

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР МИНЗДРАВА РФ

*На правах рукописи*

**КРИВКО**

**АЛЕНА АНАТОЛЬЕВНА**

**ИНСУЛИНОМА: ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И  
РАЗРАБОТКА СОВРЕМЕННОГО ПРОТОКОЛА  
ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ**

14.01.02. – эндокринология

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

**Научный руководитель:**

Академик РАН

И. И. Дедов

Москва - 2015 г.

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>Список сокращений.....</b>	<b>4</b>
<b>Введение.....</b>	<b>6</b>
<b>Актуальность работы.....</b>	<b>6</b>
<b>Цель и задачи исследования.....</b>	<b>7</b>
<b>Научная новизна работы.....</b>	<b>7</b>
<b>Практическая значимость работы.....</b>	<b>7</b>
<b>Внедрение результатов исследования в практику.....</b>	<b>8</b>
<b>Положения, выносимы на защиту.....</b>	<b>8</b>
<b>Апробация работы.....</b>	<b>8</b>
<b>Публикации.....</b>	<b>9</b>
<b>Объем и структура диссертации.....</b>	<b>10</b>
<b>Глава I. Обзор литературы</b>	
<b>Современные представления о диагностических подходах, применяемой тактике и отдаленных результатах лечения инсулиномы.....</b>	<b>11</b>
<b>Глава II. Материалы и методы исследования.....</b>	<b>36</b>
<b>2.1 Планирование и дизайн исследования.....</b>	<b>36</b>
<b>2.2 Характеристики выборки больных.....</b>	<b>38</b>
<b>2.3 Методы исследования.....</b>	<b>40</b>
<b>2.4 Статистические методы анализа данных.....</b>	<b>43</b>

**Глава III. Результаты собственных исследований****3.1 Результаты обследования пациентов с хроническим****гипогликемическим синдромом, направленного на****верификацию диагноза.....44****3.2 Чувствительность****методов топической диагностики инсулином.....48****3.3 Отделенные результаты хирургического****лечения инсулином и качество жизни пациентов.....60****Глава IV. Обсуждение результатов.....68****Выводы.....79****Практические рекомендации .....80****Список литературы.....81****Приложение.....95**

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АСЗК – артериально-стимулированный забор крови
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ВЭЖХ - жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления
- ИМТ – индекс массы тела
- ИОУЗИ – интраоперационное ультразвуковое исследование
- ИРИ – иммунореактивный инсулин
- КТ – компьютерная томография
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография
- МЦИКЖ – межнациональный центр исследования качества жизни
- МЭН – множественных эндокринных неоплазий синдром
- НТГ – нарушенная толерантность к углеводам
- ПЖ – поджелудочная железа
- ПРЛ – пролактин
- ПТГ – паратгормон
- СД – сахарный диабет
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- ТТГ – тиреотропный гормон
- УЗ-датчик – ультразвуковой датчик
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ЭндоУЗИ – эндоскопическое ультразвуковое исследование
- BP (Bodily pain) - Интенсивность боли
- CES-D (Center of Epidemiological studies of USA-Depression) - скрининговый опросник для выявления у пациентов депрессивного расстройства

GH (General Health) - Общее состояние здоровья

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

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) - госпитальная шкала тревоги и депрессии

Ki67 – маркер пролиферативной активности

MH (Mental Health) - Психическое здоровье

MHsum - Психологический компонент здоровья

mTOR-киназа - протеинкиназа серин-треониновой специфичности

PF (Physical Functioning) - Физическое функционирование

PHsum – Физический компонент здоровья

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

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

SF (Social Functioning) -Социальное функционирование

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

TNM - международная классификация стадий злокачественных новообразований

VT (Vitality) - Жизненная активность

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность работы

Инсулиномы или  $\beta$ -клеточные опухоли - наиболее распространенные гормонально-активные опухоли поджелудочной железы. Распространенность их составляет от одного до трех случаев на миллион населения в год. Пик заболеваемости приходится на 40-50 лет. Инсулиномы несколько чаще встречаются у женщин, около 10% инсулином носят множественный характер, менее 10% являются злокачественными и 5-10 % ассоциированы с синдромом МЭН I [65].

В последние годы с расширением диагностических возможностей спиральной компьютерной томографии (КТ) и появлением новых инструментальных методик, таких как эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭндоУЗИ), стало возможным визуализировать инсулиномы диаметром менее 1 см, что закономерно увеличило количество пациентов с выявленными опухолями [12,17]. Учитывая это, представляет интерес исследование чувствительности применяемых диагностических методик.

Кроме того, в мировой литературе описан ряд исследований, отражающий опыт и отдаленные результаты в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей [36,107]. В Российской Федерации была проведена оценка отдаленных результатов лечения пациентов с инсулиномами поджелудочной железы [11]. Однако, в настоящее время в литературе отсутствуют детальные данные о качестве жизни пациентов с инсулиномами в анамнезе, что и является обоснованием принимаемой нами работы.

### **Цель и задачи исследования**

Цель: оценка отдаленных результатов лечения и качества жизни пациентов, и оптимизация топической диагностики инсулином.

Задачи:

1. Провести комплексное обследование пациентов с гипогликемическим синдромом, согласно существующему стандарту диагностики, направленное на верификацию диагноза «инсулинома».
2. Оценить чувствительность использования различных методов топической диагностики инсулином и определить оптимальный диагностический алгоритм.
3. Изучить катамнез пациентов с инсулиномами поджелудочной железы, оперированных в ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ.
4. Оценить состояние углеводного обмена и качество жизни пациентов с инсулиномами в анамнезе.

### **Научная новизна работы**

Проведено комплексное обследование пациентов с хроническим гипогликемическим синдромом, обусловленным органическим гиперинсулинизмом. Оценена чувствительность различных методов топической диагностики инсулиномы. Впервые проведено исследование взаимосвязи между хирургическим пособием, послеоперационными осложнениями и отдаленными результатами лечения инсулином, включая оценку качества жизни пациентов.

### **Практическая значимость работы**

Разработан оптимальный диагностический алгоритм исследований при инсулиноме, проанализирована прогностическая значимость послеоперационных осложнений с учетом их влияния на качество жизни. На основании полученных данных предложены рекомендации по тактике ведения пациентов с эндогенным гиперинсулинизмом.

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Алгоритм ведения пациентов с инсулиномами внедрен в практику отдела хирургии и отделения терапии с группой патологии метаболизма ФГБУ Эндокринологического научного центра МЗ РФ. На основе материалов диссертации издано методическое пособие для врачей эндокринологов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Для предупреждения необратимых органических осложнений и повышения качества жизни пациентов рекомендуется максимально ранняя дифференциальная диагностика гипогликемического синдрома.

2. Как первый метод исследования в диагностическом поиске инсулином рационально использовать трансабдоминальное УЗИ.

3. Оптимальным сочетанием диагностических методов топической диагностики инсулиномы на дооперационном этапе является комбинация МСКТ с внутривенным контрастированием и ЭндоУЗИ.

4. При проведении хирургического лечения обязательным методом интраоперационной диагностики является ИОУЗИ.

5. Хирургическое лечение инсулином является высокоэффективным.

6. Физический и психологический статус прооперированных пациентов соответствует показателям, характерным для данной половозрастной группы популяции РФ, и не зависит от длительности катамнеза заболевания.

7. Главным фактором, определяющим отдаленные результаты лечения, является малая травматичность хирургического вмешательства и снижение числа послеоперационных осложнений.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены на:

1. Всероссийском конгрессе «Современные технологии в эндокринологии» (РФ, Москва, 23-26 ноября 2009);



2. Конференции с международным участием «Функциональная недостаточность поджелудочной железы у больных раком поджелудочной железы и хроническим панкреатитом» (РФ, Москва, 21 марта 2014);

3. II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ "Инновационные технологии в эндокринологии" (РФ, Москва, 25-28 мая 2014);

4. Межотделенческой научной конференции ФГБУ ЭНЦ Минздрава России (РФ, Москва, 11 марта 2015);

### Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 4 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ.

1. Трошина Е. А., Юкина М. Ю., Егоров А. В., Васильев И. А., Кривко А. А., Васильева А. Г. Злокачественная инсулинома // Проблемы эндокринологии.- 2009.- №5, Т.55.- с. 10-14.

2. Silina T. L., Sinitsin V.E., Mershina I.A., Kondrashin S.A., Egorov A.V., Gurevich L. E., Britvin T. A., Panteleeva E.I., Kuznestsov N.S., Krivko A.A., Melikian M.A., Orlov S. Iu., Aver'ianova Iu.V., Stepanov A. E., and Sokolov A. A. Challenges and opportunities for endoscopic ultrasound in the preoperative diagnosis of topical insulinomas of the pancreas // Eksp. Klin. Gastroenterol.-2011; (10): 103-110.

3. Дедов И. И., Кривко А. А., Силина Т. Л., Кузнецов Н. С., Трошина Е. А. Методические рекомендации. «Инсулинома». Москва. - 2013, издательство «АдамантЪ» - 45 с.

4. Кривко А. А., Мельниченко Г. А., Кузнецов Н. С., Трошина Е. А., Дедов И. И. Современные технологии в диагностике и лечении инсулиномы // Проблемы эндокринологии. - 2013, №5, Т. 59. – с. 36-41.

5. Дедов И. И., Кривко А. А., Ремизов О. В., Солдатова Т. В., Лейтес Ю. Г., Кузнецов Н. С., Трошина Е. А. Современные методы топической диагностики инсулином // Проблемы эндокринологии. - 2014., №1, Т.60. - с. 4-8.

6. Кривко А. А., Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Кузнецов Н. С., Трошина Е. А. Катамнез пациентов и отдаленные результаты лечения инсулиномы // Материалы II Всероссийского конгресса с участием стран СНГ "Инновационные технологии в эндокринологии" - РФ, Москва, 25-28 мая 2014 – с.441.

7. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Кривко А. А., Кузнецов Н. С., Трошина Е. А. Отдаленные результаты хирургического лечения инсулиномы // Ожирение и метаболизм.- 2014.№3(40).-с. 18-23.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 100 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4-х глав, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 17 отечественных и 120 зарубежных источников, приложения. Работа иллюстрирована 19 таблицами, 8 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОДХОДАХ, ПРИМЕНЯЕМОЙ ТАКТИКЕ И ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ ЛЕЧЕНИЯ ИНСУЛИНОМЫ

Инсулинома – это нейроэндокринная опухоль, в 95-99% случаев локализуемая в поджелудочной железе (ПЖ), секретирующая инсулин. Инсулиномы достаточно редкие опухоли, выявляющиеся с частотой 1-3 случая на 1 000 000 населения в год, но среди всех гормонально-активных опухолей ПЖ на их долю приходится 70-75% [16,36,64,65,81,95,100,129]. Приблизительно 10% инсулином мультицентричны и 5% ассоциированы с синдромом МЭН 1 [65,71,95,100,104,129,135].

Инсулиномы чаще всего встречаются у больных в возрасте 45-55 лет, однако описаны случаи инсулином у новорожденных и пожилых людей. Женщины заболевают в 2 раза чаще мужчин [116].

Инсулиномы локализуются с одинаковой частотой во всех отделах ПЖ. Внепанкреатические инсулиномы, которые могут локализоваться в желудке, двенадцатиперстной, тощей, подвздошной, поперечной ободочной кишке, малом сальнике, желчном пузыре, воротах селезенки, а в исключительных случаях — в легких, щитовидной железе или надпочечниках, обнаруживают крайне редко [8,9,11]. Размеры инсулином варьируют от 0,2 до 10 см в диаметре и более, но большинство инсулином имеют небольшие размеры. В 70% случаев их диаметр не превышает 1,5 см, чем и обусловлены трудности топической диагностики. Как правило, эта опухоль одиночная (солитарная), а множественные поражения выявляются не более чем у 15% больных. Более 90–95% инсулином доброкачественны на момент их выявления и 95–100% могут быть излечены хирургическим путем

[64,65,86,95,100,129,135]. Злокачественные инсулиномы встречаются в 5-10% случаев [120]. Менее 10% пациентов со злокачественными инсулиномами имеют метастазы в печени, и их средняя выживаемость составляет не более 2 лет [65,91,129].

Прямой зависимости между размером опухоли и выраженностью клинической картины заболевания не выявлено. Злокачественными чаще бывают большие опухоли, диаметром более 3 см, а при диаметре более 6 см инсулиномы в подавляющем числе случаев (более 90%) злокачественны [40,73]. Однако описаны и доброкачественные опухоли диаметром более 15 см. В последние годы в литературе приводятся данные о более частом выявлении злокачественных инсулином (более 15%) [48], что объясняется использованием более совершенных методов диагностики и активным скринингом.

Макроскопически инсулиномы обычно хорошо отграничены от окружающей ткани и инкапсулированы. Консистенция их варьирует от плотной до мягкой, цвет — от серо-белого до пестро-красного и темно-красного. Экстрапанкреатические опухоли красного цвета и мягкой консистенции могут быть ошибочно приняты за добавочную селезенку.

При микроскопическом исследовании инсулиномы отличаются большим разнообразием строения, включая все типы гистологических структур, что не дает возможности поставить диагноз инсулинпродуцирующей опухоли на основании рутинного патоморфологического исследования. В пределах одной опухоли можно обнаружить участки солидного, альвеолярного, трабекулярного, ациноподобного, аденомоподобного строения [4,6,7]. В то же время почти во всех случаях преобладает какой-нибудь один гистологический тип, чаще всего трабекулярный, солидный и альвеолярно-солидный [115]. По данным Н.М. Кузина и А. В. Егорова (2001) по преобладающим гистологическим структурам 33,8% инсулином имели преимущественно солидное, 28,8% — трабекулярное, 15,4% — альвеолярное и по 5% — железистое и смешанное строение. В 64% опухолей преобладала парен-

хима, в 15% — строма и в 22% — в равной степени были представлены оба компонента [11].

Более чем в половине опухолей значительно развита фиброзная, часто гиалинизированная строма, иногда с участками кальцификации. В 70% случаев опухоль формирует капсулу, часто она неполная, что тем не менее не может рассматриваться как признак инвазии [121]. Хорошо сформированная капсула обычно встречается при крупных опухолях, а большинство мелких инсулином ее не имеют.

Инсулиномы без признаков инвазии капсулы, но с увеличением плотности ядер и ядерно-цитоплазматического отношения, умеренной клеточной атипией, числом митозов 2-5 на 10 репрезентативных полей зрения, 2-5 % клеток, меченных маркером пролиферации Ki67 следует считать «пограничными» опухолями (с неопределенным потенциалом злокачественности), особенно если их размеры больше 2 см. Опухоли размером 3 см, с 5 митозами и более на 10 репрезентативных полей зрения, содержащие более 5% клеток, меченных Ki67, скорее всего злокачественные и должны быть тщательно исследованы на наличие локальной инвазии сосудов, периневральных пространств или метастазов.

Клинические проявления опухоли обусловлены ее гормональной активностью [64,65,95,129]. У больных с инсулиномами повышенная секреция инсулина обусловлена не только избыточным его синтезом опухолью, но и нарушением регуляции секреторной функции  $\beta$ -клеток, не прекращающих высвобождать инсулин при низкой концентрации глюкозы в крови. Гиперинсулинизм приводит к повышенной утилизации гликогена в печени и мышцах. В результате этого в кровь поступает недостаточное количество глюкозы. Недостаточное снабжение головного мозга углеводами не обеспечивает его энергетические затраты, как следствие приводит к когнитивным нарушениям, является причиной возбуждения симпатической нервной системы и увеличения содержания в крови катехоламинов, что клинически проявляется слабостью, потливостью, тахикардией, чувством

тревоги, возбудимостью, тремором конечностей [64,65,81,95,129]. Замедление окислительных процессов и нарушение в результате гипогликемии всех видов обмена веществ в головном мозге способствуют потере нормального тонуса стенок сосудов, что в сочетании с увеличенным притоком крови к мозгу вследствие спазма периферических сосудов ведет к отеку мозга, а также к развитию атрофических и дегенеративных процессов в нем.

В итоге, гипогликемические симптомы могут быть сгруппированы в две группы. Первая группа симптомов, как результат нейрогликопении включает в себя головную боль, двоение в глазах, расплывчатость зрительных контуров, дезориентацию, головокружение, поведенческие отклонения, спутанность сознания, амнезию и, редко, кому. Вторая группа симптомов - результат расстройств вегетативной системы, и включает в себя потливость, слабость, голод, тремор, тошноту, ощущение жара, страха, дрожи во всем теле [3,64,65,91,129]

Так как симптоматика инсулиномы неспецифична, необходима дифференциальная диагностика [90,95,106,118].

Фундаментом диагностики инсулиномы является триада Уиппла [65], которая включает:

- развитие приступов спонтанной гипогликемии натощак или после физической нагрузки вплоть до потери сознания;
- снижение во время приступа содержания глюкозы крови (ниже 2,2 ммоль/л);
- быстрое купирование приступа внутривенным введением глюкозы или ее пероральным приемом.

Все перечисленные симптомы в различных комбинациях встречаются у больных в 25-90% случаев. Вначале они носят интермиттирующий характер, но с течением времени гипогликемические состояния становятся ежедневными и промежутки между приемами пищи или парентеральным введением глюкозы сокращаются до 2-3 ч. Примерно у 70% пациентов с инсулиномой наблюдается увели-

чение массы тела, вплоть до выраженного ожирения, что обусловлено постоянным чувством голода и необходимостью частого приема пищи.

Довольно часто клинические проявления функциональной активности инсулина позволяют предположить нервно-психическое или сердечно-сосудистое заболевание, а больные в течение длительного времени обследуются и лечатся у терапевтов или в психоневрологических стационарах.

Неясная клиническая картина и недостаточная осведомленность многих клиницистов о симптомах этой болезни приводят к тому, что средняя продолжительность заболевания от появления первых его симптомов до постановки правильного диагноза составляет 3-4 года, а в некоторых случаях растягивается до 10 лет. В течение первого года заболевания инсулиномы диагностируют менее чем в 10% случаев [64,65,81,91,95,100,129].

Так, по данным Н.М. Кузина и А. В. Егорова (2001) при обследовании 138 больных с инсулиномой чаще всего отмечались снижение памяти - у 92,5% пациентов, потеря сознания во время приступов гипогликемии — у 86,7%, постоянное чувство голода — у 66,7%, неврологическая симптоматика во время приступов гипогликемии — в 30,8% наблюдений. Постоянное чувство голода и необходимость частого приема пищи у 47,8% больных привели к развитию ожирения. Учитывая разнообразную клиническую картину и трудности в диагностике, правильный диагноз в течение года после появления первых признаков болезни был поставлен лишь у 9,4% больных. В среднем время от появления первых симптомов до определения органического характера гиперинсулинизма составляет  $4,63 \pm 2,05$  года [11].

В любом случае клиническая симптоматика инсулиномы должна быть лабораторно подтверждена, для чего используются следующие шесть критериев:

1. документированное снижение уровня глюкозы в плазме  $\leq 2,2$  ммоль\л ( $\leq 40$  мг\дл);

2. сопутствующий гипогликемии уровень инсулина  $\geq 6$   $\mu\text{Ед/мл}$  ( $\geq 36$   $\text{пмоль/л}$ );
3. уровень С-пептида  $\geq 200$   $\text{пмоль/л}$ ;
4. уровень проинсулина  $\geq 5$   $\text{пмоль/л}$ ;
5. уровень  $\beta$ -гидроксибутирата  $\leq 2.7$   $\text{ммоль/л}$ ;
6. отсутствие сульфонилмочевины (ее метаболитов) в плазме и/или моче.

Тест с 72-часовым голоданием является классическим «золотым стандартом» диагностики инсулиномы; хотя некоторые исследователи считают адекватным тест с 48-часовым голоданием [30,64,65,66,81,91,95,100,102,129,133]. Данная проба основана на том, что у людей с гиперфункцией инсулярного аппарата при прекращении поступления углеводов с пищей развивается гипогликемия. При исследовании пациенту разрешают пить только воду. Определение уровня глюкозы в крови проводят вначале через 3 ч после последнего приема пищи, а впоследствии, по мере снижения уровня глюкозы в крови, интервалы между ее исследованием сокращаются до 0,5-1 ч. Развитие гипогликемической симптоматики со снижением уровня глюкозы менее 2,2  $\text{ммоль/л}$ , которая купируется после введения раствора глюкозы, свидетельствует об органическом характере гиперинсулинизма. У 75% больных с инсулиномой проба с голоданием положительна в течение первых 24 ч. Когда при голодании появляются клинические проявления гипогликемии и уровень глюкозы в плазме определяется менее 2,2  $\text{ммоль/л}$  ( $< 40$   $\text{мг/дл}$ ), в этот момент производится забор крови на инсулин, проинсулин и С-пептид. Отсутствие достаточной супрессии инсулина при наличии гипогликемии доказывает наличие автономной гиперпродукции инсулина [30,64,65,66,81,91,95,100,102,129,132,133]. Показатели С-пептида в крови имеют важное диагностическое значение для дифференциации истинной гипогликемии и индуцированной введением экзогенного инсулина, так как препараты экзогенного инсулина не содержат С-пептид [13].



