

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ІНСУЛІНОМИ*

Бойко В. В.¹, Смачило Р. М.¹, Черняєв М. С.², Пісоцький О. М.⁴,
Ремньова Н. О.³, Проценко О. С.³, Мушенко Є. В.¹, Жаров О. В.¹

¹ ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМНУ»,
м. Харків, Україна;

² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна;

³ Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна,
м. Харків, Україна;

⁴ «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги
ім. проф. О. І. Мецанінова», м. Харків, Україна
dr.chernyayev@gmail.com

Інсулінома — функціональна нейроендокринна пухлина (НЕП), яка проявляється гіпоглікемією, спричиною неналежно високою секрецією інсуліну. Інсуліноми зустрічаються у 1–4 людей на мільйон загального населення, становлять 1–2% усіх новоутворень підшлункової залози (ПЗ), а серед всіх гормонально-активних пухлин ПЗ на їх частку припадає 70–75% [1–6].

Інсулінома найчастіше представлена як солітарна пухлина підшлункової залози, в 5,8% випадків вона первинно виявляється низькодиференційованою, проте всі інсуліноми мають злоякісний потенціал [7–9]. Крім того, інсулінома іноді може бути асоційованою з множинною ендокринною неоплазією типу 1 (MEN-1) та незидіобластом [10–12].

Інсулінома може маніфестувати в будь-якому віці, проте середній вік виникнення клінічної симптоматики — 47 років. Жінки хворіють в 2 рази частіше за чоловіків [5, 13]. Анатомічно більшість інсуліном (97%) розташовані в паренхімі підшлункової залози або безпосередньо прилягають до неї. Пухлина може бути розташована в будь-якій частині підшлункової залози, проте інсуліноми виникають переважно в тілі та хвості підшлункової залози. Екстрапанкреатичні інсуліноми надзвичайно рідкісні та найчастіше розташовані в стінці дванадцятипалої кишки. Більшість новоутворень (90%) мають діаметр менше 2 см, з них 40% менші за 1 см, тоді як злоякісні пухлини зазвичай перевищують 3 см [14, 15].

* Робота виконувалася відповідно до плану наукових досліджень ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМНУ». Фінансової підтримки з боку компаній-виробників лікарських препаратів автори не отримували.

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автор гарантує повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 6.08.2020.

Незважаючи на покращення діагностичних можливостей в останні десятиріччя та їх доступність, досі існує затримка від виникнення перших симптомів до встановлення діагнозу «інсулінома» (в середньому — 13 місяців). Це можна пояснити низькою обізнаністю лікарів первинної ланки про інсуліному [16, 17].

Клінічним проявом гіпоглікемії у приблизно 75% хворих є відчуття голоду, що часто буває єдиним симптомом. Нейроглікопенічними та нейровегетативними симптомами інсуліноми є тремор та тахікардія, почуття тривоги, збудливість, зміна поведінки, порушення зору, а в тяжких випадках гіпоглікемія може призвести до втрати свідомості, судом і коматозного стану [18, 19].

Основою діагностики інсуліноми є виявлення у хворого критеріїв тріади Віппла (Whipple):

- 1) виникнення нейровегетативних симптомів натщесерце або після фізичного навантаження;
- 2) зниження під час приступу рівня глюкози крові ($< 2,2$ ммоль/л);
- 3) швидке зникнення симптомів після введення глюкози.

Сучасна клініко-лабораторна діагностика інсуліноми базується на виявленні підвищеного рівню інсуліну, проінсуліну та С-пептиду при зниженні рівня глюкози в крові. «Золотим стандартом» в діагностиці інсуліноми вважається 72-годинний тест з голодуванням, хоча деякі дослідники

вважають адекватним тест з 48-годинним голодуванням [20, 21].

Як тільки гіперінсулінемія та/або гіперпроінсулінемія була виявлена, виконується інструментальне дообстеження з метою візуалізації пухлини. Ці методики включають ультразвукове дослідження (трансабдомінальне та ендоскопічне), спіральну комп'ютерну томографію (СКТ), магнітно-резонансну томографію (МРТ), позитронно-емісійну томографію (ПЕТ), сцинтиграфію, селективну ангіографію, внутрішньоартеріальну кальцієву стимуляцію [22, 23]. Точне передопераційне обстеження з метою встановлення локалізації інсуліноми дозволяє уникати сліпої резекції підшлункової залози та подальшої можливої необхідності повторної операції [24-26].

Трансабдомінальне УЗД є найбільш простим та доступним обстеженням, проте його діагностична чутливість невелика (9–64%) [27].

Найбільш діагностично цінними методиками є СКТ та МРТ з чутливістю 33–64% та 40–90% відповідно [28].

СКТ з внутрішньовенним контрастуванням є простою, інформативною, відносно безпечною та тому найбільш часто використовуваною діагностичною методикою. СКТ визначає точне місце розташування інсуліноми, її зв'язок з сусідніми органами, судинними структурами та наявність метастазів [29, 30]. Зазвичай інсуліноми являють собою округлі, добре окреслені утворення, що є гіперваскулярними та гар-

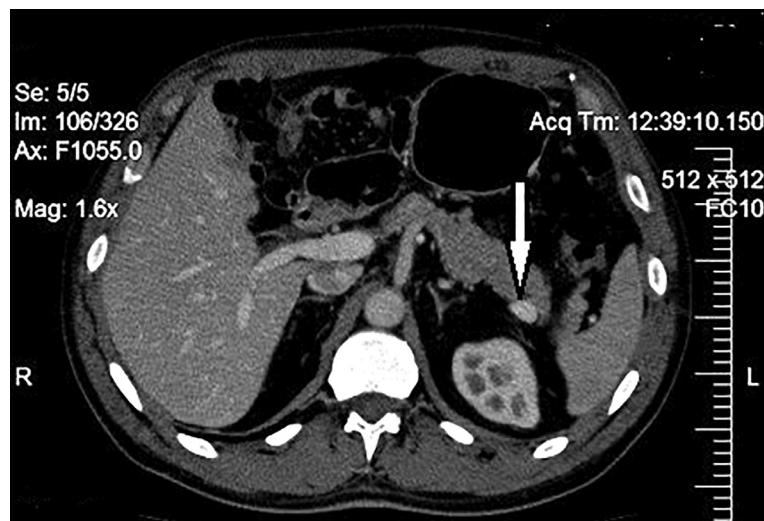


Рис. 1. СКТ з контрастуванням — інсулінома хвоста ПЗ

но візуалізуються в артеріальну фазу контрастування (рис. 1).

