

## ЗАДАЧИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДООПЕРАЦИОННОЙ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ИНСУЛИНОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Силина Т.Л.<sup>1,7</sup>, Сеницын В.Е.<sup>1</sup>, Мершина И.А.<sup>1</sup>, Кондрашин С.А.<sup>2</sup>, Егоров А.В.<sup>2</sup>, Гуревич Л.Е.<sup>3</sup>, Бритвин Т.А.<sup>3</sup>, Пантелеева Е.И.<sup>3</sup>, Кузнецов Н.С.<sup>4</sup>, Кривко А.А.<sup>4</sup>, Меликян М.А.<sup>4</sup>, Орлов С.Ю.<sup>5</sup>, Аверьянова Ю.В.<sup>6</sup>, Степанов А.Э.<sup>6</sup>, Соколов А.А.<sup>7</sup>*

<sup>1</sup> ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Москва

<sup>2</sup> ГОУВПО «ММА им. И.М. Сеченова», Клиника факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко, Москва

<sup>3</sup> ГУ «Московский областной научно-исследовательский Клинический Институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

<sup>4</sup> ФГУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Москва

<sup>5</sup> РНИМУ им. Н.И.Пирогова, ГКБ 4, Москва

<sup>6</sup> ФГУ «Российская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения и социального развития РФ

<sup>7</sup> Центральная клиническая больница Российской академии наук

*Силина Татьяна Леонидовна  
115432, Москва, ул. Трофимова, 10-57  
Тел.: +7 (916) 394 2490  
E-mail: silinat@mail.ru*

### РЕЗЮМЕ

Инсулинома в большинстве случаев является монокормональной ортоэндокринной опухолью, что ограничивает её поиск поджелудочной железой. Однако клиника инсулиномы может быть вызвана и другой патологией. Поэтому главная задача визуальных методов исследования — доказать опухольную природу органического гиперинсулинизма. Но не следует ограничиваться только выявлением инсулиномы, необходимо использовать все возможности каждого метода для получения информации, определяющей тип оперативного вмешательства и позволяющей избежать таких ошибок и осложнений, как панкреаторрагия, травма желчного или панкреатического протока, некроз стенки кишки и др. На основе собственного опыта проведения эндоскопического ультразвукового исследования 61 пациента с 66 инсулиномами мы выделили основные варианты ультразвуковой картины инсулином: гипозохогенные, гетерозохогенные, изоэхогенные образования, а также очаговые изменения без достоверного контура. На основании анализа собственных ошибок мы существенно дополнили методику, использовав мультиплановое сканирование железы и биплановое сканирование опухоли. В алгоритме исследования важными моментами также являются: определение расположения опухоли по отношению к поверхности железы, расстояние от опухоли до протоков, стенки кишки и сосудов — для решения вопроса о возможности энуклеации опухоли; продолжение тщательного сканирования поджелудочной железы даже после достоверного определения опухоли — для исключения множественных опухолей, особенно при МЭН-1; оценка васкуляризации не только выявленной опухоли и очагов, но и всей железы — для обнаружения гиперваскуляризированных изоэхогенных опухолей; тщательное сканирование контура железы для исключения парапанкреатических инсулином; выявление и описание очаговых изменений, особенно — более гомозохогенных по сравнению с окружающей паренхимой — для отбора пациентов на дообследование другими методами; сканирование зон возможного метастазирования. Обследование пациентов с органическим гиперинсулинизмом требует сочетанного применения двух или более методик. Использование всех современных возможностей эндоскопического ультразвукового исследования может выдвинуть данную методику на одно из первых мест в диагностике инсулином. **Ключевые слова:** инсулинома; эндоскопическое ультразвуковое исследование; эндосонография; островково-клеточные опухоли; энуклеация; поджелудочная железа; МЭН-1; синдром множественной эндокринной неоплазии.

### SUMMARY

Insulinoma in most cases is monohormonal orthoendocrine tumor. This fact limits its searching area by a pancreas. However the insulinoma's clinical picture can be caused by other pathology. Therefore the main task of visual diagnostic methods is to prove the tumor cause of organic hyperinsulinism. But it is necessary not only to detect

the tumor but also to use all the possibilities of each method for defining type of surgery and avoiding such errors and complications, as pancreorrhage, damage of bile or pancreatic duct, necrosis of duodenal wall, etc. On the basis of our own experience of endoscopic ultrasound for 61 patients with 66 insulinomas, we have allocated the basic variants of insulinoma ultrasound pictures: hypoechoic, heteroechoic, isoechoic tumor, and also foci without a trustworthy contour.

On the basis of the analysis of our own errors we have essentially added the technique, having used multiplane pancreas scanning and biplane tumor scanning. Important points in EUS algorithm are also the following items: detecting tumor relationship to pancreatic surface, distance from the tumor to the ducts, gastrointestinal wall and vessels – for definition of possibility of the tumor enucleation; careful scanning of pancreas even after detecting one tumor – for an exception of multiple tumors, especially at MEN-I; careful scanning of a contour of the gland for an exception of parapancreatic insulinomas; estimation of vascularization not only of the detected tumor and suspicious foci, but also of all the gland – for detection of hypervascularized isoechoic tumors; revealing and the description of focal changes, especially more homoechogeneous in comparison with surrounding parenchyma – for selection patients for examination by other methods; scanning of zones of possible metastasis. Examination of patients with organic hyperinsulinism demands combined application of two or more techniques. Use of all modern possibilities of endosonography can put this technique on one of the first places in the diagnosis of insulinomas.

**Keywords:** insulinoma; endoscopic ultrasound; endosonography; islet-cell tumor enucleation; pancreas; MEN-1 syndrome; multiple endocrine neoplasia.

