

- pancreatic pseudocysts and fluid collections. // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* — 1996. — Vol. 19, N 2. — P. 128-131.
78. Egidio A., Schein M. Acute pancreatitis complicated pancreatic pseudocysts. // *World J. Surg.* — 1992. — Vol. 16, №1. — P. 141-145.
79. Frey C.F., Mayer K.L. Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (Frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic head (Beger procedure). // *World J Surg.* — 2003. — Vol. 27. — P. 1217-1230.
80. Froeschle G., Meyer Pannwitz U., Brueckner M., Henne Bruns D. A comparison between surgical, endoscopic and percutaneous management of pancreatic pseudocysts — long term results. // *Acta Chir. Belg.* — 1993. — Vol. 93, № 3. — P. 102-106.
81. Fulcher A.S., Turner M.A., Yelon J.A., et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography in the assessment of pancreatic duct trauma and its sequelae: preliminary findings // *J. Trauma.* — 2000. — Vol. 48(6). — P. 1000-1007.
82. Gali M.H., Karawi M.A., Mohamed A.E., Sammak B. Non surgical management of pancreatic pseudocyst: two case reports and review of the literature. // *Hepatogastroenterol.* — 1996. — Vol. 43, N 11. — P. 1334-1338.
83. Goebell H., Layer P. Möglichkeiten der konservativen therapie bei akuter pancreatitis entwieklungen 1981-1989. // *Der. internist.* — 1989. — Bd. 30. — P. 718-724.
84. Henriksen F.W., Hancke S. Percutaneous cystogastrostomy for chronic pancreatic pseudocyst. // *Brit. J. Surg.* — 1994. — Vol. 81. №10. — P. 1525-1528.
85. Hermans P., Hubens A. Percutaneous drainage of pancreatic pseudocyst. // *J. Belge Radiol.* — 1992. — Vol. 75, N 6. — P. 484-485.
86. Huizinga W.K., Kelideen J.N., Bzyer J.U., et al. Control of major hemorrhage associated with pancreatic pseudocysts, by transcatheter arterial embolization II *Br. J. Surg.* — 1974. — Vol. 71. №2. — P. 133.
87. Ikoma A., Tanaca K., Ichibe K., et al. Late massive hemorrhage following cystogastrostomy for pancreatic pseudocysts: report a case. // *Surg. Today.* — 1995. — Vol. 25. — P. 79-82.
88. Kloppel G. Progression from acute to chronic pancreatitis. A pathologist's view. // *Surg. Clin. North Am.* — 1999. — Vol. 79(40). — P. 801-814.
89. Krawczyk M., Jackowski W., Szczerban J. Torbiele rzekome trzustki-leczenie operacyjne. // *Pol.Przegl.chir.* — 1989. — Vol. 61. — №8. — S. 626-630.
90. Kuroda A., Konishi T., Kimura W., et al. Cystopancraticostomy and longitudinal pancreaticojejunostomy as a simpler technique of combined drainage operation for chronic pancreatitis with pancreatic pseudocyst causing persistent cholestasis // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1993. — Vol. 177. № 2. — P. 183-186.
91. Lehman G.A. Pseudocysts. // *Gastrointest. Endosc.* — 1999. — Vol. 49 (3Pt2). — P. 81-84.
92. Loveday B.P.T., Mittal A., Phillips A., Windsor J.A. Minimally Invasive Management of Pancreatic Abscess, Pseudocyst, and Necrosis: A Systematic Review of Current Guidelines. // *Wld J. Surg.* — 2008. — №32. — P. 2383-2394.
93. Milz J., Jakobs R., Riemann J.F. Spontaneous internal drainage of a pancreatic pseudocyst: a case report. // *Hepatogastroenterol.* — 1996. — Vol. 43, №7. — P. 282-286.
94. Modiba M.C., Pantanowitz D., Lerios M., Segal L. Management options for pancreatic pseudocysts. // *Trop. Gastroenterol.* — 1992. — Vol. 13, №4. — P. 140-145.
95. Modiba M.C., Pantanowitz D., Lerios M., et al. Therapeutic management of pancreatic pseudocysts. // *Trop. Gastroenterol.* — 1992. — Vol. 13, №4. — P. 140-145.
96. Mori T., Abe N., Sugiyama M. Laparoscopic pancreatic cystgastrostomy. // *J. Hepatobiliary Pancreat Surg.* — 2002. — Vol. 9. — P. 548-554.
97. Nealon W.H., Bhutani M., Riall T.S., et al. A unifying concept: pancreatic ductal anatomy both predicts and determines the major complications resulting from pancreatitis // *J. Am. Coll. Surg.* — 2009. — Vol. 208. — P. 720-729.
98. Nealon W.H., Townsend C.M., Thompson J.C. Preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in patients with pancreatic pseudocyst associated with resolving acute and chronic pancreatitis // *Ann. Surg.* — 1989. — Vol. 209. №5. — P. 532-540.
99. Padalino P., Chiara O., De-Rai P., et al. Open treatment in severe pancreatitis. // *Chir. Ital.* — 1995. — Vol. 47. — P. 35-42.
100. Pezzullo L.S., Di Filippo B., Barone G. et al. Our experience in the management of pancreatic pseudocysts. // *Hepatogastroenterol.* — 1990. — Vol. 37. №3. — P. 324-326.
101. Pezzullo L.S., Di Filippo B., Barone J. Our experience in the management of pancreatic pseudocysts. // *Hepato-Gastroenterol.* — 1990. — Vol. 37. №3. — P. 324-326.
102. Poisson J., Nantais M., Echave V. Pancreatic pseudocysts: evolution of therapeutic concepts. // *Can. J. Surg.* — 1994. — Vol. 37. — P. 450-456.
103. Puri S.K., Kumar N., Panicker H., et al. Percutaneous catheter drainage in pancreatic pseudocysts. // *Trop. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 17. №3. — P. 181-184.
104. Rosien U., Layer P. Cystic lesions of the pancreas. // *Med. Klin.* — 1999. — Vol. 94 (7). — P. 37-385.
105. Schlosser W., Schwarz A., Beger H.G. Surgical treatment of chronic pancreatitis with pancreatic main duct dilatation: Long term results after head resection and duct drainage. // *H.P.B.* — 2005. — Vol. 7. — P. 114-119.
106. Schneider A., Lohr J.M., Singer M.V. The M-ANNHEIM — classification of chronic pancreatitis: Introduction of a unifying classification system based on a review of previous classification of the disease. // *J Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42. — P. 101-119.
107. Strobel O., Buchler M.W., Werner J. Duodenum-preserving pancreatic head resection: technique according to Beger, technique according to Frey and Berne modifications. // *Chirurg.* — 2009. — Vol. 80. — № 1. — P. 22-27.
108. Valette P.J., Bretonolle M. Place de l'radiologie interventionnelle dans le traitement des pseudokystes pancreatiques. // *Ann. Chir.* — 1990. — Vol. 44. №1. — P. 63-65.
109. Voghera P., Fontana D., Leli R., Delia Beffa V. Attuale orientamento chirurgico nel trattamento delle pseudocisti pancreatiche. // *Menerva Chir.* — 1993. — Vol. 48, № 12. — P. 683-688.
110. Williams K.J., Fabian T.S. Pancreatic pseudocysts: Recommendations for operative and nonoperative management. // *Amer. Surg.* — 1992. — Vol. 58, №3. — P. 199-205.