Іноді інсуліноми виглядають як гіповаскулярні, гіподенсивні, кістозні чи кальцифіковані утворення. Кальцифікація більше властива малігнізованим інсуліномам [31].

Сучасна стратегія лікування доброякісних інсуліном зазвичай оперативна, проте існують інші методики — емболізація, радіочастотна абляція пухлини, консервативна терапія октреотидом та діазоксидом, що використовуються у ослаблених, літніх пацієнтів, хворих у тяжкому стані та тих, хто відмовився від радикальної операції [32-33]. Залежно від локалізації та розміру пухлини, хірургічні методики включають «відкрити» чи лапароскопічну енуклеацію

інсуліноми або резекцію підшлункової залози з пухлиною. При виявленні злоякісної інсуліноми рекомендована «агресивна» резекція підшлункової залози з лімфодиссекцією, видаленням метастазів при їх наявності. При неможливості радикального лікування використовуються радіочастотна абляція, селективна емболізація пухлини (з внутрішньоартеріальною хіміотерапією або без), системна хіміотерапія [36-44].

Мета дослідження: провести ретроспективний аналіз результатів лікування пацієнтів з інсуліномою за 2000–2019 роки; проаналізувати сучасні методи діагностики та хірургічного лікування пацієнтів з інсуліномою; оптимізувати індивідуалізовану тактику оперативного лікування хворих з інсуліномами.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження, результати яких надані в статті, відповідають етичним нормам.

З 2000 по 2019 роки в клініці Інституту загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева знаходилось та стаціонарному лікуванні 26 пацієнтів з інсуліномами підшлункової залози, з них чоловіків було 8 (30,7%), жінок — 18 (69,3%). Розподіл хворих за віком: 20–40 років — 10 (38,4%) пацієнтів, 40–60 років — 13 (50%) хворих, 60 і більше років — 3 (11,5%) пацієнтів.

З дослідження виключені хворі з синдромом MEN-1 та органічним гіперінсулінізмом на тлі незидіобластозу та хворі молодші 18 років;

Всі пацієнти поступали планово і були обстежені з використанням клінічних, лабораторних та інструментальних методів діагностики. Провідним симптомом у більшості хворих (16–61,5%) було раптово виникаюче відчуття голоду, що супроводжувалось загальною слабкістю, у 8 пацієнтів також виникало посилене серцебиття та збудливість під час приступу, 2 хворих відмічали періодичну втрату свідомості. В середньому, після появи перших симптомів захворювання до звернення хворих в клініку проходило 12–14 місяців.

При надходженні всім пацієнтам з підозрою на інсуліному виконувався аналіз крові на глюкозу, при цьому аналіз набира-

ли натщесерце, не раніше ніж через 12 годин після останнього прийому їжі. При наявності клінічних проявів гіпоглікемії та рівні глюкози в плазмі крові $< 2,2$ ммоль/л, одразу ж брали кров для визначення вмісту інсуліну, проінсуліну, С-пептиду. При виявленні гіперінсулінемії ≥ 5 мМЕ/л, гіперпроінсулінемії ≥ 5 ммоль/л та підвищення концентрації С-пептиду сироватки крові ≥ 200 ммоль/л діагноз «інсулінома» вважали ймовірним та призначали подальше інструментальне дообстеження. У 12 (46,2%) хворих нами був проведений тест з 48-годинним голодуванням, що дозволило виявити достовірне підвищення рівня інсуліну, проінсуліну, С-пептиду при гіпоглікемії $< 2,2$ ммоль/л в 100% випадків. Для візуалізації інсуліноми ми застосовували трансабдомінальне УЗД, МРТ органів черевної порожнини, ангіографію та СКТ органів черевної порожнини з болюсним внутрішньовенним контрастуванням. Останній метод ми вважаємо найбільш доцільним, оскільки він є простим, доступним, інформативним, — дозволяє оцінити розміри, локалізацію пухлини, її взаємини з судинами, протоковою системою та оточуючими органами.

СКТ ОЧП з внутрішньовенним контрастуванням дозволила встановити діагноз 17 (65,4%) пацієнтам, МРТ — 3 (11,5%) хво-

рим, трансабдомінальне УЗД — 5 (19,2%) хворим, в 1 випадку була застосована ангіографія, яка дозволила візуалізувати пухлину при неінформативності інших методів.

Більшість новоутворень (73,1% — 19 пацієнтів) мали діаметр 1,5–2 см, в 4 (15,4%) випадках інсуліноми були 2–3 см в діаметрі, у 3 (11,5%) хворих пухлини мали діаметр більше 3 см. У 11 (42,3%) хворих

пухлини були локалізовані в хвості ПЗ, у 9 (34,6%) — в тілі ПЗ, у 4 (15,4%) — в головці ПЗ, в 2 випадках (7,7%) інсуліноми знаходились в ділянці перешийка ПЗ. Первинного метастатичного ураження не було виявлено у жодного пацієнта.