Эндокринная система человека представлена железами внутренней секреции и одиночными эндокринными клетками. Железы внутренней секреции подразделяются на центральные (гипофиз, эпифиз, нейросекреторные ядра гипоталамуса) и периферические. Периферические, в свою очередь, подразделяются на аденогипофизозависимые (щитовидная железа, кора надпочечников, половые железы) и аденогипофизонезависимые (паращитовидные железы, островковый аппарат поджелудочной железы). Одиночные эндокринные клетки встречаются как в эндокринных органах, так и в неэндокринных, бывают невральное происхождения (развиваются из нервного гребешка, например, в гипоталамусе, гипофизе, в мозговом веществе надпочечников) и неневральное происхождения (развиваются из источника, где находятся, например, в желудке, кишечнике, поджелудочной железе, в почках, в сердце). Кроме того, необходимо отметить, что есть истинные железы и железы смешанной функции — например, поджелудочная железа одновременно является железой и внешней, и внутренней секреции (к ним же относятся половые железы, плацента и др.).

Все железы вырабатывают гормоны («приводящие в движение»). Механизм действия гормонов различен, скорость выделения гормонов меняется в течение суток, так как существует суточный ритм выделения гормонов. Регуляция поступления гормона в кровь происходит, как правило, по механизму отрицательной обратной связи. Избыточное содержание гормона в крови приводит к торможению их производства и наоборот [1]. В отличие от «здоровых» эндокринных клеток и желез эндокринные опухоли характеризуются неконтролируемой продукцией гормона. В тех условиях, когда в норме прекращается выработка гормонов «здоровыми» клетками, клетки опухоли продолжают производить гормоны, что приводит к развитию того или иного симптомокомплекса. Хотя сразу необходимо

оговориться, что бывают и гормонально неактивные опухоли [2].

Все эндокринные опухоли различают по следующим основным признакам:

— **по наличию продуцируемого гормона:** эндокринные опухоли подразделяются на функционирующие и нефункционирующие;

— **по продуцируемому гормону:** функционирующие эндокринные опухоли в зависимости от образующих клеток продуцируют различные гормоны, что определяет их клиническую картину. Следует также отметить, что эндокринные опухоли могут быть как моногормональными (продуцируют только один гормон), так и мультигормональными (продуцируют несколько гормонов). В таких случаях клиника может быть «смазана» или определяться доминирующим гормоном;

— **по локализации в сочетании с продуцируемым гормоном:** различают два типа функционирующих эндокринных опухолей в зависимости от локализации опухоли и продуцируемого гормона:

1. Ортоэндокринные (энтопические):

- опухолевые клетки локализуются на своем обычном месте и секретируют гормоны, свойственные нормальным клеткам с той же локализацией.

2. Параэндокринные (эктопические):

- опухолевые клетки локализуются на своем обычном месте, но секретируют гормоны, не свойственные нормальным клеткам этой локализации;

- опухолевые клетки секретируют «нормальные» гормоны, но локализуются не на своем месте;

— **по принадлежности к синдрому:** эндокринные опухоли могут быть как самостоятельным заболеванием (спорадические эндокринные опухоли), так и частью синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН-I, МЭН-II и т.п.);

— **по степени злокачественности:** в настоящее время придерживаются деления эндокринных опухолей на опухоли с неопределённой или высокой

степенью злокачественности и достоверно злокачественные опухоли.

По различным данным, в зависимости от типа опухоли частота их злокачественного роста составляет от 15 до 80%, и при этом более чем у половины этих пациентов выявляют метастазы в регионарных лимфатических узлах, печени и костях [3].

На основании рутинного гистологического исследования может быть поставлен только предварительный диагноз эндокринной опухоли. Окончательная верификация проводится с помощью иммуногистохимического (ИГХ) исследования. Для уточнения диагноза применяют ИГХ-маркеры нейроэндокринной дифференцировки, а для определения типа — антитела к соответствующим гормонам — инсулину, глюкагону, соматостатину и т.п. [4].

Подводя итог, можно сказать, что клиника эндокринной опухоли определяется либо ее размерами, когда опухоль сдавливает какой-либо важный орган, проток или сосуд (чаще — для нефункционирующих опухолей), либо доминантным гормоном. При поиске опухоли необходимо учитывать ее типичную (для ортоэндокринных) или вероятную (для параэндокринных) локализацию. Следует учитывать возможность наличия нескольких опухолей — как одного, так и разных гормональных профилей. Окончательный диагноз эндокринной опухоли устанавливается по данным морфологии с обязательным проведением ИГХ.

Инсулинома в подавляющем большинстве случаев является моnogормональной (функционирующей) ортоэндокринной опухолью. Это означает, что искать ее следует преимущественно в поджелудочной железе. Эктопическая инсулинома (меньше чем 1%) может быть обнаружена в близлежащих органах, таких как желудок и 12-п. кишка или печень [5].

Островково-клеточные опухоли являются редкими опухолями и составляют только 1–5% от общего количества опухолей поджелудочной железы. Инсулинома — наиболее часто встречающаяся островково-клеточная опухоль (до 70–75% от общего количества). Средняя встречаемость около 1 на 1 000 000 населения в год. Соотношение мужчин/женщины — 2/3. В 90% случаев выявленные инсулиномы не достигают 2 см. Средний возраст на момент установки диагноза составляет 50 лет, за исключением пациентов с МЭН-1, у которых средний возраст — 25 лет.

Инсулинома в 90% случаев является sporadической, что, однако, не исключает возможность наличия нескольких опухолей. В 10% случаев инсулинома является частью синдрома множественной эндокринной неоплазии первого типа (МЭН-1) и в этом варианте чаще бывает множественной, а также может сочетаться с другими эндокринными опухолями поджелудочной железы, например, гастриномой, глюкагономой, полигормональной или нефункционирующей опухолью и т.д.

Клиника инсулиномы, как любой другой функционирующей опухоли, определяется

неконтролируемой продукцией гормона, в данном случае — инсулина, независимо от уровня глюкозы в крови [6].

Если в норме, у здорового человека, поджелудочная железа вырабатывает инсулин при повышении уровня глюкозы в крови, а при снижении (голод) выделение инсулина прекращается, то инсулинома продолжает продуцировать инсулин и в голодный период. Это вызывает развитие гипогликемии и таких серьезных осложнений, как энцефалопатия, кома и даже смерть. Поэтому необходима правильная диагностика и лечение на ранних стадиях заболевания.

Вероятность озлокачествления инсулиномы напрямую зависит от размеров опухоли (по данным ВОЗ 2000 г., для эндокринных опухолей поджелудочной железы 2 см — критичны) [7], поэтому необходимо выявление и удаление небольших инсулином.