Информация об авторах: Карюхин Илья Вячеславович — аспирант, 390013, г. Рязань, ул. Дзержинского, д. 11, кафедра госпитальной хирургии, тел. (4912) 763777, 763318, e-mail: Homer04@yandex.ru; Тарасенко Сергей Васильевич — д.м.н., проф., заведующий кафедрой, e-mail: bsmpryazan@mail.ru; Рахмаев Тимур Саидович — ассистент кафедры; Зайцев Олег Владимирович — д.м.н., доцент кафедры; Фаткина Светлана Николаевна — врач ультразвуковой диагностики, г. Рязань, ул. Дзержинского, д. 11, тел. (4912) 763318, e-mail: bsmpr@mail.ryazan.ru

© ПИНСКИЙ С.Б., БЕЛОБОРОДОВ В.А., БАТОРОВ Ю.К., ДВОРНИЧЕНКО В.В. — 2013
УДК: 616.37-006.48-079.4-078.33-091.8

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Семен Борисович Пинский¹, Владимир Анатольевич Белобородов¹,

Юрий Климентьевич Батороев², Виктория Владимировна Дворниченко^{1,2}

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. — д.м.н., проф. В.А. Белобородов, кафедра онкологии и лучевой терапии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

Резюме. Представлен обзор литературы по современным проблемам классификации, диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Подчеркивается актуальность оптимизации лечебно-диагностического алгоритма для улучшения результатов лечения этих новообразований.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, поджелудочная железа.

PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS

Simon Pinsky, Vladimir Beloborodov, Jurij Batoroev, Viktorija Dvornichenko
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk State Academy of Postgraduate Medical Studies, Russia)

Summary. The literature review on the contemporary issues of classification, diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors of the pancreas has been presented. The importance of optimization of diagnostic and treatment algorithms to improve the results of treatment of these tumors is underlined.

Key words: Neuroendocrine tumors, pancreas.

Формирование современного представления о нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы (НЭО ПЖ) на протяжении последних десятилетий сопровождалось необходимостью пересмотра многих аспектов этой проблемы, основанных на использовании новейших достижений мировой медицинской науки. Бурный прогресс в области генетических, морфологических и особенно биохимических исследований (прежде всего, гормонов и других регуляторных пептидов), внедрение новейших диагностических технологий, выявление новых сведений о клинико-морфологических особенностях НЭО ПЖ, позволили выделить их в отдельную группу новообразований с пересмотром терминологии и классификации, наметить пути оптимизации диагностики и существенно расширить диапазон современных эффективных методов лечения.

Согласно современным представлениям о существовании диффузной нейроэндокринной системы (ДНЭС), источниками НЭО ПЖ являются эндокринные и экзокринные клетки этой системы, локализованные в ПЖ и продуцирующие разнообразные биологически активные вещества. Клетки ДНЭС обладают общими иммунофенотипическими особенностями и дают положительную реакцию с антителами к общим нейроэндокринным маркерам — хромогранину А и синаптофизину.

Преимущественным источником продукции гормональных пептидов в ПЖ являются клетки островков Лангерганса. Основную массу их составляют В-клетки (60%), продуцирующие инсулин, А-клетки (25%) — вырабатывающие глюкагон, D-клетки (10%) — соматостатин. Другие клетки, продуцирующие панкреатические полипептиды, составляют примерно 5% всего клеточного состава ПЖ.

