

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. Егоров, Н.М. Кузин

Диагностика НЭО поджелудочной железы является крайне сложной задачей, от решения которой зависит выбор метода лечения и его отдаленные результаты. В основе алгоритма диагностического поиска лежит установление самого нейроэндокринного характера заболевания, что должно осуществляться в результате анализа клинической картины, а также изучения гормонального профиля и уровней неспецифических маркеров НЭО. На этом этапе необходимо исключение и синдрома МЭН. В дальнейшем должна проводиться топическая диагностика (по одному из существующих алгоритмов) с обязательным обследованием не только гастроинтестинального тракта, но при подозрении на МЭН и других возможных «органов-мишеней».

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) органов пищеварения не являются редкостью и, по разным статистическим данным, выявляются с частотой 12–15 наблюдений на 1 млн. населения [10, 12]. Среди НЭО этой локализации до 70–80% составляют новообразования поджелудочной железы. В большинстве наблюдений (75–80%) у пациентов развиваются тяжелые патологические состояния, обусловленные гормональной активностью этих опухолей: гипогликемическая болезнь, синдромы Золлингера – Эллисона, Вернера – Моррисона и глюкагономы. Кроме того, к некоторым из этих синдромов может приводить не только новообразование поджелудочной железы, но и НЭО другой локализации, прежде всего, желудка и двенадцатиперстной кишки, а также микроаденоматоз с незидиобластомом. В ряде случаев при нефункционирующей опухоли она обнаруживается случайно и является по сути дела инциденталомой. Нередко диагностический поиск начинается при выявлении отдаленных метастазов и развитии раковой кахексии.

Перед врачами, занимающимися проблемами диагностики и лечения НЭО, стоят три последовательно решаемые задачи: а) установление синдромного диагноза (функционирующая опухоль); б) проведение топической диагностики; в) определение тактики лечения.

Как правило, в настоящее время постановка синдромного диагноза у этих пациентов не представляет больших сложностей. Труднее обстоит дело с топической диагностикой НЭО, так как размеры более чем половины из них не превышают 1 см. Еще большую проблему представляет выявление участков незидиобластомы и микроаденом, а также эктопированных новообразований. Также немалые трудности возникают при диагностике синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН), частью которого в 15–60% случаев являются НЭО поджелудочной железы [8, 9]. До конца не определен наиболее рациональный диагностический алгоритм при случайном выявлении опухоли или ее отдаленных метастазов. Казалось бы, в большинстве случаев в плане лечения НЭО вопрос уже однозначно решен в пользу операции, однако, и здесь остаются определенные спорные вопросы особенно при злокачественных опухолях и множественной эндокринной неоплазии. В этой ситуации принятие решения о методе лечения полностью зависит от адекватно проведенного диагностического поиска.

В России дела с диагностикой и лечением пациентов с НЭО поджелудочной железы обстоят значительно хуже, чем в большинстве развитых стран мира, что связано как с объективными причинами (недостаточно развитая лабораторно-диагностическая и инструментальная базы), так и с субъективными факторами (низкая осведомленность наших врачей о симптоматике этих заболеваний и принципах проведения диагностического поиска). Это обстоятельство, а также удовлетворительные результаты лечения этих пациентов при своевременно установленном диагнозе (5-летняя переживаемость при радикальной операции – 80–100%, а при циторедуктивном вмешательстве – 40–60%) [10, 21, 22] заставляют нас осветить вопросы синдромной и топической диагностики НЭО гепатопанкреатодуоденальной области. Для этой цели, наряду с анализом современной литературы, мы обобщили и опыт факультетской хирургической клиники им. Н.Н.Бурденко ММА им. И.М.Сеченова за последние 25 лет по лечению более чем 260 больных с НЭО данной локализации. Мы попытались не только осветить существующий в мире комплекс диагностических процедур при НЭО поджелудочной железы, но и предложить наиболее рациональный, с нашей точки зрения, и выполнимый в условиях

развития отечественной медицины алгоритм обследования этой тяжелой категории больных.