Таким образом, необходимо правильно установить диагноз и удалить инсулиному на ранних стадиях заболевания и при небольших размерах опухоли.

Несмотря на ясность цели, в реальности она труднодостижима, причем проблемы возникают как при установке диагноза, так и при определении локализации инсулиномы.

Клиника гипогликемии складывается из адренергических проявлений, обусловленных активацией вегетативной нервной системы и неврологических проявлений, обусловленных нарушением функции ЦНС. При инсулиноме уровень глюкозы снижается постепенно (по мере роста опухоли и увеличения продукции инсулина). Поэтому адренергические проявления часто отсутствуют. Обычно у больных с инсулиномой наблюдаются нарушения зрения, преходящие неврологические расстройства, оглушенность, судороги и изменение личности. Поэтому многие пациенты с инсулиномой годами наблюдаются в психоневрологических лечебных учреждениях [8].

Срок от появления первых признаков заболевания до постановки синдромного диагноза, как правило, превышает 5 лет, и только в 10–15% наблюдений диагноз устанавливают в течение первого года [3].

После выявления у пациента гипогликемии необходимо установить ее причину, т.к., помимо органической природы, она может иметь другие причины (опухоль печени или коры надпочечников, саркома, мезенхимомы, синдром Мак-Куорри, аддисонова болезнь, гипопитуитаризм, гепатит, цирроз, передозировка инсулина при инсулинотерапии сахарного диабета и др.) [9].

Типичная клиническая картина органического гиперинсулинизма характеризуется триадой Уиппла:

1) развитие приступов спонтанной гипогликемии натощак или после физической нагрузки (симптомы включают головную боль, психические нарушения, спутанность сознания, в тяжелых случаях возможны кома и смерть);

2) снижение во время приступа содержания глюкозы в крови;

3) быстрое купирование приступа внутривенным введением глюкозы или пероральным приемом глюкозы.

Тем не менее в случае доказанной органической природы гиперинсулинизма нельзя утверждать о наличии инсулиномы, т.к. причиной органического гиперинсулинизма также может быть мелкоочаговая или диффузная гиперплазия островковых клеток (микроаденоматоз и незидиобластоз) [10]. Кроме того, интраоперационно тоже не всегда возможно подтвердить или исключить наличие инсулиномы, т.к. она может иметь разную степень плотности — может быть как хрящевой плотности, так и не отличаться пальпаторно от окружающей паренхимы (рис. 1 см. на цветной вклейке). Даже в аутопсийном материале небольшие инсулиномы выявляются с трудом и требуют гистологического исследования параллельных срезов ткани поджелудочной железы на расстоянии 0,3–0,5 см [11].

Хотя хирургическое лечение инсулином на настоящий момент признано радикальным [12–15], но если бы всем пациентам с органическим гиперинсулинизмом проводили эксплоративную лапаротомию, то далеко не у всех выявлялась бы инсулинома поджелудочной железы, во-первых, потому что во время операции опухоль не всегда удается выявить [3; 16; 17], во-вторых, потому что ее может не быть.

Поэтому так важна дооперационная диагностика инсулиномы, основными задачами которой являются:

- 1) выявление гипогликемического синдрома;
- 2) клиничко-лабораторное подтверждение органической природы гиперинсулинизма;
- 3) доказательство опухолевой природы органического гиперинсулинизма;
- 4) определение количества опухолей;
- 5) определение локализации опухоли/опухолей;
- 6) определение признаков вероятной малигнизации (метастазы в другие органы, наличие измененных лимфоузлов, признаки инвазии опухоли в другие органы, протоки или сосуды).

Эти задачи укладываются в два этапа — клиническая диагностика и топическая диагностика.

Топическая диагностика направлена на выявление опухоли и определение ее локализации в поджелудочной железе. От локализации инсулиномы в железе зависит выбор типа операции (энуклеация опухоли, резекция железы или ПДР).

Этап топической диагностики включает визуальные методы исследования: ультразвуковое (транскутанное, эндоскопическое, интраоперационное) исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография, эндоваскулярные методы (ангиография и АСЗК — артериальностимулированный забор крови), сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов.

КТ сопоставимо с МРТ по выявляемости нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, у МРТ есть преимущество в выявлении выступающих

из железы опухолей [18; 19]. Эндоваскулярные методы до последнего времени остаются одними из самых ценных в диагностике инсулином, обеспечивая как анатомическое, так и функциональное исследование [20–23]. Однако в связи с техническими сложностями и высоким процентом осложнений (10%) они должны производиться в тех случаях, когда остальные визуальные методики не выявили образование поджелудочной железы. Сцинтиграфией соматостатиновых рецепторов инсулиномы могут не выявляться из-за сниженной рецепторной экспрессии [7; 24].

Хотя для выявления и стадирования островково-клеточных опухолей используется широкий набор визуальных методик, ни один метод не оказался универсальным [25].

Это может быть обусловлено следующими причинами:

- 1) различная гормональная активность инсулином;
- 2) разная степень наличия соматостатиновых рецепторов инсулином;
- 3) различные варианты кровоснабжения поджелудочной железы;
- 4) различия в гистологической структуре инсулином;
- 5) разные размеры опухолей;
- 6) различная локализация инсулином;
- 7) различный уровень развития той или иной методики в разных клиниках.

Все эти причины, как объективные (свойства инсулином), так и субъективные (операторозависимые методики), требуют не только сочетанного применения двух или более методик предоперационного обследования пациентов с органическим гиперинсулинизмом [2; 26], но также стимулируют совершенствование каждой методики. На первое место выходят малоинвазивные методы дооперационной диагностики, такие как эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндо-УЗИ, эндосконография, эндоультрасонография).

Эндо-УЗИ можно назвать «промежуточным звеном» между обычным, транскутанным, ультразвуковым исследованием (УЗИ) и интраоперационным ультразвуковым исследованием (ИОУЗИ). Способ получения изображения при эндо-УЗИ аналогичен УЗИ, с той лишь разницей, что датчик максимально приближается к объекту исследования (в данном случае — к поджелудочной железе) и обладает более высокой частотой волны. Эндо-УЗИ при органическом гиперинсулинизме решает точно поставленные перед ним задачи и имеет свои трудности и возможные ошибки.