Различают 2 типа НЭО ПЖ: ортотопические, развивающиеся из активно функционирующих в нормальных и патологических условиях гормональных клеток (инсулинома, глюкагонома, соматостатинома) и эктопические, которые в норме отсутствуют в ПЖ и появляются при развитии НЭО (гастринома, ВИПома, карциноид).

Несмотря на существующие терминологические расхождения, в последнее десятилетие опухоли из клеток ДНЭС принято называть НЭО. Ранее известные и широко распространенные общие названия этих новообразований как «апудома» или «карциноид», утрачивают свое значение, не используются в современных классификациях НЭО ПЖ, но иногда встречаются в отечественных публикациях.

Значительные изменения коснулись и классификации НЭО ПЖ. В определенной степени терминологические разногласия обусловлены наличием многочисленных систем классификации НЭО (эмбриональная, анатомическая, морфологическая, биохимическая, клиническая). Только в течении первого десятилетия XXI века (2000, 2004, 2010 гг.) Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) были разработаны 3 общие классификации для НЭО, в том числе для ПЖ [29, 37, 33]. Предложены классификации НЭО ПЖ группами экспертов Европы и США: European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) [36], American Joint Committee on Cancer (AJCC, 2009), North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). В настоящее время в систематизации НЭО ПЖ наиболее прогрессивными являются гистологическая классификация по ВОЗ (2010), класси-

фикации по системе TNM — по ENETS и AJCC, классификация по степени злокачественности — по ENETS [15]. Приводим эти классификации (табл. 1, 2, 3, 4).

Таблица 1
Международная классификация НЭО ПЖ по ВОЗ (2010)
(D. Klimstra и соавт.)

Панкреатическая нейроэндокринная микроаденома	8150/0
Нейроэндокринная опухоль (NET)	
NET G 1	8240/3
NET G 2	8249/3
Нефункциональная NET G 1, G 2	8150/3
Нейроэндокринная карцинома (NEC)	8246/3
Крупноклеточная NEC	8013/3
Мелкоклеточная NEC	8041/3
Серотонинпродуцирующая NET (карциноид)	8241/3
Гастринома	8153/3
Глюкагонома	8152/3
Инсулинома	8151/3
Соматостатинома	8156/3
ВИПома	8155/3

В этой классификации дополнительно введена градация (G1, G2 и G3) степени злокачественности панкреатических опухолей, основанной на оценках степени дифференцировки (митотического индекса) и пролиферативной активности (индекса пролиферации Ki-67) опухоли. Соответственно были выделены высокодифференцированные НЭО низкой степени злокачественности (NET G1 и G2) и низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточные и крупноклеточные) высокой степени злокачественности (NEC G3). Карциноидные опухоли выделены в отдельную группу как серотонинпродуцирующие НЭО.

Таблица 2
Стадирование НЭО ПЖ по системе TNM по ENETS
(G. Rindi и соавт., 2006)

Tx — Опухоль не может быть оценена
T0 — Нет признаков первичной опухоли
T1 — Опухоль ограничена железой и менее 2 см
T2 — Опухоль ограничена железой и размером 2-4 см
T3 — Опухоль ограничена железой и более 4 см или прорастает в двенадцатиперстную кишку или желчные протоки
T4 — Опухоль распространяется на другие органы или магистральные сосуды
Nx — Регионарные лимфоузлы не могут быть оценены
N0 — Нет метастазов в лимфоузлы
N1 — являются метастазы в регионарные лимфоузлы
M0 — Нет отдаленные метастазов
M1 — Выявляются отдаленные метастазы

В зависимости от гиперсекреции определенных гормонов с характерными клиническими синдромами опухоли классифицируют как функционирующие (синдромные) и нефункционирующие (бессиндромные), а также выделяют спорадические и наследственные формы заболевания.

Доброкачественные и злокачественные НЭО ПЖ выявляются в 3-5 случаях на 1 млн. населения [8, 16, 18]. Панкреатические НЭО составляют 1-2% от всех опухолей ПЖ и примерно 30% от всех НЭО [8, 19, 33].

Таблица 3
Классификация НЭО ПЖ по степени злокачественности по ENETS (G. Rindi и соавт., 2006)

Степень злокачественности	Число митозов на 10	Индекс Ki-67, % репрезентативных полей зрения
G1 (низкая)	Менее 2	2 и менее
G2 (промежуточная)	От 2 до 20	От 3 до 20
G3 (высокая)	Более 20	Более 20

Таблица 4
Классификация НЭО ПЖ по стадиям по ENETS (G.Rindi и соавт., 2006)

Стадия	T	N	M
I	T1	NO	MO
IIA	T2	NO	MO
IIB	T3	NO	MO
IIIA	T4	NO	MO
IIIB	Любое T	Любое N	M1

Панкреатические нейроэндокринные микроаденомы (менее 0,5 см) обычно нефункционирующие, имеют скрытое бессимптомное течение и случайно выявляются на аутопсии в 0,4-1,5% [29, 37, 33].

