

ФГБУ ИНСТИТУТ ХИРУРГИИ ИМ. А.В. ВИШНЕВСКОГО
МИНЗДРАВА РОССИИ

На правах рукописи

УДК

612.015.32-02:612.37-089.87.168.1-06

Лебедева Анна Николаевна

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ. ТАКТИКА ДИАГНОСТИКИ И
ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ. ПРОГНОЗ

Специальность: 14.01.17.-Хирургия

14.01.02.-Эндокринология

Диссертация на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

Научный консультант: академик РАН,

доктор медицинских наук

профессор Кубышкин В.А.

Научный консультант:

доктор медицинских наук

профессор Смирнова О.М.

Москва - 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Обзор литературы)	20
1.1 Современные подходы к ведению пациентов в периоперационном периоде	21
1.2 Особенности углеводного обмена при хроническом панкреатите	43
1.3 Сахарный диабет и рак поджелудочной железы	50
1.4 Состояние углеводного обмена после проксимальных и дистальных резекций поджелудочной железы	58
1.5 Современная тактика ведения больных в периоперационном периоде после тотальной дуоденопанкреатэктомии	61
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	74
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ ДО И ПОСЛЕ ДИСТАЛЬНЫХ И ПРОКСИМАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	97
3.1 Особенности диагностики и коррекции нарушений углеводного обмена в периоперационном периоде у пациентов с хроническим панкреатитом при дистальных резекциях поджелудочной железы	97
3.2 Особенности диагностики и коррекции нарушений углеводного обмена в периоперационном периоде у пациентов с хроническим панкреатитом при пилоросохраняющих панкреатодуоденальных резекциях	105

3.3	Коррекция углеводного обмена в периоперационном периоде после дистальных резекций и пилоросохраняющих панкреатодуоденальных резекций при хроническом панкреатите	114
ГЛАВА 4. НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ИХ КОРРЕКЦИЯ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОВЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ		116
4.1	Особенности диагностики и коррекции нарушений углеводного обмена в периоперационном периоде при раке поджелудочной железы до и после дистальных резекций	116
4.2	Особенности диагностики и коррекции нарушений углеводного обмена в периоперационном периоде у больных раком головки поджелудочной железы после пилоросохраняющих панкреатодуоденальных резекций	125
4.3	Особенности диагностики и коррекции нарушений углеводного обмена в периоперационном периоде у больных раком поджелудочной железы после гастропанкреатодуоденальной резекции у больных раком поджелудочной железы	134
4.4	Сравнение нарушений углеводного обмена после дистальных резекций, пилоросохраняющих панкреатодуоденальных резекций и гастропанкреатодуоденальной резекции при раке поджелудочной железы	143
4.5	Особенности диагностики и коррекции нарушений углеводного обмена в периоперационном периоде у больных раком большого сосочка двенадцатиперстной кишки до и после панкреатодуоденальных резекций	146
ГЛАВА 5. СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ПРОКСИМАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЙ И ДИСТАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ		156

5.1	Состояние углеводного обмена после дистальных резекций поджелудочной железы у больных муцинозными и серозными цистаденомами	156
5.2	Сравнение показателей углеводного обмена в периоперационном периоде у пациентов после дистальных резекций поджелудочной железы	164
5.3	Сравнение показателей углеводного обмена в периоперационном периоде после проксимальных резекций поджелудочной железы	169
5.4	Оценка состояния углеводного обмена после проксимальных и дистальных резекций поджелудочной железы	173
5.5	Прогнозирование вероятности сахарного диабета и нормального углеводного обмена в отдалённом послеоперационном периоде в зависимости от среднего уровня глюкозы плазмы в отделении интенсивной терапии в группах диагноз/операция	183
5.6	Прогнозирование развития нарушений углеводного обмена по среднему уровню глюкозы плазмы в отделении интенсивной терапии, разделённому на четыре градации в объединённых группах - по диагнозам независимо от вида операции и по видам операций независимо от диагнозов	192
5.7	Исследование взаимосвязи послеоперационных осложнений (по Dindo- Clavien) гнойного и негнойного характера ближайшего послеоперационного периода и состояния углеводного обмена у пациентов после резекций поджелудочной железы	197
5.8	Исследование показателей уровня С-пептида в ходе внутривенного теста толерантности к глюкозе для оценки 1 и 2 фазы секреции инсулина	261
ГЛАВА 6. ОСОБЕННОСТИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОЙ ДУОДЕНОПАНКРЕАТЭКТОМИИ		266
ОБСУЖДЕНИЕ		303
ВЫВОДЫ		340

РЕКОМЕНДАЦИИ В ПРАКТИКУ	343
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	348
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	350
ПРИЛОЖЕНИЕ	389

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Неуклонный рост частоты опухолевых, а также острых и хронических воспалительных заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) в последние десятилетия, сопровождается значительным увеличением числа и спектра оперативных вмешательств на этом органе. При оценке исходов разнообразных оперативных вмешательств на поджелудочной железе основной акцент делается на показателях послеоперационной летальности, частоте осложнений и выживаемости [112]. Процент осложнений остаётся высоким, достигая 20- 60%, летальность составляет менее 1-5% [111]. Однако качество жизни больных после резекций ПЖ определяет изменение уникальной специфики экскреторной и инкреторной её функций в послеоперационном периоде.

Официальные данные о распространённости сахарного диабета (СД) специфического типа, обусловленного заболеваниями ПЖ, в нашей стране и за рубежом отсутствуют, хотя приблизительно рассчитанная цифра составляет 1-5% пациентов. Изучение сахарного диабета этого типа тесно связано с развитием хирургии поджелудочной железы.

Следует подчеркнуть, что проблема нарушений углеводного обмена при хирургических заболеваниях, особенно после резекций поджелудочной железы, мало изучена и освещена в литературе [185, 201]. Это связано, прежде всего, с ограниченным опытом большинства хирургических учреждений в лечении таких больных. Весь спектр оперативных вмешательств на поджелудочной железе на протяжении многих десятилетий производится в институте Хирургии им. А.В. Вишневского. К настоящему времени в институте накоплен опыт более 5 000 резекций и шунтирующих операций при раке и хроническом панкреатите. Институт хирургии им. А.В. Вишневского обладает наибольшим опытом

проведения панкреатодуоденальных резекций (ПДР) и тотальных дуоденопанкреатэктомий (ТДПЭ), являясь пионером внедрения этих операций в нашей стране.

Коллективу Института хирургии им. А.В. Вишневского удалось снизить госпитальную летальность после ТДПЭ с 39% до 6,6% [31, 35, 52], достигнув мировых стандартов. Результаты хирургического вмешательства после ТДПЭ сравнимы с результатами после ПДР [222, 299, 358], смертность после ТДПЭ снизилась, достигнув 5% - 8,5% [54, 135, 205, 222, 300].

Если проксимальные и дистальные резекции сопровождаются пересечением паренхимы поджелудочной железы и развитием острого послеоперационного панкреатита, вызывающего сопутствующие осложнения негнойного и гнойного характера, то причина большого числа послеоперационных осложнений после ТДПЭ с этих позиций не объяснима.

Сегодня изучение углеводного обмена, оптимизация контроля глюкозы крови и коррекции нарушений углеводного обмена в периоперационном периоде у пациентов после резекций ПЖ, приобретают особое значение для ранней реабилитации, в связи с необходимостью улучшения показателей выживаемости и уменьшением числа гнойных и негнойных послеоперационных осложнений. Одной из «ключевых точек» является внедрение в практику ведения пациентов в периоперационном периоде современных способов контроля углеводного обмена и коррекции выявленных нарушений.

Несмотря на то, что в настоящее время клиническая картина СД на разных стадиях хронического панкреатита (ХП) достаточно хорошо изучена, тактика ведения пациентов в периоперационном периоде при ХП широко обсуждается. Актуальность исследования обусловлена широким распространением ХП среди лиц трудоспособного возраста, внедрением новых видов органосохраняющих операций, растущим числом пациентов с СД специфического типа на фоне ХП. Длительный анамнез заболевания при ХП и характерные изменения ПЖ позволяют направленно проводить диагностический поиск СД у пациентов этой группы: снижение секреции инсулина при ХП зависит от длительности анамнеза.

Развитие СД после дистальных и проксимальных резекций ПЖ при хроническом панкреатите нельзя считать изученным, так как нет однозначного ответа на вопрос: при каких видах и объёмах резекций поджелудочной железы развивается СД и каковы особенности его течения?

Хирургическое вмешательство при раке ПЖ является единственным видом лечения и даёт шанс долгосрочного выживания. Отсутствие диагностических маркёров рака ПЖ на ранних этапах заболевания и неудовлетворительные результаты лечения, диктуют необходимость поиска этих маркёров. В последнее десятилетие установлена ассоциативная связь рака ПЖ и СД. Данная связь мало изучена. Манифестация сахарного диабета опережает клиническую картину рака ПЖ и может быть ранним маркёром заболевания. Одной из проблем периоперационного периода у пациентов с раком ПЖ является гипопротеинемия, которая усугубляется в послеоперационном периоде. При осложнённом течении послеоперационного периода вследствие послеоперационного панкреатита на фоне гастростаза или несостоятельности анастомоза, проводится парентеральное питание [111]. Гипергликемия, сопутствующая проводимой нутриционной терапии, должна корректироваться непрерывным внутривенным введением инсулина [1]. Патогенетически обоснованные протоколы ведения пациентов с раком ПЖ после проксимальных и дистальных резекций отсутствуют. От чего зависит развитие и выраженность гнойных и негнойных осложнений в периоперационном периоде при раке ПЖ: от уровня гликемии или от гипопротеинемии, или от самого онкологического заболевания? Каким должен быть «безопасный» уровень гликемии у пациентов с раком ПЖ? Чем отличается течение периоперационного периода у пациентов с раком ПЖ, с ХП, с серозными и муцинозными цистаденомами?

Как связано развитие гнойных и негнойных осложнений с состоянием углеводного обмена до операции, с видом резекции ПЖ, с основным заболеванием? Влияет ли уровень гликемии в отделении интенсивной терапии (ОИТ) на развитие гнойных и негнойных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде? Ответы на эти вопросы не найдены.

В настоящее время вырабатывается стратегия ведения пациентов в периоперационном периоде после проксимальных и дистальных резекций поджелудочной железы и особой группы пациентов с сахарным диабетом после ТДПЭ. Апанкреатическое состояние диктует совершенно иной подход к коррекции гипергликемии, как в раннем, так и в отдалённом послеоперационном периоде. Современные стандарты лечения пациентов не выделяют группу пациентов с СД после ТДПЭ, что может привести к тяжёлой гипогликемии и летальному исходу [1, 2, 3, 4].

Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2009-2015) не охватывают в полной мере всё разнообразие клинических особенностей пациентов с хирургическими заболеваниями ПЖ [1, 2, 3, 4]. В настоящее время требуются современные протоколы ведения пациентов, подлежащих хирургическим вмешательствам, до операции, в отделениях реанимации, в хирургических отделениях в ближайшем послеоперационном периоде. До настоящего времени не введён термин «транзиторная гипергликемия». Не определена тактика коррекции транзиторной гипергликемии. Не расшифрована взаимосвязь показателей транзиторной послеоперационной гипергликемии и состояния углеводного обмена до операции и в отдалённом послеоперационном периоде.

Исследования, опубликованные Van den Berghe в 2000 году, изменили представление о значимости уровня гликемии в раннем послеоперационном периоде и её роли в развитии послеоперационных осложнений и смертности в хирургическом стационаре [61]. У пациентов в критическом состоянии отмечается гипергликемия парадоксальной токсичности, инсулинорезистентность и гликирование тканей. Степень проявления этих явлений определяет риск смерти пациента. Гипергликемия потенцирует развитие инфекционных осложнений, нозокомиальных инфекций, прогрессирующего развития ишемии миокарда, поражение центральной и периферической нервной системы. Тяжесть состояния пациентов обусловлена нарушением утилизации кислорода клетками – цитопатической гипоксией [166]. Глюкозотоксичность после операции

развивается как у пациентов с СД, так и без него. Одной из стратегий, предотвращающих полиорганную недостаточность и летальный исход у пациентов в критическом состоянии, является поддержание нормогликемии с помощью внутривенной инсулинотерапии и строгого контроля глюкозы крови. Доказано, что предотвращение даже умеренной гипергликемии у пациента в критическом состоянии, улучшает исход заболевания [215].

Несмотря на принятие мировым сообществом стандартов лечения пациентов с СД, до сих пор не назван оптимальный безопасный диапазон колебания глюкозы крови в раннем послеоперационном периоде. Продолжается активный поиск оптимального диапазона колебаний глюкозы у пациентов отделения реанимации хирургического профиля.

Однако даже строгое выполнение протоколов в ОИТ при исключительной точности лабораторной диагностики не гарантирует безопасный диапазон колебаний глюкозы крови в раннем послеоперационном периоде в плане развития гипо- и гипергликемических состояний [368].

До настоящего времени не регламентировано применение непрерывного мониторинга уровня глюкозы у пациентов хирургического профиля ни в отделении реанимации, ни в хирургическом стационаре. Этому вопросу посвящены единичные публикации зарубежных авторов [65, 114]. Очевидно, что применение непрерывного мониторинга уровня гликемии, поднимая на более высокий уровень жизнеобеспечения пациентов хирургического профиля в периоперационном периоде, будет способствовать развитию нового перспективного, высоко технологического направления.

Быстро меняющееся состояние пациента в хирургическом стационаре диктует необходимость чётких протоколов коррекции уровня гликемии в периоперационном периоде: состояние до операции, операция, отделение интенсивной терапии, ранний послеоперационный период, реабилитация. Этими знаниями должны владеть эндокринологи хирургического стационара, реаниматологи, хирурги, обученный средний медицинский персонал.

Несмотря на актуальность темы, нарушения углеводного обмена периоперационного периода у пациентов хирургического профиля, недостаточно исследованы. Изучение СД, обусловленного заболеваниями ПЖ, и разработка современных протоколов его коррекции связано непосредственно с развитием хирургии ПЖ, со стремительным развитием диабетологии, нутрициологии, с применением точных приборов контроля глюкозы крови у постели больного, с внедрением приборов мониторинга глюкозы крови и т.д. Область исследования СД, обусловленная заболеваниями ПЖ, поистине бескрайняя. Назрела необходимость скорейшего решения этих проблем. Крайне важными являются разработка и внедрение протоколов безопасного ведения хирургических пациентов в периоперационном периоде. Проведенное исследование представляет не только теоретический интерес. Оно позволит улучшить результаты клинической помощи, обеспечит высокий профессиональный уровень лечения, и создаст приоритет хирургическому стационару.

Цель исследования

Улучшить результаты хирургического лечения больных с заболеваниями органов билиопанкреатодуоденальной зоны после резекций ПЖ путём изучения особенностей углеводного обмена в периоперационном периоде для обоснования выбора диапазона гликемии, оптимизации контроля и коррекции нарушений углеводного обмена, и для оценки прогноза.

Задачи исследования

1. Изучить состояние углеводного обмена у пациентов с ХП до операции, в раннем и отдалённом послеоперационном периоде после дистальных резекций (ДР) поджелудочной железы (ПЖ) (50%) и после пилоросохраняющих панкреатодуоденальных резекций (ППДР).

2. Изучить состояние углеводного обмена у больных раком ПЖ до операции, в раннем и отдалённом послеоперационном периоде после дистальной резекции поджелудочной железы (ДР ПЖ) (50%), после пилоросохраняющих панкреатодуоденальных резекций (ППДР).

3. Проанализировать варианты течения периоперационного периода у пациентов с заболеваниями органов билиопанкреатодуоденальной зоны после проксимальных и дистальных резекций ПЖ, провести сравнительную оценку влияния исходного заболевания (ХП, рак ПЖ, серозные и муцинозные цистаденомы ПЖ, рак БСДК) и вида операции (ДР, ППДР, ГПДР, ТДПЭ) на манифестацию сахарного диабета в послеоперационном периоде.

4. Провести поиск показателей состояния углеводного обмена в раннем послеоперационном периоде, который является значимым в прогнозировании манифестации СД в отдалённом послеоперационном периоде.

5. Определить частоту осложнений после проксимальных и дистальных резекций при современном ведении пациентов, изучить и доказать связь развития гнойных и негнойных осложнений после резекций ПЖ с нозологией и состоянием углеводного обмена; выявить безопасный диапазон гликемии, с которым связано наименьшее число ближайших послеоперационных осложнений.

6. Обосновать оптимальные способы коррекции углеводного обмена до операции, в раннем и отдалённом послеоперационном периоде после проксимальных и дистальных резекций ПЖ.

7. Изучить уровень С- пептида в ходе внутривенного ТТГ для оценки 1 и 2 фазы секреции инсулина при разных состояниях углеводного обмена у пациентов после проксимальных и дистальных резекций ПЖ в культуре поджелудочной железы.

8. Изучить клиническую картину сахарного диабета после тотальной панкреатэктомии; обосновать коррекцию углеводного обмена у этой группы пациентов в периоперационном периоде; доказать необходимость изменения стандартов лечения пациентов с СД после ТДПЭ в раннем и отдалённом

послеоперационном периоде в связи с особенностями углеводного обмена и другими метаболическими нарушениями при апанкреатическом состоянии.

Научная новизна

1. Впервые изучены особенности состояния углеводного обмена у пациентов до и после резекций поджелудочной железы с заболеваниями органов билипанкреатодуоденальной зоны.

2. Проведено исследование влияния операции ППДР и ДР на состояние углеводного обмена у пациентов при хроническом панкреатите.

3. Проведено изучение влияния операции ППДР и ДР на состояние углеводного обмена у пациентов при раке головки и хвоста поджелудочной железы.

4. Впервые проведено исследование рейтинга манифестации сахарного диабета после ППДР, ДР, ГПДР при разных исходных заболеваниях в группах пациентов, не имевших нарушений углеводного обмена до операции.

5. Впервые обоснован выбор основного критерия углеводного обмена в ОИТ в раннем послеоперационном периоде для прогнозирования развития СД в отдалённом послеоперационном периоде

6. Приведены доказательства особенностей течения СД после ТДПЭ.

7. Доказано сходство и выявлены различия течения раннего послеоперационного периода после дистальных и проксимальных резекций поджелудочной железы.

8. Впервые приведен протокол контроля гликемии и инсулинотерапии в раннем и отдалённом послеоперационном периоде у пациентов после проксимальных и дистальных резекций ПЖ при раке ПЖ и при ХП.

9. Впервые разработан протокол контроля гликемии и инсулинотерапии в раннем и отдалённом послеоперационном периоде у пациентов после ТДПЭ.

10. Впервые внедрено в практику хирургического стационара современное устройство мониторинга глюкозы Guardian Real-Time (Medtronic) у пациентов хирургического профиля до операции, в раннем и

отдалённом послеоперационном периоде с целью улучшения гликемического контроля; благодаря чему стало возможно поддерживать допустимый уровень гликемии и рассчитывать необходимое количество питания (зондового и парентерального) при одновременном непрерывном внутривенном введении инсулина в раннем и отдалённом послеоперационном периоде после резекций поджелудочной железы.

11. Впервые проведено исследование уровня С - пептида в ходе внутривенного ТТГ с целью изучения характера секреции инсулина (1 и 2 фазы секреции) у пациентов после резекций ПЖ при раке ПЖ, раке БСДК, ХП и цистаденомах ПЖ.

Практическая значимость

На основе полученных результатов исследования разработаны принципы и положения, которые

- позволяют улучшить гликемический контроль в периоперационном периоде у пациентов с заболеваниями органов билиопанкреатодуоденальной зоны, увеличить выживаемость и улучшить результаты хирургического лечения.

- позволяют прогнозировать развитие нарушений углеводного обмена в отдалённом послеоперационном периоде.

- предлагают протокол обследования углеводного обмена у больных до и после операции при заболеваниях органов билиопанкреатодуоденальной зоны.

- обосновывают протокол контроля и коррекции углеводного обмена в раннем послеоперационном периоде у пациентов после проксимальных и дистальных резекций ПЖ.

- обосновывают протокол ведения пациентов в раннем послеоперационном периоде после ТДПЭ.

- позволяют внедрять новые технологии - современные устройства мониторинга глюкозы Guardian Real-Time (Medtronic) в раннем и отдалённом послеоперационном периоде с целью изучения особенностей нарушений углеводного обмена и коррекции выявленных нарушений.

- позволяют рассчитать необходимое количество энтерального питания (зондового и парентерального) при одновременном непрерывном внутривенном введении инсулина в раннем и отдалённом послеоперационном периоде после резекций поджелудочной железы.

- позволят дать оценку состояния углеводного обмена по уровню С - пептида в ходе в/в ТТГ у пациентов после резекций ПЖ при ХП, раке ПЖ, цистаденомах.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Исходное заболевание и вид операции влияют на появление СД до и после операции, а также на течение раннего послеоперационного периода.

2. Характер течения раннего и отдалённого послеоперационного периода после проксимальных и дистальных резекций носит схожий характер.

3. Средний уровень глюкозы плазмы в отделении интенсивной терапии (ГП ОИТ) (рассчитанный, как среднее значение показателей глюкозы плазмы пациента, по протоколу контроля в отделении реанимации в течение 1- 3 - 5 дней), имеет значение для прогнозирования состояния углеводного обмена в отдалённом периоде, ассоциирован с развитием негнойных и гнойных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде, с развитием осложнений, классифицированных по Clavien-Dindo.

4. Гипергликемия раннего послеоперационного периода ассоциирована с развитием гнойных и негнойных осложнений ближайшего послеоперационного периода, что требует «жёсткой» коррекции глюкозы крови в периоперационном периоде (целевой диапазон глюкозы плазмы 6-8 ммоль/л)

5. Течение раннего и отдалённого послеоперационного периода у пациентов после ТДПЭ принципиально отличается апанкреатическим состоянием от течения послеоперационного периода после проксимальных и дистальных резекций поджелудочной железы. Это требует иного подхода к ведению пациентов в раннем и отдалённом послеоперационном периоде после ТДПЭ.

6. Непрерывное мониторирование уровня гликемии при «жесткой» коррекции нарушений углеводного обмена на фоне внутривенной инсулинотерапии, при парентеральном и энтеральном питании является современным подходом к улучшению выживаемости пациентов после обширных абдоминальных вмешательств в раннем послеоперационном периоде.

7. Определение С-пептида в ходе в/в ТТГ пациентов после резекций ПЖ позволяет оценить 1 фазу секреции инсулина в ближайшем послеоперационном периоде для ранней диагностики послеоперационного сахарного диабета.

Формы внедрения и предполагаемая эффективность внедрения результатов исследования

- ❖ Регистрация новой медицинской технологии: прогнозирование сахарного диабета в отдалённом послеоперационном периоде по среднему уровню ГП ОИТ, рассчитанному как среднее значение показателей глюкозы плазмы за время пребывания в отделении реанимации в течение 1-3-5 дней
- ❖ Регистрация новой медицинской технологии: прогнозирование развития негнойных и гнойных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде по среднему уровню ГП ОИТ, рассчитанному как среднее значение показателей глюкозы плазмы пациента по протоколу контроля отделения реанимации в течение 1-3-5 дней
- ❖ Регистрация новой медицинской технологии: диагностика сахарного диабета после резекций поджелудочной железы по данным проведения внутривенного теста толерантности к глюкозе в ближайшем послеоперационном периоде
- ❖ Регистрация новой медицинской технологии: протокол контроля гликемии в раннем и отдалённом послеоперационном периоде после ТДПЭ.
- ❖ Регистрация новой медицинской технологии: непрерывное мониторирование уровня глюкозы крови в раннем послеоперационном

периоде с помощью прибора Gurdian Real Time у пациентов после резекций ПЖ с целью профилактики осложнений ближайшего послеоперационного периода.

- ❖ Регистрация новой медицинской технологии: при поступлении в отделение интенсивной терапии начинать внутривенную инсулинотерапию при уровне глюкозы крови равной 8 ммоль/л и выше для поддержания диапазона гликемии 6-8 ммоль/л у пациентов после резекций поджелудочной железы вне зависимости от состояния углеводного обмена до операции с целью профилактики ближайших послеоперационных осложнений
- ❖ Подготовка клинических рекомендаций по ведению пациентов до операции, в раннем послеоперационном периоде и отдалённом послеоперационном периоде после резекций поджелудочной железы (проксимальных, дистальных и тотальных).

Расчет стоимости проведенного исследования

Стоимость исследований не выходит за пределы стандартов оказания медицинской помощи.

Личный вклад соискателя

Автором произведен сбор и анализ данных отечественных и зарубежных публикаций по теме диссертации, результаты анализа изложены в первой главе диссертации. Автор лично участвовала в диагностике эндокринных нарушений и их коррекции у всех обследованных пациентов. Автор лично проводила ПТТГ, внутривенный ТТГ и взятие проб на С - пептид у обследованных пациентов и в контрольной группе. Автор лично проводила установку и непрерывное мониторирование уровня глюкозы крови прибором (CGM-continuous glucose monitoring) Guardian Real Time (Medtronic), считывание и интерпритацию данных прибора. Автором лично произведены дизайн и выбор методов исследования, систематизация клинических наблюдений и интерпретация полученных данных.

Апробация работы

Основные положения работы доложены и обсуждены:

На III Всероссийском диабетологическом конгрессе в Москве в 2004 г.; на V Всероссийском конгрессе эндокринологов «Высокие медицинские технологии в эндокринологии» в Москве в 2006г.; на IV Всероссийском диабетологическом конгрессе в Москве в 2008 г.; на Днях национальной лабораторной медицины в России-2007 на научно- практическом симпозиуме «Лабораторная медицина: инновационные технологии в аналитике, диагностике, образовании, организации» в Москве в 2007г.; на IV Всероссийской конференции «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» в г. Новосибирске в 2009 г.; на научно - практической конференции «Лабораторная медицина в свете Концепции развития здравоохранения России до 2020 года» в г. Москве в 2009 г.; на XVII международном конгрессе хирургов-гепатологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» в г. Уфе в 2010 г.; на XI выездной сессии МНОАР в г. Голицыно 26 марта 2010 г.; на V Всероссийском диабетологическом конгрессе в г. Москве в 2010 г.; на XI съезде хирургов Российской Федерации в г. Волгограде в 2011 г.; на IV конгрессе Московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь» в г. Москве в 2011г.; на XIX Международном конгрессе ассоциации гепато-панкреато-билиарных хирургов стран СНГ в г. Иркутске в 2012 г.; на Международном научно-практическом конгрессе «Сахарный диабет и хирургические инфекции» в г. Москве 14-17 октября 2013 г.; на 2-ом Всероссийском конгрессе «Сахарный диабет и хирургические инфекции» в г. Москве 25-27 ноября 2015 г.

3 июня 2014 года успешно прошла апробация докторской диссертации на Учёном совете ФГБУ «Институт Хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 90 работ, из них 37 статей в журналах, рекомендуемых ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, рекомендаций в практику, приложения.

Текст диссертации изложен на 410 страницах машинописного текста, иллюстрирован 25 рисунками, 165 таблицами в основном тексте и 30 таблицами в приложении. Список использованной литературы содержит 382 источника (59 отечественных и 323 зарубежные публикации).

Работа основана на наблюдении и лечении 396 больных в 1-м и 2-м отделениях абдоминальной хирургии Института Хирургии им. А.В. Вишневского.

Считаю своим долгом выразить особую благодарность и искреннюю признательность академику РАН, профессору Валерию Алексеевичу Кубышкину за неоценимую помощь в написания диссертации, за поддержку в научной и клинической работе.

Глубокую признательность за поддержку в научной и практической работе хочу выразить заместителю директора Института Хирургии им. А.В. Вишневского по научной работе профессору Алексею Владимировичу Чжао.

Выражаю свою безмерную благодарность и любовь первому учителю и наставнику в эндокринологии, руководителю кандидатской диссертации, консультанту докторской диссертации, эксперту в области диабетологии, педагогу и учёному, профессору Ольге Михайловне Смирновой.

И, в заключении, хочется выразить благодарность и низко поклониться всем сотрудникам Института Хирургии им. А.В. Вишневского, работающим, работавшим и ушедшим из жизни, за их преданность специальности, верность больным, за их профессиональный и человеческий подвиг.

ГЛАВА 1

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОГО ВЕДЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИЙ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Обзор литературы)

На протяжении последних десятилетий сахарный диабет (СД) приобрёл характер эпидемии неинфекционного заболевания (Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ)), став приоритетом первого порядка в национальных системах здравоохранения всех без исключения стран мира. Ещё 20 лет назад численность больных СД в мире не превышала 130 млн. человек [6]. В настоящее время на нашей планете только по обращаемости насчитывается более 300 млн. больных СД (6,6% населения всего мира), причём около 50% всех больных СД приходится на наиболее активный трудоспособный возраст 40-59 лет [1]. Учитывая темпы распространения этого заболевания, эксперты Всемирной диабетической ассоциации прогнозируют увеличение в 1,5 раза количества больных СД к 2030 году (это будет соответствовать 438 млн. человек) в основном за счёт больных с СД 2 типа [43, 69].

Распространённость сахарного диабета (СД) продолжает катастрофически увеличиваться. В 2000 году число больных СД в мире составляло 171 млн. человек (2,8%), в 2013 г. - 382 млн., к 2035 г. – эксперты Всемирной Диабетической Федерации (IDF) прогнозируют увеличение количества больных на планете до 55% - более 600 млн. человек.

В 2011 году от СД во всём мире умерли 1,4 млн. человек (2,6%) по сравнению с 1,0 млн. (1,9%) в 2000 г. Основными болезнями, уносившими более всего человеческих жизней на протяжении предыдущего десятилетия, оставались ишемическая болезнь сердца (10,6%), нарушение мозгового кровообращения (11,2%), респираторные инфекции нижних дыхательных путей (6,7%), хронические обструктивные болезни лёгких (5,8%), диарея (4,7%) и ВИЧ/СПИД

(3,1%). В отчёте ВОЗ «другие причины смерти» отмечены в 40,2% случаев [16, 198].

Сахарный диабет - группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при диабете сочетается с повреждением и дисфункцией различных органов, особенно глаз, почек, нервной системы, сердца и кровеносных сосудов (ВОЗ, 1999).

По данным Международной Диабетической Ассоциации в 2006 году было зарегистрировано 246 млн. больных СД 1 и 2 типа (возраст 20-79 лет). Это составляет 6% населения планеты (6 млрд. чел). На 1.01. 2010 года зарегистрировано 285 млн. больных СД 1 и 2 типа (20-79 лет), заболеваемость составила 7,7% [2].

Заболеваемость СД и смертность от него в разных этнических группах определяются множеством факторов: генетической предрасположенностью, социальным положением, уровнем доходов, традициями отношения к болезни и доступностью медицинской помощи.

В России на 1.01. 2014 года зарегистрировано 4,040 млн. больных СД из 143 657 134 человек, составляющих население России¹.

1.1 Современные подходы к ведению пациентов в периоперационном периоде

Новые диагностические критерии сахарного диабета

За два последних десятилетия в диабетологии произошли существенные изменения во взглядах на патогенез разных типов этого заболевания. Современные представления базируются на новых клинических и научных данных, которые получены в результате фундаментальных исследований в

¹ Сахарный диабет - пандемия XXI века: время объединять усилия. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2015; (11): 6-9.

области иммунологии, иммуногенетики, молекулярной биологии, биохимии. В 1999 году Всемирная организация здравоохранения утвердила новые диагностические критерии СД и других категорий гипергликемии, предложенные в 1997 году Американской диабетической ассоциацией. Они были опубликованы в Report of WHO Consultation “Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications” [67].

Принципиальным отличием новых критериев диагностики СД 1999 года, от действовавших ранее, явилось понижение диагностического уровня глюкозы крови натощак от 6,7 до 6,1 ммоль/л в цельной капиллярной крови, или от 7,8 до 7,0 ммоль/л в плазме венозной крови. Диагностический уровень гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой остался прежним – больше или равен 11,1 ммоль/л.

Таким образом, категории уровней глюкозы плазмы натощак (ГПН) следующие:

ГПН $< 6,1$ ммоль/л - нормальный уровень гликемии;

ГПН $\geq 6,1$ ммоль/л и $< 7,0$ ммоль/л нарушенная гликемия натощак (НГН);

ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л - предварительный диагноз СД (диагноз должен быть подтверждён см. ниже).

Соответствующие категории глюкозы плазмы через 2 часа (2ч ГП) при использовании перорального глюкозотолерантного теста (ПТТГ) следующие:

2ч ГП $< 7,8$ ммоль/л - нормальная толерантность к глюкозе

2ч ГП $\geq 7,8$ ммоль/л и $< 11,1$ ммоль/л - нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ).

2ч ГП $\geq 11,1$ ммоль/л - предварительный диагноз СД (диагноз должен быть подтверждён, как описано ниже).

Новые критерии диагностики СД привели к увеличению количества больных СД приблизительно на 15-20%, что потребовало пересмотра базы данных регистра СД во всех странах Европы и США.

В 2006 году ВОЗ совместно с Международной диабетической федерацией (IDF) выпустила документ Report of WHO/ IDF Consultation “Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia”. Диагностические

критерии остались без изменений [123]. С 1.01. 2011 года ВОЗ одобрила использование $HbA1C \geq 6,5\%$ как диагностический критерий СД.

Этиологическая классификация сахарного диабета была предложена ВОЗ в 1999 году в качестве рекомендательного документа и затем принята во всём мире. В последующие годы, благодаря прогрессу в области диабетологии, были внесены дополнения, но в целом разделение на классы сохранено. Последняя версия классификации предложена Американской диабетической ассоциацией (ADA) в 2010 году и является наиболее полной. В ней выделяются:

1. Тип 1;
2. Тип 2;
3. Другие специфические типы (ЗС - заболевания экзокринного аппарата ПЖ)
4. Гестационный сахарный диабет [3].

Приблизительно 90 - 95% всей популяции больных СД составляют больные СД 2 типа и около 10 - 5 % - больные СД 1 типа [104].

Форма заболевания, называемая диабетом 1 типа, обусловлена деструкцией панкреатических β - клеток, и при этом имеется склонность к кетоацидозу. Эта форма включает случаи, обусловленные аутоиммунным процессом (А - иммуноопосредованный), а также случаи с неизвестной этиологией (В - идиопатический).

Форма заболевания, называемая СД 2 типа, является результатом инсулинорезистентности периферических тканей и печени, и дефекта секреции инсулина.

3 (С) раздел этиологической классификации включает заболевания экзокринного отдела поджелудочной железы:

- 1) панкреатит (в том числе хронический склерозирующий панкреатит)
- 2) тяжёлая травма (операция, панкреатэктомия);
- 3) неопластический процесс
- 4) кистозный фиброз;
- 5) гемохроматоз;

- б) фиброкалькулёзная панкреатопатия;
- 7) и другие.

Сахарный диабет специфического типа, обусловленный заболеваниями поджелудочной железы

Консенсус по диагностическим критериям СД достигнут в 90-е годы прошлого тысячелетия, что нашло отражение в докладах комитета экспертов ВОЗ [67, 123].

Любой процесс, вызывающий диффузное поражение ПЖ, может привести к диабету. К таким процессам относятся панкреатит, травма, панкреатэктомия, аномалия развития и карцинома ПЖ. За исключением рака, поражение должно быть распространённым, чтобы вызвать СД. Это предполагает иной механизм, чем простое сокращение массы β - клеток. СД специфического типа, обусловленный заболеванием ПЖ, объединяет нарушения углеводного обмена при разных заболеваниях этого органа (протоковая аденокарцинома, нейроэндокринные опухоли с разным потенциалом злокачественности, ХП, муцинозные и серозные цистаденомы и т.д.), возникшие как до, так и после операции. Сахарный диабет при разных заболеваниях ПЖ имеет свои особенности. При хроническом панкреатите происходит постепенное снижение (в течение 7-15 лет) экзокринной и эндокринной функции, причём одновременно снижается секреция инсулина и глюкагона. На момент начала заболевания умеренную инсулярную недостаточность определяют у 8% больных, а при прогрессировании заболевания диабет развивается у 80% пациентов [320]. При раке ПЖ сахарный диабет может предшествовать манифестации онкологического процесса, опережая его на 1-2 года [266].

Операция усугубляет нарушения углеводного обмена в зависимости от объёма вмешательства (ДР, ПДР, ГПДР, ТДПЭ). Если СД 2 типа и СД 1 типа имеют латентный период развития [80, 156, 372], то СД специфического типа после проксимальных и дистальных резекций, а также после ТДПЭ, возникает практически сразу после операции. Проявление лабильности течения сахарного

диабета после ТДПЭ отмечено уже в раннем послеоперационном периоде [333]. Если СД после тотальной дуоденопанкреатэктомии имеет характерное лабильное течение в связи с апанкреатическим состоянием, то СД, развивающийся после проксимальных и дистальных резекций ПЖ (ДР, ППДР, ГПДР), может мало отличаться по клинической картине от СД 2 типа [333].

Гистология поджелудочной железы в норме

В норме структуру ПЖ составляют три основных компонента. По данным Roux P.M. и соавт. (2002), ацинарные клетки представляют 85%, дуктальные клетки составляют менее 10%, а клетки островков – 1-2% от объёма ПЖ [304]. Островки распределены по всей экзокринной паренхиме ПЖ, не образуя плотной структуры. Исследования Orci L. и соавт. (1978) свидетельствуют о специальной роли островков в ПЖ, которая формируется из двух выростов эндодермы: из вентрального (головка и крючковидный отросток) и дорзального зачатка (тело и хвост) [289]. Определены типы разных клеток островков: β – клетки (70-80%), продуцирующие инсулин и амилин (островковый амилоидный полипептид); α – клетки (20-25%), продуцирующие глюкагон; δ – клетки (5-10%), продуцирующие соматостатин; и PP - клетки (2-5%), которые в последнее время подразделяют на F-клетки, продуцирующие панкреатический полипептид, и D1-клетки, продуцирующие вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП); ϵ – клетки (менее 1%) секретируют грелин – гормон, возбуждающий аппетит [289, 304].

Инсулин-секретирующие β - клетки равномерно распределены по ПЖ. Инсулин уменьшает концентрацию глюкозы в сыворотке посредством подавления в клетках печени глюконеогенеза, гликогенолиза. А также содействует синтезу гликогена в гепатоцитах [190, 233]. Рецепторы инсулина экспрессируются почти на каждой клетке организма человека и инсулин уменьшает концентрацию глюкозы в сыворотке крови путём поглощения глюкозы клетками, несущими инсулиновый рецептор. К глюкорегуляторным эффектам инсулина относится также его противовоспалительный эффект [152, 192].