Після передопераційної підготовки усі пацієнти були оперовані. 16 (61,5%) пацієнтам виконана енуклеація інсуліноми під-

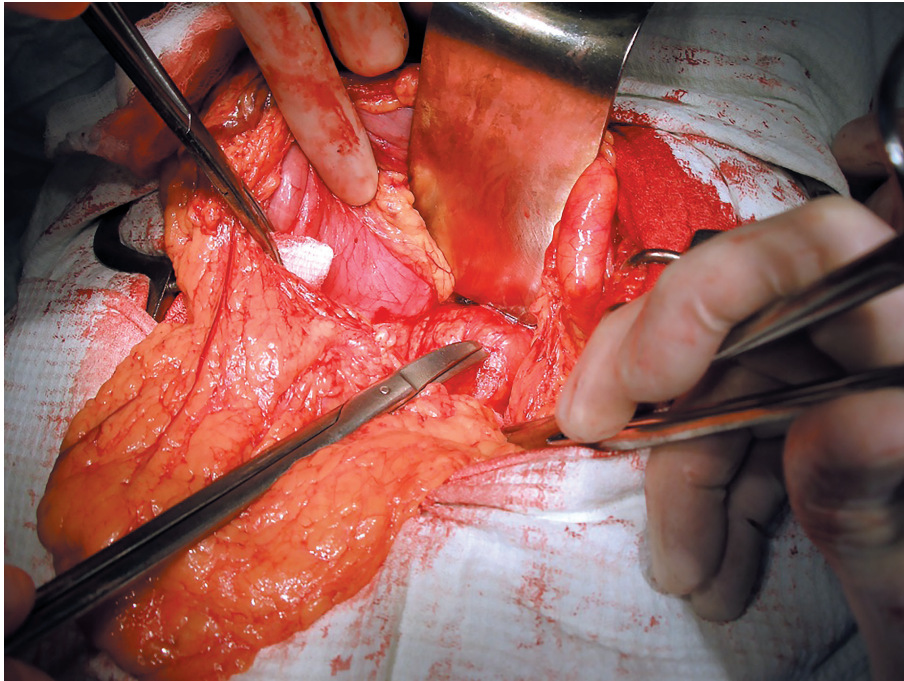


Рис. 2. Інсулінома тіла підшлункової залози

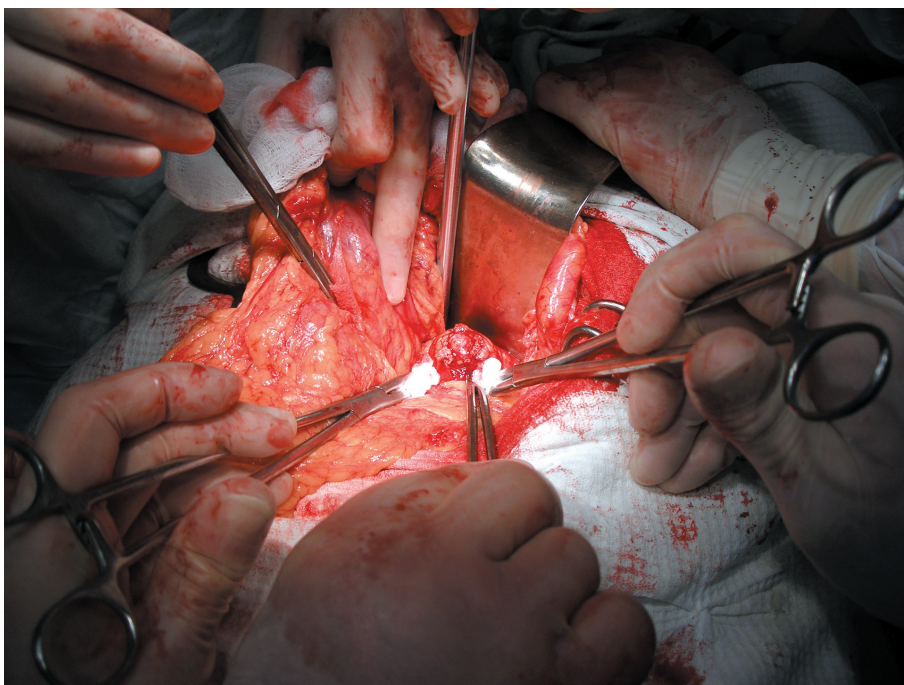


Рис. 3. Енуклеація інсуліноми тіла підшлункової залози

шлункової залози. Її вважали операцією вибору при поверхневій локалізації в головці та тілі ПЗ при невеликих розмірах інсуліноми. При цьому важливо видалити пухлину з капсулою повністю, щоб запобігти можливий розвиток місцевого рецидиву. При глибокій локалізації, діаметрі більше 2,5 см, розташуванні пухлини в ділянці хвоста ПЗ, безпосередній близькості до протокової системи та/або селезінкових судин, підозрі на злоякісний процес (при локалізації в тілі або хвості ПЗ) перевагу віддавали дистальній резекції ПЗ з інсуліномою, що було проведено 9 хворим, з них 2 хворим виконана дистальна резекція ПЗ зі спленектомією: в зв'язку з інвазією пухлини ПЗ в селезінкову вену в одному випадку та в зв'язку з травматизацією судин селезінки, до яких тісно прилягала пухлина при її видаленні — в другому випадку. У 1 пацієнта при глибокій локалізації пухлини в ділянці перешийка підшлункової залози проведена операція за типом операції Бегера.

На рис. 2, рис. 3 представлені етапи операції — енуклеації інсуліноми тіла підшлункової залози.

Видалений препарат — новоутворення з чіткими межами розмірами 20×15×13 мм (рис. 4).

Всі препарати були направлені на патологогістологічне дослідження. На рис. 5 та рис. 6 представлені мікропрепарати інсуліноми підшлункової залози.

Високодиференційовані пухлини G1 були виявлені в 14 (53,8%) випадках, високодиференційовані пухлини G2 — в 10 (38,4%) випадках; низькодиференційовані карциноми G3 — в 2 (7,7%) випадках.