У пациентов с гипогликемиями в диагностике инсулиномы также используют индекс инсулин/глюкоза ( $\mu\text{Ед/мл/мг\%}$ ). В норме он меньше 0,4, а достоверным в плане диагностики инсулиномы является его повышение более 1,0 [119].

Синдром МЭН 1 должен быть заподозрен у больных с инсулиномами в случае [71]:

- собственных или семейных иных эндокринопатий, особенно при гиперпаратиреозе;
- при сопутствующей гастриноме или других панкреатических новообразованиях, имеющих одновременно или развившихся со временем;
- при наличии нефункционирующих панкреатических новообразований;
- при множественных инсулиномах или при рецидиве опухоли после хирургического лечения.

При наличии в семье больных МЭН 1 выявление у пациента подозрительных в этом отношении клинических и лабораторных данных значительно увеличивает риск МЭН 1, в этих случаях показано выполнение генетического тестирования. Генетический анализ при МЭН 1 должен включать секвенирование полных генов и их сопредельных участков [38,71,123].

Так как инсулиномы почти всегда локализуются в ПЖ (1/3 головка – 1/3 тело – 1/3 хвост) и, как правило, имеют небольшие размеры (82% - до 2 см, 47% - до 1 см), их топическая диагностика затруднена [64,65,91,95,100,129]. Поразительно широкий разброс данных топической диагностики между различными медицинскими центрами, что очевидно, зависит от экспертного уровня специалистов и возможностей оборудования. До сих пор нет метода топической диагностики со 100% эффективностью. Любой предлагаемый топический алгоритм будет зависеть от стоимости, чувствительности метода, диагностических возможностей лечебного учреждения и экспертного уровня специалистов [65].

В ранних исследованиях продемонстрировано, что традиционно применяемые такие методы визуализации очаговых образований ПЖ, как компьютерная томография (КТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ), позволяют выявить инсулиному не более чем в 50% случаев, а при ее размере менее 1,0 см чувствительность методик снижается еще почти в 2 раза [88]. Так, по данным Морозова Ю. А. (1998) чувствительность УЗИ составляет 33,8%, а КТ – 22,5% [14]. В исследовании Svab J. и соавт. (2001), включившем 60 пациентов с инсулиномами, оперированных в период с 1998 по 2000 гг. чувствительность УЗИ составила 23%, а КТ всего 4% [122]. В исследовании Machado M.C. и соавт. (2001 г.) чувствительность трансабдоминального УЗИ составила 30%, а КТ - 25% [88].

По данным последних проспективных исследований чувствительность УЗИ и КТ выше и составляет 30-80% [57,58,70,95,100]. При этом КТ и УЗИ, как правило, могут эффективно выявлять метастазы в печени [64,65,114,129,135]. Так, Chung J.C. и соавт. (2006 г.) в своем 10-летнем исследовании, включившем 20 пациентов с инсулиномами, продемонстрировали высокую чувствительность как УЗИ, так и КТ, составившую 81,8% и 73,7%, соответственно [42].

На УЗИ сканограммах инсулиномы, как правило, имеют четкий контур, округлую или овальную форму, неоднородную гипоехогенную структуру, без выраженной капсулы. На компьютерных томограммах инсулинома представляет собой образование с четкими границами, деформирующее контуры ПЖ, повышенной плотности в сравнении с окружающей тканью железы.

По данным отечественных исследователей УЗИ дает возможность локализовать в среднем около 25-40% инсулином, а КТ — 30-50%, но УЗИ является более экономичным методом диагностики, исключая лучевую нагрузку на пациента. Так, в исследовании Н.М. Кузина и А. В. Егорова (2001) чувствительность УЗИ составила 34,3% (выявлено 34 из 99 инсулином), а специфичность метода - 41,7% [11]. Чувствительность УЗИ снижалась при локализации инсулиномы в головке и хвосте железы соответственно до 26,4 и 26,2%, в то время как

при локализации опухоли в теле ее удавалось выявить в 50,4% случаев. По мнению авторов, это связано с затруднением осмотра данных отделов органа: в первом случае из-за наложения петли двенадцатиперстной кишки с воздухом и жидкостью, а во втором — близким прилежанием селезенки и селезеночного угла ободочной кишки. Избыточная масса тела также затрудняла диагностику и позволяла определить опухоль в 25,2% при 41,3% у пациентов с нормальной массой тела. В 2,5 раза чаще диагностировали поверхностно расположенные инсулиномы (51,3%), так как нередко экзогенность опухоли мало отличается от таковой окружающей ткани ПЖ, хотя ряд клиницистов приводят сведения о лучшей выявляемости инсулином, расположенных в толще паренхимы железы [88]. Существенное влияние на чувствительность оказывали размеры новообразования: при размере инсулиномы более 2 см она составила 58,6%; от 1 до 2 см - 30,3%; менее 1 см — 20,4% [11].

Чувствительность КТ в этом исследовании была ниже, чем УЗИ, и составила 27,7% (специфичность 34,8%). КТ являлась более информативной при опухолях размером более 2 см (42%) и расположенных на поверхности железы (34,2%). Инсулиномы до 2 см в диаметре, которые располагались в глубине ткани ПЖ, выявлялись соответственно в 21,8 и 24,5% случаев. Избыточная масса тела и расположение новообразования в различных частях органа достоверно не влияли на чувствительность методики, хотя опухоли, локализующиеся в головке, определялись в 32,7%, а в хвосте железы — в 21,4% [11]. Аналогичные результаты были получены и другими исследователями [36,88].

Кроме представленных выше методов, в последние годы для определения локализации инсулином стали широко применять мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭндоУЗИ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). В первые годы их применения информативность этих способов исследования не превышала 75%, однако с течением времени стало возможным выявлять до 90% опухолей [111,136].

МСКТ поджелудочной железы проводится с внутривенным контрастированием. Так как инсулиномы это гиперваскуляризированные образования, они достаточно хорошо визуализируются как в артериальную, так и в венозную фазы. На сканограмме опухоль представляет собой гиперденное образование с четкими контурами. Чувствительность этого метода для инсулинпродуцирующих опухолей составляет примерно 80% [12,15,65]. Однако по данным Botella Carretero J.I. и соавт. (2002 г.) чувствительность МСКТ является более высокой и достигает 100% [35].

Установлено, что ЭндоУЗИ эффективно в диагностике инсулином, тем не менее возможности метода в выявлении небольших дуоденальных опухолей противоречивы [8, 15, 49, 110–112, 125]. Так, в исследовании Machado M.C. и соавт. (2001 г.) чувствительность ЭндоУЗИ составляла 27% [88]. В более поздней работе Gouya H., и соавт. (2003 г.), включившей 32 пациентов с инсулиномой, чувствительность ЭндоУЗИ являлась более высокой и составила 93,8% [62]. В целом, чувствительность ЭндоУЗИ в выявлении инсулином ПЖ по данным мировой литературы колеблется от 72 до 94% [19,72].

Это исследование является методом выбора при отсутствии информации при применении не инвазивных методов диагностики [65,98,105,129]. В исследовании Ardengh J.C. и соавт. (2000 г.), включившем 12 пациентов с инсулиномой, в целом чувствительность ЭндоУЗИ составила 83,3% [23]. При этом опухоли, локализовавшиеся в головке и теле ПЖ, были обнаружены у всех пациентов, но те, что локализовались в хвосте, выявлялись только в 50% случаев. Более позднее исследование этого автора, проведенное на большем клиническом материале (30 пациентов) продемонстрировало аналогичные результаты: общая чувствительность ЭндоУЗИ составила 86,6%, чувствительность в отношении опухолей головки и тела ПЖ - 100% и в отношении опухолей хвоста – 55,5% [24]. Метод так же может использоваться при диагностике инсулином у пациентов с МЭН1 [70,71,124,127].

МРТ в диагностике инсулиномы не получила широкого распространения. Это связано с невысокой чувствительностью этого метода исследования при его высокой стоимости. Поэтому МРТ обычно считается второй линией визуализации опухолей. Кроме того, применение этого метода ограничивают артефакты, связанные с движением и дыханием пациента. Следовательно, в настоящее время МРТ применяют как «дополнительный» метод диагностики, после не информативной диагностики с использованием УЗИ и МСКТ [17]. МРТ также может быть использовано у пациентов с аллергической реакцией на йодсодержащие контрасты, у больных с почечной недостаточностью, и в случаях, когда требуется исследование с низкой лучевой нагрузкой. При этом по данным разных исследователей чувствительность МРТ составляет 55-90% [17]. Однако, существуют исследования, демонстрирующие большую специфичность МРТ, нежели чем МСКТ (98% против 89%) [45].

В норме паренхима ПЖ и большинство панкреатических опухолей содержат высокие концентрации водорастворимого белка и протонов водорода, и относительно паренхимы органа большинство инсулином имеют большую интенсивность сигнала в T2 взвешенных изображениях и более низкую интенсивность сигнала в T1 взвешенных изображениях. Таким образом, из-за контрастности окружающих тканей при использовании МРТ с высоким разрешением существует возможность выявления мелких не деформирующих контур ПЖ опухолей. Необходимо отметить, что диагностические возможности МРТ значительно снижаются при необходимости выявить локализацию множественных инсулином [45].

Помимо вышеописанных методов исследования в топической диагностике инсулином так же может быть применен артериально стимулированный забор крови (АЗСК). АЗСК выполняется одновременно с проведением селективной ангиографии поджелудочной железы (контраст поочередно вводится в гастродуоденальную, селезеночную, верхнюю брыжеечную артерии). Метод основан на повышении уровня инсулина в периферической крови в ответ на внутриартериаль-

ное введение глюконата кальция. Достоверным в плане определения места расположения инсулиномы считается повышение уровня иммунореактивного инсулина после стимуляции соответствующей зоны поджелудочной железы, более чем в два раза в сравнении с его уровнем до введения кальция. По данным ряда авторов чувствительность метода довольно велика и колеблется от 88 до 100% соответственно [11,26]. Трудности в интерпретации результатов, полученных при помощи АСЗК, связаны с особенностями кровоснабжения опухоли из бассейнов двух артерий, а также с низкой гормональной активностью образования. Размер опухоли не оказывает влияния на диагностические возможности метода [26]. Технические сложности, связанные с ангиографией и сопоставимая с другими методиками диагностическая ценность заставляют клиницистов в основном прибегать к другим, наиболее доступным методам диагностики. Однако необходимо обратить внимание на возможности АСЗК в диагностике микроаденоматоза и гиперплазии эндокринных клеток ПЖ, при которых выделить зону поражения ПЖ при помощи распространенных методов довольно затруднительно [11].

К сожалению, весь комплекс предоперационного обследования позволяет только с той или иной степенью достоверности судить о расположении инсулиномы, что, несомненно, значительно облегчает задачу поиска опухоли во время хирургического вмешательства. Но даже неудача дооперационного обследования при несомненной уверенности в органическом характере гиперинсулинизма не должна являться основанием для отказа от операции, во время которой и проводится окончательная ревизия, поиск опухоли и решается вопрос о целесообразности и объеме оперативного вмешательства. Более того, некоторые авторы даже рекомендуют не использовать в дооперационном периоде дорогостоящие инструментальные методы исследования, если органическая природа гипогликемии подтверждается лабораторными тестами [34,88].

Крайне важным для проведения полноценной интраоперационной ревизии и в последующем выполнения адекватной операции является вопрос об опера-

тивном доступе. При операциях на ПЖ, в том числе и при инсулиномах, в настоящее время чаще отдается предпочтение срединной лапаротомии как менее травматичной, но позволяющей в полном объеме произвести ревизию всей брюшной полости [11]. По данным отечественных исследователей в различные периоды времени чувствительность пальпаторной ревизии ПЖ колебалась от 84 до 94% и в среднем составила 86,5% [11]. Сложности при пальпаторном определении опухоли обуславливаются ее малыми размерами, близким расположением крупных сосудов, а также изменением ткани ПЖ вследствие хронического панкреатита.

Интраоперационное УЗИ (ИОУЗИ) необходимо для точного определения локализации опухоли и коррекции хирургической тактики. ИОУЗИ должно быть рутинно использовано при оценке и выявлении панкреатических изменений [18,65,70,97,103]. Это исследование, применяемое в последние годы, позволяет выявить инсулиному в 95-100% случаев [36,88,109]. Этот метод помогает не только определить расположение опухоли, но и выбрать оптимальный метод операции и доступ к опухоли при ее энуклеации. В исследовании Н.М. Кузина и А. В. Егорова (2001) при интраоперационной ревизии ИОУЗИ было произведено 55 пациентам, и это дало возможность во всех случаях либо выявить, либо исключить инсулиному [11]. Чувствительность ИОУЗИ составила 100%, а специфичность — 98,7%.

Исследование проводится после широкого вскрытия сальниковой сумки, проведения визуальной и пальпаторной ревизии ПЖ. Для лучшей визуализации образований поджелудочной железы в верхний этаж брюшной полости возможно ввести до 400 мл изотонического раствора хлорида натрия и осмотреть железу через слой жидкости, что значительно повышает акустическую проводимость и разрешающую способность метода. В завершение исследования осматривается ткань печени и забрюшинные лимфатические узлы. При ИОУЗИ для инсулином

характерно наличие округлого гипоэхогенного образования, выявляемого в двух проекциях, четко ограниченного от окружающей ткани железы [5].

При топической диагностике образований ПЖ ИОУЗИ применяется не обособленно, а в сочетании с визуальной и пальпаторной оценкой состояния этого органа, так как полноценное проведение ИОУЗИ возможно только после мобилизации ПЖ и в сочетании с ее пальпацией. Это делается с целью исключения возможной множественной локализации инсулином, определения расстояния от передней и задней поверхности ПЖ до новообразования и его пространственного соотношения с селезеночными сосудами и главным панкреатическим протоком, что позволяет выбрать наиболее безопасный доступ к опухоли при ее энуклеации и избежать тяжелых осложнений в послеоперационном периоде [5]. Наибольшие трудности при выполнении ИОУЗИ отмечаются при локализации инсулином в головке и крючковидном отростке поджелудочной железы [88,109]. Дополнительно к ИОУЗИ могут выполняться интраоперационное определение уровня инсулина и срочное гистологическое исследование [59].

По данным Goh В.К. и соавт. (2009 г.) в исследовании, проводившемся с 1990 по 2008 гг. и включившем 17 пациентов с инсулиномами, прошедших оперативное лечение, 88% опухолей были выявлены интраоперационно при помощи ИОУЗИ и интраоперационной пальпации. Ни одному из пациентов не потребовалась слепая резекция ПЖ или реоперация из-за сложностей в топической локализации инсулиномы [61].

В исследовании Jyotsna V. P. и соавт. (2006 г.), включившем анализ клинических случаев 31 пациента (средний возраст 38,4 года, 16 мужчин) с инсулиномами за 13 летний период (1992-2005 гг.), чувствительность пальпации ПЖ и ИОУЗИ составили 76% и 92%, соответственно [74].

Andronesi D., и соавт. (2009) в своем исследовании, проводившемся с 1986 по 2009 г. и включившем 16 пациентов с инсулиномами, продемонстрировали еще большую чувствительность этих методов. Так, чувствительность ИОУЗИ как



единственного метода диагностики составила 93%, а комбинация ИОУЗИ и интраоперационной пальпации ПЖ хирургом достигала 100% [21]. Данные Machado M.C. и соавт. (2001) схожи - интраоперационная пальпация локализовала опухоли в 98,2% случаев, а в сочетании с ИОУЗИ все образования были выявлены [88].

Чувствительность различных методов диагностики инсулином в зависимости от их локализации и размеров по данным А. В. Егорова (1997 г.) [5] представлена в таблице 1.

**Таблица 1. Чувствительность различных методов диагностики инсулином в зависимости от их локализации и размеров (%).**

Метод исследования	Локализация опухоли			Размеры опухоли			Всего
	головка	тело	хвост	до 1,0 см	1,0-2,0 см	более 2,0 см	
<b>УЗИ</b>	16,7	50,0	23,0	10,0	21,4	53,8	29,7
<b>КТ</b>	30,7	25,0	20,0	22,2	18,7	40,0	25,7
<b>Интраоперационная пальпация</b>	91,7	83,3	84,6	80,0	85,7	92,3	86,5
<b>ИОУЗИ</b>	100	100	100	100	100	100	100

Учитывая очень высокую чувствительность ИОУЗИ, в зарубежной литературе встречается точка зрения о том, что дооперационная топическая диагностика является бессмысленной. Этому мнения придерживается Bottger T. (2001 г.), который объясняет свою позицию тем, что одиночные инсулиномы являются причиной гиперинсулинизма в 80-90% случаев, интраоперационно 87,5% этих опухолей пальпируется, 83% выявляется при помощи ИОУЗИ. А в комбинации обоих методов возможно достичь 97% чувствительности в отношении одиночных

инсулином. Однако автор считает такую тактику возможной только при условии, что отсутствует синдром МЭН1 [33].

Так, по данным Васильева И. В. (2006) чувствительность используемых методов топической диагностики отличается в зависимости от наличия единичной инсулиномы или синдрома МЭН1, и является более низкой при этом синдроме [2].

После установления органической природы заболевания и визуализации опухоли при ведении больных с инсулиномой возникает вопрос выбора метода лечения. Единственным методом радикального лечения инсулиномы является хирургический. Так как инсулинома отличается низкой частотой злокачественности, отмечается высокая частота излечения (около 90%) [49,64,65,91,95, 129,135]. При этом число послеоперационных осложнений колеблется от 25 до 70%, а летальность от 1,9 до 12% [108,120].

Поскольку подавляющее большинство пациентов с инсулиномой излечиваются хирургически, медикаментозное лечение используется в предоперационном периоде для контроля гликемии, а также у неоперабельных пациентов с распространенными метастазами или при отказе больного от операции [64,65,91,129,135].

Предоперационным пациентам, неоперабельным больным, кроме частого дробного питания и внутривенного введения глюкозы необходима лекарственная поддержка для контроля гликемии, например, diazoxid. Препарат назначается в дозе 50-300 мг\день с возможным увеличением дозы до 600 мг\день [64,65,95,129]. Побочными эффектами являются отеки, повышение веса, почечная недостаточность и гирсутизм. В новейших исследованиях на небольшом числе наблюдений злокачественных инсулином продемонстрирована эффективность ингибиторов mTOR-киназы (эверолимус, рапамицин) в контроле секреции инсулина и гипогликемии [37,81,82,95,101].

В борьбе с гипогликемией также возможно использовать глюкокортикоиды. Гипергликемизирующий эффект глюкокортикоидов достигается за счет контринсулярного действия. Начальная суточная доза препарата должна быть эквивалентна 15-20 мг преднизона; при необходимости дозу увеличивают [11].

При хирургическом лечении инсулиномы используются разные типы операций, таблица 2.

**Таблица 2. Операции при инсулиноме.**

<b>Тип операции</b>	<b>Выбор операции</b>	<b>Послеоперационные осложнения</b>	<b>Литературные ссылки</b>
<b>Энуклеация</b>	<b>Операция выбора</b>	<b>25-60%</b>	<b>36, 88, 99, 49,53,68,112,135</b>
<b>Дистальная резекция ПЖ</b>	<b>Расположение опухоли в глубине ткани тела и хвоста органа, ее близость к сосудам и вирсунгову протоку, злокачественная инсулинома</b>	<b>40-70%</b>	<b>18,27,47,52,49,53, 68,70,71,80,81,87, 96,98, 126,135</b>
<b>Панкреатодуоденальная резекция</b>	<b>Локализации новообразования в глубине ткани головки и особенно крючковидного отростка ПЖ, злокачественная инсулинома</b>	<b>50-75%</b>	<b>18,27,47,52,53, 60,70,71,81,87,96, 98,126</b>

Все удаленные инсулиномы в обязательном порядке должны подвергаться макро- и микроскопическому исследованию [32,76-79,113]. Проводится определение митотического индекса и индекса пролиферации Ki67 с целью оценки злокачественности. Однозначно судить о злокачественности процесса можно только на основании морфологически доказанных отдаленных метастазов или про-

растания опухоли в соседние ткани и органы, так как срочное гистологическое исследование в большинстве случаев не является информативным. Удалять новообразование необходимо и при наличии отдаленных метастазов в печень и регионарные лимфатические узлы. В этом случае, даже если не представляется возможным удалить все метастазы из печени, у пациентов наступает значительное улучшение состояния после удаления только первичного опухолевого очага. В последние годы после удаления опухоли и при наличии метастазов в печень с успехом стали выполнять их артериальную эмболизацию, нередко в сочетании со склеротерапией 96% спиртом под контролем УЗИ [29,67]. Применение активной хирургической тактики позволяет не только продлить жизнь пациентов, но и значительно повысить ее качество в сравнении с больными, получающими только химио- и симптоматическую терапию.

