию [82]. Согласно последней редакции от 2016 года, панкреатические фистулы включают в себя:

- биохимическую несостоятельность, проявляющуюся трехкратным и более повышением уровня амилазы дренажной жидкости, требующую дренирования не более 3-х недель, но в остальном принципиально не влияющую на тактику ведения пациента;

- панкреатический свищ типа В, характеризующийся повышением амилазы дренажной жидкости, необходимостью дренирования более 3-х недель и осуществлением малоинвазивных вмешательств;

- панкреатический свищ типа С, требующий повторной операции, сопровождающийся развитием органной недостаточности, возможной летальностью.

Учитывая сложное течение панкреатических фистул, нет сомнений в необходимости подробного анализа возможных прогностически неблагоприятных факторов риска. Одним из таких факторов считается вариант оперативного вмешательства. К примеру, большая часть авторов высказывается об энуклеации как об операции, сохраняющей объем паренхимы поджелудочной железы, но сопряженной с большей частотой развития осложнений. Частота развития панкреатических фистул после энуклеации составляет до 45%, в то время как для дистальных и панкреатодуоденальных резекций - 14%. Также энуклеацию ассоциируют с большим риском травмы главного панкреатического протока в сравнении с резекционными методиками [65, 71, 80, 83]. Cippra S. и соавторы в своем исследовании оценивают частоту повторных оперативных вмешательств при энуклеации в сравнении с резекцией поджелудочной железы как 8,5% против 1% [71]. Гораздо реже встречаются исследования, сообщающие о сопоставимых значениях [84].

Влияет на частоту осложнений и объем удаляемой ткани поджелудочной железы, коррелирующий с травматизмом. Так, А.В. Егоров сообщает об увеличении процента осложнений с 20,7% при дистальной резекции до 50% при субтотальном удалении органа [30].

Повторные оперативные вмешательства – также неблагоприятный прогностический фактор, связанный с большей летальностью [85]. I. Norton с соавторами в своем исследовании докладывают, что при повторных хирургических вмешательствах летальность увеличивается в 2-3 раза [34].

Имеются данные о корреляции консистенции паренхимы поджелудочной железы с частотой осложнений: отсутствие фиброза и так называемая «сочная»

железа, часто сопутствующая НЭО ПЖ, считается фактором риска. С большей частотой осложнений ассоциирован и нерасширенный главный панкреатический проток [24, 30, 83].

Избыточная масса тела пациента, особенно часто встречающаяся при инсулиномах, также оценивается как неблагоприятный прогностический фактор в силу повышения сложности операции с технической точки зрения и нередкой связи ожирения с сопутствующими заболеваниями [83, 86].

В снижении риска послеоперационных осложнений немаловажную роль играет адекватная дооперационная диагностика, позволяющая уточнить не только размер опухоли, но и ее соотношение с протоковыми структурами, а также адекватная медикаментозная профилактика панкреатита [87]. К еще одному направлению профилактики можно отнести совершенствование технического аспекта оперативных вмешательств и алгоритма ведения таких пациентов. К примеру, активно обсуждается целесообразность обработки культи поджелудочной железы после дистальной резекции, применение аналогов соматостатина и фибринового клея как средства стимуляции регенерации, а также сравниваются результаты использования различных сшивающих аппаратов для пересечения поджелудочной железы [88].

Таким образом, сложность и высокая частота осложнений при хирургических вмешательствах на поджелудочной железе еще больше возрастают у пациентов с нейроэндокринными опухолями, что является неоспоримым доказательством необходимости тщательного анализа прогностических факторов.

1.10 Заключение

В результате анализа данных научной литературы нет сомнений в том, что диагностика и лечение функционирующих нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы являются актуальной и сложной задачей, которая должна решаться мультидисциплинарной командой специалистов. Особенности пациентов с нейроэндокринными опухолями (высокий индекс массы тела,

так называемая «сочная» паренхима органа и другие) еще больше увеличивают риск послеоперационных осложнений, и без того частых при хирургии поджелудочной железы.

Кроме того, несмотря на длительную историю существования, НЭО по-прежнему остаются недостаточно изученной областью медины, находящейся на границе зоны интересов разных специальностей. Многочисленные особенности данной нозологии, а также сравнительно небольшое количество исследований обуславливают наличие спорных вопросов касательно тактики ведения пациентов.

Таким образом, тщательный анализ значимости прогностических факторов представляется необходимым для обеспечения лучших непосредственных и отдаленных результатов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа представляет собой ретроспективное исследование, основанное на анализе историй болезни 150 пациентов, которым было выполнено хирургическое вмешательство в Клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко УКБ №1 с 1990 по 2021 гг. по поводу гормонально-активных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Медицинская документация из архива УКБ №1 была проанализирована в соответствии со стандартными требованиями к научным исследованиям.

Критерии включения:

1. Пациенты с наличием гормонального синдрома, вызванным локализованными инсулинпродуцирующими опухолями поджелудочной железы.

Критерии исключения:

1. Пациенты с местнораспространенными или метастатическими опухолями;
2. Клинические случаи функционирующих опухолей, не продуцирующих инсулин;

3. Больные с гормональным синдромом, вызванным безопухолевыми формами заболевания (незидиобластоз);

4. Наблюдения нефункционирующих нейроэндокринных опухолей.

2.1 Общая характеристика выборки больных

В соответствии с критериями включения и исключения в исследование вошло 150 пациентов, среди которых 42 (28%) мужчины и 108 (72%) женщин. Средний возраст пациентов составил 52 ± 15 лет ($\min = 15$ лет, $\max = 81$ год). Медиана возраста - 52 года. Согласно полученным данным, большая часть пациентов (122 человека, 81%) - это люди трудоспособного возраста от 16 до 60 лет (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Распределение пациентов по полу и возрасту

Возраст (лет)	Пациенты, n (%)		
	Женщины (n=108)	Мужчины (n=42)	Все пациенты (n=150)
≤20 лет	5	1	6
21-30	10	10	20
31-40	18	6	24
41-50	29	11	40
51-60	24	8	32
61-70	14	4	18
≥70	8	2	10

Показатели индекса массы тела оценивали следующим образом: менее 16 кг/м² считалось за выраженный дефицит массы, 16-18 кг/м² — недостаточная масса тела, 18-25 кг/м² — норма, 25-30 кг/м² — избыточная масса тела, 30-35 кг/м² — ожирение первой степени, 35-40 кг/м² — ожирение второй степени, 40 кг/м² и более — ожирение третьей степени (морбидное). Результаты распределения пациентов по индексу массы тела представлены в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Распределение пациентов по индексу массы тела

Масса тела	Нормальная	Избыточная	Ожирение 1 степени	Ожирение 2 степени	Ожирение 3 степени
Количество пациентов	18	33	64	22	16

Нередкая встречаемость алиментарного ожирения у больных с инсулиномой, по-видимому, связана с необходимостью купирования симптомов гипогликемии частым приемом быстрых углеводов.

Средний интервал времени от возникновения первых клинических симптомов до постановки диагноза составил 16 ± 5 месяцев с вариациями от 2 месяцев до 23 лет, что подчеркивает сложность синдромальной диагностики.

Из 150 пациентов у 25 диагностирован синдром МЭН-1 (17%), при этом 131 опухоль из 167 была спорадической. Множественные неоплазии поджелудочной железы выявлены у 10 больных (7%), 5 из которых имели синдром МЭН-1. У 8 пациентов было выявлено по две инсулиномы, а у двоих - по три. Максимальное количество опухолей, включая нефункционирующие нейроэндокринные неоплазии, диагностированные у одного больного, составило 10. У 18 пациентов с синдромом МЭН-1 в окружающей ткани поджелудочной железы выявлен незидиобластоз, у 6 – микроаденоматоз, в то время как для спорадических случаев эти значения составили 9 и 3 соответственно (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Характеристика пациентов с множественными НЭО ПЖ

НЭН ПЖ	Пациенты со спорадическими НЭО ПЖ		Пациенты с синдромом МЭН-1	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
Множественные опухоли	5	4 %	5	20 %
Незидиобластоз в окружающей ткани ПЖ	9	7 %	7	28 %
Микроаденоматоз в окружающей ткани ПЖ	3	2 %	6	24 %

По частоте локализаций новообразования распределены равномерно: зарегистрировано 65 (39 %) опухолей в головке поджелудочной железы, 43 (26 %) – в теле и 59 (35%) неоплазий в хвосте (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Распределение инсулином по локализации при спорадической форме заболевания и при синдроме МЭН-1

Локализация	Спорадические опухоли	Синдром МЭН-1	Всего
Головка	54	11	65
Тело	32	11	43
Хвост	44	15	59

Размер инсулином варьировал от 5 мм до 60 мм, при этом среднее значение составило 18 ± 2 мм (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Распределение новообразований по размеру

Размер опухоли (см)	Количество опухолей
<2	118 (71%)
2- 4	47 (28%)
>4	2 (1%)

Для оценки распространенности опухолевого процесса применялась классификация UICC (8-е издание). Критерий T определялся размером опухоли, поражение лимфатических узлов и наличие/отсутствие отдаленных метастазов оценивалось с помощью инструментальных методов диагностики (КТ, УЗИ, ЭндоУЗИ). Распределение пациентов по стадиям заболевания представлено в Таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Распределение больных по стадиям заболевания

Стадия заболевания	Количество пациентов
IA	118

Продолжение Таблицы 2.6

IV	47
IIA	2

Степень дифференцировки неоплазий определяли исходя из индекса пролиферации Ki67, согласно классификации ВОЗ (2017). Выполнение иммуногистохимического исследования стало доступным с 2006 года, поэтому данный критерий известен не для всех опухолей. Распределение новообразований в зависимости от критерия Grade представлено в Таблице 2.7.

Таблица 2.7 – Распределение НЭО ПЖ по степени дифференцировки

НЭО ПЖ	Степень дифференцировки	
	Grade 1	Grade 2
Спорадические НЭО ПЖ	11	27
НЭО ПЖ в рамках МЭН-1	11	8

Необходимо отметить, что группа нейроэндокринных инсулин-продуцирующих опухолей Grade 2 достаточно разнородна и включает в себя неоплазии с индексом Ki67 в диапазоне от 3 до 20%. В наше исследование вошли опухоли с индексом пролиферации не более 9%, в связи с чем все полученные выводы для опухолей категории Grade 2 считаем правомощным экстраполировать только на новообразования с Ki67<10%.

Клиническая картина у всех пациентов была обусловлена гипогликемическим синдромом и могла включать в себя следующие составляющие:

- адренергические симптомы: общая слабость, повышенная потливость, тремор, ощущение сердцебиения, тошнота, чувство голода или страха;
- неврологические симптомы: головная боль, головокружение, нарушение зрения, судороги;

- прибавку массы тела вплоть до ожирения;
- когнитивные нарушения, проявляющиеся стабильными снижением памяти и концентрацией внимания, а также эмоциональной лабильностью.

При попытке выявления клинико-морфологической корреляции значимых различий в проявлении болезни у пациентов с опухолями разных морфологических групп установлено не было (Таблица 2.8).

Таблица 2.8 – Частота клинических проявлений гипогликемии у больных с опухолями Grade 1 и Grade 2

Клиническая картина	Морфологические характеристики опухоли	
	Grade 1 (n=22)	Grade 2 (n=35)
Адренергические симптомы	100%	100%
Неврологические симптомы	77%	63%
Ожирение	59%	49%
Когнитивные нарушения	82%	80%

Соматический статус пациентов на дооперационном этапе оценивался по общепринятой шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Согласно данной классификации, к первой категории относятся активные пациенты, ко второй – пациенты, способные выполнять легкую работу, к третьей – пациенты, способные к самообслуживанию, к четвертой группе – пациенты, не способные к самостоятельному обслуживанию, к пятой – констатированные случаи смерти.

Пациенты, включенные в исследование, относились к категориям ECOG I-III (Таблица 2.9).

Таблица 2.9 – Распределение пациентов по соматическому статусу

Соматический статус	Количество пациентов
ECOG I	108

Продолжение Таблицы 2.9

ECOG II	31
ECOG III	11

Сопутствующие патологии были выявлены у 134 пациентов (89%). Чаще всего встречались гипертоническая болезнь, атеросклероз аорты и ее ветвей, эзофагит, гастрит, дуоденит, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), хронический панкреатит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК), ожирение, узловой зоб и железодефицитная анемия. В рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии у 16 больных (64%) диагностирован первичный гиперпаратиреоз, а у 14 (56%) выявлена микроаденома гипофиза, при этом 4 опухоли были гормонально- активными (Таблица 2.10 и Таблица 2.11) .

Таблица 2.10 – Распределение пациентов по сопутствующим заболеваниям

Система органов	Количество заболеваний
Сердечно-сосудистая	84
Дыхательная	10
Мочеполовая	17
Пищеварительная	192
Кроветворение	28
Опорно-двигательная	4
Эндокринная	115
Офтальмологическая	1
Кожная	2
Нервная	5
Прочее	5

Таблица 2.11 – Распределение заболеваний по системам

Заболевание	Количество случаев
Сердечно-сосудистая система	
Гипертоническая болезнь	33 (22%)
Дисциркуляторная энцефалопатия	13 (9%)
Атеросклеротическая болезнь	20 (13%)
Ишемическая болезнь сердца	8 (5%)
Нарушение ритма	1 (0,7%)
Инфаркт миокарда	2 (1%)
Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)	2 (1%)
Хроническая венозная недостаточность	5 (3%)
Хроническая ТЭЛА	1 (0,7%)
Дыхательная система	
Эмфизема	6 (4%)
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)	1 (0,7%)
Бронхиальная астма	1 (0,7%)
Хронический бронхит	2 (1%)
Мочеполовая система	
Хронический пиелонефрит	2 (1%)
Мочекаменная болезнь	2 (1%)
Хронический сальпингоофорит	2 (1%)
Миома матки	3 (2%)
Пищеварительная система	
Эзофагит	14 (9%)
Гастрит	64 (43%)
Дуоденит	34 (23%)

Продолжение Таблицы 2.11

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК)	16 (11%)
Дивертикул двенадцатиперстной кишки	2 (1,3%)
Полип желудка	6 (4%)
Полип желчного пузыря	4 (3%)
Желчнокаменная болезнь (ЖКБ)	19 (13%)
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД)	10 (7%)
Хронический панкреатит	6 (4%)
Хронический гепатит В	3 (2%)
Хронический гепатит С	4 (3%)
Дивертикулез толстой кишки	3 (2%)
Геморрой	2 (1,3%)
Эхинококкоз печени	1 (0,7%)
Рак желудка	1 (0,7%)
Рак толстой кишки	1 (0,7%)
Карциноид желудка	1 (0,7%)
Карциноид толстой кишки	1 (0,7%)
Эндокринная система	
Ожирение	51 (34%)
Микроаденома гипофиза	Функционирующие – 4 (3%) Нефункционирующие – 10 (7%)
Первичный гиперпаратиреоз	16
Узловой зоб	16 (11%)
Аденома надпочечников	Функционирующие – 3 (2%) Нефункционирующие – 13 (9%)
Гипотиреоз	1 (0,7%)

Продолжение Таблицы 2.11

Аутоиммунный тиреоидит	1 (0,7%)
Система кроветворения	
Анемия	28 (19%)
Нервная система	
Болезнь Паркинсона	1 (0,7%)
Гемипарез и афазия	1 (0,7%)
Нейросенсорная тугоухость	1 (0,7%)
Хронический кохлеарный неврит	1 (0,7%)
Эпилепсия	1 (0,7%)
Опорно-двигательная система	
Остеохондроз	2 (1 %)
Врожденный двусторонний вывих бедра	1 (0,7%)
Двусторонний тазобедренный коксартроз	1 (0,7%)
Заболевания кожи	
Лишай	1 (0,7%)
Псориаз	1 (0,7%)
Офтальмологические заболевания	
Амавроз и афакия	1 (0,7%)
Прочее	
Вентральная грыжа	5 (3%)

В случаях выявления сопутствующих заболеваний пациенты были консультированы смежными специалистами для определения необходимости дополнительного обследования и коррекции терапии.

Обязательная программа обследования больных включала в себя сбор жалоб и анамнеза, оценку клинической картины, осмотр, лабораторно-инструментальные методы диагностики, анализ интра- и послеоперационных данных, морфологическое исследование.

2.2 Клиническая и лабораторная диагностика

Подозрение на синдром эндогенного гиперинсулинизма возникало после анализа жалоб, сбора анамнеза и изучения клинической картины заболевания. В 100% случаев пациентов беспокоили адренергические симптомы гипогликемической болезни: общая слабость, повышенная потливость, ощущение учащенного сердцебиения, чувство голода, тошнота. На втором месте по частоте встречаемости находятся неврологические симптомы (83% для спорадических опухолей и 96% для опухолей в рамках синдрома МЭН-1): судороги, спутанность сознания и эпизоды его потери, нарушение зрения, кома. Энцефалопатические симптомы встречались в 69% при спорадических новообразованиях и в 78% при синдроме МЭН-1. Эта группа включала в себя эмоциональную лабильность, расстройство внимания и памяти. Как показывает частота встречаемости симптомов, на этапе клинических проявлений в случае отсутствия поражения других эндокринных органов дифференцировать спорадическую форму заболевания и наследственный синдром МЭН-1 не представляется возможным. На основании данных, полученных на первом этапе, составлялся оптимальный перечень обследования.