Трудности можно условно подразделить на две группы:

1. Общие — эндоскопические, т.е. связанные с проведением датчика эхоэндоскопа в необходимые точки сканирования.
2. Специфические — связанные с особенностями органического гиперинсулинизма.

К первым можно отнести сужение просвета верхних отделов желудочно-кишечного тракта, препятствующее проведению эндоскопа. Также в эту группу следует отнести пациентов с резекцией желудка, особенно по Бильрот-II. В тех случаях, когда опухоль выявлена в доступных сканированию отделах железы (например, левых отделах — хвоста, тела или части перешейки), но остается недоступной сканированию головка и крючковидный отросток поджелудочной железы, эндо-УЗИ не может считаться полноценным, т.к. у пациентов со sporadической инсулиномой или МЭН-1 может быть несколько опухолей. И наоборот — если опухоль не выявлена в левых отделах железы, это не означает, что она располагается в головке, т.к. причиной гиперинсулинизма у данного пациента может быть микроаденоматоз или незидиобластоз, что требует каудальной резекции, а не ПДР.

Ко второй, специфической группе относятся клинические особенности пациентов с органическим гиперинсулинизмом. Пациенты с коротким тощевым периодом (менее 8 часов, необходимых для любого эндоскопического вмешательства) нуждаются в парентеральном введении глюкозы в период подготовки к исследованию. Пациенты с длительным анамнезом и развитием нарушений ЦНС требуют более глубокой седации в связи с неадекватным поведением во время исследования.

Ошибки эндо-УЗИ поджелудочной железы у пациентов с органическим гиперинсулинизмом в соответствии с задачами визуальных методов диагностики можно сгруппировать следующим образом:

1) неправильно определена топография инсулиномы. Это может вызвать значительные трудности во время хирургического вмешательства;

2) неправильно оценено количество инсулином. Это может привести к неполноценному хирургическому лечению, особенно в случае энуклеации опухоли или в случае резекции железы, при наличии опухолей в разных отделах железы;

3) инсулинома не выявлена, несмотря на ее наличие. В таком случае опухолевая природа органического гиперинсулинизма не доказана, и это может привести к неправильному выбору метода лечения.

Анализ ошибок эндо-УЗИ в диагностике инсулином поджелудочной железы по собственным материалам и по литературным данным позволил нам разработать дополнительные способы сканирования поджелудочной железы.

В начале работы, при проведении эндосонографии пациентам с доказанным органическим гиперинсулинизмом, мы использовали известные методики [27–29]. У 61 пациента из 66 инсулином (подтвержденных впоследствии ИГХ по операционным материалам) мы не выявили 4 инсулиномы. Кроме того, нами были допущены 2 топографические ошибки: по данным операции, опухоль располагалась в головке поджелудочной железы ближе к крючку, а по оценке эндо-УЗИ — ближе к перешейку.

После данных случаев с топографическими ошибками мы решили контролировать опухоли головки железы, используя сканирование из трех точек:

- 1) антральный отдел желудка;
- 2) луковица и бульбодуоденальный переход двенадцатиперстной кишки;
- 3) нижнегоризонтальная ветвь двенадцатиперстной кишки.

При выявлении опухоли из 1-й и 2-й точек при исключении ее сканирования из 3-й точки ультразвуковая картина соответствует единичной опухоли головки поджелудочной железы, располагающейся ближе к перешейку.

При выявлении опухоли из 2-й и 3-й точек при исключении ее сканирования из 1-й точки ультразвуковая картина соответствует единичной опухоли головки поджелудочной железы, располагающейся ближе к крючковидному отростку.

Эта методика позволила нам в последующем избежать топографических ошибок, но привела к невыявлению одной инсулиномы: при проведении эндосонографии у пациентки 3.44 лет мы выявили инсулиному из 1-й и 2-й точек, исключив сканирование ее из 3-й точки. Мы расценили ее как опухоль головки ближе к перешейку. По данным энуклеации опухоли и последующей релапаротомии было выявлено две инсулиномы: одна — слева, а другая — справа от портальной вены. Очевидно, две близко расположенные опухоли были расценены эндосонографически как одна при сканировании из разных точек (рис. 2). После данного случая мы стали добиваться получения однотипного изображения из двух позиций: при сканировании из антрального отдела желудка, смещая его вправо (на растяжении), и из двенадцатиперстной кишки при подтягивании ее.

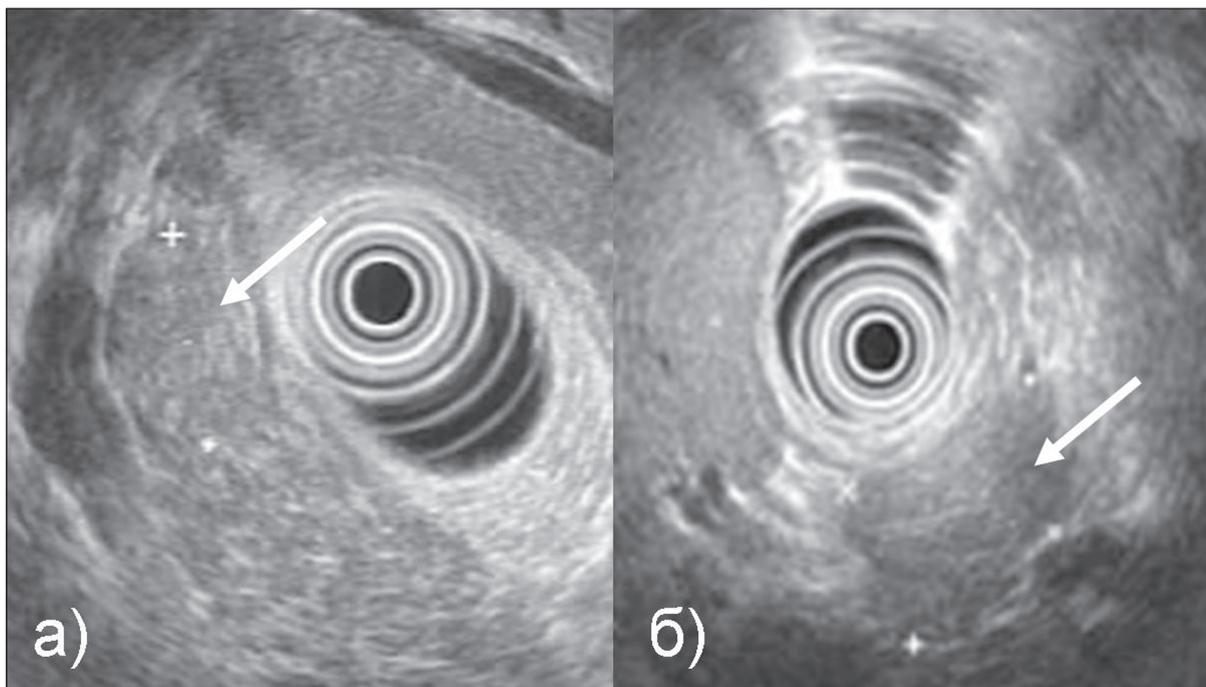
До проведения релапаротомии у данной пациентки и соответственно до разработки данной методики мы совершили похожую ошибку: у пациента М. 27 лет мы выявили двудольчатую опухоль головки (рис. 3). По данным хирургического вмешательства и результатам морфологии было выявлено две инсулиномы. К сожалению, мы не знаем, могла бы наша методика помочь в данном случае.