В случае, когда инсулинома не найдена ни пред- ни интраоперационно – «слепая» резекция не рекомендована [18,27,47,52,55,70,71,81,87,96,98,126].

В послеоперационном периоде почти у половины больных с инсулиномой отмечаются осложнения, а летальность в среднем достигает 3-10% [36,116]. В отечественной литературе приводится более высокая частота осложнений в послеоперационном периоде (25-77%) как после выполнения дистальной резекции поджелудочной железы, так и после энуклеации опухоли [10].

Зарубежные авторы приводят более низкие цифры послеоперационных осложнений (16-37%) и послеоперационной летальности (0-6%), хотя имеются и сообщения о послеоперационной летальности, достигающей 11-12% [36, 99, 116]. Результаты зарубежных исследований по летальности представлены в таблице 3.

**Таблица 3. Исследования летальности пациентов.**

	N	Летальный исход
M. Bergenfeldt; F. Moesgaard; F. Burcharth, 2006 [28]	20	1 (5%)
Campusano M. Fernandez; C. Fernandez del Castillo Ancira, et al, 1989 [54]	18	1 (5,5%)
T. Bottger, Zentralbl Chir, 2001 [33]	-	2%
F.Ticmeanu, S. Simion, et al , 2001 [125]	18	3 (16,6%)
A. Popovici, A. Petca, et al, 1997 [110]	16	2 (12,5%)
F. Menegaux, G. Schmitt, et al, 1993 [94]	30	1 (3,3%)
Chung-Yau Lo, King-Yin Lam, et al, 1997 [85]	27	1 (3,7%)
G.Q. Phan, C.J. Yeo, et al, 1998 [108]	125	3 (2,4%)
S Varshney, C.D. Johnson, 2000 [130]	11	2 (18,1%)
G.Q. Phan, C.J. Yeo, et al, 1997 [107]	50	1 (2%)
C.Y. Lo, J.A. van Heerden, et al, 1996 [84]	64	1 (1,5%)
J.A. Madura, O.W. Cummings, et al 1997 [89]	44	1 (2,2%)

Послеоперационные осложнения приводят к необходимости у 6,4-8% пациентов прибегать к релапаротомии [36, 88, 116]. I. Norton и соавт. сообщают о 17% случаев релапаротомии в связи с послеоперационным панкреонекрозом [99]. При повторных оперативных вмешательствах результаты получены значительно хуже, летальность при этом выше в 2-3 раза [88, 99].

В структуре послеоперационных осложнений основное место занимают различные формы деструктивного панкреатита, нередко с исходом в абсцесс брюшной полости или забрюшинной клетчатки, наружный панкреатический свищ, псевдокиста ПЖ и перитонит. К снижению частоты послеоперационных осложнений в 1,5-2 раза, по мнению целого ряда хирургов, приводят точная дооперационная топоческая диагностика опухоли, применение в ходе интраопера-

ционной ревизии ИОУЗИ и проведение профилактики послеоперационного панкреатита, а также более широкое внедрение дистальных резекций ПЖ [36,88].

М. Rothmund и соавт. (1990 г.) на основании статистики, включающей 419 операций, приводит данные о 31,5% послеоперационных осложнений [116]. Из них деструктивный панкреатит — 18,2%, панкреатический свищ — 34,1%, абсцесс брюшной полости — 9,8%, псевдокиста поджелудочной железы — 3%, перитонит — 6,1%, внутрибрюшное кровотечение — 5,3%, нагноение послеоперационной раны — 9,1% и прочие — 14,4%.

В исследовании Zhao Y. P., и соавт. (2010 г.), включившем 292 пациента, которым было проведено 320 операций (энуклеация являлась операцией выбора) свищи ПЖ так же являлись наиболее частыми осложнениями — 14,4% [135]. Это подтверждается и данными Apodaca-Torrez F.R. и соавт. (2006 г.), которые наблюдали развитие свищей ПЖ при обследовании 20 человек, прооперированных с 1986 по 2004 гг. При этом летальных исходов не отмечалось [22].

При резекции ПЖ течение ближайшего послеоперационного периода зависит от объема удаляемого органа. Так, при резекции только хвоста ПЖ послеоперационные осложнения встречались у 20,7 % пациентов, а при прохождении линии резекции в области перешейка или субтотальной резекции у 50,0% оперированных. Такое различие в частоте послеоперационных осложнений объясняется большим объемом вмешательства и мобилизации ПЖ при ее обширной резекции [11]. Так, Phan G.Q., и соавт. (1997 г.) в своем ретроспективном исследовании, включившем 50 пациентов в возрасте  $52 \pm 2$  лет, после проведенной панкреатодуоденальной резекции за период с 1962 по 1996 гг. демонстрируют следующую частоту послеоперационных осложнений и исходов: 24% - панкреатические свищи, 8% - билиарные свищи, летальные исходы - 2%. Выживаемость через 2, 5 и 7 лет составила 81%, 73% и 65% соответственно. 5 летняя выживаемость у пациентов с доброкачественными опухолями являлась более высокой (94%) по сравнению со злокачественными (61%;  $p = 0,03$ ) [107].

Несколько меньшая частота осложнений отмечается у пациентов, которые были оперированы в последние несколько лет, что объясняется более точной до-операционной топической диагностикой инсулином, во всех случаях применением в ходе интраоперационной ревизии ИОУЗИ, и у значительной части пациентов применением схем профилактики послеоперационного панкреатита.

Основной причиной летальных исходов являются осложненные формы деструктивного панкреатита, с которыми не удастся справиться всеми доступными способами лечения. Тяжелые формы панкреатита наблюдались у всех пациентов, умерших в раннем послеоперационном периоде [5, 11].

Осложняют прогноз послеоперационного течения и приводят к большей летальности следующие факторы: отсутствие точной топической диагностики опухоли до операции, проведение интраоперационной ревизии без применения ИОУЗИ, локализация инсулиномы в глубине ткани железы; сопутствующее выраженное ожирение. Первые два фактора приводят к большей травме ПЖ при ее ревизии и как следствие — к повышению риска возникновения послеоперационного панкреатита. Энуклеация опухоли при ее расположении в глубине ткани железы у части пациентов приводят к повреждению главного панкреатического протока, что также увеличивает частоту деструктивного панкреатита и особенно панкреатических свищей. Выраженное ожирение является не только технической помехой для выполнения операции, но и приводит к развитию массы тяжелых сопутствующих заболеваний, которые осложняют послеоперационную реабилитацию [16].

Высокая частота осложнений отмечается у пациентов с инсулиномой, расположенной в глубине ткани головки железы или крючковидного отростка. После энуклеации опухоли деструктивный панкреатит в этой группе больных выявляется в 70% случаев и даже анатомическая ориентация с помощью ИОУЗИ снижала его частоту только до 57,2% [11].

Хорошим результатом хирургического лечения инсулиномы считается исчезновение симптомов гипогликемии с нормализацией уровней глюкозы и ИРИ в крови. У большинства пациентов нормализуются масса тела, повышаются работоспособность и память. Однако примерно у 10% больных и после операции остаются проявления энцефалопатии той или иной степени тяжести. Это связано с длительно существующей до операции гипогликемией и часто с необратимыми изменениями в клетках коры больших полушарий. Таким образом, чем раньше удастся диагностировать органический гиперинсулинизм, выявить его причину и произвести оперативное вмешательство, тем лучше отдаленные результаты лечения [16].

Контрольное наблюдение осуществляется через 3-6 месяцев после операции при спорадических инсулиномах, затем только при рецидиве симптоматики [75]. При инсулиномах в рамках МЭН1 или при мультицентрических опухолях пациенты после операции должны наблюдаться ежегодно или при рецидиве симптоматики. В этих случаях необходима оценка уровней инсулина, С-пептида и проинсулина [25,65,81,95,129].

В отдаленные сроки после удаления доброкачественных инсулином рецидивы гипогликемии появляются не более чем в 4-7% случаев, причем клинические симптомы заболевания у пациентов, как правило, появляются более чем через 5 лет после первой операции [108, 120]. Гипогликемия в данных случаях не является проявлением истинного рецидива инсулиномы, а связана с появлением новой опухоли, причем нередко локализующейся в другом отделе ПЖ.

Многие хирурги отмечают неплохие результаты при радикальном лечении злокачественных инсулином: 5-летняя выживаемость превышает 50-60% [120]. После паллиативных операций по удалению только основной опухоли и оставлении отдаленных метастазов почти половина больных живут более 3 лет, но качество жизни значительно повышается.



Основными критериями прогноза в этих случаях является злокачественный потенциал опухоли [15]. Критерии оценки злокачественности инсулином для формирования прогноза представлены в таблице 4.

**Таблица 4. Критерии злокачественности эндокринных опухолей поджелудочной железы [15].**

Биологическая характеристика	метастазы	Инвазия соседних тканей	Гистологическая дифференцировка	Размер см	Инвазия сосудов	Ki-67, %
Доброкачественная	-	-	Высокодифференцированная	≤1	-	<2
Доброкачественная или низкой степени злокачественности	-	-	Высокодифференцированная	>2	-/+	<2
Низкой степени злокачественности	+	+	Высокодифференцированная	>3	+	>2
Высокой степени злокачественности	+	+	Низкодифференцированная	любая	+	>30

В исследованиях продемонстрирована высокая эффективность хирургического лечения в отношении устранения нарушений углеводного обмена [11,35, 44,56]. Так, в исследовании Chen X. и соавт. (2002 г.), включившем 74 пациента с инсулиномами было показано, что у 88,5% пациентов гликемия нормализовалась в первые 30 минут после операции, у оставшихся – в течение 2-х часов. 97,3% пациентов перенесли временную гипергликемию, нормализовавшуюся в течение недели [56].

При этом в ретроспективном исследовании, проводившимся на протяжении 15 лет, Botella Carretero J.I., и соавт. (2002 г.) продемонстрировали, что в послеоперационном периоде СД либо НТГ развивались у пациентов с более высокими цифрами гликемии в предоперационном периоде. По мнению авторов, прогно-

стическим фактором развития СД либо НТГ в послеоперационном периоде может являться уровень предоперационной гликемии [35].

В отношении послеоперационных осложнений и исходов, как отечественные, так и зарубежные исследователи демонстрируют схожие результаты [11,44,51,69]. Так, в исследовании Crippa S. и соавт. (2012 г.) включившем 198 пациентов летальных исходов не отмечалось, но в 18% случаев отмечались свищи ПЖ. При этом энуклеации требовали более частых повторных операций по сравнению с резекцией. У 3% пациентов возник рецидив [44].

В другое ретроспективное исследование, было включено 144 пациента, всего было выполнено 172 операции: 122 первичные и 50 повторных. Средний срок послеоперационного наблюдения составил 6 лет. Среди пациентов с доброкачественными инсулиномами и больных без МЭН 1 летальных исходов по причине опухолей ПЖ не отмечалось. 5, 10 и 20 летняя выживаемость для пациентов со злокачественными опухолями составила соответственно 75%, 70% и 65%. Выживаемость в основном определялась злокачественностью опухоли, ее генетической формой (спорадическая или в рамках синдрома МЭН1), возрастом пациента на момент операции и развитием метастазов после первичной операции [51].

В проспективном исследовании Jarufe N.P. и соавт. (2005 г.) из 44 пациентов, перенесших оперативное вмешательство у 31,8% отмечались послеоперационные осложнения, 1 пациент умер интраоперационно. 5 и 10 летняя выживаемость составила 74,4% и 42,5% соответственно [69].

В заключение следует отметить, что при своевременно диагностированной доброкачественной инсулиноме ее прогноз, как для жизни, так и для социальной реабилитации является вполне благоприятным. При злокачественных инсулиномах полноценное хирургическое вмешательство избавляет пациентов от клинических проявлений болезни и позволяет значительно продлить их жизнь. Во всех случаях, в основе эффективного лечения заболевания лежит точная топическая диагностика инсулиномы, которая основывается на применении современных ме-

тодов визуализации. В последние годы с расширением диагностических возможностей МСКТ и УЗИ, а также появлением новых инструментальных методик, таких как ЭндоУЗИ, с целью диагностики инсулином, стало возможным визуализировать опухоли диаметром менее 1 см, что закономерно увеличило количество пациентов с выявленными инсулинпродуцирующими опухолями. Таким образом, представляет интерес изучение чувствительности и специфичности этих методов диагностики в разных клинических ситуациях, а также катамнеза пациентов с инсулинпродуцирующими опухолями, включая отдаленные результаты хирургического лечения.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Планирование и дизайн исследования

Для реализации поставленной цели и задач было проведено исследование, дизайн которого представлен на рисунке 1.

#### 1-й этап исследования



#### 2-й этап исследования



Рисунок 1. Дизайн исследования

Таким образом исследование включило 2 этапа:

1. **Одномоментное сплошное исследование** с целью оценки патогенеза хронического гипогликемического синдрома, направленное на верификацию диагноза, а так же чувствительности разных методов топической диагностики инсулиномы - трансабдоминального ультразвукового исследования (УЗИ), эндоскопического ультразвукового исследования (ЭндоУЗИ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) поджелудочной железы (ПЖ), а так же интраоперационного ультразвукового исследования в сочетании с пальпацией ПЖ (ИО-УЗИ).

Под хроническим гипогликемическим синдромом понималось патологическое состояние, для которого было характерно наличие повторяющихся эпизодов нейрогликопенической симптоматики, а также зарегистрированного уровня глюкозы плазмы крови ниже 2,8 ммоль/л вне зависимости от приемов пищи [3].

За метод «золотого стандарта» принималась совокупность результатов хирургического вмешательства, при котором был верифицирован гистологический тип опухоли, ее локализация и размер. Под чувствительностью мы понимали, как доля истинно положительных результатов среди всех проведенных тестов.

2. **Ретроспективное исследование** с целью изучения катамнеза пациентов с инсулиномой и отдаленных результатов хирургического лечения.

Результаты проведенного исследования сопоставлялись с данными, полученными при обследовании жителей из пяти регионов РФ [1].

Критерии включения и исключения пациентов были едиными для всех исследований и представлены ниже.

Критерии включения:

1. Возраст > 18 лет;
2. Наличие хронического гипогликемического синдрома.

Критерии исключения:

1. Инсулиномы в составе МЭН синдрома.

2. Подозрение на серьезное органическое или психическое заболевание согласно анамнезу и/или клиническому обследованию;
3. Сахарный диабет, пациенты, принимающие сахароснижающие препараты по тем или иным причинам;
4. Опухоли печени настоящие или в анамнезе, острые или хронические заболевания печени;
5. Сепсис, надпочечниковая недостаточность, гипотиреоз, тиреотоксикоз, гиперкортицизм;
6. Рак поджелудочной железы;
7. Пациенты, принимающие препараты: Цибензолин, Гатифлоксацин, Пентамидин, Кинин, Индометацин, Глюкагон;
8. Подозрение на то, что пациент не готов следовать рекомендациям исследователя;
9. Хроническое употребление алкоголя;
10. Одновременное участие в другом клиническом исследовании;
11. Недееспособные субъекты, а также заключенные.

## **2.2. Характеристики выборки больных**

В первый этап исследования были включены пациенты (n=36) с хроническим гипогликемическим синдромом, по поводу которого проводилась 72-часовая проба с голоданием, таблица 5.

**Таблица 5. Характеристика выборки больных с хроническим гипогликемическим синдромом**

<b>Показатель (n=36)</b>	<b>Значение</b>
<b>Пол</b>	25% - мужчины, 75% - женщины
<b>Возраст, лет</b>	40[32;56]
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	28,0[26,5;36,9]
<b>Анамнез заболевания, лет</b>	3[1;5]

По результатам лабораторного обследования 2 пациента были исключены из дальнейшего исследования, так как гипогликемии, отмечавшиеся у этих больных, не были обусловлены эндогенным гиперинсулинизмом. У остальных пациентов был диагностирован органический гиперинсулинизм, обусловленный инсулиномой. При этом у 2-х из них была выявлена множественная инсулинома, а у 32 – единичная. Поскольку основной целью этого этапа исследования было определение чувствительности методов топической диагностики, в статистическую обработку включали данные полученные при обследовании пациентов с единичными опухолями (характеристика выборки этих пациентов представлена в таблице 6). Все больные были прооперированы в отделе хирургии ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ (зав. отд. проф. Кузнецов Н. С.) в период с 2009 по 2012 год.

**Таблица 6. Характеристика выборки больных с инсулиномой**

<b>Показатель (n=32)</b>	<b>Значение</b>
<b>Пол</b>	25% - мужчины, 75% - женщины
<b>Возраст, лет</b>	46[38;54]
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	30,0[27,0;36,9]
<b>Анамнез заболевания, лет</b>	3[2;5]

Во второй этап исследования были включены пациенты с диагнозом инсулинома, обследованные и прооперированные в ЭНЦ в период с 1989 по 2010 год. Вызов на обследование был отправлен 45 пациентам. На 2 письма ответили родственники, указавшие, что пациенты умерли по причине декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, ишемический инсульт). 9 писем было возвращено почтовой службой с отметкой, что адресат по указанному адресу не проживает. Статус еще 6 писем неизвестен. Итого, получен ответ от 28 человек, однако 8 из них отказались от обследования, объясняя это хорошим самочувствием. В исследование было включено 20 пациентов, из них 11 с длительностью катамнеза от года до 5 лет – 1 группа (1 мужчина, 10 женщин) и 9 с длительно-

стью катамнеза более 5 лет – 2 группа (1 мужчина, 8 женщин). Клиническая характеристика групп представлена в таблице 7.

**Таблица 7. Клиническая характеристика групп исследования**

<b>Параметр</b>	<b>1 группа (n=11)</b>	<b>2 группа (n=9)</b>	<b>p</b>
<b>Возраст пациента на момент операции</b>	46[44;54]	43[34;48]	0,16
<b>Возраст пациента на момент обследования</b>	48[47;56]	53[46;55]	0,70
<b>Длительность катамнеза</b>	5[4;11]	13[10;15]	0,009
<b>Катамнез после операции</b>	3[1;3]	8[7;10]	0,004
<b>Диаметр инсулиномы</b>	1,5[1,5;1,8]	1,2[1,2;1,5]	0,13
<b>Локализация в головке ПЖ</b>	1 (9,1%)	3 (33,3%)	0,28
<b>Локализация в теле ПЖ</b>	3 (27,3%)	4 (44,4%)	0,64
<b>Локализация в хвосте ПЖ</b>	7 (63,6%)	2 (22,2%)	0,07

Для всех вышеописанных исследований план обследования включал в себя общеклинические, нейроэндокринологические и хирургические методы обследования, включающие методы функциональной диагностики.

### **2.3 Методы исследования**

Обследование больного проводилось с использованием специального протокола исследователя. В нем регистрировались рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), анамнез, данные биохимических и гормональных показателей сыворотки крови, сведения о состоянии ПЖ. Верификация диагноза «инсулинома» проводилась в соответствии с международными клиническими рекомендациями [65]. Так, пациенты с повторными эпизодами нейрогликопенической симптоматики и уровнем глюкозы плазмы крови ниже 2,8 ммоль/л вне зависимости от приема



пищи госпитализировались в стационар для проведения пробы с 72-часовым голоданием.

Протокол проведения 72-часовой пробы с голоданием:

1. Моментом начала пробы считается последний прием пищи пациентом. Во время проведения пробы разрешено пить воду без газа. Необходимо исключить курение, прием несущественных лекарственных препаратов, с сохранением привычной физической активности пациента;

2. Исследование концентрации уровней инсулина, С-пептида, проинсулина, глюкозы плазмы венозной крови проводится в начале пробы и на фоне развившейся нейрогликопенической симптоматики.

3. Оценка уровня гликемии проводилась каждые 3 часа путем как измерения глюкозы на приборе индивидуального контроля, так и на биохимическом анализаторе, однако при снижении концентрации глюкозы плазмы крови ниже 2,8 ммоль/л контроль проводился каждый час, при необходимости чаще.

4. Критерием прекращения пробы является развитие нейрогликопенической симптоматики и снижение концентрации глюкозы плазмы крови ниже 2,2 ммоль/л, в этот момент проводится забор венозной крови на инсулин, проинсулин, С-пептид и глюкозу плазмы.