Как уже сообщалось ранее, на первом этапе необходимо установить синдромный диагноз. Учитывая то, что в большинстве случаев эти опухоли являются гормонально-активными, пациенты с НЭО имеют соответствующую клиническую симптоматику. До 85–90% новообразований составляют опухоли, секретирующие инсулин и гастрин.

Для **инсулиномы** характерны клинические проявления в виде гипогликемической болезни [3, 25]. Ее типичные симптомы характеризуются триадой Уиппла, описанной в 1944 г.: а) развитие приступов спонтанной гипогликемии с потерей сознания натошак или после физической нагрузки; б) снижение содержания сахара крови (ниже 2,2 ммоль/л) во время приступа; в) быстрое купирование приступа внутривенным введением глюкозы или пероральным приемом сахара.

Недостаточное снабжение мозга глюкозой сопровождается нейрогликопенической симптоматикой: двоением в глазах, нарушениями сознания, дезориентацией в пространстве и времени, нарушениями речи, эпилептиформными приступами, головной болью, головокружением. У большинства больных определяется слабость, неадекватное поведение, сонливость, раздражительность, нарушения памяти, снижение остроты зрения, парестезии, в тяжелых случаях вплоть до судорог и комы. Тремор, тахикардия, повышенная потливость, беспокойство и бледность обусловлены избыточной секрецией катехоламинов и раздражением вегетативной нервной системы. Примерно у 70% пациентов наблюдается увеличение массы тела, вплоть до развития ожирения, обусловленное постоянным чувством голода и необходимостью частого приема пищи. Все перечисленные симптомы встречаются в различных комбинациях у больных с частотой от 25% до 90%. Вначале они носят интермиттирующий характер, но с течением времени гипогликемические состояния становятся ежедневными [3, 25].

Гастриннома клинически проявляется развитием синдрома Золлингера – Эллисона (СЗЭ), обусловленного выраженной гиперсекрецией соляной кислоты, значительным повышением дебита желудочной и панкреатической секреции, а на более поздних стадиях развития заболевания – метастатическим поражением отдаленных органов [4]. У 90% больных выявляется язвенное поражение верхних отделов пищеварительного тракта, причем, наиболее часто язва локализуется в двенадцатиперстной кишке и гораздо реже в желудке, а также могут наблюдаться «низкие» постбульбарные язвы двенадцатиперстной кишки. Наряду с основным симптомом – пептической болью в эпигастрии, примерно более чем у половины больных отмечаются различные диспепсические расстройства, одним из которых является рвота большим объемом желудочного содержимого на высоте болей (даже при отсутствии сужения пилоробульбарной зоны), возникающая за счет выраженного увеличения продукции желудочного сока. Довольно часто также наблюдается жжение за грудиной вследствие рефлюкс-эзофагита.

Характерным признаком для СЗЭ является диарея, которая наблюдается у 30–65% больных, а у 10–20% пациентов диарея является ведущим клиническим симптомом, иногда сочетаясь с умеренно выраженными диспепсическими расстройствами при отсутствии болей в животе. Диарея может быть как постоянной, так и интермиттирующей. В тяжелых случаях она может приводить к быстрому истощению больного с развитием выраженных водно-электролитных нарушений и существенным сдвигам кислото-основного баланса организма (гиповолемия, гипокалиемия, гипонатриемия, метаболический ацидоз). Возникновение диареи при СЗЭ объясняется попаданием в просвет кишечника большого объема желудочного сока с высокой концентрацией хлористоводородной кислоты, а также усилением перистальтической активности желудка и тонкой кишки.

Более чем у половины пациентов развиваются тяжелые хирургические осложнения язв верхних отделов пищеварительного тракта (в части случаев это и является манифестацией заболевания), среди которых наиболее часто наблюдаются профузное желудочно-кишечное кровотечение и перфорация. Также нередко выявляют пенетрацию язвы в окружающие органы и ткани, реже формируется рубцовый стеноз двенадцатиперстной кишки.

Еще одной важной чертой клинического течения заболевания является быстрый рецидив язвы после оперативного лечения, которое, как предполагалось ранее, выполняли по поводу истинной язвенной болезни. Рецидивные язвы неизбежно появляются после любого вида хирургического вмешательства, будь то органосохраняющие операции с различными типами ваготомии или резекция желудка.