α - Клетки, секретирующие глюкагон, локализуются преимущественно в теле и хвосте ПЖ. Глюкагон регулирует соотношение «нормогликемия – гипогликемия», обеспечивая нормальный уровень глюкозы в межклеточной жидкости, и давая возможность клеткам поглощать глюкозу. Во время голодания глюкагон поддерживает адекватную продукцию глюкозы в гепатоците, стимулируя гликогенолиз и глюконеогенез [364].

Обмен глюкозы в норме

В норме обмен глюкозы регулируется метаболизмом в печени, в поджелудочной железе и тесно связан с гормонами желудочно-кишечного тракта [190, 233, 323]. Роль гепатоцита имеет решающее значение для метаболического гомеостаза в продукции глюкозы в состоянии натощак, в стрессовом состоянии, а также при постпрандиальном поглощении глюкозы [190, 233]. Эти функции в значительной степени зависят от трёх регулирующих обмен глюкозы гормонов, которые секретируются поджелудочной железой: инсулин, глюкагон и РР [190, 233, 323].

Поддержание гомеостаза глюкозы в организме осуществляется содружественным действием ряда биологических систем. Ведущая роль при этом отводится инсулину. β - клетка имеет комплекс механизмов, которыми контролируется углеводный обмен. В ответ на метаболические стимулы она отвечает синтезом и секрецией необходимого для регуляции плазменного уровня питательных веществ количества инсулина.

Значение внутривенного теста толерантности к глюкозе для оценки состояния углеводного обмена

Более 50 лет назад Cerasi E. высказал предположение о решающей роли ранней фазы секреции инсулина в ходе внутривенного теста. Ранняя фаза секреции признана основой метаболических нарушений, приводящих к развитию СД [97]. В настоящее время продолжается дискуссия о роли изменённого внутривенного глюкозотолерантного теста, с помощью которого изучается первая

и вторая фаза секреции инсулина, и его надёжности как метаболического маркера манифестации СД в доклиническом периоде [353].

Высказывается мнение, что снижение или исчезновение 1 фазы секреции инсулина, является надёжным и ранним маркером развития СД. В ответ на метаболические стимулы (глюкоза) β - клетка отвечает синтезом и секрецией инсулина, необходимого для плазменной регуляции уровня питательных веществ. В течение первых 3- 5 минут после стимуляции отмечается резкое повышение секреции гормона. Первая фаза заканчивается в течение 10 минут. Вторая фаза секреции начинается постепенно через 10-20 минут после начала инфузии глюкозы, и может продолжаться так долго, сколько длится введение глюкозы.

При длительной стимуляции глюкозой концентрация инсулина в крови или перфузате увеличивается постепенно [49]. Протекание секреторной реакции в две фазы предполагает, что в β - клетке существуют два пула инсулина. Один пул инсулина - пул немедленного реагирования, или высвобождения, который выделяется в первую фазу секреции инсулина. И второй пул - резервный медленно реализуемый пул инсулина, который выделяется во вторую фазу секреции. При этом первая фаза секреции не требует синтеза белка. Длительная вторая фаза секреции инсулина со временем становится всё более зависимой от белкового синтеза.

I фаза секреции инсулина может быть исследована только в ходе внутривенного теста толерантности к глюкозе [118]. Ранний пик секреции инсулина вызывает немедленное подавление продукции глюкозы печенью, контролируя рост гликемии, подавляет липолиз и секрецию глюкагона, повышает чувствительность периферических тканей к действию инсулина, способствуя утилизации глюкозы. Таким образом, ранний пик секреции инсулина поддерживает границы постпрандиальной гликемии в норме и «готовит» инсулинозависимые ткани к метаболизму глюкозы. В хирургическом стационаре после резекций ПЖ было бы оптимально использовать в/в ТТГ с целью диагностики СД в раннем п/о периоде. Однако, внутривенный ТТГ не включён в протокол диагностики нарушений углеводного обмена и применяется с научными

целями. В литературе мы не встретили данных о применении в/в ТТГ для диагностики СД после резекций ПЖ.

Концентрация инсулина в периферической крови отражает баланс между уровнем секреции β - клетками ПЖ в портальную вену и печёночным клиренсом инсулина. С- пептид секретируется с инсулином в эквимолярных количествах, не подвергается печёночной деградации и остаётся константой в тканях. Кинетика С - пептида в плазме человека даёт точное представление о пре-гепатической (общей) секреции инсулина. Однако анализ С - пептида не даёт представление об уровне циркулирующего биологического инсулина. С - пептид имеет относительно долгое время жизни по сравнению с инсулином. Может произойти недооценка секреторного уровня инсулина в том случае, когда секреторный уровень инсулина быстро меняется (в ходе в/в ТТГ).

Глюкозотоксичность и гипергликемия

Гипергликемия определяется как уровень глюкозы крови (ГК) свыше 7,8 ммоль/л и определённо связана с негативными клиническими исходами для пациента [69, 246]. Более выраженная гипергликемии $\text{ГК} > 8,3 - 11,1$ ммоль/л мг/дл связана с повышенным риском инфекций из-за нарушения функции лейкоцитов, повышенной вирулентности возбудителей и гликозилирования иммуноглобулинов [246]. Другие негативные исходы подразумевают повышенный риск аритмий с возможностью ишемии миокарда и формирования коллатерального кровотока, ведущих к развитию инфаркта миокарда [149, 355], повышенный риск развития полинейропатии в отделении интенсивной терапии (ОИТ), что является причиной более длительного пребывания в стационаре, необходимости реабилитационных мероприятий; повышения показателей смертности [195, 367].

Исследования, опубликованные Van den Berghe в 2000 году, изменили представление о значимости уровня гликемии в раннем послеоперационном периоде и её роли в развитии послеоперационных осложнений и смертности в хирургическом стационаре. У пациентов в критическом состоянии определяются

гипергликемия и инсулинорезистентность. Отмечается выраженный глюкогенез, глюконеогенез, резистентность печени к инсулину и высокий уровень циркулирующего инсулиноподобного фактора роста - I, связанного с белком (IGFBP-1) [61]. У пациентов в критическом состоянии отмечается гипергликемия парадоксальной токсичности и инсулинорезистентность тканей (печень, мышцы, жировая ткань), гликирование эндотелиальных, эпителиальных, альвеолярных клеток, клеток центральной и периферической нервной системы, почек, иммунных клеток, клеток крови. Степень выраженности этих явлений определяет риск смерти пациента. Гипергликемия потенцирует развитие инфекционных осложнений, нозокомиальных инфекций, прогрессирующего развития ишемии миокарда, поражение центральной и периферической нервной системы.

Тяжесть состояния обусловлена не неадекватной перфузией, и не клеточной гипоксией, а нарушением утилизации кислорода клетками – цитопатической гипоксией [166]. Глюкозотоксичность после операции развивается как у пациентов с СД, так и без него. Одной из стратегий, предотвращающих полиорганную недостаточность и летальный исход у пациентов в критическом состоянии, является внутривенная инсулиноterapia и строгий контроль глюкозы крови для поддержания нормогликемии [215]. Доказано, что предотвращение даже умеренной гипергликемии у пациента в критическом состоянии, улучшает исход заболевания [215].

Длительное существование гипергликемии токсично не только по отношению к периферическим органам и тканям, но и по отношению к β - клеткам, секретирующим инсулин. Гипергликемия снижает способность β - клеток секретировать адекватное количество инсулина в ответ на введение глюкозы и может также в определённой степени увеличивать инсулинорезистентность. Этот феномен носит название «глюкозотоксичности». Хроническое повышение уровня гликемии связано с последующим усилением инсулинорезистентности и печёночной продукцией глюкозы с последующим ухудшением способности β - клеток секретировать инсулин [45]. Один из предполагаемых механизмов заключается в том, что увеличение

внутриклеточного количества производных глюкозамина ингибирует инсулинзависимый транспорт глюкозы в β - клетку. Другой механизм обусловлен тем, что снижение уровня внутриклеточного малонил-КоА приводит к увеличению окисления свободных жирных кислот. Третий механизм связан с тем, что гипергликемия десенситизирует АТФ-зависимый калиевый канал, который является необходимым элементом, регулирующим секрецию инсулина [45, 47, 324, 369]. Длительное существование гипергликемии приводит к снижению секреции инсулина за счёт снижения активности протеинкиназ β – клетки. Подобные процессы происходят в клетках «инсулинзависимых» тканей – мышечной, жировой и в печени.

В России традиционно придерживаются рекомендаций ВОЗ. Национальные стандарты диагностики и лечения СД отражены в документе «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (2015). [1]. В нём приводятся алгоритмы проведения инсулинотерапии у пациентов после обширных абдоминальных операций с целевым значением гликемии в периоперационном периоде 4,4 - 6,1 ммоль/л, допускается повышение до 8,3 ммоль/л. Рекомендовано в отделении реанимации ежечасное определение гликемии и инсулинотерпия. При исходной декомпенсации (гликемия натощак более 10 ммоль/л, HbA1c > 7,5%) периоперационное управление гликемией желательно проводить с помощью непрерывной инфузии инсулина [1, 2, 3, 4]. Согласно этим протоколам вводимый инсулин может составлять от 0,2 Ед/час до 28 Ед/час.

Эти протоколы рекомендованы пациентам с СД, диагностированным до операции. Как отличаются протоколы ведения пациентов с СД от протоколов ведения пациентов без СД? Определены ли критерии прогнозирования СД в раннем послеоперационном периоде, по которым можно предвидеть СД в отдалённом периоде? Какое число ранних послеоперационных (после дистальных и проксимальных резекций ПЖ) осложнений ассоциировано с регламентированным уровнем гликемии (6-10 ммоль/л) в ОИТ при хроническом

панкреатите и раке ПЖ? Ответов на данные вопросы в доступной нам литературе не найдено.

Лечение в отделении реанимации носит разнонаправленный многоплановый характер. Важнейшей составляющей является нутритивная поддержка пациентов в реанимации.

Нутритивная поддержка и гликемический контроль

Безопасный гликемический контроль пациентов, получающих энтеральное и парентеральное питание - непростая задача из-за вариабельности состава и длительности применяемого питания [212, 277, 362]. Потребность в нутритивной поддержке определяется гипопротеинемией, гипоальбуминемией, дефицитом веса (ИМТ равным и меньше 18,5 кг/м²), потерей массы тела за 6 последних месяцев на 10-15%, невозможностью перорального питания в связи с развитием гастростаза, несостоятельностью анастомозов. Проводимая терапия сопряжена с развитием гипергликемии и требует протоколов контроля и коррекции гипергликемии. Ранний послеоперационный период сопровождается гипергликемией, инсулинорезистентностью тканей, нарушением синтеза белка, цитопатической гипоксией, что приводит к глюконеогенезу, расходованию организмом собственного белка и непополняемых собственных запасов глюкозы.

Белково - энергетическая недостаточность – общая проблема у всех госпитализированных больных. У 40 - 50% пациентов хирургических и терапевтических стационаров отмечено нарушение питания [297]. Это приводит к ухудшению функций органов и дистрофии тканей, что ведёт к повышению уровня заболеваемости и увеличению продолжительности госпитализации [175, 298]. Ослабление иммунитета увеличивает риск развития инфекции [378]. Снижение мышечной силы и прогрессирующая мышечная слабость ухудшают функциональное состояние и снижают адаптационные способности дыхательной и сердечно - сосудистой системы [77, 191]. У пациентов с нарушениями питания высок риск развития кардио - респираторных осложнений, инфекции органов грудной клетки и раневой инфекции. Проведение нутритивной поддержки

приводит к улучшению пищевого статуса [376] и демонстрирует высокий клинический результат у истощённых пациентов [87].

Введение дополнительного специализированного питания в периоперационном периоде предотвращает дистрофию тканей, повышает качество жизни и улучшает клинический исход. Нутритивный статус должен оцениваться в течение периоперационного и постоперационного периодов у пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству на желудочно-кишечном тракте. Пациенты в эти периоды должны получать дополнительное специализированное питание [42]. Применение протоколов специализированного клинического питания в раннем послеоперационном периоде в настоящее время находится в состоянии разработки. Отсутствуют безопасные стандарты нутритивной поддержки у хирургических пациентов в периоперационном периоде.

Обоснование протоколов контроля гликемии и коррекции выявленных нарушений у пациентов в критическом состоянии. Поиск оптимального «безопасного» уровня гликемии у пациентов в критическом состоянии

Внедрение протокола контроля уровня ГК в стационарных условиях продемонстрировало значительное улучшение выживаемости пациентов в клинических исследованиях [214, 218, 219]. Определение оптимального гликемического диапазона в периоперационном периоде при стационарном лечении диктует поиск современных методов их достижения.

The Portland Diabetes Project- это проспективное нерандомизированное интервенционное исследование, объединившее более 4800 больных СД, которые перенесли операции на сердце [169]. Постоянное внутривенное (в/в) введение инсулина в день операции и в течение двух дней после неё обеспечили целевой уровень ГК $< 8,3$ ммоль/л, что способствовало значительному снижению частоты инфицирования послеоперационной раны грудины и смертности по кардиальным причинам [247]. Эти результаты соответствуют результатам других исследований, в которых также отмечалось снижение частоты осложнений и показателей

смертности при интенсификации контроля уровня ГК $< 8,3$ ммоль/л [178, 235, 355].

Leuven 1 было основополагающим исследованием, включившим 1548 первично хирургических пациентов в критическом состоянии, 13% из которых имели СД [215]. Пациенты, рандомизированные в первую группу (интенсивная инсулинотерапия), получали инсулин в/в до достижения уровня ГК $\geq 6,1$ ммоль/л и последующей стабилизацией в пределах 4,4 - 6,1 ммоль/л. Пациенты, рандомизированные во вторую группу (стандартная терапия), получали инсулин в/в только в случае повышения ГК до 11,9 ммоль/л для того, чтобы поддерживать гликемию ≤ 10 ммоль/л. В первой группе отмечено достоверное снижение общего процента смертности, а также госпитальной смертности и смертности отделения интенсивной терапии (ОИТ) по сравнению со второй группой. Эти изменения отмечены у пациентов хирургического отделения интенсивной терапии, пребывание которых в стационаре составило более 5 дней [215].

Последующие исследования не смогли воспроизвести многообещающие результаты [214, 217, 218]. В исследовании *Leuven Medical ICU (MICU)* курс интенсивной инсулинотерапии улучшил показатели заболеваемости пребывания в стационаре ОИТ, но не смертности. При интенсивной инсулинотерапии в 6 раз возросла частота тяжёлых гипогликемий (ГК $< 2,2$ ммоль/л (40 мг/дл)), что ставит вопрос о безопасности применения протоколов с использованием интенсивных курсов гликемического контроля [217].

Исследования *NICE - SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation - Survival Using Glucose Algorithm Regulation)* – нормогликемия в ОИТ и оценка выживаемости при использовании алгоритма регулирования уровня глюкозы) – это крупнейшее РКИ сравнения интенсивной инсулинотерапии со стандартными подходами к терапии [213, 218]. В него вошли 6104 хирургических и нехирургических пациента в критическом состоянии, которых рандомизировали на две группы: одна - с целевым уровнем глюкозы 4,6 – 6 ммоль/л, другая - 8 - 10 ммоль/л. Повышение частоты гипогликемий и показателя смертности в течение 90 дней стало результатом попытки рабочей группы экспертов пересмотреть

существующие гликемические критерии для госпитализированных пациентов [221].

В настоящее время проведены два мета - анализа интенсивной инсулинотерапии у больных в критическом состоянии [213, 377]. В исследовании, результаты которого были опубликованы до NICE-SUGAR, авторы резюмировали, что интенсивная инсулинотерапия способствует снижению частоты развития сепсиса, повышает частоту гипогликемии и не влияет на показатели смертности [377]. Во втором мета - анализе, включавшем и результаты NICE-SUGAR, подтверждались выводы относительно риска развития гипогликемии. При этом было отмечено уменьшение показателей смертности среди пациентов хирургического профиля отделения интенсивной терапии (ОИТ) [213].

Неоспорима связь выбора адекватного метода гликемического контроля и улучшения клинических исходов, а также показателей смертности в госпитальных условиях [232, 235, 246, 313]. Требуется дальнейшие усилия по определению оптимальной тактики гликемического контроля, которая сохранит все преимущества, но не будет повышать риск гипогликемии. Разработка и внедрение стандартизированных процедур и протоколов является ключевым моментом в достижении и соблюдении целей гликемического контроля [148, 162, 246].

Целевой уровень ГК 4,4 - 6,1 ммоль/л более не может быть адекватным для большинства пациентов в критическом состоянии. И, хотя многие клиники прилагают большие усилия по разработке протоколов для достижения этого критерия, современный опыт не подтверждает безопасность или эффективность такой практики [43, 221].

В будущем, возможно, эти протоколы будут адекватными, но на данном этапе развития технологий, протоколы, ставящие целью нормогликемию, не могут быть безопасно внедрены в работу большинства больниц [43, 354].

Современные приборы контроля и мониторинга уровня глюкозы крови и их применение в условиях хирургического стационара

Достоверные, быстрые и воспроизводимые методики измерения концентрации глюкозы крови (ГК) играют ключевую роль в проверке безопасности любой программы гликемического контроля [179, 354].

Boyd J.C. и Bruns D.E. (2001) показали, что аналитическая ошибка, составляющая 5%, приводит к некорректно рассчитанной дозе инсулина в 8-23% случаях, в то время, как общая аналитическая ошибка в 10% приводит к введению некорректной дозы инсулина в 16-45% случаев [91]. Для осуществления коррекции гипергликемии с точностью 95%, необходимо иметь прибор с погрешностью менее 2%.

Экспресс - анализаторы, доступные у постели больного, являются ныне главным препятствием для интенсивного гликемического контроля в условиях стационара. Точность результатов приборов для самоконтроля варьирует до 20% (при правильном использовании) [354], разрешённая точность приборов экспертного класса в стационаре должна составлять не выше 10%.

Анемия может дать ложно заниженные результаты и, наоборот, полицитемия приводит к повышенным результатам. Эти факторы, равно, как и нарушения перфузии и оксигенации крови, могут привести к потенциально опасным ошибкам в коррекции доз инсулина [354]. В подобной ситуации более точные результаты может обеспечить центральная или другая клиническая лаборатория.

В отделениях интенсивной терапии (ОИТ) проводится коррекция гипергликемии независимо от состояния углеводного обмена до операции. Протоколы коррекции синдрома гипергликемии в ОИТ одинаковы для всех пациентов [43, 314].

Гипергликемия послеоперационного периода у хирургических пациентов без СД ассоциирована с неблагоприятным исходом [147]. Несмотря на то, что всё большее внимание уделяется послеоперационному гликемическому контролю, «жесткий» контроль уровня глюкозы до сих пор широко не практикуется в связи с

тем, что трудно сохранить уровень глюкозы по причине частых и длительных гипогликемий [165, 377].

Способы коррекции сахарного диабета в периоперационном периоде

В последнее десятилетие широко обсуждаются публикации, посвящённые улучшению гликемического контроля в условиях стационара у пациентов в критическом состоянии и у пациентов, находящихся вне реанимации [314].

В периоперационном периоде с целью подготовки к операции пациенты переводятся на инсулинотерапию при гликемии натощак 8 ммоль/л и более.

До операции инсулин используется для коррекции углеводного обмена с учётом его анаболического эффекта: проводится п/к инсулинотерапия с целью стабилизация гликемии на уровне 6 - 10 ммоль/л при адекватной нутритивной поддержке [248].

В отделении интенсивной терапии внутривенное введение инсулина является единственным оптимальным методом для достижения гликемического контроля. Продолжительное в/в введение инсулина позволяет титровать дозу с течением времени у больных с изменяющимся клиническим статусом, чувствительных к инсулину [145]. Изменение питания пациента, а также прекращение приёма вазопрессоров или глюкокортикоидов приводят к изменению в потребности в инсулине [202, 258]. Внутривенное введение инсулина требует осторожности и постоянного мониторинга глюкозы крови, как для сохранения целевых показателей гликемического контроля, так и во избежание развития гипогликемии. По этим причинам во многих больницах использование в/в введения инсулина ограничено только отделением реанимации [263].

Инсулин является препаратом выбора для своевременного купирования гипергликемии в стационарных условиях. Пероральные и инъекционные сахароснижающие средства неинсулинового ряда имеют ограниченное применение в условиях хирургического стационара и подходят только пациентам с лёгкой гипергликемией, либо как лечение на амбулаторном этапе [220, 246].

Преимущества инсулина заключаются в быстром развитии эффекта, что позволяет быстро тировать дозу до достижения целей гликемического контроля: при применении пероральных и неинсулиновых инъекционных гипогликемических препаратов - это невозможно. Длительный период полувыведения многих из этих средств затрудняет лечение пациентов с острой патологией, состояние которых требует дополнительного введения инсулина [43, 246].

При определении оптимальных подходов к ведению гипергликемии у пациентов стационара не в критическом состоянии (вне ОИТ) нужно учитывать следующие факторы: длительность СД и вид гипогликемизирующей терапии, фазу (острая, хроническая) и тяжесть сопутствующей патологии, приём сопутствующей терапии (например, глюкокортикоиды, октреатид) и нутритивный статус [177].

Плановое подкожное базально - болюсное введение инсулина является предпочтительным методом для большинства больных с некритической гипергликемией. Обычно эта схема назначается как комбинация базальных и прандиальных доз инсулина с дополнением корректирующих доз короткого, или ультракороткого инсулина при подъёме глюкозы крови выше желаемого уровня [43, 145, 148, 246, 310]. Попытка перейти на скользящие схемы дозирования инсулина ведёт к нежелательному повышению частоты случаев гипер- и гипогликемии [193, 363]. G. Umpierrez (2009) использовал комбинацию гларгина и скользящую схему дозирования инсулина (ССДИ). Исследование показало, что уровень гликемического контроля был таким же, как при изолированной ССДИ, но без повышения риска развития гипогликемии [362]. Около 50% пациентов, рандомизированных в группу ССДИ, требовали использования инсулина средней продолжительности действия для достижения целей гликемического контроля.

С началом нормализации питания больных, побывавших в критическом состоянии, либо при переводе их из ОИТ, необходимо заменить в/в введение инсулина на подкожные инъекции, чтобы поддерживать допустимые показатели глюкозы крови [117, 313]. Исходная доза инсулина и подкожное её введение в

период перевода пациента на новые условия определяется имевшейся потребностью во внутривенном инсулине с учётом питания пациента и приёма дополнительных препаратов [109].

Инсулиноterapia в стационаре проводится до снятия дренажей, полного заживления ран, то есть до момента выписки из стационара [18].

Непрерывное мониторирование уровня гликемии

Длительное поддержание оптимальной гликемии в периоперационном периоде - необходимое условие безопасного проведения операции и профилактики послеоперационных осложнений.

В 80-х годах прошлого столетия в практику хирургических стационаров была внедрена искусственная поджелудочная железа. В нашей стране нашёл применение прибор типа «закрытой петли» «Биостатор» Miles, США [14]. Приборы типа «Биостатор» Miles применяются в настоящее время в Японии. В настоящее время Koho T.V. и соавт. настоятельно рекомендуют использовать искусственную поджелудочную железу, способную контролировать автоматически точно и эффективно уровень глюкозы крови, соблюдая безопасность, и освобождая врача от «ручного» управления гликемией [288].

К началу 2000-х годов были созданы и внедрены в повседневную практику специализированные приборы непрерывного мониторирования уровня глюкозы крови CGMS Gold (Continuous Glucose Monitoring System, Medtronic, США) и Guardian Real Time (Medtronic, США). Прибор Guardian Real Time позволяет оценивать уровень глюкозы крови в реальном времени. Звуковой сигнал и вибрация предупреждают о приближении к нижней или верхней границе заданного безопасного для пациента коридора гликемии [254, 332].

В это же время (с 2002 года) появились «калькуляторы», интегрированные в инсулиновые помпы (Medtronic Paradigm 712, в последующем и в другие модели), в которых они получили общее название «калькуляторы болюсов» (КБ). Их задачей стал расчёт доз вводимого в болюсном режиме инсулина [56].

В ретроспективном исследовании Т. Cukierman-Yaffe, опубликованном в 2011 году, у 88 пациентов с СД 1 типа на помповой подкожной инсулинотерапии (ППИТ) было доказано, что использование КБ для расчёта более половины всех доз болюсов инсулина значимо достоверно влияет на HbA1c, на среднесуточную гликемию и вариабельность гликемии независимо от возраста пациента, длительности СД и массы тела [119].

В одном из первых рандомизированных контролируемых перекрёстных исследований КБ с участием 49 пациентов с СД 1 типа на ППИИ было продемонстрировано, что при использовании «ручного» подсчёта доз по сравнению с КБ, больные достоверно чаще вводят инсулин на коррекцию гликемии, в основном - постпрандиальной гипергликемии из-за неадекватного прандиального болюса. Кроме того, не использующие КБ пациенты значительно чаще должны принимать дополнительные углеводы для лечения гипогликемии из-за неадекватной дозы болюса перед приёмом пищи и избыточной дозы болюса на коррекцию гипергликемии [60]. Ни в одном из приведенных исследований не было обнаружено отрицательного влияния КБ на частоту гипогликемий.

К сожалению, контроль глюкозы крови в хирургическом стационаре с помощью КБ индивидуального пользования в настоящее время является неприемлемым.

Сегодня непрерывный длительный мониторинг ГК находит всё более широкое применение, как в научной сфере, так и в ежедневной практике эндокринологов и диабетологов. В дальнейшем, этот революционный подход позволит значительно расширить представление о целевых параметрах и качестве компенсации углеводного обмена, став неотъемлемым инструментом оптимизации управления сахарным диабетом как 1, так и 2 типа [312].

Известно, что уровень глюкозы крови в амбулаторных условиях обычно контролируется с помощью индивидуальных глюкометров. Согласно последним данным международных исследований, рутинные точечные измерения ГК в дневное время не позволяют адекватно оценить вариабельность гликемии в течение суток. В повседневной клинической практике наиболее сложной

представляется оценка уровня гликемии в ночное время. С другой стороны, использование устройства суточного мониторинга глюкозы Guardian Real Time (Medtronic, США) даёт полную информацию о характере изменения ГК в течение суток, позволяя оперативно корректировать терапию [29].

Важно отметить, что даже при частоте контроля 8-10 раз в сутки могут не регистрироваться бессимптомные ночные гипогликемии, а также максимальный подъём после еды. Данные, полученные в ходе Американского исследования по изучению контроля диабета и его осложнений Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), выявили, что у пациентов с сохранившимся в течение всего исследования HbA1C на уровне 9% риск ретинопатии снижался более, чем на 50% в группе интенсивного контроля по сравнению с группой обычного контроля, несмотря на то, что в обеих группах наблюдался одинаковый уровень гликированного гемоглобина [348]. Предполагается, что большое значение имеет низкая вариабельность уровня глюкозы в течение дня в группе интенсивного контроля. Хотя оценка средней амплитуды колебаний гликемии требует постоянного мониторинга уровня глюкозы, считается, что именно этот индекс должен быть использован в качестве золотого стандарта для оценки колебаний глюкозы.

Портативные устройства типа интегрированной системы инсулиновой помпы (с измерением глюкозы в интерстициальной жидкости Paradigm Real Time и монитор для визуализации гликемии Guardian Real Time (Медтроник, США)) позволяют пациенту и врачу не только видеть изменения гликемии на дисплее, в режиме реального времени; но и получать предупреждающие сигналы об опасных уровнях сахара крови, и оперативно изменять терапию, достигая хорошего контроля диабета с низкой вариабельностью гликемии в короткие сроки [186].

В доступной нам литературе найдены единичные публикации о применении Guardian Rreal Time (Медтроник, США) у хирургических больных, как в палате интенсивной терапии, так и у стационарных хирургических больных вне реанимации [11].

Протоколы ведения больных с СД, находящихся в стационаре в некритическом и критическом состоянии

Доказано, что гипергликемия, развившаяся как у госпитализированных больных с сахарным диабетом, так и среди пациентов без СД, приводит к неблагоприятному исходу. Результаты когортных и нескольких рандомизированных контролируемых исследований показывают, что интенсивное лечение гипергликемии значительно улучшает прогноз госпитализированных больных.

В 2004 году, благодаря данным этих исследований, Американский Колледж Эндокринологии (ACE) и Американская ассоциация клинических эндокринологов (AACE) при содействии Американской Диабетической Ассоциации (ADA) разработали рекомендации по ведению стационарных больных с гипергликемией [43].

В 2005 году ADA добавила настоящие рекомендации в ежегодно выпускаемое издание «Стандарты медицинской помощи». Рекомендации подтверждают необходимость жёсткого контроля уровня гликемии у пациентов отделения интенсивно терапии.

Ниже приведены обновлённые цели гликемического контроля, рекомендованные рабочей группой экспертов (2009 год) [43].

1. Контроль гликемии необходим у госпитализированных больных всех отделений, находящихся как в критическом, так и в некритическом состоянии. Однако за целевые уровни глюкозы следует принять более мягкие критерии, чем 4,4-6,1 ммоль/л.

2. Ведение стационарных больных с гипергликемией (гипергликемия определяется как уровень глюкозы 7,8 ммоль/л) представляет уникально сложную задачу из-за того, что пациенты находятся в разном состоянии, степени сознания, без предшествующего мониторинга уровня глюкозы крови, поэтому существует крайняя необходимость обеспечения безопасности пациента. Следовательно, рациональный целевой уровень глюкозы в условиях стационара несколько выше, чем рекомендуемый больным с диабетом в амбулаторных учреждениях.

3. Введение инсулина следует начинать пациентам в критическом состоянии в ОИТ, когда уровень глюкозы повышается более 10 ммоль/л. С момента начала внутривенного введения инсулина глюкозу крови необходимо поддерживать в диапазоне 7,8 - 10 ммоль/л. Снижать уровень глюкозы крови ниже 6,1 ммоль/л не рекомендуется.

4. Гипогликемию диагностируют при уровне глюкозы крови ниже 3,9 ммоль/л. Уровень глюкозы крови ниже 2,2 ммоль/л расценивают как критерий тяжёлой гипогликемии у госпитализированных больных.

5. У пациентов на инсулинотерапии, не находящихся в критическом состоянии, целевой уровень предобеденной глюкозы должен составлять < 7,8 ммоль/л, а уровень случайно измеренной глюкозы < 10,0 ммоль/л. Режим инсулинотерапии необходимо пересматривать при гликемии ниже 5,6 ммоль/л, а при уровне глюкозы крови ниже 3,9 ммоль/л необходимо изменить режим введения инсулина.

6. В условиях стационара инсулинотерапия является предпочтительным методом для достижения оптимального контроля гликемии в большинстве клинических ситуаций. В ОИТ - предпочтительно внутривенное введение инсулина. В других отделениях - подкожное введение инсулина. Другие препараты (не инсулин) для коррекции уровня глюкозы не пригодны для большинства пациентов.

7. Если пациент получает парентеральное или энтеральное питание, то уровень глюкозы у него следует измерять каждые 4 - 6 часов. При внутривенно введении инсулина измерение уровня гликемии каждые 30 мин- 2 часа.

8. Точное измерение глюкозы крови у стационарных больных может обеспечить центральная клиническая лаборатория (сертифицированный экспресс - анализатор, сертифицированный лаборант) [43, 314].

1.2 Особенности углеводного обмена при хроническом панкреатите

В настоящее время ХП является тяжёлым заболеванием [102]. Это подтверждается прогрессирующим ростом заболеваемости среди людей трудоспособного возраста, неудовлетворительными результатами комплексного лечения и значительным снижением качества жизни данной категории больных [371]. В Европе число больных ХП составляет 8,2- 27,4 - на 100 тыс. населения [161]; в Японии – 25-30 на 100 тыс. [262].

Titgat G.N.J. и Bruno M.J., в 1996 году выделили следующие патоморфологические изменения при ХП: диффузный неоднородный фиброз и атрофия паренхимы ПЖ; псевдокисты; неравномерное расширение протоков; кальцинаты; белковые преципитаты; неравномерное сужение протоков [356]. М. Otsuki считает, что степень необратимости гистологических изменений в ПЖ при хроническом воспалении зависит от степени поражения протокового эпителия [272]. Именно протоковым эпителиоцитам автор отводит камбиальную роль в процессах регенерации ацинарного эпителия и островкового аппарата. В начале заболевания отмечается выраженное новообразование островков Лангерганса, как из пролиферирующих мелких протоков, так и путём ацинарно - островковой трансформации. С течением болезни количество островков уменьшается, что проявляется клиникой эндокринной недостаточности [7, 200].

Для пациентов с ХП характерны следующие особенности секреции инсулина: концентрация инсулина натощак у пациентов с ХП обычно в норме [206] или незначительно снижена [207]. Доказано достоверное снижение выделения инсулина у пациентов с ХП без отклонений от нормы или с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) как в ходе ПТТГ, так и при «интенсивной стимуляции» секреции инсулина внутривенным введением аргинина [89, 207, 329]. Снижение секреции инсулина более выражено у пациентов с хроническим калькулёзным панкреатитом (ХКП) [339]. Эти данные согласуются с тем, что СД встречается у пациентов с ХКП в 70%, с некальцифицирующим ХП - в 30% случаев [82]. У пациентов с экзокринной

недостаточностью обнаружен сниженный инсулиновый ответ на ПТТГ, но нормальный ответ на в/в введение глюкозы [349].

В противоположность этому Kalk W.J. (1974) обнаружил у больных ХП сниженный выброс инсулина или отсутствие инсулинового ответа на в/в стимуляцию глюкозой, в то время как ответ на оральную глюкозу или внутривенно (в/в) вводимый аргинин были в норме [329]. У пациентов с ХП длительно сохраняется некоторый резерв инсулина.

Эти факты объясняются сохранённым эффектом энтероинсулярной оси при ХП в течение длительного периода болезни. Kalk W.J. изучал влияние длительного внутривенного введения глюкозы на секрецию инсулина. Автор показал, что у больных ХП снижено выделение инсулина, но при этом чувствительность рецепторов остаётся нормальной [329]. Он обнаружил значительное возрастание доли α - клеток до 38% всех эндокринных клеток островков Лангерганса, тогда как в норме α - клетки составляют 24%. Такое возрастание доли α - клеток тесно связано с уменьшением количества β - клеток.

Гипогликемии, наблюдаемые у пациентов с ХП [239], обусловлены снижением выделения глюкагона в ответ на гипогликемию. Используя специфические иммуоцитохимические методы, Kloppel G. и соавт. [347] обнаружили повышение количества PP-клеток в островках Лангерганса ПЖ при ХП; эти данные были подтверждены другими авторами [173]. При ХП почти всегда наблюдалось снижение ответа PP-клеток на стимуляцию приёмом пищи [338].

Нарушения углеводного обмена при ХП отмечаются у 40-79% больных. СД выявляется у 20-30% обследуемых больных ХП, нарушение толерантности к глюкозе - у 20-38% больных ХП, неизменная кривая – у 32-60% [137].

При ХП по данным F. Panaro, D. Ghinolfi (2004) СД выявляется в 30%, нарушение теста толерантности к глюкозе в 20%, при хроническом калькулёзном панкреатите (ХКП) СД страдают 61%, нарушение теста толерантности к глюкозе выявляется у 30% пациентов [276]. По данным различных авторов СД специфического типа встречается при хроническом панкреатите в 12,2% (Геллер

и соавт. (1989) [8], 30% (Beger H.G., Bittner R., Krautzberger W. (1985) [139], и даже 40-70% (Bank S., Vinik A.J., Marks J.N. (1975) [82]. Adam U. (2001), Frey C.T. (1981) обнаружили эндокринную недостаточность поджелудочной железы у 20-30% больных хроническим панкреатитом [137, 168].

Интересное исследование провели Tetsuhide Ito, Makoto Otsuki, Takao Itoi и соавт., которые пытались определить кумулятивную норму СД и факторы риска развития СД у пациентов с ХП в Японии [286]. Проведено исследование 656 пациентов с ХП с 1994 по 2002 год. Выявлено, что в 1994 СД имели 35, 1% из 656 пациентов ХП. Число пациентов с СД при ХП в 2002 году увеличилось до 50,4%. Если в 1994 году у 418 пациентов не было сахарного диабета, то в 2002 году он был диагностирован у 28,9% пациентов (121 из 418).

В этой группе больных СД был выявлен впервые. Случаи СД были чаще в группе с алкогольным ХП (34,3%), чем при идиопатическом ХП (23%). Риск развития СД возрастал в 1,32 раза после появления кальцификации ПЖ. Из 121 пациента с впервые выявленным СД в 2002 году, 37 (30,6%) имели ХКП в 1994 году и 49 (40,5%) имели калькулёз в 2002 году. Самый высокий процент впервые выявленного СД был отмечен у пациентов, продолживших приём алкоголя (40,9%) [286].

Длительность жизни пациентов, страдающих ХП, большая, но нарушения диеты у пациентов с панкреатитом алкогольной этиологии на фоне инсулинотерапии может привести к летальному исходу. Sacorafas Gh. и соавт. (2000) провели исследование у 105 больных ХП после ППДР. У 35% отмечены осложнения в послеоперационном периоде, при этом СД развился в отдалённом периоде в 48% случаев [292]. По данным Vickers S.M. и соавт. (1999) осложнения в послеоперационном периоде составили 31%, при этом впервые выявленный СД диагностирован после ППДР и ГПДР у 20% пациентов, а выживаемость в течение 5 лет из тех, кто выписался, составила 97% [350].

Buchler L. и соавт. (1999) провели исследование пациентов после 123 резекций и 35 дренирующих операций на ПЖ. 10-летняя выживаемость составила 82% у тех, кто не употреблял алкоголь и 51% у тех, кто продолжал употреблять

алкоголь. Послеоперационный инсулинозависимый сахарный диабет развился у 58% пациентов [243].

Углеводный обмен после дистальных резекций поджелудочной железы на фоне хронического панкреатита

В настоящее время уже не осталось сомнений в том, что оперативные вмешательства на ПЖ усугубляют недостаточность инсулина у больных ХП, вызывая развитие или утяжеление сахарного диабета специфического типа [76]. Декомпенсация СД связана с обострением ХП и уменьшением ткани ПЖ вследствие операции. Ряд авторов относят СДСТ к инсулинопотребному типу, учитывая прогрессирующий характер основного заболевания [37, 379].

Gebhardt С. (1981) приводит данные наблюдений пациентов с ХП, оперированных в период с 1978-1981 г. 25% имели по его данным признаки СД в дооперационном периоде, у остальных 53% он развился в последующие 10 лет после операции. В целом у 100% через 15 лет после операции на ПЖ по поводу ХП был диагностирован СД [172]. После левосторонней резекции поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом СД обнаруживается в 50% случаев [172]. По данным этих же авторов после левосторонней резекции поджелудочной железы частота явных случаев сахарного диабета увеличивается примерно в 3 раза с 17 до 44 % в основном за счёт пациентов с нарушением толерантности к глюкозе. Данные изменения проявляются в ближайшем послеоперационном периоде и являются результатом уменьшения массы клеток островков Лангерганса [223].