5. После прекращения пробы, пациенту внутривенно вводится 40-60 мл 40% раствора глюкозы или 1 мг глюкагона в/м. Далее возобновляют дробное питание (каждые 3 часа).

Исследования проводились в лаборатории клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ (зав. Ильин А.В.) и лаборатории гормонального анализа ФГБУ ЭНЦ (зав. – д.м.н., профессор Гончаров Н.П.). Больные обследовались натощак в утренние часы (8-00 – 9-00 ч). Концентрации ИРИ (референсные значения 2,3-26,4 мкЕд/мл) и С-пептида (референсные значения 1,1-4,4 нг/мл) в крови определялись методом электрохемилюминесценции с использованием закрытой аналитической системы Hitachi Cobas-6000 (Roche).

Уровни глюкозы (референсные значения 3,1-6,1 ммоль/л) определялись на автоматическом биохимическом анализаторе Architect plus с 4000 (Abbott) гексокиназным методом с помощью стандартных наборов Abbott.

Кровь для исследования (включая пробу с голоданием) забиралась в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены.

Трансабдоминальное УЗИ проводилось на приборе Voluson Expert E8 (General Electric, Япония) с использованием конвексного широкополосного датчика с частотой 3,75 МГц. ЭндоУЗИ проводилось с использованием эндоскопической ультразвуковой системы EUS EXERA («Olympus», Япония), включающей гастроинтестинальный ультразвуковой видеоскоп GF-UM160 на частотах 6/9/10/20 МГц. МСКТ осуществлялось на приборе Aquilion One-320 («Toshiba», Япония), а ИОУЗИ на ультразвуковом интраоперационном оборудовании (General Electric Vivid e, Япония) мультисекторным интраоперационным датчиком с частотой 4-10 МГц.

При проведении ретроспективного исследования изучались: динамика массы тела, ИМТ, показателей углеводного обмена (уровни глюкозы, ИРИ, С-пептида, гликированного гемоглобина). Уровни гликированного гемоглобина (норма до 6%) определялись на анализаторе D-10 (BIO-RAD, США), методом жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ).

Наряду с клиническим и лабораторным обследованием пациентов, проводилось психологическое анкетирование с использованием опросника Short Form Medical Outcomes Study (SF-36), опросника CES-D (Center of Epidemiological studies of USA-Depression), а также опросника госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), см. приложение. Заполнение анкет осуществлялось совместно с пациентом с разъяснением непонятных разделов.

## 2.4 Статистические методы анализа данных

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 6.0). Для анализа вида распределений применялись критерии Шапиро-Уилка и Лиллиефорса, дисперсии распределений признаков оценивались с помощью F-критерия в процедуре дисперсионного анализа ANOVA. Учитывая небольшие объемы выборок, были использованы непараметрические методы анализа данных. Сравнение независимых групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна-Уитни (для двух групп) и теста Краскела-Уоллиса (для 3-х групп). Сравнение зависимых групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием критерия Вилкоксона. Сравнение независимых групп по качественным признакам осуществлялось непараметрическим методом путем анализа таблиц сопряженности с использованием двухстороннего точного критерия Фишера для несвязанных групп. Сравнение зависимых групп по качественным признакам осуществлялось непараметрическим методом путем сравнения частот бинарного признака или путем использования критерия МакНемара. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде процентов, медиан и границ интерквартильного отрезка.

## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Результаты обследования пациентов с хроническим гипогликемическим синдромом, направленного на верификацию диагноза

Основной проблемой клинической диагностики у пациентов с хроническим гипогликемическим синдромом, являются выраженные когнитивные нарушения, развивающиеся у пациентов. Эти нарушения в значительной мере затрудняют коммуникацию между пациентом и врачом, а также средним медицинским персоналом. За время проведения исследования не раз отмечались признаки неадекватного поведения больных, заключающиеся в грубом нарушении больничного режима, агрессии в отношении других пациентов и медицинского персонала, а также случаи травматизации, обусловленные самоизвлечением медицинского инструментария. Так, из всех пациентов, включенных в исследование, вышеперечисленные проблемы отсутствовали только у 23% пациентов, нарушения больничного режима отмечались у 12%, травматизация при самоизвлечении медицинского катетера – 3%, агрессия в отношении других больных и медицинского персонала, истерические реакции у 67%.

Основными жалобами пациентов с хроническим гипогликемическим синдромом являлись потери сознания, чувство голода, судороги, снижение памяти, заторможенность, раздражительность, перепады настроения, снижение зрения, частые головные боли. Эти симптомы были сгруппированы в две группы – нейрогликопеническая и адренергическая симптоматика, таблица 8.

**Таблица 8. Основные жалобы и клинические симптомы пациентов с хроническим гипогликемическим синдромом**

<b>Нейрогликопенические симптомы</b>		<b>Адренергические симптомы</b>	
<b>Симптом</b>	<b>Частота встречаемости</b>	<b>Симптом</b>	<b>Частота встречаемости</b>
<b>Головная боль</b>	12/36 (33,3%)	<b>Чувство голода</b>	29/36 (80,5%)
<b>Снижение Памяти</b>	28/36 (77,7%)	<b>Слабость</b>	36/36 (100%)
<b>Судороги</b>	34/36 (94,4%)	<b>Учащенное сердцебиение</b>	10/36 (27,7%)
<b>Снижение Зрения</b>	11/36 (30,5%)	<b>Раздражительность</b>	18/36 (50%)
<b>Психическая заторможенность</b>	35/36 (97,2%)	<b>Потливость</b>	8/36 (22,2%)
<b>Потеря сознания</b>	34/36 (94,4%)	<b>Тошнота</b>	6/36 (16,6%)

Хроническая гипогликемия вынуждала пациентов к частому приему пищи с высоким содержанием углеводов, что приводило к увеличению массы тела, вплоть до развития ожирения. Так, показатели массы тела пациентов составили 78[76;103] кг, а ИМТ 28,0[26,5;36,9] кг/м<sup>2</sup>.

Результаты проведенной пробы с голоданием представлены в таблице 9.

Таблица 9. Результаты 72-часовой пробы с голоданием

Параметр	Исходно	В момент приступа	P
Длительность пробы до развития приступа, часы	-	12[6;21]	-
Глюкоза, ммоль/л	3,6 [2,9;4,4]	1,9[1,6;2,1]	<0,001
ИРИ, мкЕ/мл	22,4[13,8;38,3]	22,1 [16,8;32,0]	0,54
Соотношение ИРИ/глюкоза	0,36 [0,16;0,55]	0,69[0,49;1,10]	<0,001
С-пептид, нг/мл	4,1 [3,4;5,5]	4,5 [3,3;5,6]	0,76

Была выявлена статистически значимая умеренная отрицательная корреляция между исходным уровнем ИРИ и длительностью пробы с голоданием, рис 2. Между другими исследуемыми показателями и длительностью пробы статистически значимые корреляции отсутствовали.

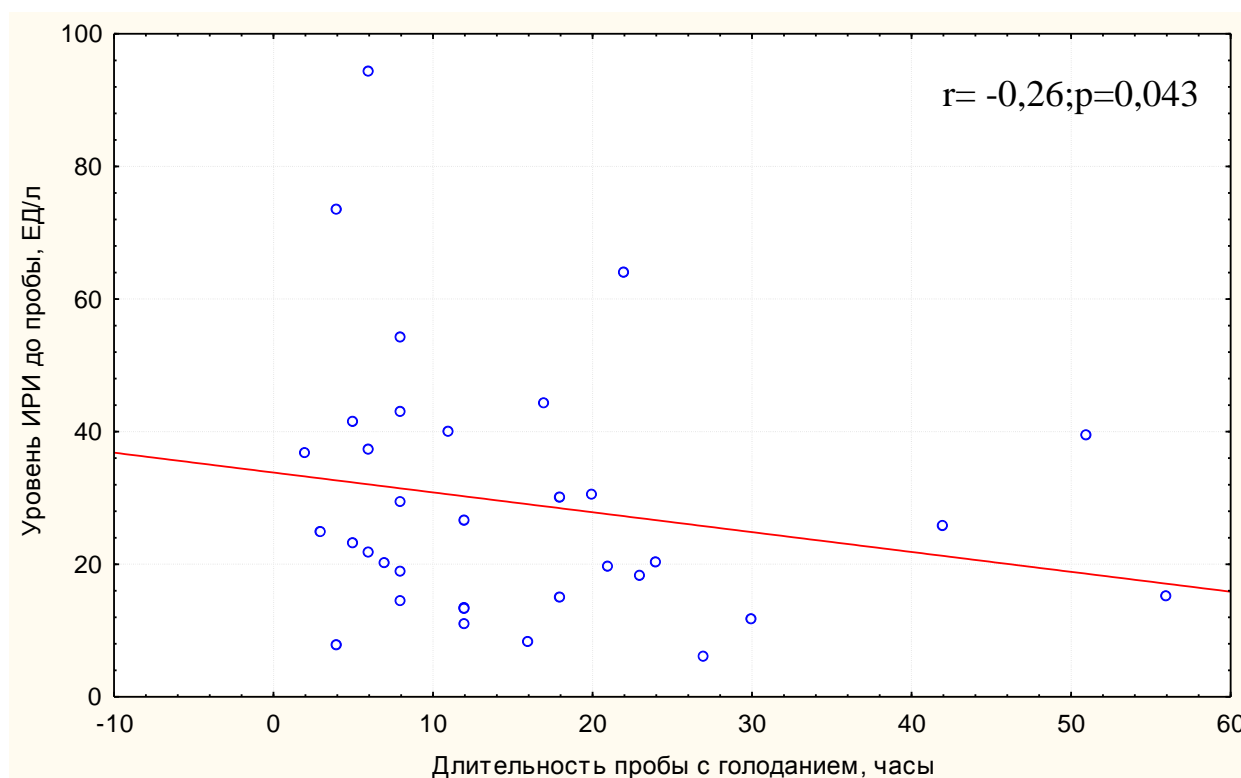


Рис 2. Корреляция между уровнем ИРИ и длительностью пробы с голоданием.

Проба являлась положительной у 35 из 36 пациентов (97%). Пациент с отрицательной пробой с голоданием был подвергнут дополнительному обследованию, по результатам которого было установлено, что приступам потери сознания (таковых в анамнезе было два) предшествовало голодание и потребление наркотических препаратов, причем лабораторно гипогликемия регистрировалась лишь однократно, и уровень глюкозы крови составил 2,6 ммоль/л. В условиях стационара приступов гипогликемии не отмечалось ни разу. Пациент обратился в ЭНЦ самостоятельно, до обращения в ЭНЦ, каких-либо обследований, направленных на диагностику причин гипогликемии не проводилось.

Еще у одной пациентки, несмотря на положительную пробу с голоданием и характерные жалобы, диагноз органического гиперинсулинизма был подвергнут сомнению, так как при исследовании лабораторных параметров углеводного обмена не было выявлено повышения уровня С-пептида (0,01 нг/мл), хотя уровень ИРИ был высоким (39,0 мкЕ/мл), что сопровождалось снижением уровня глюкозы (1,1 ммоль/л). При дополнительном обследовании было установлено, что пациентка страдает психогенно спровоцированной соматизированной депрессией по типу дистимии, протекающей с соматоформными, органоневротическими, соматовегетативными, астеническими проявлениями, симптоматической лабильностью. А для привлечения внимания родственников самостоятельно вызывала у себя приступы гипогликемии, используя инъекции инсулина. Симуляция не была распознана ранее, поскольку в стационаре по месту жительства, при проведении пробы с голоданием, которая являлась положительной, из лабораторных показателей определялись только глюкоза и ИРИ. Применение методов топической диагностики так же не позволило выявить опухоль, в связи с чем пациентка была направлена в ЭНЦ.

Поскольку у остальных пациентов (n=34) был выявлен органический гиперинсулинизм, все больные были подвергнуты инструментальному исследованию с целью топической диагностики. У двух пациентов используемые методы топической диагностики выявили множественные образования ПЖ, в остальных слу-

чаях определялось единичная опухоль. Таким образом, единичная инсулинома была выявлена у 32 из 36 пациентов нашей выборки (89%).

### **3.2 Чувствительность методов топической диагностики инсулином**

Чувствительности разных методов топической диагностики инсулином, полученные в нашем исследовании, представлены в таблице 10.

**Таблица 10. Чувствительность различных методов топической диагностики инсулином**

	<b>Чувствительность</b>
<b>УЗИ (n=30)</b>	80%
<b>МСКТ (n=32)</b>	94%
<b>ЭНДОУЗИ (n=32)</b>	94%
<b>ИОУЗИ (n=32)</b>	94%
<b>МСКТ+ЭНДОУЗИ</b>	100%
<b>МСКТ+УЗИ</b>	94%

Чувствительность каждого из используемых методов топической диагностики зависела от размера опухоли и была наиболее высокой при образованиях величиной более 2 см, таблица 11. При обработке результатов, образования размерами <1 см и 1-2 см не группировались в отдельные подгруппы ввиду малочисленности выборки.



**Таблица 11. Чувствительность различных методов топической диагностики инсулином в зависимости от размера опухоли.**

<b>Размеры инсулином</b>	<b>ИОУЗИ</b>	<b>МСКТ</b>	<b>УЗИ</b>	<b>ЭндоУЗИ</b>	<b>МСКТ+ ЭндоУЗИ</b>	<b>МСКТ+ УЗИ</b>
<b>до 2 см</b>	<b>87%</b>	<b>87%</b>	<b>81%</b>	<b>87%</b>	<b>100%</b>	<b>87%</b>
<b>более 2 см</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>75%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

Таким образом методами, продемонстрировавшими наиболее высокую чувствительность, являлись МСКТ, ЭНДОУЗИ и ИОУЗИ. При этом МСКТ давало больше ложноположительных результатов, чем ИОУЗИ. У 4-х пациентов (возраст 36 [24;55] лет, ИМТ 30,6 [27,0;35,5] кг/м<sup>2</sup>, анамнез 2,0 [2,0;3,0] года) МСКТ выявило образования в толще ПЖ различной локализации диаметром до 1,0 см. Этими образованиями были кисты, кальцинаты и добавочная доля ПЖ. В отличие от них, в нативных МСКТ-изображениях инсулиномы являлись изоденсными образованиями, 80% из них были гипervasкуляризованы и их плотность увеличивалась в артериальной фазе при контрастировании. Инсулиномы диаметром до 1 см размером отличались по динамике их контрастного усиления. Некоторые из них продолжали визуализироваться в венозной и паренхиматозной фазе, но большинство (81%) становились изоденсными. На рисунке 3 а. и 3 б. представлена визуализация методом МСКТ с внутривенным контрастированием и без контрастирования.

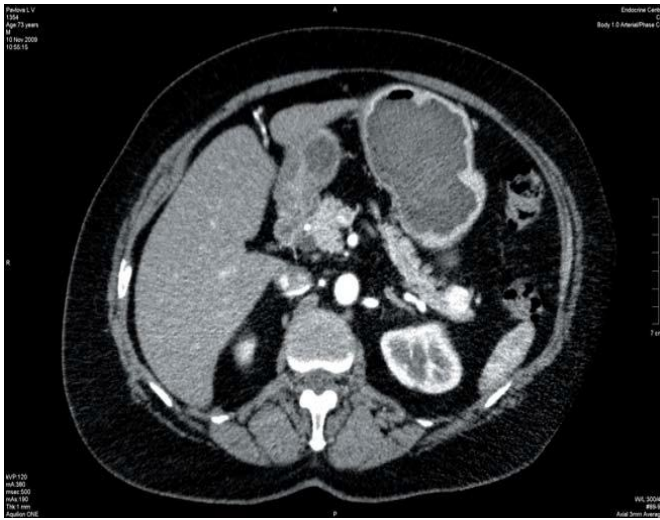


Рисунок 3а. Инсулинома хвоста ПЖ  
(МСКТ с контрастированием)



Рисунок 3б. Инсулинома хвоста ПЖ  
(МСКТ без контрастирования)

Еще одним высокочувствительным методом, дающим меньшее число ложноположительных результатов, чем МСКТ являлось ЭндоУЗИ, чувствительность которого в нашем исследовании составила 94%. Снижение числа ложноположительных результатов исследования при ЭндоУЗИ обусловлено отсутствием, в отличие от метода МСКТ, визуализации мелких образований в толще ткани ПЖ (<1,0 см), которые не являлись инсулиномами. Статистически значимых различий в результатах диагностики инсулином в зависимости от локализации опухоли в органе при оценке методом ЭндоУЗИ выявлено не было. Данные по чувствительности ЭндоУЗИ в зависимости от локализации образований в ПЖ представлены в таблице 12.

**Таблица 12. Чувствительность ЭндoУЗИ в зависимости от локализации инсулиномы в поджелудочной железе**

<b>Локализация</b>	<b>Чувствительность ЭндoУЗИ</b>
<b>Головка</b>	91%
<b>Тело</b>	75%
<b>Хвост</b>	100%
<b>Поверхность</b>	100%
<b>Толща ткани</b>	92%

Следует отметить, что низкая чувствительность ЭндoУЗИ отмечалась при локализации в области тела ПЖ.

На рисунке 4 представлена инсулинома хвоста ПЖ визуализированная при помощи ЭндoУзи.



Рисунок 4. Инсулинома хвоста ПЖ  
(ЭндоУЗИ)

Следует отметить, что статистически значимых различий в результатах диагностики инсулином по данным ЭндоУЗИ в зависимости ИМТ пациентов выявлено не было ( $p=0,06$ ), при тенденции к увеличению массы тела у лиц с не визуализируемыми инсулиномами.

Чувствительность трансабдоминального УЗИ была ниже, чем у других методов, тем не менее являясь достаточно высокой – 80%, при этом количество ложноположительных результатов исследования при трансабдоминальном УЗИ было сопоставимым с ЭндоУЗИ и ИОУЗИ, но выше чем у МСКТ. Это было обусловлено тем, что трансабдоминальное УЗИ не выявляло небольших образований

в толще ПЖ (<1,0 см), которые не являлись инсулиномами. При этом трансабдоминальное УЗИ не выявляло и небольшие инсулиномы (инсулиномы выявлялись при диаметре 1,6 [1,3;2,0] см и не выявлялись при диаметре 1,0 [0,9;1,5] см, различия статистически значимые,  $p=0,018$ ). Статистически значимых различий в результатах диагностики инсулином в зависимости от локализации их в ПЖ при оценке методом трансабдоминального УЗИ отмечено не было. Данные по чувствительности этого метода топической диагностики в зависимости от локализации инсулиномы в ПЖ представлены в таблице 13.

**Таблица 13. Чувствительность трансабдоминального УЗИ в зависимости от локализации инсулиномы в поджелудочной железе.**

<b>Локализация</b>	<b>Чувствительность УЗИ</b>
<b>Головка</b>	80%
<b>Тело</b>	75%
<b>Хвост</b>	82%
<b>Поверхность ПЖ</b>	100%
<b>Толща ткани ПЖ</b>	76%

На рисунке 5 представлена инсулинома головки ПЖ визуализированная путем трансабдоминального УЗИ.

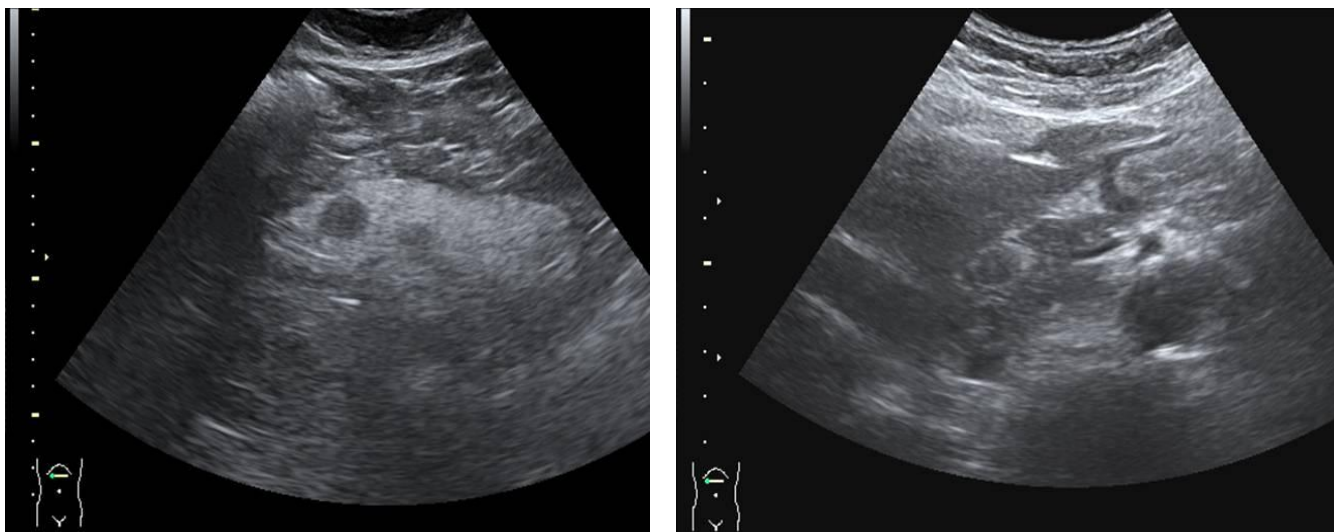


Рисунок 5. Инсулинома головки ПЖ (трансабдоминальное УЗИ)

Кроме того, не было выявлено статистически значимых различий в результатах диагностики инсулином по данным трансабдоминального УЗИ в зависимости от ИМТ ( $p=0,27$ ), при тенденции к увеличению массы тела у пациентов с не визуализируемыми инсулиномами.