Забор крови у пациентов производился из локтевой вены натощак в утренние часы (с 8 до 9 утра) в вакуумные пробирки. Исследование выполнялось в межклинических лабораториях Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Лабораторная диагностика включала в себя общий и биохимический анализы крови, коагулограмму, общий анализ мочи. Полученные данные интерпретировались в рамках оценки соматического статуса и определения допустимости оперативного вмешательства.

В случаях, когда диагноз органического гиперинсулинизма не был установлен ранее, нами обязательно проводилась 72-часовая проба с голоданием.

Протокол проведения пробы:

1. За точку отсчета принимается последний прием пищи. В течение всего времени проведения пробы разрешена негазированная питьевая вода без добавок,

а также жизненно важные лекарственные препараты. Пациент должен придерживаться привычного по уровню активности образа жизни. Курение запрещено.

2. До начала пробы проводится исследование уровня инсулина, проинсулина, глюкозы и С-пептида.

3. Глюкоза крови мониторируется каждые три часа пробы, а при достижении уровня гликемии ниже 2,2 ммоль/л - каждый час.

4. Проба прекращается и считается положительной при развитии триады Уиппла. В этот момент повторно проводится забор крови на инсулин, проинсулин, глюкозу и С-пептид, после чего пациенту выполняется внутривенное введение 40-60 мл 40%-ного раствора глюкозы.

В качестве скрининга синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа исследовали уровень АКТГ, СТГ, пролактина, ИФР-1, а также паратгормона и ионизированного кальция для синдромальной оценки состояния гипофиза и паращитовидных желез. Определение концентрации гормонов осуществляли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

2.3 Инструментальная диагностика

Целью инструментального обследования было определение локализации и распространенности опухоли, оценка взаимосвязи с другими анатомическими структурами, выявление измененных региональных лимфоузлов и отдаленных метастазов.

Всем пациентам выполнялось трансабдоминальное УЗИ (Рисунок 2.1) – наиболее доступный метод оценки топографо-анатомических особенностей опухоли и исключения вторичного поражения органов брюшной полости. До 1999 года исследование проводилось с помощью аппаратов “LSC-7500” с частотой 5 мГц (“Hitachi” и “Picker”, Япония). Далее до 2003 года применялся аппарат с меняющейся частотой 2.5-5 мГц фирмы “Acuson” (США), а после 2003 года - аппарат “Hitachi Aloka Prosound” (частота 2-5 мГц, Япония).

При выявлении новообразования определялись локализация, размеры, эхогенность, структура, взаимоотношение с протоковой системой поджелудочной железы, общим желчным протоком и окружающими органами, а также изменение лимфатических узлов. Режим цветового доплеровского картирования позволял получить дополнительную информацию о взаимосвязи с магистральными сосудами.

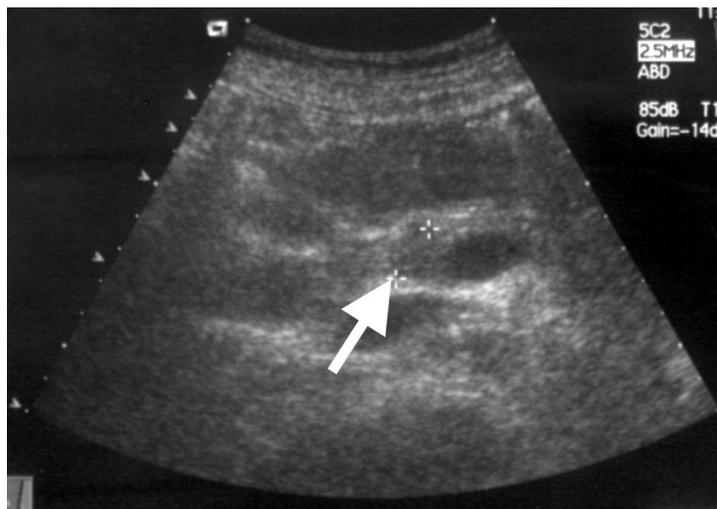


Рисунок 2.1 – Трансабдоминальное УЗИ: инсулинома головки поджелудочной железы отмечена стрелкой

Компьютерная томография органов брюшной полости была выполнена 125 пациентам (83%). С 1999 по 2008 год применялся 64-спиральный томограф GE Light Speed, после 2008 года – 320-спиральный томограф Toshiba Aquilion. Исследование проводилось по стандартному протоколу для опухолей поджелудочной железы. Методика внутривенного болюсного контрастного усиления (3% водорастворимое контрастное вещество Омнипак) позволяла детализировать структуру образования, уточнить анатомический вариант строения сосудов целиако-мезентериального бассейна и их топографию относительно опухоли, а также оценить региональные лимфатические узлы (Рисунок 2.2). Для точного определения границ поджелудочной железы и тонкой кишки водорастворимый контраст принимался перорально.

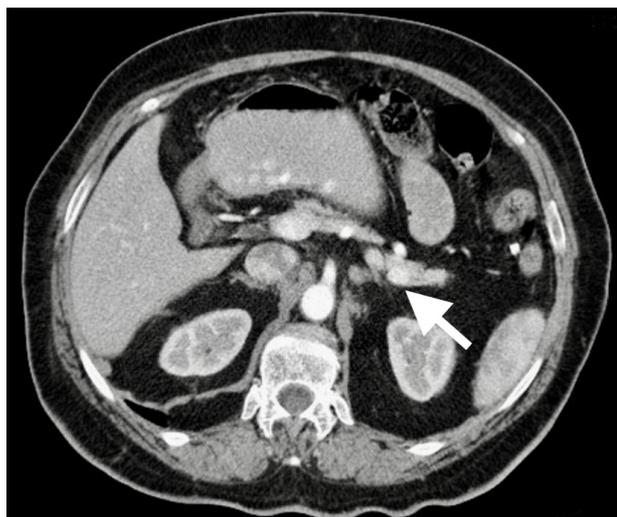


Рисунок 2.2 – КТ ОБП с в/в контрастированием, артериальная фаза: инсулинома в хвосте поджелудочной железы отмечена стрелкой

Широкое применение ЭндоУЗИ стало возможным только с 2000 года. Для выполнения исследования применялась эндоскопическая ультразвуковая система Hitachi Aloka Noblus с гастроинтестинальным видеоскопом GF-UM160 на частотах 6/9/10/20 МГц. Метод позволял оценить структуру и эхогенность опухоли, взаимоотношение с близлежащими органами, сосудами и главным панкреатическим протоком, размеры региональных лимфоузлов (Рисунок 2.3). Исследование было выполнено 69 больным (46%).

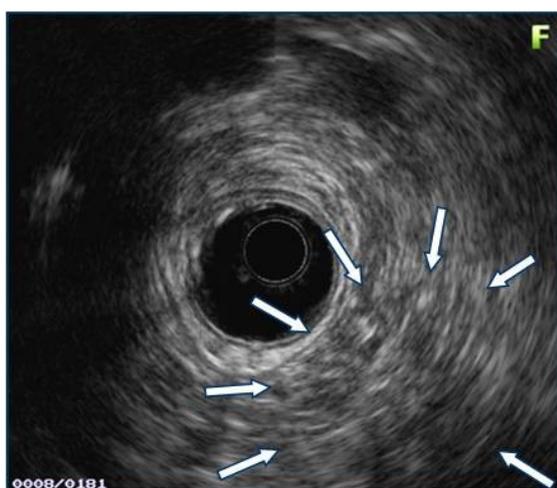


Рисунок 2.3 – ЭндоУЗИ: инсулинома хвоста поджелудочной железы отмечена стрелкой

При неинформативности или неоднозначных результатах выполненного

обследования прибегали к более инвазивному методу, включавшему в себя сочетание ангиографии и артериально-стимулированного забора крови (Рисунок 2.4). Именно сочетанное применение этих методов позволяет с наибольшей точностью локализовать область поражения. Нами использовались аппараты «Innova 2100 IQ», «Advantx DLX», «Advantx LCV+» (GE, США) и препараты «Урографин» и «Омнипак». После установки катетера в общей бедренной либо кубитальной вене катетеризировалась правая печеночная вена, из которой осуществлялся контрольный забор крови до стимуляции для определения уровня инсулина и С-пептида. Далее после катетеризации общей бедренной либо кубитальной артерии катетер проводился в чревный ствол и в верхнюю брыжеечную артерию для проведения целиако- и мезентерикографии. С целью проведения суперселективной целиакографии и стимуляции разных отделов поджелудочной железы в произвольной последовательности катетеризировались общая печеночная, панкреатодуоденальная, проксимальный и дистальный отделы селезеночной и верхняя брыжеечная артерии. После стимуляции раствором глюконата кальция через одну, две и три минуты осуществляется забор крови для повторной оценки уровней инсулина и С-пептида. Получение значимого прироста говорит о наличии очага с гиперпродукцией инсулина в бассейне исследуемой артерии. Исследование было выполнено 97 (65%) пациентам.

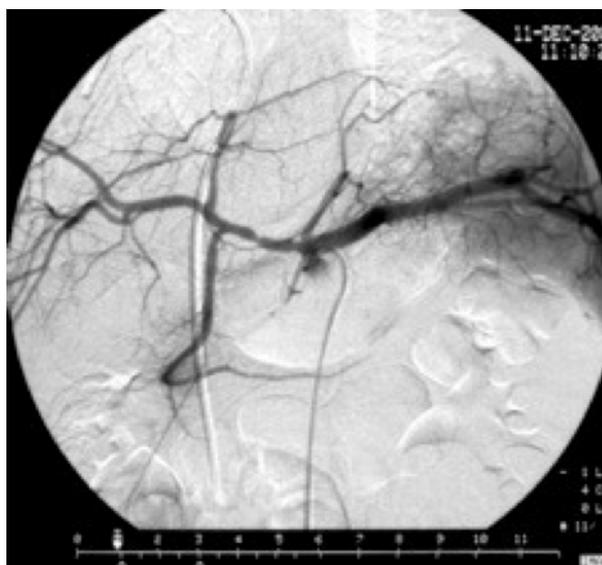


Рисунок 2.4 – Ангиограмма опухоли хвоста поджелудочной железы

Метод интраоперационного УЗИ был применен в 147 (98%) случаях. Для выполнения исследования из лапаротомного доступа использовался аппарат «LSC- 7500» фирмы «Hitachi» (Япония) с миниатюрным (62x17x14 мм) Т-образным датчиком 5 мГц, при лапароскопии - «Siquoe» фирмы «Acuson» (США) с интраоперационным пальчиковым датчиком с меняющейся частотой 11-15 мГц. Целью исследования было подтверждение дооперационного диагноза, уточнение расположения опухолей и их количества, оценки инвазии опухоли в соседние органы и магистральные сосуды (Рисунок 2.5).

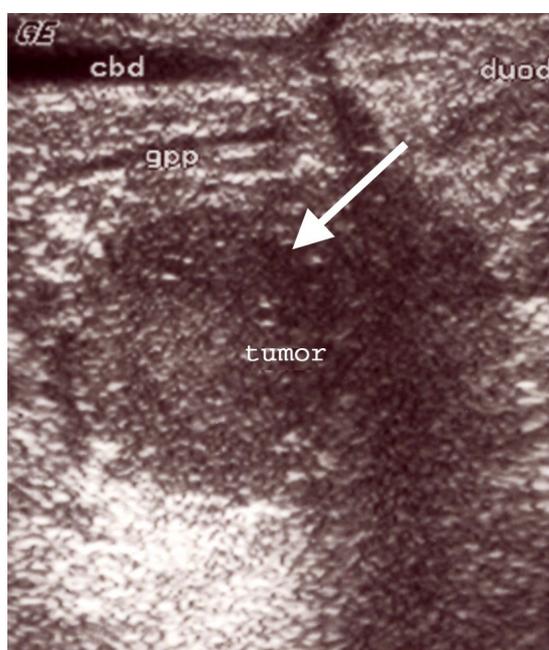


Рисунок 2.5 – ИОУЗИ: инсулинома головки поджелудочной железы отмечена стрелкой

2.4 Морфологическая диагностика

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования операционного материала проводились на базе центрального патоморфологического отделения ПМГМУ им. И.М. Сеченова и Московского Областного Научно-исследовательского Клинического Института им. М.Ф. Владимирского. Основными задачами морфологического исследования были подтверждение диагноза и определение степени злокачественности опухоли в соответствии с

существующими классификационными критериями (Международная гистологическая классификация нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы ВОЗ, 2017).

Для гистологического исследования фиксация материала осуществлялась в растворе формалина. Материал по стандартной методике окрашивался гематоксилином и эозином, а затем изучался с помощью световой микроскопии. Оценивались количество и размеры опухолей, строение и степень дифференцировки, граница резекции, митотический индекс, а также сосудистая, лимфатическая и периневральная инвазия.

Подтвердить нейроэндокринную природу опухолей позволял иммуногистохимический анализ. Исследование проводили по методу Sternberger с применением различных антител (хромогранин А, сипаптофизин, CD56 и т.д.). В местах с наибольшей пролиферативной активностью (горячие точки или «hot spots») с помощью моноклональных антител М1В-1 определялся индекс Ki-67. Для опухолей Grade 1 индекс пролиферации составил от 1 до 2,8 % (средний показатель $1,5 \% \pm 0,4$), в группе G2 - от 3 до 9 % (среднее значение $4,6\% \pm 1,1$).

2.5 Хирургическое лечение

Оперативное вмешательство осуществлялось при локализованных функционирующих опухолях поджелудочной железы. В качестве анестезиологического пособия использовался эндотрахеальный наркоз в сочетании с эпидуральным блоком. В 140 случаях (92%) выполнена срединная лапаротомия, в остальных случаях использовались видеоэндоскопические технологии.

После хирургического доступа проводилась ревизия органов брюшной полости: осматривались гепато-билиарная зона, желудок, толстая и тонкая кишка. При лапаротомном доступе осмотр, при необходимости, сочетался с бидигитальной пальпацией. Алгоритм дальнейших действий зависел от результатов дооперационной топической диагностики.

При локализации опухоли в головке поджелудочной железы выполняли мобилизацию двенадцатиперстной кишки по Кохеру, после чего проводили осмотр и мануальную/инструментальную пальпацию. При расположении опухоли в дистальных отделах проводили широкое вскрытие сальниковой сумки, после чего пересекали желудочно-ободочную связку. Далее проводили осмотр и пальпацию поджелудочной железы. При необходимости доступа к задней поверхности железы дополнительно рассекали париетальную брюшину и проводили мобилизацию хвоста и тела. Бидигитальная пальпация позволяла выявить опухоли, залегающие глубоко в толще паренхимы (Рисунок 2.6).



Рисунок 2.6 – Макропрепарат: инсулинома в хвосте поджелудочной железы

Объем операции определялся количеством, размером и топографо-анатомическими характеристиками опухолей. Варианты вмешательств включали энуклеацию опухоли, дистальную резекцию поджелудочной железы со спленэктомией и без, гастропанкреатодуоденальную резекцию, панкреатэктомию и сочетанный объем (Таблица 2.12).

Таблица 2.12 – Распределение объема операции в зависимости от локализации первичной опухоли

Объем операции	Энуклеация			Дистальная резекция				ПДР	Панкреаэктомия	Операция Томпсона
	Лапароскопическая	Традиционная	Множественная	Лапароскопическая		Традиционная				
				Спленэктомия		Спленэктомия				
				Нет	Да	Нет	Да			
Количество	9	73	1	3	1	25	35	4	1	3

В случае спорадических опухолей, по возможности, делали выбор в пользу органосберегающих вмешательств. Противопоказанием для энуклеаций считали близость к главному панкреатическому протоку в связи с высоким риском травматизации последнего. При локализации опухоли в толще паренхимы в дистальных отделах поджелудочной железы выполняли дистальную резекцию. При расположении НЭО в толще головки железы объемом операции являлась панкреатодуоденальная резекция. С учетом наличия данных о низкой степени злокачественности инсулином, лимфаденэктомия рутинно не выполнялась, а при наличии измененных лимфатических узлов проводилась их биопсия.

Из общего количества 31 операция (20%) была симультантной (Таблица 2.13).