В отечественной литературе до настоящего времени отсутствуют достоверные данные об истинной частоте НЭО ПЖ, их удельном весе в структуре общей онкопатологии и эндокринных заболеваний. Это объясняется как недостаточным знакомством врачей различных специальностей с особенностями клинических проявлений этих заболеваний, так и отсутствием в большинстве регионов возможностей использования всего спектра современных методов исследования (мониторинга уровня гормонов, иммуноморфологические, молекулярно-генетические). Многие публикации основаны на ретроспективном анализе клинических наблюдений при использовании современных диагностических технологий. Приведем лишь некоторые данные специализированных клиник, располагающих значительным опытом в хирургической панкреатологии и эндокринологии. И.А.Казанцева и соавт. (2002) сообщили о 111 пациентах с НЭО ПЖ, Н.М.Кузин и соавт. (2006) — о 212, Л.Е. Гуревич и соавт. (2006) — о 60, Н.Ю. Коханенко и Н.Н. Артемьева (2007) — о 42, Н.И. Бойко и соавт. (2011) — о 41, Н.А. Майстренко и соавт. (2011) — о 121 наблюдении. Кроме этого, имеются сообщения о единичных наблюдениях [4, 7, 12].

При нефункционирующих опухолях отсутствуют клинические симптомы гиперсекреции гормонов. Они составляют 30 — 40% от числа всех НЭО ПЖ [5, 11, 17, 20, 29, 33]. В последнее десятилетие резко возросла частота выявляемости нефункционирующих НЭО ПЖ, что обусловлено широким использованием в клинической практике современных методов топической диагностики (УЗИ, КТ и МРТ) при обследовании пациентов по поводу различных заболеваний органов брюшной полости.

Нефункционирующие НЭО ПЖ сохраняют способность к синтезу и секреции гормонов, что подтверждается повышением уровня гормонов в крови (чаще всего хромогранины и панкреатический полипептид) или их иммуноморфологической экспрессией, чем вызвана целесообразность называть их бессиндромными [22, 33]. И.А. Казанцева и соавт. (2002) предлагают называть их «функционирующими несиндромальными опухолями». Отсутствие характерных эндокринных симптомов объясняют рядом причин: 1) секрецией клетками опухоли недостаточного количества гормонов; 2) секрецией

гормона, не вызывающего определенных симптомов; 3) секрецией функционально инертного прогормона; 4) дефектностью механизмов реализации действия гормонов [11, 22].

Нефункционирующие опухоли ПЖ, в отличие от функционально активных, развиваются длительно и бессимптомно, обычно бывают одиночными и часто достигают больших размеров (более 3-5 см в диаметре), выявляются случайно или при появлении клинических симптомов объемного образования, значительно чаще бывают злокачественными (70-80%) и нередко к моменту установления диагноза выявляются метастазы [5, 17, 31].

Функционирующие НЭО ПЖ ассоциируются с множеством характерных клинических синдромов, обусловленных избыточной продукцией гормонов: гипогликемический, карциноидный, Золлингера-Эллисона, Вернера-Моррисона, Вермера. К функционирующим НЭО ПЖ относятся: инсулинома, гастринома, глюкагонома, соматостатинома, вилома, опухоли продуцирующие эктопические гормоны, а также карциноид продуцирующий серотонин, гистамин и некоторые интестинальные гормоны. Симптомы гипогликемической болезни могут быть проявлением микроаденоматоза с незидиобластозом, редкой и мало изученной патологией, топическая диагностика которого представляет значительные трудности [8, 16, 22].

Функционирующие НЭО ПЖ имеют обычно небольшие размеры (до 2 см в диаметре), не проявляются локальной симптоматикой, но отличаются характерными клиническими проявлениями, что нередко позволяет установить верный диагноз на ранних стадиях заболевания.

В доступных литературных источниках приводятся весьма разноречивые сведения о частоте выявляемости различных НЭО ПЖ. Н.Ю. Коханенко и Н.Н. Артемьева (2007) у 28 из 42 больных диагностировали карциноид, у 7 — инсулиному, у 3 — гастриному, у 4 — недифференцированную незидиобластому. Н.И. Бойко и соавт. (2011) у 38 из 41 больного обнаружили инсулиному, у 2 — соматостатиному и у одного — гастриному. Н.А. Майстренко и соавт. (2012) у 68 из 124 больных с НЭО ПЖ выявили органический гиперинсулинизм, у 43 — гастриному и только у 13 — редкие опухоли (карциноид, глюкагоному, вилому). По данным исследования Ph.Heitz et al. (2004), основанном на 638 наблюдениях НЭО ПЖ, в 27,2% была диагностирована инсулинома, в 12,5% — гастринома, в 8,0% — глюкагонома, в 6,4% — вилома, в 3,8% — соматостатинома, в 2,4% — опухоли продуцирующие эктопические гормоны и в 39,7% — нефункционирующие опухоли.

Панкреатические НЭО ПЖ могут возникать спорадически или быть ассоциированы с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа — МЭН 1 (синдром Вермера). При МЭН-1 отмечается гиперплазия или аденома околощитовидных желез (90-100%), множественные доброкачественные или злокачественные опухоли ПЖ (70-80%), аденома передней доли гипофиза (50-70%), реже опухоли надпочечников (30-35%) и щитовидной железы (15-20%). В структуре НЭО ПЖ при МЭН-1 чаще выявляются инсулиномы и гастриномы, другие опухоли выявляются крайне редко [1, 6, 10, 19, 24, 38, 39]. У 20-30% пациентов опухоли ПЖ, составляющие МЭН-1, являются нефункционирующими.