Характерным для СЗЭ является устойчивость к проводимому стандартному противоязвенному лечению. Лишь применение современных мощных антисекреторных препаратов в довольно высоких дозировках позволяет купировать болевой синдром. Вместе с тем необходимо отметить, что пептические боли довольно быстро возобновляются при отмене медикаментозного лечения.

Другие НЭО поджелудочной железы определяются значительно реже. Так, частота **глюкагоном** и **ВИПом** не превышает 6–10%. Для **глюкагономы** характерны следующие клинические проявления: а) некролитизирующая мигрирующая эритема, нередко в сочетании с ангулярным хейлитом, стоматитом, гингивитом и глосситом; б) умеренный сахарный диабет; в) диарея разной степени выраженности; г) тромбоз глубоких вен нижних конечностей [3].

В клинической картине **ВИПомы** на первый план выходит постоянная или интермиттирующая диарея в объеме более 1 л в сутки, а иногда достигающая 10–15 л. Это приводит к выраженному обезвоживанию организма и водно-электролитным нарушениям [3].

Выявление причины болезни на первом этапе представляет значительные трудности не только в связи низкой осведомленностью большинства отечественных врачей о симптоматике гормонально-активных НЭО, но и

тем, что с данными больными приходится сталкиваться врачам различных специальностей: хирургам, гастроэнтерологам и эндокринологам (гастринома, инсулинома, ВИПома, глюкагонома), невропатологам и психиатрам (инсулинома), дерматологам (глюкагонома). По нашим данным [2], до 1997 г. средний срок от появления первых признаков гипогликемической болезни до постановки синдромного диагноза составлял 4,6 лет (а в течение 1-го года диагноз был верифицирован у 9% пациентов). За последние 7–8 лет в разрешении этой проблемы произошел некоторый положительный сдвиг – в первый год от начала заболевания причину болезни удается установить в 35% наблюдений.

Далее на основании клинической картины заболевания или при выявлении нефункционирующей опухоли или отдаленных метастазов необходимо с помощью лабораторных тестов и нагрузочных проб либо подтвердить, либо исключить диагноз НЭО.

Лабораторная диагностика НЭО в настоящее время, основана на определении уровня неспецифических маркеров НЭО и, прежде всего, хромогранина А и синаптофизина [10, 17]. При положительном тесте на неспецифические маркеры и при имеющейся клинической картине опухоли, обусловленной ее гормональной активностью, необходимо определение уровня остальных гормонов, которые может секретировать данное образование. Для этой цели в крови изучается уровень инсулина, проинсулина, С-пептида, гастрин, глюкагона, ВИП, соматостатина и кальцитонина, а в моче определяется 5-индолуксусная кислота, гистамин и серотонин [10, 13].

Функциональные нагрузочные тесты в настоящее время применяются при инсулиноме для исключения вторичного генеза гипогликемии и гиперинсулинизма (около 50 причин), а также при гастриноме при незначительном (менее 500 пг/мл) повышении уровня гастрин крови.

В случае подозрения на органический гиперинсулинизм проводится проба с голоданием [1, 25], которая считается положительной, если у пациента в течение 72 ч развивается триада Уиппла. При подозрении на СЗЭ для дифференциальной диагностики с гиперплазией G-клеток антрального отдела желудка и вторичной гипергастринемией целесообразно использовать кальциевый или секретинный тест, а также пробу с белковой нагрузкой [4].

Такая тактика обследования практически во всех случаях позволяет поставить правильный синдромный диагноз, в том числе и среди пациентов, обследованных в нашей клинике, и перейти ко второму этапу диагностики – установлению топического диагноза (если ранее опухоль и ее метастазы не являлись случайной находкой).

Топическая диагностика НЭО состоит из последовательно чередующихся двух этапов: дооперационной и интраоперационной диагностики. Для этой цели в большинстве случаев используются традиционные и широко применяемые в медицине методики.