Таблица 2.13 – Характеристика объема симультантных операций

Симультантный объем	Количество операций
Холецистэктомия	19
Пластика передней брюшной стенки с имплантацией сетки	4

Продолжение Таблицы 2.13

Односторонняя адреналэктомия	3
Энуклеация нефункционирующей НЭО ПЖ	2
Атипичная резекция печени	1
Надвлагалищная ампутация матки с односторонней аднексэктомией	1
Дистальная резекция желудка	1
Резекция дивертикула двенадцатиперстной кишки	1
Холецистостомия	1

В послеоперационном периоде ведение больных осуществлялось в соответствии с протоколом лечения острого панкреатита и включало в себя контроль системной и дренажной амилазы, зондовое питание, антисекреторную, ферментную, анальгетическую, антибактериальную терапию, а также использование синтетических аналогов соматостатина.

2.6 Оценка результатов лечения больных

Ранним считался послеоперационный период продолжительностью 30 дней с момента хирургического вмешательства. Для его оценки анализировали время нахождения в стационаре и послеоперационные осложнения. Последние классифицировались с помощью градации Clavien- Dindo, согласно которой 1-й степени тяжести соответствуют осложнения, не требующие специального хирургического или лекарственного вмешательства, 2-й – ситуации с показаниям к медикаментозной коррекции, 3-я степень определялась необходимостью хирургического, эндоскопического или радиологического вмешательства, к 4-й степени относятся жизнеугрожающие состояния, 5-я степень — летальный исход.

Проанализировано влияние следующих факторов на непосредственные результаты:

— клинико-морфологических: пол, возраст, индекс массы тела, соматический статус и сопутствующие заболевания, характеристики опухоли (размер, локализация, количество, индекс пролиферации), наличие/отсутствие поражения регионарных лимфатических узлов, периневральной и ангиоинвазии.

— лечебных: объём, время и характер оперативного вмешательства, точность дооперационной диагностики, частота и структура осложнений.

При анализе отдаленных результатов оценивались следующие показатели:

– общая выживаемость - временной период от даты начала лечения до смерти от любой причины либо до даты последней явки пациента на прием;

– безрецидивная выживаемость – срок от даты констатации полной ремиссии до даты рецидива клинической картины или последней явки больного;

– поздние осложнения: развитие сахарного диабета, возникновение послеоперационных вентральных грыж;

— оценка качества жизни пациентов в послеоперационном периоде проводилась с помощью опросника Short Form Medical Outcomes Study (SF-36).

2.7 Методы статистического анализа данных

Математический анализ полученных результатов проводился с использованием статистических программ Jamovi 2.2.5 и Microsoft® Office Access 2007. Для обозначения размеров и числовых значений общепринятых физических величин применялись единицы СИ.

В полученных выборках оценивался характер распределения переменных. При нормальном (или близком к нему) распределении рассчитывались средние значения с указанием стандартной ошибки, в остальных случаях использовалась медиана с определением интерквартильного размаха. Достоверность различий признаков в группах с нормальным распределением оценивалась по непарному t-тесту («тест Стьюдента»). Для параметров, чье распределение

отличалось от нормального, использовался Mann-Whitney U-test. Различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

За общую выживаемость принимался временной интервал от даты выполненной операции до смерти вследствие любой причины либо до даты последнего зафиксированного визита. Под безрецидивной выживаемостью понимали время от даты операции до возникновения рецидива гипогликемической картины.

Для анализа выживаемости использовался метод Каплана-Майера (Kaplan-Meier), позволяющий графически отобразить функцию вероятности наступления летального исхода/рецидива заболевания. Корреляцию между возможными прогностическими факторами и выживаемостью оценивали с помощью однофакторного анализа.

Достоверность полученных различий определяли с помощью log-rank теста, при этом разница считалась достоверной при допустимой вероятности ошибки меньше 0,05.

ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Хирургические вмешательства на поджелудочной железе коррелируют с высоким процентом послеоперационных осложнений и летальности и, согласно данным мировой литературы, для инсулин-продуцирующих нейроэндокринных опухолей достигают значений 72% и 6% соответственно [80, 83]. Выявление факторов риска и их коррекция с целью минимизации процента осложнений – важная задача для улучшения результатов хирургического лечения.

В исследование вошло 150 пациентов, которым было выполнено 153 операции по поводу инсулин-продуцирующих нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.

Непосредственные результаты оперативных вмешательств были оценены в соответствии с критериями классификации хирургических осложнений Clavien-Dindo (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Осложнения хирургического лечения в соответствии с критериями классификации хирургических осложнений Clavien-Dindo

Класс осложнений	Количество пациентов
I Медикаментозная терапия: анальгетики, антипиретики, диуретики, электролиты, лечение раневой инфекции	22
II Лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания	3
III Хирургическое, эндоскопическое или рентгенологическое лечение:	
IIIa Оперативное вмешательство без общей анестезии	27

Продолжение Таблицы 3.1

IIIб Оперативное вмешательство под общей анестезией	4
IV Жизнеугрожающие осложнения потребовавшие интенсивной терапии в условиях реанимации:	
IVа Нарушение функции одного органа	3
IVб Полиорганная недостаточность.	5
V Смерть больного	7

В проведенном исследовании ранние послеоперационные осложнения, выделяемые в соответствии с критериями Clavien-Dindo, возникли в 71 наблюдении (46 %), при этом большинство ситуаций (79 % от всех осложнений) соответствовало I-III категориям шкалы. У 25 пациентов осложнения разрешились на фоне консервативной медикаментозной терапии. По сути, учитывая специфику последствий вмешательств на поджелудочной железе, данные наблюдения могут быть рассмотрены как вариант неосложненного послеоперационного периода. В таком случае процент значимых осложнений составляет 30%. Осложнения IV степени диагностированы лишь в 8 наблюдениях. Послеоперационная летальность во всей исследуемой группе составила 7 исходов (4,6 %).

Большая часть осложнений связана с возникновением послеоперационного панкреатита. Для их описания использована международная классификация ISGPF (2016), согласно которой выделяют биохимическую несостоятельность, а также панкреатические фистулы типов В и С. К первой категории относят трехкратное и более повышение уровня амилазы дренажной жидкости, требующее лишь стояния дренажа до 3-х недель и медикаментозной коррекции. Ранее данная группа классифицировалась в качестве свища типа А, однако после пересмотра классификации было принято решение расценивать такие состояния

как типичное течение послеоперационного периода после вмешательств на поджелудочной железе. Вторая группа включает в себя клинические ситуации, потребовавшие наличия дренажа более 3-х недель и малоинвазивных оперативных вмешательств (в основном, чрескожного дренирования жидкостных скоплений). Панкреатические фистулы типа С предполагают необходимость повторной операции и/или развитие органной недостаточности.

Данные о характере и частоте отдельных видов осложнений представлены в Таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Общая характеристика ранних послеоперационных осложнений

Осложнение	Количество наблюдений
Биохимическая несостоятельность	21
Свищ типа В	31
Свищ типа С	14
Желудочно-кишечное кровотечение	3
Гастро- или дуоденостаз	2
Эвентрация	2
Нагноение п/о раны	2
Некроз тонкой кишки	1
Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)	1
Инфаркт миокарда	1

Распределение свищей в соответствии с классификацией ISGPF (2016) представлено в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Распределение панкреатических фистул в зависимости от типа операций (ISGPF, 2016)

Объем операции	Панкреатическая фистула (n=65)		
	Биохимическая несостоятельность (n=21)	Свищ типа В (n=31)	Свищ типа С (n=13)
Энуклеация из головки (n=56)	10 (18%)	13 (23%)	8 (14%)
Энуклеация из тела (n=15)	2 (13%)	2 (13%)	2 (13%)
Энуклеация из хвоста (n=12)	0 (0%)	2 (17%)	1 (8%)
Дистальная резекция с сохранением селезенки (n=26)	2 (8%)	4 (15%)	0 (0%)
Дистальная резекция со спленэктомией (n=36)	7 (19%)	8 (22%)	0 (0%)
Дистальная резекция со спленэкономией + энуклеация из головки (n=3)	1 (33%)	1 (33%)	1 (33%)
ПДР (n=4)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)

Несмотря на внушительное общее число панкреатических фистул, большая часть не потребовала повторных лапаротомий.

Обращает на себя внимание корреляция между частотой встречаемости свищей и объемом операции: например, при незначительной разнице числа дистальных резекций и энуклеаций панкреатические фистулы возникали чаще после выполнения последних (38 % против 19 %, OR=2,61, p=0,04). Полученные результаты соответствуют данным мировой литературы, согласно которым процент осложнений после энуклеаций превышает аналогичные показатели для

резекционных методик [69, 71, 80]. Возможно, этот факт частично обусловлен повышенным риском повреждения протоковой системы при выделении опухоли и большей травматизацией ткани железы.

Невозможно не заметить и существенное превалирование панкреатических фистул после энуклеации опухоли из головки поджелудочной железы в сравнении с другими отделами (21 пациент, 75% среди всех панкреатических свищей после энуклеаций). С одной стороны, данный факт может быть связан с большей частотой выполненных энуклеаций из головки в нашем исследовании по сравнению с телом и хвостом поджелудочной железы (56 наблюдений против 27). С другой стороны, при локализации опухоли в проксимальных отделах необходимо мобилизовать не только поджелудочную железу, но и двенадцатиперстную кишку, что повышает травматизм вмешательства.

Значимым прогностическим фактором развития осложнений при энуклеации, безусловно, является расстояние от опухоли до панкреатического протока.

Подобную корреляцию прослеживает также ряд авторов: Q. Xu и другие [89], K. Heeger с соавторами [90], C. Brient [83]. K. Heeger предлагает считать сравнительно безопасным расстоянием до протока величину более 3 мм. Из 83 энуклеированных неоплазий 21 новообразование располагалось в 3 мм и менее от протока, суммарное количество осложнений для них составило 18. В группе с большим расстоянием до протока 10 операций из 62 привели к развитию осложнений (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Структура ранних послеоперационных осложнений у пациентов после энуклеации опухоли в зависимости от расстояния до панкреатического протока

Расстояние от опухоли протока (D)	D < 3 мм (n=21)	D > 3 мм (n=62)
Количество панкреатических фистул	18 (85%)	10 (16%)

Продолжение Таблицы 3.4

Свищи типа В	11	6
Свищи типа С	7	4

В нашей работе при расположении опухоли на расстоянии свыше 3 мм количество осложнений действительно снижается практически в 2 раза, однако все равно остается сравнительно высоким, что заставляет задуматься о необходимости дальнейших исследований на эту тему (OR=29,82, p=0,04). Наиболее достоверно определить взаимосвязь с протоковыми структурами возможно при использовании интраоперационного ультразвукового исследования, что подчеркивает важность этого метода в структуре диагностических мероприятий.

Кроме расстояния до панкреатического протока стоит отдельно выделить такой фактор, как глубина залегания опухоли в паренхиме железы. При энуклеации неоплазий, находящихся глубоко внутри паренхимы, кроме вышеупомянутого риска повреждения протоковых структур, увеличивается площадь травматической поверхности, что также коррелирует с риском возникновения послеоперационного панкреатита. Визуальная и пальпаторная интраоперационная оценка, а также ИОУЗИ помогают получить информацию о глубине расположения и принять взвешенное решение.

Травматичность энуклеации определяется не только локализацией, но и размером опухоли. Очевидно, что чем больше диаметр новообразования, тем значительней площадь травматической поверхности, вне зависимости от техники операции, навыков хирурга или инструментов. На настоящий момент в литературе отсутствуют единые рекомендации, однако в нашем исследовании при энуклеации опухолей диаметром свыше 2 см наблюдалось увеличение количества панкреатических фистул в 1,8 раз (p=0,05).

Логично предположить, что множественная энуклеация ассоциирована с еще большим риском послеоперационных осложнений. В нашем наблюдении у двоих пациентов выявлено по две опухоли в головке. Выполнена одномоментная

энуклеация новообразований: у одного из больных послеоперационный период осложнился развитием свища типа В, у другого – типа С.

Также одной из опций при множественных опухолях была так называемая операция Томпсона - сочетание дистальной резекции и энуклеации опухоли из головки, которую выполнили трем пациентам. Среди послеоперационных осложнений зарегистрированы свищ типа В и свищ типа С с последующим летальным исходом. Данная операция является органосберегающей альтернативой панкреатэктомии, однако, очевидно, сопряжена с высоким риском послеоперационных осложнений и летальности.

При выполнении дистальной резекции выбор старались делать в пользу сохранения селезенки: 26 пациентам из 62 выполнена спленосберегающая резекция поджелудочной железы (42 %), при этом за последние 10 лет отмечается значительный рост этих операций (до 80%). Панкреатические фистулы в группах спленосберегающих вмешательств и операций со спленэктомией составили 6 (23%) и 15 (42%) соответственно. Достоверно говорить о роли удаления селезенки в повышении риска развития послеоперационных панкреатических свищей на настоящий момент не представляется возможным ни по результатам нашего наблюдения, ни по данным мировой литературы. Учитывая низкий потенциал злокачественности инсулин-продуцирующих опухолей, логичным выглядит тактика сохранения селезенки во всех ситуациях, когда это технически возможно. В целом, вероятно, дистальная резекция, с одной стороны, сопряжена с меньшим риском возникновения свищей вследствие менее выраженного травматизма операции, но, с другой стороны, с большим удалением ткани поджелудочной железы. Летальных исходов в этой группе пациентов в нашем наблюдении не отмечено.

Панкреатические фистулы после выполнения ПДР не составляют большой процент в общей структуре осложнений данного наблюдения, однако требуют отдельного рассмотрения . Оба пациента с летальным исходом имели, как минимум, серьезные сопутствующие заболевания и индекс массы тела больше 40, что заставляет задуматься о необходимости оценки прогностических факторов в

совокупности. Небольшая выборка в нашем наблюдении не позволяет делать достоверные выводы о частоте осложнений, а, согласно мировому опыту, их значение достигает 35% [86, 91, 92, 93]. Техническая сложность и большой объем операции, значительное количество анастомозов (3 либо 4) дают все основания считать эту операцию наиболее травматичной и опасной. Выполнение ПДР должно осуществляться только по показаниям в тех ситуациях, когда именно эта операция является наилучшей из имеющихся альтернатив.

Единичный случай панкреатэктомии дает право рассуждать о рисках, сопряженных с этим вмешательством, только на основании доступной теоретической базы и мирового опыта. Как и в случае с ПДР, травматичность, значительный риск осложнений и высокая смертность коррелирующие с данным вмешательством, заставляют задуматься о выработке четких показаний к ее выполнению [94]. В нашем наблюдении панкреатэктомия была выполнена при тотальном поражении всех отделов поджелудочной железы - в ситуации, когда множественная энуклеация или операция Томпсона были невозможны.

В подавляющем большинстве применялся лапаротомный доступ (140 операций из 153), что связано с относительно недавним внедрением лапароскопической технологии в хирургию поджелудочной железы и доступностью лапароскопического ИОУЗИ. В целом, обе методики широко применяются и имеют свои достоинства. Сравнить результаты лапаротомного и лапароскопического доступов в нашем наблюдении нецелесообразно в силу того, что с применением видеоассистированных технологий выполнено относительно небольшое количество операций ограниченного объема (только энуклеации и дистальные резекции). В целом, данные мировой литературы отмечают преимущество за лапароскопическими вмешательствами в отношении более быстрого восстановления пациентов и снижения вероятности развития таких осложнений, как нагноение ран или эвентрации. С другой стороны, лапароскопический доступ делает невозможной бидигитальную пальпацию и требует высокой квалификации специалиста.

Наиболее часто вмешательство на поджелудочной железе сочеталось с

холецистэктомией по поводу хронического калькулезного холецистита (19 пациентов, что составляет 61% от всех симультантных операций). При этом процент осложнений в группе с холецистэктомией составил 47% (5 свищей группы В и 4 свища типа С), а в группе без симультантных вмешательств – 27% (21 свищ группы В, 10 свищей типа С, эвентрация), однако полученную разницу в нашем исследовании нельзя считать достоверной ($p>0,05$). Из 4-х пациентов, кому одномоментно была выполнена пластика передней брюшной стенки по поводу вентральной грыжи, у одного возник свищ типа В. На три наблюдения односторонней адреналэктомии приходится 1 свищ типа В. Структура осложнений при симультантных операциях представлена в Таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Структура осложнений при симультантных операциях

Симультантный объем	Количество операций	Осложнения	
		Свищ типа В	Свищ типа С
Холецистэктомия	19	5	4
Пластика передней брюшной стенки с имплантацией сетки	4	1	0
Односторонняя адреналэктомия	3	1	0
Энуклеация нефункционирующей НЭО ПЖ	2	0	1
Атипичная резекция печени	1	1	0
Надвлагалищная ампутация матки с односторонней аднексэкомией	1	0	0
Дистальная резекция желудка	1	0	0

Продолжение Таблицы 3.5

Резекция дивертикула двенадцатиперстной кишки	1	1	0
Холецистостомия	1	1	0
Всего	33	5 (15%)	1 (3%)

В целом, широкое разнообразие спектра симультантных вмешательств сочетается с небольшим количеством наблюдений внутри каждой группы, что затрудняет делать достоверные и однозначные выводы относительно корреляции риска послеоперационных осложнений и отдельных видов сочетанных операций. Очевидно, что энуклеация нефункционирующих опухолей поджелудочной железы увеличивает риск панкреатических фистул, и это подчеркивает важность расширения объема только при наличии показаний. Целесообразность дополнения основного объема другими видами вмешательств необходимо оценивать в совокупности с соматическим статусом конкретного пациента, принимая во внимание возрастающий риск специфических осложнений.