У 12 (46,1%) пацієнтів розвинулись післяопераційні ускладнення. Післяопераційний панкреатит виник у 5 хворих, з них у 2 пацієнтів був діагностований панкреонекроз з формуванням парапанкреатичних рідинних скупчень, що потребувало дренивання скупчень під УЗ-контролем. У 4 хворих (15,4%) сформувалась панкреатична нориця, при чому частіше це ускладнення зустрічалось після енуклеації інсуліном (3 хворих). В подальшому на фоні консервативних заходів нориці закрились в терміни 1–3 місяця після операції. В 1 випадку (3,9%) відбулося нагноєння післяопераційної рани. У одного пацієнта (3,9%) в післяопераційному періоді виникли стресові виразки шлунка, що ускладнилося шлунково-кишковою кровотечею. Ще у 1 пацієнта, що переніс дистальну резекцію ПЗ, розвинулось пізніе ускладнення — екзо- та ендокринна недостатність ферментів підшлункової залози, що потребувало призначення замісної терапії. Найменше число післяопераційних ускладнень спостерігалось після енуклеації пухлини ПЗ.

В післяопераційному періоді померло 2 пацієнта, яким була виконана дистальна резекція ПЗ, таким чином післяопераційна



Рис. 4. Макропрепарат

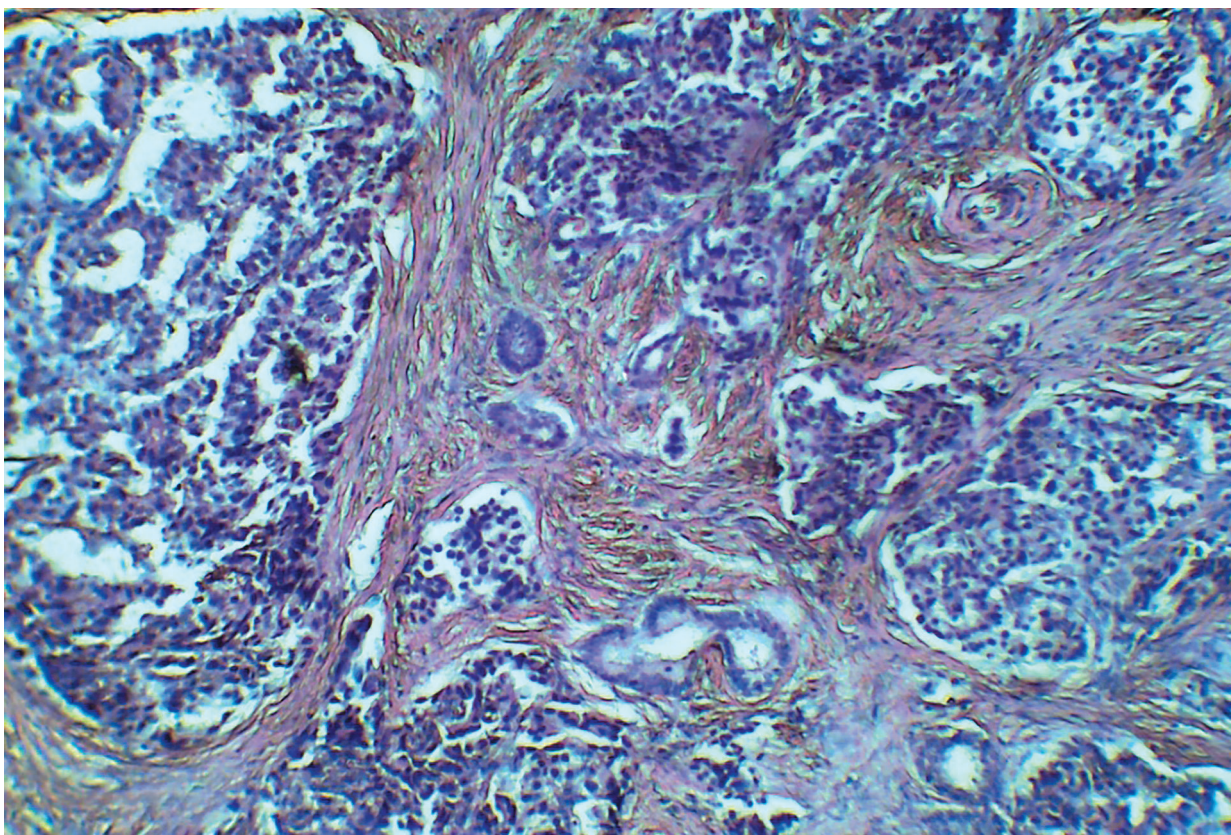


Рис. 5. Інсулінома підшлункової залози. Острівки пухлинної тканини, розділені тяжами сполучної тканини стромы підшлункової залози. Фарбування гематоксиліном та еозином. × 200.