Дистальная резекция (ДР) ПЖ как самостоятельная операция занимает скромное место в хирургическом лечении ХП, и имеет существенное значение как этапное вмешательство, дренирующее протоковую систему ПЖ [14, 321].

По данным М. Buchler и Н. Beger (1989) основным фактором, ограничивающим применение ДР ПЖ при ХП, является возникновение после этой операции почти у каждого второго сахарного диабета, вызванного удалением эндокринной части ПЖ, что в поздние сроки может привести к летальному

исходу [95]. После левосторонней резекции поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом СД обнаруживается в 50% случаев [172].

Malka D. и соавт. исследовали с 1973 по 1996 год 500 пациентов с ХП. Распространённость СД не превышала нормы в хирургической группе и увеличилась через 5 лет после дистальной резекции до $57 \pm 8 \%$ [320].

В то же время Adam U. и соавт. провели проспективное исследование 41 пациента после дистальной резекции ПЖ между 1994 и 2001 годом: из них 21 больной был с ХП и 19 со злокачественными или доброкачественными опухолями и прочие числом 1. Смертность составила 2%. Послеоперационные осложнения составили 41%. Впервые выявленный СД диагностирован у 6% пациентов [137].

Отдалённые результаты после дистальной резекции ПЖ изучены Hutchins R.R. и соавт. (2002) у 90 больных ХП. У 46% пациентов в отдалённом периоде после операции развился СД, у 23% СД стал причиной смерти в послеоперационном периоде из-за продолжительного приёма алкоголя [240]. Rossi L.R. (1990) приводит данные о состоянии углеводного обмена до и после дистальных резекций ПЖ при ХП. После дистальной резекции в объёме 40- 60% при ХП инсулинзависимый сахарный диабет был диагностирован у 19% [325].

Субтотальная резекция ПЖ в объёме 80-95% при ХП приводила к развитию инсулинзависимого СД в 58% - Frey C.F. и соавт. (1976) [168], 100% -Morrow C.E. и соавт. (1984) [101].

Углеводный обмен при пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции и гастропанкреатодуоденальной резекции

Преимущественное поражение головки ПЖ с вовлечением в патологический процесс общего желчного протока и двенадцатиперстной кишки при значительно меньшей степени поражении корпорокаудального отдела ПЖ, полное или частичное сохранение функции её инсулярного аппарата должны рассматриваться как аргумент в пользу панкреатодуоденальной резекции, а не субтотальной дистальной резекции ПЖ.

Rossi L.R. (1990) приводит сборную статистику результатов после ПДР больных ХП [325]: после проксимальной панкреатодуоденэктомии сахарный диабет развился в отдалённом периоде (3-6 лет) у 26% (с сохранением 12-перстной кишки - Beger H.G. (1989), у 44% (с протоковой окклюзией) - Schneider M.B. (1987), после ПДР – у 50% - Stone W.M. (1988), у 60% - L.R. Rossi (1987). Сахарный диабет носил стабильный характер и поддавался контролю. По данным Rossi L.R. у 73 пациентов с ХП в течение 5 лет после ПДР инсулинзависимый диабет развился у 40% пациентов, не имевших СД до операции [325].

Jimenez R.E. и соавт. провели сравнение между ГПДР и ППДР у 72 больных. 39 пациентов были после ППДР и 33 после ГПДР [274]. Выявлено, что в отдалённом периоде (через 2 года) нет достоверных различий в антропометрических и метаболических показателях у пациентов этих групп. В частности, индекс массы тела (ИМТ) соответствовал 22,1 (после ППДР) и 22,9 (после ГПДР) кг/м². Число пациентов с экзокринной недостаточностью, нуждающихся в заместительной ферментной терапии, составила 63% (ППДР) и 77% (ГПДР); впервые выявленный диабет составил 10% (ППДР) и 12% (ГПДР) [274].

По данным разных авторов сахарный диабет после ППДР был выявлен у 46% [253], после ГПДР у 22% [361], 48% [242].

Углеводный обмен после операций Бегера и Фрея

Наибольшим опытом применения «дуоденосохраняющих резекций головки поджелудочной железы» обладает Н. Beger (1990), сообщивший о выполнении за период с 1972 по 1987 год 128 подобных операций при головчатом ХП с послеоперационной летальностью 0,8% [84]. После операций Бегера частота гликемических нарушений значительно ниже, чем после ГПДР и ППДР, что существенно влияет на качество жизни [291].

По данным Beger H.G. и соавт. (1999), у 488 пациентов операция была предпринята по поводу головчатой формы ХП. В отдалённом периоде был диагностирован СД в 14% [342].

Buchler M.W. и соавт. (1997) обследовали 298 больных с 1972 по 1993 год. Операционная летальность составила 1%, осложнения развились у 28,5% пациентов. Через 6 лет смертность составила 9%, полностью реабилитировались профессионально 63%, у 6(2%) возник СД [140].

Eddes E.H. и соавт. провели исследование у 19 больных до и после операции Бегера. В отдалённом периоде число пациентов с СД составило 32%, что не отличалось от показателей до операции [151].

По данным Slezak L.A. и Andersen D.K. сахарный диабет до и после операции типа Бегера составил 45% [333]. При этом была сохранена секреция инсулина и глюкагона. Постоперационные осложнения диагностированы у 20% пациентов.

У 40% пациентов до операции Бегера диагностирована нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), а после операции - у 45%. По данным Beger H. и соавт. (1985) у 15% пациентов до операции был диагностирован нормальный углеводный обмен, после операции – только у 10% [139]. Случаи впервые выявленного сахарного диабета наблюдались в 5,4% [293]

Авторы L.A. Slezak, D.K. Andersen в 2001 году провели исследование углеводного обмена у пациентов после дуоденумсохраняющих операций типа Фрея. У пациентов с ХП до операции Фрея СД инсулинзависимый составил 36%, после операции эта цифра не изменилась. НТГ отмечено у 50% пациентов после операции, до операции этот показатель составил 46% [333]. Группа нормы по данным перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) до операции составила - 18%, после операции - 14% у Beger H. и соавт. (1985) [139].

Углеводный обмен после дренирующих операций

ХП сопутствует образованию множества стриктур и лакунообразных расширений панкреатических протоков. Патогенетически обоснованным методом лечения при ХП является метод продольной панкреатоеюностомии, который был разработан С.Н. Puestow (1958). При этой операции максимально сохраняется

функционирующая ткань ПЖ (ацинарная и инсулярная), предотвращается развитие сахарного диабета и ферментативная недостаточность [307].

Pessaux P. с соавт. провели ретроспективное исследование, цель которого состояла в оценке непосредственных и долгосрочных результатов панкреатоюноанастомии в хирургическом лечении ХП. Обследовано 140 пациентов с ХП и внутрипротоковой гипертензией, подвергшихся панкреатоюноностомии с 1980 по 1997 год. Алкогольный панкреатит составил 83%. Непосредственная послеоперационная смертность была равна 1,4%, возобновление болевого синдрома у 11% пациентов. Средняя продолжительность составила жизни 7,4 года (2-15 лет). У 13% в послеоперационном периоде развился СД. Из 43 (30,7%) пациентов с СД, диагностированным в дооперационном периоде, у 24 отмечалось ухудшение течения СД [291].

1.3 Сахарный диабет и рак поджелудочной железы

Распространённость рака поджелудочной железы

Среди всех опухолевых заболеваний рак поджелудочной железы занимает 13-е место в мире. РПЖ входит в десятку наиболее частых причин смерти от онкологических заболеваний в странах Западной Европы и Америки: 40 000 умерших в год в Европе и 30 000 в США [244]. Ежегодно обнаруживается приблизительно 200 тысяч новых случаев заболевания. Головка поджелудочной железы бывает поражена опухолью у 75%, тело поджелудочной железы – у 18%, хвост - у 7% больных [37, 38]. Рак поджелудочной железы (РПЖ) составляет 3% от всех ежегодно выявляемых злокачественных опухолей [135, 244]. РПЖ занимает четвёртое место по смертности от рака у мужчин и женщин с пятилетней выживаемостью 1-5 % - Jemal A. и соавт. (2010) [96]. Хирургическое вмешательство возможно только у одного из 10 пациентов с диагностированным РПЖ [381].

По данным ГУ РОНЦ им. Н.И. Блохина РАМН, среди локализаций экзокринного рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны на долю

поджелудочной железы приходится 65,2%, большого дуоденального сосочка 12,7%, внепечёночных желчных протоков – 11,3%, желчного пузыря – 7,3%, двенадцатиперстной кишки -3,5% больных.

По данным статистического анализа злокачественных новообразований в России, который проводит Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, заболеваемость раком поджелудочной железы составляет 9 на 100000 населения. Заболеваемость раком поджелудочной железы в нашей стране за последние 30 лет возросла на 30% и составляет 9,5 мужчин и 7,6 женщин на 100000 населения [21, 25, 33, 261].

Высокая заболеваемость и смертность при раке поджелудочной железы присуща развитым странам. В США рак поджелудочной железы среди причин смерти стоит на 4-м месте, в Европе на 6-м месте. Панкреатический рак диагностируется на поздней стадии течения болезни, т.к. имеет скудную клиническую симптоматику на ранней стадии развития болезни и отмечен недостаток скрининговых тестов этой болезни [260]. Основной формой рака ПЖ является аденокарцинома, которая в 95% случаев развивается из протокового эпителия [28].

Дистальная резекция поджелудочной железы предпринимается при локализации опухоли в хвосте и/или в теле поджелудочной железы. Такая локализация встречается у 15 – 25% больных раковым поражением железы. Отличительной особенностью рака такой локализации является поздняя диагностика вследствие скудных клинических проявлений и низкой резектабельности ко времени выявления. В больших группах наблюдений она не превышает 15%. Даже при поражении только хвоста поджелудочной железы резекция должна включать и тело, и хвост: от гемипанкреатэктомии (40 – 60%) до субтотальной резекции (85 – 95%). Правой границей корпорокаудальной резекции являются верхние брыжеечные сосуды. Но в ряде случаев при центральном расположении опухоли в железе или обширной инвазии опухолевых клеток в её паренхиме, по данным экстренной биопсии приходится прибегать практически к

субтотальному удалению железы, с пересечением её значительно правее этих сосудов.

Большой проблемой является ранняя диагностика рака ПЖ, у 80-90% пациентов локальное или системное распространение заболевания опережает во времени установление диагноза. Хирургическое вмешательство на ПЖ является единственным видом лечения и даёт шанс долгосрочного выживания. Хирургическое лечение встроено в онкологическую концепцию адьювантного лечения в виде послеоперационной химиотерапии [159]. Современная стандартизация и централизация хирургической помощи гарантирует высокий профессиональный уровень лечения и смертность менее 5% [101, 300].

В Институте хирургии им. А.В. Вишневского после пересмотра гистологических препаратов кумулятивная пятилетняя выживаемость после ПДР при раке поджелудочной железы составила 7,2%, а медиана выживаемости - 17 месяцев [39], 18 месяцев [54].

Установленный диагноз рака поджелудочной железы требует быстрого оперативного лечения. В связи с тем, что длительность жизни пациентов после дистальных резекций поджелудочной железы при раке небольшая и состояние после операции требует длительной реабилитации пациентов, вопросам подбора терапии и компенсации СД уделяется, как правило, недостаточно внимания.

Гистологические находки

Иммуногистохимические исследования показали взаимоотношение между островками и панкреатическим раком. В настоящее время панкреатический рак классифицируется как протоковая аденокарцинома. Данное заключение базируется на гистологических находках, свидетельствующих, что опухолевые клетки имитируют дуктальные структуры. Это является основой убеждения, что дуктальные клетки являются клетками происхождения панкреатического рака [200, 304].

Выявлена связь инвазивного рака ПЖ с островками клетками, которая трактуется как средство выживания рака, и не наблюдается в ацинарных клетках

[234]. Но даже островки, далёкие по расположению от опухоли, могут иметь изменения, свидетельствующие либо о возможном первичном повреждении канцерогеном, либо о зависимости этих изменений от раковых клеток [304]. Отмечено, что эндокринные клетки определяются только в хорошо дифференцированных опухолях (а не в плохо дифференцированных), что островок теряет маркёры в культуре островков путём процесса дифференцировки.

Наблюдение за трансформацией клеток островков в протоковые клетки свидетельствует о том, что, по крайней мере, некоторые аденокарциномы человека могут происходить в островках путём трансдифференцировки.

По данным исследователей островковые клетки не могут быть клетками предшественниками для панкреатической аденокарциномы, тем более большинство эндокринных клеток внутри опухоли являются не-неопластическими. Присутствие и выживание клеток островков при панкреатической аденокарциноме можно объяснить получением опухолевыми клетками ростовых факторов, таких как инсулин, и прямо используемых ими. В то время нельзя полностью исключить роль островков в возникновении панкреатической аденокарциномы [189].

Связь рака поджелудочной железы и сахарного диабета

Установлена ассоциативная связь рака поджелудочной железы и сахарного диабета. Подозрение на рак поджелудочной железы должно возникнуть у пациентов с атипичным эпидемиологическим анамнезом у лиц женского пола, возраст которых старше 50 лет, некурящих и непьющих и, страдающих СД 2 типа. В противоположность мнению о том, что пациенты с раком поджелудочной железы пожилые, с дефицитом веса и недавно развившимся сахарным диабетом, некоторые авторы (А.В. Калинин (1999), Н.Ю. Коханенко (2001), В.А. Кубышкин (2003)) утверждают, что развитие рака поджелудочной железы отмечено у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) равным и более 28 кг/м²; 40% из них имели диагноз СД ко времени установления диагноза рака поджелудочной железы. С целью выявления резектабельного, бессимптомно протекающего рака

поджелудочной железы следует проводить его поиск у пациентов, имеющих избыточную массу тела и впервые выявленный СД [21, 25, 28].

Состояние углеводного обмена у больных раком ПЖ до и после операции не нашло широкого отображения в литературе. По некоторым данным при исследовании углеводного обмена у пациентов с раком поджелудочной железы, СД был диагностирован в 34% случаев, нормальный углеводный обмен определялся в 22% случаев, нарушение теста толерантности к глюкозе в 44% случаев [33, 37, 38].

Существовало мнение, что СД является фактором, способствующим малигнизации [167]. Другие исследования, в частности, Gullo L. (1999) свидетельствовали о том, что СД является следствием опухоли, а не фактором риска [181].

Стоит отметить, что первые наблюдения о взаимодействии между панкреатическим протоком и островками Лангерганса были сделаны R. Bensley в 1911 году [88]. С тех пор исследовательскими группами приведено много интересных данных, и установлена связь между эндокринной частью поджелудочной железы и панкреатическим раком.

Замечено, что СД диагностируется у 2/3 пациентов с панкреатическим раком и является одним из самых интересных аспектов этой болезни. Эндокринная часть ПЖ так или иначе связана с раком ПЖ [203, 282]. Диабет при панкреатическом раке во многих случаях остаётся не диагностированным или диагностируется одновременно с панкреатическим раком, скорее всего у этих пациентов имеется бессимптомная гипергликемия [226]. Это трагично, потому что эпидемиологические данные *in vivo* свидетельствуют о метаболических эффектах на резектабельной стадии этой болезни [35, 226].

Логически возможны два варианта - диабет как фактор риска панкреатической карциномы или, наоборот, - эти метаболические нарушения вызываются опухолью.

Некоторые исследования подтверждают, что диабет является фактором риска для панкреатического рака [174]. С другой стороны, некоторые другие

исследования, включая эпидемиологические, демонстрируют, что СД является следствием панкреатического рака и более того, что пациенты с СД 1 типа защищены от этой фатальной болезни [181, 255]. Эти последние находки свидетельствуют о том, что сам СД не является реальным риском для развития карциномы ПЖ.

Ожирение является фактором риска панкреатического рака, а СД рассматривается как фактор риска в контексте с ожирением [174, 331]. Пациенты с раком ПЖ в основном не имеют ожирения к моменту диагноза СД, но 75% этих пациентов имели ожирение с ИМТ выше нормы до начала проявления симптомов панкреатического рака [226].

Charl S.T. (2001) и соавт. нашли, что распространённость СД среди больных с ожирением была выше, чем у пациентов с нормальным ИМТ и поэтому сделали заключение, что ожирение предрасполагает пациентов с панкреатическим раком к СД [226]. Однако эти исследования не могут ответить на вопрос: что первично - опухоль или СД.

Вполне вероятно, что ожирение, вызывая инсулинорезистентность, оказывает пусковой эффект на развитие панкреатического рака. Опухоль сама по себе вызывает инсулинорезистентность и стимулирует дальнейшие пусковые эффекты. Диета, содержащая много жира, индуцирует периферическую инсулинорезистентность, которая приводит к компенсаторной гиперактивности и пролиферации островковых клеток, и в дальнейшем способствует развитию панкреатического рака [304].

Метформин, препарат, который используется в терапии СД 2 типа, может предотвратить индукцию развития панкреатического рака при потреблении жирной пищи. Этот препарат нормализует уровень инсулина, уменьшает инсулинорезистентность и увеличивает потребление глюкозы, усиливает окисление и гликогенез в скелетной мускулатуре и при ингибировании печёночного глюконеогенеза [327]. Хотя исследования демонстрируют, что СД является фактором риска для рака ПЖ, многие эпидемиологические исследования показали, что именно ожирение является фактором риска для этой болезни.

А инсулинорезистентность и ожирение предрасполагают к развитию панкреатической аденокарциномы, в том числе диабетиков 2 типа. Будущее покажет - ожирение или сама опухоль являются причиной СД [133, 331].

Раковые панкреатические клетки экспрессируют, как рецепторы к инсулину, так и к инсулиновому фактору роста 1 (ИФР-1). Высокие концентрации интрапанкреатического инсулина дают клеткам панкреатического рака преимущество в росте [167, 303]. С другой стороны, экзогенный инсулин блокирует синтез и секрецию эндогенного инсулина. В свою очередь это должно привести к существенному снижению концентрации интрапанкреатического инсулина. Это может объяснять тормозящий эффект экзогенного инсулина на панкреатический рак. Высокая интрапанкреатическая концентрация инсулина является очень мощным стимулом для развития панкреатической аденокарциномы.

Интересно, что у пациентов, страдающих раком ПЖ, после резекции ПЖ происходит улучшение метаболизма глюкозы и нормализация периферической инсулинорезистентности. Это свидетельствует о том, что сама опухоль является причиной развития СД [203, 282]. Ещё более удивительно, что во время операции удаляется примерно 85% ПЖ, что приводит к явному снижению общего числа островков. Поэтому панкреатический рак, ассоциированный с СД, можно было бы рассматривать как единое целое, то есть как отдельный тип СД.

При раке ПЖ СД может предшествовать манифестации онкологического процесса, опережая его на 1-2 года [266].

При исследовании углеводного обмена у больных раком ПЖ СД был диагностирован в 30-40 % [125, 209, 283, 284].

По мнению некоторых авторов, впервые диагностированный СД может быть ключом к выявлению бессимптомно протекающего рака ПЖ в начальной стадии болезни. Онкологический поиск стоит проводить не только у пожилых, худощавых и имеющих недавно развившийся диабет, но и у пациентов с избыточной массой тела ($ИМТ = 25-28 \text{ кг/ м}^2$) старше 50 лет [125, 209]. Авторы многих работ указывают, что СД при раке ПЖ является инсулиннезависимым и

его часто классифицируют как сахарный диабет 2 типа. Пациенты пожилого возраста с впервые выявленным СД, имеют вероятность наличия рака ПЖ в 8 раз выше, чем другие представители популяции [266].

Нарушения углеводного обмена у больных раком большого сосочка двенадцатиперстной кишки до и после панкреатодуоденальных резекций

По данным литературы последнего десятилетия во всём мире отмечается рост заболеваемости раком большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК) и дистального отдела желчного протока. Рак БСДК, по данным литературы, составляет 0,1-0,3% от всех вскрытий, 0,5-2,0% - от всех злокачественных новообразований, более 2% от опухолей желудочно-кишечного тракта [30].

При раке БСДК показатель резектабельности достигает 50-80%, а пятилетняя выживаемость больных составляет 30-45%. Увеличение количества операций на ПЖ по поводу рака билиопанкреатодуоденальной области диктует необходимость оценки состояния углеводного обмена до и после операции.

СД при раке билиопанкреатодуоденальной области, по данным литературы, страдают примерно 30% пациентов [128]; 40% - [125].

Оперативное лечение в объёме пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции (ППДР) уменьшает объём ПЖ примерно на 50%, а также уменьшает влияние энтероинсулярной оси (инкретинов) вследствие удаления 12-перстной кишки. Устранение механической желтухи и удаление опухоли БСДК способствует в свою очередь устранению периферической инсулинорезистентности [143, 268].

После ППДР при раке билиопанкреатодуоденальной зоны СД развивается в 40% случаев [208, 283, 333].

1.4 Состояние углеводного обмена после проксимальных и дистальных резекций поджелудочной железы

Прогнозирование развития сахарного диабета после операций на поджелудочной железе

В настоящее время не определена тактика дальнейшего ведения пациентов с впервые выявленной гипергликемией в периоперационном периоде [248]. Ранняя диагностика СД после резекций ПЖ у пациентов с нормальным углеводным обменом до операции не регламентирована. В критериях диагностики отсутствует понятие «транзиторная гипергликемия» [4]. Распознавание СД у пациентов с «транзиторной гипергликемией» не регламентируется.

Попытки прогнозировать развитие СД отражены в единичных публикациях, и не находят клинического применения на современном этапе [36]. Поиск и определение такого критерия разрешит проведение диагностики нарушений углеводного обмена в раннем послеоперационном периоде, и будет способствовать оптимизации гликемического контроля (при подборе соответствующей нутритивной поддержки) и, следовательно, снижению инфекционных послеоперационных осложнений, и ранней реабилитации пациентов.

Послеоперационные осложнения у больных после резекций поджелудочной железы

Частота развития послеоперационных осложнений остаётся высокой и редко бывает менее 30% [75, 134], достигая по данным некоторых авторов 59% [46]. При анализе послеоперационных осложнений, как правило, фигурирует несостоятельность швов и анастомозов (панкреатоюноанастомоза (ПЕА) и панкреатогастроанасомоза (ПГА)), перитонит, панкреатические свищи, аррозионные кровотечения. Острый послеоперационный панкреатит (ОПП) часто не упоминается в числе осложнений [99]. Последствия ОПП являются основной причиной смерти после операций на ПЖ, которая при деструктивных формах

составляет 50-88% [27, 48]. Тяжёлая форма ОПП часто сопровождается гнойными осложнениями.

К сожалению, не найдены литературные источники, сопоставляющие количество послеоперационных осложнений (гнойных и негнойных) ближайшего послеоперационного периода и уровня гликемии в раннем послеоперационном периоде. А также выше указанного сопоставления при разных нозологиях заболеваний (ХП и раке ПЖ).

Состояние углеводного обмена после дистальных резекций поджелудочной железы у больных муцинозными и серозными цистаденомами

Впервые термин «кистозная опухоль поджелудочной железы» употребил французский хирург Vesourt в 1824 году. А в 1921 году немецкие врачи М. Yamane и С. Wegelin опубликовали классификацию кистозных поражений поджелудочной железы (ПЖ), в которой впервые была выделена группа цистаденом².

Кистозные опухоли ПЖ являются редким и мало изученным заболеванием. Среди опухолей экзокринной части ПЖ их выявляют в 1,0-1,5 % наблюдений, а среди всех кистозных поражений ПЖ на их долю приходится не более 10-15% [14, 204].

Клинические проявления кистозных опухолей скудны и неспецифичны. Нередко кистозные опухоли протекают бессимптомно, и их обнаруживают случайно при УЗИ или КТ [58, 250].

Американские хирурги Compagno J. и J.E. Ortel в 1978 году выделили среди доброкачественных кистозных опухолей 2 морфологических варианта: серозный и муцинозный [108]. Серозную цистаденому считают доброкачественной кистозной опухолью ПЖ с низким потенциалом к малигнизации [58, 132]. Тем не менее, в литературе есть редкие сведения о её злокачественной трансформации в цистаденокарциному [122].

² Wegelin C. Zur Genese und Einteilung der Pankreaszysten. Verh Dtsch Pathol Ges. 1921:169–173.
Yamane M. Beiträge zur Kenntnis der Pankreaszysten. Akad. Buchhandl. Bern: Paul Haupt, 1921.-81p.

Муцинозная цистаденома довольно часто подвергается злокачественно трансформации. Практически в любой муцинозной кистозной опухоли с течением времени появляются участки выраженной дисплазии эпителия, переходящие на некоторых участках в опухоль *in situ* [382].

Кистозные опухоли ПЖ являются неоднородной нозологической группой, состоящей из нескольких морфологических вариантов с различной степенью предрасположенности к малигнизации. Согласно Международной гистологической классификации (ВОЗ, 1996) выделяют следующие варианты кистозных опухолей ПЖ: серозная цистаденома, муцинозная цистаденома, пограничная кистозная опухоль, цистаденокарцинома, внутрисекреторная папиллярно муцинозная опухоль [194].

Одной из общих особенностей кистозных опухолей ПЖ является их распространение преимущественно у женщин среднего и пожилого возраста. Соотношение мужчин и женщин с серозной цистаденомой составляет 1: 4, муцинозной цистаденомой 1: 9 [23]. Серозную и муцинозную цистаденому выявляют в возрасте 50-70 лет [237].

Одним из признаков, позволяющих отличить кистозную опухоль от псевдокисты ПЖ, считают отсутствие в анамнезе острого панкреатита [55]. Определённое значение в диагностике кистозной опухоли имеет состояние окружающей паренхимы ПЖ. Многие авторы приводят данные об отсутствии структурных изменений паренхимы ПЖ при кистозных опухолях [23, 121].

Объём оперативного вмешательства при кистозной опухоли ПЖ определяется в большей степени её локализацией и морфологическим вариантом [285]. Поскольку большинство кистозных опухолей располагается в области тела и хвоста железы, наиболее распространённым видом хирургического вмешательства является дистальная резекция [94].

По данным большинства авторов, при полном удалении доброкачественной цистаденомы рецидива её в отдалённом периоде, как правило, не возникает [94, 285].

1.5 Современная тактика ведения больных в периоперационном периоде после тотальной дуоденопанкреатэктомии

Углеводный обмен после тотальной дуоденопанкреатэктомии

Более 100 лет (в 1912 году) назад Walter Kausch впервые предпринял тотальную дуоденопанкреатэктомию (ТДПЭ) [231].

При проществеии длительного времени - в 1942 году E.W. Roskey произвёл ТДПЭ по поводу протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (ПЖ). Однако больной умер в раннем послеоперационном периоде от перитонита, обусловленного несостоятельностью билиодигеститвного анастомоза [322].

Первая успешная ТДПЭ была осуществлена J.T. Priestley в 1944 году у пациента с островковоклеточной опухолью ПЖ с органическим гиперинсулинизмом [306].

Однако до сих пор показания к проведению ТДПЭ вызывают споры и сомнения.

В 60-е годы прошлого столетия возросла частота применения ТДПЭ в связи улучшением онкологических показателей и сокращением периоперационной смертности от несостоятельности анастомозов. Последующие исследования в 70 - 80 годах продемонстрировали, что ТДПЭ не улучшала результаты резекции и имела уровень периоперационной смертности близкий или выше, чем при резекции Whipple [375]. Более того, ТДПЭ осложнялась перманентной тяжёлой эндокринной и экзокринной недостаточностью. Всё это стало причиной отказа от применения ТДПЭ в 80-90 годы.

Клинические исследования, проведенные в конце XX и начале XXI века, показали высокую прогностическую значимость критерия резекции R при раке ПЖ, частоту диффузного поражения железы и инвазивных карцином в группе больных с внутрипротоковыми папиллярно - муцинозными опухолями, а также возможность трансплантации β - клеток после ТДПЭ при ХП. Это способствовало увеличению числа ТДПЭ в мире.

В настоящее время удельный вес ТДПЭ среди всех резекционных вмешательств на ПЖ в ведущих панкреатологических центрах мира составляет от 6,7 до 16,9 % с тенденцией к увеличению числа ТП [135, 205, 360]. ТДПЭ проводится в специализированных центрах, где совершенствуется оперативное лечение и ведение больных в периоперационном периоде. Результаты после ТДПЭ сравнимы с результатами после ППДР [222, 299, 358]

Исторически послеоперационная смертность после ТДПЭ была высокой, с коэффициентом для одного учреждения выше 20% [199, 357]. Высокая смертность в сочетании с тяжёлыми заболеваниями, связанными с апанкреатическим состоянием, привели некоторых хирургов к оспариванию пользы ТДПЭ [373]. Однако последние серии исследований показали, что уровень смертности при ТДПЭ составляет 5,7- 8,5% [300].

Внедрение в практику знаний о нарушениях углеводного обмена после ТДПЭ, применение новых устройств мониторинга глюкозы, соблюдение протоколов ведения пациентов в раннем послеоперационном периоде, применение специализированного клинического питания (парентерального и энтерального) с одновременным расчетом почасовой дозы внутривенно вводимого инсулина, позволили стабилизировать глубокие метаболические нарушения у пациентов в раннем послеоперационном периоде [182, 208].

Представляет интерес сообщение группы авторов из University of Massachusetts Medical School, обобщивших все ТП на территории США за 9 лет (1998-2006). За указанный период выполнено 4013 ТП, причём если в 1998 году выполнено 384 ТП, то в 2006 – 494 [359].

Большую роль сыграло развитие эндокринологии, анестезиологии и реаниматологии, позволившее оптимизировать ведение больных, адекватно корректировать метаболические нарушения апанкреатического состояния. Эти достижения позволили значительно снизить периоперационную и отсроченную летальность. В специализированных центрах смертность после ТДПЭ значительно снизилась, достигнув показателей <5% [54, 135, 205, 222]. Пожилой

возраст (>70 лет) и наличие сопутствующих заболеваний, явились предрасполагающими факторами увеличения смертности.

Число послеоперационных осложнений остаётся высоким, достигая 24-60% [110, 295]. Если проксимальные и дистальные резекции ПЖ сопровождаются пересечением паренхимы ПЖ и развитием острого послеоперационного панкреатита с частотой 20 % - 70%, то причина большого числа послеоперационных осложнений после плановых ТДПЭ с этих позиций не объяснима. Одной из причин осложнений является трудно регулируемый СД, запоздавшая внутривенная инсулинотерапия или неадекватная интенсивная инсулинотерапия в раннем послеоперационном периоде в условиях абсолютного дефицита эндогенного инсулина. Большое значение для развития ранних послеоперационных осложнений играет гипопроотеинемия и, как следствие, иммуносупрессия.

Медиана выживаемости в большой степени зависит от злокачественности патологического процесса (2,2 года при злокачественных процессах против 8,7 лет, $p=0,0009$) [256].

Коррекция нарушений углеводного обмена в периоперационном и отдалённом периоде после ТДПЭ представляют сложную медицинскую проблему. Неисследованными остаются компенсаторные механизмы гормональной регуляции депонирования глюкозы и липидов в условиях апанкреатического состояния [120, 275]. Не известен механизм действия инкретинов желудочно-кишечного тракта при пероральном питании в условиях апанкреатического состояния.

Особенности гормональной перестройки обмена после тотальной дуоденумпанкреатэктомии

В периоперационном периоде после ТДПЭ наблюдается нестабильность глюкозы крови. Послеоперационный сахарный диабет принято называть «brittle» - хрупкий СД, трудно регулируемый СД. Ситуация сложна для лечения в связи с парадоксальной комбинацией: расширенная периферическая чувствительность к

инсулину и сниженная чувствительность гепатоцитов к инсулину. При этом отсутствует секреция панкреатического глюкагона [210, 333]. У пациентов возникает гипергликемия в связи с подавляемой продукцией глюкозы печенью, когда введение одного экзогенного инсулина недостаточно. У пациентов после ТДПЭ может развиваться тяжёлое инсулиногенное гипогликемическое состояние в результате расширенного диапазона периферической инсулиновой чувствительности и дефицита секреции панкреатического глюкагона [278].

После ТДПЭ возникает опасность развития гипогликемии в связи с отсутствием панкреатических α - клеток и PP - секретирующих клеток, находящихся преимущественно в вентральной части головки и в крючковидном отростке ПЖ [197, 289, 316].

Исследование у собак модели хронического панкреатита, сопровождающегося дефицитом PP, выявило резистентность печени к инсулину, а также несоответствующую продукцию глюкозы печенью при физиологическом уровне инсулина [72].

Kofo T. и соавт. в 2005 году в своём исследовании показали, что после ТДПЭ у собак одновременная инфузия PP и инсулина приводит к уменьшению требуемого количества инсулина для нормализации уровня глюкозы [288].

Исследование Seymour N.E. и соавт. (1988 г.) выявило, что PP изменяет патологическую продукцию глюкозы после панкреатэктомии [316].

Поэтому дефицит PP может быть потенциально обратимым фактором, способствующим изменённому метаболизму глюкозы после проксимальных резекций или тотальных панкреатэктомий [333].

Диабетический статус и особенности течения сахарного диабета после тотальной дуоденумпанкреатэктомии

Диабетический статус после ТДПЭ характеризуется полным отсутствием в сыворотке эндогенного инсулина, С-пептида и панкреатического глюкагона [196, 337]. Апанкреатическое состояние характеризуется вторичным дефектом

глюконеогенеза из-за отсутствия глюкагона, при этом суточная потребность в инсулине у этих пациентов ниже, чем у пациентов с СД 1 и 2 типа [180, 337].

Отмечены частые лёгкие и тяжёлые постпрандиальные гипогликемии после введения инсулина. Boyle P.J. и соавт. (1997) обнаружил у пациентов с частыми гипогликемическими состояниями нарушения церебральных эндотелиальных транспортёров глюкозы, которые отвечают за инициацию вегетативной реакции при гипогликемии [92].

Инсулинотерапия пациентов проводится пролонгированным инсулином 36-часового действия (гларгин), который можно вводить 1 или 2 раза в день. Используют также комбинацию гларгина с инсулинами ультракороткого 4-часового действия (лизпро или аспарт, глулизин). Эта комбинация обеспечивает лучший постпрандиальный контроль гликемии и соответственно - гликированный гемоглобин. Было также применено помповое введение инсулина [309]. Некоторые пациенты делают инъекцию инсулина после начала приёма пищи для профилактики гипогликемии.

Исследователями была предпринята попытка включения глюкагона в небольших количествах в качестве заместительной терапии. Tankjoh K. и соавт. (2002) сообщили о подключении к лечению глюкагона в количествах, физиологических по отношению к инсулину, при этом увеличилась утилизация глюко - аминокислот, а также улучшилась утилизация углеводов [257]. Даже агрессивная заместительная терапия панкреатическими ферментами (120 ед липазы на приём пищи в сочетании с ингибиторами протоновой помпы для предотвращения инактивации энзимов желудочной кислотой) вызывает умеренную стеаторею в связи с мальабсорбцией жира и глюкозы, что осложняет лечение СД [229, 259].

Пациентам после ТДПЭ требуется высококалорийная диета (5000 ккал/сутки) богатая углеводами и обогащённая витаминами и кальцием, что предотвратит потерю веса, развитие остеопороза, и обеспечит профилактику постпрандиальной гипогликемии [259].

Не выявлено статистически достоверной разницы в диабетических осложнениях в исследованиях, изучающих «положительное» влияния на углеводный обмен физиологического пассажа пищи по желудочно-кишечному тракту при дуоденум - сохраняющих ТДПЭ при ХП [138].

Другим нарушением после ТДПЭ является развитие стеатогепатита с прогрессирующей печёночной недостаточностью. С.М. Dressler и соавт. (1991) утверждают, что 3 из 49 пациентов погибли от печёночной недостаточности, только один из них до операции страдал алкогольным поражением печени. Двое из них имели центральный лобулярный стеатогепатит. Все 49 пациентов демонстрировали достоверный подъём уровня аспартата аминотрансферазы и щелочной фосфатазы, но степень увеличения показателей не соотносилась с повышением риска развития стеатогепатита [259].

Пока является гипотезой, что отсутствие стимуляции печени глюкагоном приводит к прогрессивному отложению жира в печени [296]. Пациентам после ТДПЭ требуется периодическое исследование функции печени: сыворотки крови на предмет изучения уровня аминотрансфераз печени, сывороточного билирубина, а также изучение протромбинового времени.

Пациенты после ТДПЭ имеют повышенный риск развития маргинальных язв (или развитие вторичной пептической язвенной болезни) в связи с отсутствием бикарбонатной секреции [229].

Гипергликемия периоперационного периода после тотальной дуоденумпанкреатэктомии

В последние 20 лет наиболее активно проводится поиск оптимального безопасного диапазона глюкозы крови в раннем послеоперационном периоде с целью профилактики ближайших и отдалённых послеоперационных осложнений. Оптимальный диапазон позволит улучшить реабилитацию хирургических пациентов и уменьшить госпитальную летальность [246]. До сих пор в стандартах лечения пациентов СД [1] не выделено ведение пациентов в раннем и отдалённом послеоперационном периоде после ТДПЭ, что продолжает приводить к

трагическим ошибкам в лечении этой группы пациентов. Применение современных стандартов лечения при отсутствии знаний особенностей апанкреатического состояния у пациентов после ТДПЭ может привести к гипогликемической коме и летальному исходу. В конечном итоге знания о метаболических особенностях апанкреатического состояния ускорят внедрение ТДПЭ в хирургическую практику.

По протоколам ведения пациентов после обширных резекций следует придерживаться диапазона гликемии 4-8 ммоль/л [215], 6-8 ммоль/л [213, 377], 6-10 ммоль/л [69, 221, 246, 354]. Ни в одном из протоколов нет указаний на необходимость раннего подключения внутривенно вводимого инсулина (абсолютный дефицит инсулина) в группе пациентов после ТДПЭ, и на риск развития тяжёлого инсулиногенного гипогликемического состояния вплоть до летального исхода (абсолютный дефицит панкреатического глюкагона) вследствие апанкреатического состояния.

Доза инсулина в раннем послеоперационном периоде в ОИТ после ТДПЭ при внутривенном введении инсулина составила 100-109 ед/сутки единиц инсулина [115] и 100- 196 ед/сутки [29].