Точность топической диагностики на дооперационном этапе способствовала снижению осложнений практически в 1,5 раза ($p=0,04$). Так, в случае соответствия до- и интраоперационной картин осложнения встречались в 26 % случаев, в то время как при расхождении диагноза этот показатель достигал 37 %. Вероятно, более точное понимание анатомо-топографической картины способно обеспечить лучшие возможности для оптимального и безопасного доступа, снизить травматичность при мобилизации и не ставит операционную бригаду перед немедленной необходимостью смены намеченной тактики. В рамках топической диагностики в нашем исследовании использовались трансабдоминальное УЗИ, ЭндоУЗИ, КТ органов брюшной полости, АСЗК и ИОУЗИ.

Трансабдоминальное УЗИ, как наиболее доступный и безопасный метод диагностики, было выполнено в 100% случаев. При исследовании

нейроэндокринные опухоли определялись как объемные округлые образования с ровными четкими контурами и низкой эхогенностью. Чувствительность данного метода составила 54%. Установлено, что большинство пациентов (42 человека), у которых УЗИ не определило опухоль, обладали ИМТ более 30. Действительно, избыточное развитие подкожной жировой клетчатки затрудняет визуализацию и, несомненно, негативно влияет на точность исследования. Размер опухоли также влияет на точность метода: 58% недиагностированных новообразований были менее 15 мм в диаметре, в то время как опухоли, превышающие 20 мм, были визуализированы в 100% случаев. Этот факт стоит учитывать особенно для пациентов с установленным диагнозом синдрома МЭН-1, для которого характерно наличие множественных, меньших по размеру в сравнении со спорадическими, опухолей. Локализация неоплазий в хвосте также была чаще других связана с ложноотрицательными результатами (в 52% случаев). Влияние таких факторов, как пневматизация кишечника и квалификация специалиста не оценено в данном исследовании, однако их тоже стоит учитывать.

Возможность применения ЭндоУЗИ появилась лишь с 2000 года, и данное исследование было выполнено 69 больным (46%). Как и в случае с трансабдоминальным УЗИ, фиксировались округлая форма опухолей с ровными контурами и гипоэхогенной структурой. Анализ ложноотрицательных результатов показывает, что трижды при наличии множественных опухолей были выявлены не все новообразования, что подтверждает повышенную сложность диагностики опухолей в рамках синдрома МЭН-1 в сравнении со спорадическими новообразованиями. Сложности возникали также и в ситуациях с измененной анатомией вследствие выполненных ранее вмешательств на поджелудочной железе. Чувствительность метода составила 85%, а для единичных опухолей этот показатель достигал 98%. Необходимо отдельно отметить, что в 4-х наблюдениях ЭндоУЗИ было единственным методом, обнаружившим НЭО на дооперационном этапе. В целом, высокая информативность позволяет рекомендовать метод для регулярного применения.

КТ органов брюшной полости была выполнена 125 пациентам (83%).

Большая часть выявленных НЭО ПЖ имели округлую форму, чаще – однородную структуру и активно накапливали контрастный препарат в артериальную фазу.

Чувствительность метода составила 68 %. Не выявленные при КТ опухоли с одинаковой частотой локализовались в головке, теле и хвосте, при этом размер их не превышал 14 мм. Вероятно, ложноотрицательные результаты в большей степени связаны с малыми размерами неоплазий, чем с их локализацией. Данная методика обладает сравнительной доступностью и относительно высокой информативностью.

АСЗК проявил себя как метод, обладающий наибольшей точностью из всех вариантов топической дооперационной диагностики (91%). В трех наблюдениях ложноотрицательные результаты были связаны с измененной анатомией вследствие выполненных ранее вмешательств на поджелудочной железе. У 22-х пациентов топический диагноз удалось поставить только по данным АСЗК. Необходимо в то же время отметить, что инвазивность этой методики сопряжена с нерациональностью ее использования в 100% случаев.

Как показывает наблюдение, особенно хороших результатов удается добиться при сочетанном применении трансабдоминального УЗИ, эндоУЗИ и КТ органов брюшной полости. Ни один из этих методов сам по себе не имеет стопроцентной чувствительности, но их комбинированное применение значительно повышает точность топической диагностики. АСЗК вследствие своей инвазивности, сопряженной с возможными осложнениями, целесообразно использовать в качестве дополнительного метода диагностики. Однозначными показаниями к его применению являются множественные опухоли, а также наличие клинической картины гипогликемии при неопределяющихся опухолях другими методами топической диагностики.

В связи со сложностью топической диагностики НЭО ПЖ важным диагностическим методом, обладающим наибольшей чувствительностью (99%), является интраоперационное ультразвуковое исследование, которое в обязательном порядке выполнялось всем пациентам. Возможность определения взаимоотношения опухоли с протоковыми и сосудистыми структурами также

помогает окончательно выбрать безопасный и оптимальный объем операции. У 9 пациентов в связи с несоответствием данных до- и интраоперационной топической диагностики хирургическая тактика была изменена. В этой группе больных зарегистрированы один свищ типа В и два свища типа С с летальным исходом. Ложноотрицательный результат связан с наблюдением, где по результатам гистологического исследования, обнаружены две близко расположенные друг к другу опухоли в хвосте поджелудочной железы вместо одной.

Диагностическую ценность ИОУЗИ демонстрирует следующее клиническое наблюдение. Данные приведены согласно имеющимся на 1997-й год актуальным классификациям нейроэндокринных опухолей.

Пациентка П., 44 лет, поступила в клинику с жалобами на эпизоды резкой слабости вплоть до потери сознания, сопровождающиеся тремором конечностей и потливостью, купирующиеся приемом сладкой пищи или внутривенным введением раствора глюкозы.

Вышеописанные жалобы беспокоили пациентку в течение 2-х лет.

При поступлении для постановки синдромального диагноза проведена проба с голоданием, которая оказалась положительной на 25-м часу.

При УЗИ и КТ органов брюшной полости патологических изменений выявлено не было. Проведение ЭндоУЗИ в 1997-м году было недоступно.

При АСЗК после стимуляции верхней брыжеечной артерии раствором глюконата кальция в правой печеночной вене уровень иммунореактивного инсулина вырос в 2,5 раза, что свидетельствует о локализации гормонально-активной опухоли в хвосте поджелудочной железы (Рисунок 3.1).



Рисунок 3.1 – Ангиографическое исследование

Предоперационный диагноз: органический гиперинсулинизм. Инсулинома хвоста поджелудочной железы.

20.03.1997 г. пациентка была оперирована. При ревизии в хвосте поджелудочной железы обнаружена опухоль вишневого цвета диаметром 15 мм. При ИОУЗИ, кроме описанного новообразования в хвосте, прилежащего к селезеночной вене, выявлена опухоль в головке поджелудочной железы диаметром 9 мм. Выполнена дистальная резекция поджелудочной железы и энуклеация опухоли из головки (Рисунок 3.2).



Рисунок 3.2 – Удаленная инсулинома головки поджелудочной железы

По результатам гистологического исследования, оба образования расценены как инсулиномы.

Послеоперационный период протекал без осложнений, за время наблюдения

(62 месяца) рецидива гипогликемии не возникло.

Несмотря на возрастающую чувствительность УЗИ и КТ, связанную с усовершенствованием техники и навыков специалистов, информативность этих методов диагностики уступает ИОУЗИ. В данном клиническом примере именно применение ИОУЗИ изменило операционную тактику лечения и расширило объем хирургического вмешательства.

Выполненные ранее операции на поджелудочной железе (например, предыдущие дистальные резекции или энуклеации) могут снижать точность дооперационных методов диагностики вследствие изменения стандартной анатомии, как в случае с АСЗК и ЭндоУЗИ. Это, в свою очередь, увеличивает вероятность изменения интраоперационной тактики лечения, что сопряжено с повышением послеоперационных рисков. Кроме того, измененная топографическая анатомия усложняет, с технической точки зрения, оперативное вмешательство, что также ведет к увеличению этих рисков. В нашем наблюдении 17 пациентам ранее были выполнены вмешательства разного объема. Двое больных перенесли пробную лапаротомию в других лечебных учреждениях, по результатам которой опухоли не было обнаружено. Анализ предоставленной документации дает повод задуматься о целесообразности более полного дооперационного обследования, а также о необходимости обязательного использования ИОУЗИ, как метода, значительно превышающего по информативности бидигитальную пальпацию поджелудочной железы. Шести пациентам до нашего вмешательства выполнена дистальная резекция поджелудочной железы, при этом две из них носили характер так называемых «слепых». Обе «слепые» резекции, по результатам которых в удаленных участках поджелудочной железы опухолей найдено не было, подтверждают порочность данной методики. У оставшихся 4-х пациентов опухоль была удалена, но спустя некоторое время возник рецидив. Еще 9 пациентам были выполнены энуклеации из разных отделов поджелудочной железы, из которых, как минимум, в двух случаях хирургическое вмешательство не привело к купированию гипогликемии. Среди всех повторно оперированных больных отмечено 2 свища типа С и один

летальный исход.

Сложно рассматривать время операции как отдельный предиктор развития осложнений. В нашем наблюдении длительное время хирургического вмешательства, как правило, было связано со значимым объемом операции или с выраженными интраоперационными техническими трудностями.

Очевидным фактором риска является высокий индекс массы тела, который коррелирует с повышенной технической сложностью хирургического вмешательства, развитием гнойно-воспалительных осложнений, увеличивает риски со стороны сердечно-сосудистой системы и негативным образом сказывается на диагностической точности топоческой диагностики ($p=0,04$). ИМТ пациентов, у которых развились послеоперационные осложнения, колебался от 27 до 45 и в среднем составил $35,1 \pm 2,9$. Осложнения в виде нагноения послеоперационной раны (1) и эвентрации (2) были зарегистрированы у пациентов с ожирением третьей степени. ИМТ тех больных, у кого осложнений отмечено не было, в среднем составил $27,1 \pm 1,7$. В общей выборке ожирение встречалось достаточно часто и было диагностировано у 67% больных, причем у 10 % – третьей степени. Данное явление объясняется возникающей необходимостью купирования симптомов гипогликемии частым приемом быстрых углеводов. Кроме того, у многих пациентов потребовались годы для установки синдромального диагноза, что способствовало прогрессивному набору массы тела и развитию таких необратимых последствий гипогликемии, как энцефалопатия. Сложность установки диагноза связана с большим многообразием симптомов болезни и трудностями дифференциальной диагностики, например, с такими заболеваниями, как эпилепсия. Очевидно, что быстрая постановка синдромального диагноза и ранее начало лечения способствует снижению риска осложнений. Именно поэтому так важна информированность врачей разных специальностей о заболевании, а также существование четкого алгоритма диагностических мероприятий и маршрутизации пациентов. В нашем исследовании наибольший вклад в точность синдромальной диагностики внесла проба с голоданием, точность которой стремится к 100%, тогда как исследование

инсулина и С-пептида в сыворотке крови имело лишь вспомогательное значение с относительно невысокой чувствительностью (до 60%).

Не было получено статистически значимой разницы частоты осложнений в зависимости от пола пациентов ($p=0,102$). Не удалось также сделать каких-то убедительных выводов о существовании прямой корреляции между риском послеоперационных осложнений и возрастом пациентов (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Распределение панкреатических фистул в зависимости от возраста пациентов

Возраст пациента, лет	Свищ типа В	Свищ типа С
< 40 лет	7 (11%)	7 (11%)
40-49 лет	9 (14%)	5 (8%)
50-59 лет	9 (14%)	0 (0%)
> 59 лет	6 (9%)	3 (5%)

С одной стороны, у пациентов молодого возраста мы наблюдали более тяжелое фульминантное течение послеоперационного панкреатита, связанное с реактивной, так называемой «сочной», поджелудочной железой. Возможно, для данной категории больных может быть особенно целесообразным использование пролонгированных аналогов соматостатина, которые способны несколько снижать эндокринную и экзокринную секрецию поджелудочной железы. Данные последнего мета-анализа из 25 исследований (2005 год) говорят о снижении вероятности осложнений, связанных с острым панкреатитом [95]. С другой стороны, чем старше возраст, тем больше вероятность развития сопутствующих заболеваний, которые, в свою очередь, также способны увеличивать риск послеоперационных осложнений. В структуре сопутствующих заболеваний лидирующее место занимали болезни органов пищеварения, однако эта группа

обладает крайней разнородностью: сюда вошли как хронический гастрит, не повлиявший на соматический статус пациента и не потребовавший коррекции, так и рак желудка, значительно расширивший объем оперативного вмешательства и существенно отразившийся на общем состоянии больного.

На втором по частоте месте находились болезни сердечно-сосудистой системы: гипертоническая болезнь (33), атеросклероз аорты и ее ветвей (20), ишемическая болезнь сердца (8). В целом, из осложнений, связанных с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом, в наблюдении отмечен 1 повторный инфаркт миокарда у 80-летней пациентки и 1 повторная ТЭЛА у 51-летнего больного, потребовавшая установки кава-фильтра в нижнюю полую вену. Нет сомнений в том, что своевременная предоперационная диагностика, оценка сердечно-сосудистых рисков и при необходимости их коррекция, необходимы для профилактики послеоперационных осложнений.

Других специфических осложнений, связанных с конкретными имеющимися сопутствующими заболеваниями, в нашем наблюдении не отмечено, однако, очевидно, что для минимизации рисков все они должны быть своевременно выявлены и скорректированы. Именно поэтому в рамках предоперационного обследования пациенты были консультированы профильными специалистами.

Например, у 4 больных с синдромом МЭН-1 были выявлены микропролактиномы гипофиза, потребовавшие назначения агонистов дофаминовых рецепторов. В нескольких наблюдениях объем операции был расширен из-за сопутствующих заболеваний: одновременно была выполнена надвлагалищная ампутация матки по поводу миомы, резекция двенадцатиперстной кишки в связи с дивертикулом, резекция толстой кишки и дистальная резекция желудка в связи со злокачественными новообразованиями, пластика передней брюшной стенки для коррекции вентральной грыжи, а еще трем пациентам – односторонняя адреналэктомия из-за гормонально-активных опухолей надпочечников.

Специфических осложнений, связанных с расширением объема операции,

зарегистрировано не было, что говорит о целесообразности выполнения симультантных операций при условии тщательной подготовки пациентов к вмешательству. Исключение в нашем наблюдении составляют пациенты с гиперпаратиреозом, который был диагностирован в рамках синдрома МЭН-1. Учитывая высокий риск гипокальциемии мягкого течения гиперпаратиреоза и высокого процента осложнений после вмешательства на поджелудочной железе, выбор делали в пользу последовательного хирургического лечения.

У одной пациентки в связи с наличием эхинококкоза печени планировалось выполнить энуклеацию НЭО ПЖ в сочетании с резекцией печени, однако вследствие массивного интраоперационного кровотечения со значительным объемом кровопотери было принято решение ограничиться только вмешательством на поджелудочной железе. Данный клинический пример демонстрирует важность гибкой смены интраоперационной стратегии при внезапно меняющихся вводных данных.

Отдельно следует рассматривать наличие хронического панкреатита в анамнезе. В нашем наблюдении было 6 таких пациентов, и ни у одного не было зарегистрировано послеоперационных осложнений. Полученные данные, хоть и недостаточно информативны при небольшой выборке, все же согласуются с данными мировой литературы [96, 97, 98, 99].

Также стоит отметить важность своевременной коррекции железодефицитной анемии, которая встречалась сравнительно часто (28 пациентов, 18%). В мировой литературе неоднократно отмечена роль анемии как независимого фактора прогноза хирургического лечения. Не составляют исключения и оперативные вмешательства при НЭО ПЖ.

Объективно оценивать соматический статус пациентов, кроме анализа структуры заболеваний, также помогала шкала ECOG. Наибольшее количество больных относилось к 1-ой и 2-ой категориям (139). В оставшейся группе больных с ECOG III (11 пациентов) отмечено значительное повышение количества послеоперационных осложнений (43% против 28%; $p=0,04$), что также свидетельствует в пользу вышесказанных предположений о важности

персонализированного мультидисциплинарного подхода в своевременной коррекции сопутствующих заболеваний.

Влияние объема кровопотери на непосредственные результаты оперативного вмешательства в данном наблюдении оценить не удалось вследствие недостаточного количества данных, однако прямая корреляционная связь описана в литературе и не вызывает сомнений в ее существовании [100, 101, 102, 103].

В нашем исследовании зафиксировано 7 послеоперационных летальных исходов. Представляется целесообразным рассмотреть их подробнее.