Первой и наиболее простой из них является **чрескожное ультразвуковое исследование (УЗИ)**. УЗИ имеет

несомненные преимущества перед другими методами диагностики, так как необходимая для его проведения аппаратура имеется практически во всех лечебных заведениях, и этот метод лишен лучевой нагрузки на пациента. Однако диагностические возможности УЗИ значительно ограничены необходимостью в большинстве случаев выявлять основной очаг и его метастазы размерами менее 2 см, а нередко и до 5–10 мм. Вследствие этого чувствительность метода в зависимости от размеров опухоли и квалификации специалиста, проводящего исследование, колеблется от 30% до 70% [2, 12, 26]. Наихудшие результаты получены при диагностике гастриномы – все очаги поражения определяются лишь у 10–35% пациентов [12]. Несмотря на это, при определенном опыте специалиста по УЗ-диагностике выявить первичную опухоль и ее мелкие метастазы удается у 40–60% больных, даже без проведения специальной выборки. Так, в ФХК им. Н.Н.Бурденко за последние 10 лет с помощью УЗИ правильный топический диагноз был поставлен в 48% наблюдений, а за последние 5 лет этот показатель возрос до 59%.

Следующий ультразвуковой метод диагностики – это **эндоскопическое УЗИ (ЭУЗИ)**. Методика получила широкое распространение относительно недавно – не более 10 лет. Однако этот метод диагностики уже в настоящее время стал одним из ведущих во всем мире, позволяющим выявлять до 80–95% НЭО, и является зачастую единственной методикой, позволяющей выявить локализацию образований до 5–6 мм, а также гастриномы в двенадцатиперстной кишке [6, 23]. В настоящий момент в нашей клинике с помощью ЭУЗИ обследовано 23 пациента и в 87,5% случаев удалось обнаружить все опухоли, в том числе и множественные.

К неинвазивным методам диагностики, несущим лучевую нагрузку, прежде всего, относится **компьютерная томография (КТ)**. В настоящее время для выявления очаговых образований поджелудочной железы применяется КТ только с внутривенным усилением. Этот способ диагностики позволяет локализовать до 45–70% всех НЭО гепатопанкреатодуоденальной области и их метастазов [16, 26]. Нами использовались все варианты КТ, начиная от обычной (без внутривенного усиления) до мультиспиральной КТ. Наибольшие диагностические возможности отмечены у мультиспиральной КТ (чувствительность в зависимости от вида НЭО – 58–82%).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) применяется в целях диагностики НЭО довольно давно, однако она не получила для этой цели широкого распространения. Это связано с высокой стоимостью метода и его диагностическими возможностями, не превосходящими таковые у УЗИ и КТ. Большинство авторов [2, 12, 26], обследовавших всех пациентов без проведения специальной выборки, приводят данные о чувствительности МРТ – 55–90%. Необходимо отметить, что диагностические возможности и КТ, и МРТ значительно снижаются при необходимости выявить локализацию множественных гастрином и инсулином. В нашей клинике было

выполнено более 50 МРТ-исследований при НЭО этой локализации и чувствительность метода не превышала 40–60%.

Сцинтиграфия с аналогами соматостатина, меченными In-111 (ССР), для диагностики НЭО применяется уже более 30 лет и в настоящее время является обязательной при проведении диагностического поиска в большинстве стран мира. Суть метода заключается в том, что НЭО в той или иной степени содержат различные типы соматостатиновых рецепторов и при введении аналогов соматостатина, меченных индием-111, происходит их накопление в опухоли. Чувствительность метода довольно высока, составляя в среднем 60–85% [6, 12], и не зависит от размера очага, позволяя выявить НЭО до 5 мм в диаметре и их отдаленные метастазы. Диагностические возможности ССР зависят от количества соматостатиновых рецепторов в опухоли: так, при глюкагономе и ВИПоме удастся определить первичную опухоль почти в 90% наблюдений. В случае гастриномы практически всегда выявляются отдаленные метастазы и в 50–60% наблюдений множественные опухоли внепанкреатической локализации, неопределяющиеся другими методами исследования [5, 12], однако, и в этой ситуации до 30% гастрином впоследствии определяются только на операции [5]. Наименьшая чувствительность ССР, не превышающая 50%, получена при топической диагностике инсулином.