Искусственная поджелудочная железа и современные устройства мониторинга глюкозы

Уже к истории относится понимание сути метаболической перестройки у пациентов после ТДПЭ. Одной из первых причин гибели пациентов в раннем послеоперационном периоде была нестабильность углеводного обмена и отсутствие знаний о ведении таких пациентов в периоперационном периоде. Одновременное введение внутривенно и внутримышечное больших доз инсулина (по 16 и 20 ед инсулина короткого действия) при гипергликемии 16 -29 ммоль/л в раннем послеоперационном периоде по стандартам лечения в отделении реанимации в 70-80-е годы приводило к гипогликемической коме, сопровождающейся отёком и кровоизлиянием в мозг и гибелью пациента.

Госпитальная летальность после ТДПЭ в то время варьировала от 4,7 % (что почти вдвое ниже данных после панкреатодуоденальной резекции) до 50 % (летальность в Институте хирургии им. А.В. Вишневского после ТДПЭ с 1975-1988 составила 39%) [31, 35].

Коллектив исследователей Института хирургии им. А.В. Вишневского выявил при использовании аппарата «Биостатор» Miles, в период с 1984 по 1992 год некоторые закономерности течения раннего послеоперационного периода у пациентов после ТДПЭ. Это улучшило выживаемость в раннем и отдалённом послеоперационном периоде [14]. В России наибольшим опытом применения ТДПЭ обладает Институт хирургии им. А. В. Вишневского (с 1979 по 2014 год – более 90 больных), где впервые в нашей стране в 1979 году выполнена эта операция (Кузин М.И. и соавт.(1982)) [53].

Искусственная ПЖ («Биостатор» Miles, США), работавшая по принципу «закрытой петли», успешно применялась при лечении больных после обширных резекций ПЖ (ТДПЭ, ППДР, ГПДР, дистальных резекций ПЖ) с 1984 года по 1994 год [14, 52].

К началу 2000- х годов были созданы и внедрены в повседневную практику специализированные приборы непрерывного мониторинга уровня глюкозы крови CGMS Gold (Continuous Glucose Monitoring System, Medtronic, США) и Guardian Real Time (Medtronic, США). Из них только Guardian Real Time позволяет оценивать уровень глюкозы крови в реальном времени в межтканевом пространстве и предупреждает звуковым сигналом и вибрацией о приближении к нижней или верхней границе заданного безопасного для пациента коридора гликемии.

Устройство мониторинга глюкозы крови в реальном времени Guardian Real Time (Medtronic) (монитор глюкозы крови в One Line) и инсулиновая помпа Akku - Chek® Spirit, Veo Paradigm Mini-Med (Medtronic) (помпа и мониторинг глюкозы в реальном времени) не могут заменить аппаратуру типа «закрытой петли» для коррекции углеводного обмена у пациентов после ТДПЭ в связи с техническими характеристиками.

Приборы типа «Биостатор» Miles применяются в настоящее время в Японии.

Кохо Т.В. и соавт. настоятельно рекомендуют использование искусственной поджелудочной железы, способной контролировать автоматически точно и эффективно уровень глюкозы крови, соблюдая безопасность, и освобождая врача от «ручного» управления гликемией [288].

Первоначальной целью в исследовании Кохо Т. и соавт. было экспериментальное исследование у собак эффекта инфузии РР на потребность в инсулине после ТДПЭ. Данное исследование доказало пользу и безопасность применения искусственной ПЖ после ТДПЭ [288]. Авторы использовали STG -22 (Nikkiso Co.Ltd., Tokyo, Japan) с прикроватной искусственной поджелудочной железой [183]. Nikkiso Company впервые внедрила в практику в 1984 году искусственную ПЖ, которая была создана в виде устройства типа «закрытой петли». Периферическая венозная кровь для мониторинга глюкозы забиралась непрерывно со скоростью 2мл/час. Устройство STG -22 тип «закрытой петли» непрерывно измеряло уровень глюкозы крови с помощью глюкозного сенсора, и автоматически подавало инсулин или глюкозу в соответствии с заданным значением коридора гликемии [183]. У 10 собак предприняли ТДПЭ. Искусственная ПЖ была подсоединена после операции к пяти собакам в течение 72 часов, в то время как к другим пяти собакам была подсоединена искусственная ПЖ и одновременно они получали вливания бычьего РР из расчёта 2 ммоль/кг в минуту. Среднее значение уровня глюкозы крови и потребление инсулина были сравнены в двух группах. У всех 10 собак уровень глюкозы крови жёстко контролировался и составил $6,1 \pm 0,2$ ммоль/л. Практически не было различий в среднем показателе глюкозы в двух группах. Потребность в инсулине в группе леченой РР была $90 \pm 20,8$ мЕд/кг в первый день и $562,7 \pm 126,5$ мЕд/кг на второй день. Эта потребность была значительно меньшей, чем в группе без инфузий РР: $445,0 \pm 151,9$ мЕд/кг в первый день и $1007,7 \pm 144,9$ мЕд/кг во второй день. Благодаря искусственной ПЖ удалось избежать таких осложнений как тромбоз и миграция катетера, инфекция, эпизоды гипо- и гипергликемии.

Okabayashi T. и соавт. провели исследование «жесткого» контроля гликемии после хирургического лечения у тридцати пациентов с панкреатической неоплазией [115]. Пациенты были разделены проспективно на две группы: группа со скользящей шкалой контроля гликемии ($n = 13$) и пациенты, к которым была подсоединена искусственная ПЖ ($n = 17$). Контроль гликемии осуществляли методом скользящей шкалы или методом непрерывного мониторинга уровня глюкозы крови с помощью искусственной ПЖ. В группе контроля гликемии методом скользящей шкалы уровень гликемии непрерывно рос и достигал максимального уровня - 11,1 ммоль/л между 4 и 6 часами после операции. Общее количество инсулина, полученного пациентом в течение первых 18 часов после операции, было значительно выше у пациентов с искусственной ПЖ (107-109 Ед), чем у пациентов с контролем гликемии методом скользящей шкалы (8 ± 6 Ед, $P < 0,01$). Не была зарегистрировано ни одной гипогликемии в обеих группах. Это исследование продемонстрировало «полезность» применения искусственной ПЖ в первое время после операции в клиническом учреждении [115]. «Искусственная» ПЖ позволила поддерживать гликемию в диапазоне 4,4- 7,7 ммоль/л в течение 91,3% всего времени мониторинга. Не было зарегистрировано ни одной гипогликемии с глюкозой крови меньше 2,2 ммоль/л.

Качество жизни

Качество жизни пациентов после ТДПЭ определяется метаболическими последствиями вмешательства и адекватностью их коррекции. Исследование качества жизни больных после ТДПЭ показывают приемлемый уровень жизни.

В 2004 году Landoni L. и соавт. было проведено исследование у 20 пациентов после ТДПЭ в Вероне (Италия). Среднее время жизни составило 34 месяца (1,5-112 месяцев). 20 пациентов были опрошены по вопросам анкет Европейской Организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ). Исследование выявило, что средняя доза инсулина составила 30,5 ед/ сут, который вводили подкожно. 88% пациентов имели нормальный гликированный гемоглобин, в то же время у 72% еженедельно отмечались гипогликемические

состояния. Медиана качества жизни (QOL) соответствовало 5 (3-7), а медиана состояния здоровья была 5 (3-7) одинаковой с соответствующего возраста группой пациентов с СД 2 типа [296].

По данным Mayo Clinic исследование качества жизни пациентов после ТДПЭ показало, что данные сопоставимы с подобными данными соответствующего возраста и пола больных СД [256]. Три пациента, злоупотребляющих алкоголем, погибли во время глубокого гипогликемического состояния, что подчёркивает важность скрининга злоупотребления психотропными средствами перед проведением ТДПЭ.

Ауто - и аллотрансплантация

При ХП разработана аутотрансплантация β - клеток, которая открыла новые возможности коррекции нарушений углеводного обмена при апанкреатическом состоянии после ТДПЭ. Несмотря на детальную разработку и стандартизацию тотальной панкреатэктомии с аутотрансплантацией островковых клеток (ТП-АТОК), проблема компенсации послеоперационной недостаточности нельзя назвать решённой. Зависимость от экзогенного инсулина отмечалась у 60% пациентов после АТОК, причём доза вводимого инсулина составляла от 5 до 40 Ед/сутки [54, 164]. Выполнение первично операции ТП - АТОК при ХП является редкостью [205].

Suther D.E. и соавт. (2008) показали корреляцию между количеством пересаженных островковых клеток и адекватностью их функционирования в течение первого года. При IEQ/ kg (международный β - клеточный эквивалент на килограмм массы тела) менее 2500 нормальное функционирование β -клеток наблюдалось у 32% реципиентов, при IEQ/ kg превышающем 5000, адекватная функция трансплантата отмечена у 86% реципиентов [227].

Аллотрансплантация ПЖ предлагается пациентам после ТДПЭ в юном возрасте с предраковым поражением ПЖ [187].

У пациентов, которые не подлежат трансплантации, достижения в области синтеза инсулина и использование глюкагона в неотложной терапии позволят

стабилизировать уровень глюкозы крови и уменьшат риск развития гипогликемии, снизят риск развития отдалённых диабетических осложнений.

Резюме

Из приведенных выше литературных данных видно, что наибольшее число осложнений приходится именно на ранний послеоперационный период. Исходя из этого, требуется детальное изучение факторов, влияющих на течение раннего послеоперационного периода.

До настоящего времени нет определения состояния «транзиторная послеоперационная гипергликемия» у пациентов без нарушений углеводного обмена до операции, не определена тактика ведения этой категории пациентов. Не определен уровень гликемии после операции, ассоциированный с ближайшими послеоперационными осложнениями. Не установлена связь уровня послеоперационной транзиторной гипергликемии и состояния углеводного обмена в отдалённом периоде. В раннем послеоперационном периоде не обозначены прогностические признаки сахарного диабета у пациентов с манифестированным после операции СД. Не обозначены группы риска развития СД.

Кроме этого не определены протоколы контроля гликемии (кратность определения глюкозы крови) в раннем послеоперационном периоде с учётом вида резекции ПЖ, протоколы инсулинотерапии и протоколы нутритивной поддержки. Нет доступных апробированных приборов для безопасного непрерывного мониторингования уровня глюкозы крови у постели больного в периоперационном периоде.

Мало изученной остаётся ассоциативная связь уровня глюкозы крови в отделении интенсивной терапии с числом и характером (гнойные и негнойные) послеоперационных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде. Не исследованным остаётся влияние вида операции и исходного заболевания на развитие сахарного диабета. Не исследованной остаётся взаимосвязь исходного заболевания, вида операции и развития послеоперационных осложнений. Не

обозначены группы наибольшего риска развития послеоперационных осложнений. От чего же зависит развитие осложнений? От углеводного обмена до операции? От уровня глюкозы крови в отделении реанимации? На эти вопросы необходимо ответить.

Пациенты после ТДПЭ требуют отдельных протоколов ведения в раннем и отдалённом послеоперационном периоде.

До сих пор в стандартах лечения пациентов СД [1] не выделено ведение пациентов в раннем и отдалённом послеоперационном периоде после ТДПЭ, что продолжает приводить к трагическим ошибкам в лечении этой группы пациентов. В конечном итоге знания о метаболических особенностях апанкреатического состояния ускорят внедрение ТДПЭ в хирургическую практику.

Необходима программа изучения патофизиологии пищеварительных процессов, возникающих после ТДПЭ, а также исследование изменённой регуляции углеводного, липидного обмена и особенностей синтеза протеинов. Это позволит в будущем улучшить результаты лечения и сделать эту операцию широко применяемой, либо отказаться от неё. Определены перспективы исследований пациентов после ТДПЭ, которые позволят улучшить выживаемость в послеоперационном периоде, уменьшат осложнения и повысят качество жизни пациентов. Длительность жизни пациентов после ТДПЭ в отдалённом периоде определяется агрессивностью течения основного заболевания и компенсацией метаболических расстройств апанкреатического состояния, а также организацией патронажа пациентов специалистами, комплаентностью самих пациентов.

Многие вопросы тактики ведения пациентов в периоперационном периоде не находят отражения в законодательной базе. Анализ современного ведения пациентов в периоперационном периоде после резекций ПЖ дает возможность выявить направления исследований, которые позволяют улучшить выживание пациентов после операции и уменьшат число послеоперационных осложнений. Эти вопросы требуют срочного решения.

ГЛАВА 2

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ
ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 446 человек, из них 396 пациентов, находившихся на обследовании и лечении в абдоминальном отделе ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России с 2000 года по 2014 год, и 50 добровольцев контрольной группы. Проводилось изучение углеводного обмена до операции, на протяжении 12 суток после операции и в отдалённом послеоперационном периоде (до 1 года) с последующим сравнительным анализом. Обследовано 8 групп пациентов, включающих от 32 до 70 пациентов.

Было сформировано 8 групп - принцип деления на группы по нозологиям и видам резекций ПЖ: 1 группа - ХП/ ДР, 2 группа - ХП/ ППДР, 3 группа - Рак ПЖ/ДР, 4 группа - Рак ПЖ/ППДР, 5 группа - Рак ПЖ/ГПДР, 6 группа- Рак БСДК/ППДР, 7 группа - серозные и муцинозные цистаденомы/ДР, 8 группа – ТППЭ. Все дистальные резекции были выполнены в объёме 50% ПЖ.

Основные группы - 1, 2 - (ХП/ДР; ХП/ППДР), 3, 4 - (Рак ПЖ/ДР; Рак ПЖ/ППДР), 8 группа - пациенты, у которых предпринята ТДПЭ. Группы сравнения - 5, 6 - проксимальные резекции (Рак ПЖ/ГПДР и Рак БСДК/ППДР) при раке ПЖ и БСДК, 7 группа - дистальные резекции при серозных и муцинозных цистаденомах.

Первая группа (51 пациент) - исследование проведено у 51 больного с осложнённым хроническим панкреатитом до и после дистальных резекций (ДР) поджелудочной железы в объёме 50 %. Возраст пациентов составил $41,2 \pm 7,9$ лет, из них мужчин – 41, женщин – 10. Индекс массы тела (ИМТ) соответствовал $23,7 \pm 3,4$ кг/м². Диагноз «хронический панкреатит» был поставлен по клиническим данным и подтверждён инструментальными методами исследования (УЗИ

абдоминального отдела, данными компьютерно - томографического исследования, а также последующим патогистологическим исследованием операционного материала).

Пациенты предъявляли жалобы на боли в верхней половине живота с иррадиацией в спину, тошноту, рвоту.

Вторую группу составили 70 пациентов с ХП, которым выполнена пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция (ППДР). Возраст пациентов составил в среднем $42,9 \pm 1,15$ года, мужчин было 64 (91,43%), женщин – 6 (8,54 %). Индекс массы тела был $22,2 \pm 0,54$ кг/м² (норма 18,5 – 24,9 кг/м²).

Пациенты предъявляли жалобы на боли в верхней половине живота, отрыжку воздухом, съеденной пищей, тошноту, рвоту, отвращение к жирной пище, метеоризм, прогрессирующее похудание, нарастающую слабость, поносы, сухость во рту, полиурию, жажду.

В третью группу вошли 32 пациента с раком поджелудочной железы, которым произведена дистальная резекция ПЖ в объеме 50 %. Возраст пациентов составил $56,7 \pm 11,7$ лет, из них мужчин 5, женщин - 27. Индекс массы тела соответствовал $25,0 \pm 4,1$ кг/м².

Пациенты предъявляли жалобы на боли в области эпигастрия с иррадиацией в спину, выраженное похудание на 15-20 кг, повышение уровня глюкозы крови, повышение температуры.

По результатам исследования (описание препаратов и патологогистологический диагноз) операционного материала у пациентов обследуемой группы встречались следующие виды рака поджелудочной железы:

- высокодифференцированная аденокарцинома – 11 человек;
- низкодифференцированная аденокарцинома – 3 человека;
- муцинозная цистаденокарцинома – 15 человек;
- плоскоклеточный рак – 1 человек;
- пролиферирующая цистаденома с признаками малигнизации- 2 человека

Четвёртая группа состояла из 52 пациентов, страдающих раком головки ПЖ, которым была произведена ППДР. По данным морфологического исследования аденокарцинома различной степени дифференцировки была у 46 больных, муцинозная цистаденокарцинома у 2 пациентов, папиллярно-муцинозная карцинома - у 2-х, солидно-псевдопапиллярная карцинома у 1 пациента, ацинарно-клеточный рак у 1 больного. Возраст пациентов в среднем составил $58,1 \pm 1,3$ года, мужчин было 33 (63,5%), женщин – 19 (36,5%). Индекс массы тела соответствовал $24,1 \pm 0,5$ кг/м² (норма 18,5 -24,9 кг/м²).

Пациенты предъявляли жалобы на дискомфорт и тяжесть в верхних отделах живота, боли в эпигастральной области, прогрессирующее похудание, общую слабость, потерю аппетита, диспептические явления (анорексия, рвота, тошнота, отрыжка), субфебрильную температуру, развитие сахарного диабета, механической желтухи.

В пятой группе обследованы 63 пациента, страдавшие раком головки ПЖ, которым произведена гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) ПЖ. Мужчин было 35 (55,6%), женщин- 28 (44,4%). Возраст пациентов составил $55,8 \pm 2,7$ лет (31-76 лет). Индекс массы тела составил $23,8 \pm 1,1$ кг/м².

По данным морфологического исследования низко дифференцированную аденокарциному имели 8 пациентов, умеренно дифференцированную аденокарциному -39 больных, высокодифференцированную аденокарциному-5 больных, нейроэндокринный рак -1 пациент, солидно - псевдопапиллярный рак – 2 пациента, муцинозную цистаденокарциному – 6 пациентов, скирр - 2 пациента.

Пациенты предъявляли жалобы на дискомфорт и тяжесть в верхних отделах живота, боли в эпигастральной области, прогрессирующее похудание, общую слабость, потерю аппетита, диспептические явления (анорексия, рвота, тошнота, отрыжка), субфебрильную температуру, развитие сахарного диабета.

Шестая группа включала 56 пациентов, страдавших раком Большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК), которым была выполнена ППДР. Возраст пациентов в среднем составил $58 \pm 0,8$ (32 - 74) года, мужчин – 25 (44,6

%), женщин – 31 (55,4 %). Индекс массы тела соответствовал $25,8 \pm 0,04$ ($17,6 - 33,75$) $\text{кг}/\text{м}^2$ (норма $18,5 - 24,9$ $\text{кг}/\text{м}^2$). По данным морфологического исследования аденокарцинома различной степени дифференцировки была у всех 56 больных: из них низкодифференцированная у 8, умеренно дифференцированная у 26, у 18 высокодифференцированная аденокарцинома. У четырёх больных был выявлен диморфный рак: у двух – скirr и высоко дифференцированная аденокарцинома, у одного плоскоклеточный ороговевающий рак и умереннодифференцированная аденокарцинома, у одного перстневидноклеточный рак и низкодифференцированная аденокарцинома.

Пациенты предъявляли жалобы на боли в верхней половине живота, нарастание слабости, похудание на 5 - 6 кг за 3 - 6 месяцев, механическую желтуху: пожелтение склер, кожи, кожный зуд, потемнение мочи, боли в правом подреберье, тяжесть в эпигастрии, боли в животе, изжогу.

В седьмую группу вошли 32 пациента с серозными и муцинозными Цистаденомами, которым произведена дистальная резекция ПЖ в объёме 50%. Возраст пациентов составил $44,17 \pm 12,6$ года. Мужчин было- 2(6%), женщин – 30(94%). Индекс массы тела (ИМТ) в среднем составил $26,3 \pm 5.1$ $\text{кг}/\text{м}^2$. По данным гистологического исследования у 20 пациентов выявлена серозная цистаденома, у 12- муцинозная.

Часто бессимптомное течение.

Восьмую группу составили пациенты (n=40) после тотальной дуоденопакреатэктомии. Обследовано 40 пациентов с 2007 года по 2014 год, которым была проведена в этот период ТДПЭ. У 30 пациентов была предпринята плановая ТДПЭ (мужчин-13, женщин-17), у 10 – экстренная операция (мужчин-7, женщин- 3). Средний возраст пациентов составил при плановой операции $56,96 \pm 12,97$ (26 -75) года, при экстренной операции $60 \pm 13,2$ (43-76) года. Индекс массы тела (ИМТ) составил при плановой операции $26,01 \pm 5,78$ (19,94 - 37,9) $\text{кг}/\text{м}^2$, при экстренной операции – $25,92 \pm 5,78$ (19,59 -32,95) $\text{кг}/\text{м}^2$, средний в группе $25,98 \pm 5,48$ ($\text{кг}/\text{м}^2$) (норма $18,5 - 29,9$ $\text{кг}/\text{м}^2$). Возраст от 26 до 74 лет (в среднем $55,7 \pm 13,4$ года).

Гистохимические исследования у пациентов при плановых операциях (ТДПЭ, 30): умеренно дифференцированная аденокарцинома - 17, низко дифференцированная аденокарцинома-2, высоко дифференцированная аденокарцинома - 2, серозная цистаденома с тотальным поражением ПЖ-1, множественные нейроэндокринные карциномы ПЖ (в структуре МЭН-1) - 4, органический гиперинсулинизм -1, внутрипротоковая папиллярно - муцинозная карцинома главного панкреатического протока -2, метастаз рака почки -1.

При экстренных операциях (ТДПЭ, 10 пациентов) - умеренно дифференцированная аденокарцинома ПЖ – 5 человек, рак терминального отдела холедоха - 2, умеренно дифференцированная аденокарцинома сосочка 12-перстной кишки - 1, слизеобразующая аденокарцинома Большого сосочка двенадцатиперстной кишки - 1, внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль ПЖ - 1.

Контрольную группу составили 50 практически здоровых добровольцев, давших согласие на проведение перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ). 10 добровольцам из контрольной группы дополнительно был проведен внутривенный тест толерантности к глюкозе (в/в ТТГ). Контрольную группу пациентов составили 26 мужчин и 24 женщины, возраст которых $43,5 \pm 0,7$ лет, ИМТ = $25,4 \pm 0,6$ кг/м². Показатели глюкозы крови у добровольцев в контрольной группе при проведении нагрузочного теста ПТТГ не имели отклонений от нормальных значений (ВОЗ, 1999 г.).

Характеристика групп пациентов

Таблица 1

№	Нозология и вид операции	Показатель				
		Мужчины	Женщины n	Возраст (годы)	Индекс массы тела (кг /м ²)	Число пациентов всего (446 чел.) n
1	ХП и ДР	41	10	$41,2 \pm 7,9$	$23,7 \pm 3,4$	51

2	ХП и ППДР	64	6	42,9 ±1,15	22,2±0,54	70
3	Рак ПЖ и ДР	5	27	56,7 ±11,7	25,0 ± 4,1	32
4	Рак ПЖ и ППДР	33	19	58,1 ± 1,3	24,1 ± 0,5	52
5	Рак ПЖ и ГПДР	35	28	55,8 ± 2,7	23,8 ± 1,1	63
6	Рак БСДК и ППДР	25	31	58 ± 0,8	25,8 ± 0,4	56
7	Муцинозные и серозные цистаденомы и ДР ПЖ	2	30	44,17±12,7	26,3 ± 5,1	32
8	ТДПЭ	25	15	62,7 ± 5,4	24,5 ± 0,7	40
9	Контрольная группа	26	24	43,5 ±1,7	25,4±0,6	50

ИМТ – индекс массы тела (норма 18,5 – 24,9 кг/м²)

Виды резекций: дистальная резекция в объёме 50%, гастропанкреатодуоденальная резекция, пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция, тотальная дуоденопанкреатэктомия.

Дистальная резекция ПЖ: практически линия пересечения проходит обычно либо по перешейку ПЖ, когда удаляют всё тело и хвост её, либо на 3-4 см дистальнее, при этом разрез проходит через проксимальную часть тела железы - такой объём резекции может быть условно обозначен как гемипанкреатэктомия. По оценке L.R.Rossi, если в ходе дистальной резекции ПЖ, её пересекают в области перешейка над верхней брыжеечной веной, то при этом удаляется 50-60% от всей массы ПЖ [325].

Выполнение панкреатодуоденальной резекции (ПДР) предусматривает удаление комплекса органов, включающих головку ПЖ, всю двенадцатиперстную кишку или большую её часть, в большинстве случаев антральный отдел желудка,

дистальную часть общего желчного протока. За этим следует восстановление проходимости желудочно-кишечного тракта, оттока желчи, и панкреатического секрета в кишечник. Реконструктивный этап включает в себя наложение билиодигестивного, панкреатоеюно - и гастроеюноанастомы.

При удалении антрального отдела желудка - операция носит название гастропанкреатодуоденальная резекция ПЖ (ГПДР). Пилоросохраняющая ПДР (ППДР) резекция ПЖ – технически ПДР с сохранением желудка и привратника.

Показанием к хирургическому лечению при ХП являются: выраженный болевой синдром, внутри - и внепанкреатические осложнения, подозрение на рак ПЖ. Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) при ХП выполняется при преимущественном поражении головки ПЖ с поражением общего желчного протока и двенадцатиперстной кишки.

Техника ТДПЭ включает этапы ПДР и дистальной резекции поджелудочной железы. В связи с техникой проведения ТДПЭ объём резекции желудка при ТДПЭ обычно достигает от $2/3$ до $3/4$, превышая таковой при ПДР[11]. После ТДПЭ накладываются два анастомоза - билиодигестивный и желудочно - кишечный.

Методы исследования и анализируемые показатели

Проводилась оценка состояния углеводного обмена до операции и после в отдалённом периоде по критериям (ВОЗ, 1999-2015) года: норма, нарушенная гликемия натощак (НГН), нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), сахарный диабет (СД).

Критерии диагностики сахарного диабета (СД)

Таблица 2

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
НОРМА		
Натошак	$< 5,6$	$< 6,1$
и через 2 часа после ПГТТ	$< 7,8$	$< 7,8$
Сахарный диабет		
Натошак	$\geq 6,1$	$\geq 7,0$
или через 2 часа после ПГТТ	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
или случайное определение	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натошак (если определяется)	$< 6,1$	$< 7,0$
и через 2 часа после ПТТГ	$\geq 7,8$ и $< 11,1$	$\geq 7,8$ и $< 11,1$
Нарушенная гликемия натощак		
Натошак	$\geq 5,6$ и $< 6,1$	$\geq 6,1$ и $< 7,0$
и через 2 часа (если определяется)	$< 7,8$	$< 7,8$

Концентрацию глюкозы плазмы (ммоль/л) стационарным больным определяли в центральной лаборатории института гексокиназным методом в плазме крови на приборе PLab650 фирмы «Instrumentation Laboratory». В экспресс-лаборатории института, обслуживающей круглосуточно пациентов в отделении реанимации, определяли уровень глюкозы плазмы прибором Stat Strip Express, США.

C - пептид в сыворотке крови (0,78-5,19 нг/мл) в ходе внутривенного теста (ТТГ) определяли на анализаторе Architect; i1000sr фирмы «Abbott», США.

Определение кетоновых тел (ацетоуксусной кислоты, ацетон) в общем анализе мочи проводили с помощью тест – полосок KetoPHAN®, фирмы Pliva-Lachema (Чехия).

До операции и в отдалённом послеоперационном периоде (при выписке из стационара или спустя 1-3 месяца после операции) пациентам семи групп после резекций ПЖ проводили пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) с определением показателей глюкозы капиллярной крови по стандартной схеме: взятие крови осуществляли до нагрузки – «нулевая точка» – спустя 120 минут после перорального приёма раствора глюкозы (75 г глюкозы в 300 мл воды). Взятие капиллярной крови для определения глюкозы (гликемический профиль) в раннем послеоперационном периоде в хирургическом отделении проводили по следующему графику: 6 час, 9 час, 13 час, 18 час, 22 час.

Определение гликированного гемоглобина (HbA1c) производили на автоматическом анализаторе – рефлектметре Nycocard Reader II производства фирмы Axis-Shield (Норвегия) (4,5-6,3%).

Исследования выполнялись в клинико-диагностическом отделе института.

Выбор индивидуальных целей лечения зависел от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжёлых осложнений и риска тяжёлой гипогликемии. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c представлен в таблице 3.

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c

Таблица 3

	Возраст		
	молодой	средний	Пожилой и/или ОПЖ <5 лет
Нет тяжёлых макрососудистых осложнений и/или риска тяжёлой гипогликемии	<6,5%	<7,0%	<7,5%
Есть тяжёлые макрососудистые осложнения и/или риск тяжёлой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%

ОПЖ - ожидаемая продолжительность жизни

В связи с введением индивидуализированных целей терапии понятия компенсации, субкомпенсации и декомпенсации в формулировке диагноза у взрослых пациентов нецелесообразно.

Данным целевым уровням HbA1c будут соответствовать следующие целевые значения пре - и постпрандиального уровня глюкозы плазмы* (таблица 4).

*Соответствие целевых уровней HbA1c целевым значениям пре - и постпрандиальным уровням глюкозы плазмы**

Таблица 4

HbA1c, % ***	Глюкоза плазмы натощак / перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 часа после еды, ммоль/л
< 6,5	< 6,5	< 8,0
< 7,0	< 7,0	< 9,0
< 7,5	< 7,5	< 10,0
< 8,0	< 8,0	< 11,0

* Данные целевые значения не относятся к детям и подросткам, беременным женщинам.

** основными критериями риска тяжёлой гипогликемии являются: тяжёлая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП С3 и выше, деменция.

*** Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: до 6 %.

Степень компенсации сахарного диабета оценивалась по критериям ВОЗ 2013 года (таблица 5).

*Степень компенсации сахарного диабета
(по критериям ВОЗ 2013 года)*

Таблица 5

Показатели		Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
HbA1c (%) **		< 7,0	7,0 – 7,5	> 7,5
Глюкоза плазмы, ммоль/л (мг%)	Натощак / перед едой	< 6,5 (< 117)	6,5 – 7,5 (117 – 135)	> 7,5 (> 135)
	Через 2 часа после еды	< 8,0 (< 144)	8,0 – 10,0 (144 – 180)	> 10,0 (> 180)

* Данные целевые значения не относятся к детям и подросткам, беременным женщинам, пожилым людям с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет.

** Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: 4 – 6 %

Тяжесть СД определяется наличием осложнений, характеристика, которых, указана в диагнозе. В алгоритмах специализированной помощи больным СД 2014 - 2015 года степень тяжести заболевания не используется в классификации СД, но в нашей работе мы использовали прежнюю классификацию в связи с необходимостью разделения групп по состоянию углеводного обмена до операции и в отдалённом послеоперационном периоде. Так как осложнения, обусловленные СД, за короткий периоперационный период не менялись у пациентов после резекций ПЖ, но возникла необходимость фиксации произошедших изменений углеводного обмена, нами была использована (для обозначения различий течения СД до и после операции) применявшаяся ранее классификация по степени тяжести СД (табл. 6) [4].

Определение тяжести сахарного диабета

Таблица 6

Сахарный диабет легкого течения	<ul style="list-style-type: none"> • СД 2 типа на диетотерапии без микро - и макрососудистых осложнений
Сахарный диабет средней тяжести	<ul style="list-style-type: none"> • СД 2 типа на медикаментозной сахароснижающей терапии • СД 1 и 2 типа с осложнениями: - диабетическая ретинопатия, непролиферативная стадия (ДР 1)
Сахарный диабет тяжелого течения	<ul style="list-style-type: none"> • Лабильное течение СД • СД 1 и 2 типа с осложнениями • Диабетическая ретинопатия, препролиферативная или пролиферативная стадия (ДР 2-3) • Диабетическая нефропатия, стадия протеинурии или хронической почечной недостаточности • Автономная полинейропатия • Макроангиопатии:

В семи (7) группах пациентов в раннем периоперационном периоде (1-3- 5 сутки после операции) в отделении интенсивной терапии) ретроспективно фиксировали ниже перечисленные показатели: гликемический профиль (глюкоза крови в 6 часов, 12 часов, 18 часов, 24 часа), кратность и доза инъекций инсулина, с целью выявления показателей углеводного обмена раннего послеоперационного периода, соответствующих нарушению углеводного обмена в отдалённом послеоперационном периоде.

На основании данных гликемического профиля в течение 1-3-5 суток после операции у пациентов в отделении реанимации, был сформирован новый показатель, который мы назвали «средний уровень глюкозы плазмы в отделении интенсивной терапии» - средний уровень ГП ОИТ. Он равен среднему значению данных глюкозы плазмы, измеренных по протоколу отделения реанимации (в 6 часов, 12 часов, 18 часов, 24 часа) центральной лабораторией обученным

лаборантом в течение времени нахождения пациента в реанимации в ммоль/л. Далее мы будем именовать его «средний уровень ГП ОИТ».

По данным комплексной оценки состояния углеводного обмена в раннем и отдалённом послеоперационном периоде пациенты всех 7 групп обследования были разбиты на группы: 1 группа А (норма / норма) - у которых как до, так и после операции показатели глюкозы крови оставались в пределах нормы; 2 группа В - (норма/НТГ) пациенты, у которых до операции показатели глюкозы крови были в пределах нормы, а после операции диагностирована нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ); 3 группа С – (норма/СД), пациенты, у которых до операции показатели глюкозы крови были в пределах нормы, а после операции диагностирован сахарный диабет (СД), 4 группа D- (СД/СД) - пациенты, которые как до операции, так и после операции имели сахарный диабет. 5 группа E– (НГН/НГН), у которых как до, так и после операции была диагностирована нарушенная гликемия натощак, 6 группа F- (НГН/НТГ) - пациенты, у которых до операции была диагностирована нарушенная гликемия натощак (НГН), а после операции диагностирована нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ).

Ретроспективно исследуемые показатели углеводного обмена в ОР у пациентов после резекций ПЖ у пациентов после оценки состояния углеводного обмена до и после операции

Таблица 7

Группы пациентов после оценки состояния углеводного обмена до/после операции			Показатели углеводного обмена в реанимации в раннем послеоперационном периоде
1	А	Норма/норма	<ul style="list-style-type: none"> • Средний уровень ГП ОИТ (ммоль/л) • Ацетон в общем анализе мочи (ммоль/л) • доза инсулина короткого действия (Ед/сут)
2	В	Норма/НТГ	
3	С	Норма/СД	
4	Д	СД/СД	

5	E	НГН/НГН	• кратность введения инсулина
6	F	НГН/НТГ	

НГН – нарушенная гликемия натощак

НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе

СД – сахарный диабет

В дальнейшем мы использовали средний уровень ГП ОИТ в качестве показателя углеводного обмена в ОИТ.

Изучено распределение среднего уровня ГП ОИТ в зависимости от диагноза и группы наблюдения, в которых была выполнена проверка связи между качественными признаками по критерию χ^2 ($p < 0,05$). Средние уровни ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде были распределены на 4 группы: глюкоза плазмы < 6 ; $6 - 7,9$; $8 - 8,9$; $9 \leq$ ммоль/л.

Для более подробного изучения распределения среднего уровня ГП ОИТ данные были разделены на градации: до 8 ммоль/л и 8 и выше ммоль/л.

Средний уровень ГП ОИТ пациентов был сопоставлен с развитием осложнений 1- 2, 3 - 4 степени по Dindo-Clavien в ближайшем послеоперационном периоде, с состоянием углеводного обмена до и после операции (А, В, С и D); и с развитием гнойных и негнойных осложнений.

Проведено прогнозирование развития нарушений углеводного обмена по среднему уровню ГП ОИТ в группе с нормальным углеводным обменом до операции.

Проведено прогнозирование развития нарушений углеводного обмена в отдалённом послеоперационном периоде по среднему уровню ГП ОИТ независимо от диагноза и вида операции.

Для изучения влияния среднего уровня ГП ОИТ на развитие ближайших послеоперационных осложнений, ретроспективно у наших пациентов были исследованы осложнения с позиций классификации по Dindo-Clavien.

Оценка ранних осложнений после проксимальных и дистальных резекций ПЖ проводилась с позиций классификации Clavien - Dindo (1992).

I степень - любые отклонения от нормы в послеоперационном периоде, которые не требуют хирургического, эндоскопического и радиологического вмешательства. Проводилась только консервативная терапия - противорвотные средства, жаропонижающие, анальгезирующие и мочегонные средства, введение электролитов, физиотерапия, а также лечение раневой инфекции, развившейся в стационаре.

II степень - включала в себя осложнения, требующие расширения объёма медикаментозной терапии, помимо средств, указанных при осложнениях I степени, а также переливание крови и парентерального питания.

III степень – осложнения, требующие оперативного, эндоскопического или радиологического вмешательства. Они подразделяются:

III а - вмешательства, выполняемые без общей анестезии

III б - вмешательства, выполняемые под общей анестезией

IV степень - опасные для жизни осложнения, требующие пребывания пациента в отделении интенсивной терапии. Они подразделяются:

IV а - недостаточность функции 1 органа, включая диализ;

IV б - полиорганная недостаточность

V- летальный исход

Осложнения 1-2 степени по Clavien - Dindo (1992) не требовали повторных вмешательств, осложнения 3-4 требовали повторных хирургических вмешательств.

Кодирование характера осложнений:

В приложении, в таблицах первичного материала по осложнениям, графа «0» - обозначала отсутствие осложнений, т. е. осложнений не было

«1» - осложнения негнойного характера

«2» - осложнения гнойного характера.

Проведено ретроспективное исследование осложнений проведено у 329 больных из 7 подгрупп: группа Рак ПЖ/ППДР-52 пациента, Рак БСДК/ППДР - 56 пациентов, Рак ПЖ/ДР - 32 пациента, ХП/ППДР - у 64 из 70 пациентов (нет данных 6 пациентов), серозные и муцинозные цистаденомы/ДР- 32 пациента,

ХП/ДР -51 пациент, Рак ПЖ/ГПДР - у 42 из 63 пациентов (нет данных 21 пациента). В это исследование было включено 329 пациентов из 356 в связи наличием в архиве этих историй на момент исследования.

Пациенты с осложнениями из групп, классифицированных по нозологиям, видам операций и по состоянию нарушений углеводного обмена - группы А, В, С и D

Таблица 8

Заболевание, вид операции	Группы по состоянию углеводного обмена						
	Число пациентов в подгруппе n		А	В		С	Д
ХП/ППДР	общ	70	33	10		8	19
	осл	64	33	7		7	17
ХП/ДР	общ	51	17	6		14	14
	осл	51	17	6		14	14
Цистаденомы / ДР	общ	32	12	6		7	7
	осл	32	12	6		7	7
Рак ПЖ/ППДР	общ	52	20	F=НГН/НТГ 9	В 0	4	19
	осл	52	20	F=НГН/НТГ 9	В 0	4	19
Рак ПЖ/ГПДР	общ	63	32	7		7	17
	осл	42	23	0		6	13
Рак ПЖ/ДР	общ	32	8	3		11	10
	осл	32	8	3		11	10
Рак БСДК/ППДР	общ	56	31	E=НГН/НГН 4	В 4	7	10
	осл	56	31	E=НГН/НГН 4	В 4	7	10

Всего	общ	356	153	B- 36+ E-4+ F9 =49	58	96
	осл	329	144	B-26+ E4+ F9 =39	56	90

Примечание: в группу В при посчёте осложнений Рак ПЖ/ППДР вошли 9 пациентов группы F- НГН/НТГ, в группу В Рак БСДК/ППДР вошли 4 пациента группы E - НГН/НГН;

Общ - общее число пациентов;

Осл - число пациентов из общего числа пациентов группы, у которых проведено исследование на наличие осложнений.