У четырех пациентов молодого возраста (35, 37, 38 и 46 лет) наблюдалось крайне агрессивное течение послеоперационного панкреатита, характерное для так называемой «сочной» поджелудочной железы. Двоим выполнили ПДР, одному – операцию Томпсона, еще одному – энуклеацию опухоли из головки. У всех пациентов было диагностировано ожирение 2-3 степени. Также во всех ситуациях мы столкнулись с фульминантно протекающим панкреатитом, резистентным к многокомпонентной консервативной терапии, с формированием абсцессов брюшной полости и неоднократными аррозивными кровотечениями, потребовавшими релапаротомий для их остановки. Выполненные панкреатодуоденальные резекции осложнились также развитием несостоятельности гастропанкреатоанастомоза и панкреатоеюноанастомоза.

Несмотря на комплексный подход к лечению и многообразие доступной оперативной помощи, в том числе и малоинвазивных техник, у всех трех больных развилась полиорганная недостаточность, закончившаяся летальным исходом. При аутопсии характерной чертой являлся тотальный некроз поджелудочной железы.

Трем пациенткам (64, 67 и 81 года) выполнены энуклеации опухолей из головки. Несмотря на органосберегающий объем, в послеоперационном периоде развился агрессивно протекающий панкреатит, потребовавший не только малоинвазивных дренирований, но и санационных релапаротомий. Все пациентки отличались длительно существующим отягощенным анамнезом по сердечно-

сосудистым заболеваниям (гипертоническая болезнь, атеросклероз аорты и ее ветвей) и пульмонологическим болезням (эмфизема легких), обладали значительной массой тела (ИМТ>40 кг/м²). У одной из больных необходимость повторных операций была также связана с возникновением эвентрации. По-видимому, в данных примерах панкреатит оказался достаточным триггером для запуска каскада необратимых реакций со стороны и без того скомпрометированных органов и систем, что привело к полиорганной недостаточности и смерти.

Анализ летальных исходов приводит к мысли о значимости вышеупомянутых прогностических факторов в совокупности: ожирения, соматического статуса, объема оперативного вмешательства и других. Важно отметить, что наряду с относительно равномерным распределением пациентов за весь период клинического исследования, послеоперационная летальность, в основном, приходится на ранние годы наблюдения (1990-2001 гг.). Вероятно, совершенствование технологий, подходов, лекарственных препаратов и накопление сотрудниками клинического опыта по тактике ведения таких пациентов положительным образом влияют на непосредственные результаты.

ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Отдаленные результаты хирургического лечения нейроэндокринных инсулин-продуцирующих опухолей были проанализированы у 96 из 150 пациентов (64 %).

Средний срок наблюдения составил 149 ± 60 месяцев (диапазон от 9 до 284 месяцев). Оценка результатов осуществлялась на основании сбора жалоб и данных анамнеза, физикального осмотра, при необходимости выполнялись лабораторные и инструментальные методы исследования.

В данной работе исследовались общая и безрецидивная выживаемость, частота развития осложнений (возникновение диабета и вентральных грыж) и качество жизни после перенесенного оперативного вмешательства.

Общей выживаемостью мы считали временной отрезок от начала хирургического лечения до смерти пациента по любой причине либо до последней даты явки больного на прием. Общая выживаемость в среднем составила 149 ± 60 месяцев, медиана – 275 месяцев, пятилетняя выживаемость – 99 %, десятилетняя – 93% . За безрецидивную выживаемость мы принимали время от операции до возникновения гипогликемической картины либо до последнего зафиксированного визита пациента. Средняя безрецидивная выживаемость составила 144 ± 62 месяца, медиана не достигнута, пятилетняя безрецидивная выживаемость – 98 %, десятилетняя – 96% (Рисунки 4.1 и 4.2).

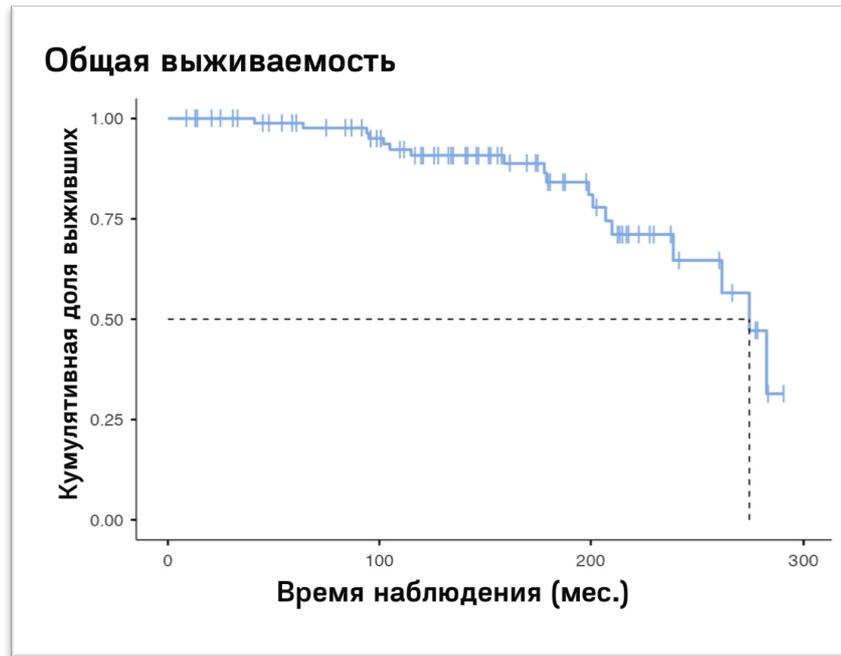


Рисунок 4.1 – Общая выживаемость пациентов с НЭО ПЖ

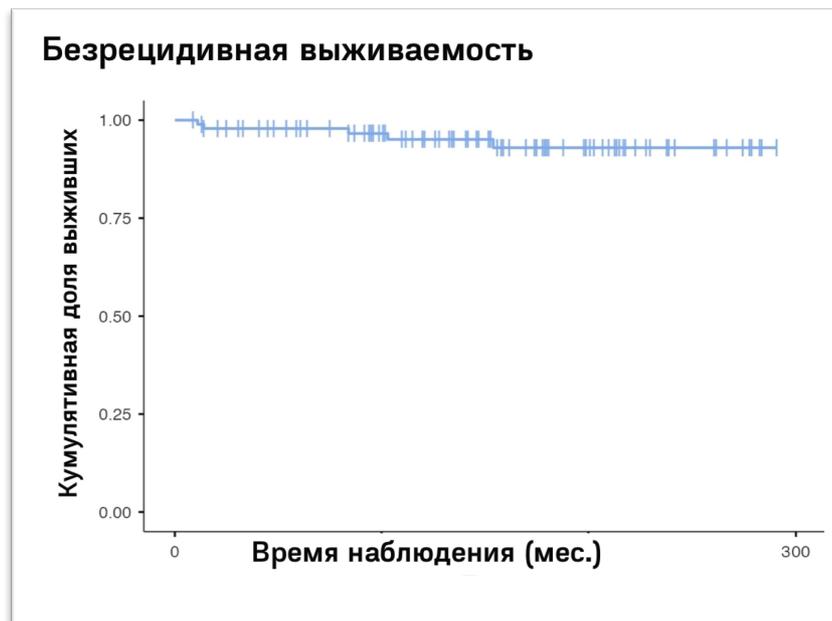


Рисунок 4.2 – Безрецидивная выживаемость пациентов с НЭО ПЖ

Приведенные выше данные отражают лишь общую динамику показателей выживаемости. Для выявления значимых прогностических факторов проведен анализ их возможной клинико-морфологической корреляции с отдаленными результатами выполненного хирургического лечения. Рассмотрена роль таких вероятных факторов риска, как природа опухоли (спорадическая или в рамках

наследственного синдрома МЭН), категория Grade, размеры опухоли и стадия заболевания, наличие пораженных лимфоузлов, ангио- и периневральная инвазия, пол и возраст.

Женщины продемонстрировали более низкую общую десятилетнюю выживаемость в сравнении с мужчинами: 91% против 93 %, однако полученная разница статистически недостоверна ($p=0,884$). В безрецидивной десятилетней выживаемости мы получили схожие результаты (93% против 100%), однако разница при этом также статистически недостоверна ($p =0,593$). Зависимость общей и безрецидивной выживаемости от пола представлена на Рисунках 4.3 и 4.4.

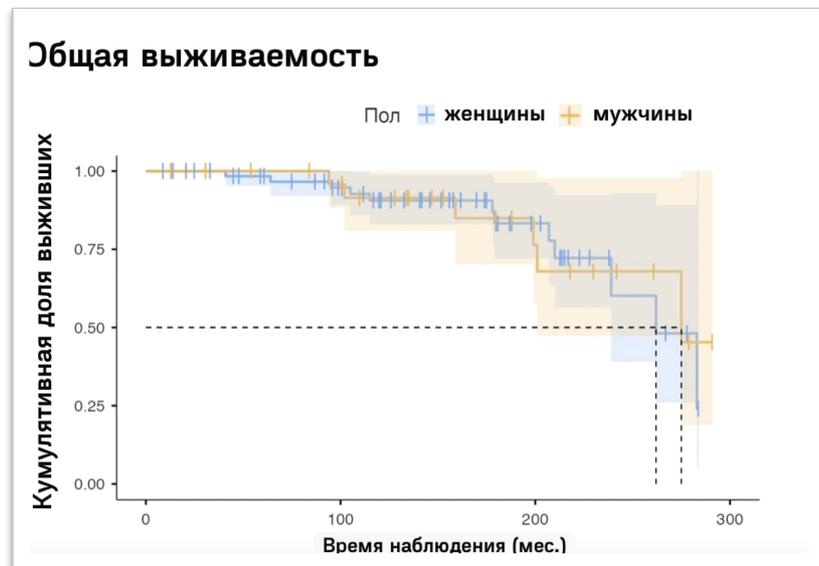


Рисунок 4.3 – Общая выживаемость в зависимости от пола пациентов

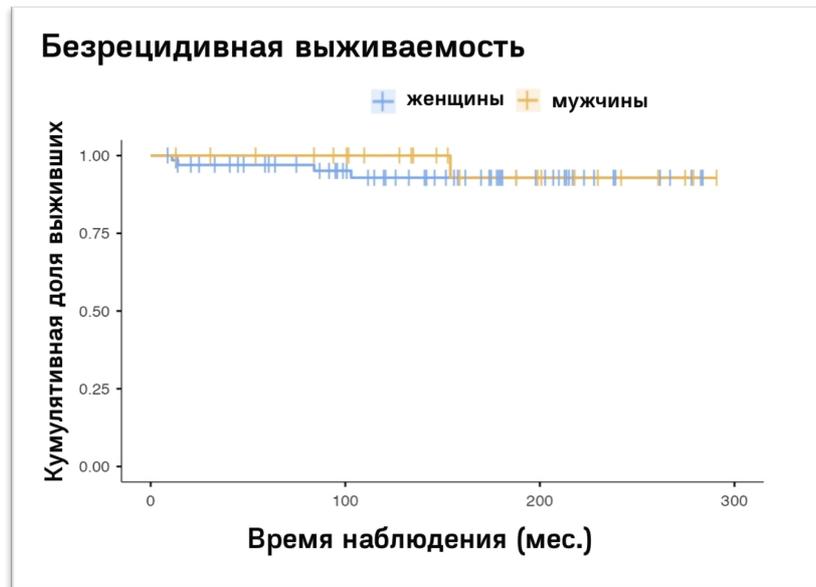


Рисунок 4.4 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от пола пациентов

Зависимость общей и безрецидивной выживаемости от возраста представлена в Таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от возраста пациентов

Возраст пациента, лет	Десятилетняя общая выживаемость, %	Десятилетняя безрецидивная выживаемость, %
< 40 лет	100%	96%
40-49 лет	92%	92%
50-59 лет	93%	100%
> 59 лет	76%	93%

Наиболее благоприятные результаты отмечены у пациентов в возрасте до 40 лет для показателей общей выживаемости ($p=0,012$) и для больных в возрасте до 59 лет для показателей безрецидивной выживаемости ($p=0,313$).

Общая выживаемость в среднем для спорадических опухолей составила 146 ± 63 месяцев, а для опухолей в рамках синдрома МЭН-1 - 142 ± 61 месяцев. Достоверной статистически значимой разницы не обнаружено ($p = 0,104$). Средние значения безрецидивной выживаемости для спорадических и наследственных опухолей достоверно отличаются: 146 ± 63 месяцев против 121 ± 55 месяцев, $p = 0,044$. Данные отображены на Рисунках 4.5 и 4.6.

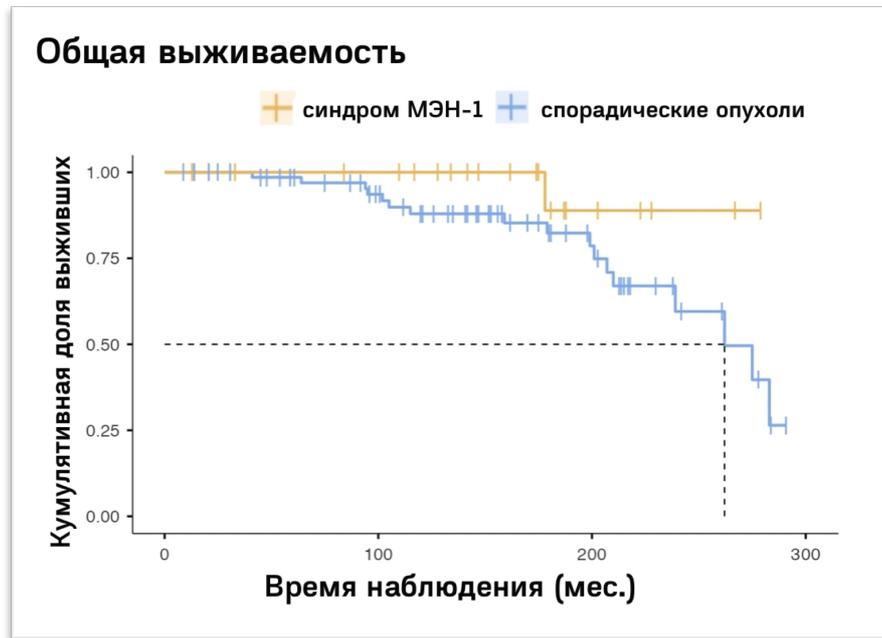


Рисунок 4.5 – Общая выживаемость пациентов со спорадическими опухолями и с неоплазиями в рамках синдрома МЭН-1

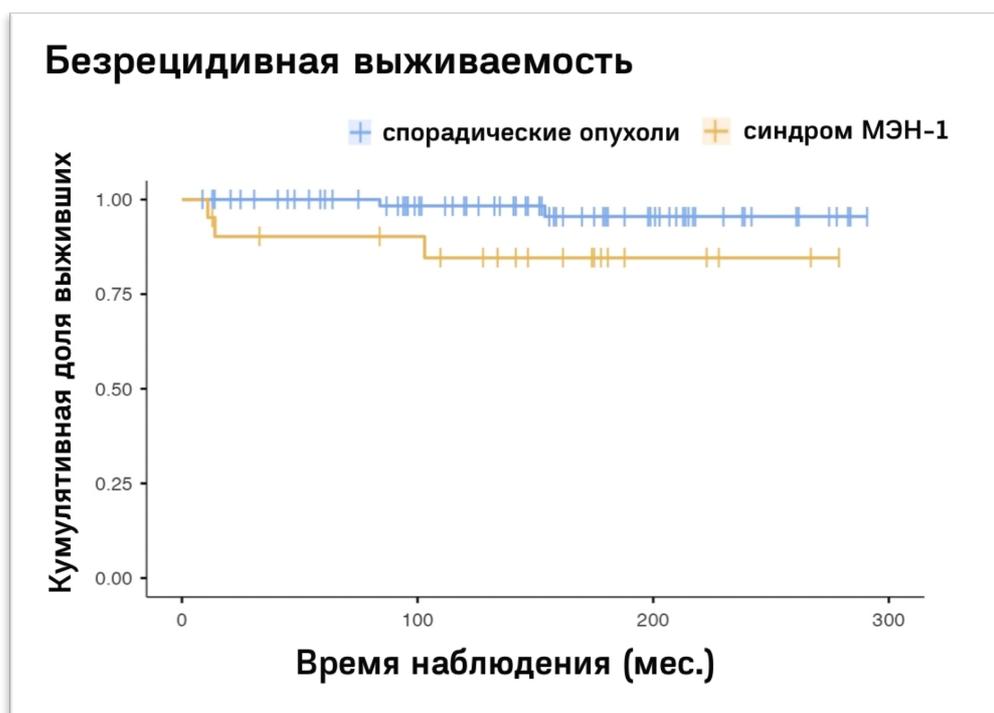


Рисунок 4.6 – Безрецидивная выживаемость пациентов со спорадическими опухолями и с неоплазиями в рамках синдрома МЭН-1

Полученные результаты согласуются с имеющейся информацией о склонности к более частому рецидивированию опухолей в рамках синдрома МЭН-1. Этот факт особенно важно принимать во внимание во время планирования лечения и выбора оптимального объема хирургического вмешательства.