У пациентки А. 22 лет с инсулиномой хвоста железы (по данным хирургии и ИГХ) при предоперационном эндо-УЗИ опухоль не была установлена, хотя во время исследования она была заподозрена и даже измерена, однако в результате расценена как изгиб селезеночной артерии (рис. 4 см. на цветной вклейке).

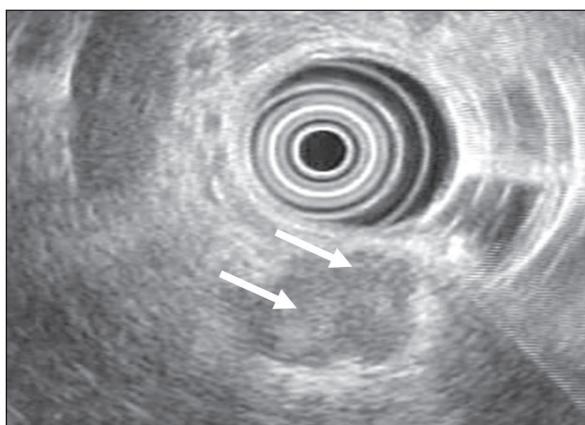
После данного случая мы стали применять биплановое сканирование тела и хвоста железы, смещая желудок за счет заполнения его водой. Сначала исследование проводится в пустом желудке, а затем — в заполненном, что особенно важно с учетом разнообразия формы поджелудочной железы, особенно ее хвоста, который может располагаться как

выше ворот селезенки, так и ниже. Эта методика позволила нам выявлять опухоли вблизи хвоста поджелудочной железы (рис. 5). Кроме того, увеличение размеров желудка при заполнении его водой позволяет увеличить расстояние от датчика до поджелудочной железы и достичь панорамного ее изображения, необходимого в тех случаях, когда надо уточнить количество опухолей в теле и хвосте поджелудочной железы или уточнить их топографию. В литературе мы встретили случай описания подобной проблемы, правда, без способа решения ее — при эндо-УЗИ не удалось определить, сканируется ли одна и та же инсулинома поджелудочной железы из дна и тела желудка или две разные. Кроме того, панорамное исследование контура железы позволяет исключить наличие парапанкреатических, т.н. «стебельчатых», инсулином [30].

У пациентки С. 33 лет с очаговыми изменениями паренхимы поджелудочной железы мы не выявили опухоль ни во время проведения эндо-УЗИ (эхоэндоскопом с механическим датчиком), ни по сохраненным видеоматериалам после результатов хирургического вмешательства. В то время мы ориентировались на принятое во всем мире описание инсулиномы как «округлого гипоэхогенного образования». После данного случая мы стали проводить ретроспективный анализ эндосонографических черт инсулином по сохраненным видеоматериалам, выделив достоверные образования (гипоэхогенные, гетероэхогенные и изоэхогенные) (рис. 6а, б, в см. на цветной вклейке), а также очаговые изменения без достоверного замкнутого контура (рис. 6 г). В настоящее время мы проводим эндо-УЗИ электронным эхоэндоскопом с обязательной доплерографией



**Рис. 2.** Две инсулиномы перешейка. При эндо-УЗИ ошибочно расценены как одна: а) при трансдуоденальном сканировании; б) при трансгастральном сканировании. Инсулиномы (отмечены стрелкой) имеют разную ультразвуковую картину



**Рис. 3.** Инсулиномы головки. При эндо-УЗИ расценены как двудольчатая опухоль (отмечено стрелками), при хирургическом вмешательстве определены две рядом расположенные опухоли

как опухоли и подозрительных очагов, так и всей паренхимы железы для выявления признаков гиперваскуляризации изоэхогенных инсулином.

Это особенно важно учитывать при эконегативных опухолях, когда опухоли не отличаются по эхогенности и эхоструктуре от окружающей паренхимы и не имеют достоверного контура. Такие опухоли, не выявленные при эндо-УЗИ, могут также не выявляться и при ИОУЗИ. С другой стороны, известно, что выявленная при эндо-УЗИ инсулинома может быть не обнаружена при ИОУЗИ [17].

В нашей работе были случаи, когда эндо-УЗИ точнее, чем ИОУЗИ, топоцентрировало опухоль по отношению к желчному протоку (рис. 7), а также по отношению к портальной вене. Хирурги недооценили данные эндо-УЗИ, вследствие чего в одном

случае был поврежден холедох, а в другом — увеличилось время хирургического вмешательства. Вероятно, преимущество эндо-УЗИ в том, что оно по сравнению с ИОУЗИ не сковано операционным полем. Можно сказать, что эндо-УЗИ инсулином в России недооценено ни хирургами, ни самими

эндоузографистами, зачастую решающими единственную задачу — выявление опухоли, в то время как эндо-УЗИ дает возможность получить информацию [31], позволяющую избежать ошибок и осложнений при хирургическом вмешательстве, таких как панкреаторрагия, травма желчного протока, некроз стенки кишки и др. [12].