Для функционирующих опухолей ПЖ при синдроме МЭН-1 характерен малый размер и множественность поражения. Опухоли ПЖ при МЭН-1 манифестируют картину гормонально обусловленных симптомов обычно в возрасте до 50 лет. Клинические проявления МЭН-1, обусловленные опухолями ПЖ, характеризуются значительной вариабельностью и могут долгое время отсутствовать. Нередко клиническая манифестация связана только с механическим сдавлением окружающих тканей и органов или с появлением метастазов [17, 23].

НЭО ПЖ могут быть источником эктопической продукции АКТГ с развитием АКТГ-эктопированного син-

дрома с клиническими проявлениями тяжелого эндоргенного гиперкортицизма. По данным Л.Е. Гуревич и соавт. (2008), у 3 из 11 больных с АКТГ-продуцирующими НЭО, опухоли локализовались в ПЖ и все оказались злокачественными.

Карциноид ПЖ в классификациях 2000 и 2004 гг. представлена как высокодифференцированная НЭО G1, в классификации ВОЗ 2010 г. выделена в самостоятельную эндокриноклеточную серотонинсекретирующую НЭО. Карциноиды обычно достигают относительно больших размеров, бывают доброкачественными и злокачественными, которые характеризуются ранним метастазированием. Для нефункционирующих карциноидов характерен медленный рост, отсутствие каких-либо клинических проявлений, обычно выявляются случайно.

Функционирующие карциноиды ПЖ секретируют не только серотонин, но и достаточно широкий спектр биогенных пептидов. Клиническая картина функционирующей опухоли характеризуется развитием так называемого карциноидного синдрома с типичными или атипичными проявлениями. Типичными клиническими проявлениями карциноидного синдрома ПЖ являются: «приливы крови к лицу, туловищу», диарея, боли в животе, похудание, механическая желтуха, асцит, кардиальный синдром, обусловленный развитием фиброзных изменений правых отделов сердца и недостаточности клапанного аппарата, стенокардия, снижение АД. Карциноидные опухоли без развития карциноидного синдрома обычно выявляются случайно.

Алгоритм диагностики НЭО ПЖ основан на выявлении клинических синдромов, обусловленных избыточной продукцией тех или иных гормонов, лабораторном подтверждении повышенной концентрации соответствующих гормонов и пептидов в крови и моче, общих и специфических биохимических маркеров, а также топической визуализации опухоли по данным современных инструментальных методов и ее морфологической верификации.

При гормонально-активных опухолях ПЖ своевременная постановка синдромального диагноза по данным физикального обследования и квалифицированной оценки клинической симптоматики чаще не вызывает затруднений. Трудности на этом этапе диагностики могут быть обусловлены недостаточной осведомленностью большинства врачей различных специальностей о клинических проявлениях функционирующих НЭО ПЖ. Значительные трудности в постановке диагноза возникают при наличии нефункционирующих НЭО ПЖ. Обнаруживают их нередко случайно или только после появления метастазов.

Для подтверждения синдромального диагноза особое значение придается определению уровня соответствующих гормонов ПЖ (инсулина, проинсулина, С-пептида, гастрин, серотонин, глюкагон, соматостатин, ВИП), проведение диагностических проб, специфичных для различных опухолей ПЖ. Лабораторная диагностика карциноидов основана на выявлении повышенных уровней серотонина в крови, продукта его метаболизма — 5-гидроксиндолилукусной кислоты (5-ГИУК) в суточной моче и хромогранина А в плазме крови. При АКТГ-эктопированном синдроме, обусловленном НЭО ПЖ, определяют уровни АКТГ и кортизола в крови, проводят функциональные тесты.

Наиболее важным общим биохимическим маркером НЭО является хромогранин А и В, которые хорошо экспрессируются в большинстве нейроэндокринных клеток. Определение уровня хромогранина А в плазме крови является не только ранним маркером секреторной активности различных НЭО ПЖ, но используется для прогнозирования заболевания, оценки проведенного лечения и выявления рецидива после удаления опухоли. Хромогранин А применяют в качестве маркера и при нефункционирующих НЭО ПЖ. Для различных типов НЭО ПЖ используются и другие специфические

маркеры: нейроспецифическая енолаза, панкреатический полипептид, хорионический гонадотропин, раково-эмбриональный антиген.

Топическая диагностика НЭО ПЖ предусматривает алгоритмированное применение современных методов визуализации и комплексную оценку полученных сведений. Информативность этих методов варьирует в значительных пределах. Во многом результат их применения обусловлен логичностью назначения исследования и субъективностью интерпретации полученных данных. Традиционно широко используемые УЗИ, РКТ и МРТ для выявления НЭО ПЖ не обладают достаточной чувствительностью. Значительно большими диагностическими возможностями обладает эндоскопическое УЗИ (ЭУЗИ). Точность метода при НЭО ПЖ составляет 80-95% [8, 10, 16, 21, 26, 28]. По данным А.В. Егорова и соавт. (2011), чувствительность УЗИ, КТ и ЭУЗИ составили соответственно 50,8%, 43,3% и 85%. Сочетание ЭУЗИ и (по соответствующим показаниям) ангиографии с артериально-стимулированным забором крови и последующим определением в ней уровня гормонов позволили авторам повысить чувствительность дооперационной топической диагностики инсулином до 96,4%.