Иммуногистохимическое исследование, благодаря которому стало возможным определение категории Grade и индекса Ki67, стало доступным только с 2006 года, поэтому информация о данных параметрах имеется для 45 пациентов: у 14 больных диагностированы опухоли G1, у 31 – G2.

Общая десятилетняя выживаемость пациентов с неоплазиями категорий G1 и G2 составила соответственно 93 % и 90 %. Статистически достоверной разницы между этими группами не получено ($p = 0,757$), что подтверждает и ряд авторов [104, 105, 106, 107]. Результаты представлены на Рисунке 4.7.

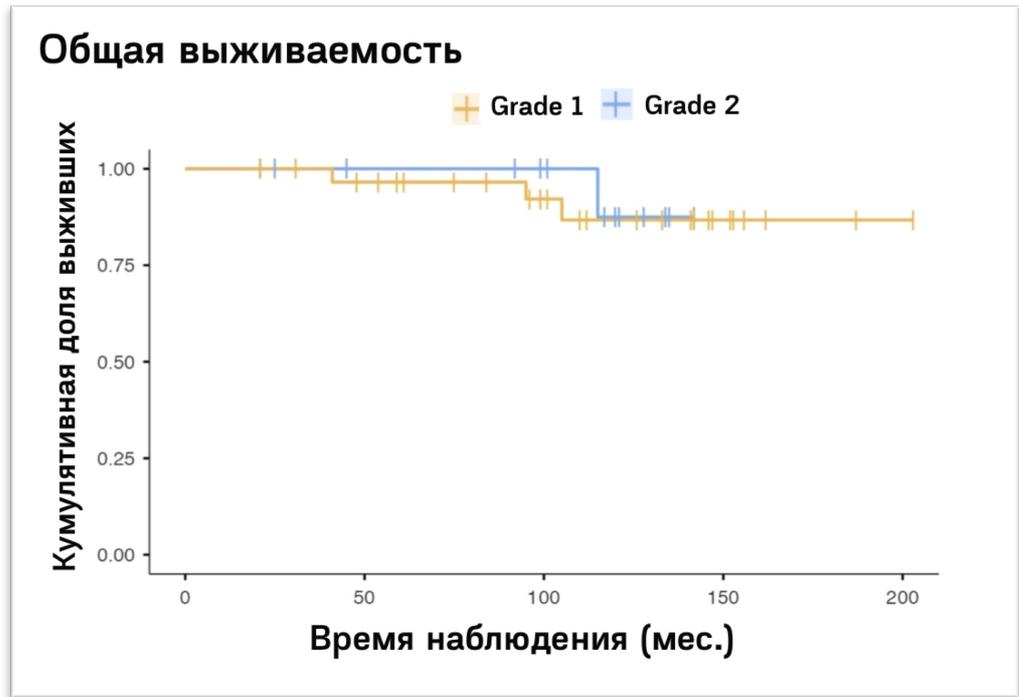


Рисунок 4.7 – Общая выживаемость пациентов в зависимости от степени злокачественности опухоли

Не было отмечено статистически значимой разницы и в десятилетней безрецидивной выживаемости между больными с неоплазиями G1 и G2, которая составила 100% и 87% соответственно ($p = 0,797$, Рисунок 4.8).

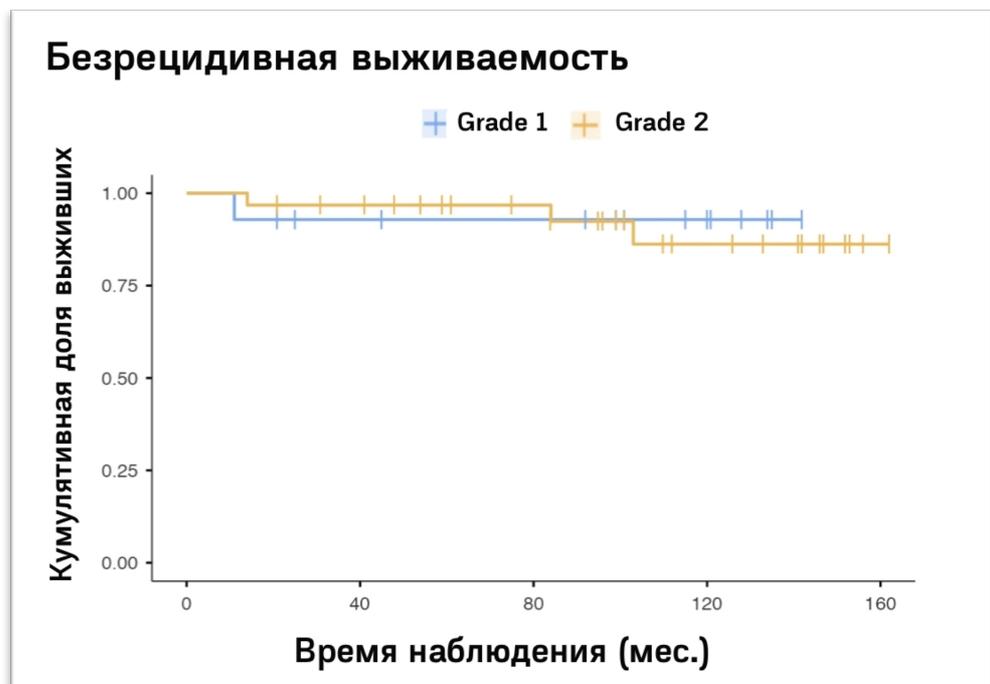


Рисунок 4.8 – Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от степени злокачественности опухоли

Таким образом, результаты по общей и безрецидивной выживаемости для новообразований G1 и G2 в равной степени обнадеживающие – как по итогам нашей работы, так и по имеющимся мировым данным. Видимо, этот факт говорит в пользу относительной схожести обеих групп. То, что в выборку не вошли пациенты с опухолями Grade 3, с одной стороны, объясняется сравнительно небольшой частотой распространения последних (около 6 %), с другой – высокой вероятностью постановки диагноза уже на этапе местнораспространенного или метастатического процесса [108, 109, 110]. Очевидно, что подходы к диагностике и лечению опухолей Grade 1 и 2 не могут быть применимы к высокозлокачественным неоплазиям G3.

При достаточно значительном для мировой практики количестве выполненных операций мы ни разу не столкнулись с поражением лимфатических узлов, ангио- или периневральной инвазией. Данный факт, подтвержденный анализом литературы, позволяет говорить о допустимости органосберегающих объемов операции и неоправданном травматизме лимфаденэктомии для описанной группы опухолей.

Учитывая тот факт, что опухоли, включенные в исследование, характеризовались едиными для всех критериями N0 и M0 (метастатическое поражение лимфоузлов и других органов отсутствовало), стадия процесса варьировала в пределах IA-IIA и определялась размерами новообразования. Зависимость общей и безрецидивной выживаемости больных с НЭО ПЖ от размера опухоли отображена в Таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Общая и безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от размера опухоли

Размер опухоли, см	Десятилетняя общая выживаемость, %	Десятилетняя безрецидивная выживаемость, %
< 2 см	86%	97%

Продолжение таблицы 4.2

2-4 см	93%	100%
> 4 см	87%	100%

Разница в выживаемости для опухолей разных размеров оказалась статистически не достоверной.

Рецидив гипогликемии возник у четырех пациентов, трем из которых был диагностирован синдром МЭН-1. Количество наблюдений крайне мало для того, чтобы рассуждать о высоком риске рецидива заболевания после выполнения энуклеации в сравнении с резекционными методиками, более вероятна в этом роль синдрома МЭН-1.

Все больные были оперированы повторно. В первом наблюдении у пациентки 80-ти лет рецидив гипогликемической карины возник спустя 8 лет после энуклеации спорадической инсулиномы головки поджелудочной железы. Учитывая тяжелый соматический статус больной и невозможность повторной энуклеации, в качестве альтернативы ПДР выполнена микроволновая абляция опухоли.

Послеоперационный период протекал без осложнений, картина гипогликемии была купирована. Спустя 2 года динамического наблюдения пациентка умерла от инфаркта миокарда. Еще двум пациенткам была выполнена дистальная резекция по поводу опухолей хвоста. Рецидивы возникли спустя год и 9 лет, что потребовало повторных резекций, после чего обе больные наблюдаются в нашей клиники уже больше 8 лет.

Про четвертое наблюдение рецидивирующей картины органического гиперинсулинизма хочется рассказать подробнее.

Пациентка 3., 44 лет, впервые поступила в клинику в 2006 году с жалобами на эпизоды потери сознания, сопровождающиеся повышенной потливостью и тремором рук, возникающие при длительном перерыве в питании и купирующиеся приемом сладкой пищи.

Проба с голоданием оказалась положительной на 18-м часу. При УЗИ и КТ органов брюшной полости выявлено новообразование в головке поджелудочной железы диаметром 1 см. Данные АСЗК также говорили в пользу наличия функционирующей опухоли в головке ПЖ: после стимуляции верхней брыжеечной артерии раствором глюконата кальция отмечен подъем уровня иммунореактивного инсулина в 4 раза в гастродуоденальной артерии. Проведенный генетический анализ выявил у пациентки синдром МЭН-1. При комплексном обследовании (гормональный профиль, МРТ гипофиза) поражения органов-мишеней не обнаружено.

Предоперационный диагноз: инсулинома головки поджелудочной железы.

ИОУЗИ подтвердило наличие в головке гипоэхогенного новообразования размерами 10x7 мм, которое было нами энуклеировано.

Гистологическое исследование: инсулинома поджелудочной железы. Проведение иммуногистохимического исследования было недоступно.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Спустя 2 года динамического наблюдения в 2008 году возник рецидив клинической картины гипогликемии. По результатам обследования (проба с голоданием, УЗИ и КТ ОБП, АСЗК) выявлена опухоль головки диаметром 1,2 см. Наличие новообразования подтверждено данными ИОУЗИ, выполнена энуклеация.

Гистологическое исследование: инсулинома поджелудочной железы.

Иммуногистохимическое исследование: опухоль альвеолярного строения, окружена тонкой фиброзной псевдокапсулой. Клетки опухоли дают положительную реакцию с маркерами нейроэндокринной дифференцировки – хромогранином А, синаптофизином и СД56, а также с инсулином. С другими исследованными гормонами – глюкагоном, соматостатином и гастрином – реакции отрицательная. Индекс Ki67 опухолевых клеток в среднем составил 3%.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Прежние жалобы вновь возникли спустя еще 7 лет в 2015 году, в связи с чем пациентка поступила в клинику для обследования.

Проба с голоданием положительна на 46-м часу. При УЗИ и КТ ОБП

данных за рецидив заболевания не получено. При эндоУЗИ панкреатобилиарной зоны в толще ткани головки железы определяется изоэхогенное образование размерами 18x16 мм (НЭО). При АСЗК в крови имеется повышение ИРИ в 2 раза после стимуляции гастродуоденальной артерии, что может соответствовать источнику гиперпродукции инсулина в головке поджелудочной железы.

Пациентке в третий раз была выполнена энуклеация опухоли из головки поджелудочной железы. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование: фрагмент ткани поджелудочной железы с разрастанием опухоли трабекулярного и солидно-криброзного строения с лимфоидной инфильтрацией стромы. Клетки опухоли экспрессируют синаптофизин, хромогранин А, инсулин и не экспрессируют цитокератин 19. Средний индекс Ki 67 = 5.2%. Экспрессия рецепторов к соматостатина 2 и 5 типа отсутствует. Заключение: высокодифференцированная нейроэндокринная инсулин-продуцирующая опухоль – инсулинома, G2.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Больная в течение 6 лет с последней операции находится на наблюдении.

В данном клиническом наблюдении, несмотря на повторное возникновение инсулином в одном и том же отделе поджелудочной железы, мы рассматриваем их как вновь появившиеся опухоли в рамках существующей мутации гена MEN-1, а не как следствие неадекватного хирургического удаления предшествующих неоплазий. Высокую вероятность рецидива органического инсулинизма у пациентов с синдромом МЭН-1 необходимо учитывать при планировании тактики лечения [111].

Также на примере данного наблюдения можно проследить определенную эволюцию диагностических подходов: появление и доступность эндоУЗИ, возможность определения иммуногистохимических характеристик опухоли.

Сахарный диабет, требующий инсулинотерапии, развился у 4-х пациентов, трем из которых была выполнена дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы, одному – панкреатэктомия. Очевидно, что развитие диабета обусловлено значительным объемом удаленной поджелудочной железы.

У всех больных заболевание в настоящий момент компенсировано, пациенты наблюдаются у эндокринолога. Наблюдений с нарушением экзокринной функции поджелудочной железы отмечено не было.

Еще у 4-х пациентов после нашего оперативного вмешательства возникла послеоперационная вентральная грыжа. Все больные страдали ожирением 2-3 ст., у двоих в анамнезе уже были оперативные вмешательства на поджелудочной железе. Пациентам в плановом порядке выполнена пластика передней брюшной стенки.

Других осложнений в отдаленном послеоперационном периоде зафиксировано не было.

Для сравнения качества жизни до и после оперативного вмешательства использовался опросник SF-36. Анкетирование пациентов проводили непосредственно перед операцией и не ранее, чем через 3 месяца после. Сам опросник представляет собой тест из 36 вопросов, позволяющих оценить 8 показателей: общее и психологическое здоровье, активность, болевой синдром, эмоциональное состояние, переносимость повседневной физической нагрузки, способность осуществлять профессиональную деятельность и возможность переносить психологическую нагрузку, связанную с ролью пациента в обществе [112]. Результаты опроса 48 пациентов представлены в Таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Результаты оценки качества жизни пациентов с помощью опросника SF-36

Показатель	До операции	После операции
Физическое функционирование	43,5	83,2
Ролевое функционирование	27,4	86,7
Интенсивность боли	73,6	92,5
Общее состояние здоровья	58,2	74,1

Продолжение Таблицы 4.3

Жизненная активность	47,3	68,2
Социальное функционирование и активность	64,4	89,5
Эмоциональное состояние	32,6	94,3
Психологическое здоровье	46,8	68,7

Вероятно, рост показателей качества жизни после операции связан, в первую очередь, с исчезновением тяжелых симптомов гипогликемии, которые значительно влияли на субъективное восприятие собственного здоровья.

За время наблюдения зафиксировано 18 летальных исходов, не связанных с основным заболеванием.

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ на основании данных нашего и мирового опыта выявил множество факторов, влияющих на непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения инсулин-продуцирующих опухолей поджелудочной железы. К сожалению, на некоторые, например, на гистологические характеристики опухоли повлиять нельзя. С целью определения путей улучшения периоперационных результатов мы выделили прогностически значимые показатели, воздействие на которые снижает риск осложнений.

Своевременная диагностика позволяет оказать помощь пациентам до развития таких необратимых осложнений, как гипогликемическая энцефалопатия, и до возникновения ожирения, достоверно повышающего риск послеоперационных осложнений. Для этого важно информировать врачей разных специальностей об особенностях клинических проявлений нейроэндокринных опухолей и диагностических алгоритмах. Особенно это актуально для врачей-неврологов, так как именно эпилепсия – наиболее популярный ошибочно выставляемый диагноз пациентам с органическим гиперинсулинизмом.

Важным является дифференциальный диагноз между спорадическими опухолями и новообразованиями в рамках наследственных синдромов. Последние, как правило, склонны к рецидивам и часто бывают множественными, что может потребовать дополнительного проведения АСЗК с целью дифференциации гормонально-активных и нефункционирующих опухолей. Кроме того, пациенты с наследственными синдромами могут нуждаться в медикаментозной коррекции или оперативном вмешательстве в связи с поражением других “органов-мишеней”, что также нужно учитывать при составлении плана диагностики и лечения.

Неоспоримую корреляционную связь с риском развития осложнений имеет выбор оптимального объема оперативного вмешательства.

В целом, для инсулином Grade 1 и 2, потенциал злокачественности которых невелик, при отсутствии данных за распространение опухоли или вторичное

поражение оправдан органосберегающий подход. Особенно вопрос органосбережения актуален для пациентов с синдромом МЭН-1, при котором сохраняется высокая вероятность повторного возникновения неоплазий. Учитывая риск развития метаболических нарушений после удаления значительного объема ткани поджелудочной железы, этапное органосберегающее хирургическое вмешательство выглядит наиболее оптимальным вариантом для возможности длительного сохранения пациентам удовлетворительного качества жизни.