Кроме топической диагностики НЭО и ее метастазов, ССР может применяться для дифференциальной диагностики с метастазами аденокарциномы, заменяя чресочно-чреспеченочную биопсию [27]. Для этой цели также возможно проведение исследования уровня неспецифических маркеров НЭО в периферической крови. Проведение чресочно-чреспеченочной биопсии под контролем УЗИ, наверное, более целесообразно не для проведения дифференциального диагноза, а для контроля за проведением системной и селективной био- и химиотерапии.

Среди инвазивных методов топической диагностики НЭО гепатопанкреатодуоденальной области наибольшее распространение получила **ангиография (суперселективная целиакография и верхняя мезентерикография)**. Данная методика позволяет в 70–85 % поставить правильный диагноз [1, 12]. Чувствительность ангиографии снижается в 1,5–2 раза при размере инсулиномы менее 1,0 см. Отрицательными моментами ангиографии являются относительно высокое число ложноположительных результатов и несоответствие данных о локализации опухоли на основании пред- и интраоперационных исследований, достигающие иногда 5–30%.

Существует ряд методов диагностики, основанных на определении гормональной активности НЭО. Технику **чресочно-чреспеченочной катетеризации воротной вены (ЧЧЗКВ)** разработал и впервые описал в 1971 г. Wiechel, и примерно с этого времени для топической диагностики гормонально-активных НЭО стала применяться и суперселективная катетеризация вен поджелудочной железы с забором крови и определением в

ней уровня гормона, продуцирующегося опухолью. Чувствительность метода достигает 85–100% и на нее не влияют ни размер, ни расположение опухоли [7].

Несмотря на все свои преимущества, методика проведения ЧЧЗКВ требует сложного технического оснащения и высокой квалификации выполняющего это исследование специалиста. Кроме того, при проведении этой процедуры возможно развитие тяжелых осложнений, таких как желче- и кровотечение из пункционных отверстий в печени, тромбоз брыжеечной вены (2–4%), что требует экстренного оперативного вмешательства, и может привести к летальному исходу.

Как альтернатива ЧЧЗКВ в 90-е годы прошлого столетия разработан новый метод определения локализации инсулином – **забор крови из печеночных вен после внутриартериальной стимуляции (АСЗК) различных отделов поджелудочной железы кальцием или другим стимулятором с последующим определением в пробах крови уровня гормона** [12]. АСЗК выполняется одновременно с проведением селективной ангиографии поджелудочной железы (контрастное вещество вводится поочередно в гастродуоденальную, селезеночную и верхнюю брыжеечную артерии). После выполнения каждой селективной ангиограммы в соответствующую артерию вводится стимулятор, а из печеночной вены (в которую предварительно был установлен катетер) через определенные промежутки времени производится забор доз крови для последующего определения в них уровня гормона. Чувствительность данной методики так же, как и ЧЧЗКВ, достигает 80–100 % [7, 14, 24]. Однако, в отличие от ЧЧЗКВ, она лишена осложнений, которые могут возникнуть при пункции печени, необходимой для катетеризации ветвей воротной вены, а также позволяет сопоставлять данные по повышению градиента гормона с вариантами ангиоархитектоники поджелудочной железы, полученными при ангиографии.

В ФХК им. Н.Н. Бурденко ангиографическое исследование при НЭО гепатопанкреатодуоденальной области было выполнено 250 пациентам, а АСЗК проведен более чем 100 больным (крупнейший опыт в мире). Используемая нами в настоящее время сочетанная ангиографическая диагностика, включающая в себя селективные целиакографию и верхнюю мезентерикографию, а также АСЗК, позволила поставить правильный диагноз у 95% больных. Эта методика, наряду с ЧЧЗКВ (в настоящее время применяется в единичных случаях и по строгим показаниям), являются единственными методами диагностики, дающими возможность выявить зоны незидиобластоа и микроаденоматоза при органическом гиперинсулинизме [1, 3, 14].

