

*На правах рукописи*

**Кривко Алена Анатольевна**

**Инсулинома: отдаленные результаты лечения и разработка современного  
протокола топической диагностики и реабилитации**

14.01.02. – эндокринология

**Автореферат**

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

Москва - 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Эндокринологический научный центр»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(директор – академик РАН И. И. Дедов)

Научный руководитель: Дедов Иван Иванович  
академик РАН, профессор, доктор медицинских наук,

Официальные оппоненты: Старостина Елена Георгиевна  
доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского",

Егоров Вячеслав Иванович  
доктор медицинских наук, заместитель главного врача по онкологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №5 Департамента здравоохранения города Москвы»,

Ведущее учреждение: Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «    » \_\_\_\_\_ года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного Совета Д 208.126.01 при ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по адресу: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ эндокринологический научный центр Минздрава России.

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь  
диссертационного Совета,  
доктор медицинских наук

Суркова Елена Викторовна

## **Общая характеристика работы**

### **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 (de Herder W.W., et al., 2007). 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 (Материалы NETour, 2010; И.И. Дедов, и соавт., 2011). 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 (Boukhman M.P., et al., 1998). В Российской Федерации была проведена оценка отдаленных результатов лечения пациентов с инсулинпродуцирующими опухолями поджелудочной железы (Кузин Н.М., Егоров А.В., 2001). Однако, в настоящее время в литературе отсутствуют детальные данные о качестве жизни пациентов с инсулиномами в анамнезе, что и является обоснованием предпринимаемой нами работы.

Тема диссертации утверждена на учёном совете ФГУ ЭНЦ Минздрава России (19.01.2010 г., протокол №1).

### **Цель 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**

Проведено комплексное обследование пациентов с хроническим гипогликемическим синдромом, обусловленным органическим гиперинсулинизмом. Оценена чувствительность различных методов топической диагностики инсулиномы. Впервые проведено исследование взаимосвязи между хирургическим лечением, 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.

### **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 в/в 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.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Основные положения диссертации доложены на: Всероссийском конгрессе «Современные технологии в эндокринологии» (РФ, Москва, 23-26 ноября 2009); Конференции с международным участием «Функциональная недостаточность поджелудочной железы у больных раком поджелудочной железы и хроническим панкреатитом» (РФ, Москва, 21 марта 2014); II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ "Инновационные технологии в эндокринологии" (РФ, Москва, 25-28 мая 2014); Межотделенческой научной конференции ФГБУ ЭНЦ Минздрава России (РФ, Москва, 11 марта 2015).

## **Внедрение результатов исследования**

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

## **Структура и объем 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.

## **Материалы и методы исследования**

Для реализации поставленной цели проведено 2 этапа исследования:

В первый этап (одномоментное сплошное исследование) были включены пациенты (n=36) с хроническим гипогликемическим синдромом, обследованные в отделениях терапии с патологией метаболизма и ожирения, консультативно-диагностическом отделении ФГБУ ЭНЦ Минздрава России в период с 2009 по 2014 год. 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. В статистическую обработку включали данные полученные при обследовании пациентов с единичными опухолями, таблица 1.

**Таблица 1. Характеристика выборки больных с инсулиномой**

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

Все больные были прооперированы в отделе хирургии ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ (зав. отд. проф. Кузнецов Н. С.) в период с 2009 по 2012 год.

Во второй этап (ретроспективное исследование) 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. Был получен ответ от 28 человек, однако 8 из них отказались от обследования, объясняя это хорошим самочувствием. Итого, в исследование было включено 20 пациентов, из них 11 с длительностью катанеза от года до 5 лет – 1 группа (1 мужчина, 10 женщин) и 9 с длительностью катанеза более 5 лет – 2 группа (1 мужчина, 8 женщин). Клиническая характеристика групп представлена в таблице 2.

**Таблица 2. Клиническая характеристика групп исследования**

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

Критерии включения и исключения пациентов были едиными для всех исследований. Критерии включения: возраст более 18 лет; хрониче-

ский гипогликемический синдром. Критерии исключения: инсулиномы в составе МЭН синдрома, подозрение на серьезное органическое или психическое заболевание согласно анамнезу и/или клиническому обследованию, сахарный диабет, пациенты, принимающие сахароснижающие препараты по тем или иным причинам, опухоли печени настоящие или в анамнезе, острые или хронические заболевания печени, сепсис, надпочечниковая недостаточность, гипотиреоз, тиреотоксикоз, гиперкортицизм, рак поджелудочной железы, пациенты, принимающие препараты: Цибензолин, Гатифлоксацин, Пентамидин, Кинин, Индометацин, Глюкагон, подозрение на то, что пациент не готов следовать рекомендациям исследователя, хроническое употребление алкоголя, одновременное участие в другом клиническом исследовании, недееспособные субъекты, а также заключенные.