Номер выявленного осложнения (1-53) присваивался в порядке обнаружения осложнения в истории болезни и вносился в графу «№ уточнение диагноза осложнений» в таблицы осложнений.

Проведено ретроспективное исследование, включающее 329 пациентов (из общего числа пациентов после проксимальных и дистальных резекций ПЖ, равного 356), с целью изучения влияния среднего уровня ГП ОИТ на развитие гнойных и негнойных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде, а также с целью выявления группы пациентов с наибольшим риском развития гнойных осложнений.

Статистический анализ проведен в отделении информационного обеспечения клинической работы ФГБУ «Институт Хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России кандидатом физ. - мат. наук Курочкиной А.И. с помощью пакета программ для статистического анализа данных “Statistica” for Windows, Copyright©by Stat Soft, 1994 (лицензионный). В зависимости от вида шкалы измерения показателей (качественная, порядковая, номинальная) применялись разделы пакета, реализующие следующие методы:

Описательная статистика: объём выборки, среднее, стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего, минимальное и максимальное значение.

Абсолютные (наблюдаемые и ожидаемые) частоты.

Сравнение относительных частот в двух группах и проверка гипотезы об отсутствии различий.

Проверка гипотезы об отсутствии различий между независимыми группами:

t - критерий Стьюдента.

Проверка гипотезы о наличии статистической взаимосвязи между двумя признаками – анализ таблиц сопряжённости (критерий Пирсона и МП-хи-квадрат).

В биомедицинских исследованиях уровень значимости различий $p < 0,05$ считался достоверным.

С помощью этих методов было проведено исследование связи среднего уровня ГП ОИТ с состоянием углеводного обмена до и после операции, развитием ближайших послеоперационных осложнений гнойного и негнойного характера, осложнений по Clavien – Dindo, диагнозом и видом операции.

Методы статистической обработки проверены и одобрены профессором Королёвым Виктором Юрьевичем, зав. кафедрой математической статистики факультета вычислительной математики и кибернетики МГУ им М.В. Ломоносова.

У 57 из 356 пациентов, обследованных по выше описаному методу после проксимальных и дистальных резекций ПЖ в отдалённом периоде проведен в/в ТТГ для изучения характера выброса инсулина (по уровню С - пептида) в ходе теста и оценки первой и второй фазы секреции инсулина. Аналогичные исследования были проведены у 10 добровольцев из группы нормы.

До момента проведения в/в ТТГ после операции, у пациентов было комплексно верифицировано состояние углеводного обмена, включая проведение ПТТГ. Было проведено исследование уровня С-пептида и глюкозы в точках: 0, 3, 5, 10, 60 (минут) в ходе внутривенного ТТГ.

При исследовании использовали периферические вены двух верхних конечностей. При наличии функционирующей центральной вены, взятие крови осуществляли из центральной и периферической вены. После взятия крови натошак для определения С-пептида и уровня глюкозы крови испытуемому внутривенно вводили 40% раствор глюкозы из расчёта 0,5 г/кг массы тела в течение 5 мин.

После введения глюкозы взятие крови осуществляли через 3, 5, 10 минут и 60 минут для определения С-пептида и глюкозы крови. В дальнейшем каждые 10

минут в течение 1 часа определяли глюкозу крови. Результаты откладывали в полулогарифмической системе координат: зависимость десятичного логарифма содержания глюкозы (ось ординат) от времени - (мин) после инъекции (ось абсцисс). Определяли время, необходимое для снижения глюкозы крови вдвое, определённого через 10 минут после вливания ($T_{1/2}$) и рассчитывали коэффициент ассимиляции глюкозы K : $K=70/T_{1/2}$. K показывает, на сколько процентов падает содержание глюкозы крови за 1 мин. В норме значение « K » равно или выше 1,2 - 1,3, при диабете - около 1,0. Среднее значение для здоровых лиц составляет примерно 1,72% за минуту. Эта величина с возрастом уменьшается, но остаётся 1,3%. У больных СД она почти всегда превышает 1% за минуту.

$K < 1,0$ - диабетический

$K=1,0-1,2$ сомнительный

$K=1,2-2,2$ - нормальный

$K > 2,2$ повышенная толерантность к глюкозе

K - процентная константа элиминации

Важно отметить, что С-пептид является продуктом превращения проинсулина в инсулин, секретруется в эквимолярных концентрациях с последним. Исследование С- пептида с целью изучения секреции инсулина β - клетками ПЖ является общепринятым, как у здоровых людей, так и у пациентов с СД, получающих экзогенный инсулин. А. Kitabchi и соавт. утверждают, что период полужизни инсулина составляет 4,3 - 4,8 мин; период полужизни С-пептида составляет от 11 до 33,5 мин [211]. Относительно большие концентрации С-пептида по сравнению с инсулином в плазме здорового человека объясняются более медленным метаболическим клиренсом первого [326]. В настоящее время никакого особого биологического действия С-пептида в организме не обнаружено.

Проведен статистический анализ данных глюкозы крови и показателей С-пептида, полученных в ходе внутривенного теста с помощью пакета программ, описанных выше.

В двух группах наблюдения после ТДПЭ была исследована связь осложнений в раннем послеоперационном периоде и протокол ведения пациентов в этом же периоде (уровень гликемии, внутривенное или парентеральное введение инсулина, наличие и гипо- и гипергликемии, ацетонурии в моче, характер мониторинга глюкозы).

Проведен анализ (число и вид) осложнений в раннем послеоперационном периоде после плановых операций и экстренных операций.

У 20 пациентов после ТДПЭ (у 16 пациентов после плановой ТДПЭ и у 4 после экстренной операции) в раннем послеоперационном периоде было проведено непрерывное мониторирование уровня глюкозы с помощью прибора Guardian Real Time (Medtronic).

Остальные 20 пациентов из 40 (14 пациентов после плановой ТДПЭ и 6 пациентов после экстренной ТДПЭ) были проведены без мониторинга устройством «Guardian Real Time» Medtronic. Целевой диапазон гликемии в обеих группах был 6 -10 ммоль/л.

Группу I после ТДПЭ (16 человек) составили пациенты, которым в отделении реанимации в первые сутки после операции подключали внутривенное введение инсулина и парентеральное питание. 11 больным из 16 пациентов параллельно проводили мониторинг уровня глюкозы крови прибором Guardian Real Time (Medtronic), 5 пациентам группы I мониторинг не проводили – был осуществлён ежечасный контроль гликемии с коррекцией скорости подачи инсулина.

В группу II после ТДПЭ включены 14 пациентов, которым в первые сутки после операции инсулин короткого действия вводили подкожно при уровне гликемии выше 10 ммоль/л, во вторые сутки начинали внутривенное введение инсулина и одновременно подключали парентеральное питание. 5 пациентов группы II (из 14 пациентов) проведены с подключением прибора Guardian Real Time (Medtronic), 9 пациентов - без него. Оценивалась суммарная доза инсулина за сутки, наличие осложнений, число пациентов с гипогликемией и с гипергликемией, кетоз в общем анализе мочи.

Мониторирование уровня глюкозы прибором Guardian Real Time (Medtronic) требует постоянного присутствия врача – оператора. Проведено непрерывное многосуточное (от 6 до 18 суток непрерывно) мониторирование уровня глюкозы крови в раннем и отдалённом послеоперационном периоде с целью выявления особенностей течения раннего и отдаленного послеоперационного периода, и коррекции выявленных нарушений углеводного обмена.

 <p>Монитор отображает постоянные измерения глюкозы сенсором, предупреждает о нахождении уровня глюкозы вне заданного диапазона и визуализирует ретроспективные данные.</p>	 <p>Сенсор глюкозы размещается подкожно, где производит измерения уровня глюкозы в интерстициальной жидкости.</p>	 <p>MiniLink™ РЕАЛ-ТАЙМ трансмиттер подсоединяется с сенсором глюкозы и радиочастотным способом передает данные на ваш монитор каждые 5 минут.</p>
 <p>MiniLink™ зарядная камера служит для зарядки трансмиттера</p>	 <p>Средство для введения Sensertor® используется для введения сенсора глюкозы</p>	 <p>Medtronic CareLink® Персональное Программное обеспечение он -лайн - система, предназначенная для изучения профилей глюкозы, тенденций и статистики.</p>

Рисунок 1

Устройство непрерывного суточного мониторирования Guardian Real Time (Medtronic)

Эта система состоит из монитора, передатчика Medtronic MiniLink ТМ, сенсора, ComLink ТМ. Передатчик MiniLink посылает информацию на монитор при помощи радиочастоты. Система Guardian Real Time CGM показана к применению для постоянного или периодического мониторинга уровня глюкозы в интерстициальной жидкости подкожно-жировой клетчатки у пациентов с сахарным диабетом с целью улучшения контроля диабета.

Система издаёт сигнал предупреждения в случае, если уровень глюкозы опускается ниже или поднимается выше установленных границ. Показания прибора используются для коррекции терапии. Система отображает уровень глюкозы крови в реальном времени, давая возможность следить за уровнем глюкозы крови и определять уровень снижения и повышения глюкозы крови.

Система сохраняет данные об уровнях глюкозы, давая возможность анализировать их для отслеживания картины их изменения и/ или загружать в компьютер для ретроспективного анализа уровней глюкозы. Применение системы «Guardian Real Time» в раннем послеоперационном периоде позволяет проводить контроль гликемии в жёстких рамках от 6-10 ммоль/л, измеряя сахар крови 6 раз в минуту и показывая результат измерения сахара крови на дисплее в реальном времени.

Пациентам на искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) при внутривенном введении через перфузор инсулина, парентерального питания и инфузионных растворов особенно необходим жёсткий контроль гликемии. Главным ориентиром для решения вопроса о введении инсулина были показатели глюкозы крови, определяемые лабораторией института.

Проведен анализ (число и вид) осложнений в раннем послеоперационном периоде после плановых операций и экстренных операций.

Все используемые аппараты имели разрешение на использование в медицинской практике института.

Пациенты перед проводимыми исследованиями добровольно подписывали информированное согласие на проведение перорального и внутривенного теста толерантности к глюкозе, мониторинг прибором Guardian Real Time.

В приложении к диссертации приведен первичный материал исследований к главе № 5.

ГЛАВА 3

ОСОБЕННОСТИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ ДО И ПОСЛЕ ДИСТАЛЬНЫХ И ПРОКСИМАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1 Особенности диагностики и коррекции нарушений углеводного обмена в периоперационном периоде у пациентов с хроническим панкреатитом при дистальных резекциях поджелудочной железы

При обследовании больных хроническим панкреатитом после дистальных резекций поджелудочной железы выявлено, что до операции из 51 (100%) больного у 37(72%) не было нарушений углеводного обмена. У 14 (28 %) до операции диагностирован СД, обусловленный заболеванием ПЖ, причём 5 (10%) имели лёгкую форму СД, остальные 9 (18%) – заболевание средней тяжести. Все пациенты, имевшие СД средней тяжести, получали инсулинотерапию (таблица 9) в дозе 0,3- 0,8 Ед/ кг в сутки.

*Состояние углеводного обмена у больных ХП
до и после ДР ПЖ*

Таблица 9

Пациенты		Всего	Норма	НТГ	СД всего	Из них	
Группа	Количество					СД л.ф.	СД ср.т.
До операции	n (%)	51 (100%)	37 (72%)	0 (0%)	14 (28%)	5 (10%)	9 (18%)
После операции	n (%)	51 (100%)	17 (33%)	6 (12%)	28 (55%)	8 (16%)	20 (39%)

$p < 0,05$		0,0001	0,01	0,01		
------------	--	--------	------	------	--	--

Примечание:

СД л.ф.- сахарный диабет лёгкой формы, СД ср.т.- сахарный диабет средней тяжести

В нижней строке показан результат сравнения относительных частот до и после операции

Из таблицы 9 следует, что количество больных с СД после операции увеличилось с 28% до 55%. Из 37(72%) больных, у которых был диагностирован нормальный углеводный обмен до операции, после операции у 20 появились нарушения углеводного обмена. Из них у 6 (12%) после операции диагностировано НТГ. У 14 из них после операции был впервые диагностирован СД. 14(28%) пациентов имели СД, как до, так и после операции.

Таким образом, распределение по группам с нарушениями углеводного обмена было следующим (таблица 10).

Распределение пациентов после дистальных резекций ПЖ при ХП по группам, соответствующим состоянию углеводного обмена до/после операции - А, В, С, D

Таблица 10

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Состояние углеводного обмена до и после операции	Число наблюдений	
		n	%
A	Норма/норма	17	33
B	Норма/НТГ	6	12
C	Норма/СД	14	27,5
D	СД/СД	14	27,5
Всего		51	100

Таким образом, мы можем констатировать, что у 17 человек (33%) как до, так и после операции, показатели глюкозы оставались в пределах нормы. Как до,

так и после операции, 14(27,5%) человек имели СД. У 20(39,5%) человек после операции появились нарушения углеводного обмена (табл.10).

В таблице 11 приведены средние значения средних уровней ГП ОИТ (взятие крови производилось по применённому графику); а также средние показатели доз инсулина короткого действия (Ед/сут), и средние показатели кратности введения этих доз в исследуемых группах, используемые для коррекции нарушений углеводного обмена у тех пациентов, у которых были для этого показания.

Характеристика нарушений и коррекции углеводного обмена в отделении реанимации в раннем послеоперационном периоде у больных ХП после ДР ПЖ

Таблица 11

Группы пациентов по состоянию углеводного обмена до и после операции	Показатель					
	Средний уровень ГП ОИТ*****, ммоль/л			Ацетон в общем анализе мочи, ммоль/л	Доза инсулина короткого действия, Ед/сут (M±m)	Кратность введения инсулина (M±m)
	(M±m)	Мин**** ммоль/л	Мак**** ммоль/л			
А норма/норма n= 17	6,78 ± 0,38	3,7	10,3	n = 0	2,12 ± ,29	0,29 ±0,17
В норма/ НТГ n= 6	9,14 ± 0,6	7,12	11,02	n = 0	5,0 ±2,62	0,67 ±0,33
С норма/СД n= 14	9,34±0,53	6,80	13,50	n = 0	6,86±3,47	0,78 ± 0,3
Д СД/СД n= 14	9,7 ± 0,58	7,20	14,50	n = 0	10,43±3,48	1,36 ± 0,4
P<0,05**	(AB), (AC), (AD)				(AD)	(AD)

* M-среднее значение индивидуальных средних уровней ГП ОИТ, m - ошибка среднего

**в нижней строке таблицы указано, между какими группами достоверна разница между средними (p <0,05 по t-критерию Стьюдента) (между группами А и В (AB) имеется достоверная разница (P<0,05), между А и С(AC), между А и D (AD).

***если в нижней строке не указано ничего, то это значит, что не выявлено различий по данному показателю или не проводился статистический анализ.

**** мин - минимальное значение, мах - максимальное значение среднего уровня ГП ОИТ

*****- средний показатель средних уровней ГП ОИТ

В отделении реанимации в раннем послеоперационном периоде для пациентов всех групп были характерны колебания концентрации глюкозы крови в течение суток в пределах от 3,7 до 14,5 ммоль/л, которые сохранялись в ближайшие 1 – 5 суток (таблица 11).

После проведения сравнительного анализа полученных результатов с использованием критерия Стьюдента обнаружено, что в раннем послеоперационном периоде имелись достоверные различия средних значений средних уровней ГП ОИТ ($P < 0,05$) между группами А и В, т. е. между группой с нормальным углеводным обменом до/ после операции и группой, в которой после операции впервые выявлено НТГ; а также между группой А и С, то есть между группой с нормальным углеводным обменом до/ после операции, и группой, в которой у пациентов после операции впервые выявлен СД; а также между группами А и D, то есть группой с нормальным углеводным обменом до/после операции и группой пациентов с диагностированным до операции СД. Выявлено, что в группе А средний уровень ГП ОИТ был достоверно ниже, чем в других группах. При сравнении групп (В, С, D) между собой, достоверных различий не выявлено.

Выявлено достоверное отличие ($P < 0,05$) дозы инсулина короткого действия, вводимого за сутки в отделении реанимации, и кратности его введения в группах А и D, т.е. в группах с нормальным углеводным обменом до/ после операции и с СД, диагностированным до операции (табл. 11).

Склонности к кетоацидозу не отмечалось. Вопрос о введении инсулина решался после каждого определения глюкозы крови в зависимости от её уровня. Повышения глюкозы крови до 8 – 9 ммоль/л купировались самостоятельно. При подъёме глюкозы крови выше 10 ммоль/л

пациентам 1 – 4 раза в сутки вводили подкожно от 4 до 12 Ед инсулина короткого действия³.

Для подробного исследования распределения среднего уровня ГП ОИТ, мы разбили исследуемые показатели на градации: <6 ммоль/л, 6 - 7,9 ммоль/л, 8 - 8,9 и ≤ 9 ммоль/л. Достоверность зависимости этого показателя от принадлежности к группам А - D проверяли по критерию χ^2 . Оказалось, что распределения в группах А, В, С и D различны ($P < 0,01$).

В таблицах 12 и 13 показаны результаты такого исследования.

Распределение среднего уровня ГП ОИТ в зависимости от состояния углеводного обмена до и после операции у пациентов с ХП после ДР ПЖ (проценты по строкам)

Таблица 12

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции		Средний уровень ГП ОИТ*, ммоль/л				Всего n
		до 6	6 - 7,9	8 - 8,9	9 и выше	
А	n	5	8	3	1	17
	%	29,4	47,1	17,6	5,9	
В	n	0	2	0	4	6
	%	0,00	33,3	0,00	66,7	
С	n	0	3	4	7	14
	%	0,00	21,4	28,6	50,0	
D	n	0	4	3	7	14
	%	0,00	28,6	21,4	50,0	

³ В раннем послеоперационном периоде в ОР для оперативной коррекции повышенного уровня глюкозы проводится интенсивная инсулиноterapia препаратами инсулина короткого действия, длительность действия которого до 6 часов.

Всего	5	17	10	19	51
P <0,05**	(AC) (AD)			(AC) (AD)	

* средний показатель средних уровней ГП ОИТ

**Относительные частоты в группе В вычислены по очень малому числу наблюдений, поэтому о достоверных различиях говорить не приходится

В таблице 12 приведены частоты с указанием % по строкам.

Если средний уровень глюкозы ГП ОИТ был ниже 6 ммоль/л, то после операции у пациентов был диагностирован нормальный углеводный обмен (P<0,05).

В группе А средний уровень ГП ОИТ в 76,5% случаев был ниже 8, в группах С и D – в 21,4%, и 28,6% (P <0,05).

В группах С и D средний уровень ГП ОИТ был выше 8 ммоль/л примерно в 70% случаев, а в группе А в 23,5% (P <0,05).

Если средний уровень ГП ОИТ был 9 и выше, то в группе А он появился в 5,9% случаев, в группе С и D - в 50% (P <0,05).

Для полноты картины в таблице 13 даны проценты по столбцам.

Частота встречаемости среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде в зависимости от состояния углеводного обмена до и после операции при ХП после ДР ПЖ (проценты по столбцам)

Таблица 13

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Частота встречаемости n	Средний уровень ГП ОИТ*, ммоль/л				Всего n
		до 6	6 - 7,9	8 - 8,9	9 и выше	
А	n	5	8	3	1	17
Норма/норма	%	100,0	47,06	30,00	5,26	

В Норма/НТГ	n	0	2	0	4	6
	%	0,00	11,76	0,00	21,05	
С Норма/СД	n	0	3	4	7	14
	%	0,00	17,65	40,00	36,84	
D СД/СД	n	0	4	3	7	14
	%	0,00	23,53	30,00	36,84	
Всего	Частота	5	17	10	19	51
P <0,05		(AC)			(AC)	
		(AD)			(AD)	

* средний уровень индивидуальных средних уровней ГП ОИТ

Из таблицы 13 видно, что при среднем уровне ГП ОИТ меньше 6 ммоль/л был диагностирован нормальный углеводный обмен до/ после операции (P <0,05). Если средний уровень ГП ОИТ соответствовал 6 - 7,9 ммоль/л, то с равной вероятностью (45% и 53%) это были пациенты с нормальным и нарушенным углеводным обменом. Если средний уровень ГП ОИТ был 8 - 8,9 ммоль/л, то достоверной разницы в относительных частотах между парами групп не было, в 70% случаев это были пациенты групп С или D, то есть с СД; но при 10 наблюдениях разница между 70% и 30% не достоверна. При среднем уровне ГП ОИТ 9 ммоль/л и выше, было 5,9% пациентов группы А. То есть, пациентов с «нормальным углеводным обменом» при этом среднем уровне ГП ОИТ, скорее всего, не будет; с нарушенным углеводным обменом - 94,1% (P <0,05), причём в 72,6% - это были пациенты с СД (пациенты группы С или D).

В таблице 14 представлены значения среднего уровня ГП ОИТ, разделённые на две градации - до 8 ммоль/л и 8 и выше ммоль/л (проценты по столбцам).

Частота встречаемости среднего уровня ГП ОИТ, разделённого по двум градациям - до 8 ммоль/л и 8 и выше ммоль/л - в группах пациентов при ХП после ДР по состоянию углеводного обмена до/после операции А, В, С, D (проценты по столбцам)

Таблица 14

Группа по состоянию углеводного обмена до и после операции	Частота встречаемости n %	Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л		Всего n
		до 8 ммоль/л	8 ммоль/л и выше	
А	n	13	4	17
	%	59	14	
В	n	2	4	6
	%	9	14	
С	n	3	11	14
	%	14	38	
D	n	4	10	14
	%	18	34	
Всего	частота	22	29	51
P <0,05		(А, В+С+D) (А,С+D)		

Из таблицы 14 видно, что, если средний уровень ГП ОИТ был 8 и выше, то в 86% случаев имелись нарушения углеводного обмена: В, или С, или D (P<0,05), причём в 72% случаев это был СД.

Прогнозирование состояния углеводного обмена (вероятность нормального углеводного обмена и СД) после ДР при ХП по среднему уровню ГП ОИТ после его градации - до 8 ммоль/л и 8 и выше ммоль/л

Таблица 15

Прогноз после операции	Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л, относительная частота (%)	
	до 8 ммоль/л	8 и выше ммоль/л
Число пациентов n	n=22	n=29
Вероятность попадания в группу с сахарным	32	72

диабетом после операции С + D (%)		
Вероятность нормального углеводного обмена после операции - группа А (%)	59	14
P <0,05	P <0,05	P <0,0001

Если средний уровень ГП ОИТ был до 8 ммоль/л, то в 59% случае после операции углеводный обмен был нормальным, если он был 8 ммоль/л и выше, то в послеоперационном периоде в 72% случаев наблюдался СД.

Таким образом, у 28% больных ХП, которым требовалось проведение операции в объёме дистальной резекции ПЖ, до оперативного лечения имелся СД, обусловленный заболеванием ПЖ. При этом после операции в 5,8% случаев произошло утяжеление течения лёгкой формы до средней тяжести. После ДР ПЖ при ХП у 28(55%) пациентов имелся СД.

В отдалённом послеоперационном периоде вдвое увеличилось число больных с СД: соответственно с 72% до 33% уменьшилось число больных с нормальным углеводным обменом. СД был выявлен впервые в 28%.

Средний уровень ГП ОИТ был достоверно ниже в группе А по сравнению с показателями в группах В, С и D.

Средний уровень ГП ОИТ имел прогностическое значение для оценки состояния углеводного обмена в отдалённом послеоперационном периоде.

Распределение среднего уровня ГП ОИТ в группах С и D было одинаковым.

3.2 Особенности диагностики и коррекции нарушений углеводного обмена в периоперационном периоде у пациентов с хроническим панкреатитом при пилоросохраняющих панкреатодуоденальных резекциях

При обследовании больных ХП, у которых была предпринята ППДР, до операции у 51 (73 %) из 70 пациентов нарушений углеводного обмена выявлено не было (табл. 16). Пациенты с нарушенной гликемией натощак (НГН) и

нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) до операции не выявлены. СД был диагностирован до операции у 19 больных (27%); причём у 5 (7%) отмечалась лёгкая форма заболевания, они соблюдали диету № 9 (2000 ккал). У 14 (20%) отмечалась средняя тяжесть заболевания (табл. 16).

Состояние углеводного обмена у больных ХП до и после ППДР ПЖ

Таблица 16

Пациенты		Всего n	Норма	НТГ	СД	СД лёгкой формы	СД средней тяжести
Группа	Количество пациентов						
До операци и	n	70	51	0	19	5	14
	%	(100%)	(73%)	(0%)	(27%)	(7%)	(20%)
После операци и	n	70	33	10	27	9	18
	%	(100%)	(47%)	(14%)	(39%)	(13%)	(26%)
P <0,05			P=0,002	P=0,001			

Примечание: n – количество пациентов

СД л.ф.- сахарный диабет лёгкой формы, СД ср.т.- сахарный диабет средней тяжести

В нижней строке показан результат сравнения относительных частот до и после операции

Из таблицы 16 видно, что после операции количество больных с нормальным углеводным обменом уменьшилось на 18 человек с 73% до 47% (P<0,05), из которых у 10 (14%) (P <0,05) появилось НТГ, у 8(12%) диагностирован СД. Количество больных СД после операции увеличилось до 39% по сравнению с 27% до операции, однако, разница между относительными частотами недостоверна (заметим, что после ДР при ХП увеличение процента больных с СД с 28% до 55% после операции было достоверным).

Длительность заболевания СД у 12 пациентов не превышала года, у 3 не превышала 2-х лет, у 3 длительность СД составила от 3 до 5 лет, один больной страдал СД более 7 лет.

До госпитализации 12 пациентов из 14 со средней тяжестью заболевания получали инсулинотерапию в дозе от 0,15 до 0,76 Ед/кг [0,43 ± 0,007Ед/кг (M±

m)]; 2 пациента получали по месту жительства препараты сульфонилмочевины II генерации. Перед операцией все пациенты переведены на инсулинотерапию с целью подготовки к операции.

В таблице 17 приведены средние уровни ГП ОИТ, средние показатели вводимого инсулина короткого действия (Ед/кг), кратность введения доз применяемого инсулина в исследуемых группах. 2 (2,9%) пациента (один из группы А, один из В группы) имели ацетонурию (в общем анализе мочи определялись кетоновые тела в количестве 1,5 ммоль/л). Склонность к кетоацидозу не отмечена. В отделении реанимации у больных обследуемой группы были выявлены колебания концентрации глюкозы крови от 4,4 до 13 ммоль/л, которые сохранялись в течение 3 – 5 суток (табл. 17).

Сравнительная характеристика нарушений и коррекции углеводного обмена в отделении реанимации в раннем послеоперационном периоде у больных ХП после ППДР

Таблица 17

Группа пациентов по состоянию углеводного обмена до и после операции	Показатель					
	Средний уровень ГП ОИТ *****, ммоль/л			Ацетон в общем анализе мочи, ммоль/л	Доза инсулина короткого действия, Ед/сут (М ± m)	Кратность введения инсулина (М ± m)
	(М±m)	Мин ммоль/л	Мак ммоль/л			
А Норма/ норма n = 33	6,62 ± 0,17	4,5	10,2	n = 1 1,5 ммоль/л	1,51±0,89	0,18± 0,1
В Норма/НТГ n = 10	6,51 ± 0,52	4,4	9,82	n = 1 1,5 ммоль/л	2,4±1,83	0, 3± 0,28
С Норма/ СД	6,95 ± 0,25	6,22	8,42	n = 0	0,75±0,75	0,13±0,13

n = 8						
D СД/СД n = 19	9,52 ± 0,43	6,00	12,75	n= 0	14,31±2,4	2,16±0,28
P< 0,05	(AD) (BD) (CD)				(AD) (BD) (CD)	(AD) (BD) (CD)

*M- среднее значение индивидуальных средних уровней ГП ОИТ, m-ошибка среднего

** в нижней строке указано, что в группах в скобках средние значения достоверно различны- достоверная разница P <0,05 между группами А и D (AD), В и D (BD), (С и D) (CD) отмечена в последней строке в графе «среднего уровня ГП ОИТ, кратности и дозы введения инсулина».

***если в нижней строке не указано ничего, то это значит, что не выявлено различий по данному показателю или не проводился статистический анализ.

**** мин - минимальное значение, мак- максимальное значение показателей глюкозы в реанимации

***** средний уровень индивидуальных средних уровней ГП ОИТ

После проведения сравнительного анализа с использованием критерия Стьюдента выявлена достоверная разница (P <0,05) между группами А и D (AD), В и D (BD), С и D (CD) средних уровней ГП ОИТ, кратности и дозы введения инсулина. В отделении реанимации средний уровень ГП ОИТ, кратность введения инсулина/сутки и доза инсулина/сутки достоверно отличались в группе А (норма/норма) и в группе D (СД/СД), в группе В (норма/НТГ) и в группе D (СД/СД), в группе С (норма/СД) и группе D (СД/СД) (P< 0,05) (табл. 17).

При сравнении групп (А, В, С) между собой достоверных различий не выявлено.

Из 70 оперированных пациентов после ППДР СД лёгкой формы имели 9(13%) человек, средней степени тяжести - 18 (26%) пациентов, которые получали инсулинотерапию в дозе от 0,21 до 0,71 Ед/кг [0,52±0,009 (M±m) Ед/кг]. После операции у одного (1,4%) больного произошло утяжеление лёгкой формы до средней тяжести заболевания. У 8 (11%) пациентов после ППДР был выявлен СД, причём у 5 диагностирована лёгкая форма СД, у 3 – СД средней тяжести, на инсулинотерапии.

Практически все пациенты группы D получали инсулинотерапию в раннем послеоперационном периоде. Вопрос о введении инсулина короткого действия решался после каждого определения глюкозы в зависимости от её

уровня. Повышение глюкозы крови до 8 ммоль/л купировалось самостоятельно. При уровне глюкозы крови 10 ммоль/л и выше пациентам вводили подкожно в 9ч, 13ч, 18ч от 4 до 10 Ед инсулина короткого действия (длительность действия инсулина 6 часов) и в 22ч инсулин средней продолжительности действия по 8 - 12 Ед подкожно.

Для подробного исследования распределения среднего уровня ГП ОИТ, мы разбили этот показатель на градации - <6 ммоль/л, 6-7,9 ммоль/л, 8 - 8,9 ммоль/л и 9 ммоль/л. Достоверность зависимости этого показателя от принадлежности к группам А - D проверяли по критерию χ^2 . Оказалось, что такая зависимость существует и распределения в группах А, В, С и D различны ($p < 0,00001$).

В таблицах 18 и 19 показаны результаты такого исследования.

*Распределение среднего уровня ГП ОИТ в отделении реанимации в раннем послеоперационном периоде в зависимости от состояния углеводного обмена до и после операции у пациентов с ХП после ППДР
(проценты по строке)*

Таблица 18

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Частота встречаемости по строке	Средний уровень ГП ОИТ*, ммоль/л				Всего n
		до 6	6 - 7,9	8 - 8,9	9 и выше	
А	n	7	24	1	1	33
	%	21,21	72,73	3,03	3,03	
В	n	4	5	0	1	10
	%	40,00	50,00	0,00	10,0	
С	n	0	7	1	0	8
	%	0,00	87,50	12,50	0,00	
	n	0	4	4	11	19

D	%	0,00	21,05	21,05	57,89	
Всего		11	40	6	13	70
P <0,05**		(AD)	(AD)		(AD)	
		(BD)	(CD)		(BD)	
					(CD)	

* среднее значение индивидуальных средних уровней ГП ОИТ

**сравнение относительных частот

Из таблицы 18 видно, что, если средний уровень ГП ОИТ был менее 6 ммоль/л, то 64% этих пациентов относили к группе А и в 36% - к В, то есть, СД после операции не был диагностирован (P <0,05). В группах А, В и С у 87 - 93% больных средний уровень ГП ОИТ был ниже 8 ммоль/л. То есть, если до операции эти пациенты имели нормальный углеводный обмен, то после операции средний уровень ГП ОИТ у порядка 90% больных не превышал 8 ммоль/л. В то же время, если до операции был диагностирован СД, то после операции средний уровень ГП ОИТ в 80% случаев был 8 и более ммоль/л (P <0,05), причём в 58% он был 9 и выше ммоль/л.

В таблице 19 даны проценты по столбцам.

Частота встречаемости среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде в зависимости от состояния углеводного обмена до и после ППДР при ХП (проценты по столбцу)

Таблица 19

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Частота встречаемости по столбцу	Средний уровень ГП ОИТ*, ммоль/л				Всего n
		до 6	6 - 7,9	8 - 8,9	9 и выше	
А	n	7	24	1	1	33
	%	63,64	60,00	16,67	7,69	

B	n	4	5	0	1	10
	%	36,36	12,50	0,00	7,69	
C	n	0	7	1	0	8
	%	0,00	17,50	16,67	0,00	
D	n	0	4	4	11	19
	%	0,00	10,0	66,67	84,62	
Всего	Частота	11	40	6	13	70
P <0,05**		(AB) (AC) (AD)	(AB) (AC) (AD)		(AB) (AC) (AD)	

* средний уровень ГП ОИТ

** сравнение относительных частот по столбцам

Из таблицы 19 также видно, что если средний ГП ОИТ был до 6 ммоль/л, то эти пациенты относились к группам А или В, причём 64% этих пациентов относились к группе А и в 36% к группе В. Пациентов из групп С и D со средним уровнем ГП ОИТ менее 6 ммоль/л не было. Если средний уровень ГП ОИТ был 6 - 7,9 ммоль/л, то в 72% случаев – это была группа А или В; 27,5% случаев составляли пациенты из групп С и D ($P < 0,05$). Если средний уровень ГП ОИТ был 8 - 8,9 ммоль/л, то в 83,4% случаев это были пациенты из групп С или D, однако ($P > 0,05$), так как здесь всего 6 наблюдений в столбце. И при среднем уровне ГП ОИТ равном 9 и более ммоль/л 92,3% пациентов имели нарушенный углеводный обмен, группу D при этом составили 84,62% пациентов ($P < 0,05$).

В таблице 20 представлены значения среднего уровня ГП ОИТ, разделённые на две градации: до 8 ммоль/л и 8 ммоль/л и выше (проценты по столбцам).

Частота встречаемости среднего уровня ГП ОИТ, разделённого по двум градациям: до 8 ммоль/л и 8 и выше ммоль/л - в группах пациентов после ППДР при ХП по состоянию углеводного обмена до/после операции А, В, С, D (проценты по столбцам).

Таблица 20

Группа по состоянию углеводного обмена до и после операции	Частота встречаемости по столбцу	Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л		Всего n
		до 8	8 и выше	
А	n	31	2	33
	%	61	11	
В	n	9	1	10
	%	18	5	
С	n	7	1	8
	%	13	5	
D	n	4	15	19
	%	8	79	
Всего		51	19	70
P <0,05*		(AB) (AC) (AD)	(AD) (BD) (CD)	

*Сравнение относительных частот по столбцам

При среднем уровне ГП ОИТ до 8 ммоль/л, в 61% случаев нарушений углеводного обмена не было, СД был отмечен в 21% случаев (P <0,05). При среднем уровне ГП ОИТ 8 ммоль/л и выше, СД был, как до, так и после операции - группа D (P <0,05).

Прогнозирование состояния углеводного обмена у пациентов после ППДР при ХП по среднему уровню ГП ОИТ после градации: до 8 ммоль/л и 8 и выше ммоль/л

Таблица 21

Прогноз после операции	Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л, относительная частота (%)	
	до 8 ммоль/л	8 и выше ммоль/л
	N=51	N=19
Вероятность сахарного диабета после операции (C+D) (%)	21	84
Вероятность нормального углеводного после операции (A) (%)	61	11
P <0,05	P =0,0001	P =0,0001

Таким образом, в отдалённом послеоперационном периоде число больных с нарушениями углеводного обмена увеличилось вдвое (с 27% до 47%) и, соответственно, с 73% до 47% уменьшилось число больных с нормальным углеводным обменом.

Проведенное исследование показало, что к моменту операции у 2/3 больных нарушения углеводного обмена не выявлялись, у 1/3 был диагностирован СД. Таким образом, до оперативного лечения СД, обусловленный заболеванием ПЖ, был диагностирован у 27 % больных. Если до операции нарушений углеводного обмена не было у 73% пациентов, то после операции таких больных осталось 47%. После ППДР при ХП у 11% пациентов СД был выявлен впервые, нарушенная толерантность к глюкозе выявлена в 14% случаев. СД после операции был диагностирован в 39% случаев, при этом утяжеление заболевания произошло в 1,4 % случаев.

Средний уровень ГП ОИТ был достоверно выше в группе D по сравнению с показателями A, B, C. В отделении интенсивной терапии средний уровень ГП ОИТ, кратность введения инсулина/сутки и доза инсулина/сутки достоверно

отличались ($P < 0,05$) в группе без нарушений углеводного обмена до операции (А, В, С) от показателей в группе D с нарушением углеводного обмена.

Средний уровень ГП ОИТ имел прогностическое значение для оценки состояния углеводного обмена в отдалённом послеоперационном периоде. Если средний уровень ГП ОИТ был ниже 8 ммоль/л, то СД не было в 79% случаев, если он был 8 и выше ммоль/л, то в 84% случаев после операции был СД.

3.3 Коррекция углеводного обмена в периоперационном периоде после дистальных резекций и пилоросохраняющих панкреатодуоденальных резекций при хроническом панкреатите

До операции использовали, как правило, фиксированные дозы инсулина. Пациентов, с диагностированной гипергликемией натощак, равной 8 ммоль/л и более, а также с гипергликемией в течение суток выше 8 (8-10) ммоль/л, переводили на схему интенсивной инсулинотерапии: подкожно вводили инсулин короткого 6 - часового действия (в 6 часов - по показаниям) в 9ч, 13ч, 18 часов. В 22 часа вводили пролонгированный инсулин средней продолжительности действия (12-часового действия).

После операции в отделении реанимации (1-3-5 суток) использовали подкожное введение инсулина (доза инсулина от 6 до 14 Ед по решению врача-реаниматолога) при глюкозе крови выше 10 ммоль/л при определении гликемии по протоколу реанимационного отделения в 6ч, 12ч, 18ч, 0 часов (вне зависимости от того, болел пациент СД до операции или нет).