Таким образом, основным определяющим фактором как успеха топической диагностики, так и клинико-лабораторных проявлений гиперинсулинизма являлся диаметр инсулиномы. Была выявлена статистически значимая умеренная отрицательная корреляция между диаметром инсулиномы и длительностью пробы с голоданием, рис 6. А также статистически значимые умеренные положительные корреляции между размерами инсулиномы и исходным уровнем ИРИ, рис 7, и С-пептида, рис 8.

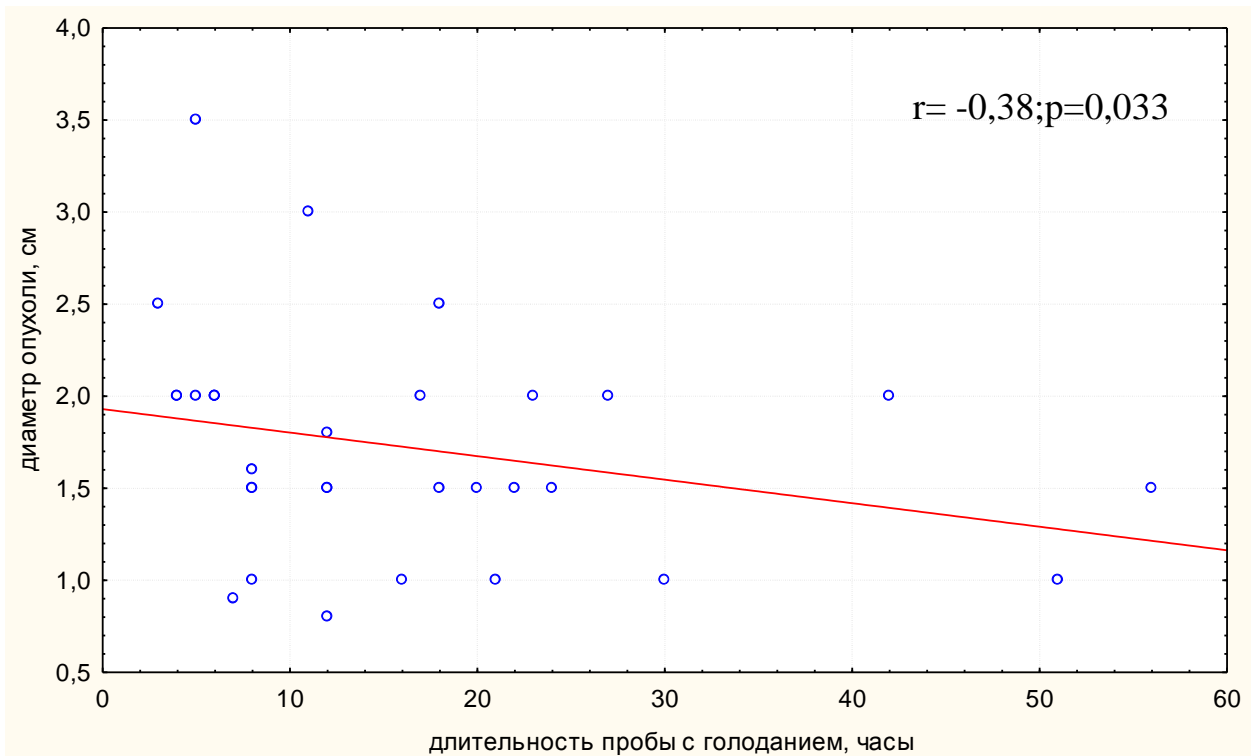


Рис 6. Корреляция между диаметром опухоли и длительностью пробы с голоданием

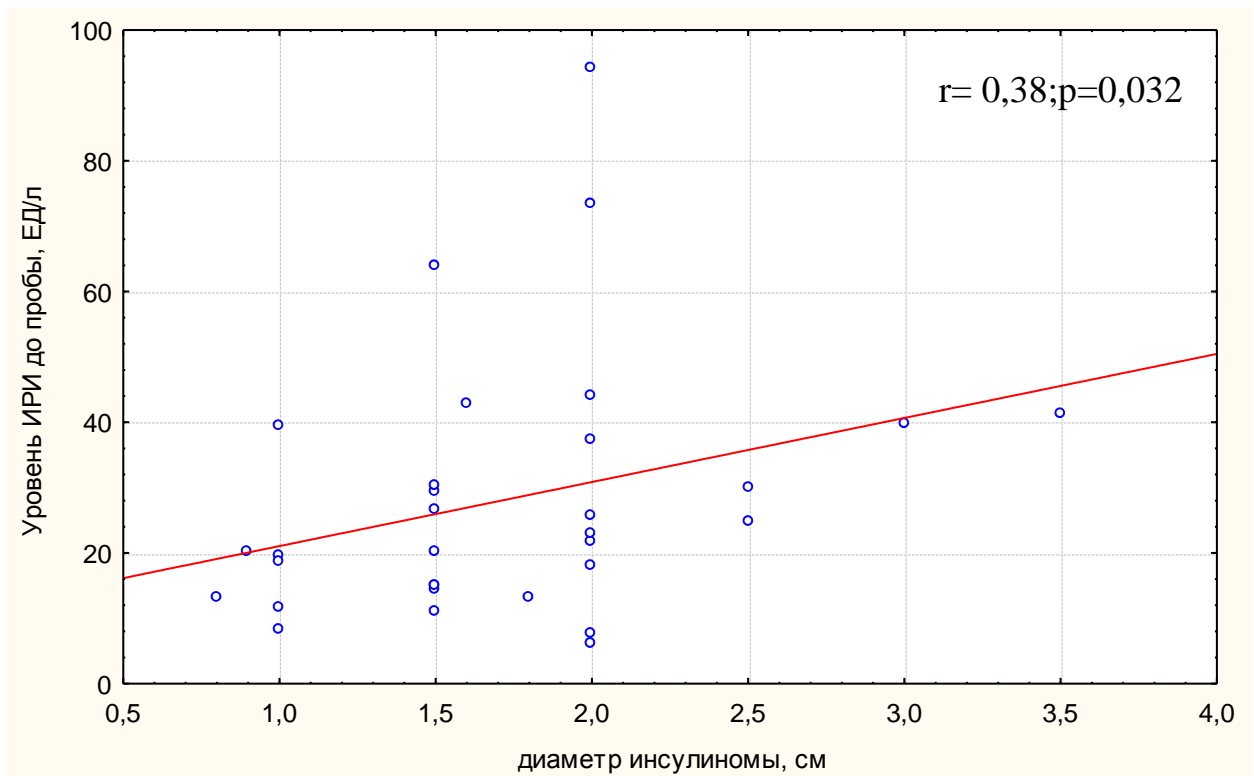


Рис 7. Корреляция между диаметром опухоли и уровнем ИРИ



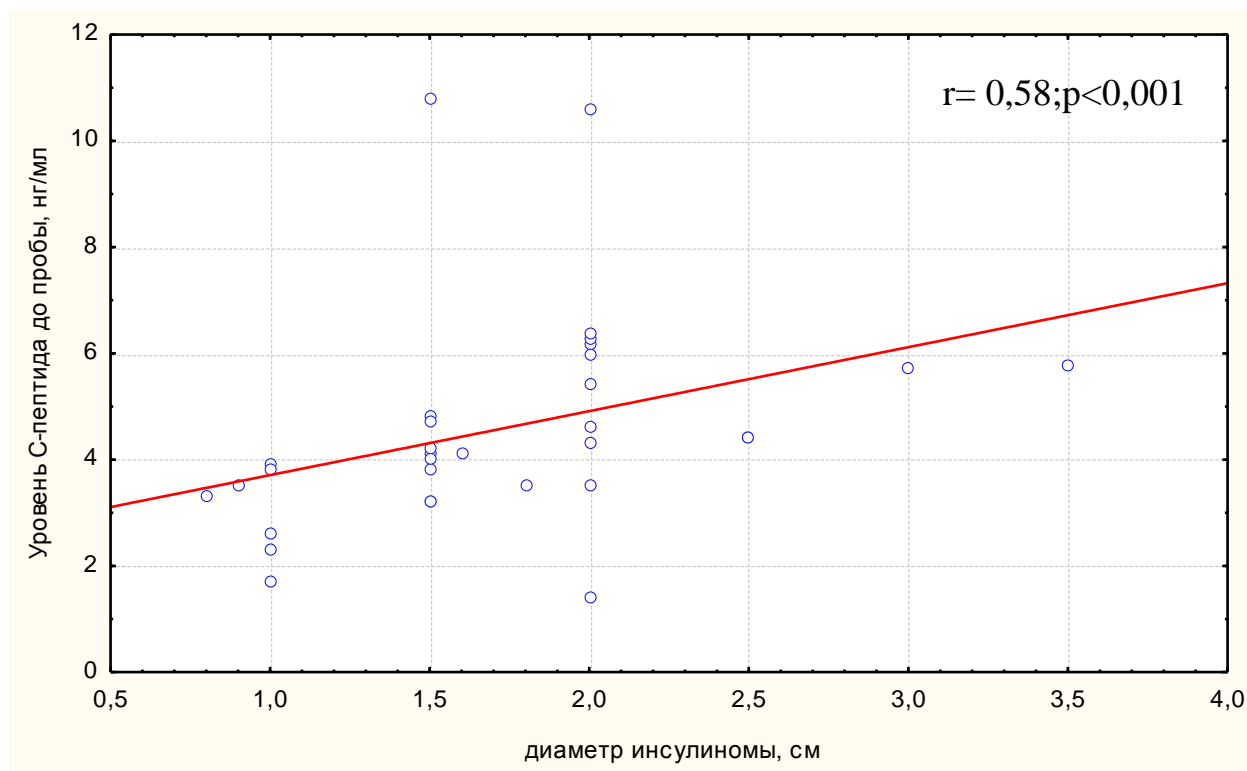


Рис 8. Корреляция между диаметром опухоли и уровнем С-пептида

Диаметр инсулиномы наиболее точно оценивался при проведении ИОУЗИ, таблица 14.

**Таблица 14. Размеры инсулином по данным разных методов исследования**

	Макропрепарат (n=32)	ИОУЗИ (n=32)	УЗИ (n=30)	ЭндоУЗИ (n=32)	МСКТ (n=32)
<b>Диаметр</b>	2,0 [1,5;2,0]	1,9 [1,5;2,0]	1,5 [1,3;2,0]	1,7 [1,4;2,0]	1,6 [1,4;2,0]
<b>р</b> (для сравнений с методом «золотого стандарта»)		0,68	0,32	0,58	0,51

В подтверждение полученных результатов, ниже представлен клинический случай, демонстрирующий роль различных методов в топической диагностике инсулиномы.

Пациент СА, 45 лет, находился на лечении в ФГБУ Эндокринологический центр в 2009 г. При поступлении жалобы на эпизоды потери сознания, дезориен-

тации, судороги, боли в икроножных мышцах, слабость, снижение кратковременной памяти. Считает себя больным с 2007 года, тогда же зарегистрировано снижение глюкозы плазмы крови до 1,8 ммоль/л. Пациент обследован по месту жительства, где проводилась проба с 72-часовым голоданием, проба была положительная. Для топической диагностики проводилось УЗИ ПЖ, которое не выявило патологических изменений. За 2 года пациент стал отмечать учащение приступов до 3-х раз в неделю. При повторном обследовании на КТ брюшной полости данных за патологические образования ПЖ не получено.

В 2009 году пациент обследован в ФГБУ ЭНЦ. Рост 162 см. вес 62 кг, ИМТ 23,8 кг/м<sup>2</sup>. Диагноз «гипогликемический синдром на фоне эндогенного гиперинсулинизма» установлен по результатам проведенной пробы с 72 часовым голоданием. С целью топической диагностики было проведено: УЗИ поджелудочной железы, МСКТ брюшной полости, забрюшинного пространства с контрастированием, ЭндоУЗИ.

По данным УЗИ в ПЖ на границе тела и хвоста определяется гипоэхогенное образование д 1,3 см.

Данные МСКТ: в теле ПЖ выявлено округлое образование, интенсивно накапливающее контрастное вещество в артериальной и венозной фазах, р 1,36x1,36 см.

Локализация опухоли была подтверждена при помощи ЭндоУЗИ: в теле железы на границе с хвостом определяется округлое изоэхогенное образование диаметром 1,1 см.

Пациент оперирован: энуклеация опухоли тела поджелудочной железы. При ревизии на границе тела и головки ПЖ имеется опухоль, р 1,0 см в диаметре на 1/2 располагающаяся вне тела железы. При ИОУЗИ опухоль 1,0 см интимно прилежит к Вирсунгову протоку. Макропрепарат: опухоль 1,0 см в диаметре, серовато-вишневого цвета, в капсуле. При гистологическом исследовании: инкапсулированная высокодифференцированная опухоль ПЖ. Уровень гликемии в по-

слеоперационном периоде: от 3,5 до 7,2 ммоль/л. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует диагностическую равноценность всех используемых методов топической диагностики у пациента с солитарной инсулиномой.

### 3.3 Отдаленные результаты хирургического лечения инсулином и качество жизни пациентов

В связи с тем, что по поводу инсулиномы применялись различные оперативные вмешательства, в раннем послеоперационном периоде у пациентов развивались различные осложнения, таблица 15.

**Таблица 15. Осложнения, развившиеся в раннем послеоперационном периоде**

Параметр	1 группа (n=11)	2 группа (n=9)	p
<b>Типы операций</b>			
Энуклеация опухоли	3 (27,3%)	3 (33,3%)	1,0
Гемипанкреатэктомия с опухолью	1 (9,1%)	2 (22,2%)	0,85
Субтотальная резекция ПЖ с опухолью	0 (0%)	2 (22,2%)	0,15
Дистальная резекция хвоста ПЖ с опухолью	7 (63,6%)	2 (22,2%)	<b>0,07</b>
<b>Осложнения</b>			
Без осложнений	3 (27,3%)	4 (44,4%)	0,64
Сахарный диабет	2 (18,2%)	0 (0%)	0,48
Панкреатит	3 (27,3%)	4 (44,4%)	0,64
Панкреонекроз	4 (36,4%)	1 (11,1%)	0,32
Абсцесс	2 (18,2%)	1 (11,1%)	1,0
Свищ	4 (36,4%)	2 (22,2%)	0,64
Сочетание тяжелых осложнений (панкреонекроз, свищи, абсцессы)	7 (63,6%)	2 (22,2%)	<b>0,07</b>
Сердечно-сосудистые осложнения	2 (18,2%)	1 (11,1%)	1,0
Нижнедолевая пневмония	0 (0%)	1 (11,1%)	0,45

В первой группе (длительность катамнеза до 5 лет), отмечалась тенденция к увеличению частоты тяжелых сочетанных осложнений (свищи, панкреонекрозы, абсцессы), что было обусловлено большими объемами хирургического вмешательства, проводимыми в этой группе пациентов.

При этом отдаленное обследование пациентов обеих групп продемонстрировало хорошие результаты лечения. Так, до проведения терапии адренергическая симптоматика выявлялась в 90,9% случаев в первой группе пациентов и в 77,7% случаев – во второй, в то время как после лечения в 36,4% и 11,1% соответственно ( $p=0,039$  и  $0,026$ ). Нейрогликопеническая симптоматика так же до лечения выявлялась в 90,9% случаев в первой группе и у всех пациентов во второй, в то время как после лечения в 45,5% и 33,3% соответственно ( $p=0,045$  и  $0,036$ ).

Следует отметить, что на момент выписки из стационара у всех пациентов обеих групп присутствовали те или иные жалобы, связанные, и не связанные с основным заболеванием и его осложнениями, а на момент исследования отдаленных результатов 54,5% пациентов первой группы и 66,6% второй не предъявляли никаких жалоб, при этом 45,5% пациентов первой группы и 66,6% второй считали себя полностью здоровыми. Тем не менее, у 45,5% пациентов первой группы и 66,6% второй сохранялась дисциркуляторная энцефалопатия (различия статистически не значимы,  $p=0,40$ ), так же отмечались случаи постгипоксической энцефалопатии и психогении в первой группе – 9,1% и 18,2%, соответственно.

Углеводный обмен, который в наибольшей степени страдает при инсулиноме, так же улучшился у подавляющего большинства пациентов. Только у 2-х больных (18,2%) из первой группы была выявлена нарушенная толерантность к глюкозе (именно у этих пациентов в раннем послеоперационном периоде отмечалось развитие вторичного сахарного диабета). В целом для пациентов обеих групп были характерны позитивные статистически значимые изменения уровней глюкозы, ИРИ, С-пептида вплоть до нормализации. Уровни гликированного гемоглобина так же соответствовали нормальным значениям. Показатели углеводного обмена представлены в таблице 16.

Таблица 16. Показатели углеводного обмена

Параметр	1 группа (n=11)	2 группа (n=9)	p
Вес до хирургического лечения	85[82,3;89,0]	84[70;86]	0,18
Вес после хирургического лечения	76[66;86]	75[70;78]	0,73
<b>P</b>	<b>0,016</b>	0,5	
ИМТ до хирургического лечения	32,0[30,6;33,5]	29,6[29,0;32,0]	0,30
ИМТ после хирургического лечения	26,0[24,5;27,3]	26,6[25,4;31,2]	0,47
<b>P</b>	<b>0,016</b>	0,5	
Уровень ИРИ до хирургического лечения	16,5[9,6;31,6]	18,9[12,0;31,2]	0,91
Уровень ИРИ после хирургического лечения	6,5[4,4;10,6]	6,40[3,99;9,41]	0,79
<b>P</b>	<b>0,045</b>	<b>0,008</b>	
Уровень глюкозы до хирургического лечения	1,7[1,1;2,2]	2,0[1,8;2,3]	0,21
Уровень глюкозы после хирургического лечения	5,0[4,8;5,8]	5,00[4,91;5,60]	0,85
<b>P</b>	<b>0,002</b>	<b>0,008</b>	
Уровень С-пептида до хирургического лечения	4,0[1,8;5,0]	5,0[4,1;5,8]	0,21
Уровень С-пептида после хирургического лечения	1,9[1,4;2,1]	1,51[1,45;2,00]	0,59
<b>P</b>	<b>0,045</b>	<b>0,045</b>	
Показатели гликированного гемоглобина на момент обследования	5,4[5,3;5,6]	6,0[5,7;6,4]	0,07

Улучшение углеводного обмена сопровождалось снижением массы тела пациентов, которое было отмечено в обеих группах. Во второй группе это снижение не являлось статистически значимым, что было обусловлено образом жизни пациентов, однако у ряда больных из этой группы потеря жировой массы тела оказалась весьма существенной.

Таким образом, отдаленное обследование продемонстрировало значительное улучшение в соматическом статусе пациентов вне зависимости от длительности катамнеза.

Отдельный интерес вызывают результаты психологического анкетирования пациентов, представленные в таблице 17.

**Таблица 17. Результаты психологического анкетирования пациентов**

Параметр	1 группа (n=11)	2 группа (n=9)	p
Опросник HADS, подшкала А- «трево- га»	8[6;9]	9[8;10]	0,22
Опросник HADS, подшкала D - «депрессия»	5[4;8]	4[3;6]	0,10
Шкала депрессии оп- росника CES-D	22[19;23]	18[17;21]	0,09
Шкалы опросника SF-36:			
PF	70[45;80]	80[70;90]	0,08
RP	0[0;50]	75[25;100]	0,07
BP	62[41;72]	62[51;84]	0,52
GH	47[40;70]	45[30;62]	0,49
VT	50[35;60]	60[40;65]	0,42
SF	62[62;75]	75[50;75]	0,73
RE	33,3[0,0;66,6]	33,33[33,33;33,33]	0,82
MH	56[44;64]	68[60;68]	0,09
PHsum	41,659[36,895;43,330]	45,658[41,148;50,817]	0,24
MHsum	38,241[29,201;42,000]	40,741[38,241;46,543]	0,40

Показатели проведенного анкетирования статистически значимо не отличались в обеих группах. Так, оценка по опроснику HADS по шкалам тревоги и депрессии в обеих группах продемонстрировало наличие субклинической тревоги и отсутствие депрессии, соответственно, в то время как оценка по шкале депрессии



опросника CES-D все же свидетельствовала о наличии субклинической депрессии в обеих группах, при тенденции к ее большей выраженности в первой группе.