В настоящее время наиболее чувствительным и специфичным методом топической диагностики НЭО является использование аналогов соматостатина — скintiграфия с применением радиофармпрепарата ¹¹¹In-октреотид, что позволяет в 90-95% осуществлять локацию основного очага и его метастазов, определить распространенность патологического процесса, оценить эффективность лечения и осуществлять послеоперационный мониторинг адекватности хирургического лечения [13, 25].

При трудностях интраоперационной диагностики кроме визуально-тактильной ревизии ПЖ настоятельно рекомендуется эффективный УЗИ-контроль [10, 30, 34, 40]. Для интраоперационной визуализации опухоли и её метастазов может быть использован ¹¹¹In-октреотид [35, 41].

Морфологическая диагностика НЭО ПЖ затруднена отсутствием четких критериев сравнительной гистологической дифференцировки злокачественности. Биопсии ПЖ остаются технически сложной и небезопасной. Для верификации НЭО необходимы иммуногистохимические исследования с использованием общих маркеров нейроэндокринной дифференцировки — моноклональные антитела к хромогранину А, синаптофизину и СД 56, маркеру ядер пролиферирующих клеток (Ki 67), гормонов (инсулину, глюкагону, соматостатину, гастрину, серотонину, АКТГ, панкреатическому полипептиду, цитокератину). Окончательный диагноз устанавливается на основании определения иммунофенотипа опухолевых клеток при электронной микроскопии.

Хирургическое вмешательство остается единственным адекватным методом при всех типах НЭО ПЖ. Актуальными проблемами в этом вопросе остаются показания (особенно при отдаленных метастазах), выбор метода и объема операции, поиск эффективных методов интраоперационной топической диагностики, снижение частоты послеоперационных осложнений (до 25%), совершенствование анестезиологического пособия. Кроме того, сохраняет свою актуальность разработка более совершенных схем комплексной антиферментной и цитостатической терапии, в том числе с использованием синтетических аналогов соматостатина. При функционирующей опухоли ПЖ в составе синдрома МЭН-1 принципиальное значение имеет оптимальный выбор последовательности выполнения необходимых хирургических вмешательств. При карциноидной опухоли используются как радикальные, так и паллиативные вмешательства, медикаментозная терапия аналогами соматостатина (октреотидом и его пролонгированными формами).

В заключении следует подчеркнуть, что проблема диагностики и лечения НЭО ПЖ остается трудной. На

первом этапе предположить синдромальный диагноз не всегда возможно, что во многом обусловлено все еще недостаточной осведомленностью врачей первого звена. Не всегда проста топическая и морфологическая ди-