С этой точки зрения мы считаем целесообразным следующий алгоритм эндо-УЗИ пациентов с органическим гиперинсулинизмом:

— подготовка к исследованию:

1) проведение неинвазивных методик — для оценки формы и расположения поджелудочной железы;

2) проведение ЭГДС — для оценки проходимости верхних отделов ЖКТ;

3) пероральное или парентеральное введение глюкозы.

— само исследование:

1) мультиплановое сканирование железы — для выявления опухолей с незамкнутым контуром и исключения артефактов, для уточнения количества опухолей;

2) биплановое сканирование опухоли — для опухолей с сомнительной локализацией, особенно при отсутствии в плоскости сканирования сосудисто-протоковых ориентиров;

3) продолжение тщательного сканирования поджелудочной железы даже после достоверного определения опухоли — для исключения множественных опухолей, особенно при МЭН-I;

4) выявление и описание очаговых изменений железы, особенно более гомоэогенных по сравнению с окружающей паренхимой, — для отбора пациентов на дообследование другими методами;

5) оценка васкуляризации не только выявленной опухоли и очагов, но и всей железы — для обнаружения гиперваскуляризированных изоэогенных опухолей;

6) определение локализации опухоли и подозрительных очагов по отделам железы с указанием расстояния от анатомических ориентиров (сосуды, протоки, проекция прилежащих органов) — для лучшего взаимопонимания с хирургами и другими диагностическими методиками;

7) определение расположения опухоли по отношению к поверхности железы, расстояние от опухоли до протоков, стенки кишки (рис. 8) и сосудов — для решения вопроса о возможности энуклеации опухоли;

8) тщательное сканирование контура железы для исключения парапанкреатических, т.н. стебельчатых, инсулином;

9) сканирование зон возможного метастазирования;

10) оценка размеров и контуров опухоли, а также тщательное описание и видеоархивирование эхохарактеристик опухоли и прилежащей паренхимы



Рис. 5. Инсулинома у самого кончика хвоста поджелудочной железы



Рис. 7. Инсулинома головки поджелудочной железы. По данным эндо-УЗИ, инсулинома вплотную прилежит и отдавливает холедох. Во время энуклеации опухоли проток был повреждён



Рис. 8. Инсулинома головки железы. Эндо-УЗИ было единственным исследованием, выявившим плотное прилегание опухоли к стенке двенадцатиперстной кишки

— для проведения морфоультразвуковой корреляции в будущем.