По результатам анкетирования опросником SF-36 (шкала BP) у подавляющего большинства пациентов обеих групп боль не оказывала значительного влияния на способность заниматься повседневной деятельностью. Общее состояние своего здоровья (шкала GH) большинство пациентов оценивали, как среднее, хотя в обеих группах присутствовали лица оценивающие состояние своего здоровья и перспективы лечения как хорошие. Шкала жизненной активности (VT) показала, что большинство пациентов ощущали себя полными сил и энергии, хотя присутствовали люди с незначительным снижением жизненной активности. В обеих группах отмечается высокий уровень социальной активности (шкала SF) пациентов (общение, проведение времени с друзьями, семьей, соседями, в коллективе), однако он сочетается с ухудшением эмоционального состояния, ограничивающим повседневную деятельность (шкала RE), выполнение работы или другой обычной деятельности, включая большие затраты времени на их выполнение, уменьшение объема сделанной работы, а также снижение ее качества.

Наибольший интерес вызывают результаты, полученные при интерпретации следующих шкал: PF - оценивающей физическую активность, включающую самообслуживание, ходьбу, подъем по лестнице, переноску тяжестей, а также выполнение значительных физических нагрузок; RP – показывающей роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, и отражающей степень, в которой здоровье лимитирует выполнение обычной деятельности; и MH - характеризующей настроение, наличие депрессии, тревоги, оценивающей общий показатель положительных эмоций. При отсутствии статистически значимых различий, отмечалась тенденция к ухудшению показателей анкетирования этими шкалами в первой группе. Так, в первой группе присутствовало умеренное ограничение физической активности и повседневной деятельности пациентов, обусловленное состоянием здоровья, а также отмечалось умеренное снижение психоэмоционального состояния. Во второй группе физическое состояние не ограничивало выпол-

нение физических нагрузок и не влияло на повседневную деятельность, притом, что у пациентов отсутствовали психические и тревожные переживания, сниженное настроение. При этом показатели, оценивающие общий физический компонент здоровья (шкала PHsum) и общий психологический компонент здоровья (шкала MH sum) у пациентов первой группы являлись низкими, в то время как у пациентов второй группы эти показатели являлись низко-нормальными.

Результаты проведенного анкетирования были сопоставимы с данными, полученными при обследовании жителей из пяти центров РФ, таблица 18.

**Таблица 18. Показатели анкетирования жителей РФ [1].**

Шкалы опросника SF-36:	Значение
PF	47[41;55]
RP	48[37;61]
BP	47[42;55]
GH	47[41;53]
VT	47[41;57]
SF	47[42;52]
RE	49[36;60]
MH	48[41;57]

Результаты оценки общего состояния здоровья (шкала GH) и жизненной активности (шкала VT), характеризующие состояние здоровья в настоящий момент, перспективы лечения и сопротивляемость болезни, а также жизненную активность (т.е. оценку ощущения пациентом полноты сил и энергии), являлись сходными с полученными данными у жителей РФ соответствующей возрастной группы и полового состава. Шкала RE, характеризующая ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой обычной повседневной деятельности, включая большие затраты времени на их выполнение, уменьшение объема сделанной работы, снижение ее качества), у обследо-

ванных пациентов продемонстрировала худшие результаты, нежели чем у жителей РФ в среднем. При этом показатели, характеризующие физическое функционирование (шкала PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (шкала RP), интенсивность боли (шкала BP), социальное функционирование (шкала SF) и психическое здоровье (шкала MH), соответственно, были несколько лучше, чем у жителей РФ. Этот факт можно объяснить более пристальным отношением пациентов к своему здоровью, адаптацией к перенесенному в прошлом тяжелому заболеванию, а также более регулярными осмотрами медицинских специалистов.

## ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последние годы с расширением диагностических возможностей и появлением новых инструментальных методик, стало возможным визуализировать опухоли диаметром менее 1 см, что закономерно увеличило количество пациентов с выявленными инсулиномами [12,17]. Учитывая это, представляет интерес оценка чувствительности используемых методов топической диагностики этого заболевания. Кроме того, учитывая инвалидизирующий характер заболевания, представляют интерес изучения отдаленных результатов лечения инсулином и состояние здоровья пациентов, так как в настоящее время отсутствуют детальные данные об отдаленных результатах динамики нейрогликопенических и адренергических осложнений, углеводного обмена и качества жизни пациентов с инсулиномой в анамнезе [11, 36, 107].

Вышеизложенное явилось обоснованием работы, цель которой - оценка отдаленных результатов лечения, а также качества жизни пациентов, и оптимизация топической диагностики инсулиномой.

Для реализации поставленной цели было проведено 2 этапа исследования:

1) Одномоментное сплошное исследование с целью оценки клинической картины заболевания, чувствительности разных методов топической диагностики инсулиномы - трансабдоминального ультразвукового исследования (УЗИ), эндоскопического ультразвукового исследования (ЭндоУЗИ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) поджелудочной железы (ПЖ), а также интраоперационного ультразвукового исследования в сочетании с пальпацией ПЖ (ИО-УЗИ), включившее 36 пациентов.

2. Ретроспективное исследование с целью изучения катамнеза пациентов с инсулиномой и отдаленных результатов хирургического лечения, включившее 20 пациентов, из них 11 с длительностью катамнеза от года до 5 лет (1 группа) и 9 с

длительностью катамнеза более 5 лет (2 группа).

Все пациенты, включенные в исследования обследованы методами, описанными в главе «Материалы и методы исследования». Были получены следующие результаты.

Для клинической картины исследуемого заболевания были характерны выраженные когнитивные нарушения, обусловленные частыми гипогликемиями, являющиеся основной проблемой клинической диагностики, так как они затрудняют коммуникацию между пациентом и врачом, а также средним медицинским персоналом. В 67% случаев отмечались признаки неадекватного поведения пациентов, что значительно затрудняло их обследование. Таким образом, наличие этой проблемы являлось существенным фактором, ограничивающим проведение исследований, что подтверждается и другими авторами [31,134].

Кроме того, у пациентов отмечались следующие симптомы: потери сознания (94,4%), чувство голода (80,5%), судороги (94,4%), снижение памяти (77,7%), заторможенность (97,2%), раздражительность (50%), снижение зрения (30,5%), частые головные боли (33,3%), что свидетельствует о развитии у пациентов нейрогликопенических и адренергических осложнений. Другие исследователи демонстрируют сходную частоту симптомов инсулиномы [11, 21,48]. Однако многие из этих жалоб не являются строго специфическими для инсулиномы, поэтому в соответствии с клиническими рекомендациями пациентам проводилась проба с 72-часовым голоданием, которая явилась положительной у 35 больных (97%). Использование пробы позволило доказать отсутствие органического гиперинсулинизма у пациента с гипогликемией, обусловленной нарушением образа жизни. Тем не менее положительная проба с голоданием не является 100% доказательством органического гиперинсулинизма. Так, у одной пациентки проба являлась положительной, однако гипогликемия, сопровождавшаяся значительным повышением ИРИ, не сопровождалась повышением уровня С-пептида, что позволило заподозрить, и в дальнейшем подтвердить экзогенное введение инсулина. Таким образом, представляется целесообразным при проведении пробы с голоданием

определять не только уровни глюкозы и ИРИ, но и рассчитывать их соотношение, с определением уровня С-пептида. Полученные результаты подтверждаются также данными зарубежных исследователей, которые рекомендуют при диагностике органического гиперинсулинизма определять все эти параметры [46,65]. При этом большинством исследователей отмечается, что при проведении лабораторной диагностики у больных с инсулиномой присутствует большое количество ограничивающих факторов. Это не только представленные выше когнитивные нарушения, но и другие факторы, к которым относится отсутствие стандартизации методов иммунологического обследования, ограниченная доступность скрининга на препараты сульфонилмочевины, недостаточность опыта диагноста/отсутствие точных данных о ряде методов топической диагностики, а также малоинформативные гистологические заключения изменений эндокринных желез [131]. Так, при проведении данной работы отсутствовала техническая возможность определения индекса пролиферативной активности Ki67, что ограничивает ценность исследования в отношении диагностики степени злокачественности инсулиномы.

В нашем исследовании органический гиперинсулинизм был установлен у 34 пациентов (94,4%). Путем использования методов топической диагностики, чувствительность которых также являлась предметом изучения у 32 пациентов (94%) были выявлены единичные, а у 2-х пациентов – множественные инсулиномы (6%).

Чувствительность методов закономерно возрастала по мере увеличения года исследования, что обусловлено улучшением разрешающей способности аппаратуры, таблица 19.

**Таблица 19. Чувствительность исследуемых методов.**

Метод	Чувствительность (полученные данные)	Чувствительность (литература)	Год исследо- вания	Ссылки
МСКТ	94%	71,4%	2002	35
		70-95%	2002, 2006	42, 62
		95,7%	2012	83
ЭндоУЗИ	94%	80-90%	1999, 2002, 2003, 2004	19, 23, 24, 62
УЗИ	80%	52-82%	2002, 2006	42, 50
ИОУЗИ	94%	100%	1999, 2001, 2002, 2006	19, 35, 42, 88

При ЭндоУЗИ отмечается незначительный процент ложноположительных результатов, что обусловлено отсутствием визуализации мелких образований в толще ткани ПЖ (<1,0 см), которые не являлись инсулиномами. Число ложноположительных результатов при трансабдоминальном УЗИ сопоставимо с ЭндоУЗИ, но превышает МСКТ.

Снижение числа ложноположительных результатов при трансабдоминальном УЗИ по сравнению с МСКТ обусловлено тем, что трансабдоминальное УЗИ не выявляло мелких образований в толще ПЖ (<1,0 см), которые не были инсулиномами. При этом трансабдоминальное УЗИ не выявляло и небольшие инсулиномы. Статистически значимых различий в результатах диагностики инсулином с помощью УЗИ и ЭндоУЗИ в зависимости от локализации опухоли в ПЖ и ИМТ пациентов выявлено не было, при тенденции к увеличению массы тела у лиц с не визуализируемыми инсулиномами.

Таким образом, наиболее высокая чувствительность отмечалась при использовании методов ЭндоУЗИ, МСКТ и ИОУЗИ, однако при использовании каждого из этих методов в отдельности, она не достигала 100%. Если оценивать чувствительность комбинации методов предоперационной топической диагностики МСКТ с внутривенным контрастированием и ЭндоУЗИ, то инсулиномы выявлялись у всех пациентов. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, которые также продемонстрировали самую высокую,

вплоть до 100% чувствительность комбинации этих методов [63,92,128]. При этом следует отметить, что комбинирование как МСКТ, так и ЭндоУЗИ с трансабдоминальным УЗИ не увеличивает чувствительность.

Чувствительность каждого из используемых методов топической диагностики зависела от размера опухоли, и была выше при образованиях величиной более 2 см. Следовательно, основным определяющим фактором успеха топической диагностики являлся размер инсулиномы, который наиболее точно оценивался при проведении ИОУЗИ. Размер инсулиномы так же оказывал влияние на клиничко-лабораторные проявления гиперинсулинизма. Была выявлена статистически значимая умеренная отрицательная корреляция между диаметром инсулиномы и длительностью пробы с голоданием, что было обусловлено более высокой секрецией инсулина крупными инсулиномами и подтверждается статистически значимой умеренной отрицательной корреляцией между исходным уровнем ИРИ и длительностью пробы с голоданием, а также статистически значимыми умеренными положительными корреляциями между размером инсулиномы и исходными уровнями ИРИ и С-пептида.

Таким образом, результаты, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о достаточно высокой чувствительности всех использованных методов топической диагностики опухоли, как на дооперационном, так и на интраоперационном этапе диагностики. Использование МСКТ с внутривенным контрастированием с последующим проведением ЭндоУЗИ дает исчерпывающую информацию о топографоанатомической локализации опухоли, что в большинстве случаев не требует применения других методов исследования.

Однако, как первый этап диагностики опухоли мы предлагаем использовать трансабдоминальное УЗИ, так как оно является наиболее доступным методом исследования, не несет лучевой нагрузки и обладает достаточно высокой чувствительностью (80%).

Ведущую роль в интраоперационном этапе диагностического поиска играет проведение ИОУЗИ. Полученные нами результаты исследования показали, что



ИОУЗИ в большинстве случаев является наиболее точным методом диагностики инсулином и дает возможность четко определить локализацию, размеры и структуру опухоли, уточнить обширность опухолевого поражения, вовлечение в патологический процесс соседних органов, крупных сосудов и лимфатических узлов. Полученная информация может повлиять на ход операции, сократить время ее проведения и как следствие уменьшить риск послеоперационных осложнений, которые могут оказать негативное влияние на состояние здоровья и качество жизни пациентов после проведенного лечения.

При исследовании катамнеза пациентов с инсулиномами было установлено, что проведенное хирургическое лечение являлось эффективным и приводило к регрессу как гипогликемической, так и нейрогликопенической симптоматики. Следует отметить, что на момент выписки из стационара у всех пациентов обеих групп присутствовали те или иные жалобы, связанные, и не связанные с основным заболеванием и его осложнениями. Но на момент исследования отдаленных результатов более половины всех пациентов не предъявляли никаких жалоб, при этом 45,5% пациентов из группы с длительностью катамнеза <5 лет (первая группа) и 66,6% из группы катамнеза >5 лет (вторая группа) считали себя полностью здоровыми. Тем не менее, у 45,5% пациентов первой группы и 66,6% второй сохранялась дисциркуляторная энцефалопатия, так же отмечались случаи постгипоксической энцефалопатии и психогении в первой группе – 9,1% и 18,2%, соответственно. Полученные нами данные согласуются с данными ряда других исследователей. Так, в исследовании Vonato F.T. и соавт. (2012) в послеоперационном периоде у 15 из 16 пациентов (93,7%) на момент выписки из стационара отмечался регресс гипогликемической симптоматики [31]. Также Yokoі S. с соавт (2013) описали клинический случай 28-летней пациентки с полным регрессом нейрогликопенической симптоматики после хирургического лечения инсулиномы [134]. В отдаленных результатах на протяжении от 1 до 7 лет в исследовании Varshney S. и Johnson C.D. (2000) 8 пациентов из 11 (72,7%) отмечали хорошее качество жизни, с отсутствием гипогликемической симптоматики [130]. Следует отме-

туть, что среди обследованных пациентов нами не было выявлено случаев развития МЭН 1 синдрома, что могло быть обусловлено небольшой выборкой объектов исследования (20 человек), в то время как распространенность этого синдрома при инсулиноме составляет 5-10% [65].

Углеводный обмен, который в наибольшей степени страдает при инсулиноме, так же улучшился у подавляющего большинства наших пациентов. Только у 2-х больных (18,2%) из первой группы была выявлена нарушенная толерантность к глюкозе (именно у этих пациентов в раннем послеоперационном периоде отмечалось развитие вторичного сахарного диабета). Полученные результаты свидетельствуют о большей распространенности нарушений углеводного обмена в исследуемой группе, нежели чем распространенности НТГ и СД типа 2 в сопоставимой возрастной группе, которые составляют 10-16 и 5-7 %, соответственно [137]. В целом для пациентов обеих групп были характерны позитивные статистически значимые изменения уровней глюкозы, ИРИ, С-пептида вплоть до нормализации. Уровни гликированного гемоглобина так же соответствовали нормальным значениям. Улучшение углеводного обмена сопровождалось снижением массы тела пациентов. Как и в нашем исследовании, в исследовании Botella Carretero J.I., и соавт. (2002 г.) отмечено, что нарушенная толерантность к глюкозе, как правило, развивается у пациентов с послеоперационным вторичным сахарным диабетом [35]. При этом у большинства пациентов отмечается нормализация гликемии. А Espana-Gomez M. N. и соавт. (2009 г.) в своей работе продемонстрировали, что у 34 пациентов, прооперированных по поводу инсулиномы, как результат лечения была достигнута нормогликемия, которая сохранялась в течение от 4-8 лет [49]. Также Chung J.C., и соавт. (2006 г.) в 10 летнем ретроспективном исследовании показали, что несмотря на развитие послеоперационной гипергликемии, у пациентов после энуклеации инсулиномы углеводный обмен нормализуется, а при более травматичных операциях в ряде случаев отмечается развитие панкреатогенного сахарного диабета [42].

Помимо диабета в раннем послеоперационном периоде нами также были выявлены другие послеоперационные осложнения, при этом не было обнаружено статистически значимых различий между первой и второй группами пациентов при анализе частоты встречаемости отдельных осложнений, однако в первой группе преобладали (63,6%) тяжелые сочетанные осложнения (свищи, панкреонекозы, абсцессы). Что, вероятно, было обусловлено тяжестью проведенного хирургического вмешательства в этой группе пациентов (дистальная резекция хвоста ПЖ с опухолью – 63,6%). В первой группе пациентов в 33,3% операцией выбора явилась энуклеация опухоли. При анализе данных зарубежной литературы, операцией выбора так же является энуклеация опухоли: в работе Mehrabi A. и соавт. (2014), она применялась в 56% случаев; дистальная панкреатэктомия и субтотальная резекция была использована в 32% и 3% случаев соответственно, а наиболее частым осложнением являлись свищи ПЖ [93]. Это также можно соотнести с полученными нами данными: послеоперационные панкреатические свищи ПЖ встречались у 36,4% пациентов первой группы. Во второй группе у больных как осложнение преобладали панкреатиты (44,4%). В исследовании Jarufe N. P. и соавт (2005 г.) включившем 44 пациента, так же у 31,8% пациентов отмечались послеоперационные осложнения, 1 из них умер интраоперационно, а 5-ти и 10-ти летняя выживаемость составила 74,4% и 42,5%, соответственно [69]. В исследовании Chen X. и соавт. (2002 г.), включившем 74 пациента, также было описано, что самыми частыми послеоперационными осложнениями являлись свищи ПЖ (27,3%) и панкреатиты (5,2%) [41].

Таким образом, отдаленное обследование продемонстрировало значительное улучшение в соматическом статусе пациентов вне зависимости от длительности катамнеза. Летальных исходов выявлено не было. Как и в нашем исследовании, Cipra S. и соавт. (2012 г.) при наблюдении 198 пациентов с удаленными инсулиномами в течение 5,5 лет летальных исходов не отмечали [44].

Результаты психологического анкетирования пациентов так же являлись удовлетворительными. Так, оценка по опроснику HADS по шкалам тревоги и де-

прессии в обеих группах продемонстрировало наличие субклинической тревоги и отсутствие депрессии, соответственно, в то время как оценка по шкале депрессии опросника CES-D все же свидетельствовала о наличии субклинической депрессии в обеих группах, при тенденции к ее большей выраженности в первой группе.

По результатам анкетирования опросником SF-36 у подавляющего большинства пациентов обеих групп боль не оказывала значительного влияния на способность заниматься повседневной деятельностью. Общее состояние своего здоровья большинство пациентов оценивали, как среднее, хотя в обеих группах присутствовали лица оценивающие состояние своего здоровья и перспективы лечения как хорошие. Шкала жизненной активности показала, что большинство пациентов ощущали себя полными сил и энергии, хотя присутствовали люди с незначительным снижением жизненной активности. В обеих группах отмечается высокий уровень социальной активности (общение, проведение времени с друзьями, семьей, соседями, в коллективе), однако он сочетается с ухудшением эмоционального состояния, ограничивающим повседневную деятельность, выполнение работы или другой обычной деятельности, включая большие затраты времени на их выполнение, уменьшение объема сделанной работы, а также снижение ее качества.

При этом в первой группе присутствовало умеренное ограничение физической активности и повседневной деятельности пациентов, обусловленное состоянием здоровья, а также отмечалось умеренное снижение психоэмоционального состояния. Во второй группе физическое состояние не ограничивало выполнение физических нагрузок и не влияло на повседневную деятельность, притом, что у пациентов отсутствовали психические и тревожные переживания, сниженное настроение. При этом показатели, оценивающие общий физический компонент здоровья и общий психологический компонент здоровья у пациентов первой группы, являлись низкими, в то время как у пациентов второй группы эти показатели являлись низко-нормальными.