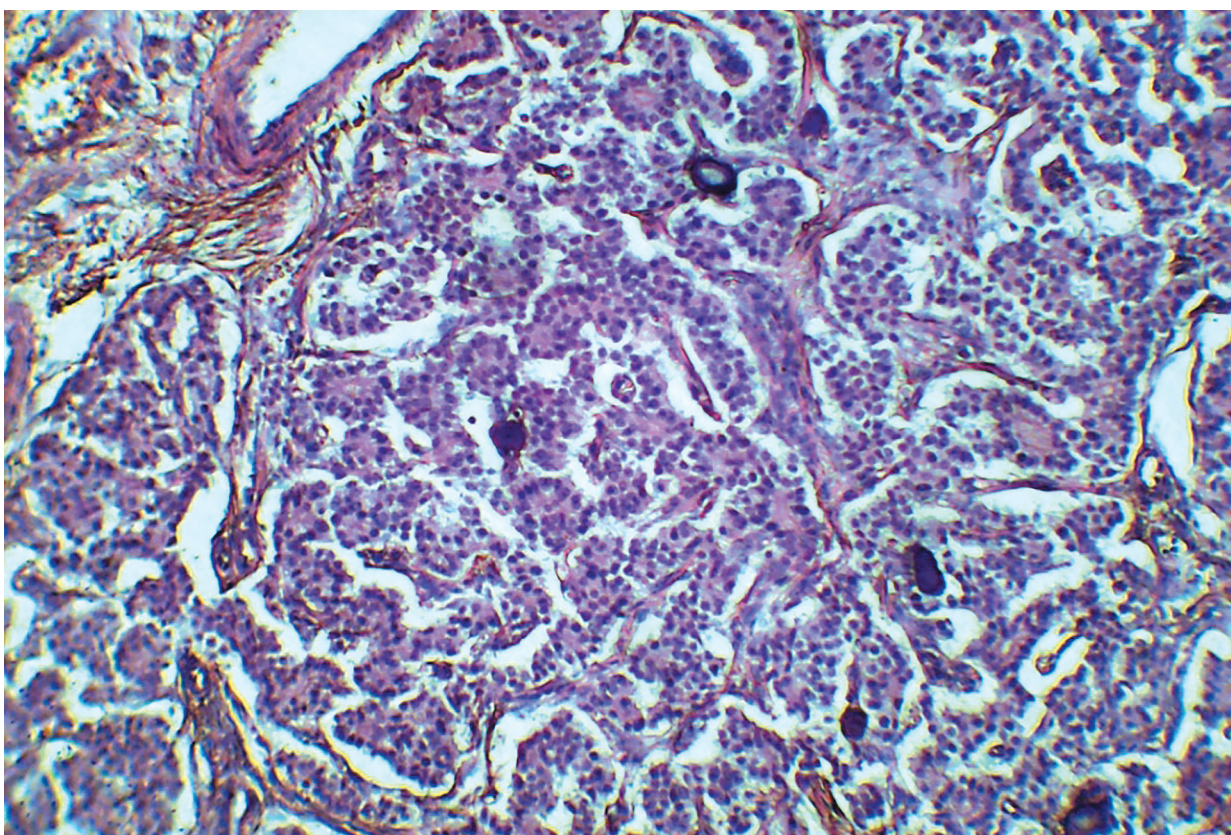


Рис. 6. Інсулінома підшлункової залози. «Зигзагоподібний» ріст пухлинної тканини з формуванням дрібних розеток з пухлинних клітин. Фарбування гематоксиліном та еозином. × 200.

летальність склала 7,7%. Причиною смерті в 1 випадку став розвиток поліорганної недостатності на тлі панкреонекрозу, у другому випадку — гостра серцево-судинна недостатність внаслідок гострого інфаркту міокарда.

Середній ліжко-день склав 15 днів.

Результати хірургічного лікування в терміни від 3 місяців до 19 років простежено у 18 хворих, з них 14 живі, без ознак рецидиву пухлини і метастазів. 2 хворих померли від невідомих причин або причин,

не пов'язаних з інсуліновою. Рецидив інсуліноми виник у одного пацієнта, через 10 років після первинної енуклеації одичної пухлини тіла ПЗ. Він був повторно оперований, в подальшому протягом 7 років рецидиву не виникало. Метастази інсуліноми в печінку виникли у 1 хворої через 6 місяців після радикального хірургічного лікування. Хвора була повторно госпіталізована, проте, незважаючи на терапію, померла від прогресування ракової інтоксикації та поліорганної недостатності.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Paul Langerhans, будучи студентом-медиком, вперше описав острівці підшлункової залози у 1869 р. У 1922 р. Banting and Best виділили інсулін із розчину екстракту підшлункової залози собаки. Наступного, 1923 року, Harris припустив клінічну можливість гіперінсулінізму і протиставив його гіпоінсулінізму при діабеті. Його гіпотеза була підтверджена наступного року, коли було опубліковано кілька статей про клінічні випадки хворих із симптоматичним гіперінсулінізмом. Однак, лише через 3 роки зв'язок між гіперінсулінізмом та наявністю функціональної острівково-клітинної пухлини було вперше встановлено Wilder після того, як він провів операцію у пацієнта з гіпоглікемією та виявив острівково-клітинну карциному з печінковими метастазами. Перше успішне хірургічне лікування інсуліноми було здійснено Graham у 1929 році. Через кілька років Whipple помітив, що симптоми гіпоглікемії провокуються голодуванням, при їх появі рівень глюкози сироватки крові менше 50 мг/100 мл, а при введенні глюкози відбувається полегшення чи зникнення цих симптомів, що послужило основою для діагностики інсуліноми, таким чином встановивши «тріаду Віппла», яку ми і зараз використовуємо.

Інсуліноми становлять велику медико-соціальну проблему через те, що здебільшого хворіють люди працездатного віку, немає тенденції до зниження захворюваності, досі існує значна затримка від виникнення перших симптомів до встановлення діагнозу через схожість симптомів гіпоглікемії з проявами серцево-судинних, невро-

логічних, психіатричних хвороб, тому хворі можуть місяцями та роками лікуватись у кардіологів, невропатологів, психіатрів.

В результаті останніх наукових досліджень став загальноновизнаним той факт, що всі нейроендокринні пухлини мають злоякісний потенціал. Обумовлено це тим, що «доброякісні» НЕП після їх повного видалення можуть рецидивувати і метастазувати після операції. У зв'язку з цим в даний час термін «доброякісна нейроендокринна пухлина» вважається некоректним, а НЕП без метастазів розцінюються як новоутворення з невизначеним потенціалом злоякісності. У всіх випадках після видалення інсуліноми необхідно проводити гістологічне та імуногістохімічне дослідження пухлини і/або її метастазів. Відповідно до класифікації НЕП підшлункової залози (ВООЗ, 2010 р.), пухлини ранжовані за наступними категоріями:

- 1) високодиференційовані пухлини G1;
- 2) високодиференційовані пухлини G2;
- 3) низькодиференційовані карциноми G3 [46].