В раннем послеоперационном периоде (до 12 суток после операции) использовали «скользящую шкалу» введения инсулина при переводе пациента в абдоминальном отделении из отделения реанимации. Вопрос о введении инсулина короткого 6-часового действия решался после каждого определения глюкозы в зависимости от её уровня. После определения глюкозы крови в 9 ч, 13 ч, 18 ч, 22 ч у каждого пациента после резекции ПЖ решался вопрос о необходимости введения инсулина. При глюкозе крови 10 ммоль/л и выше

рекомендовано подкожное введение инсулина короткого 6 - часового действия в 9, 13, 18 часов в дозе от 6 до 12 Ед, в 22 часа инсулина пролонгированного действия в дозе от 6 до 16 Ед. При глюкозе крови 15 ммоль/л и выше рекомендовали внутривенное введение инсулина со скоростью 4 - 6 Ед/ час (20 Ед инсулина короткого 6-часового действия/0,9% NaCl 400 мл) под контролем гликемии 1 раз в 1-2 часа.

При подключении энтерального и парентерального питания производился расчёт дозы подкожно вводимого инсулина. Наиболее эффективным было внутривенное введение инсулина с учётом скорости поступающих углеводов в час и суммарно за сутки (парентерально или энтерально). Стартовая скорость внутривенно вводимого инсулина 1- 4 Ед/ час для поддержания целевого уровня гликемии 6 - 8 ммоль/л. Единичные показатели глюкозы крови при внутривенном введении инсулина могли достигать 10 ммоль/л.

При переходе пациента на обычное пероральное питание и в дальнейшем при выписке была рекомендована индивидуально подобранная, фиксированная схема инсулинотерапии.

ГЛАВА 4

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ИХ КОРРЕКЦИЯ В
ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОВЫМ
ПОРАЖЕНИЕМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**4.1 Особенности диагностики и коррекции нарушений углеводного обмена в периоперационном периоде при раке поджелудочной железы до и после дистальных резекций**

При обследовании больных раком поджелудочной железы (ПЖ) до и после дистальных резекций (ДР) в объёме 50% выявлено, что до операции из 32 (100%) больных у 22 (68,75%) пациентов не было нарушений углеводного обмена (табл. 22). У 10 пациентов (31%) до операции диагностирован СД, обусловленный заболеванием ПЖ, причём 2 (6 %) имели лёгкую форму СД, а остальные 8 (25%) – среднюю тяжесть заболевания (табл. 22).

У 7 пациентов СД был впервые выявленный: у 6 пациентов он был диагностирован в Институте хирургии им. А.В. Вишневского, у 1 пациента – в течение 1 года до операции; остальные 3 пациента страдали СД в течение 10 - 12 лет. Пациенты, имевшие среднюю тяжесть заболевания, получали лечение: два пациента получали терапию препаратами сульфонилмочевины в дозе 1,75 мг два раза в день утром и вечером; остальные 6 - инсулинотерапию в дозе от 0,3 до 0,78 Ед/кг. Перед оперативным лечением все пациенты были переведены на инсулинотерапию, и у них была достигнута компенсация или субкомпенсация СД.

После ДР ПЖ у 8 (25%) из 32 больных (100%) не было нарушений углеводного обмена, у 3 (9%) пациентов выявлено нарушение толерантности к глюкозе, 4 (13 %) из 21 (66 %) пациента имели СД, обусловленный заболеванием ПЖ, лёгкой формы, остальные 17 (53 %) – СД средней тяжести (таблица 22).

Состояние углеводного обмена у больных раком ПЖ до и после ДР

Таблица 22

Пациенты		Всего n	норма	НТГ	СД	СД л.ф.	СД ср.т.
Группа	Количество						
До операции	n	32	22	0	10	2	8
	%	100	69	0	31	6	25
После операции	n	32	8	3	21	4	17
	%	100	25	9	66	13	53
P<0,05			P<0,0001		P<0,006		

В нижней строке показан результат сравнения относительных частот до и после операции

Из этой таблицы следует, что количество больных с СД после операции увеличилось от 31% до 66%, то есть вдвое. Из 22 больных, у которых до операции был диагностирован нормальный углеводный обмен, у 3(9%) из них после операции диагностировано НТГ. У 11(34%) после операции был впервые диагностирован СД. 10(31%) пациентов имели СД как до, так и после операции.

Из 21 пациента, имевшего СД после операции, 4(13%) имели СД лёгкой формы, остальные 17(53%) – средней тяжести (табл. 22).

Таким образом, процент больных с нарушениями углеводного обмена увеличился с 31% до операции до 75% после операции (P =0,001).

Распределение пациентов по группам по состоянию углеводного обмена до/после операции было следующим (таблица 23).

Распределение пациентов по группам по состоянию углеводного обмена до/после операции А, В, С, D у пациентов с раком ПЖ после ДР

Таблица 23

Группы по состоянию углеводного обмена	Состояние углеводного обмена до и после операции	Число наблюдений	
		n	%
А	Норма/норма	8	25
В	Норма/НТГ	3	9
С	Норма/СД	11	34
Д	СД/СД	10	22
Всего		32	100

Мы можем констатировать, что у 8 человек (25%) как до, так и после операции показатели глюкозы были в пределах нормы. Как до, так и после операции СД имели 10 человек (22%). У 14(43%) после операции появились нарушения углеводного обмена.

В таблице 24 приведены средние значения средних уровней ГП ОИТ (взятие производилось по применённому графику); а также средние показатели доз инсулина короткого действия (Ед/сут) и средние показатели кратности введения этих доз в исследуемых группах, используемые для коррекции нарушений углеводного обмена у тех пациентов, у которых для этого были показания.

В отделении реанимации у пациентов этой группы были выявлены колебания глюкозы крови в течение суток в пределах от 6,95 до 11,9 ммоль/л, которые сохранялись в ближайшие 1- 3 - 5 суток после операции (табл. 24).

Характеристика нарушений и коррекции углеводного обмена в ОИТ в раннем послеоперационном периоде у больных раком ПЖ после ДР

Таблица 24

Группа пациентов по состоянию углеводного обмена до/после операции	Показатель					
	Средний уровень ГП ОИТ*****, ммоль/л			Ацетон в моче, ммоль/л	Доза инсулина короткого действия, Ед (М ± m)	Кратность введения инсулина короткого действия (М ± m)
	М ± m	Мин ммоль/л	Мак ммоль/л			
А (норма/норма) n = 8	8,28±0,27	7,32	9,7	n=0	0,35±0,22	0,07 ± 0,04
В (норма/НТГ) n=3	8,58 ± 0, 85	6,95	9,8	n=0	1,15 ± 0,83	0,15±0,11
С (норма/СД) n=11	9,66 ±0,44	7,2	11,8	1,5 ммоль/л n=2	2,78 ± 1,04	0,34±0,11
Д (СД/СД) n=10	9,17±0, 43	7,3	11,9	n=0	2,52 ± 0,89	0,37 ± 0,13
p<0,05	(АС)				(AD) (AC)	(AC) (AD) (BC) (BD)

* М – среднее значение индивидуальных средних уровней ГП ОИТ, m- ошибка среднего

** В нижней строке указано, что в группах в скобках средние значения достоверно различны (P <0,05 по t-критерию Стьюдента) между группами А и С(АС) отмечена в последней строке в графе среднего показателя глюкозы крови, дозы(AD, AC) и кратности введения инсулина (AC, AD, BC, BD).

***если в нижней строке не указано ничего, то это значит, что не выявлено различий по данному показателю или не проводился статистический анализ.

**** мин- минимальное значение, мак- максимальное значение показателей глюкозы

***** средний уровень индивидуальных средних уровней ГП ОИТ

Склонности к кетоацидозу не отмечалось, однако, у двух из 32 пациентов была отмечена ацетонурия (табл. 24). Вопрос о введении инсулина решался после каждого определения глюкозы крови. Повышения глюкозы крови до 8 – 9 ммоль/л купировались самостоятельно.

Имелось достоверное отличие средних уровней ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде в группах А и С ($p < 0,05$) (табл. 24). Заметим, что два пациента с ацетонурией после операции были из группы С. Группу С составили 11 пациентов, из которых у 4 развился СД, обусловленный заболеванием ПЖ, лёгкой формы; при этом клиническая картина СД не была выражена. Пациентам рекомендовано строгое соблюдение диеты № 9 (2000 ккал/сут) и ежедневный контроль уровня глюкозы крови. У остальных 7 пациентов этой группы был диагностирован СД средней тяжести. Данным пациентам было рекомендовано строгое соблюдение диеты № 9 (2000 ккал/сут), ежедневный контроль уровня глюкозы крови и инсулинотерапия, подобранная индивидуально в дозе 0,18 – 0,37 Ед/кг.

У двух пациентов группы D (6,25 %), имевших до операции лёгкую форму СД, после операции произошло утяжеление течения СД до средней тяжести. У остальных пациентов группы D (8 пациентов (25%)) с СД средней тяжести, диагностированным ещё до оперативного лечения, после операции не произошло утяжеления течения СД, и терапия не изменилась.

Доза вводимого экзогенного инсулина, требующегося для коррекции нарушений углеводного обмена в раннем послеоперационном периоде, была достоверно выше в группах С и D ($p < 0,05$) (табл. 24). Достоверные отличия доз введённого инсулина короткого действия были отмечены в группах А и С, А и D ($p < 0,05$). Кратность введения инсулина также достоверно отличалась в группах А и С, А и D, а также между В и С, В и D ($p < 0,05$) (табл. 24).

Для подробного исследования распределения среднего уровня ГП ОИТ мы разбили этот показатель на градации - < 6 ммоль/л, 6-7,9 ммоль/л, 8-8,9 ммоль/л и 9 и выше ммоль/л (Таблица 25).

*Распределение среднего уровня ГП ОИТ в зависимости от состояния углеводного обмена до и после ДР у пациентов при раке ПЖ
(проценты по строкам)*

Таблица 25

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции		Средний уровень ГП ОИТ*, ммоль/л				Всего n
		до 6	6 - 7,9	8 - 8,9	9 и выше	
А	n	0	3	4	1	8
	%	0	37,5	50,0	12,50	
В	n	0	1	0	2	3
	%	0	33,33	0,00	66,67	
С	n	0	2	2	7	11
	%	0	18,18	18,18	63,64	
D	n	0	2	5	3	10
	%	0	20,0	50,00	30,00	
Всего		0	8	11	13	32
P <0,05					(AC)	

* средний уровень индивидуальных средних уровней ГП ОИТ

**n- число пациентов, частота встречаемости по строке

*** Относительные частоты в группе В вычислены по очень малому числу наблюдений, поэтому о достоверности различий говорить не приходится

Достоверной зависимости между группами и градациями среднего уровня ГП ОИТ не выявлено ($P > 0,05$), так как группы малочисленны. В группе А в 62,5% случаев средний уровень ГП ОИТ был 8 и выше ммоль/л. В остальных группах этот показатель также был 8 и выше ммоль/л в 67 - 80% случаев.

Из таблицы 26 видно, что при раке ПЖ средний уровень ГП ОИТ менее 6 ммоль/л практически не наблюдался.

Частота встречаемости среднего уровня ГП ОИТ в зависимости от состояния углеводного обмена до и после операции при раке ПЖ после ДР (проценты по столбцам)

Таблица 26

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Частота встречаемости по столбцу n	Средний уровень ГП ОИТ*, ммоль/л				Всего n
		до 6	6 - 7,9	8 - 8,9	9 и выше	
А	n	0,00	3	4	1	8
	%	0,00	37,5	37	8	
В	n	0,00	1	0	2	3
	%	0,00	12,5	0,00	15	
С	n	0	2	2	7	11
	%	0,00	25,0	18,18	53,85	
D	n	0	2	5	3	10
	%	0,00	25,0	45	23	
Всего		0	8	11	13	32
P <0,05						

* средний уровень индивидуальных средних уровней ГП ОИТ

Если средний уровень ГП ОИТ при раке ПЖ был 6 - 7,9 ммоль/л, то в 37,5% это были пациенты группы А; в 50% - это пациенты групп С и D. В этом диапазоне вероятность того, что пациент окажется в группах А или В, составляла

50,0%, и ровно такая же вероятность - что в группах С и D. Если средний уровень ГП ОИТ был 8 - 8,9 ммоль/л, то вероятность попадания в группы С и D – 63,63%, а в А или В - 37%. Однако $P > 0,05$. Если средний уровень ГП ОИТ был 9 и выше ммоль/л, то вероятность попадания в группы С и D составляла 77%, а в А или В 23% ($P < 0,05$).

В таблице 27 представлены значения среднего уровня ГП ОИТ, разделённые на две градации: до 8 ммоль/л и 8 и выше ммоль/л (проценты по столбцам).

Частота встречаемости среднего уровня ГП ОИТ, разделённого на две градации:

до 8 ммоль/л и 8 и выше ммоль/л при раке ПЖ

после ДР (проценты по столбцам)

Таблица 27

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Частота встречаемости по столбцу n	Средний уровень ГП ОИТ*, ммоль/л		Всего n
		до 8	8 и выше	
А	n	3	5	8
	%	38	21	
В	n	1	2	3
	%	12	8	
С	n	2	9	11
	%	25	38	
D	n	2	8	10
	%	25	33	
Всего	Частота	8	24	32
$P > 0,05$				

При таком объединении достоверных различий в относительных частотах не имеется. На основании проведенного статистического анализа сделан вывод о том, что средние уровни ГП ОИТ после ДР у больных раком ПЖ являются мало

информативным критерием в прогнозировании возникновения СД в отдалённом периоде. Исключение составляет группа пациентов со средним уровнем ГП ОИТ 9 ммоль/л и выше, при котором вероятность развития СД после операции составляет 77%; в остальных случаях достоверных выводов сделать нельзя.

Прогнозирование состояния углеводного обмена при раке ПЖ после ДР по среднему уровню ГП ОИТ после градации: до 8 ммоль/л и 8 и выше ммоль/л

Таблица 28

Прогноз после операции	Средний уровень ГП ОИТ*, ммоль/л, относительная частота (%)	
	До 8 ммоль/л	8 и выше ммоль/л
	N=8	N=24
Вероятность сахарного диабета после операции (C+D) (%)	50	71
Вероятность нормального углеводного обмена после операции- группа А (%)	38	21
P <0,05		P=0,001

Вероятность попадания в группы (C+D) с СД после ДР при раке ПЖ при среднем уровне ГП ОИТ 8 и выше ммоль/л составляет 71%, в группу А - с нормальным углеводным обменом до/после операции 21% (P=0,001) (табл.28). Таким образом, до оперативного лечения у больных раком дистальных отделов поджелудочной железы в 34% случаев был выявлен СД, обусловленный заболеванием ПЖ. В отдалённом послеоперационном периоде вдвое увеличилось число больных СД, и, соответственно, с 69% до 25% уменьшилось число больных с нормальным углеводным обменом. При этом после операции в 6,25 % случаев произошло утяжеление лёгкой формы до средней тяжести.

После дистальной резекции у 25 % больных раком поджелудочной железы не наблюдалось нарушений углеводного обмена; у 21 (66 %) пациента имелся СД, обусловленный заболеванием ПЖ.

В раннем послеоперационном периоде средние уровни ГП ОИТ отличались только в группах А и С ($P < 0,05$).

Средний уровень ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде являлся информативным критерием для прогнозирования возникновения СД в отдалённом периоде только, если он был 9 ммоль/л и выше.

С целью выявления степени нарушения углеводного обмена и своевременной коррекции всем больным раком поджелудочной железы рекомендовано комплексное обследование: глюкоза крови натощак, гликированный гемоглобин, гликемический профиль, проведение ПТТГ (75 г глюкозы) и наблюдение у эндокринолога после выписки из стационара.

С целью выявления опухолевого процесса в поджелудочной железе больным с СД требуется проведение УЗИ брюшной полости 1 раз в 12 месяцев.

У пациентов с впервые выявленным СД 2 типа необходимо проведение УЗИ брюшной полости в динамике через 3 - 6 месяцев с целью ранней диагностики рака ПЖ.

4.2 Особенности диагностики и коррекции нарушений углеводного обмена в периоперационном периоде у больных раком головки поджелудочной железы после пилоросохраняющих панкреатодуоденальных резекций

При обследовании больных раком ПЖ выявлено, что из 52 больных до операции у 24 (46 %) нарушений углеводного обмена не было (Табл. 29). Нарушенная гликемия натощак (НГН) до операции выявлена у 9 пациентов (17 %). СД был диагностирован до операции у 19 больных (37 %); причём у 10 отмечалась лёгкая форма, у 9 – средняя тяжесть заболевания (табл. 29). Длительность заболевания диабетом у 16 больных не превышала года, а у 3 - двух лет.

10 пациентов с лёгкой формой СД имели нормальное значение HbA1c (5,5 - 6,5%) и получали диетотерапию (диета № 9, 2000 ккал/сут). До госпитализации 8 из 9 пациентов со средней тяжестью СД получали по месту жительства

сахаропонижающую терапию препаратами сульфонилмочевины II генерации и бигуанидами. У них HbA1c был в диапазоне 8,2 -11 % (норма $\leq 6,5$ %). Только одна из девяти пациентов со средней тяжестью СД получала инсулинотерапию до госпитализации. Все больные с СД средней тяжести получали в стационаре инсулинотерапию в дозе от 0,2 до 0,9 Ед/кг ($0,42 \pm 0,004(M \pm m)$ Ед/кг).

Состояние углеводного обмена у больных раком головки ПЖ до и после ППДР

Таблица 29

Пациенты		Всего n	Норма	НГН	НТГ	СД	СД л.ф.	СД ср.т.
Группа	Кол-во пацие нтов							
До операции	n %	52 100%	24 46%	9 17%	0 0%	19 37%	10 19%	9 18%
После операции	n %	52 100%	29 38%	0 0%	9 17%	23 45%	5 10%	18 35%
P<0,05				P=0,002	P=0,002			P =0,05

Примечание: n – количество пациентов

СД л.ф. - сахарный диабет лёгкой формы, СД ср.т.- сахарный диабет средней тяжести

В нижней строке показан результат сравнения относительных частот до и после операции

При сравнении состояния углеводного обмена у пациентов до и после операции нами были получены следующие результаты. Если до операции у 46% не было нарушений углеводного обмена, то после операции таких больных осталось 38%. Но относительные частоты больных с нормальным углеводным обменом и с СД до и после операции не изменились. Для сравнения заметим, что после ДР при раке ПЖ процент больных с СД достоверно увеличился после операции вдвое (табл.22, 29), что говорит о лучших результатах после ППДР по сравнению с ДР. После операции 9 человек с НГН перешли в группу с НТГ.

После ППДР СД лёгкой формы имели 5(10%) из 23(44%) пациентов, остальные 18(35%) - СД средней тяжести и получали инсулинотерапию в дозе 0,2-0,6 Ед/кг($0,36 \pm 0,001(M \pm m)$ Ед/кг).

После операции в 13% произошло утяжеление течения лёгкой формы до средней тяжести ($P = 0,05$). В 8% после данного вида операции СД, обусловленный заболеванием ПЖ, был выявлен впервые.

Таким образом, процент больных с нарушениями углеводного обмена изменился с 54% до 62%, то есть, практически не изменился.

Распределение по группам после оценки состояния углеводного обмена после комплексного обследования и проведения нагрузочного теста (ПТТГ) до операции и в отдалённом послеоперационном периоде представлено в таблице 30.

Распределение по группам после оценки состояния углеводного обмена до/после операции у больных раком головки ПЖ после ППДР

Таблица 30

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Состояние углеводного обмена до и после операции	Число наблюдений	
		n	%
A	Норма/норма	20	38
F	НГН/НТГ	9	17
C	Норма/СД	4	8
D	СД/СД	19	37
Всего		52	100

Таким образом, у 20(38%) пациентов группы А, как до, так и после операции, был диагностирован нормальный углеводный обмен; группа F включала 9 пациентов, у которых до операции определялась НГН, а после операции диагностирована НТГ; группа С включала 4 пациента, у которых до операции показатели глюкозы крови оставались в пределах нормы, а после операции диагностирован СД лёгкой формы или средней тяжести; группа D - состояла из 19 пациентов, которые как до, так и после операции имели СД лёгкой формы или средней тяжести.

В таблице 31 приведены средние значения индивидуальных средних уровней ГП ОИТ (взятие крови производилось по применённому графику); а также средние показатели доз инсулина короткого действия (Ед/сут) и средние показатели кратности введения этих доз в исследуемых группах, используемые для коррекции нарушений углеводного обмена у тех пациентов, у которых были для этого показания.

Сравнительная характеристика нарушений и коррекции углеводного обмена в ОИТ в раннем послеоперационном периоде у больных раком головки ПЖ после ППДР

Таблица 31

Группа пациентов по состоянию углеводного обмена до и после операции	Показатель					
	Средний уровень ГП ОИТ ****, ммоль/л			Ацетон в общем анализе мочи, ммоль/л	Доза инсулина короткого действия, Ед/сут (M ± m)	Кратность введения инсулина (M ± m)
	(M ± m) *	мин ммоль/л	мин ммоль/л			
А норма/норма n = 20 (38 %)	7,52 ± 0,3	4,2	10,4	1,5 ммоль/л n = 2	4,8 ± 1,8	0,65 ± 0,23
Ф НГН/НТГ n = 9 (17 %)	8,9 ± 0,45	6,62	11,54	n = 0	11,88 ± 3,4	1,55 ± 0,41
С норма/СД n = 4 (8 %)	10,09 ± 0,5	9,1	11,4	n = 0	9,0 ± 5,7	1,25 ± 0,75
Д СД/СД n = 19 (37 %)	9,74 ± 0,40	6,45	13,7	1,5 ммоль/л n = 3	11,95 ± 2,25	1,68 ± 0,29
P < 0,05**	(AF) (AD) (AC)				(AF) (AD)	(AF) (AD)

* М- среднее значение индивидуальных средних уровней ГП ОИТ, m-ошибка среднего

** В нижней строке указано, что в группах в скобках средние значения достоверно различны ($P < 0,05$ по t-критерию Стьюдента) между группами (А - С), (А - F), (А - D) отмечены в последней строке в графе среднего уровня ГП ОИТ, среднего показателя дозы и кратности введения инсулина (А- F), (А- D).

***если в нижней строке не указано ничего, то это значит, что не выявлено различий по данному показателю или не проводился статистический анализ.

**** мин - минимальное значение, мак - максимальное значение показателей глюкозы

***** средний уровень индивидуальных средних уровней ГП ОИТ

В раннем послеоперационном периоде для всех групп были характерны колебания концентрации глюкозы крови в течение суток от 4,2 до 13,7 ммоль/л (табл. 31).

Средний уровень ГП ОИТ достоверно отличался между группами А (норма/норма) и группой С (норма/СД), между группами А (норма/норма) и F(НГН/НТГ), а также между группой А (норма/норма) и группой D(норма/СД) ($P < 0,05$).

Средние показатели вводимого инсулина/сутки и средние показатели кратности введения инсулина в сутки также достоверно отличались в группах А и D, А и F ($p < 0,05$).

Вопрос о введении инсулина короткого действия решался после каждого определения глюкозы в зависимости от её уровня. Повышение глюкозы крови до 8 – 9 ммоль/л купировалось самостоятельно. При подъёме глюкозы крови до 10 ммоль/л и выше пациентам вводили подкожно 1 - 4 раза в сутки от 4 до 10 Единиц (Ед) инсулина короткого действия.

Для подробного исследования распределения среднего уровня ГП ОИТ мы разбили этот показатель на градации: <6 ммоль/л, 6 -7,9 ммоль/л, 8 - 8,9 ммоль/л и 9 ммоль/л (табл. 32). Имеется достоверное различие (критерий χ^2) между распределениями градаций среднего уровня ГП ОИТ между группами ($P = 0,002$).

Распределение среднего уровня ГП ОИТ в зависимости от состояния углеводного обмена до и после ППДР у пациентов при раке ПЖ (проценты по строкам)

Таблица 32

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции		Средний уровень ГП ОИТ*, ммоль/л				Всего n
		до 6	6 - 7,9	8 - 8,9	9 и выше	
А	n	2	10	6	2	20
	%	10	50	30	10	
Б	n	0	2	4	3	9
	%	0,00	22,2	44,4	33,4	
С	n	0	0	0	4	4
	%	0,00	0,00	0,00	100,00	
D	n	0	2	3	14	19
	%	0,00	10,5	15,8	73,7	
Всего		2	14	13	23	52
P <0,05**			(AD)		(AD)	

* средний уровень индивидуальных средних уровней ГП ОИТ

**Сравнение относительных частот между группами

***Относительные частоты в группе С вычислены по очень малому числу наблюдений, поэтому о достоверных различиях говорить не приходится.

Относительные частоты достоверно отличаются только между группами А и D.

*Частота встречаемости среднего уровня ГП ОИТ в зависимости от состояния углеводного обмена до и после ППДР при раке ПЖ
(проценты по столбцам)*

Таблица 33

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Частота встречаемости по столбцу	Средний уровень ГП ОИТ*, ммоль/л				Всего n
		до 6	6 - 7,9	8 - 8,9	9 и выше	
А	n	2	10	6	2	20
	%	100,00	72	46	9	
F	n	0	2	4	3	9
	%	0,00	14	31	13	
С	n	0	0	0	4	4
	%	0,00	0,00	0,00	17	
D	n	0	2	3	14	19
	%	0,00	14	23	61	
Всего		2	14	13	23	52
P < 0,05 *			(AF) (AD)		(AD) (FD)	

* Средний уровень индивидуальных средних уровней ГП ОИТ

** Сравнение относительных частот между группами

*** Относительные частоты в группе С вычислены по очень малому числу наблюдений, поэтому о достоверных различиях говорить не приходится

Средний уровень ГП ОИТ до 6 ммоль/л встречался только в группе А. Однако, вероятность, вычисленная по двум наблюдениям, не имеет смысла. Если средний уровень ГП ОИТ был 6 - 7,9 ммоль/л, то вероятность, что пациент попадёт в группу А - 71,43%, в F - 14,29 % (P = 0,005), в (А+F) - 85,9%, в D - 14,29%

($P = 0,005$). При среднем уровне ГП ОИТ 9 и выше ммоль/л вероятность, что пациент попадёт в группу A=8,9%, F=13%, D=61% ($P < 0,002$), что пациент попадёт в группу (C+ D) -78,3%.

В таблице 34 значения среднего уровня ГП ОИТ разделены на две градации: до 8 ммоль/л и 8 ммоль/л и выше.

Частота встречаемости среднего уровня ГП ОИТ, разделённого на две градации: до 8 ммоль/л и 8 ммоль/л и выше, в ОИТ в группах по состоянию углеводного обмена при раке ПЖ после ППДР (проценты по столбцам)

Таблица 34

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Частота встречаемости по столбцу n	Средний уровень ГП ОИТ*, ммоль/л		Всего n
		до 8	8 и выше	
A	n	12	8	20
	%	75	22	
F	n	2	7	9
	%	12,5	19	
C	n	0	4	4
	%	0	12	
D	n	2	17	19
	%	12,5	47	
Всего		16 (100%)	36 (100%)	52
$P > 0,05$		(AF)(AD)	(AD)(FD)	

Если средний уровень ГП ОИТ был до 8 ммоль/л, то в 75% случаев после операции был диагностирован нормальный углеводный обмен. Если средний уровень ГП ОИТ был 8 и выше ммоль/л, то после операции нормальный углеводный обмен определялся в 22% случаев, а в 59% случаев отмечался СД (C+ D).

Прогнозирование состояния углеводного обмена при раке ПЖ после ППДР по среднему уровню ГП ОИТ после градации: до 8 ммоль/л и 8 и выше ммоль/л

Таблица 35

Прогноз после операции	Средний уровень ГП ОИТ*, ммоль/л, относительная частота (%)	
	до 8 ммоль/л	8 и выше ммоль/л
	N= 16	N= 36
Вероятность сахарного диабета после операции (C+ D) (%)	75	22
Вероятность нормального углеводного обмена после операции- группа А (%)	12	59
P <0,05	P=0,001	P=0,002

Таким образом, относительные частоты больных с нормальным углеводным обменом и СД после ППДР при раке ПЖ достоверно не изменились, однако у 13% больных произошло достоверное утяжеление СД: от лёгкой формы до средней тяжести заболевания.

Средний уровень ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде являлся информативным критерием для прогнозирования состояния углеводного обмена в отдалённом периоде.

В 8 % после данного вида операции СД был выявлен впервые.

Сочетание впервые выявленного диабета, склонного к декомпенсации, с прогрессирующей потерей веса, болями в животе является неблагоприятным комплексом симптомов и требует настойчивого целенаправленного поиска опухоли ПЖ.

4.3 Особенности диагностики и коррекции нарушений углеводного обмена в периоперационном периоде у больных раком поджелудочной железы после гастропанкреатодуоденальной резекции у больных раком поджелудочной железы

При обследовании больных раком ПЖ до и после ГПДР резекции выявлено, что из 63 больных до операции у 46 (73 %) не было нарушений углеводного обмена (таблица 36).

Состояние углеводного обмена у больных раком ПЖ до и после ГПДР

Таблица 36

	Всего		Норма		НТГ		СД		СД л.ф.		СД ср. тяж.	
	абс.	%	абс.	%.	абс.	%	абс	%	абс	%.	абс	%
До операции	63	100	46	73	0	0	17	27	7	11	10	16
После операции	63	100	32	51	7	11	24	38	10	16	14	22
P<0,05*				P=0,01		P=0,01						

* в нижней строке показан результат сравнения относительных частот

Сахарный диабет (СД) до операции диагностирован у 17 (27%) больных, причём 7 (11%) имели СД лёгкого течения, а 10 (16%) - среднюю тяжесть заболевания. Длительность СД не превышала 1 года у 12 пациентов, два пациента болели не более 2-х лет, один пациент - 3 года и два пациента болели СД более 10 лет.

7(11%) пациентов с лёгкой формой СД имели нормальное значение HbA1c (5,5 - 6,6%) и получали диету № 9 (2000 ккал/сут). До госпитализации 4 из 10 пациентов с СД средней тяжести получали лечение препаратами сульфонилмочевины II генерации (манинил 3,5мг/сутки) и бигуанидами (глюкофаж 1000 мг/сутки). 4 пациента с СД средней тяжести получали инсулинотерапию в дозе 0,2 - 0,3 Ед/кг. Эти пациенты имели HbA1c менее 7,5%.

Два пациента имели СД средней тяжести и лечение по месту жительства не получали. При этом HbA1c был 8,5%, и 9,4 %. Им назначена инсулинотерапия в дозе 0,3 Ед/кг. С целью подготовки к операции все пациенты, получавшие таблетированные сахароснижающие препараты, были переведены на инсулинотерапию.

Если до операции у 73% не было нарушений углеводного обмена, то после операции таких больных остался 51% ($P=0,01$). После операции НТГ выявлено у 7(11%) пациентов. У 7(11%) пациентов, не имевших нарушений углеводного обмена до операции, в отдалённом послеоперационном периоде диагностирован СД: у 5 - лёгкой формы, у 2 - средней тяжести. После ГПДР СД лёгкой формы имели 10(16%) из 24(38%) пациентов, СД средней тяжести 14(22%).

После ГПДР СД лёгкой формы имели 10 (16 %) из 24 (38%) пациентов, СД средней тяжести 14(22 %). Пациенты с СД средней тяжести в отдалённом послеоперационном периоде получали инсулинотерапию в дозе от 0,2 до 1 Ед/кг. После операции произошло утяжеление течения СД до средней тяжести у 2 больных.

Таким образом, после операции процент больных с нарушениями углеводного обмена увеличился с 27% до 49% ($P =0,01$) (табл. 36).

После проведения нагрузочного теста (ПТТГ) до операции и в отдалённом послеоперационном периоде пациенты были разделены на несколько групп по состоянию углеводного обмена, которые представлены в таблице 37.

*Распределение пациентов по группам по состоянию углеводного обмена
при раке ПЖ после ГПДР*

Таблица 37

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Состояние углеводного обмена до/после операции	Число Наблюдений	
		n	%
А	Норма/норма	32	51%

В	Норма/НТГ	7	11%
С	Норма/СД	7	11%
Д	СД/СД	17	27%
Всего пациентов		63	100%

Группа А (норма/норма) состояла из 32 пациентов, у которых, как до, так и после операции показатели глюкозы крови оставались в пределах нормы; В (норма/ НТГ) включала 7 пациентов, у которых до операции определялась норма, а после операции было диагностирована нарушенная толерантность к глюкозе; С (норма/ СД) – 7 человек, у которых до операции показатели глюкозы оставались в пределах нормы, а после операции диагностирован СД лёгкой формы и средней тяжести; D(СД/ СД) – 17 пациентов, которые, как до, так и после операции, имели СД лёгкой формы и средней тяжести (таблица 37).

Проведенное исследование показало, что к моменту операции у 2/3 больных, что составило 73% пациентов - был нормальный углеводный обмен; однако, у 1/3 из них после операции появились нарушения углеводного обмена - СД и близкие категории нарушения толерантности к глюкозе (таблица 37).

В таблице 38 приведены средние уровни ГП ОИТ, средние показатели вводимого инсулина короткого действия (Ед/ сут), средние показатели кратности введения доз вводимого инсулина в раннем послеоперационном периоде в ОИТ.

Сравнительная характеристика нарушений и коррекции углеводного обмена в раннем послеоперационном периоде у больных раком ПЖ после ГПДР

Таблица 38

Группа пациентов	Показатель					
	средний уровень ГП ОИТ*****, ммоль/л			Ацетон в общем анализе мочи, ммоль/л	Доза инсулина короткого действия, Ед/сут (M ± m)	Кратность введения инсулина (M ± m)
	(M±m*)	Мин****, ммоль/л	Мак****, ммоль/л			
А Норма/норма n = 32	6,58 ± 0,2	4,4	10,0	1,5 ммоль/л n = 3	2,4 ± 1,3	0,25± 0,1
В Норма/НТГ n = 7	7,97 ± 0,54	5,8	10,5	1,5 ммоль/л n = 1	3,4 ± 2,4	0,4 ± 0,3
С Норма/ СД n = 7	8,87 ± 0,24	8,15	10,0	1,5 ммоль/л n = 1	9,7 ± 2,4	1,4±0,3
Д СД/СД n = 17	10,15±0,36	7,9	13,3	1,5 ммоль/л n= 4	19,4 ± 2,3	2,9±0,3
P < 0,05	(AB) (AC) (AD) (CD) (BD)				(AD) (BC) (BD) (CD)	(AC) (AD) (BC) (BD) (CD)

*M - среднее значение индивидуальных средних уровней ГП ОИТ, m-ошибка среднего

**В нижней строке указано, что в группах в скобках средние значения достоверно различны (P < 0,05 по t-критерию Стьюдента); между группами (AC),(AD),(AB),(CD)(BD) – отмечена достоверная разница в последней строке в графе среднего уровня ГП ОИТ, дозы (AD),(BC),(BD),(CD) и кратности введения инсулина (AC), (AD), (BC), (BD) (CD)

***если в нижней строке не указано ничего, то это значит, что не выявлено различий по данному показателю или не проводился статистический анализ

**** мин - минимальное значение, мак - максимальное значение показателей глюкозы

***** средний уровень индивидуальных средних уровней ГП ОИТ

В раннем послеоперационном периоде для всех групп были характерны колебания глюкозы от 4,4 до 13,3 ммоль/л, которые сохранялись в течение 3-5 суток (табл.38).

При сравнении средних уровней ГП ОИТ выявлено достоверно более низкое значение в группе А по сравнению с В и С, более высокое значение в группе D по сравнению с А, С и В ($p < 0,05$).

Средний показатель дозы инсулина короткого действия/сутки в ОИТ также достоверно отличался в подгруппах: А и D, В и D, В и D, С и D ($p < 0,05$), а также отличались данные групп В и С ($p < 0,05$). Кратность введения инсулина/сутки также достоверно отличалась в А и С, А и D группах, в В и С, в В и D группах ($p < 0,05$).

Из таблицы 38 видно, что в группе D «СД/СД» для поддержания среднего уровня ГП 10,15 ммоль/л вводилось в среднем 19,4 Ед/сутки инсулина короткого действия в три приёма за сутки.

Из 63 пациентов 9 (14%) имели в раннем послеоперационном периоде кетоз 1,5 ммоль/л. Число пациентов группы А (норма/норма) с кетозом было примерно одинаковое с числом пациентов в группе D (СД/СД) (3 и 4 соответственно). Достоверных различий в относительной частоте пациентов с кетозом в группах не выявлено.

Имеется достоверное различие (критерий Х-квадрат) между распределениями градаций среднего уровня ГП ОИТ в группах ($P=0,00001$) (Табл. 39,40).

Распределение среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде в зависимости от состояния углеводного обмена до и ГПДР при раке ПЖ

Таблица 39

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Частота встречаемости	Средний уровень ГП ОИТ**, ммоль/л				Всего n
		до 6	6 - 7,9	8 - 8,9	9 и выше	
А Норма/ норма	n	11	18	2	1	32
	%	34,38	56,25	6,25	3,13	
В Норма/НТГ	n	1	3	2	1	7
	%	14,29	42,86	28,57	14,29	
С норма/СД	n	0	0	4	3	7
	%	0,00	0,00	57,14	42,86	
D СД/СД	n	0	0	4	13	17
	%	0,00	0,00	23,53	76,47	
Всего		12	21	12	18	63
P <0,05*		(AD)	(AD) (BD)	(AC)	(AD) (AC)	

*Сравнение относительных частот между группами

**средний уровень индивидуальных средних уровней ГП ОИТ

У больных группы А в 91% случаев средний уровень ГП ОИТ был ниже 8 ммоль/л, в группах С и D у всех больных он был 8 и выше ммоль/л.

Частота встречаемости среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде в зависимости от состояния углеводного обмена после ГПДР при раке ПЖ (процент по столбцам)

Таблица 40

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Частота встречаемости n	Средний уровень ГП ОИТ*, ммоль/л				Всего n
		до 6	6 - 7,9	8 - 8,9	9 и выше	
А Норма/норма	n	11	18	2	1	32
	%	91,7	85,7	16,7	5,6	
В Норма/НТГ	n	1	3	2	1	7
	%	8,3	14,3	16,7	5,6	
С Норма/СД	n	0	0	4	3	7
	%	0,00	0,00	33,3	16,7	
D СД/СД	n	0	0	4	13	17
	%	0,00	0,00	33,3	72,2	
Всего n		12	21	12	18	63
P < 0,05*		(AB) (AC) (AD)	(AB) (AC) (AD)		(AD) (BD) (CD)	

* средний уровень индивидуальных средних уровней ГП ОИТ

**Сравнение относительных частот

Из таблицы 40 видно, что при раке ПЖ при ГПДР: если средний уровень ГП ОИТ менее 6 ммоль/л - то это в 92% случаев А или в 8% группа В. Если средний уровень ГП ОИТ 6 - 7,9 ммоль/л, то в 86% это А, в 14% группа В. Если средний уровень ГП ОИТ 8 - 8,9 ммоль/л, то вероятность попадания в группы С и

D - 66,6%, если 9 и выше ммоль/л, то вероятность того, что пациент окажется в С и D - 89%.