В ситуациях, когда речь идет о новообразованиях головки, энуклеация представляет собой альтернативу более травматичной и сопряженной с большим риском послеоперационных осложнений панкреатодуоденальной резекции. При этом выбор в пользу энуклеации оправдан в ситуациях, когда опухоль расположена на поверхности поджелудочной железы дальше, чем в 3 мм от панкреатического протока. В противном случае преимущество энуклеации перед ПДР сомнительно.

Критерии относительно безопасного выполнения энуклеации при расположении опухоли в дистальных отделах аналогичные. Также резекционные методики могут иметь преимущество перед органосберегающими техниками при множественных неоплазиях в дистальных отделах. Для новообразований, расположенных в непосредственной близости от головки поджелудочной железы, когда речь идет о дистальной субтотальной резекции поджелудочной железы, напротив, имеет смысл рассмотреть возможность энуклеации с целью снижения риска послеоперационного диабета.

Такие вмешательства, как панкреатодуоденальная резекция и панкреатэктомия, необходимо выполнять в случаях, когда риск развития осложнений после альтернативных вариантов хирургического вмешательства выше.

Выполнение лимфаденэктомии при отсутствии данных инструментальной диагностики за вторичное поражение лимфатических узлов для неметастатических инсулином представляется нецелесообразным.

Наличие в анамнезе хирургических вмешательств на поджелудочной железе

может усложнять последующие операции вследствие развития спаечного процесса и изменения привычной топографической анатомии. Минимизировать влияние данного фактора можно, сократив количество эксплоративных лапаротомий без предшествующего адекватного дооперационного обследования и без интраоперационного применения УЗИ. В случае возникновения трудностей с интраоперационной топической диагностикой выполнение «слепых» дистальных резекций категорически не рекомендуется.

Выполнение симультантных операций представляется оптимальным, однако требует тщательной предоперационной подготовки пациента с целью минимизации специфических для расширенного объема осложнений.

Нет сомнений в том, что для полноценного ведения пациентов в до- и послеоперационном периоде учреждение должно быть соответствующе оснащено. В лаборатории предполагается возможность анализа гормонального профиля, включающий в себя определение инсулина и С-пептида для проведения пробы с голоданием. Клиника должна быть оборудована аппаратами трансабдоминального и эндоскопического УЗИ, томографом, владеть технологией артериально- стимулированного забора крови и иметь возможность выполнения интраоперационного УЗИ из традиционного и лапароскопического доступов.

Полноценная верификация диагноза невозможна без гистологического и иммуногистохимического исследований, что предполагает наличие необходимых реактивов.

Отдельным важным фактором является квалификация персонала. Специалистам инструментальной диагностики требуется иметь соответствующий опыт и быть знакомыми с особенностями семиотики НЭО ПЖ. Младший и средний медперсонал должен быть обучен проведению пробы с голоданием и алгоритму купирования приступов гипогликемии. Важен определенный опыт работы с нейроэндокринными опухолями и для патоморфологов.

Нет сомнения в важности тщательного предоперационного обследования больных совместно со специалистами другого профиля, и, при необходимости, коррекции сопутствующих заболеваний. Наиболее часто в периоперационном

периоде требуется помощь кардиологов, эндокринологов, гастроэнтерологов.

Многопрофильный стационар с врачами разных специальностей существенно упрощает маршрутизацию пациентов и дает возможность оказания своевременной медицинской помощи в послеоперационном периоде.

Высокий уровень послеоперационных осложнений, по данным ведущих медицинских центров, не позволяет считать проблему хирургического лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы решенной, что говорит о необходимости продолжения совершенствования диагностических и лечебных подходов для данной категории больных.

На основании полученных результатов исследования с целью минимизации осложнений в послеоперационном периоде разработан возможный лечебно-диагностический алгоритм (Рисунок 5.1).



Рисунок 5.1 – Лечебно-диагностический алгоритм

ВЫВОДЫ

1. Точная топическая диагностика на дооперационном этапе способствует снижению риска развития ранних послеоперационных осложнений в 1,5 раза. Применение интраоперационного ультразвукового исследования позволяет при необходимости корректировать тактику лечения в сторону наиболее оптимальной.

2. Поздняя постановка диагноза коррелировала с развитием ожирения и, как следствие, отрицательным образом сказывалась на непосредственных результатах лечения. При выполнении энуклеаций негативным образом влияли на результаты такие прогностические факторы, как глубокое залегание опухоли в паренхиме поджелудочной железы, близкое расположение неоплазии к протоку (менее 3 мм) и наличие множественных новообразований.

3. Инсулин-продуцирующие нейроэндокринные опухоли Grade 1 и 2 демонстрируют одинаково обнадеживающие результаты в отношении общей и безрецидивной выживаемости. Достоверной корреляции между клинической картиной и морфологическими характеристиками опухолей не обнаружено.

4. Выбор оптимального объема хирургического вмешательства должен определяться индивидуально, исходя из локализации и размера опухоли, расположения ее относительно протоковых структур и глубины залегания. При инсулин-продуцирующих нейроэндокринных опухолях Grade 1 или 2, в случае отсутствия данных за распространенность процесса или вторичное поражение, правомочно выполнение органосберегающих операций. Лимфаденэктомия в таких ситуациях нецелесообразна. Панкреатэктомия, как операция, сопряженная с развитием послеоперационного диабета и других осложнений, должна выполняться по строгим показаниям в случае неимения лучших альтернатив.

5. Разработанный алгоритм позволяет выбрать оптимальную тактику диагностических и лечебных мероприятий для пациентов с гормонально-активными инсулинпродуцирующими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, в том числе расширить показания для органосберегающего подхода и снизить количество послеоперационных осложнений, таких как панкреатические фистулы и диабет.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для улучшения непосредственных результатов хирургического лечения целесообразно комбинированное использование методов тропической диагностики, что позволяет добиться практически стопроцентной чувствительности.

2. Применение интраоперационного ультразвукового исследования как наиболее информативного метода диагностики обязательно в 100% случаев и может изменить интраоперационную тактику лечения, в том числе сделать выбор в пользу органосберегающего подхода.

3. Выбор оптимального объема операции должен основываться на локализации и размере опухоли, расположении ее относительно протоковых структур и глубины залегания. Выполнение органосберегающих операций правомочно при инсулин-продуцирующих нейроэндокринных опухолях Grade 1 или 2 в случае отсутствия данных за распространенность процесса или вторичное поражение. Лимфаденэктомия в этих случаях нецелесообразна.

4. Панкреатэктомия, как операция, сопряженная с развитием послеоперационного диабета и других осложнений, должна выполняться по строгим показаниям за неимением лучших альтернатив.

5. Разница в диагностических и лечебных подходах к спорадическим опухолям и неоплазиям в рамках синдрома МЭН-1 диктует необходимость проведения дифференциальной диагностики между ними.

6. Ведение пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы должно осуществляться мультидисциплинарной командой опытных специалистов в условиях многопрофильного центра.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

5-ГИУК - 5-гидроксииндолуксусная кислота

АКТГ - адренкортикотропный гормон

АСЗК - артериально-стимулированный забор крови

ВИП - вазоинтестинальный полипептид

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ЖКБ – желчекаменная болезнь

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИГХ – иммуногистохимический

ИМТ - индекс массы тела

ИОУЗИ - интраоперационное ультразвуковое исследование

ИРИ –иммунореактивный инсулин

ИФА - иммунофлюоресцентный метод

ИФР-1 – инсулино-подобный фактор роста-1

МРТ - магнитнорезонансная томография

КТ – компьютерная томография

МЭН-1 - множественная эндокринная неоплазия первого типа

НЭН - нейроэндокринная неоплазия

НЭО - нейроэндокринные опухоли

ПДР - панкреатодуоденальная резекция

ПЖ - поджелудочная железа

ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография

РТВ - ретгенотелевидение

СД – сахарный диабет

СЗЭ - синдром Золлингера-Эллисона

ССР - скintiграфия соматостатиновых рецепторов

СТГ- соматотропный гормон

УЗИ - ультразвуковое исследование

ХгА- хромогранин А

ХгВ - хромогранин В

ЭндоУЗИ - эндоскопическое ультразвуковое исследование

ЯБ – язвенная болезнь

AJCC - American Joint Committee on Cancer (Американский объединенный комитет по онкологии)

ENETS - European Neuroendocrine Tumors Society (Европейское общество по изучению нейроэндокринных опухолей)

G – гистологическая степень злокачественности

Ki 67 - индекс пролиферативной активности

NANETS - North American Neuroendocrine Tumor Society (Североамериканское общество по изучению НЭО)

NCCN – National Comprehensive Cancer Network (Национальная всеобщая онкологическая сеть);

NSE – нейронспецифическая энолаза

PP – панкреатический полипептид

TNM – Tumor Nodes Metastasis

UICC – Union for International Cancer control (Международный противораковый союз)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alexiev, B.A. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas: grading, tumor size and proliferation index do not predict malignant behavior / B.A. Alexiev, C.B. Drachenberg, J.C. Papadimitriou // *Diagnostic Pathology*. – 2007. – Vol.2 - №28. – P.1-8.
2. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones / W.W. de Herder, J.F. Rehfeld, M. Kidd, I.M. Modlin // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2016. – Vol.30 - №1. – P. 3-17
3. Pearse, A.G. The APUD concept and hormone production / A.G. Pearse // *Clinics in endocrinology and metabolism*. – 1980. – Vol.9 - №2. – P.211-222.
4. Кочатков, А. В. Эпидемиология нейроэндокринных неоплазий / А. В. Кочатков, З. А. Коваленко // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2016. – Т.9 – С.94-100.
5. Canakis, A. Current updates and future directions in diagnosis and management of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms / A. Canakis, L.S. Lee // *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. – 2022. – Vol.14 - №5. – P.267-290.
6. Surgical Management of Neuroendocrine Tumours of the Pancreas / R. Souche, C. Hobeika, E. Hain, S. Gaujoux // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol.9 - №9. – P.1-17.
7. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes / J. Hallet, C.H. Law, M. Cukier [et al.] // *Cancer*. – 2015. – Vol.121 - №4. – P.589-597.
8. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival / T.R. Halfdanarson, K.G. Rabe, J. Rubin, G.M. Petersen // *Annals of Oncology*. – 2008. – Vol.19 - №10. – P.1727-1733.
9. Jensen, R.T. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies / M.J. Berna, D.B. Bingham, J.A. Norton // *Cancer*. – 2008. – Vol. 113 - №7. – P.1807-1843.

10. Geurts, J.L. Inherited syndromes involving pancreatic neuroendocrine tumors / J.L. Geurts // *Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2020. – Vol. 11 - №3. – P.559-566.
11. Das, S. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? / S. Das, A. Dasari // *Current Oncology Reports*. – 2021. – Vol. 23 - №4. – P.1-13.
12. Williams, E. D. The classification of carcinoid tumours / E. D. Williams, M. Sandler // *Lancet*. – 1963. – Vol. 1 - № 7275. – P.238-239.
13. Klimstra, D.S. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging / D.S. Klimstra // *Seminars in Oncology*. – 2013. – Vol. 40 - №1. – P.23-36.
14. Klöppel, G. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification / G. Klöppel, A. Perren, P.U. Heitz // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2004. – Vol. 1014 - №1. – P.13-27.
15. Solcia, E. Histogenesis and natural history of gut neuroendocrine tumors: present status / E. Solcia, A. Vanoli // *Endocrine Pathology*. – 2014. – Vol. 25 - №2. – P.165-170.
16. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement / G. Kloppel, G. Rindi, A. Perren, P. Komminoth, D.S. Klimstra // *Virchows ArchiVol*. – 2010. – Vol. 456 - №6. – P.595-597.
17. Гуревич, Л. Е. Современные подходы к морфологической диагностике нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и прогнозированию их клинического течения на основе анализа собственной базы данных / Л. Е. Гуревич // *Альманах клинической медицины*. – 2018. – Т.46 - №4. – С.298-313.
18. Гуревич, Л. Е., Перспективы пересмотра гистологических классификаций нейроэндокринных опухолей / Л. Е. Гуревич, В. В. Делекторская // *Современная онкология*. – 2004. – Т.16 - №3. – С.86-90.
19. Edge, S. B., The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM / S. B. Edge, C. C. Compton // *Annals of Surgical Oncology*. – 2010. – Vol. 17 - №6. – P.1471-1474.

20. TNM staging of pancreatic neuroendocrine tumors: an observational analysis and comparison by both AJCC and ENETS systems from 1 single institution / M. Yang, L. Zeng, Y. Zhang [et al.] // *Medicine*. – 2015. – Vol. 94 - №12. – P. 660.
21. Gonzalez, R.S. Diagnosis and Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms / R.S. Gonzalez // *Surgical Pathology Clinics*. – 2020. – Vol. 13 - №3. – P.377-397.
22. Cives, M. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors / M. Cives, J. R. Strosberg // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2018. – Vol. 68 - №6. – P.471-487.
23. Cloyd, J.M. Non-functional neuroendocrine tumors of the pancreas: Advances in diagnosis and management / J.M. Cloyd, G.A.Poultsides // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21 - №32. – P.9512-9525.
24. Инсулинома: современное состояние проблемы / А. Г. Кригер, А. В. Кочатков, А. Н. Лебедева, Д. С. Горин // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2010. – Т.1 – С.66-70.
25. Егоров, А. В. Диагностика и лечение больных нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы при синдроме множественной эндокринной неоплазии 1го типа / А. В. Егоров, Г. Х. Мусаев, С. А. Кондрашин // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2010. – Т.15, №3– С.25-30.
26. Кондрашин, С. А. Диагностика органического гиперинсулинизма / С. А. Кондрашин, А. В. Егоров, А. Н. Лотов // *Медицинская визуализация* – 2002. – №2– С.43-47.
27. Егоров, А. В. Эволюция алгоритма топической диагностики гормонально-активных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы / А. В. Егоров, Г. Х. Мусаев, Е. В. Фоминых // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2016. – Т.21, №1– С.21-27.
28. Diagnosis and management of insulinoma / T. Okabayashi, Y. Shima, T. Sumiyoshi [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 19 - №6. – P.829-837.
29. Incidence and Prognosis of Primary Gastrinomas in the Hepatobiliary Tract / J. A. Norton J, D. S. Foster, L. H. Blumgart [et al.] // *JAMA Surgery* – 2018. – Vol. 153 - №3. – P.829-837.

30. Егоров, А. В. Современное состояние диагностики и лечения гормональноактивных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы / А. В. Егоров, И. А. Васильев, В. А. Парнова // *Высокотехнологическая медицина*. – 2017. – Т.4, №1 – С.32-42.
31. Pritchard, D.M. Pathogenesis of gastrinomas associated with multiple endocrine neoplasia type 1 / D.M. Pritchard // *Gut*. – 2007. – Vol. 56 - №5. – P.606-607.
32. Hypergastrinemia / S. Dacha, M. Razvi, J. Massaad, Q. Cai, M. Wehbi // *Gastroenterology Report* – 2015. – Vol. 3 - №3. – P.201-208.
33. Differential Diagnosis and Management of Diarrhea in Patients with Neuroendocrine Tumors / S. Pusceddu, R.E. Rossi, M. Torchio [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9 - №8. – P.1-19.
34. Gastrinomas: Medical or Surgical Treatment / J. A. Norton, D. S. Foster, T. Ito, R. T. Jensen // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. – 2018. – Vol. 47 - №3. – P.577-601.
35. Glucagonoma and the glucagonoma syndrome / X. Song, S. Zheng, G. Yang, [et al.] // *Oncology Letters*. – 2018. – Vol. 15 - №3. – P. 2749-2755.
36. Pancreatic glucagonoma presenting as a pulmonary mass / A.M. Pinto, A.E. Hernández, J. Feliú, B.M. González // *Clinical & Translational Oncology*. – 2009. – Vol. 11 - №1. – P. 60-62.
37. Tolliver, S. A review of cutaneous manifestations within glucagonoma syndrome: necrolytic migratory erythema / S. Tolliver, J. Graham, B. H. Kaffenberger // *International Journal of Dermatology*. – 2018. – Vol. 57 - №6. – P. 642-645.
38. John, A. M. Glucagonoma syndrome: a review and update on treatment / A. M. John, R. A. Schwartz // *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*. – 2016. – Vol. 30 - №12. – P. 2016-2022.
39. Igarashi, H. VIPoma / H. Igarashi, T. Ito, T. Oono, R. Takayanagi // *Nihon Rinsho*. – 2011. – Vol. 69 - №2. – P. 597-601.
40. Amiri, F. S. Prevalence of Diagnostic Methods and Treatment Modalities in Vipoma Patients: A Rare Cause of Hormone-Mediated Diarrhea / F. S. Amiri // *Indian Journal of Endocrinology & Metabolism*. – 2019. – Vol. 23 - №3. – P. 318-325.