Результаты проведенного анкетирования были сопоставимы с данными, полученными при обследовании жителей из пяти регионов РФ [1]. Результаты оценки общего состояния здоровья и жизненной активности, характеризующие состояние здоровья в настоящий момент, перспективы лечения и сопротивляемость болезни, а также жизненную активность, являлись сходными с полученными данными у жителей РФ соответствующей возрастной группы и полового состава. Показатели ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой обычной повседневной деятельности, включая большие затраты времени на их выполнение, уменьшение объема сделанной работы, снижение ее качества), у обследованных пациентов продемонстрировала худшие результаты, нежели чем у жителей РФ в среднем. При этом показатели, характеризующие физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, социальное функционирование и психическое здоровье, соответственно, были несколько лучше, чем у жителей РФ. Этот факт можно объяснить более пристальным отношением пациентов к своему здоровью, адаптацией к перенесенному в прошлом тяжелому заболеванию, а также регулярными осмотрами медицинских специалистов.

Таким образом, данные, полученные в результате проведенного нами исследования, продемонстрировали высокую эффективность хирургического лечения инсулиномы, а также хорошие отдаленные результаты этого лечения. У пациентов отмечается стойкое устранение нейрогликопенической и адренергической симптоматики, регрессирование энцефалопатии, снижение массы тела, восстановление углеводного обмена вплоть до его полной нормализации в подавляющем большинстве случаев. Физический и психологический статус пациентов так же в большинстве случаев соответствовал показателям, характерным для данной половозрастной группы популяции РФ, и не значительно отличался у пациентов с разной длительностью катамнеза. Это свидетельствует об отсутствии не-

гативного влияния перенесенного заболевания на качество жизни в целом, если не развивались тяжелые послеоперационные осложнения. Отделенные результаты лечения также не зависели от длительности катамнеза. Основное влияние на состояние пациентов в будущем оказывали осложнения, развившиеся после проведения хирургического лечения опухоли. Следовательно, основываясь на вышеприведенных результатах исследования, мы предлагаем оптимальный протокол топической диагностики и реабилитации пациентов с инсулиномой. Согласно этому протоколу, при выявлении у пациента хронического гипогликемического синдрома на первом этапе обследования показано проведение скрининга его возможных причин. При подозрении на органический характер гипогликемии показано проведение 72-часовой пробы с голоданием с определением не только ИРИ, но и С-пептида, а также трансабдоминального УЗИ брюшной полости, как наиболее экономичного метода топической диагностики с хорошей чувствительностью. При подтверждении органического гиперинсулинизма показано проведение МСКТ поджелудочной железы с внутривенным контрастированием и ЭндоУЗИ для уточнения топика инсулиномы и предварительного определения объема хирургического вмешательства. Окончательно объем операции определяется в процессе хирургического вмешательства с обязательным использованием ИОУЗИ с интраоперационной пальпацией. Лабораторное обследование, топическая диагностика и хирургическое лечение инсулиномы должны проводиться в минимально короткие сроки. При выборе хирургического пособия предпочтение должно отдаваться малотравматичным видам операций (энуклеация), а профилактика должна быть направлена прежде всего на предотвращение развития послеоперационных осложнений, поскольку именно они определяют качество жизни пациентов в будущем. После выписки пациента из стационара реабилитационные мероприятия должны быть направлены на коррекцию нарушений углеводного обмена и снижение жировой массы тела пациентов. При своевременной диагностике и малотравматичном хирургическом лечении пациенты, как правило, достигают хороших показателей качества жизни.

## ВЫВОДЫ

1. Оптимальным сочетанием диагностических методов топической диагностики инсулиномы на дооперационном этапе является комбинация МСКТ с внутривенным контрастированием и ЭндоУЗИ, чувствительности которых по отдельности составляют по 94 %, а при комбинированном применении - 100 %.

2. Основным фактором, определяющим чувствительность МСКТ и ЭндоУЗИ является размер опухоли. При его превышении более 2 см чувствительность этих методов достигает 100%, в то время как при опухолях меньших размеров составляет 87%.

3. При проведении хирургического лечения обязательным методом интраоперационной диагностики является ИОУЗИ, которое позволяет получить наиболее точную информацию об опухоли и выбрать оптимальный объем хирургического лечения.

4. Хирургическое лечение инсулином является высокоэффективным и приводит к нормализации углеводного обмена, снижению массы тела пациентов, что сопровождается регрессом нейрогликопенической, адренергической симптоматики, а также энцефалопатии.

5. Физический и психологический статус пациентов соответствует показателям, характерным для данной половозрастной группы популяции РФ, и не зависит от длительности катамнеза заболевания. Главным фактором, определяющим отдаленные результаты лечения, является малая травматичность хирургического вмешательства и снижение числа послеоперационных осложнений.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для предупреждения необратимых органических осложнений и повышения качества жизни пациентов рекомендуется максимально ранняя дифференциальная диагностика гипогликемического синдрома, выявление и хирургическое лечение инсулиномы.

2. Первым методом исследования в диагностическом поиске инсулином рационально использовать трансабдоминальное УЗИ, так как оно является наиболее доступным методом исследования, не несет лучевой нагрузки и обладает достаточно высокой чувствительностью (80%). Но наиболее высокочувствительным методом топической диагностики является комбинация МСКТ с внутривенным контрастированием и ЭндоУЗИ.

3. Учитывая, что на качество жизни пациента основное влияние оказывали осложнения, развившиеся после проведения хирургического лечения опухоли, в основе долгосрочной реабилитации таких пациентов должен лежать выбор наименее травматичного хирургического вмешательства и профилактика развития осложнений.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., Ребров А.П., Сороцкая В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») // Научно-практическая ревматология.-2008.-№1.-Стр.36-48.
2. Васильев И.А. Диагностика синдрома множественной эндокринной неоплазии первого типа у больных с органическим гиперинсулинизмом // Анналы ФНПК.-2006.- Т. 12., С. 10.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология.- М., 2-е изд., 2009. - 432 с.
4. Дерижанова И. С. Опухоли диффузной эндокринной системы — карциноиды. — Ростов-на-Дону, 1991. — 285 с.
5. Егоров А. В. Топическая диагностика и выбор метода хирургического лечения органического гиперинсулинизма // Автореф. дисс. д.м.н. - Москва.-1997 . — 40 с.
6. Казанцева И.А., Гуревич Л.Е., Калинин А.П., Кузин Н. М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы // Арх. патол. - 1999. - № 6. - С. 32-38.
7. Казанцева И.А., Гуревич Л.Е., Полякова Г.А. Функциональная морфология в диагностике инсулином. Хирургия эндокринных желез: Материалы 4-го Рос. симп. по хирургической эндокринологии (Уфа, 1995). - СПб., 1995. - С. 57-60.
8. Кондрашин С.А., Егоров А.В., Лотов А.Н. Диагностика органического гиперинсулинизма // Медицинская визуализация №2. - 2002.-С.43-47.
9. Кондрашин С.А., Егоров А.В., Пашкова И.Л., Майорова Е.М. Ангиография и артериально-стимулированный забор крови в топической диагностике органи-

ческого гиперинсулинизма. // Радиология-диагностика и интервенция. -2008.- Т2.- №1.- С. 13-29.

10. Кузин Н.М., Егоров А.В., Лакреева М.Г., Гуревич Л.В. Органический гиперинсулинизм // Клин. мед. — 1998. — № 4. — С. 7—11.

11. Кузин Н.М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: Руководство. –М.: Медицина, 2001.- 208 с.

12. Материалы NETour 2010 Novartis // Методы визуализации в диагностике нейроэндокринных опухолей. – С. 11-21.

13. Мкртумян А.М. Инсулин - в норме и при патологии: учебное пособие.- М.:ГЭОТАР-Медиа, 2008.-64 с.

14. Морозов Ю. А. Сравнительная оценка информативности различных дооперационных методов топической диагностики при инсулиномах // Автореф. дисс. к.м.н. - Москва. -1998. – 24 с.

15. Нейроэндокринные опухоли / Руководство для врачей // под ред. М. Caplin, L. Kvols. – 2010 - С. 115-212.

16. Трофимов В.М., Калинин А.П. Некоторые аспекты диагностики и лечения органического гиперинсулинизма // Клин. мед. — 1991. —№ 3. — С. 102-106.

17. Эндокринная хирургия / под ред. И.И. Дедова, Н.С. Кузнецова, Г.А. Мельниченко.- М., 2011.-352 с.

18. Akerstrom G, Hellman P: Surgery on neuroendocrine tumours // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.-2007.-21.-P.87–109.

19. Ambacher T., Kasperk R., Schumpelick V. Rational preoperative diagnosis of insulinoma // Chirurg. -1999.-70(3).-P.298-301.

20. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, et al: Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas // Am J Gastroenterol.-2000.-95.-2271–2277.

21. Andronesi A., Tonea A., Andrei S., Herlea V., Lupescu I., Ionescu-Targoviste C., Coculescu M., Fica S., Ionescu M., Gheorghe C., Popescu I. Insulinoma of the pan-

creas: analysis of a clinical series of 30 cases // *Chirurgia (Bucur)*.-2009.-104(6).-P.675-85.

22. Apodaca-Torrez F.R., Trivino T., Lobo E.J., Goldenberg A., Benvenuto M.R., Ardeng J.C. Pancreatic insulinomas // *Cir Esp*.-2006.-80(1).-P. 3-8.

23. Ardengh J. C., Rosenbaum P., Ganc A.J., Goldenberg A., Lobo E.J., Malheiros E.A., Rahal F., Ferrari A.P. Role of EUS in the preoperative localization of insulinomas compared with spiral CT // *Gastrointest Endosc*.-2000.-51(5).-P. 552-5.

24. Ardengh J.C., Valiati L.H., Geocze S. Identification of insulinomas by endoscopic ultrasonography // *Rev Assoc Med Bras*.- 2004.-50(2).-P. 167-71.

25. Arnold R., Chen Y.J., Costa F. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: follow-up and documentation // *Neuroendocrinology* 2009.-90.-P.227–233.

26. Baba Y., Miyazono N., Nakajo M., Kanetsuki I., Nishi H., Inoue H. Localization of insulinomas: Comparison of conventional arterial stimulation with venous sampling (ASVS) and superselective ASVS // *Acta Radiol*. - 2000.-41.-P.172 - 177.

27. Bartsch D.K., Langer P., Rothmund M.: Surgical aspects of gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 // *Wien Klin Wochenschr* 2007.-119.-P.602–608.

28. Bergenfeldt M., Moesgaard F., Burcharth F. Curative resection for left-sided pancreatic malignancy// *HPB (Oxford)*.- 2006.-8(3).-P. 211-215.

29. Berwaerts J., Verhelst J., Hubens H, Kunnen J., Schrijvers D., Joosens E., Mahler Ch., Van Gaal L. Role of hepatic arterial embolisation in the treatment for metastatic insulinoma // *Acta Clinica Belgica*.- 1997.-12.- P. 52-55.

30. van Bon A. C., Benhadi N., Endert E. Evaluation of endocrine tests. D: the prolonged fasting test for insulinoma // *Neth J Med*.- 2009.-67.-P.274–278.

31. Bonato F.T., Coelho J.C., Petruzzielo A., Matias J.E., Ferreira G.A. Surgical treatment of pancreatic insulinomas // *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*.- 2012.-25 (2).-P.101-104.

32. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. World Health Organization classification of tumors and genetics of the digestive system, ed 1. Lyon, IARC, 2010.

33. Bottger T. Surgical treatment and outcome in insulinoma // Zentralbl Chir.-2001.-126(4).-P. 273-8
34. Bottger Th., Junginger Th. Us preoperative Radiographic localization of islet cell tumors patients with insulinoma necessary? // World. J. Surg. — 1993. - 17. - P. 427-432.
35. Botella Carretero J.I., Valero Gonzalez M.A., Lahera Vargas M., Arechaga A., de Juan A., Varela Da Costa C., Sancho J. Diagnostic localization of insulinoma and prognostic value of postoperative glycemia monitoring // Med Clin (Barc).-2002.-118(6).-P.201-204.
36. Boukhman M.P., Karam J.H., Saver J. Insulinoma-Experience from 1950 to 1965 // West. J. Med. - 1998. - 169. - P. 98-104.
37. Bourcier M.E., Sherrod A., Di Guardo M. Successful control of intractable hypoglycemia using rapamycin in an 86-year-old man with a pancreatic insulin-secreting islet cell tumor and metastases // J Clin Endocrinol Metab 2009.-94.-P.3157–3162.
38. Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2 // J Clin Endocrinol Metab.- 2001.- 86.-P. 5658–5671.
39. Cadiot G., Lebtahi R., Sarda L. Preoperative detection of duodenal gastrinomas and peripancreatic lymph nodes by somatostatin receptor scintigraphy // Gastroenterology.- 1996.-111.-845–854.
40. Capella C., Heitz Ph.U., Hofler H. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut // Virch. Arch. — 1995. — 425. - P. 547-560.
41. Chen X., Cai W.Y., Yang W.P., Li H.W. Pancreatic insulinomas: diagnosis and surgical treatment of 74 patients // Hepatobiliary Pancreat Dis Int.-2002.-1(3).-P.458-61.
42. Chung J.C., Choi S.H., Jo S.H., Heo J.S., Choi D.W., Kim Y.I. Localization and surgical treatment of the pancreatic insulinomas // ANZ J Surg,-2006.-76(12).-P.1051-5.

43. Chirletti P., Caronna P., Tamburrano G., Mellozzi M., Bonifacino A., Catalano C., Sammartino P., Stipa V. Topographic diagnosis and surgical treatment of insulinoma // *Chir Ital.*-2000.- 52(1).-P. 11-16.
44. Crippa S., Zerbi A., Boninsegna L., Capitanio V., Partelli S., Balzano G., Pederzoli P.i, Di Carlo V., Falconi M. Surgical management of insulinomas: short- and long-term outcomes after enucleations and pancreatic resections // *Arch Surg.*- 2012.-147(3).-P.261-266.
45. CT and MR imaging of the whole body / edited by J. R. Haaga, et al.-5ed.-2003. - p. 1645-49.
46. Eleventh Mayo Clinic Endocrine course // Mayo Clinic College of Medicine.- 2008- 300p.
47. Ellison E.C., Johnson J.A. The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations // *Curr Probl Surg* 2009.-46.-P.13–106.
48. Eriksson B., Arnberg H., Lindgren P.G. Neuroendocrine pancreatic tumors: clinical presentation, biochemical and histopathological findings in 84 patients // *J. Int. Med.* - 1990. -228. - P. 103-113.
49. Espana-Gomez M.N., Velazquez-Fernandez D., Bezaury P. Pancreatic insulinoma: a surgical experience // *World J Surg.*- 2009.-33.-P 1966–1970.
50. Falconi M., Molinari E., Carbognin G., Zamboni G., Bassi C., Pederzoli P. What preoperative assessment is necessary for insulinomas? Calculating the degree of waste: analysis of 29 cases // *Chir Ital.*-2002.-54(5).P. 597-604.
51. Fendrich V., Habbe N., Celik I., Langer P., Zielke A., Bartsch D.K., Rothmund M. Operative management and longterm survival in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas: experience with 144 patients // *Dtsch Med Wochenschr.*-2007.-132(5).-P.195-200.
52. Fendrich V., Waldmann J., Bartsch D.K. Surgical management of pancreatic endocrine tumors // *Nat Rev Clin Oncol.*- 2009.-6.-P 419–428.

53. Fernandez-Cruz L., Blanco L., Cosa R. Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? // *World J Surg.*- 2008.-32.-904–917.
54. Fernandez M.C., Fernandez del Castillo C.A. Surgical treatment of insulinoma. Experience at the Salvador Zubiran National Nutrition Institute // *Rev Invest Clin.*- 1989.-41(2).-P. 151-157
55. Franz R.C., Penzhorn H.O. Is total gastrectomy still a viable option in the management of patients with the Zollinger-Ellison syndrome? // *Afr J Surg.*- 2007.-45.-P.58–60.
56. Chen X., Cai W.Y., Yang W.P., Li H.W. Pancreatic insulinomas: diagnosis and surgical treatment of 74 patients // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.*-2002.-1(3).-P.458-61.
57. Gibril F., Jensen R.T. Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin-receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumors // *Dig Liver Dis.*- 2004.-36.-S106– S120.
58. Gibril F., Reynolds J.C., Doppman J.L. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas: a prospective study // *Ann Intern Med.*- 1996.-125.-P.26–34.
59. Gimm O., Konig E., Thanh P.N. Intraoperative quick insulin assay to confirm complete resection of insulinomas guided by selective arterial calcium injection // *Langenbecks Arch Surg.*- 2007.-392.-P.679–684.
60. Gin H., Catargi B., Rigalleau V., Rullier E., Roger P., Tabarin A. Experience with the Biostator for diagnosis and assisted surgery of 21 insulinomas // *Eur J. Endocrinol.* - 1998. - 139(4). - P. 371-377.
61. Goh B.K., Ooi L.L., Cheow P.C., Tan Y.M., Ong H.S., Chung Y.F., Chow P.K., Wong W.K., Soo K.C. Accurate preoperative localization of insulinomas avoids the need for blind resection and reoperation: analysis of a single institution experience with 17 surgically treated tumors over 19 years // *J Gastrointest Surg.*-2009.-13(6).-P.1071-7.

62. Gouya H., Vignaux O., Augui J., Dousset B., Palazzo L., Louvel A., Chaussade S. and Legmann P. CT, Endoscopic Sonography, and a Combined Protocol for Preoperative Evaluation of Pancreatic Insulinomas // *Am. J. Roentgenol.*-2003.-181.-P. 987 - 992.
63. Grygiel K., Szmidt J., Jeleńska M., Pawlak K. Surgical treatment of hyperinsulinism during the course of pancreatic cancer (insulinoma) - one center experience // *Pol Przegl Chir.*-2012.-84(1).-P 31-36.
64. Guettier J.M., Gorden P. Insulin secretion and insulin-producing tumors // *Expert Rev Endocrinol Metab.*-2010.-5.-P.217–227.
65. de Herder W. W., Niederle B., Scoazec J.Y., Pauwels S. Well-Differentiated Pancreatic Tumor/Carcinoma: Insulinoma // *ENETS Guidelines.* - 2007.- P 6-20.
66. Hirshberg B., Livi A., Bartlett D.L. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma // *J Clin Endocrinol Metab.*-2000.-85.-P.3222–3226.
67. Huang Y.H, Lee C.H., Wu J.C., Wang Y.J., Chang F.Y., Lee S.D. Functional pancreatic islet cell tumors with liver metastasis: the role of cytoreductive surgery and transcatheter arterial chemoembolization: a report of five cases // *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei).*-1998.-61(12).-P. 748-754.
68. Isla A., Arbuckle J.D., Kekis P.B. Laparoscopic management of insulinomas // *Br J Surg.*-2009.-96.-P.185–190.
69. Jarufe N.P., Coldham C., Orug T., Mayer A.D., Mirza D.F., Buckels J.A., Bramhall S.R. Neuroendocrine tumours of the pancreas: predictors of survival after surgical treatment // *Dig Surg.*-2005.-22(3).-P.157-162.
70. Jensen R.T., Niederle B., Mitry E. Gastrinoma (duodenal and pancreatic) // *Neuroendocrinology.*-2006.-84.-P.173–182.
71. Jensen R.T., Berna M.J., Bingham M.D. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management and controversies // *Cancer.*-2008.-113(suppl).-P.1807–1843.
72. Jensen R.T, Cadiot G., Brandi M.L., de Herder W.W., Kaltsas G., Komminoth P., Scoazec J.Y., Salazar R., Sauvanet A., Kianmanesh R. ENETS Consensus Guidelines

for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes and Barcelona Consensus Conference participants // *Neuroendocrinology*.- 2012.- 95(2).-P.98-119.

73. Jonkers Y.M., Claessen S.M., Perren A. DNA copy number status is a powerful predictor of poor survival in endocrine pancreatic tumor patients // *Endocr. Relat Cancer*.-2007.-14.-P.769–779.

74. Jyotsna V.P., Rangel N., Pal S., Seith A., Sahni P., Ammini A.C. Insulinoma: Diagnosis and surgical treatment. Retrospective analysis of 31 cases // *Indian J Gastroenterol*.-2006.-25(5).-P.244-247.

75. Khasraw M., Gill A., Harrington T. Management of advanced neuroendocrine tumors with hepatic metastasis // *J Clin Gastroenterol*.-2009.-43.-P.838–847.

76. Klimstra D.S., Modlin I.R., Adsay N.V. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set // *Am J Surg Pathol*.- 2010.-34.-P.300–313.

77. Klimstra D.S., Modlin I.R., Coppola D. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems // *Pancreas*.- 2010.-39.-P.707–712.

78. Kloppel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours // *Best Pract Res Clin Endocrinol. Metab*.-2007.-21.-P.15–31.