План обследования включал общеклинические, нейроэндокринологические и хирургические методы исследования, включающие методы функциональной диагностики. Результаты проведенного исследования сопоставлялись с данными, полученными при обследовании жителей из пяти регионов РФ.

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. 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.

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.). Концентрации ИРИ (рефе-

ренсные 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. Уровни гликированного гемоглобина (норма до 6%) определялись на анализаторе D-10 (BIO-RAD, США), методом жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ). Кровь для исследований 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) мультичастотным интраоперационным датчиком с частотой 4-10 МГц.

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). Заполнение анкет осуществлялось совместно с пациентом с разъяснением непонятных разделов.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 8.0). Сравнение независимых групп по количественным при-

знакам осуществлялось с использованием U-критерия Манна-Уитни и теста Краскела-Уоллиса, а зависимых - критерия Вилкоксона. Сравнение независимых групп по качественным признакам осуществлялось путем анализа таблиц сопряженности с использованием двухстороннего точного критерия Фишера, а зависимых - критерия МакНемара. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде процентов, медиан и границ интерквартильного отрезка.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Основной проблемой клинической диагностики у пациентов с хроническим гипогликемическим синдромом, являются выраженные когнитивные нарушения. Эти нарушения в значительной мере затрудняют коммуникацию между пациентом и врачом, а также средним медицинским персоналом. Так, из всех пациентов, включенных в исследование, вышеперечисленные проблемы отсутствовали только у 23%, 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 3.

**Таблица 3. Основные жалобы и клинические симптомы пациентов с хроническим гипогликемическим синдромом**

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

**Таблица 4. 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

Проба являлась положительной у 35 из 36 пациентов (97%). Из них у 34 больных был выявлен органический гиперинсулинизм, и они были подвергнуты инструментальному исследованию с целью топической диагностики. У двух пациентов используемые методы топической диагностики выявили множественные образования ПЖ, в остальных случаях определялась единичная опухоль. Таким образом, единичная инсулинома была выявлена у 32 из 36 пациентов нашей выборки (89%).

Чувствительности разных методов топической диагностики инсулином полученные в нашем исследовании представлены в таблице 5.

**Таблица 5. Чувствительность различных методов топической диагностики инсулином**

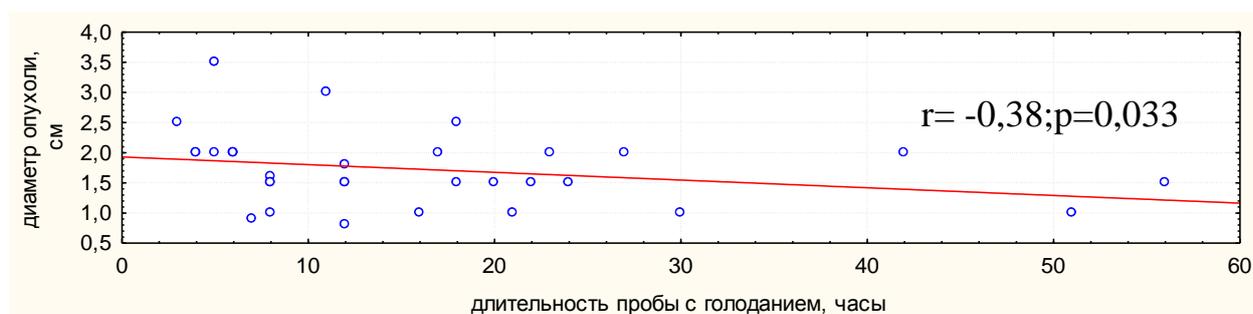
	<b>Чувствительность</b>
<b>УЗИ (n=30)</b>	80%
<b>МСКТ (n=32)</b>	94%
<b>ЭНДОУЗИ (n=32)</b>	94%
<b>ИОУЗИ (n=32)</b>	94%
<b>МСКТ+ЭНДОУЗИ</b>	100%
<b>МСКТ+УЗИ</b>	94%

Таким образом методами, продемонстрировавшими наиболее высокую чувствительность являлись МСКТ, ЭНДОУЗИ и ИОУЗИ. При этом МСКТ давало больше ложноположительных результатов, чем ИОУЗИ. Чувствительность каждого из используемых методов топической диагностики зависела от размера опухоли и была наиболее высокой при образованиях величиной более 2 см.