После проведения дооперационной топической диагностики может быть принято решение о нерезектабельности первичной опухоли, но в большинстве случаев окончательное решение о месте расположения НЭО и объеме оперативного лечения хирург принимает только во время операции. Чувствительность традиционно при-

меняемой **визуальной и пальпаторной оценки** состояния поджелудочной железы даже в исполнении опытного хирурга-панкреатолога не превышает 80–90%, а при гастриноме и синдроме МЭН снижается до 50–60%. Для улучшения результатов интраоперационной ревизии обязательным стало применение **интраоперационного УЗИ (ИОУЗИ)**, а в случае подозрения на дуоденальную локализацию гастриномы – **эндоскопической трансиллюминации**. ИОУЗИ позволяет выявить инсулиному и другие интрапанкреатические опухоли, а также их метастазы в 95 – 100% случаев [2, 14].

При операциях по поводу НЭО гепатопанкреатодуоденальной области ИОУЗИ, а при необходимости и эндоскопическая трансиллюминация нами была выполнена в 180 наблюдениях. При этом только у 2 пациентов (чувствительность методов интраоперационной диагностики – 98,9%) интраоперационно не удалось определить место локализации опухоли (в последующем больные повторно оперированы и новообразования были удалены). При незидиобластозе и микроаденоматозе в большинстве случаев (84%) ИОУЗИ позволяло исключить солитарную опухоль в поджелудочной железе (при пальпаторной ревизии диагностические ошибки в этой ситуации были отмечены у 32% больных).

В таблице приведены данные ведущих клиник мира по чувствительности методов топической диагностики НЭО гепатопанкреатодуоденальной области (в зависимости от их размера и типа).

Диагностические возможности большинства современных методов дооперационной топической диагностики превышают 50–60%, а различные сочетания их комбинированного применения позволяют локализовать до 80–95% НЭО и их отдаленных метастазов. В связи с этим и высокой стоимостью многих методов исследования встает вопрос о целесообразности применения всего арсенала диагностических методик в пользу разработки более рационального и эффективного диагностического алгоритма в каждом конкретном случае. Так, при органическом гиперинсулинизме предлагается использование УЗИ (иногда КТ и МРТ) и ЭУЗИ, при неясности диаг-

ноза, подозрении на МЭН или микроаденоматоз с незидиобластозом обязательным считается проведение селективной ангиографии с АСЗК [14, 20, 24]. В случае подозрения на нефункционирующую опухоль, глюкагоному, ВИПому или гастриному для выявления всех очагов поражения и отдаленных метастазов необходимо проведение ССР [6], а от АСЗК можно и отказаться.

С другой стороны, некоторыми авторами [11] оспаривается вообще необходимость проведения тщательной дооперационной топической диагностики, так как на операции опухоль удается выявить в абсолютном большинстве случаев. Другие [2, 15], в том числе и мы, являемся сторонниками проведения дооперационной топической диагностики НЭО, так как это не только облегчает интраоперационный поиск и уменьшает травматичность хирургического вмешательства, но в ряде случаев микроаденоматоза, опухолей диаметром менее 6–8 мм и МЭН позволяет поставить правильный диагноз, что было бы невозможным только по данным интраоперационной ревизии.

Диагностика НЭО не должна ограничиваться только поисками опухоли и ее метастазов. Крайне важным представляется вопрос – **является ли опухоль частью синдрома МЭН-1** или самостоятельным заболеванием. От решения этого вопроса зависит не только лечебная тактика, но и прогноз болезни. Под синдромом МЭН-1 (синдром Вермера) подразумевается семейно детерминированное заболевание (с частотой наследственной передачи 50%), при котором имеется генетический дефект, расположенный в области длинного плеча хромосомы 11(11q13). При этом одновременно наблюдаются доброкачественные опухоли передней доли гипофиза, узловая гиперплазия околощитовидных желез, множественные доброкачественные или злокачественные опухоли островковых клеток поджелудочной железы, иногда также имеется гиперплазия коркового вещества надпочечников. Морфологически при этом синдроме чаще отмечаются множественные поражения одного и того же органа, явления диффузной гиперплазии и микроаденоматоза.