В таблице 41 представлена частота встречаемости средних уровней ГП ОИТ, разделённых на градации: до 8 ммоль/л и 8ммоль/л и больше (проценты по столбцам).

Частота встречаемости средних уровней ГП ОИТ у пациентов при раке ПЖ после ГПДР, разделённых на градации: до 8 ммоль/л и 8ммоль/л и больше (проценты по столбцам)

Таблица 41

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Частота встречаемости по столбцу n	Средний уровень ГП ОИТ*, ммоль/л		Всего n
		до 8	8 и выше	
А	n	29	3	32
	%	88	10	
В	n	4	3	7
	%	12	10	
С	n	0	7	7
	%	0	23	
D	n	0	17	17
	%	0	57	
Всего n 100%		33 (100%)	30 (100%)	63
P<0,05		(AB) (AC) (AD)	(AD) (BD) (CD)	

Если средний уровень ГП ОИТ был до 8 ммоль/л, то в 88% случаев после операции у пациентов был нормальный углеводный обмен. Если же этот

показатель был 8 и выше ммоль/л, то в 80% случаев после операции у пациентов отмечался СД.

*Прогнозирование состояния углеводного обмена после ГПДР при раке ПЖ
по среднему уровню ГП ОИТ в ОИТ после градации: до 8 ммоль/л и 8 и выше
ммоль/л*

Таблица 42

Прогноз после операции	Средний уровень ГП ОИТ*, ммоль/л, относительная частота (%)	
	до 8 ммоль/л	8 и выше ммоль/л
	N= 33	N= 30
Вероятность сахарного диабета после операции (С+D) (%)	0	80
Вероятность нормального углеводного обмена после операции- группа А (%)	88	10
P <0,05	P=0,00001	P=0,00001

Таким образом, относительная частота больных с нормальным углеводным обменом уменьшилась с 73% до 51% и, соответственно, увеличилась относительная частота с нарушенным углеводным обменом с 27% до 49%.

Не произошло утяжеления течения заболевания у пациентов, получавших инсулинотерапию: доза инсулина не увеличилась, и в отдалённом послеоперационном периоде СД был субкомпенсированным.

После операции нарушенная толерантность к глюкозе выявлена у 7(11%). У 7 (11%) пациентов, не имевших нарушений углеводного обмена до операции, в отдалённом послеоперационном периоде диагностирован СД. После ГПДР СД лёгкой формы имели 10 (16 %) из 24 (38%) пациентов, СД средней тяжести 14 (22 %).

Средний уровень ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде являлся информативным критерием для прогнозирования состояния углеводного обмена в отдалённом периоде.

4.4 Сравнение нарушений углеводного обмена после дистальных резекций, пилоросохраняющих панкреатодуоденальных резекций и гастропанкреатодуоденальной резекции при раке поджелудочной железы

Проведено сравнение средних уровней ГП ОИТ у пациентов после ДР, ППДР и ГПДР при раке ПЖ.

Сравнение средних уровней ГП ОИТ у пациентов после ДР, ППДР и ГПДР при раке ПЖ.

Таблица 43

Группа пациентов по состоянию углеводного обмена до и после операции	Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л			Число наблюдений n			Критерий Стьюдента P < 0,05
	ДР	ППДР	ГПДР	ДР	ППДР	ГПДР	
	1	2	3				
А	8,27±0,27	7,52±0,3	6,58±0,2	8	20	32	(1,3) (2,3)
В/Ф	8,58±0,85	8,9±0,45	7,97±0,54	3	4	7	
С	9,66±0,44	10,09±0,5	8,87±0,24	11	9	7	(2,3)
Д	9,17±0,43	9,74±0,4	10,15±0,3 6	10	19	17	
Всего пациентов				32	52	63	

Среднее значение средних уровней ГП ОИТ в группе А было самым низким после ГПДР.

Достоверной разницы при ДР и ППДР между средними индивидуальными средними уровнями ГП ОИТ при ДР и ППДР не выявлено.

Если средний уровень ГП ОИТ был до 8 ммоль/л, то после ДР при раке ПЖ нормальный углеводный обмен был у 38%, а после ППДР - у 75%, однако $P > 0,05$. Достоверной разницы в распределении по группам при среднем уровне ГП ОИТ до 8 ммоль/л между ДР и ППДР при раке ПЖ не выявлено. То же и при среднем уровне ГП ОИТ 8 ммоль/л и выше.

Однако, после ДР при раке ПЖ процент больных с СД достоверно увеличился вдвое, что, по-видимому, говорит о лучших результатах в плане развития СД - ППДР по сравнению с ДР. При ДР до операции в группах А, В, С-пациенты которых имели нормальный углеводный обмен до операции, (нормальный углеводный обмен+НТГ) имели 22 больных из 32(69%), после операции нормальный углеводный обмен наблюдался лишь у 8 пациентов, 8/22- это 36%. При ППДР до операции нормальный углеводный обмен определялся у 24 больных, после операции нормальный углеводный обмен остался у 20 пациентов. 20/24=5/6- это 83%. После ППДР у достоверно большего процента больных с нормальным углеводным обменом до операции, нормальный углеводный обмен остался и после операции (83% против 36% ($P = 0,002$)).

Сравнение частоты встречаемости среднего уровня ГП ОИТ после градации: до 8 ммоль/л и 8ммоль/л и выше - при раке ПЖ после ДР, ГПДР и ППДР

Таблица 44

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Число наблюдений n			Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л, относительная частота (%) проценты по столбцу					
				ДР		ППДР		ГПДР	
	1		2		3				
	ДР	ППДР	ГПДР	до 8	8 и выше	до 8	8 и выше	до 8	8 и выше
А	8	20	32	38	21	75	22	88	10
В/Ф	3	9	7	12	9	12,5	19	12	10

С	11	4	7	25	37	0	12	0	23
D	10	19	17	25	33	12,5	47	0	57
Всего	32	52	63	8	24	16	36	33	30

*F относится к ППДР при раке ПЖ, это не норма до операции в отличие от В.

Если средний уровень ГП ОИТ был до 8 ммол/л, то после ДР нормальный углеводный обмен определялся у 38% больных, после ППДР - у 75%, после ГПДР- у 88%, $P(1,3) < 0,05$.

Достоверной разницы в распределении по группам при среднем уровне ГП ОИТ 8 и выше ммоль/л между ДР, ППДР и ГПДР не выявлено.

Однако, после ДР процент больных с СД достоверно увеличился после операции вдвое (Таблица 27), при ППДР и ГПДР такой процент не изменился (Таблица 31, 39), что, по-видимому, говорит о лучших результатах в плане развития нарушений углеводного обмена после ППДР и ГПДР по сравнению с ДР.

Это видно также из выше приведенной таблицы 44 (см. столбцы с числом наблюдений): при ДР до операции в группах А, В, С - нормальный углеводный обмен был у 22 больных из 32- это составляет 69%, после операции нормальный углеводный обмен наблюдался у 8 из 22, а это 36%.

При ППДР до операции нормальный углеводный обмен в группах А и С был у 24 из 52 больных – это 41%, после операции нормальный углеводный обмен остался у 20 из 24 - это 83%. При ГПДР до операции нормальный углеводный обмен в группах А, В, С диагностирован у 46 из 63 больных - это 73%, после операции нормальный углеводный обмен остался у 32 из этих 46 пациентов - это 70%.

Пациенты имели нормальный углеводный обмен до и после операции: при ДР - 36% из 22, после ППДР - 83% из 24, после ГПДР 70% из 46.

$P(ДР/ППДР) = 0,002$, $P(ДР/ГПДР) = 0,01$. Таким образом, результат влияния ДР на углеводный обмен хуже, чем после ППДР и ГПДР.

Прогнозирование нарушений углеводного обмена в отдалённом послеоперационном периоде у пациентов с раком ПЖ после ДР, ППДР и ГПДР по среднему уровню ГП ОИТ после градации: до 8 ммоль/л и 8 и выше ммоль/л

Таблица 45

Прогноз после операции	Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л, Относительная частота (%)					
	ДР		ППДР		ГПДР	
	До 8	8 и выше	До 8	8 и выше	До 8	8 и выше
Вероятность сахарного диабета после операции (C+D) (%)	50	70	12	59	0	80
Вероятность нормального углеводного обмена после операции (%)	38	21	75	22	88	10

4.5 Особенности диагностики и коррекции нарушений углеводного обмена в периоперационном периоде у больных раком Большого сосочка двенадцатиперстной кишки до и после панкреатодуоденальных резекций

При изучении особенностей углеводного обмена периоперационного периода после проксимальных резекций ПЖ при раке ПЖ и ХП, мы проанализировали аналогичные данные у больных раком Большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК) до и после панкреатодуоденальных резекций в качестве группы сравнения.

При обследовании больных выявлено, что из 56 (100%) больных до операции у 42 (75%) нарушений углеводного обмена не было (таблица 46).

Состояние углеводного обмена у больных раком БСДК до и после ППДР

Таблица 46

Пациенты		Всего	Норма	НГН	НТГ	СД	СД лёгкой формы	СД средней тяжести
Группа	Количество							
До операции	n	56	42	4	0	10	3	7
	%	100	75	7	0	18	5	13
После операции	n	56	31	4	4	17	7	10
	%	100	55	7	7	31	13	18
P <0,05			P=0,03					

Примечание: n – количество пациентов

В нижней строке показан результат сравнения относительных частот до и после операции

До операции НГН выявлена в 4 (7 %) случаях, НТГ – не выявлено. СД диагностирован до операции у 10 пациентов (18 %); причём у 3 (5%) отмечалась лёгкая форма СД. Пациенты получали диетотерапию (диета № 9, 2000 ккал). У 7 (13 %) отмечалась средняя тяжесть заболевания. Длительность заболевания СД у 5 пациентов не превышала года, у 4-х от 3 до 5 лет, одна больная страдала СД более 10 лет.

До госпитализации 4 из 10 пациентов с СД получали инсулинотерапию в дозе от 0,35 Ед/кг до 1 Ед/кг, 3 пациента получали препараты сульфонилмочевины II генерации и бигуаниды. Гликированный гемоглобин был в диапазоне от 6,4 до 7,5%. Перед операцией пациенты по показаниям получали инсулинотерапию, была достигнута субкомпенсация СД.

После операции произошло достоверное уменьшение относительной частоты наблюдений с нормальным углеводным обменом (с 75% до 55%), соответственно увеличилась относительная частота больных с нарушениями углеводного обмена с 25% до 45%.

После ППДР нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) выявлена у 4 (7 %) пациентов, у которых до операции углеводный обмен соответствовал норме. СД лёгкого течения после ППДР имели 7(13 %) из 17 (31%), остальные 10(18%) – СД средней тяжести и получали инсулинотерапию в дозе от 0,2 Ед /кг до 0,86 Ед/кг, у 7 (13 %) пациентов после ППДР был впервые выявлен СД, причём у 4 была диагностирована лёгкая форма СД, у 3– средней тяжести (все получали инсулинотерапию в отдалённом послеоперационном периоде).

После проведения комплексного обследования и проведения сравнительного анализа результатов нагрузочного теста (ПТТГ) до операции и в отдалённом послеоперационном периоде, пациенты были разделены на несколько групп, которые представлены в таблице 47.

Распределение пациентов при раке БСДК после ППДР по группам по состоянию углеводного обмена

Таблица 47

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Состояние углеводного обмена до и после операции	Число наблюдений	
		n	%
А	Норма/норма	31	55
В	Норма/НТГ	4	7
Е	НГН/НГН	4	7
С	Норма/СД	7	13
Д	СД/СД	10	18
Всего		56	100

Группа А - группа (норма/норма) состояла из 31 пациента, у которых как до, так и после операции, показатели глюкозы крови оставались в пределах нормы, Группа Е - группа (нарушенная глюкоза натощак (НГН)/ нарушенная глюкоза

натошак (НГН)) включала 4 пациента, у которых как до, так и после операции определялась НГН, группа В - группа (норма/ нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ)) включала 4 пациентов, у которых до операции показатели оставались в пределах нормы, а после операции диагностирована нарушенная толерантность к глюкозе, группа С – группа (норма/ СД) включала 7 пациентов, у которых до операции показатели глюкозы были в норме, а после операции диагностирован СД лёгкой формы и средней тяжести, группа D - группа (СД/СД) составили 10 пациентов, которые как до операции, так и после операции имели СД лёгкой формы и средней тяжести.

В таблице 48 приведены средние значения средних уровней ГП ОИТ, а также средние показатели доз инсулина короткого действия (Ед/сут), кратности введения этих доз инсулина (короткого 6 - часового действия) в исследуемых группах, используемые для коррекции нарушений углеводного обмена у тех пациентов, у которых были для этого показания.

Сравнительная характеристика нарушений углеводного обмена в раннем послеоперационном периоде у больных раком БСДК после ППДР

Таблица 48

Группы пациентов по состоянию углеводного обмена до и после операции		Показатель					
		Средний уровень ГП ОИТ *****, ммоль/л			Ацетон в общем анализе мочи, ммоль/л	Доза инсулина короткого действия, Ед/ сут (М ± m)	Кратност ь введения инсулина (М ± m)
		(М ± m)*	Мин ммоль/ л	Мак ммоль/ л			
А норма/норма n = 31		7,00±0,15	5,2	8,8	1,5 ммоль/л n = 2	3,03 ± 1,2	0,45± ,17
В Норма/ НТГ N=8	Е НГН/НГ Н n = 4	7,19±0,23	6,4	8,2	0	3,0 ± 3,0	0,75 ± 0,75
	В				0	0,00	0,00

	Норма/ НТГ n = 4						
С	Норма/ СД n = 7	8,1 ± 0,36	6,2	9,1	1,5 ммоль/л n = 2	6,3 ± 2,7	1,14 ± 0,46
Д	СД/СД n = 10	9,26 ± 0,8	5,9	14,4	1,5 ммоль/л n = 2	17,6 ± 5,15	2,2 ± 0,58
	P < 0,05**	(AD) (BD) (AC) (BC)				(AD) (AC)	(AD)

* М-среднее значение индивидуальных средних уровней ГП ОИТ, m-ошибка среднего

**В нижней строке указано, что в группах в скобках средние значения достоверно различны (P < 0,05 по t-критерию Стьюдента): достоверная разница P < 0,05 между группами (AD), (AC), (BD), (BC) отмечена в последней строке в графе среднего уровня ГП ОИТ, дозы (AD), (AC) и кратности введения инсулина (AD).

***если в нижней строке не указано ничего, то это значит, что не выявлено различий по данному показателю или не проводился статистический анализ

**** мин - минимальное значение, мак- максимальное значение показателей глюкозы

***** группа В = 8 пациентам объединила группу В (норма/НТГ) = 4 пациентам и группу Е(НГН/НГН) = 4 пациента

***** средний уровень индивидуальных средних уровней ГП ОИТ

В раннем послеоперационном периоде для всех групп были характерны концентрации глюкозы крови от 5,2 до 14,4 ммоль/л, колебания глюкозы крови сохранялись в течение 3-5 суток после операции (Таблица 48).

Выявлены достоверные отличия среднего уровня ГП ОИТ (P < 0,05) между группами А (норма/норма) и D (СД/СД), между группами В(норма/НТГ) и D(СД/СД), между группой А(норма/норма) и С(норма/СД), и В(норма/НТГ) и С(норма/СД). Также выявлено достоверное отличие (P < 0,05) средних показателей дозы инсулина (А (норма/норма) и D (СД/СД), между группой А(норма/норма) и С(норма/СД) и кратности введения инсулина между группой А(норма/норма) и D (СД/СД).

7 из 10 пациентов с СД, диагностированным до операции, нуждались в введении экзогенного инсулина для коррекции гликемии в раннем послеоперационном периоде. Кетоз в ОИТ отмечался у двух пациентов группы А (1,5 ммоль/л), у двух пациентов группы С (1,5 ммоль/л) и у двух пациентов группы D (1,5 ммоль/л) (таблица 48).

Вопрос о введении инсулина короткого действия решался после каждого определения глюкозы в зависимости от её уровня. Повышение глюкозы крови до 8 - 9 ммоль/л купировалось самостоятельно. При подъёме глюкозы крови выше 10 ммоль/л пациентам вводили подкожно от 4 до 10 Ед инсулина короткого действия.

Для более подробного исследования распределения среднего уровня ГП ОИТ в группах, мы разбили этот показатель на градации (табл. 49). Проверка по критерию Х-квадрат показала, что эти распределения в группах А - D различны ($P=0,0003$).

Распределение среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде в зависимости от состояния углеводного обмена до и после ППДР у пациентов с раком БСДК (проценты по строке)

Таблица 49

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции		Средний реанимационный уровень глюкозы крови*, ммоль/л				Всего n
		до 6	6 - 7,9	8 - 8,9	9 и выше	
А Норма/норма	n	3	24	4	0	31
	%	9,68	77,42	12,9	0,00	
В Норма/НТГ	n	0	6	2	0	8
	%	0,00	75,00	25,00	0,00	
С Норма/СД	n	0	2	4	1	7
	%	0,00	28,57	57,14	14,29	
D	n	1	2	2	5	10

СД/СД	%	10,0	20,0	20,0	50,0	
Всего		4	34	12	6	56
P<0,05**			(AC) (AD) (BD)	(AC)	(AC) (AD) (BD)	

*средний уровень индивидуальных средних уровней ГП ОИТ

**сравнение относительных частот между группами

В группе А 87% имели средний уровень ГП ОИТ до 8 ммоль/л, в группе В - 75%, в группах С и D - 70% больных имели средний уровень ГП ОИТ 8 ммоль/л и выше.

Частота встречаемости среднего уровня ГП ОИТ в зависимости от состояния углеводного обмена до и после ППДР у пациентов с раком БСДК (процент по столбцам)

Таблица 50

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Частота встречаемости по столбцу	Средний уровень ГП ОИТ*, ммоль/л				Всего n
		до 6	6 - 7,9	8 - 8,9	9 и выше	
А Норма/норма	n	3	24	4	0	31
	%	75	70,59	33,33	0,00	
В Норма/НТГ	n	0	6	2	0	8
	%	0,00	17,65	16,67	0,00	
С Норма/СД	n	0	2	4	1	7
	%	0,00	5,88	33,33	16,67	

D СД/СД	n	1	2	2	5	10
	%	25	5,88	16,67	83,33	
Всего	Частота	4	34	12	6	56
P<0,05						

* средний уровень индивидуальных средних уровней ГП ОИТ

Поскольку в столбцах до 6 и 9 ммоль/л очень мало наблюдений, то мы разбили средний уровень ГП ОИТ на градации: до 8 ммоль/л и 8 и выше ммоль/л (табл. 51).

Частота встречаемости средних уровней ГП ОИТ у пациентов при БСДК после ППДР, разделённых на градации: до 8 ммоль/л и 8 ммоль/л и больше (проценты по столбцам)

Таблица 51

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Частота встречаемости по столбцу n	Средний уровень ГП ОИТ*, ммоль/л		Всего n
		до 8	8 и выше	
А	n	27	4	31
	%	71	22	
В	n	6	2	8
	%	16	11	
С	n	2	5	7
	%	5	28	
D	n	3	7	10
	%	8	39	
Всего		38	18	56

	(100%)	(100%)	
P<0,05	(AB) (AC) (AD)		

Если средний уровень ГП ОИТ был до 8 ммоль/л, то в 71% это была группа А, в 87% А или В. Если средний уровень ГП ОИТ был 8 ммоль/л и выше, то это была группа А в 22% случаев, С или D в 67%, В или С, или D в 78% случаев (P <0,05).

Прогнозирование состояния углеводного обмена после ППДР при раке БСДК по среднему уровню ГП ОИТ после градации: до 8 ммоль/л и 8 и выше ммоль/л

Таблица 52

Прогноз после операции	Средний уровень ГП ОИТ*, ммоль/л, относительная частота (%)	
	до 8 ммоль/л	8 и выше ммоль/л
	N = 38	N = 18
Вероятность сахарного диабета после операции - группы (C+ D) (%)	13	67
Вероятность нормального углеводного обмена после операции - группа А (%)	71	22
P <0,05	P=0,0001	P=0,001

Таким образом, в отдалённом послеоперационном периоде вдвое увеличился процент больных с нарушениями углеводного обмена (с 25% до 45%). Если до операции у 75% не было нарушений углеводного обмена, то после операции таких больных осталось 55 %. После ППДР нарушенная толерантность к глюкозе выявлена у 4 (7 %) пациентов, у которых до операции углеводный обмен соответствовал норме.

СД лёгкой формы после ППДР имели 7(13 %) из 17 (31 %) пациентов, остальные 10 (18 %) имели СД средней тяжести.

У 7 (13 %) пациентов после ППДР был впервые выявлен СД, причём у 4 – была диагностирована лёгкая форма СД, у 3 – средней тяжести (все получали инсулинотерапию в отдалённом послеоперационном периоде).

Средний уровень ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде являлся информативным критерием для прогнозирования состояния углеводного обмена в отдалённом послеоперационном периоде.

ГЛАВА 5

СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ПРОКСИМАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЙ И ДИСТАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Для проведения сравнения показателей углеводного обмена в группах пациентов после дистальных резекций при ХП и раке ПЖ, было решено обследовать по предложенной выше схеме дополнительно группу пациентов с серозными и муцинозными цистаденомами.

5.1 Состояние углеводного обмена после дистальных резекций поджелудочной железы у больных муцинозными и серозными цистаденомами

До операции у 25(78%) пациентов не было нарушений углеводного обмена. У 7(22%) больных до операции диагностирован СД, обусловленный заболеванием ПЖ, причём у 2 (6%) отмечена лёгкая форма СД, у 5 (16%) - средняя тяжесть заболевания (табл. 56). Всем пациентам с СД средней тяжести проводили лечение инсулином (0,32 - 0,56 Ед/кг/сут). Перед оперативным вмешательством добивались компенсации или субкомпенсации СД.

Среди наблюдаемых 7 пациентов с СД диагноз был установлен у 4 пациентов в течение 12 месяцев, предшествовавших оперативному лечению, а у 3 пациентов – в сроки от 12 до 36 месяцев. Инсулинотерапия была назначена 5 из 7 пациентов в связи с отсутствием терапевтического эффекта от лечения препаратами сульфонилмочевины, а также с целью подготовки к операции.

*Состояние углеводного обмена у больных с серозными и муцинозными
цистаденомами ПЖ до и после ДР*

Таблица 53

	Всего		норма		НТГ		СД л.ф.		СД ср.т.	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
До операции	32	100	25	78	0	0	2	6	5	16
После операции	32	100	12	37	6	19	4	13	10	31
Всего			P=0,001		P=0,001					

В нижней строке указан результат сравнения относительных частот до и после операции

После операции процент больных с нормальным углеводным обменом уменьшился почти вдвое с 78% до 37% (P=0,001). У 6 (19%) выявлено нарушение теста толерантности к глюкозе. Всего процент больных с нарушениями углеводного обмена увеличился с 22% до 63%.

Из 14 (44%) пациентов с СД у 4(13%) отмечена лёгкая форма заболевания, у остальных 10(31%) - средняя тяжесть. Впервые СД специфического типа, вызванный заболеванием ПЖ, был диагностирован у 7(22%) пациентов (табл. 53).

После проведения сравнительного анализа результатов ПТТГ (75 г глюкозы), полученных до операции и в отдалённом послеоперационном периоде, были выделены группы, которые представлены в таблице 54.

Распределение по группам по состоянию углеводного обмена до и после операции у пациентов с цистаденомами ПЖ после ДР

Таблица 54

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Состояние углеводного обмена до и после операции	Число наблюдений	
		n	%
A	Норма/норма	12	37
B	Норма/НТГ	6	19
C	Норма/СД	7	22
D	СД/СД	7	22
Всего		32	100

Группа А (норма/норма) - группа из 12 пациентов, у которых как до, так и после операции показатели глюкозы крови оставались в пределах нормы; группа В - норма/НТГ - 6 пациентов, у которых до операции углеводный обмен находился в пределах нормы, а после операции было диагностировано НТГ; группа С - (норма/СД) - группа пациентов, у которых после операции диагностирован СД лёгкой формы (2) и средней тяжести (5); группа D(СД/СД) - 7 пациентов, у которых как до, так и после операции был СД лёгкой формы и средней тяжести (табл. 54).

Таким образом, можно констатировать, что 12 больных (37%) имели нормальный углеводный обмен как до, так и после операции. Из 25 больных, имевших нормальный углеводный обмен до операции, нарушения углеводного обмена появились у 13 больных (13/25 - это 52% пациентов), то есть половина.

В таблице 55 приведены средние показатели среднего уровня ГП ОИТ средние показатели вводимого инсулина короткого действия (Ед/сут), средние показатели кратности введения доз вводимого инсулина в ОИТ.

Характеристика нарушений углеводного обмена и его коррекция в ОИТ раннем послеоперационном периоде у пациентов с серозными и муцинозными цистаденомами после ДР ПЖ

Таблица 55

Группы пациентов по состоянию углеводного обмена до/после операции	показатель					
	Средний уровень ГП ОИТ*****, ммоль/л			Ацетон в моче, ммоль/л	Средняя доза инсулина короткого действия, Ед (M±m)	Кратность введения инсулина короткого действия (M±m)
	(M±m)	мин ммоль/л	макс ммоль/л			
А Норма/норма n=12	7,29±0,39	5,05	9,8	1,5 (n=2)	2,83±1,94	0,33±0,22
В Норма/НТГ n=6	8,35 ± 0,55	6,01	9,7	нет	4,33 ± 4,3	0,5 ± 0,5
С Норма/СД n=7	7,7 ± 0,39	6,53	9,38	1,5 (n=2)	3,42 ± 2,25	0,57 ± 0,36
Д СД/СД n=7	9,53±0,87	6,50	12,3	1,5 (n=2)	8,57±5,06	1,28±0,71
P<0,05 **	(AD)				(AD)	(AD)

Примечание:

* - M-среднее значение индивидуальных средних уровней ГП ОИТ, m- ошибка среднего

** -в нижней строке указано, что в группах в скобках средние значения достоверно различны различия (p < 0,05 по t-критерию Стьюдента) между группами (AD)

***- в нижней строке указано, что между группами А и D (AD) имелась достоверная разница (P<0,05),

****- если в нижней строке не указано ничего, то это значит, что не выявлено различий по данному показателю или не проводился статистический анализ.

*****- мин - минимальное значение, макс - максимальное значение показателей глюкозы крови

***** средний уровень индивидуальных средних уровней ГП ОИТ

В раннем послеоперационном периоде для пациентов всех групп были характерны колебания концентрации глюкозы крови в течение суток от 5,05 до 12,3 ммоль/л, которые сохранялись в ближайшие 3-5 суток.

Тенденции к кетоацидозу не отмечено, у 6 пациентов выявлялся слабо положительный кетоацидоз. Пациенты в раннем послеоперационном периоде не всегда нуждались в инсулине, показания к введению инсулина определяли после каждого определения глюкозы по протоколу отделения реанимации в зависимости от уровня глюкозы крови. Повышение глюкозы крови до 8-9 ммоль/л купировалось самопроизвольно.

Выявлено достоверное отличие средних уровней ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде в сравниваемых группах в группе А (норма/норма) и D (СД/СД) ($p < 0,05$). В раннем послеоперационном периоде средняя доза инсулина, необходимая для коррекции гипергликемии, была достоверно выше в группе D, чем в группе А ($p < 0,05$). Кратность введения инсулина, требуемого для коррекции нарушений углеводного обмена в раннем послеоперационном периоде, также достоверно отличалась в группах А и D ($p < 0,05$) (табл.58).

При повышении уровня глюкозы до 10 ммоль/л и более пациентам 1 - 4 раза в сутки вводили подкожно от 4 до 12 Ед инсулина короткого действия.

Достоверные отличия средних показателей корректирующих доз инсулина короткого действия, а также кратности введения инсулина короткого действия были отмечены в группах А и D ($p < 0,05$).

Группу С составили 7 пациентов, у 2 из которых развился СД лёгкой формы, при этом его клиническая картина не была выражена. Пациентам рекомендовано строгое соблюдение диеты стол 9 (2000 ккал/сут) и ежедневный контроль уровня глюкозы крови. У остальных 5 пациентов этой группы был диагностирован СД средней тяжести; им рекомендовали строгое соблюдение диеты № 9 (2000 ккал), ежедневный (4 и более раз/сутки) контроль уровня глюкозы крови. 2 пациента получали инсулинотерапию (0,27-0,33 Ед /кг/ сут, 3 - препараты сульфонилмочевины).

В 1 (3,12 %) наблюдении произошло утяжеление СД, пациент был переведён на инсулинотерапию (0,32 Ед /кг/сут). У остальных 5 (16 %) пациентов группы D после операции течения СД не изменилось, и лечение не меняли.

Для подробного исследования распределения среднего уровня ГП ОИТ, мы разбили этот показатель на градации: <6 ммоль/л, 6-7,9 ммоль/л, 8 - 8,9 ммоль/л и 9 и выше ммоль/л (см. табл. 59). Достоверность различия распределений в группах по критерию Х-квадрат отсутствует ($P > 0,05$) из – за малого числа наблюдений.

Средний уровень ГП ОИТ после дистальных резекций ПЖ в зависимости от состояния углеводного обмена до и после операции (А, В, С, D) у пациентов с серозными и муцинозными цистаденомами (процент по строкам)

Таблица 56

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Частота встречаемости n	Средний уровень ГП ОИТ*, ммоль/л				Всего n
		до 6	6 - 7,9	8 - 8,9	9 и выше	
А норма/норма	n	2	7	2	1	12
	%	16,67	58,33	16,67	8,33	
В Норма/НТГ	n	0	2	2	2	6
	%	0	33,33	33,33	33,33	
С Норма/СД	n	0	5	1	1	7
	%	0,00	71,43	14,29	14,29	
D СД/СД	n	0	2	1	4	7
	%	0,00	28,57	14,29	57,14	

Всего	2	16	6	8	32
P>0,05*					

*P>0,05, так как мало наблюдений

** средний уровень индивидуальных средних уровней ГП ОИТ

Различий в относительных частотах также не выявлено.

Частота встречаемости среднего уровня ГП ОИТ в зависимости от состояния углеводного обмена до и после операции (А, В, С, D) у пациентов с серозными и муцинозными цистаденомами после дистальных резекций ПЖ (процент по столбцам)

Таблица 57

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Частота встречаемости	Средний уровень ГП ОИТ***, ммоль/л				Всего n
		до 6	6 - 7,9	8 - 8,9	9 и выше	
А Норма/норма	n	2	7	2	1	12
	%	100,00	43,75	33,33	12,50	
В Норма/НТГ	n	0	2	2	2	6
	%	0,00	12,5	33,33	25,00	
С Норма/СД	n	0	5	1	1	7
	%	0,00	31,25	16,67	12,50	
D СД/СД	n	0	2	1	4	7
	%	0,00	12,5	16,67	50,00	
Всего	Частота	2	16	6	8	32

*n- число пациентов

** средний уровень индивидуальных средних уровней ГП ОИТ

Достоверных различий в относительных частотах между группами не выявлено.

В таблице 58 значения среднего уровня ГП ОИТ разделены на градации: до 8 ммоль/л и 8 ммоль/л и выше.

Частота встречаемости средних уровней ГП ОИТ у пациентов при серозных и муцинозных цистаденомах после ДР ПЖ, разделённых на градации: до 8 ммоль/л и 8 ммоль/л и больше (проценты по столбцам)

Таблица 58

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Частота встречаемости по столбцу n	Средний уровень ГП ОИТ*, ммоль/л		Всего n
		до 8	8 и выше	
А	n	9	3	12
	%	50	21	
В	n	2	4	6
	%	11	29	
С	n	5	2	7
	%	28	14	
D	n	2	5	7
	%	11	36	
Всего		18 (100%)	14 (100%)	32
P<0,05		(AB) (AD)		

Если средний уровень ГП ОИТ был 8 и выше ммоль/л, то в 21% случаев после операции определялся нормальный углеводный обмен, в 79%- углеводный обмен был нарушен (P=0,005).

При цистаденомах средний уровень ГП ОИТ мало информативен в плане прогноза нарушений углеводного обмена после операции.

Таким образом, после операции процент пациентов с нормальным углеводным обменом уменьшился почти вдвое с 78% до 37%. Всего процент больных с нарушениями углеводного обмена увеличился с 22% до 63%.

В 22 % наблюдений после операции СД был выявлен впервые. У 22% больных с серозными и муцинозными цистаденомами до оперативного лечения был выявлен СД, при этом после операции произошло утяжеление его течения у 1(3%) пациента.

Средний уровень ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде имел малое прогностическое значение.

5.2 Сравнение показателей углеводного обмена в периоперационном периоде у пациентов после дистальных резекций поджелудочной железы

Обследовано 115 пациентов (ХП - 51, Рак ПЖ - 32 и серозные и муцинозные Цистаденомы - 32) до и после дистальных резекций ПЖ. Оценка состояния углеводного обмена до и после операции при каждом из диагнозов подробно описана в главе 4. В этом параграфе мы дадим сравнительную оценку результатов исследования при разных нозологиях.

Сравнение состояния углеводного обмена у пациентов до и после ДР ПЖ при ХП, раке ПЖ и серозных и муцинозных цистаденомах

Таблица 59

Состояние углеводного обмена	ХП n=51		Рак ПЖ n=32		Цистаденомы n=32	
	До операции	После операции	До операции	После операции	До операции	После операции
Нормальный углеводный обмен	72	33	69	25	78	37

(%)						
НТГ (%)	0	12	0	9	0	19
Сахарный диабет (%)	28	55	31	66	37	44

Достоверных различий в относительных частотах как до, так и после операции в зависимости от диагноза не выявлено.

После ДР увеличивается примерно в два раза число больных СД при ХП и при Раке ПЖ, в меньшей степени при цистаденомах, хотя, процент нарушений углеводного обмена тоже увеличен вдвое.

Дана оценка состояния углеводного обмена до и после операции. Выявлено (рисунок 2), что до операции наибольшее число пациентов с СД было среди больных, страдавших раком ПЖ (31%), наименьшее у пациентов с серозными и муцинозными цистаденомами (22%). Впервые выявленный СД после ДР составил при раке ПЖ- 35%, при ХП-27%, при серозных и муцинозных цистаденомах 22%. После операции наибольшее число пациентов с СД выявлено в группе пациентов, страдавших раком ПЖ (66%), наименьшее в группе с серозными и муцинозными цистаденомами (44%). До операции примерно 1/3 пациентов независимо от нозологии имели СД.

После ДР в объёме 50% увеличилось в два раза число больных с СД лёгкой формы и средней тяжести независимо от нозологии.

Углеводный обмен до и после дистальных резекций поджелудочной железы (n = 115)

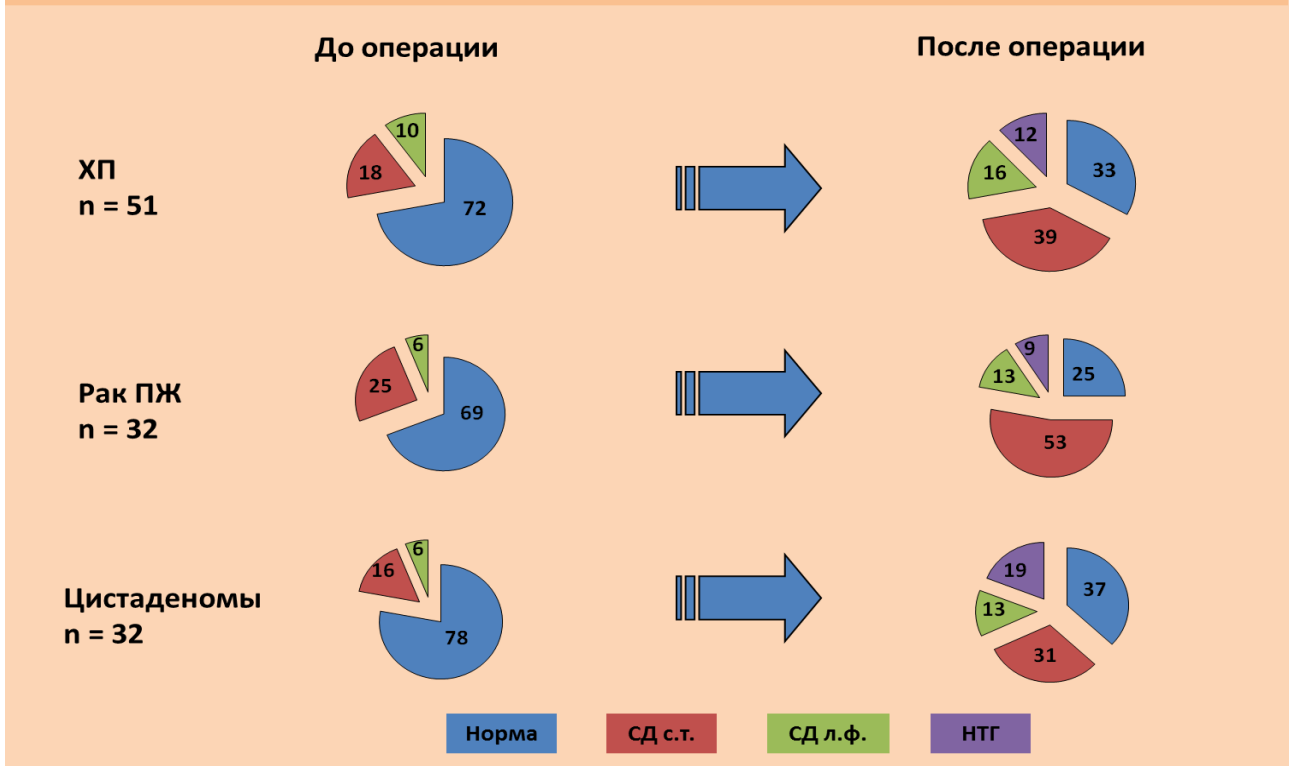


Рисунок 2

Сахарный диабет после дистальных резекций поджелудочной железы

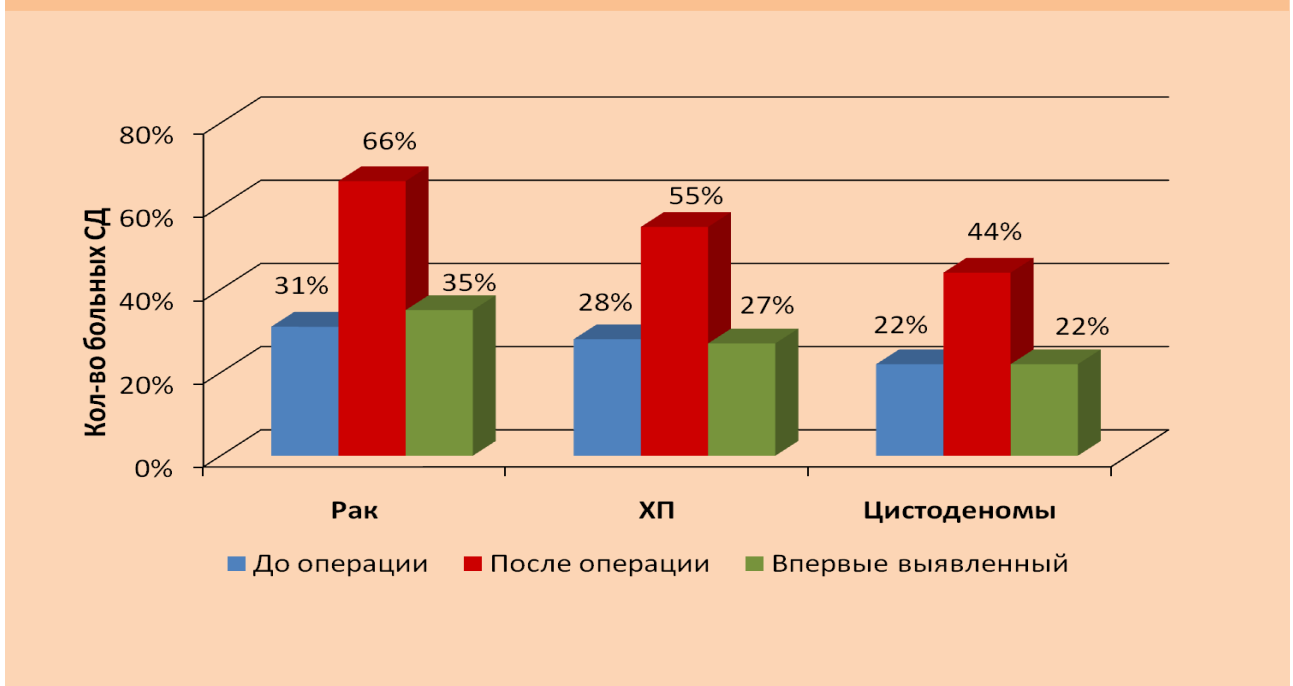


Рисунок 3

В раннем послеоперационном периоде в ОИТ для пациентов всех групп были характерны колебания концентрации глюкозы крови в течение суток от 3,7 до 14,5 ммоль/л, которые сохранялись 3-5 суток. Склонности к кетоацидозу не отмечалось, однако примерно у 15% отмечался слабо положительный кетоацидоз. Не все пациенты после ДР ПЖ в раннем послеоперационном периоде нуждались в инсулинотерапии. Вопрос о введении инсулина короткого действия решался после каждого определения глюкозы крови в зависимости от её уровня. Повышение глюкозы крови до 8 - 9 ммоль/л купировалось самостоятельно. При подъёме уровня глюкозы крови до 10 ммоль/л и выше пациентам 1-4 раза в сутки вводили подкожно от 4 до 12 Ед инсулина короткого действия.