Лабораторні методики діагностики мають велику діагностичну значущість — виявлення підвищеного рівню інсуліну, проінсуліну та С-пептиду при 72-годинному тесті з голодуванням є «золотим стандартом» в діагностиці інсуліноми. Дана проба заснована на тому, що у людей з гіперфункцією інсулярного апарату при припиненні надходження вуглеводів з їжею розвивається гіпоглікемія. Пацієнту дозволяють пити тільки воду, визначення глікемії проводять спочатку через 3 години після останнього

прийому їжі, а згодом, зі зниженням рівня глюкози в крові, інтервали між її дослідженням скорочуються до 0,5–1 год. Розвиток гіпоглікемічної симптоматики зі зниженням рівня глюкози до < 2 ммоль/л, яка купірується введенням розчину глюкози, свідчить про органічний характер гіперінсулінізму. У 75% хворих з інсуліновою проба з голодуванням позитивна протягом перших 24 годин. Коли при голодуванні з'являються клінічні прояви гіпоглікемії, а рівень глюкози в плазмі становить $< 2,2$ ммоль/л, беруть кров для визначення вмісту інсуліну, проінсуліну, С-пептиду. Відсутність достатнього зниження рівня інсуліну на фоні гіпоглікемії доводить наявність автономної гіперпродукції інсуліну. Примітно, що нормальний рівень інсуліну не виключає захворювання, оскільки абсолютний його рівень підвищений не у всіх пацієнтів з інсуліновою. Однак кількість проінсуліну, що продукується клітинами інсуліноми, завжди вища, ніж та, що секретується нормальними β -клітинами, тому виявлення гіперпроінсулінемії є найбільш значущим маркером в діагностиці інсуліноми.

Діагноз «інсулінома» може встановлюватися при виявленні проінсуліну сироватки крові ≥ 5 пмоль/л при гіпоглікемії $< 2,2$ ммоль/л.

Клініко-лабораторна діагностика інсуліноми представлена в таблиці 1.

Передопераційна візуалізація пухлини помітно покращилась за останні роки, СКТ з внутрішньовенним контрастуванням та МРТ ОЧП дозволяють виявити до 95% всіх інсуліном. При цьому інсуліноми виникають переважно в тілі та хвості підшлункової залози, що підтверджено нашими дослідженнями — у 42,3% хворих пухлини

були локалізовані в хвості ПЗ, у 34,6% — в тілі ПЗ.

Лікування інсуліноми зазвичай оперативне — енуклеація інсуліноми або резекція підшлункової залози з пухлиною. При цьому важливим є максимальне збереження паренхіми підшлункової залози, зменшуючи тим самим ризик пізньої ендокринної та ендокринної недостатності. Історично, при наявності «тріади Віппла», виконували лапаротомію та внутрішньоопераційну пальпацію ПЗ, що дозволяло виявити пухлину в 70% випадків. При неможливості локалізувати інсуліному, виконували «сліпу» дистальну резекцію ПЗ. Пізніше було доведено, що інсуліноми виникають в будь якій частині підшлункової залози з відносно однаковою частотою, тому в наші дні від «сліпої» дистальної резекції практично відмовились.

Енуклеацію інсуліноми підшлункової залози вважаємо операцією вибору при поверхневій локалізації в голівці та тілі ПЗ при невеликих розмірах інсуліноми. При розташуванні пухлини в ділянці хвоста ПЗ; глибокій локалізації, діаметрі більше 2,5 см, безпосередній близькості до протокової системи та/або селезінкових судин, підозрі на злоякісний процес (в тілі чи хвості ПЗ), необхідно віддавати перевагу дистальній резекції ПЗ з інсуліновою. При глибокому розташуванні в голівці підшлункової залози та наявності зв'язку з протоковою системою необхідно виконувати панкреатодуоденальну резекцію.

Через те, що інсуліноми здебільшого являють собою маленькі, солітарні та високодиференційовані пухлини, радикальне хірургічне лікування може буди виконане переважній більшості пацієнтів та має відносно добрі віддалені результати. Так,

Таблиця 1

Клініко-лабораторна діагностика інсуліноми

Клініко-лабораторні ознаки	72-годинний тест
Глюкоза плазми крові $< 2,2$ ммоль/л	Концентрація інсуліну сироватки крові ≥ 5 мМЕ/л (≥ 36 пмоль/л)
Нейроглікопенічні симптоми	Концентрація С-пептиду сироватки крові ≥ 200 ммоль/л
Зникнення симптомів після введення глюкози	Концентрація проінсуліну сироватки крові ≥ 5 пмоль/л

21 (80,8%) пацієнтів, які перенесли первинну радикальну операцію, повністю одужа-

ли, але післяопераційні ускладнення виникли у майже половини пацієнтів.

ВИСНОВКИ

1. Проблема діагностики та лікування інсуліноми залишається значною медико-соціальною проблемою. Лабораторні методики діагностики мають велику діагностичну значущість, виявлення підвищеного рівню інсуліну, проінсуліну та С-пептиду при 72-годинному тесті з голодуванням є «Золотим стандартом» в діагностиці інсуліноми. Передопераційна візуалізація пухлини помітно покращилась за останні роки — СКТ з внутрішньовенним контрастуванням та МРТ ОЧП дозволяють виявити до 95% всіх інсуліном.
2. Радикальне хірургічне лікування може буди виконане переважній більшості пацієнтів, має відносно добрі віддалені