79. Kloppel G., Couvelard A., Perren A. ENETS guidelines for the standards of care in patients with neuroendocrine tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification // *Neuroendocrinology*.-2009.-90.-P.166.

80. Krudy A.G., Doppman J.L., Jensen R.T. Localization of islet cell tumors by dynamic CT: comparison with plain CT, arteriography, sonography and venous sampling // *Am J Roentgenol*.- 1984.-143.-P.585–589.

81. Kulke M.H., Anthony L.B., Bushnell D.L. NANETS Treatment Guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas // *Pancreas*.- 2010.-39.-P.735–752.



82. Kulke M.H., Bergsland E.K., Yao J.C. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus // *N Engl J Med.*- 2009.-360.-P. 195–197.
83. Lin X.Z., Wu Z.Y., Tao R., Guo Y., Li J.Y., Zhang J., Chen K.M. Dual energy spectral CT imaging of insulinoma-Value in preoperative diagnosis compared with conventional multidetector CT // *European Journal of Radiology.*- 2012.-81(10).- P. 2487-94.
84. Lo C.Y., van Heerden J.A., Thompson G.B., Grant C.S., Soreide J.A., Harmsen W.S. Islet cell carcinoma of the pancreas // *World J Surg.*-1996.-20(7).-P. 878-83
85. Lo C.Y., Lam K.Y., Kung A.W., Lam K.S., Tung P.H., Fan S.T. Pancreatic insulinomas. A 15-year experience // *Arch Surg.*- 1997.-132(8).-P. 926-930
86. London J.F., Shawker T.H., Doppman J.L. Zollinger-Ellison syndrome: prospective assessment of abdominal US in the localization of gastrinomas // *Radiology.*- 1991.-178.-P.763–767.
87. Lorenz K., Dralle H. Surgical treatment of sporadic gastrinoma // *Wien Klin Wochenschr.*-2007.-119.-597–601.
88. Machado M.C., da Cunha J.E., Jukemura J., Bacchella T., Penteadó S. , Abdo E.E., Machado M.A., Herman P., Montagnini A.L., Pinotti H. Insulinoma: diagnostic strategies and surgical treatment. A 22-year experience // *Hepatogastroenterology.*- 2001.-48(39).-P.854-858.
89. Madura J. A., Cummings O.W., Wiebke E.A., Brodie T.A., Goulet Jr R.L., Howard T.J. Nonfunctioning islet cell tumors of the pancreas: a difficult diagnosis but one worth the effort // *Am Surg.*-1997.-63(7).-P. 573-577.
90. Marsk R., Jonas E., Rasmussen F. Nation- wide cohort study of postgastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986–2006 in Sweden // *Diabetologia.*-2010.-53.-P.2307–2311.
91. Mathur A., Gorden P., Libutti S.K. Insulinoma // *Surg Clin North Am.*- 2009.- 89.-1105–1121.

92. McLean A.M., Fairclough P.D. Endoscopic ultrasound in the localisation of pancreatic islet cell tumors // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*-2005.-19(2).-P.177-193.
93. Mehrabi A., Fischer L., Hafezi M., Dirlewanger A., Grenacher L., Diener M.K., Fonouni H., Golriz M., Garoussi C., Fard N., Rahbari N.N., Werner J., Büchler M.W. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma // *Pancreas.*-2014.-43(5).-P.675-686.
94. Menegaux F., Schmitt G., Mercadier M. Pancreatic insulinomas // *Am J Surg.*-1993.-165 (2).-P. 243-8.
95. Metz D.C., Jensen R.T. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Pancreatic endocrine tumors // *Gastroenterology.*-2008.-135.-P.1469–1492.
96. Morrow E. H., Norton J. A. Surgical management of Zollinger-Ellison syndrome; state of the art // *Surg Clin North Am.*-2009.-89.-P.1091–1103.
97. Norton J. A., Alexander H.R., Fraker D.L. Does the use of routine duodenotomy (DU- ODX) affect rate of cure, development of liver metastases or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome? // *Ann Surg.*- 2004.-239.-P. 617–626.
98. Norton J. A., Jensen R.T. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome // *Ann Surg.*-2004.-240.-P. 757–773.
99. Norton I.A., Shawker Ih. H., Doppman I. L. Localization and surgical treatment of occult insulinomas // *Ann. Surg.* — 1990. — 212. —P. 615.
100. Oberg K. Pancreatic endocrine tumors // *Semin Oncol.*-2010.-37.-P.594–618.
101. Ong G.S., Henley D.E., Hurley D. Therapies for the medical management of persistent hypoglycaemia in two cases of inoperable malignant insulinoma // *Eur J Endocrinol.*-2010.-162.-P.1001–1008.
102. O’Toole D., Grossman A., Gross D. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biochemical markers // *Neuroendocrinology.*-2009.-90.-P.194–202.

103. O'Toole D., Salazar R., Falconi M. Rare functioning pancreatic endocrine tumors // *Neuroendocrinology*.-2006.-84.-P.189–195.
104. Padberg B., Schroder S., Capella C. Multiple endocrine neoplasia type-1 (MEN-1) revisited // *Virch. Arch.* - 1995.- 426. -P. 541-548.
105. Patel K.K., Kim M.K. Neuroendocrine tumors of the pancreas: endoscopic diagnosis // *Curr Opin Gastroenterol.* - 2008.-24.-P. 638– 642.
106. Patti M.E., Goldfine A.B. Hypoglycaemia following gastric bypass surgery – diabetes remission in the extreme? // *Diabetologia*.- 2010.-53.-P2276–2279.
107. Phan G.Q., Yeo C.J., Cameron J.L., Maher M.M., Hruban R.H., Udelsman R. Pancreaticoduodenectomy for selected periampullary neuroendocrine tumors: fifty patients // *Surgery*.-1997.-122(6).-P. 989-96.
108. Phan G.Q., Yeo C.J., Hruban R.H., Lillemoe K.D., Pitt H.A., Cameron J.L. Surgical experience with pancreatic and peripancreatic neuroendocrine tumors: review of 125 patients // *J. Gastrointest. Surg.* — 1998. — 2(5).-P. 472-82.
109. Pietrabissa A., Shimi S.M., Vander-Velpen G, Cuschieri A. Localization of insulinoma by laparoscopic infragastric unsection of the pancreas and contact ultrasonography // *Surg. Oncol.* — 1993. — 2(1)— P. 83-86.
110. Popovici A., Petca A., Grigoroiu M., Nica A. Insulinomas-nesidioblastomas. Clinical experience // *Chirurgia (Bucur)*. -1997 .-92(6).-P.387-97.
111. Proye C., Mahaux P., Pattou K., Filoche B., Godchaux J.M., Maunoury V., Palazzo L., Hugh D., Lefebvre J., Paris J.C. Noninvasive imaging of insulinomas and gastrinomas with endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy // *Surgery*. — 1998.-124(6).-P.1134—43.
112. Richards M.L., Thompson G.B., Farley D.R. Setting the bar for laparoscopic resection of sporadic insulinoma // *World J Surg*.-2011.-35.-P.785–789.
113. Rindi G., Kloppel G., Alhman H. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system // *Virchows Arch*.- 2006.- 449.- P. 395–401.

114. Rockall A.G., Reznick R.H. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US) // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* - 2007.-21.-P.43–68.
115. Roth J., Kloppel G., Madsen O. Distribution patterns of proinsulin and insulin in human insulinomas: an immunohistochemical analysis in 76 tumors // *Virch. Arch. (Cell Pathol.)*. - 1992. —63. — P. 51—61.
116. Rothmund M., Angelini L., Brunt M. Surgery for benign insulinoma; an international review // *World. J. Surg.* — 1990. — 14. —P. 393-399.
117. Ruzniewski P., Amouyal P., Amouyal G. Localization of gastrinomas by endoscopic ultrasonography in patients with Zollinger-Ellison syndrome // *Surgery.*-1995.-117.-P. 629–635.
118. Service F.J., Natt N., Thompson G.B. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes // *J Clin Endocrinol Metab.*-1999.-84.-P.1582–1589.
119. Service F.J. Hypoglycemia // *Mayo Clinic Endocrine Course.* -2008.-P. 189-199.
120. Soga J., Yakuwa Y., Osaka M. Insulinoma/hypoglycemic syndrome: a statistical evaluation of 1085 reported cases of a Japanese series // *J. Exp. Clin. Cancer. Res.* – 1998.-17(4).-P. 379-388.
121. Solcia E., Capella C., Kloppel G. Tumors of the Pancreas. Atlas of Tumor Pathology. Third Series, Fasc. 20. — Bethesda: Maryland, 1997.
122. Svab J., Peskova M., Krusina L., Skrha J., Sindelka G. Personal experience with surgical treatment of insulinoma // *Rozhl Chir.*-2001.-80(2).-P. 77-81.
123. Thakker R.V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*-2010.-24.-P.355–370.
124. Thomas-Marques L., Murat A., Delemer B. Prospective endoscopic ultrasonographic evaluation of the frequency of nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // *Am J Gastroenterol.*-2006.-101.-P.266–273.

125. Ticmeanu F., Simion S., Croitoru A., Mastalier B. Pancreatic insulinomas // *Chirurgia (Bucur)*.- 2001.-96(3).-P.277-80.
126. Tonelli F., Fratini G., Nesi G. Pancreatectomy in multiple endocrine neoplasia type 1-related gastrinomas and pancreatic endocrine neoplasias // *Ann Surg*.- 2006.-244.-P. 61–70.
127. Triponez F., Goudet P., Dosseh D. Is surgery beneficial for MEN1 patients with small, nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE // *World J Surg*. - 2006.-30.-P. 654–662.
128. Vaidakis D., Karoubalis J., Pappa T., Piaditis G., Zografos G.N. Pancreatic insulinoma: current issues and trends // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*.-2010.-9(3).-P. 234-241.
129. Vanderveen K., Grant C. Insulinoma // *Cancer Treat Res*.- 2010.-153.-P. 235–252.
130. Varshney S., Johnson C. D. Neuroendocrine tumors of the pancreas // *Indian J Gastroenterol*. -2000.-19(4).-P.181-183.
131. Vella A. Hypoglycemic disorders // *Meet-the-Professor Endocrine Case Management*.-2014.-66.-P.101-103.
132. Vezzosi D., Bennet A., Fauvel J. Insulin, C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism // *Eur J Endocrinol*.-2007.-157.-P.75–83.
133. Vinik A.I., Woltering E.A., Warner R.R. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor // *Pancreas*.-2010.-39.-713–734.
134. Yokoi S., Yasui K., Hasegawa Y., Kasai T., Inagaki A., Sobue G. A case of hypoglycemic coma with good outcome despite sustained unconsciousness and widespread leukoencephalopathy // *Rinsho Shinkeigaku*.-2013.-53(9).-P.724-727.
135. Zhao Y.P., Zhan H.X., Zhang T.P. Surgical management of patients with insulinomas: result of 292 cases in a single institution // *J Surg Oncol*.- 2011.-103.-P.169–174.

136. Zimmer T., Ziegler K., Liehr R. M. Endosonography of Neuroendocrine Tumors of the Stomach, Duodenum, and Pancreas // Ann.N.Y. Acad. Sciences. -1995. - 733. - P. 425-437.
137. Zimmet P. «Prediabetes» – a global snapshot // 1st. Int. Congress on «Prediabetes» and The Metabolic Syndrome. Berlin, 2006, Abstr. 1.

**Шкала-опросник CES-D**

Шкала включает 20 пунктов, каждый из которых определяет субъективную частоту симптомов депрессии и, проранжирован от 0 (симптом обнаруживается очень редко или вообще никогда) до 3 (симптом присутствует постоянно). Ниже приведены вопросы, касающиеся Вашего самочувствия, активности, эмоционального состояния в течение

<p><b>1. Я нервничаю по поводу того, что раньше меня не беспокоило</b>                  0 - Очень редко или никогда                  1 - Иногда                  2 - Значительную часть времени                  3 - Практически все время</p>	<p><b>6. Я чувствую подавленность</b>                  0 - Очень редко или никогда                  1 - Иногда                  2 - Значительную часть времени                  3 - Практически все время</p>	<p><b>11. У меня плохой ночной сон</b>                  0 - Редко или никогда                  1 - Иногда                  2 - Значительную часть времени                  3 - Практически все время</p>	<p><b>16. Жизнь доставляет мне удовольствие</b>                  0 - Практически все время                  1 - Значительную часть времени                  2 - Иногда                  3 - Очень редко или никогда</p>
<p><b>2. Я не получаю удовольствия от еды, у меня плохой аппетит</b>                  0 - Очень редко                  1 - Иногда                  2 - Значительную часть времени                  3 - Практически все время</p>	<p><b>7. Все, что я делаю, требует от меня дополнительных усилий</b>                  0 - Очень редко или никогда                  1 - Иногда                  2 - Значительную часть времени                  3 - Практически все время</p>	<p><b>12. Я чувствую себя счастливым человеком</b>                  0 - Практически все время                  1 - Значительную часть времени                  2 - Иногда                  3 - Очень редко или никогда</p>	<p><b>17. Я легко могу заплакать</b>                  0 - Очень редко или никогда                  1 - Иногда                  2 - Значительную часть времени                  3 - Практически все время</p>
<p><b>3. Несмотря на помощь друзей и членов моей семьи, мне не удастся избавиться от чувства тоски</b>                  0 - Очень редко или никогда                  1 - Иногда                  2 - Значительную часть времени                  3 - Практически все время</p>	<p><b>8. Я надеюсь на хорошее будущее</b>                  0 - Практически все время                  1 - Значительную часть времени                  2 - Иногда                  3 - Очень редко или никогда</p>	<p><b>13. Мне кажется, что я стал меньше говорить</b>                  0 - Очень редко или никогда                  1 - Иногда                  2 - Значительную часть времени                  3 - Практически все время</p>	<p><b>18. Я испытываю грусть, хандру</b>                  0 - Практически все время                  1 - Значительную часть времени                  2 - Иногда                  3 - Очень редко или никогда</p>
<p><b>4. Мне кажется, что я не хуже других</b>                  0 - Практически все время                  1 - Значительную часть времени                  2 - Иногда                  3 - Очень редко</p>	<p><b>9. Мне кажется, что моя жизнь сложилась неудачно</b>                  0 - Очень редко или никогда                  1 - Иногда                  2 - Значительную часть времени                  3 - Практически все время</p>	<p><b>14. Меня беспокоит чувство одиночества</b>                  0 - Очень редко или никогда                  1 - Иногда                  2 - Значительную часть времени                  3 - Практически все время</p>	<p><b>19. Мне кажется, что люди меня не любят</b>                  0 - Очень редко или никогда                  1 - Иногда                  2 - Значительную часть времени                  3 - Практически все время</p>
<p><b>5. Мне трудно сконцентрироваться на том, чем приходится заниматься</b>                  0 - Очень редко или никогда                  1 - Иногда                  2 - Значительную часть времени                  3 - Практически все время</p>	<p><b>10. Я испытываю беспокойство, страхи</b>                  0 - Очень редко или никогда                  1 - Иногда                  2 - Значительную часть времени                  3 - Практически все время</p>	<p><b>15. Окружающие настроены недружелюбно ко мне</b>                  0 - Очень редко или никогда                  1 - Иногда                  2 - Значительную часть времени                  3 - Практически все время</p>	<p><b>20. У меня нет сил и желания начинать что-либо делать</b>                  0 - Очень редко или никогда                  1 - Иногда                  2 - Значительную часть времени                  3 - Практически все время</p>

последнего месяца. Выберите ответ, который наилучшим образом соответствует Вашему сегодняшнему состоянию.

Полученное суммарное количество баллов: \_\_\_\_\_ **0-17** баллов – норма; **18-26** баллов – легкая депрессия; **27-30** баллов – депрессия средней тяжести; **31 балл и выше** – тяжелая депрессия

**Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS)**

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа. Выберите тот из ответов, который соответствует Вашему состоянию, а затем просуммируйте баллы в каждой части.

Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)

**1. Я испытываю напряжение, мне не по себе**

3 - все время

2 - часто

1 - время от времени, иногда

0 - совсем не испытываю

**2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться**

3 - определенно это так, и страх очень велик

2 - да, это так, но страх не очень велик

1 - иногда, но это меня не беспокоит

0 - совсем не испытываю

**3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове**

3 - постоянно

2 - большую часть времени

1 - время от времени и не так часто

0 - только иногда

**4. Я легко могу присесть и расслабиться**

0 - определенно, это так

1 - наверно, это так

2 - лишь изредка, это так

3 - совсем не могу

**5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь**

0 - совсем не испытываю

1 - иногда

2 - часто

3 - очень часто

**6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться**

3 - определенно, это так

2 - наверно, это так

1 - лишь в некоторой степени, это так

0 - совсем не испытываю

**7. У меня бывает внезапное чувство паники**

3 - очень часто

2 - довольно часто

1 - не так уж часто

0 - совсем не бывает

Количество баллов здесь \_\_\_\_\_

0-7 баллов  
8-10 баллов  
11 баллов и выше

Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)

**1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство**

0 - определенно, это так

1 - наверно, это так

2 - лишь в очень малой степени, это так

3 - это совсем не так

**2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное**

0 - определенно, это так

1 - наверно, это так

2 - лишь в очень малой степени, это так

3 - совсем не способен

**3. Я испытываю бодрость**

3 - совсем не испытываю

2 - очень редко

1 - иногда

0 - практически все время

**4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно**

3 - практически все время

2 - часто

1 - иногда

0 - совсем нет

**5. Я не слежу за своей внешностью**

3 - определенно, это так

2 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно

1 - может быть, я стал меньше уделять этому времени

0 - я слежу за собой так же, как и раньше

**6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения**

0 - точно так же, как и обычно

1 - да, но не в той степени, как раньше

2 - значительно меньше, чем обычно

3 - совсем так не считаю

**7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы**

0 - часто

1 - иногда

2 - редко

3 - очень редко

Количество баллов здесь \_\_\_\_\_

«норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии)  
«субклинически выраженная тревога / депрессия»  
«клинически выраженная тревога / депрессия»



**ОПРОСНИК SF-36 (русскоязычная версия, созданная и рекомендованная МЦИКЖ).**

Ф. И.О.

Дата заполнения \_\_\_\_\_

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья

(обведите одну цифру)

- Отличное..... 1  
 Очень хорошее..... 2  
 Хорошее ..... 3  
 Посредственное ..... 4  
 Плохое..... 5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье *сейчас* по сравнению с тем, что было *год назад*.

(обведите одну цифру)

- Значительно лучше, чем год назад ..... 1  
 Несколько лучше, чем год назад ..... 2  
 Примерно так же, как год назад..... 3  
 Несколько хуже, чем год назад ..... 4  
 Гораздо хуже, чем год назад..... 5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта.	1	2	3
Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды.	1	2	3
В. Поднять или нести сумку с продуктами.	1	2	3
Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов.	1	2	3
Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет.	1	2	3
Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки.	1	2	3
Ж. Пройти расстояние более одного километра.	1	2	3

З. Пройти расстояние в несколько кварталов.	1	2	3
И. Пройти расстояние в один квартал.	1	2	3
К. Самостоятельно вымыться, одеться.	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемое на работу или другие дела.	1	2
Б. <i>Выполнили меньше</i> , чем хотели.	1	2
В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо <i>определенного вида</i> работ или другой деятельности.	1	2
Г. Были <i>трудности</i> при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий).	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемого на работу или другие дела.	1	2
Б. <i>Выполнили меньше</i> , чем хотели.	1	2
В. Выполняли свою работу или другие дела не так <i>аккуратно</i> , как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение *последних 4 недель* мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?

(обведите одну цифру)

- Совсем не мешало..... 1
- Немного.....2
- Умеренно .....3
- Сильно .....4
- Очень сильно .....5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?  
(обведите одну цифру)

- Совсем не испытывал(а) ..... 1
- Очень слабую ..... 2
- Слабую ..... 3
- Умеренную ..... 4
- Сильную ..... 5
- Очень сильную ..... 6

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)?  
(обведите одну цифру)

- Совсем не мешала ..... 1
- Немного ..... 2
- Умеренно ..... 3
- Сильно ..... 4
- Очень сильно ..... 5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям.  
(обведите одну цифру)

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным (ой) что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
Д. Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)?

(обведите одну цифру)

- Все время ..... 1
- Большую часть времени ..... 2
- Иногда ..... 3
- Редко ..... 4
- Ни разу ..... 5

11. Насколько **ВЕРНЫМ** или **НЕВЕРНЫМ** представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений?

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Опре- деленно верно	В основ- ном вер- но	Не знаю	В основ- ном не- верно	Опреде- ленно не- верно
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5