Чувствительность методов топической диагностики НЭО гепатопанкреатодуоденальной зоны

Метод диагностики	Чувствительность
УЗИ	25–60%
ЭУЗИ	80–95%
КТ с в/в контрастированием	30–82%
МРТ	30–75%
ССР	58–92%
Ангиография	62–85%
АСЗК	90–100%
ЧЧЗКВ	85–100%
Комбинация дооперационных методов диагностики	80–100%
Интраоперационная пальпация	75–90%
ИОУЗИ+эндоскопическая трансиллюминация	95–100%

* Ссылки на авторов в тексте статьи.

Для диагностики множественной эндокринной неоплазии предложен следующий исследовательский алгоритм [18, 19]:

- цитогенетическое исследование;
- исследование гормонального профиля (сывороточный кальций, паратгормон, гастрин, инсулин, панкреатический полипептид, хромогранин А, пролактин у женщин);
- топическая диагностика на предмет выявления аде- ном или гиперплазии эндокринной части возможных «органов-мишеней» (гипофиз, паращитовидные и под- желудочная железы, надпочечники);
- исследование семейного анамнеза;
- в ряде случаев морфологическое исследование уда- ленных опухолей и окружающей паренхимы поджелу- дочной железы.

С 1996 г. при обследовании пациентов с НЭО мы так- же стали применять данный алгоритм диагностическо- го поиска (кроме цитогенетического исследования), при этом частота выявления множественной эндокринной неоплазии с 5,9% повысилась до 17,2%.

Заключая, необходимо отметить, что диагностика

НЭО поджелудочной железы является крайне сложной задачей, от решения которой зависит выбор метода ле- чения и его отдаленные результаты. В основе алгорит- ма диагностического поиска лежит установление само- го нейроэндокринного характера заболевания, что дол- жно осуществляться в результате анализа клинической картины, а также изучения гормонального профиля и уровней неспецифических маркеров НЭО. На этом эта- пе необходимо исключение и синдрома МЭН. В даль- нейшем должна проводиться топическая диагностика (по одному из существующих алгоритмов) с обяза- тельным обследованием не только гастроинтестинально- го тракта, но при подозрении на МЭН и других возмож- ных «органов-мишеней».

Далее мы считаем целесообразным привести алго- ритм дооперационного диагностического поиска при НЭО поджелудочной железы, используемый в настоя- щее время в ФХК им. Н.Н. Бурденко ММА им. И.М. Сече- нова (см. рисунок). Этот алгоритм, как впрочем и дру- гие, учитывает существующие в данный момент диа- гностические возможности в нашей стране, а также про- фессиональные пристрастия самих авторов.



Алгоритм диагностического поиска при НЭО поджелудочной железы.

-- методы исследования, которые в настоящее время в России выполнить не представляется возможным.

Литература

1. Егоров А.В. Топическая диагностика и выбор метода хирургического лечения органического гиперинсулинизма: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. – М., 1997.
2. Егоров А.В., Кузин Н.М., Ветшев П.С. и др. Спорные и нерешенные вопросы диагностики и лечения гормонопродуцирующих нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Хирургия. – 2005. – № 9. – С. 19-24.