За рубежом для выявления инсулином при эндо-УЗИ в настоящее время применяется не только введение эхоконтрастных препаратов для определения гиперваскуляризации опухоли, но и тонкоигольная пункция как для морфологической верификации, так и для предоперационной маркировки инсулином и подозрительных лимфоузлов [31–41].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И. (ред.). Болезни органов эндокринной системы. — М.: Медицина, 2000.
2. Гитель Е.П., Фадеев В.В. Диагностика и лечение гастроэнтеропанкреатических эндокринных опухолей // Проблемы эндокринологии. — 1996. — Т. 42, № 6. — С. 34–40.
3. Егоров А.В., Ветшев П.С. Диагностика и хирургическое лечение гормонально-активных опухолей поджелудочной железы // Мат. XI Рос. симпоз. с межд. участием по хирург. эндокринологии. — 2003. — № 2. — С. 193–199.
4. Гуревич Л.Е., Казанцева И.А. Современные подходы к морфологической диагностике нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Мат. XI Рос. симпоз. с межд. участием по хирург. эндокринологии. — 2003. — № 2. — С. 186–192.
5. McAuley G., Delaney H., Colville J. Multimodality preoperative imaging of pancreatic insulinomas // Clin. Radiol. — 2005. — Vol. 60. — P. 1039–1050.
6. Cryer P.E. Glucose counterregulation: prevention and correction of hypoglycemia in humans // Am J Physiol. — 1993. — Vol. 264, № 2, Pt. 1. — E149–155.
7. Ramage J.K., Davies A.H.G., Ardill J. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours // Gut. — 2005. — Vol. 54. — iv1–iv16.
8. Лавин Н. (ред.). Эндокринология. — М.: Практика, 1999.
9. Ефимов А.С., Комиссаренко И.В., Скробонская Н.А. Неотложная эндокринология. — М., 1982.
10. Wittles R.M., Straus I.F.H., Sugg S.L. et al. Adult-onset nesidioblastosis causing hypoglycemia. An important clinical entity and continuing treatment dilemma // Arch. Surg. — 2001. — Vol. 136. — P. 656–663.
11. Creutzfeldt W. Endocrine tumors of the pancreas: clinical, chemical and morphological findings // The Pancreas / Fitzgerald P.J., Morrison A.B. (eds.). — Baltimore: Williams & Wilkins, 1980. — P. 208–230.
12. Grant C.S. Surgical aspects of hyperinsulinemic hypoglycemia // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. — 1999. — Vol. 28. — P. 533–554.
13. Chatziioannou A., Kehagias D., Mourikis D. et al. Imaging and localization of pancreatic insulinomas // Clin. Imaging. — 2001. — Vol. 25. — P. 275–283.
14. Ardengh J.C., Rosenbaum P., Ganc A.J. et al. Role of EUS in the preoperative localization of insulinomas compared with spiral CT // Gastroint. Endosc. — 2000. — Vol. 51, № 5.
15. Ardengh J.C., Valiati L.H., Geocze S. Identification of insulinomas by endoscopic ultrasonography // Rev. Assoc. Med. Bras. — 2004. — Vol. 50, № 2. — P. 167–171.
16. Falconi M., Bettini R., Scarpa A. et al. Surgical strategy in the treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumours // Ann. Oncol. — 2001. — Vol. 12, suppl. 2. — S101–103.
17. Kirchhoff T.D., Merkesdal S., Frericks B. et al. Intraarterial calcium stimulation (ASVS) for pancreatic insulinoma: comparison of preoperative localization procedures // Radiology. — 2003. — Vol. 43, № 4. — P. 301–305.
18. Gritzmann N., Macheiner P., Hollerweger A., Hubner E. CT in the differentiation of pancreatic neoplasms—progress report // Dig. Dis. — 2004. — Vol. 22, № 1. — P. 6–17.
19. Iglesias A., Arias M., Casal M. et al. Unusual presentation of a pancreatic insulinoma in helical CT and dynamic contrast-enhanced MR imaging: case report // Eur. Radiol. — 2001. — Vol. 11. — P. 926–930.
20. Jackson J.E. Angiography and arterial stimulation venous sampling in the localization of pancreatic neuroendocrine tumours // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 19, № 2. — P. 229–239.
21. Wiesli P., Brandle M., Schmid C. et al. Selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling in the evaluation of hyperinsulinemic hypoglycemia: potential and limitations // J. Vasc. Interv. Radiol. — 2004. — Vol. 15, № 11. — P. 1251–1256.
22. Iniguez G., Soto N. Selective intra arterial calcium stimulation for the localization of insulinomas. Report of two cases // Rev. Med. Chil. — 2004. — Vol. 132, № 1. — P. 71–74.
23. Balci N.C., Semelka R.C. Radiologic features of cystic, endocrine and other pancreatic neoplasms // Eur. J. Radiol. — 2001. — Vol. 38. — P. 113–119.
24. Virgolini I., Traub-Weidinger T., Decristoforo C. Nuclear medicine in the detection and management of pancreatic islet-cell tumours // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 19, № 2. — P. 213–227.
25. Power N., Reznick R.H. Imaging pancreatic islet cell tumours // Imaging. — 2002. — Vol. 14, № 2. — P. 147–159.
26. Gouya H., Vignaux O., Augui J. et al. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas // Am. J. Roentgenol. — 2003. — Vol. 181, № 4. — P. 987–992.
27. Hawes R., Fockens P. (eds.). Endosonography. — London: Elsevier, 2006.
28. Maguchi H. EUS education in the world education and training for endoscopic ultrasonography in Japan // Dig. Endosc. — 2004. — Vol. 16, Issue s2. — S148–S152.
29. Kann P. H. et al. Preoperative diagnosis of insulinoma: low body mass index, young age, and female gender are associated with negative imaging by endoscopic ultrasound // Eur. J. Endocrinol. — 2007. — Vol. 157. — P. 209–213.
30. Thompson N.W., Czako P.F., Fritts L.L. et al. Role of endoscopic ultrasonography in the localization of insulinomas and gastrinomas // Surgery. — 1994. — Vol. 116, № 6. — P. 1131–1138.
31. Kirkeby H., Vilmann P., Burcharth F. Insulinoma diagnosed by endoscopic ultrasonography-guided biopsy // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. — 1999. — Vol. 9, № 3. — P. 295–298.
32. Gines A., Vazquez-Sequeiros E., Soria M.T. et al. Usefulness of EUS-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) in the diagnosis of functioning neuroendocrine tumors // Gastrointest. Endosc. — 2002. — Vol. 56, № 2. — P. 291–296.
33. Ardengh J.C., Rosenbaum P., Ganc A.J. et al. Role of EUS in the preoperative localization of insulinomas compared with spiral CT // Gastrointest. Endosc. — 2000. — Vol. 51, № 5.
34. Ardengh J.C., Valiati L.H., Geocze S. Identification of insulinomas by endoscopic ultrasonography // Rev. Assoc. Med. Bras. — 2004. — Vol. 50, № 2. — P. 167–171.
35. Hollerbach S., Willert J., Topalidis T., Reiser M., Schmiegel W. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of liver lesions: histological and cytological assessment // Endoscopy. — 2003. — Vol. 35, № 9. — P. 743–749.
36. Eloubeidi M.A., Jhala D., Chhieng D.C. et al. Yield of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in patients with suspected pancreatic carcinoma // Cancer. — 2003. — Vol. 99, № 5. — P. 285–292.
37. Chang K.J., Nguyen P., Erickson R.A. et al. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma // Gastrointest. Endosc. — 1997. — Vol. 45, № 5. — P. 387–393.
38. Nguyen P., Feng J.C., Chang K.J. Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration (FNA) of liver lesions // Gastrointest. Endosc. — 1999. — Vol. 50, № 3. — P. 357–361.
39. De Angelis C., Pellicano R., Rizzetto M., Repici A. Minerva Role of endoscopy in the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours // Gastroenterol. Dietol. — 2011. — Vol. 57, № 2. — P. 129–137.
40. Vaidakis D., Karoubalis J., Pappa T. et al. Pancreatic insulinoma: current issues and trends // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. — 2010. — Vol. 9, № 3. — P. 234–241.
41. Piani C., Franchi G.M., Cappelletti C. et al. Cytological Ki-67 in pancreatic endocrine tumours: an opportunity for pre-operative grading // Endocr. Relat. Cancer. — 2008. — Vol. 15, № 1. — P. 175–181.
42. Deprez P.H., Claessens A., Borbath I. et al. Successful endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation of a sporadic insulinoma // Acta Gastroenterol. Belg. — 2008. — Vol. 71, № 3. — P. 333–337.
43. Jurgensen C., Schuppan D., Nesper F. et al. EUS-guided alcohol ablation of an insulinoma // Gastrointest. Endosc. — 2006. — Vol. 63. — P. 1059–1062.

ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ

## ЗАДАЧИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДООПЕРАЦИОННОЙ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ИНСУЛИНОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

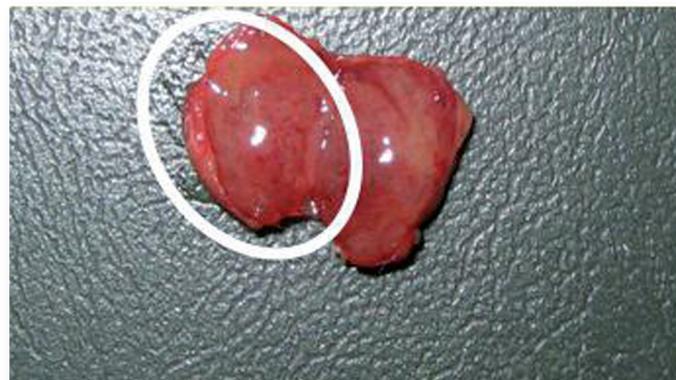


Рис. 1. Различные макроскопические варианты инсулином (инсулиномы выделены в макропрепаратах белым кольцом)

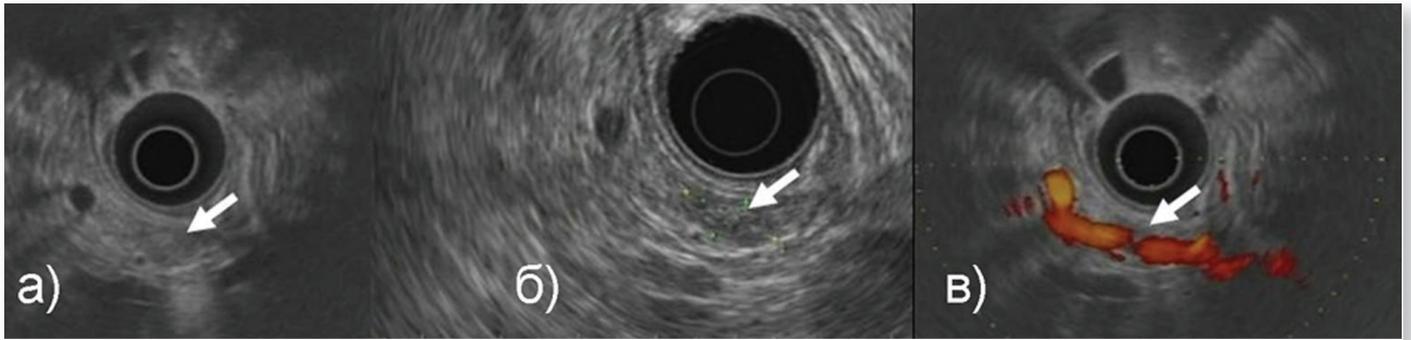


Рис. 4. Инсулинома тела железы (отмечена стрелкой).

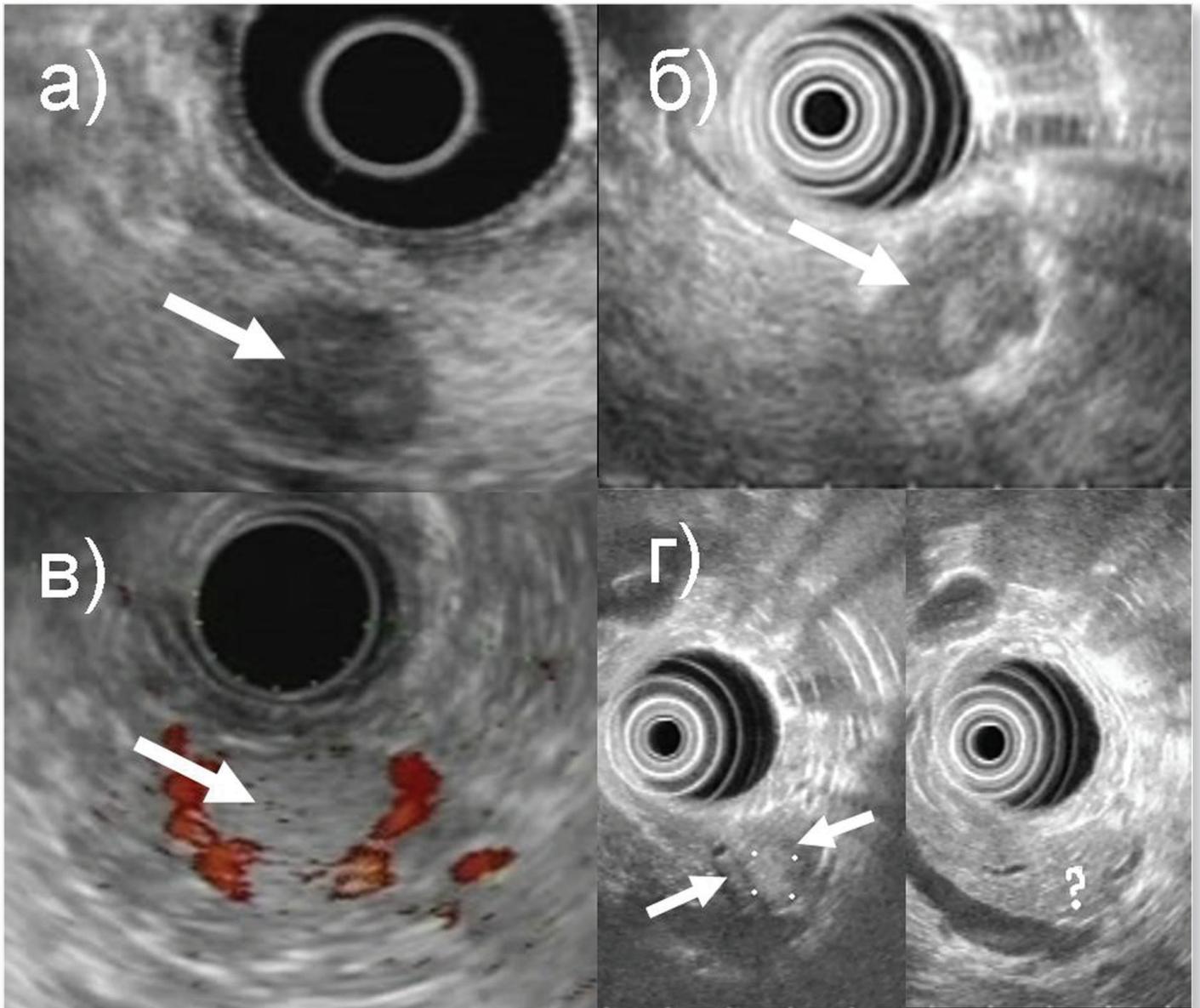


Рис. 6. Различные варианты ультразвуковой картины инсулином:  
 а) округлое гипоэхогенное образование.  
 б) неправильной формы гетероэхогенное образование.  
 в) гипervasкуляризированное изоэхогенное образование.  
 г) очаговое изменение без достоверного замкнутого контура (во втором скане определяется только по отклонению протока)