агностика уже заподозренного на клиническом уровне заболевания из-за малой доступности использования дополнительных методов исследований (иммуногистохимический, электронномикроскопический).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко Н.И., Павловский М.П., Кеминь Р.В. Абудомы поджелудочной железы. Современные подходы к методам диагностики и хирургического лечения больных // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Харьков, 2011. — С.51-55.
2. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Егоров Г.Н., Кузьминов А.Е. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (карциноиды) и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. — М.: Литера, 2007. — 104 с.
3. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Кузьминов А.Е. Современные направления лечения нейроэндокринных опухолей // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — 2010. — №1. — С. 30-35.
4. Губергриц Н.Б., Василенко И.В., Зубов А.Д. и др. Клиническое наблюдение злокачественной карциноидной опухоли поджелудочной железы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2005. — №1. — С. 82-85.
5. Гуревич Л.Е., Калинин А.П., Бритвин Т.А., Бородатая Е.И. Современные стандарты диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. — Киев, 2006. — С. 151-152.
6. Гуревич Л.Е., Казанцева И.А., Калинин А.П. и др. Клинико-морфологические особенности АКТП-продуцирующих нейроэндокринных опухолей // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Пермь, 2008. — С. 68-70.
7. Евменова Т.Д., Шайдулина О.Г., Гуревич Л.Е. Эхо-негативная и эктопированная инсулиномы в сочетании с неэпидемиологией как причина рецидива органического гиперинсулинизма // Очерки клинической эндокринологии. — Харьков, 2011. — С. 322-326.
8. Егоров А.В., Кузин Н.М., Ветшев П.С. и др. Спорные и нерешенные вопросы диагностики и лечения гормонпродуцирующих нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Хирургия. — 2005. — №9. — С. 19-24.
9. Егоров А.В., Ипполитов Л.И., Харнас С.С., Васильев И.А. Современные эндокринные неоплазии. // Эндокринная хирургия / Под ред. С.С. Харнас. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 439-472.
10. Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Кондрашин С.А. и др. Факторы, определяющие непосредственные результаты хирургического лечения инсулинопродуцирующих опухолей поджелудочной железы // Хирургия. — 2011. — №6. — С. 1-6.
11. Казанцева И.А., Гуревич Л.Е., Калинин А.П. и др. Клинически «немые» нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Смоленск, 2002. — С. 192-194.
12. Карева М.А., Орлова Е.М., Кузнецов Н.С. и др. Карциноидный синдром у ребенка с соматостатиномой поджелудочной железы // Проблемы эндокринологии. — 2011. — №5. — С. 46-51.
13. Кондрашин С.А., Егоров А.В., Ипполитов Л.И. и др. Использование аналогов соматостатина для диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Саранск, 2007. — С. 118-120.
14. Коханенко Н.Ю., Артемьева Н.Н. Хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Саранск, 2007. — С.128.
15. Кубышкин В.А., Кочатков А.В., Константинова М.М., Кригер А.Г. Нейроэндокринная неоплазия поджелудочной железы: терминология, классификация и стадирование // Хирургия. — 2012. — №6. — С. 4-8.
16. Кузин Н.М., Егоров А.В., Ветшев П.С. и др. Современные подходы к топической диагностике инсулинпродуцирующих опухолей поджелудочной железы // Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. — Киев, 2006. — С. 150-151.
17. Кэплин М., Кволс Л. Нейроэндокринные опухоли. — Руководство для врачей. : Практическая медицина, 2011. — 224 с.
18. Майстренко Н.А., Ромащенко Л.Н., Лысанюк М.В. Современные аспекты диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Харьков, 2011. — С. 262-265.
19. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения нейроэндокринных опухолей брюшинного пространства // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Казань, 2012. — С. 164-166.
20. Пиксин И.Н., Давыдкин В.И., Альмяшев А.З. Злокачественная гастрин-продуцирующая карцинома поджелудочной железы. // Очерки клинической эндокринологии. — Харьков, 2011. — С. 364-367.
21. Силина Т.Л., Орлов С.Ю., Кондрашин С.А. и др. Эндосонография в предоперационной диагностике инсулином // Эндокринная хирургия. — 2007. — №1. — С. 19-23.
22. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Карциноиды и нейроэндокринные опухоли. — М.: Медицина, 2008. — 176 с.
23. Федоров В.Д., Кубышкин В.Д., Корняк Б.С. и др. Множественная эндокринная неоплазия // Хирургия. — 2004. — №1. — С. 56-63.
24. Циммерман Я.С. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта // Клиническая медицина. — 2009. — №12. — С. 7-13.
25. Ширяев С.В., Оджарова А.А., Орел Н.Ф. и др. Сцинтиграфия с ¹¹¹In-октреотидом в диагностике карциноидных опухолей различных локализаций и высокодифференцированного нейроэндокринного рака поджелудочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2008, №1. — С. 53-62.
26. Ardengh J., De Paulo G., Ferrari A. EUS-guided FNA in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors before surgery // Gastrointest. Endosc. — 2004. — Vol. 60. — P. 378-384.
27. Edge S., Byrd D., Carducci M., et al. AJCC Cancer Staging Manual // 7th ed. New York: Springer. — 2009. — P. 223-225.
28. Gress F., Barawi M., Kim D., Grendell J. Preoperative localization of a neuroendocrine tumor of the pancreas with EUS-guided fine needle tattooing // Gastrointest. Endosc. — 2002. — Vol.55. №4. — P. 594-597.
29. Heitz Ph., Komminoth P., Perren A., et al. Pancreatic endocrine tumours: introduction // Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. — Lyon, 2004. — P. 175-182.
30. Hiramoto J., Fedstein V., et al. Intraoperative ultrasound and preoperative localization defects all occur insulinomass // Arch. Surg. — 2001. — Vol. 136. — P. 1020-1025.
31. Kaltsas G., Besser G., Grossman A. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumours // Endocrinol Rev. — 2004. — Vol. 25. — P. 458-511.
32. Klimstra D., Perren A., Oberg K., et al. Pancreatic endocrine tumours: nonfunctioning tumours and microadenomas // Pathology and Genetic Tumours of Endocrine Organs. — Lyon, 2004. — P.201-204.
33. Klimstra D., Arnold R., Capella C., et al. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas // WHO Classification of Tumours of the Digestive System. — Lyon, 2010. — P. 322-326.
34. Lo C.Y., Lo C.M., Fan S. Role of laparoscopic ultrasonography in intraoperation of pancreatic insulinoma // Surgical Endoscopy. — 2000. — Vol. 14. — №12. — P. 1131-1135.
35. Norton J. Intra-operative procedures to localize endocrine tumours the pancreas and duodenum // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1999. — Vol. 31. — Sp.2. — P. 195-197.
36. Rindi G., Kloppel G., Alhman H., et al. TSM staging of foregut neuroendocrine tumors: a consensus proposal including a grading system // Virchows Arch. — 2006. — Vol. 449. — P. 395-401.
37. Solcia E., Kloppel G., Sobin L., et al. Histological typing of endocrine tumours: WHO international histological classification of tumors. — Berlin: «Springer». — 2000. — S. 223 — 245.
38. Waldmann J., Fendrich V., Hable N., et al. Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1): a critical analysis of its value // Wjrd. J. Surg. — 2009. — Vol. 33. — P. 1208-1218.
39. Wamstekker E.J., Ganger P., Thopson N., et al. EVS detection of pancreatic endocrine tumors in asymptomatic patients with type 1 multiple endocrine neoplasia // Gastrointest. Endosc. — 2003. — Vol. 58, №4. — P. 531-535.
40. Wong M., Isa S. Intraoperative ultrasound with palpation is still superior to intraarterial calcium stimulation test in localizing insulinoma // World. J. Surgery. — 2007. — Vol.31. — P. 586-592.