41. VIPoma: a rare etiology of diarrhea with hypokalemia / R. Andre, T. Koessler, D. Polet [et al.] // *Revue Medicale Suisse*. – 2018. – Vol. 14 - №592. – P. 289-293.
42. Pancreatic and peripancreatic somatostatinomas / J. M. Williamson, C.C. Thorn, D. Spalding, R. C. Williamson // *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. – 2011. – Vol. 93 - №5. – P. 356-360.
43. Ueno M. Somatostatinoma / M. Ueno // *Nihon Rinsho*. – 2006. – №3. – P. 372-374.
44. Ligiero, B.T. PPoma Review: Epidemiology, Aetiopathogenesis, Prognosis and Treatment / B. T. Ligiero, R. Santos-Oliveira // *Diseases*. – 2018. – Vol. 6 - №1. – P. 356-360.
45. Ohkawa, S. Ppoma / S. Ohkawa // *Nihon Rinsho*. – 2006. – №3. – P. 355-357.
46. Hofland, J. Role of biomarker tests for diagnosis of neuroendocrine tumours / J. Hofland, W.T. Zandee, W.W. de Herder // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2018. – Vol. 14 - №11. – P. 656-659.
47. Chromogranin A: From Laboratory to Clinical Aspects of Patients with Neuroendocrine Tumors / P.Giacinto, F. Rota, L. Rizza [et al.] // *International Journal of Endocrinology*. – 2018. – Vol. 2018 – P. 8126087.
48. Prognostic value of chromogranin A in patients with GET/NEN in the pancreas and the small intestine / M. Fuksiewicz, M. Kowalska, A. Kolasinska-Cwikla [et al.] // *Endocrine Connections*. – 2018. – Vol. 7 - №6. – P. 803-810.
49. Chromogranin A - unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls / P. Gut, A. Czarnywojtek, J. Fischbach [et al.] // *Archives of Medical Science*. – 2016. – Vol. 12 - №1. – P. 803-810.
50. Biomarkers in neuroendocrine tumors / M. Duque, I. M. Modlin, A. Gupta, M. W. Saif // *Journal of the pancreas*. – 2013. – Vol. 14 - №4. – P. 372-376.
51. Майстренко, Н. А. Диагностика и лечение инсулиномы / Н.А. Майстренко, А.А. Курыгин, В. В. Хижа // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2010. – №3–С.11-18.
52. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature / M.J. Berna, K.M. Hoffmann, S.H. Long

[et al.] // *Medicine*. – 2006. – Vol. 85 - №6. – P. 331-364.

53. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome in the era of PPIs, faulty gastrin assays, sensitive imaging and limited access to acid secretory testing / D.C. Metz, G. Cadiot, P. Poitras, T. Ito, R. T Jensen. // *International Journal of Endocrine Oncology*. – 2017. – Vol. 4 - №4. – P. 167-185.

54. Delays and routes to diagnosis of neuroendocrine tumours / R. Basuroy, C. Bouvier, J.K. Ramage, M. Sissons, R. Srirajaskanthan // *BMC Cancer*. – 2018. – Vol. 18 - №1. – P. 1122.

55. Walczyk, J. Diagnostic imaging of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms with a focus on ultrasound / J. Walczyk, A. Sowa-Staszczak // *Journal of Ultrasonography*. – 2019. – Vol. 19 - №78. – P. 228-235.

56. Ashkar, M. Role of endoscopic ultrasound in pancreatic diseases: a systematic review / M. Ashkar, T.B. Gardner // *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*. – 2014. – Vol. 60 - №4. – P. 227-245.

57. Clinical impact of endoscopic ultrasonography on the management of neuroendocrine tumors: lights and shadows / A. Zilli, P.G. Arcidiacono, D. Conte, S. Massironi // *Digestive and Liver Disease*. – 2018. – Vol. 50 - №1. – P. 6-14.

58. Pancreatic neuroendocrine tumors containing areas of iso- or hypoattenuation in dynamic contrast-enhanced computed tomography: Spectrum of imaging findings and pathological grading / R. Hyodo, K. Suzuki, H. Ogawa, T. Komada, S. Naganawa // *European Journal of Radiology*. – 2015. – Vol. 84 - №11. – P. 2103-2109.

59. Dynamic computed tomography is useful for prediction of pathological grade in pancreatic neuroendocrine neoplasm / S. Horiguchi, H. Kato, H. Shiraha [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2017. – Vol. 32 - №4. – P. 925-931.

60. Somatostatin receptor PET ligands - the next generation for clinical practice / E. Pauwels, F. Cleeren, G. Bormans, C.M. Deroose // *American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2018. – Vol. 8 - №5. – P. 311-331.

61. (68)Ga-Dota Peptide PET/CT in Neuroendocrine Tumors: Main Clinical Applications / E. Giovannini, G. Giovacchini, E. Borso [et al.] // *Current Radiopharmaceuticals*. – 2019. – Vol. 12 - №1. – P. 11-22.

62. Ангиография и артериально-стимулированный забор крови в топической диагностике органического гиперинсулинизма / С.А. Кондрашин, А.В. Егоров, И.Л. Пашкова, Е.М. Майорова // *Диагностическая интервенционная радиология*. – 2008. – Т.2, №1– С.13-28.
63. Делекторская, В.В. Нейроэндокринные опухоли пищеварительной системы: морфологические и молекулярные особенности / В.В. Делекторская // *Успехи молекулярной онкологии*. – 2015. – Т.2, №1– С.52-60.
64. Recent advances in diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms / M. Dai, C.S. Mullins, L. Lu, G. Alsfasser, M. Linnebacher // *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2022. – Vol. 14 - №5. – P. 383-396.
65. French Endocrine Surgical treatment / N. Carrere, M. Mathonnet, E. Mirallie, F. Pattou, A. Sa-Cunha // *Annals of Endocrinology*. – 2013. – Vol. 74 - №3. – P. 191-195.
66. Семенов, Д. Ю. Современные технологии в диагностике и хирургическом лечении больных инсулиномой поджелудочной железы / Д. Ю. Семенов, З. Х. Османов, Ю. С. Чекмасов // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2016. – Т.21, №1– С.28-31.
67. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogenous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms / O. Basturk, Z. Yang, L.H. Tang [et al.] // *American Journal of Surgery and Pathology*. – 2015. – Vol. 39 - №5. – P. 683-690.
68. Frost, M. Current and emerging therapies for PNETs in patients with or without MEN1 / M. Frost, K.E. Lines, R. Thakker // *Nature Reviews in Endocrinology*. – 2018. – Vol. 14 - №4. – P. 216-227.
69. Enucleation and limited pancreatic resection provide long-term cure for insulinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 / D.K. Bartsch, M. Albers, R. Knoop [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2013. – Vol. 98 - №4. – P. 290-298.
70. Jensen, R.T. Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Some Clarity But Continued Controversy / R.T. Jensen, J.A. Norton // *Pancreas*. – 2017. – Vol. 46 - №5. – P. 589-594.
71. Surgical management of insulinomas: short- and long- term outcomes after

- enucleations and pancreatic resections / S. Crippa, A. Zerbi, L. Boninsegna [et al.] // *Archives of Surgery*. – 2012. – Vol. 147 - №3. – P. 261-266.
72. Parenchyma-sparing resections for pancreatic neuroendocrine tumors / R. Cherif, S. Gaujoux, A. Couvelard [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2012. – Vol. 16 - №11. – P. 2045-2055.
73. Impact of lymphadenectomy on survival after surgery for sporadic gastrinoma / D.K. Bartsch, J. Waldmann, Vol. Fendrich [et al.] // *Br J Surg*. – 2012. – Vol. 99 - №9. – P. 1234-1240.
74. Egorov, A.V The role of microwave ablation in management of functioning pancreatic neuroendocrine tumors / A.Vol. Egorov, I.A Vasilyev, G.H Musayev, A.Vol. Mironova // *Gland Surgery*. – 2019. – Vol. 8 - №6. – P. 766-772, P.1-8.
75. EUS-guided radiofrequency ablation as an alternative to surgery for pancreatic neuroendocrine neoplasms: Who should we treat? / A. Larghi, G. Rizzatti, M. Rimbasi [et al.] // *Endoscopic Ultrasound*. – 2019. – Vol. 8 - №4. – P. 220-226.
76. Surgical management of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: short-term and long-term results from an international multi-institutional study / D.J. Birnbaum, O. Turrini, L. Vigano [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2015. – Vol. 22 - №3. – P. 1000-1007.
77. Chan, M.Y. Surgical management of neuroendocrine tumor-associated liver metastases: a review / M.Y. Chan, K.W. Ma, A. Chan // *Gland Surgery*. – 2018. – Vol. 7 - №1. – P. 28-35.
78. Long-Term Outcomes of Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Synchronous Liver Metastases / S. Partelli, M. Inama, A. Rinke [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2015. – Vol. 102 - №1-2. – P. 68-76.
79. Mazzaferro, Vol. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? / Vol. Mazzaferro, A. Pulvirenti, J. Coppa // *Journal of Hepatology*. – 2007. – Vol. 47 - №4. – P. 460-466.
80. Postoperative Outcomes of Enucleation and Standard Resections in Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumor / A. P. Jilesen, C. H. van Eijck, O. R. Busch [et al.] // *World Journal of Surgery*. – 2016. – Vol. 40 - №3. – P. 715-728.

81. Pancreatic fistulae after pancreatic resections for neuroendocrine tumours compared with resections for other lesions / J.J. Atema, A.P. Jilesen, O.R. Busch [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2015. – Vol. 17 - №1. – P. 38-45.
82. International Study Group on Pancreatic Fistula D. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition / C. Bassi, C. Dervenis, G. Butturini [et al.] // *Surgery*. – 2005. – Vol. 138 - №1. – P. 8-13.
83. Risk factors for postoperative pancreatic fistulization subsequent to enucleation / C. Brient, N. Regenet, L. Sulpice [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2012. – Vol. 16 - №10. – P. 1883-1887.
84. Kondo, N.I. Practical management and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors / N. I. Kondo, Y. Ikeda // *Gland Surgery*. – 2014. – Vol. 3 - №4. – P. 276-283.
85. Повторные оперативные вмешательства при инсулиномах / И.А. Васильев, А.В. Егоров, С.А. Кондрашин, Е.В. Фоминых, А.В. Миронова *Таврический медико-биологический вестник*. – 2020. – Т.23, №2– С.48-52.
86. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy / M.P. Callery, W.B. Pratt, T.S. Kent [et al.] // *Journal American College of Surgery*. – 2013. – Vol. 216 - №1. – P. 1-14.
87. Pancreatic fistulae after pancreatic resections for neuroendocrine tumours compared with resections for other lesions / J.J. Atema, A.P. Jilesen, O.R. Busch [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2015. – Vol. 17 - №1. – P. 38-45.
88. Preventing clinically relevant pancreatic fistula with combination of linear stapling plus continuous suture of the stump in laparoscopic distal pancreatectomy / T. Aoki, D.A. Mansour, T. Koizumi [et al.] // *BMC Surgery*. – 2020. – Vol. 20 - №1. – P. 223.
89. Risk factors and prevention of postoperative pancreatic fistula after insulinoma enucleation: a retrospective study from a high-volume center / Q. Xu, Q. Xie, C. Ge [et al.] // *Pancreatology*. – 2021. – Vol. 21 - №6. – P. 1208-1215.
90. Increased rate of clinically relevant pancreatic fistula after deepenucleation of small pancreatic tumors / K. Heeger, M. Falconi, S. Partelli [et al.] // *Langenbecks Archives of Surgery*. – 2014. – Vol. 399 - №3. – P. 315-321.
91. The outcomes and complications of pancreaticoduodenectomy (Whipple

- procedure): Cross sectional study / S.A. Karim, K.S. Abdulla, Q.H. Abdulkarim, F.H. Rahim // *International Journal of Surgery*. – 2018. – Vol. 52 – P. 383-387.
92. Simon, R. Complications After Pancreaticoduodenectomy / R. Simon // *Surgery Clinics North America*. – 2021. – Vol. 101 - №5. – P. 865-874.
93. Surgical management of insulinoma over three decades / A. de Carbonnières, A. Challine, A.S. Cottreau [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2021. – Vol. 23 - №12. – P. 1799-1806.
94. Total pancreatectomy and pancreatic fistula: friend or foe? / R. Salvia, G. Lionetto, G. Perri, G. Malleo, G. Marchegiani // *Updates in Surgery*. – 2021. – Vol. 73 - №4. – P. 1231-1236.
95. Meta-analysis of the value of somatostatin and its analogues in reducing complications associated with pancreatic surgery / S. Connor, N. Alexakis, O. J. Garden [et al.] // *The British Journal of Surgery*. – 2005. – Vol. 92 - №9. – P. 1059-1067.
96. Risk factors for postoperative pancreatic fistula: Analysis of 539 successive cases of pancreaticoduodenectomy / B.Y. Hu, T. Wan, W.Z. Zhang, J.H. Dong. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 22 - №34. – P. 7797-7805.
97. Risk factors of postoperative pancreatic fistula in patients after distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis / Y.P. Peng, X.L. Zhu, L.D. Yin [et al.] // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7 - №1. – P. 185.
98. Systematic review and meta-analysis of risk factors of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy in the era of 2016 International Study Group pancreatic fistula definition / E. Chong, B. Ratnayake, S. Lee [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2021. – Vol. 23 - №8. – P. 1139-1151.
99. A Simple Classification of Pancreatic Duct Size and Texture Predicts Postoperative Pancreatic Fistula: A classification of the International Study Group of Pancreatic Surgery / F. Schuh, A.L. Mihaljevic, P. Probst [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2022. – Vol. 277 - №3. – P. 597-608.
100. Risk factors and outcomes of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: an audit of 532 consecutive cases / S.J. Fu, S.L. Shen, S.Q. Li [et al.] // *BMC Surgery*. – 2015. – Vol. 15 - №34. – P. 1-6.

101. Predictive parameters of intraoperative blood loss in patients who underwent pancreatectomy / A. Nanashima, T. Abo, K. Hamasaki [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2013. – Vol. 60 - №125. – P. 1217-1221.
102. Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery / H. Kawaida, H. Kono, N. Hosomura [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 25 - №28. – P. 3722-3737.
103. Pancreas Fistula Study Group. The Influence of Intraoperative Blood Loss on Fistula Development Following Pancreatoduodenectomy / M.T. Trudeau, F. Casciani, L. Maggino [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2022. – Vol. 276 - №5. – P. 527-535.
104. Prognostic factors and long-term outcome of pancreatic neuroendocrine neoplasms: Ki-67 index shows a greater impact on survival than disease stage. The large experience of the Spanish National Tumor Registry (RGETNE) / E. Martin-Perez, J. Capdevila, D. Castellano [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2013. – Vol. 98 - №2. – P. 156-168.
105. Malignant insulinoma: Can we predict the long-term outcomes? / B.M. Cigrovski, M. Ulamec, S. Marinovic [et al.] // *World Journal of Clinical Cases*. – 2022. – Vol. 10 - №16. – P. 5124-5132.
106. Диагностически-лечебный алгоритм и прогноз хирургического лечения инсулинпродуцирующих опухолей поджелудочной железы / Д.В. Лежинский, А.В. Егоров, И.А. Васильев, С.А. Кондрашин, Е.В. Фоминых, Г.Х. Мусаев, В.А. Парнова, И.В. Ивашов, А.В. Миронова, Н.М. Абдулхакимов // *Врач*. – 2018. – Т.29 - №5 – С.7-12.
107. New Regions With Molecular Alterations in a Rare Case of Insulinomatosis: Case Report With Literature Review / K. Anoshkin, I. Vasilyev, K. Karandasheva, M. Shugay, Vol. Kudryavtseva, A. Egorov, L. Gurevich, A. Mironova, A. Serikov, S. Kutsev, Vol. Strelnikov // *Frontiers in Endocrinology*. – 2021. – Vol. 12, P.1-8.

108. A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas / L.H. Tang, O. Basturk, J.J. Sue, D.S. Klimstra // *American Journal of Surgery and Pathology*. – 2016. – Vol. 40 - №9. – P. 1192-1202.
109. Management of a metastasized high grade insulinoma (G3) with refractory hypoglycemia: case report and review of the literature / M. Scharf, D. Mueller, U. Koenig [et al.] // *Pancreatology*. – 2014. – Vol. 14 - №6. – P. 542-545.
110. Metastatic insulinoma - prolonged survival after multimodal approach / A.F. Hagel, W.H. Hagel, A.S. Lindner [et al.] // *Medical Science Monitor*. – 2011. – Vol. 17 - №8. – P. 103-107.
111. Трудности выбора метода лечения при множественных нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы / И.А. Васильев, Л.Е. Гуревич, А.В. Егоров, С.А. Кондрашин, Е.В. Фоминых, А.В. Миронова // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2020. – Т. 23, №2, С.69-74.
112. Качество жизни пациентов после хирургического лечения инсулин-продуцирующих опухолей поджелудочной железы / Д.В. Лежинский, А.В. Егоров, И.А. Васильев, И.В. Ивашов, А.В. Миронова // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. – 2019. – Т. 65, №1, С.78-80.