3. Кузин Н.М., Егоров А.В., Казаницева И.А. и др. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Руководство для врачей. – М., 2001.
4. Кузин Н.М., Егоров А.В., Кондрашин С.А. и др. Диагностика и лечение гастринпродуцирующих опухолей поджелудочной железы // Клин. мед. – 2002. – № 3. – P. 71-76.
5. Alexander H.R., Fraker D.L., Norton J.A. et al. Prospective study of somatostatin receptor scintigraphy and its effect on operative outcome in patients with Zollinger – Ellison syndrome // Ann. Surg. – 1998. – Vol. 228 (2). – P. 228-238.
6. Bansal R., Tierney W., Carpenter S. et al. Cost effectiveness of EUS for preoperative localization of pancreatic endocrine tumors // Gastrointest Endoscop. – 1999. – Vol. 49 (1). – P. 19-25.
7. Brande M., Pfammatter T., Spinass G.A. et al. Assessment of selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling to localize insulin-secreting tumours // Clin. Endocrinol. (Oxford). – 2001. – Vol. 55 (3). – P. 357-362.
8. Calender A., Vercherat C., Gaudray P., Chayvialle J.A. GENEM (Groupe d' Etude des Neoplasies Endocriniennes Multiples). Deregulation of genetic pathways in neuroendocrine tumors // Ann. Oncol. – 2001. – Vol. 12 (Suppl. 2). – S. 3-11.
9. Eriksson B. Management of neuroendocrine foregut tumours // Neuroendocrinology. – 2004. – Vol. 80. – P. 396-404.
10. Eriksson B., Arnberg H., Lindgren P.G. et al. Neuroendocrine pancreatic tumours: clinical presentation, biochemical and histopathological findings in 84 patients // J. Int. Med. – 1990. – Vol. 228. – P. 103-113.
11. Fendrich V., Bartsch D.K., Langer P. et al. Diagnosis and surgical treatment of insulinoma—experiences in 40 cases // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2004. – Vol. 129 (17). – P. 941-946.
12. Gibril F., Jensen R.T. Somatostatin receptor scintigraphy in the Zollinger – Ellison syndrome // Ann. Int. Med. – 1997. – Vol. 126. – P. 741-742
13. Granberg D., Wilander E., Stridsberg M. et al. Clinical symptoms, hormone profiles, treatment, and prognosis in patients with gastric carcinoids // Gut. – 1998. – Vol. 43 (2). – P. 223-228.
14. Grant C.S. Gastrointestinal endocrine tumours. Insulinoma. Baillieres // Clin. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 10 (4). – P. 645-671.
15. Hirschberg B., Libutti S.K., Alexander H.R. et al. Blind distal pancreatectomy for occult insulinoma, an inadvisable procedure // J. Amer. Coll. Surg. – 2002. – Vol. 194 (6). – P. 761-764
16. Ichikawa T., Peterson M.S., Federle M.P. et al. Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection // Radiology. – 2000. – Vol. 216 (1). – P. 163-171.
17. Kolby L., Bernhardt P., Sward C. et al. Chromogranin A as a determinant of midgut carcinoid tumour volume // Regul. Pept. – 2004. – Vol. 120 (1-3). – P. 269-273
18. Lairmore T.C., Piersall L.D., DeBenedetti M.K. et al. Clinical genetic testing and early surgical intervention in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) // Ann. Surg. – 2004. – Vol. 239 (5). – P. 637-645; discussion 645-647.
19. Mignon M. Diagnostic and therapeutic strategies in Zollinger – Ellison syndrome associated with multiple endocrine neoplasia type I (MEN-I): experience of the Zollinger – Ellison Syndrome Research Group: Bichat 1958-1999 // Bull. Acad. Natl. Med. – 2003. – Vol. 187 (7). – P. 1249-58; discussion 1259-1260.
20. Mirallie E., Pattou F., Malvaux P. et al. Value of endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localization of insulinomas and gastrinomas. Experience of 54 cases // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2002. – Vol. 26 (4). – P. 360-366.
21. Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors // Cancer. – 2003. – Vol. 97. – P. 934-959.
22. Norton J.A., Kivlen M., Li M. et al. Morbidity and mortality of aggressive resection in patients with advanced neuroendocrine tumors // Arch. Surg. – 1999. – Vol. 138 (8). – P. 859-866.
23. Rosch T., Lightdale C.J., Botet J.F. et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography // New Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 326 (26). – P. 1721-1726.
24. Service F.J. Classification of hypoglycemic disorders // Endocrinol. Metab. Clin. North. Amer. – 1999. – Vol. 28 (3). – P. 501-517.
25. Service F.J. Hypoglycemia // Med. Clin. North. Amer. – 1995. – Vol. 79 (1). – P. 1-8.
26. Thoeni R.F., Mueller-Lisse U.G., Chan R. et al. B Detection of small, functional islet tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity // Radiology. – 2000. – Vol. 214. – P. 483-490.
27. van Eijck C.H., Lamberts S.W., Lemaire L.C. et al. The use of somatostatin receptor scintigraphy in the differential diagnosis of pancreatic duct cancers and islet cell tumors // Ann. Surg. – 1996. – Vol. 224 (2). – P. 119-124.

Поступила в редакцию 16.11.2005 г.