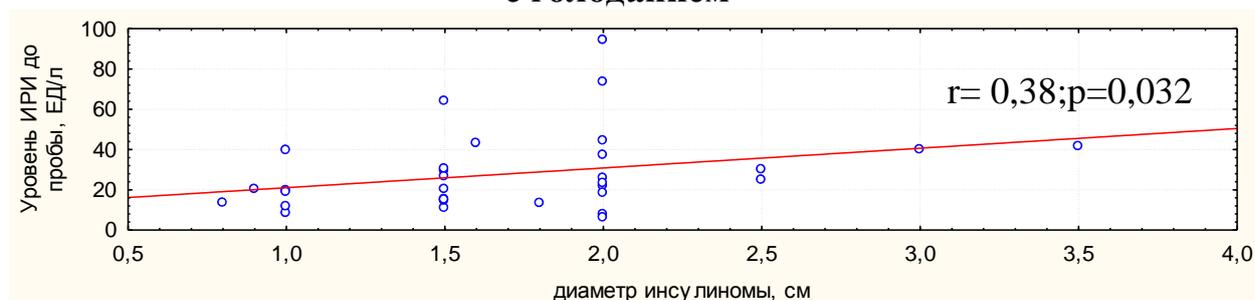
Меньшее число ложноположительных результатов, по сравнению с МСКТ давало ЭндоУЗИ, чувствительность которого в нашем исследовании составила 94%. Снижение числа ложноположительных результатов исследования при ЭндоУЗИ обусловлено отсутствием, в отличие от метода МСКТ, визуализации мелких образований в толще ткани ПЖ (<1,0 см), которые не являлись инсулиномами.

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,  $p=0,018$ ).

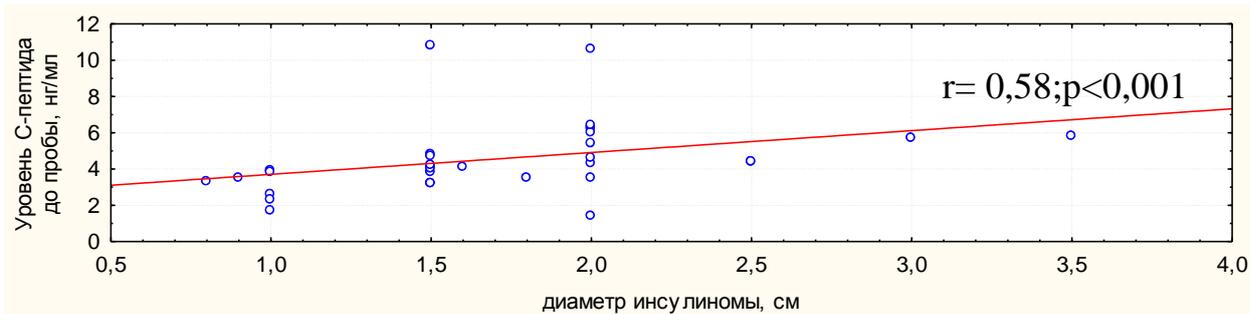
Таким образом, основным определяющим фактором как успеха топической диагностики, так и клинико-лабораторных проявлений гиперинсулинизма являлся диаметр инсулиномы. Была выявлена статистически значимая умеренная отрицательная корреляция между диаметром инсулиномы и длительностью пробы с голоданием, рис 1. А также статистически значимые умеренные положительные корреляции между размерами инсулиномы и исходным уровнем ИРИ, рис 2, и С-пептида, рис 3.



**Рис 1. Корреляция между диаметром опухоли и длительностью пробы с голоданием**



**Рис 2. Корреляция между диаметром опухоли и уровнем ИРИ**



**Рис 3. Корреляция между диаметром опухоли и уровнем С-пептида**

В раннем послеоперационном периоде у пациентов развивались различные осложнения, что было обусловлено типом операции, таблица 6.

**Таблица 6. Типы хирургических вмешательств и 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, 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, таблица 7.

Таблица 7. 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 8.

**Таблица 8. Результаты психологического анкетирования пациентов**

Параметр	1 группа (n=11)	2 группа (n=9)	p
Опросник HADS, подшкала А- «тревога»	8[6;9]	9[8;10]	0,22
Опросник HADS, подшкала D -«депрессия»	5[4;8]	4[3;6]	0,10
Шкала депрессии опросника 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. 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 оценивающее 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 выполнение физических нагрузок и не влияло на повседневную деятельность, притом, что у пациентов отсутствовали психические и тревожные переживания, сниженное настроение. При этом показав

тели, 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 9.

**Таблица 9. Показатели анкетирования жителей РФ**

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

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 нейрогликопептической 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 негативного влияния перенесенного заболевания на качество жизни в целом, если не развивались тяжелые послеоперационные осложнения. Отдаленные 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 топики 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 в/в 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 в/в 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 работ, опубликованных по теме диссертации

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.

## Список сокращений

ВЭЖХ - жидкостная ионообменная хроматография высокого давления

ИМТ – индекс массы тела

ИОУЗИ – интраоперационное ультразвуковое исследование

ИРИ – иммунореактивный инсулин

КТ – компьютерная томография

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

МЭН – множественных эндокринных неоплазий синдром

ПЖ – поджелудочная железа

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭндоУЗИ – эндоскопическое ультразвуковое исследование

BP (Bodily pain) - Интенсивность боли

GH (General Health) - Общее состояние здоровья

MH (Mental Health) - Психическое здоровье

MHsum - Психологический компонент здоровья

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

VT (Vitality) - Жизненная активность