результати, проте частота виникнення післяопераційних ускладнень є високою. Енуклеація інсуліноми підшлункової залози є операцією вибору при поверхневій локалізації в голівці та тілі ПЗ при невеликих розмірах інсуліноми. При розташуванні пухлини в ділянці хвоста ПЗ; глибокій локалізації, діаметрі більше 2,5 см, безпосередній близькості до протокової системи та/або селезінкових судин, підозрі на злоякісний процес (в тілі чи хвості ПЗ), необхідно віддавати перевагу дистальній резекції ПЗ з інсуліномою. При глибокому розташуванні в голівці підшлункової залози та наявності зв'язку з протоковою системою необхідно виконувати панкреатодуоденальну резекцію.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Guettier JM, Gorden P. *Exp Rev Endocrinol Metabol* 2010; 5: 217-227.
2. Ro C, Chai W, Yu VE, Yu R. *Chin J Cancer* 2013; 32(6): 312-324.
3. Dedov II, Mel'nichenko GA, Fadeev VV. *Jendokrinologija. Moskva*, 2009.
4. Massironi S, Sciola V, Peracchi M, et al. *World J Gastroenterol* 2008; 14(35): 5377-5384.
5. Ehehalt F, Saeger HD, Schmidt CM, Grutzmann R. *Oncologist* 2009; 14(5): 456-467.
6. Ong ES, Radhakrishnan N. Neoplasms of the Endocrine Pancreas, 2018, available at : <https://emedicine.medscape.com/article/276943>.
7. de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, Pauwels S. *ENETS Guidelines* 2007: 6-20.
8. Zhu L, Domenico DR, Howard JM. *Int J Pancreatol* 1996; 19: 205-208.
9. Khasraw M, Gill A, Harrington T, et al. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 838-847.
10. Popovici A, Petca A, Grigoroiu M, Nica A. *Chirurgia (Bucur)* 1997; 92(6): 387-397.
11. Tonelli F, Fratini G, Nesi G, et al. *Ann Surg Oncol* 2006; 244: 61-70.
12. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(9): 2990-3011.
13. Nejrojendokrinnye opuholi: Rukovodstvo dlja vrachej, pod red. M. Caplin, L. Kvols, Moskva, 2010: 115-117; 122-129; 206; 212.
14. Oberg K. *Semin Oncol* 2010; 37: 594-618.
15. Jendokrinnaia hirurgija, pod red. II. Dedova, NS. Kuznecova, GA. Mel'nichenko, Moskva, 2011.
16. Soga J, Yakuwa Y, Osaka M. *J Exp Clin Cancer Res* 1998; 17(4): 379-388.
17. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine and Adrenal Tumors, 2018: 23.
18. Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, et al. *Pancreas* 2010; 39: 713-734.
19. Andronesi A, Tonea A, Andrei S, et al. *Chirurgia (Bucur)* 2009; 104(6): 675-685.
20. O'Toole D, Grossman A, Gross D, et al. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 194-202.
21. Botella Carretero JI, Valero Gonzalez MA, Lahera Vargas M, et al. *Med Clin (Barc)* 2002; 118(6): 201-204.
22. Chung JC, Choi SH, Jo SH, et al. *ANZ J Surg* 2006; 76(12): 1051-1055.
23. Baba Y, Miyazono N, Nakajo M, et al. *Acta Radiol* 2000; 41: 172-177.
24. Goh BK, Ooi LL, Cheow PC, et al. *J Gastrointest Surg* 2009; 13(6): 1071-1077.
25. Hirshberg B, Libutti SK, Alexander HR, et al. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 761-764.
26. Zhang T, Mu Y, Qu L, et al. *Hepatogastroenterology* 2012: 1282-1285.

27. An L, Li W, Yao KC, et al. *Eur J Radiol* 2011; 675-680.
28. Sharma P, Arora S, Dhull VS, et al. *Abdom Imaging* 2015; 40(2): 299-309.
29. Krausz Y, Freedman N, Rubinstein R, et al. *Mol Imaging Biol* 2011; 13(3): 583-593.
30. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, et al. *Radiology* 2000; 483-490.
31. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. *Cancer* 2008; 113: 1807-1843.
32. Del Prete M, Fiore F, Modica R, et al. *J Exp Clin Cancer Res* 2014; 33: 43.
33. Kennedy A, Bester L, Salem R, et al. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 29-37.
34. Yang TX, Chua TC, Morris DL. *Surg Oncol* 2012; 21: 299-308.
35. Fiore F, Del Prete M, Franco R, et al. *Endocrine* 2014; 47: 177-182.
36. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al. *Pancreas* 2010; 39: 735-752.
37. Zhao YP, Zhan HX, Zhang TP, et al. *J. Surg Oncol* 2011; 103: 169-174.
38. Rothmund M, Angelini L, Brunt ML, et al. *World J Surg* 1990; 14: 393-399.
39. Espana-Gomez MN, Velazquez-Fernandez D, Bezaury P, et al. *World J Surg* 2009; 33: 1966-1970.
40. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al. *Neuroendocrinology* 2012; 95(2): 98-119.
41. Hu M, Zhao G, Luo Y, Liu R. *Surg Endosc* 2011; 25: 3831-3837.
42. Conrad C, Passot G, Katz MH, et al. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2001.
43. Farley HA, Pommier RF. *Surg Oncol Clin N Am* 2016; 25: 217-225.
44. Lesurtel M, Nagorney DM, Mazzaferro V, et al. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 17-22.
45. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, et al. *Pancreas* 2010; 39: 707-712.

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ІНСУЛІНОМИ

Бойко В. В.¹, Смачило Р. М.¹, Черняєв М. С.², Пісоцький О. М.⁴,
Ремньова Н. О.³, Проценко О. С.³, Мушенко Є. В.¹, Жаров О. В.¹

¹ ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМНУ»,
м. Харків, Україна;

² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна;

³ Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна,
м. Харків, Україна;

⁴ «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги
ім. проф. О. І. Мецанінова», м. Харків, Україна
dr.chernyayev@gmail.com

Інсулінома — нейроендокринна пухлина, найчастіше представлена як солітарне новоутворення підшлункової залози, що проявляється гіпоглікемією, спричиненою підвищеною секрецією інсуліну. Інсулінома може проявитися в будь-якому віці та може бути розташована в будь-якій частині підшлункової залози. Незважаючи на значне покращення діагностичних можливостей в останні роки, досі існує проблема пізньої діагностики інсуліноми. У даній статті проведений ретроспективний аналіз результатів лікування пацієнтів з інсуліномою за 2000–2019 роки; проаналізовані сучасні методи діагностики та хірургічного лікування пацієнтів з інсуліномою; оптимізована тактика оперативного лікування хворих з інсуліномами в залежності від локалізації та розмірів пухлини.