41. Yim J., Siegel B., De Benedetti M. Prospective study of the utility of somatostatin — receptor scintigraphy in the evaluation

of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // Surgery. — 1998. — Vol. 124. — P. 1037-1042.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952)703-729, e-mail: BVA555@yandex.ru, Пинский Семен Борисович — профессор, д.м.н.; Белобородов Владимир Анатольевич — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Батороев Юрий Клементьевич — ассистент кафедры, д.м.н.; Дворниченко Виктория Владимировна — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор

© КОЗЛОВ Ю.А., НОВОЖИЛОВ В.А., КОВАЛЕВ В.А. — 2013
УДК: 615.849:616.37-002

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНОЙ ХИРУРГИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ 3-Х МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ

Юрий Андреевич Козлов^{1,3}, Владимир Александрович Новожилов^{1,2,3}, Виталий Михайлович Ковалев¹

(¹Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница, Иркутск, гл. врач — д.м.н. В.А.Новожилов, центр хирургии и реанимации новорожденных, зав. — к.м.н. Ю.А. Козлов; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра детской хирургии, зав. — д.м.н. В.А. Новожилов; ³Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра детской хирургии, зав. — д.м.н., проф. В.Н. Стальмахович)

Резюме. В научном обзоре систематизированы данные о патогенезе воздействия минимально инвазивной хирургии на организм новорожденных и младенцев. Изучены результаты экспериментальных и клинических исследований, посвященных эффектам торакоскопии и лапароскопии на кровообращение, газообмен, пищеварение, выделение мочи, иммунную систему, а также особые состояния ребенка — опухоли и аномалии развития сердца.

Ключевые слова: лапароскопия, торакоскопия, новорожденные.

THE PHYSIOLOGICAL BASES OF THE POSSIBILITY OF APPLICATION OF MINIMALLY INVASIVE SURGERY IN NEONATES AND INFANTS OF THE FIRST THREE MONTHS OF THE LIFE

Yury Kozlov^{1,3}, Vladimir Novozhilov^{1,2,3}, Vitaly Kovalev¹

(¹Irkutsk Municipal Pediatric Clinical Hospital; ²Irkutsk State Medical University; ³Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. In the scientific review systematized data about a pathogenesis of the action of minimally invasive surgery on an organism of newborns and babies. In the study investigated the results of experimental and clinical studies devoted to effects of thoracoscopy and laparoscopy on blood circulation, gas exchange, alimentary tract, urine output, immune system, and also special pediatric conditions — a tumor and congenital heart defects.

Key words: laparoscopy, thoracoscopy, newborns.

Использование минимально агрессивной хирургии значительно расширилось в педиатрической практике на протяжении последних 10 лет. В самом начале этого пути было трудно доказать, что у младенцев, которые подвергаются этим операциям, существует более благоприятный послеоперационный период, так как новорожденные обладают отличительными физиологическими и анатомическими особенностями, которые могут ограничивать темп использования лапароскопии и торакоскопии в этой возрастной группе.

Технические новшества, успехи в миниатюризации эндоскопических инструментов и опыт сделали лапароскопию и торакоскопию более безопасными и более легкими технологиями в сравнении с открытой хирургией [12, 15]. Многочисленные публикации продемонстрировали выполнимость этих методов у новорожденных [4, 16, 58]. Знания о физиологическом воздействии эндоскопической хирургии на младенцев и новорожденных ограничены [30, 64, 65]. Однако ясно, что базовым элементом воздействия на различные системы организма пациента при производстве миниинвазивных операций является углекислый газ, который вводится в брюшную полость или грудную клетку с целью создания необходимого рабочего пространства. Для создания полной картины результатов этого воздействия существует необходимость в отдельном рассмотрении эффектов эндоскопических процедур на различные жизненно важные системы организма.

Сердечно-сосудистая система

Сердечно-сосудистые эффекты пневмоперитонеума являются, главным образом, результатом увеличения

внутрибрюшного давления (ВБД), поглощения углекислого газа (CO₂) брюшиной и стимуляции нейрогуморальной вазоактивной системы. Эти изменения зависят от давления, используемого для пневмоперитонеума и его продолжительности. Исследования у взрослых пациентов подтвердили снижение венозного возврата, сердечного выброса и увеличение сердечного ритма, среднего артериального давления и резистентности сосудов [51] в ходе инсuffляции CO₂ в брюшную полость.

Чтобы исследовать основные патофизиологические эффекты пневмоперитонеума в условиях, которые будут аналогичны младенцам, использовались экспериментальные модели небольших животных. Начальное увеличение сердечного выброса наблюдалось у кроликов после инсuffляции CO₂ под давлением 8 мм.рт.ст. [63]. Однако среднее артериальное давление оставалось неизменным. Это открытие было объяснено феноменом сдавления сосудов органов брюшной полости, которое приводит к перемещению крови из внутрибрюшного во внутригрудное пространство. Начальное увеличение сердечного выброса может интерпретироваться, как следствие улучшенного венозного возврата и хорошей желудочковой преднагрузки. Дальнейшее увеличение ВБД приводило к обратным последствиям. У новорожденных поросят, венозный возврат и сердечный выброс уменьшились в результате прямого сжатия нижней полой вены и портальной вены, когда внутрибрюшное давление превышало порог в 15-20 мм рт.ст. [38].

У кроликов [63] при одинаковых значениях ВБД и давления в нижней полой вене одновременно регистрировалось увеличение давления в верхней полой вене.