Основою клініко-лабораторної діагностики інсуліноми є виявлення у хворого критеріїв тріади Віппла, підвищених рівнів інсуліну, проінсуліну та С-пептиду при зниженні рівня глюкози в крові, а також 72-годинний тест з голодуванням. Основними інструментальними методиками є УЗД, МРТ та СКТ з внутрішньовенним контрастуванням. Методом вибору в лікуванні переважної кількості пацієнтів з інсуліномами є хірургічний. Енуклеація інсуліноми ПЗ є операцією вибору при поверхневій локалізації в голівці та тілі ПЗ при невеликих розмірах пухлини. При локалізації інсуліноми в ділянці хвоста ПЗ; глибокій локалізації, діаметрі більше 2,5 см, безпосередній близькості до протокової системи та/або селезінкових судин, підозрі на злоякісний процес (в тілі чи хвості ПЗ), необхідно віддавати перевагу дистальній резекції ПЗ з інсуліномою. При глибокому розташуванні в голівці підшлункової залози та наявності зв'язку з протоковою системою необхідно виконувати панкреатодуоденальну резекцію. При цьому радикальне хірургічне лікування може бути виконане переважній більшості пацієнтів та має відносно добрі віддалені результати.

Ключові слова: інсулінома, гіперінсулінемія, резекція підшлункової залози, нейроендокринні пухлини підшлункової залози.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНСУЛИНОМЫ

Бойко В. В.¹, Смачило Р. М.¹, Черняев Н. С.², Песоцкий О. Н.⁴,
Ремнева Н. А.³, Проценко Е. С.³, Мушенко Е. В.¹, Жаров А. В.¹

¹ ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМНУ»,
г. Харьков, Украина;

² Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина;

³ Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина,
г. Харьков, Украина;

⁴ Харьковская городская клиническая больница скорой и неотложной медицинской помощи
им. А.И. Мещанинова, г. Харьков, Украина
dr.chernyayev@gmail.com

Инсулинома — нейроэндокринная опухоль, чаще всего представленная как солитарное новообразование поджелудочной железы, проявляющееся гипогликемией, вызванной повышенной секрецией инсулина. Инсулинома может проявиться в любом возрасте и может локализоваться в любой части поджелудочной железы. Несмотря на значительное улучшение диагностических возможностей в последние годы, до сих пор существует проблема поздней диагностики инсулиномы. В данной статье проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с инсулиномой за 2000–2019 годы; проанализированы современные методы диагностики и хирургического лечения пациентов с инсулиномой; оптимизирована тактика оперативного лечения больных с инсулиномами в зависимости от локализации и размеров опухоли. Основой клинико-лабораторной диагностики инсулиномы является выявление у больного критериев триады Виппла, повышенных уровней инсулина, проинсулина и С-пептида при снижении уровня глюкозы в крови, а также 72-часовой тест с голоданием. Основными инструментальными методиками являются УЗИ, МРТ и СКТ с внутривенным контрастированием. Методом выбора в лечении подавляющего числа пациентов с инсулиномами является хирургический. Энуклеация инсулиномы является операцией выбора при поверхностной локализации в головке и теле поджелудочной железы при небольших размерах опухоли. При локализации инсулиномы в области хвоста, глубокой локализации, диаметре более 2,5 см, непосредственной близости к проточной системы и/или селезеночных сосудов, подозрении на злокачественный процесс (в теле или хвосте ПЖ), необходимо отдавать предпочтение дистальной резекции поджелудочной железы с инсулиномой. При глубоком расположении в головке поджелудочной железы и наличии связи с протоковой системой необходимо выполнять панкреатодуоденальную резекцию. При этом радикальное хирургическое лечение может быть выполнено у большинства пациентов и имеет относительно хорошие отдаленные результаты.

Ключевые слова: инсулинома, гиперинсулинемия, резекция поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы.

SURGICAL TREATMENT OF INSULINOMA

Boyko V.¹, Smachylo R.¹, Chernyayev M.², Pesotsky O.⁴,
Remnyova N.³, Protsenko O.³, Mushenko E.¹, Zharov O.¹

¹ State Institution «Zaycev V.T. Institute of general and urgent surgery», Kharkiv, Ukraine;

² Kharkiv national medical university, Kharkiv, Ukraine;

³ V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine;

⁴ Kharkiv City Clinical Emergency and Immediate Medical Care Hospital named
by prof. A. I. Meschaninov», Kharkiv, Ukraine
dr.chernyayev@gmail.com

Insulinoma is a neuroendocrine tumor, most often presented as a solitary neoplasm of the pancreas, manifested by hypoglycemia caused by increased insulin secretion. Insulinoma can occur at any age and can be localized in any part of the pancreas. Despite the significant improvement in diagnostic capabilities in recent years, there is still a problem of late diagnosis of insulinoma. This article provides a retrospective analysis of the results of treatment of patients with insulinoma in 2000–2019; analyzed modern methods of diagnosis and surgical treatment of patients with insulinoma; the tactics of surgical treatment of patients with insulinomas was optimized, depending on the location and size of the tumor. The basis of clinical and laboratory diagnostics of insulinoma is the identification of the patient's criteria for the Whipple triad, elevated levels of insulin, proinsulin and C-peptide with a decrease in blood glucose levels, as well as a 72-hour fasting test. The main instrumental techniques are ultrasound, MRI and CT scan with intravenous contrast. The method of choice in the treatment of the majority of patients with insulinomas is surgical. Enucleation of insulinoma is the operation of choice for superficial localization in the head and body of the pancreas with small tumor sizes. In case of localization of insulinoma in the tail area, deep localization, a diameter of more than 2.5 cm, close proximity to the ducts and / or splenic vessels, suspicion of a malignant process (in the body or tail), it is necessary to give preference to distal resection of the pancreas with insulinoma. With a deep location in the head of the pancreas and if there is a connection with the duct system, it is necessary to perform pancreatoduodenal resection. Moreover, radical surgical treatment can be performed in most patients and has relatively good long-term results.

Key words: Insulinoma; hyperinsulinemia, resection of pancreas, neuroendocrine pancreatic tumor.