Все пациенты, имевшие СД средней тяжести, перед операцией получали инсулинотерапию в дозе 0,32 - 0,56 Ед/кг в сутки. Перед операцией была достигнута стабилизация показателей гликемии на уровне 6-8 ммоль/л.

После проведения ПТТГ (75 г глюкозы) пациенты были распределены на группы по состоянию углеводного обмена до и после операции (таблица 60).

*Распределение по группам по состоянию углеводного обмена пациентов
после дистальных резекций ПЖ*

Таблица 60

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Состояние углеводного обмена до и после операции	Относительная частота %		
		ХП	Рак ПЖ	Цистаденомы
А	Норма/норма	33	25	37
В	Норма/НТГ	12	9	19
С	Норма/СД	27,5	34	22
Д	СД/СД	27,5	22	22
Всего наблюдений		51	32	32

Достоверные различия относительных частот между нозологиями отсутствуют. Пациентам группы А, которые по клинико - лабораторным данным классифицировались как группа «норма/норма», было рекомендовано динамическое наблюдение за уровнем глюкозы крови натощак, определение гликированного гемоглобина 1 раз в 3 месяца и проведение 1 раз в год ПТТГ.

Пациенты группы В, которые классифицировались как группа «норма/НТГ», имели следующие особенности: клинические и лабораторные признаки СД отсутствовали, глюкоза крови натощак оставалась в пределах нормы. По показателям ПТТГ было диагностировано нарушение теста толерантности к глюкозе. Всем пациентам этой группы было рекомендовано строгое соблюдение диеты, контроль глюкозы крови натощак и определение гликированного гемоглобина 1 раз в 3 месяца, проведение ПТТГ 1 раз в год.

Группу С при ХП составили пациенты, у которых развился СД после дистальной резекции. Из 14(27%) (51 пациент-100%) группы С, страдающих ХП, у 6(12%) развился СД лёгкой формы, при этом клиническая картина СД не была выражена. У остальных 8(15%) пациентов этой группы был диагностирован СД средней тяжести. Данным пациентам было рекомендовано строгое соблюдение диеты, индивидуально подобранная инсулинотерапия, ежедневный контроль глюкозы крови (1-3 раза в день).

Группу С при раке ПЖ составили 11 пациентов (34%) (32 пациента-100%), из которых у 4(13%) развился СД лёгкой формы, при этом клиническая картина СД не была выражена. У остальных 7 (21%) пациентов этой группы был диагностирован СД средней тяжести. Помимо соблюдения диеты, была рекомендована индивидуально подобранная инсулинотерапия в дозе 0,18-0,37 Ед/кг.

Группу С при серозных и муцинозных цистаденомах составили 7 (22%) (32 пациента - 100%) пациентов, из которых у 6% развился СД лёгкой формы, у 16% средней тяжести; причём двое получали инсулинотерапию в дозе 0,27 и 0,33 Ед/кг в сутки, трое получали препараты сульфонилмочевины.

Группу D при ХП составили 14(27%) (51 пациент - 100%) пациентов. 5 пациентов этой группы имели до операции лёгкую форму СД. У 3(5,8%) больных после операции произошло утяжеление течения СД до средней тяжести, у двух больных такого утяжеления не произошло. У остальных пациентов группы D (9 человек) с СД, диагностированным ещё до оперативного лечения, после операции изменения характера течения СД не произошло, и терапия не изменилась.

Группу D при раке ПЖ составили 10 человек, причём у 2(6,25%) пациентов, имевших до операции лёгкую форму СД, после операции произошло утяжеление течения СД до средней тяжести. У остальных 8(25%) пациентов с СД, диагностированным ещё до оперативного лечения, после операции не изменилось течение СД, и терапия не изменилась.

Группу D с серозными и муцинозными цистаденомами составили 7 (21%) человек. У 1(3 %) с лёгкой формой СД после операции произошло утяжеление течения СД до средней тяжести: пациентка переведена на инсулинотерапию. У 1(3%) утяжеления не произошло. У 5 (15 %) пациентов группы D с СД средней тяжести, диагностированным ещё до оперативного лечения, после операции не произошло утяжеления течения СД, и терапия не изменилась.

5.3 Сравнение показателей углеводного обмена в периоперационном периоде после проксимальных резекций поджелудочной железы

Обследован 241 пациент до и после проксимальных резекций ПЖ: 70 пациентов с ХП, 115 пациентов с диагностированным раком головки ПЖ, 56 пациентов, страдающих раком большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Дана оценка состояния углеводного обмена до и после операции.

Таблица 61

Состояние углеводного обмена	ХП		Рак ПЖ /ППДР		Рак БСДК/ППДР		Рак ПЖ/ГПДР	
	До операции	После операции	До операции	После операции	До операции	После операции	До операции	После операции
Норма/норма	73	47	46	38	75	55	73	51
НГН/НТГ	0	14	17	17	7	14	0	11
Сахарный диабет	27	39	37	45	18	31	27	38

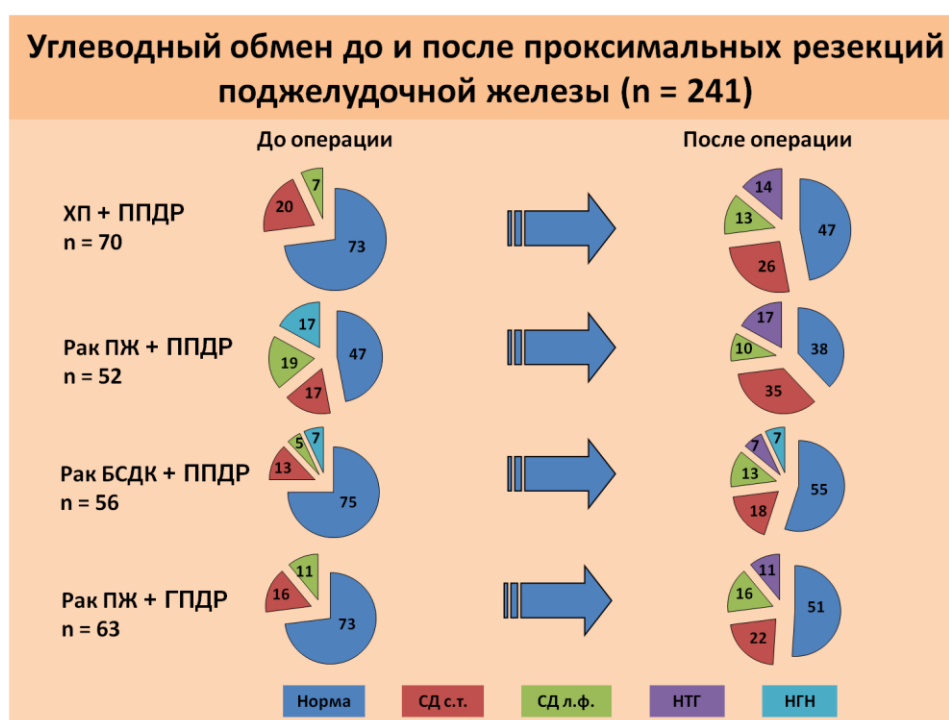


Рисунок 4

Непосредственно исходный процесс в области головки ПЖ при раке и при ХП способствует развитию выраженных нарушений углеводного обмена - развитию СД в большом проценте случаев (27 % - 36 %), операция вызывает развитие СД в меньшей степени (8-13 %), чем исходное заболевание.

Впервые выявленный СД после ППДР составил при раке головки 8%, при ХП 12%, при раке БСДК – 13%, после ГПДР при раке головки ПЖ и терминального отдела холедоха - впервые выявленный СД составил 11%.

Непосредственно исходный процесс в области головки ПЖ при раке ПЖ и при ХП способствует развитию выраженных нарушений углеводного обмена до операции - развитию СД в большом проценте случаев (27% - 36%), операция вызывает развитие СД в меньшей степени (8 -13%), чем исходное заболевание. Впервые выявленный СД после ППДР составил при раке головки ПЖ-8%, при ХП- 12%, при раке БСДК-13%, после ГПДР при раке головки ПЖ и терминального отдела холедоха - впервые выявленный СД составил 11% (Рисунок 5).

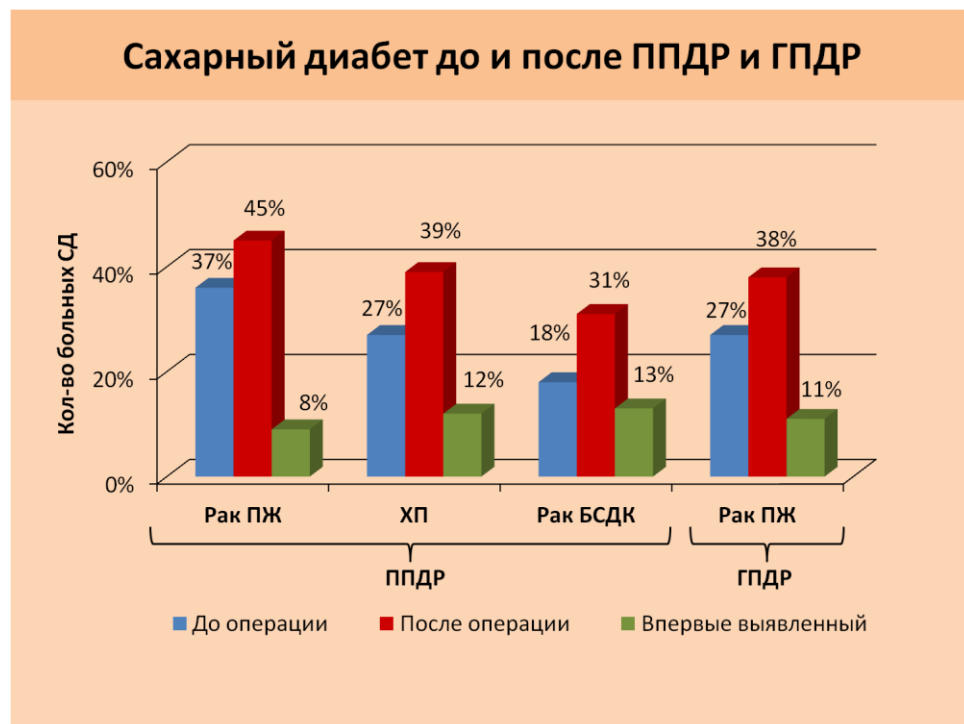


Рисунок 5

В раннем послеоперационном периоде для пациентов всех исследуемых групп после проксимальных резекций ПЖ были характерны колебания глюкозы крови от 4,2 до 14,4 ммоль/л, которые сохранялись в ближайшие после операции 3 - 5 суток. Склонности к кетоацидозу не отмечалось, однако у ряда пациентов определялся слабо положительный кетоацидоз:

Число больных с кетозом в ОИТ в раннем послеоперационном периоде среди пациентов после проксимальных резекций ПЖ

Таблица 62

Число больных с кетозом	Диагноз/ Операция			
	ХП / ППДР	рак ПЖ / ППДР	рак ПЖ / ГПДР	Рак БСДК / ППДР
	1	2	3	4
абс	2 из 70 пациентов имели кетоз 1,5 ммоль/л	5 из 52 пациентов имели кетоз 1,5 ммоль/л	9 из 63 пациентов имели кетоз 1,5 ммоль/л	6 из 56 пациентов имели кетоз 1,5 ммоль/л
%	3%	10%	14%	11%
P <0,05	(1,2) (1,3) (1,4)			

Из представленных данных видно, что кетоз (1,5 ммоль/л) отмечался в 3% у пациентов после ХП/ППДР <при Раке ПЖ / ППДР (10%) <при Раке БСДК/ ППДР (11%) <рак ПЖ/ ГПДР (14%). Это говорит о более глубоких нарушениях обмена веществ в раннем послеоперационном периоде у пациентов с раком ПЖ, чем у пациентов с ХП.

Согласно внутреннему протоколу ведения пациентов в отделении реанимации не все пациенты после проксимальных резекций нуждались в инсулинотерапии. Вопрос о введении инсулина короткого действия решался после каждого определения глюкозы крови. Повышение глюкозы крови до 8 - 9 ммоль/л купировалось самостоятельно. Инсулин при этом не вводили. При уровне гликемии 10 ммоль/л и выше пациентам 1 - 4 раза в сутки вводили подкожно инсулин короткого 6-часового действия в дозе от 4 до 12 Ед.

Все пациенты, имевшие СД средней тяжести, перед операцией получали инсулинотерапию в дозе: при ХП/ДР (0,3-0,8 Ед/кг/сут), при ХП/ ППДР (0,21-0,71 Ед/кг/сутки), при Раке ПЖ/ДР (0,3-0,78 Ед/кг/сут), при Раке ПЖ/ ППДР (0,2- 0,9

Ед/кг/сутки), при Раке БСДК/ ППДР (0,2-0,86 Ед/кг/сутки), при Раке ПЖ/ ГПДР (0,2-1 Ед/кг/сутки), при Цистаденомах (0,32-0,56 Ед/кг/сут).

5.4 Оценка состояния углеводного обмена после проксимальных и дистальных резекций поджелудочной железы

В главах 3 и 4 мы проанализировали состояние углеводного обмена при каждом диагнозе и каждом виде оперативного лечения. Заметим, что до операции связи между развитием СД и видами операций нет. Достоверных различий по показателям развития СД в зависимости от нозологии также не выявлено. По критерию Х-квадрат ($P=0,18$) (Таблица 63).

Распределение пациентов по оценке состояния углеводного обмена до и после операции по группам А, В, С и D - в группах с нормальным углеводным обменом («норма») до операции (А, В, С) и СД - группа D, в зависимости от нозологии и вида операции (после проксимальных и дистальных резекций ПЖ)

Таблица 63

Нозология и вид операции		Группы по состоянию углеводного обмена (проценты по строке)		Всего n
		нормальный углеводный обмен до операции	сахарный диабет до операции	
ХП/ДР	n	37	14	51
	%	72	28	
ХП/ППДР	n	51	19	70
	%	73	27	
Рак ПЖ/ДР	n	22	10	32
	%	69	31	
Рак ПЖ/ППДР	n	33	19	52
	%	63	37	
Рак ПЖ/ГПДР	n	46	17	63
	%	73	27	
Рак БСДК/ППДР	n	46	10	56
	%	82	18	

Цистаденомы/ДР	n	25	7	32
	%	78	22	
Всего	n	260	96	356

Нормальный углеводный обмен до операции имели 69-82% пациентов, СД - 22-37% различия между группами недостоверны.

Далее мы приводим результаты сопоставления изменений углеводного обмена после оперативного лечения (ДР, ППДР, ГПДР) при разных диагнозах (нозологиях).

Хронический панкреатит

Приводим таблицу, отражающую состояние углеводного обмена до и после ДР и ППДР при ХП.

Состояние углеводного обмена у больных хроническим панкреатитом до и после ДР и ППДР

Таблица 64

Группа (ХП)	Число больных		Процент больных с СД		Процент больных с нормальным углеводным обменом	
	ДР	ППДР	ДР	ППДР	ДР	ППДР
До операции	51	70	28%	27	72%	73%
После операции			55%	39	33%	47%
P <0,05			P=0,01		P=0,0001	P=0,002

Достоверное увеличение вдвое процента больных с СД после ДР. Недостоверное увеличение процента больных после ППДР, и достоверное уменьшение процента пациентов с нормальным углеводным обменом примерно вдвое, как при ДР, так и при ППДР.

Сравнение нарушений углеводного обмена после операций ДР и ППДР при ХП

Таблица 65

Группа пациентов по состоянию углеводного обмена до и после операции	Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л		Число наблюдений n		Критерий Стьюдента ДР/ППДР
	M±m				
	ДР	ППДР	ДР	ППДР	
A	6,78±0,38	6,62±0,17	17	33	
B	9,14±0,60	6,51±0,52	6	10	P <0,05
C	9,34±0,53	6,95±0,25	14	8	P <0,05
D	9,7±0,58	9,52±0,43	14	19	

Создаётся впечатление, что результаты по состоянию углеводного обмена после ППДР лучше, чем после ДР. В группах В и С средний уровень ГП ОИТ достоверно выше после ДР. То есть, если до операции был нормальный углеводный обмен, то при ППДР средний уровень ГП ОИТ составлял 6,62 - 6,95 ммоль/л, в то время как при ДР - выше 9 ммоль/л.

Сравнение нарушений углеводного обмена при раке ПЖ после операций - ДР, ППДР и ГПДР

Проведено сравнение нарушений углеводного обмена после операций ДР, ППДР и ГПДР при раке ПЖ.

Сравнение нарушений углеводного обмена после операций ДР, ППДР и ГПДР при раке ПЖ

Таблица 66

Группа Рак ПЖ	Число больных n			Процент больных с сахарным диабетом			Процент больных с нормальным углеводным обменом		
	ДР	ППДР	ГПДР	ДР	ППДР	ГПДР	ДР	ППДР	ГПДР
До операции	32	52	63	31%	37%	27%	69%	46%	73%
После операции				66%	45%	38%	25%	38%	51%
P <0,05				P=0,01			P<0,001		P=0,01

*Заметим, что при ППДР было 9 больных с НГН до операции, мы их в группу с нормальным углеводным обменом не включили.

После ДР процент больных с СД достоверно увеличился вдвое, при ППДР и ГПДР процент больных с СД не изменился, что по-видимому говорит о лучших результатах в плане развития СД после ППДР и ГПДР по сравнению с ДР.

Достоверное уменьшение процента больных с нормальным углеводным обменом у больных раком ПЖ при ДР и ГПДР (при ППДР недостоверно), причём после ДР уменьшение вдвое. Достоверно больший процент больных с нормальным углеводным обменом после операции (51%) оказался после ГПДР по сравнению с ДР -25% (P<0,02).

Среди больных, у кого был нормальный углеводный обмен до операции, имели его и после операции: ДР -36% из 22, ППДР- 83% из 24, ГПДР- 70% из 46. P(ДР/ППДР) = 0,002, P(ДР/ГПДР) = 0,01. Таким образом, результат по влиянию на углеводный обмен ДР хуже, чем ППДР и ГПДР.

Далее приводим таблицу сравнения средних уровней ГП ОИТ у пациентов при раке ПЖ после ДР, ППДР и ГПДР в зависимости от состояния углеводного обмена до и после операции.

Сравнение средних уровней ГП ОИТ у пациентов с раком ПЖ: после ДР, ППДР и ГПДР в зависимости от состояния углеводного обмена до и после операции

Таблица 67

Группа пациентов по состоянию углеводного обмена до и после операции	Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л M±m			Число наблюдений n			Критерий Стьюдента P < 0,05
	ДР	ППДР	ГПДР	ДР	ППДР	ГПДР	
	1	2	3				
А	8,28±0,27	7,52±0,3	6,58±0,2	8	20	32	(1,3)(2,3)
В/Е	8,58±0,85	8,9±0,45	7,97±0,54	3	4	7	
С	9,66±0,44	10,09±0,5	8,87±0,24	11	9	7	(2,3)
Д	9,17±0,43	9,74±0,4	10,15±0,36	10	19	17	

Среднее значение среднего уровня ГП ОИТ в группе А было самым низким после ГПДР.

Рак БСДК

При сравнении состояния углеводного обмена у больных с раком БСДК до и после ППДР выявлено:

Состояние углеводного обмена у больных с раком БСДК до и после ППДР

Таблица 68

Группа пациентов Рак БСДК	Число больных n	Процент больных с СД	Процент больных с нормальным углеводным обменом
До операции	56	18%	75%
После операции		31%	55%
P <0,05			P=0,03

- Недостающую разницу до 100% составили пациенты группы В - с НГН/НТГ и норма/НТГ

Цистаденомы

При сравнении состояния углеводного обмена у больных с серозными и муцинозными цистаденомами до и после ДР выявлено:

Состояние углеводного обмена у больных с серозными и муцинозными цистаденомами до и после ДР

Таблица 69

Группа пациентов Серозные и муцинозные цистаденомы	Число больных n	Процент больных с СД	Процент больных с нормальным углеводным обменом
До операции	32	22%	78%
После операции		44%	37%
P <0,05			P=0,001

- Недостающую разницу до 100% составили пациенты группы В - с НГН/НТГ и норма/НТГ

Статистически достоверные отличия развития СД до и после операции в зависимости от исходного заболевания и вида операции

Проанализирована связь развития нарушений углеводного обмена до и после операции в зависимости от заболевания и вида операции.

Состояния углеводного обмена у пациентов до и после проксимальных и дистальных резекций ПЖ по группам А(норма/норма), В(норма/НТГ), С(норма/СД) и D(СД/СД) в зависимости от нозологии и вида операции

Таблица 70

Нозология и вид операции	Частота встречаемости n	Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции (по строкам)				Всего n
		А	В	С	Д	
ХП/ДР	n	17	6	14	14	51
	%	33	12	27,45	27,45	
ХП/ППДР	n	33	10	8	19	70
	%	47	14	11,43	27,14	
Цистаден/ДР	n	12	6	7	7	32
	%	37	18,75	21,88	21,88	
Рак ПЖ/ППДР	n	20	9	4	19	52
	%	38	17	8	37	
Рак БСДК/ППДР	n	39	0	7	10	56
	%	70	0	12	18	
Рак ПЖ/ДР	n	8	3	11	10	32
	%	25	9	35	31	
РакПЖ/ГПДР	n	32	7	7	17	63
	%	51	11	11	27	
Всего		161	41	58	96	356

*P = 0,004

Если до операции разницы по группам в диагностированном СД не было (это значит, что группы сравнимы), то после операции связь достоверна (по критерию Х- квадрат $P=0,001$). Нормальный углеводный обмен составлял больше половины (51%, 70%) при Раке ПЖ/ГПДР и Раке БСДК/ППДР соответственно.

Мало пациентов с нормальным углеводным обменом - 25-38% при ХП/ДР, Цистаденомах/ДР, Раке ПЖ/ДР, Раке ПЖ/ППДР. Больше половины пациентов с СД (более 50%)- выявлены после ДР при ХП(ХП/ДР) и при раке ПЖ (Рак ПЖ/ДР), то есть после ДР.

До операции связи между развитием СД и группами (нозологий и видами операций) нет.

Состояние углеводного обмена до и после операции независимо от диагноза и вида операции

Таблица 71

Состояние углеводного обмена до операции	Частота n	Состояние углеводного обмена после операции			Всего n
		норма	НТГ	СД	
Нормальный углеводный обмен до операции	n	161	41	58	260
	%	62%	16%	22%	
СД до операции	n	0	0	96	96
	%	0%	0%	100%	
Всего		161	41	154	356

* $P=0,00000$

Если СД был диагностирован до операции, то у этих пациентов он остался и после операции. Из группы пациентов с нормальным углеводным обменом до операции, нормальный углеводный обмен после операции остался у 62%; у 38% появились нарушения углеводного обмена (16% НТГ, 22% СД).

Распределение пациентов по оценке состояния углеводного обмена (до и после операции по группам А, В, С и D) - в группах с нормальным углеводным обменом до операции (А+В +С) и СД – D в зависимости от нозологии и вида операции (после проксимальных и дистальных резекций ПЖ)

Таблица 72

Нозология и вид операции		Группы по состоянию углеводного обмена		Всего n
		Норма до операции	D СД/СД	
ХП/ДР	n	37	14	51
	%	73	27	
ХП/ ППДР	n	51	19	70
	%	73	27	
Цистаден /ДР	n	25	7	32
	%	78	22	
Рак ПЖ/ ППДР	n	33	19	52
	%	63	37	
Рак БСДК/ ППДР	n	46	10	56
	%	82	18	
Рак ПЖ/ДР	n	22	10	32
	%	69	31	
Рак ПЖ/ ГПДР	n	46	17	63
	%	73	27	
Всего		260	96	356

*P = 0,18

До операции связи между развитием СД и группами нет. Достоверных различий по показателям развития СД в зависимости от нозологии не выявлено.

Состояние углеводного обмена у пациентов после проксимальных и дистальных резекций поджелудочной железы - в группе «нормы/норма» - А, норма/НТГ – В, и в группах с СД (С+ D) в зависимости от нозологии и вида операции

Таблица 73

Нозология и вид операции	Частота встречаемости n	Группы по состоянию углеводного обмена			Всего n
		А Норма/норма	В Норма/НТГ	С+D Норма/СД+ СД/СД	
ХП/ДР	n	17	6	28	51
	%	33	12	55	
ХП/ ППДР	n	33	10	27	70
	%	47	14	39	
Цистаден /ДР	n	12	6	14	32
	%	37	19	44	
Рак ПЖ/ ППДР	n	20	9	23	52
	%	39	17	44	
Рак БСДК/ ППДР	n	39	0	17	56
	%	70	0,00	30	
Рак ПЖ/ДР	n	8	3	21	32
	%	25	9	66	
РакПЖ/ ГПДР	n	32	7	24	63
	%	51	11	38	
Всего		161	41	154	356

*P = 0,001

Если до операции разницы по группам с диагностированным СД не было (это значит, что группы сравнимы), то после операции связь достоверна.

Пациентов с нормальным углеводным обменом больше половины (51%, 70%) при Раке ПЖ/ ГПДР и Раке БСДК/ППДР соответственно. Мало пациентов с нормальным углеводным обменом- 25-38% при ХП/ДР, Цистаденомах/ДР, Раке ПЖ/ДР, Раке ПЖ/ППДР. Больше половины пациентов с СД (более 50%) - выявлены после дистальной резекции при ХП (ХП /ДР) и при раке ПЖ (Рак ПЖ/ДР).

Таким образом, после операции произошло достоверное уменьшение процента больных с нормальным углеводным обменом при всех диагнозах, кроме операции ППДР при диагнозе Рак ПЖ. Это значит, что произошло достоверное увеличение процента больных с нарушениями углеводного обмена, но достоверное увеличение процента больных с СД произошло только после ДР у больных ХП и раком ПЖ.

5.5 Прогнозирование вероятности сахарного диабета и нормального углеводного обмена в отдалённом послеоперационном периоде в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ в группах диагноз/операция

При рассмотрении вопроса о прогнозировании в отдельных группах «нозология/операция» мы разделили средний уровень ГП ОИТ на две градации - до 8 ммоль/л и 8 ммоль/л и выше, так как дробление на более мелкие градации (до 6, 6-7,9, 8-8,9, 9 и выше ммоль/л) приводит к малому числу наблюдений в клетках таблицы и затрудняет получение достоверных выводов.

Однако, в дальнейшем, когда мы будем рассматривать объединённые группы - по диагнозам (нозологии) независимо от вида операции, и по операциям независимо от нозологии, мы вернёмся к рассмотрению более подробных четырёх градаций.

Хронический панкреатит

Сравнение средних уровней ГП ОИТ после градации: до 8 ммоль/л и 8 и выше ммоль/л, у пациентов с ХП после ДР и ППДР в группах по состоянию углеводного обмена до/после операции А, В, С, D

Таблица 74

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции при ХП	Число наблюдений n		Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л относительная частота (%) по столбцам				Критерий Стьюдента ДР/ППДР
	ДР	ППДР	ДР		ППДР		
	До 8 ммоль/л	8 и выше ммоль/л	До 8 ммоль/л	8 и выше ммоль/л	До 8 ммоль/л	8 и выше ммоль/л	
А	17	33	59	14	61	11	
В	6	10	9	14	18	5	P=0,03
С	14	8	14	38	13	5	
Д	14	19	18	34	8	79	
Число наблюдений n	51	70	22	29	51	19	

Если средний уровень ГП ОИТ был до 8 ммоль/л, то достоверной разницы в распределении относительных частот по группам между ДР и ППДР не имелся.

Если до операции был нормальный углеводный обмен и средний уровень ГП ОИТ после ДР был 8 ммоль/л и выше, в 52% появились нарушения углеводного обмена (В+С), а после ППДР только в 10% (P=0,003).

Пациенты со средним уровнем ГП ОИТ 8 и выше ммоль/л имели СД как до операции, так и в отдалённом послеоперационном периоде: при ДР-34%, при ППДР- 79% (P=0,01). Другими словами, среди этих больных при ДР (А, В, С) 66%

имели нормальный углеводный обмен до операции, а после операции только 14%, причём 38% имели СД (группа С). При ППДР среди больных групп А, В, С имели нормальный углеводный обмен до операции 21% (11+ 5+ 5) и СД 5% (группа С). Различие между относительными частотами 38% из 29 и 5% из 19 достоверно ($P=0,01$), то есть, у больных, имевших нормальный углеводный обмен до операции, после ДР, чаще был диагностирован СД в отдалённом послеоперационном периоде, чем после ППДР.

Прогноз состояния углеводного обмена при ХП после операции по среднему уровню ГП ОИТ и виду операции

Таблица 75

Прогноз при ХП после операции	Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л, относительная частота (%)			
	ДР		ППДР	
	До 8 ммоль/л	8 и выше ммоль/л	До 8 ммоль/л	8 и выше ммоль/л
Вероятность сахарного диабета после операции (С +D) (%)	32	72	21	84
Вероятность нормального углеводного обмена (%)	59	14	61	11
Число наблюдений n	22	29	51	19

Как мы уже говорили ранее, и как видно из этой таблицы, при ХП средний уровень ГП ОИТ имел прогностическое значение: при уровне 8 ммоль/л и выше - вероятность СД составляла 72 - 84%, независимо от вида операции; при уровне до 8 ммоль/л вероятность нормального углеводного обмена - 60% ($P=0,003$).

По данным исследования при среднем уровне ГП ОИТ 8 и выше ммоль/л, вероятность развития СД составила после ДР 72%, а после ППДР - в 83%.

Рак поджелудочной железы

Распределение среднего уровня ГП ОИТ по группам при раке ПЖ в зависимости от вида операции после градации: до 8 ммоль/л и 8 и выше ммоль/л

Таблица 76

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Число наблюдений n			Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л, относительная частота (%), проценты по столбцу					
				ДР		ППДР		ГПДР	
	1		2		3				
	ДР	ППДР	ГПДР	До 8 ммоль/л	8 и выше ммоль/л	До 8 ммоль/л	8 и выше ммоль/л	До 8 ммоль/л	8 и выше ммоль/л
А	8	20	32	38	21	75	22	85	10
В/Г	3	9	7	12	9	12,5	19	12	10
С	11	4	7	25	37	0	12	0	24
Д	10	19	17	25	33	12,5	47	3	55
Всего	32	52	63	8	24	16	36	34	29

* Г относится к ППДР и это не норма до операции, в отличие от В

Если средний уровень ГП ОИТ был до 8 ммоль/л, то после ДР нормальный углеводный обмен был у 38% больных, после ППДР - у 75%, после ГПДР- у 85%, $P(1,3) < 0,05$. Достоверной разницы в распределении по группам при среднем уровне ГП ОИТ 8 и выше ммоль/л между ДР, ППДР и ГПДР не выявлено.

*Прогноз при раке ПЖ в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ
и вида операции*

Таблица 77

Прогноз после операции Рак ПЖ	Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л, относительная частота (%)					
	ДР		ППДР		ГПДР	
	До 8 ммоль/л	8 и выше ммоль/л	До 8 ммоль/л	8 и выше ммоль/л	До 8 ммоль/л	8 и выше ммоль/л
Вероятность сахарного диабета после операции(С+D) (%)	50	71	12	59	3	80
Вероятность нормального углеводного обмена после операции (%)	38	21	75	22	85	10
Число наблюдений	8	24	16	36	34	29

Если средний уровень ГП ОИТ до 8 ммоль/л, то после ДР нормальный углеводный обмен после операции имели 38%, а после ППДР и ГПДР- 75-85%, соответственно, вероятность СД 50% после ДР и лишь 3% и 12% после ППДР и ГПДР ($P < 0,05$).

При среднем уровне ГП ОИТ 8 и выше ммоль/л результаты трёх операций не имеют достоверных различий.

Рак БСДК

Прогноз при Раке БСДК в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ и вида операции (ППДР)

Таблица 78

Прогноз после операции	Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л, относительная частота (%)	
	до 8 ммоль/л	8 и выше ммоль/л
	N=38	N=18
Вероятность сахарного диабета после операции(С+D) (%)	22	67
Вероятность нормального углеводного обмена после операции (%)	71	13
P<0,05	P=0,0001	P=0,001

Если средний уровень ГП ОИТ до 8 ммоль/л, то в 71% это А, в 87% это А или В. Если средний уровень ГП ОИТ 8 и выше ммоль/л, то это группа А в 22% случаев, группа С или D в 67 %, группа В, или С, или D в 78% случаев (P<0,05).

Серозные и муцинозные цистаденомы ПЖ

Прогнозирование состояния углеводного обмена при серозных и муцинозных цистаденомах ПЖ в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ и вида операции

Таблица 79

Прогноз после операции	Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л, относительная частота (%)	
	до 8 ммоль/л	8 и выше ммоль/л
	N= 18	N= 14
Вероятность сахарного диабета после операции (С+D) (%)	39	50
Вероятность нормального углеводного обмена после операции (%)	50	21

Если средний уровень ГП ОИТ 8 и выше ммоль/л, то в 21% случаев после операции был нормальный углеводный обмен, в 50% - СД, однако, различие относительных частот недостоверно.

Итоговая прогностическая таблица по всем группам в зависимости от диагноза и вида операции

Таблица 80

Диагноз	Операция	Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л, относительная частота (%)					
		До 8 ммоль/л			8 ммоль/л и выше		
		СД	норма	n	СД	норма	n
ХП	ДР	32	59	22	72	14	29
	ППДР	29	61	51	82	13	19
Рак ПЖ	ДР	50	38	8	70	21	24
	ППДР	12	75	16	59	22	36
	ГПДР	3	85	34	80	10	29
Рак БСДК	ППДР	22	71	38	67	13	18
Цистаденомы	ДР	39	50	18	50	21	14

При среднем уровне ГП ОИТ до 8 ммоль/л относительная частота СД после ГПДР достоверно ниже ($p < 0,05$), чем во всех других группах. Достоверной разницы в относительных частотах между другими группами не выявлено.

Прогноз независимо от диагноза при разных видах операций

Таблица 81

	Операция	Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л, относительная частота (%), (по строке)					
		До 8 ммоль/л			8 ммоль/л и выше		
		СД	норма	n	СД	норма	n
1	ДР	37%	52%	48	67%	18%	67
2	ППДР	17%	66%	106	68%	19%	72
3	ГПДР	3%	85%	34	80%	10%	29
P <0,05		(1,2)(1,3) (2,3)	(1,3)				

При среднем уровне ГП ОИТ до 8 ммоль/л СД достоверно был чаще при ДР, и достоверно реже при ГПДР.

Итоговая прогностическая таблица, отражающая связь среднего уровня ГП ОИТ, разделённого на градации: до 8 ммоль/л и 8 ммоль/л и выше, с состоянием углеводного обмена независимо от диагноза и вида операции

Таблица 82

Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л, относительная частота (%)			
До 8 ммоль/л		8 ммоль/л и выше	
N=186		N=170	
СД	норма	СД	норма
19%	67%	75%	17%

Если средний уровень ГП ОИТ был до 8 ммоль/л, то СД в отдалённом послеоперационном периоде наблюдался в 19% случаев из 186 пациентов, при среднем уровне ГП ОИТ 8 ммоль/л и выше СД наблюдался в 75% случаев из 170 пациентов.

Рейтинг развития СД у пациентов с нормальным углеводным обменом до операции при разных заболеваниях

Исследован рейтинг развития СД у пациентов с нормальным углеводным обменом до операции при разных заболеваниях. Практически одинаковый характер нарушений углеводного обмена определяется после всех видов ППДР при разных, заболеваниях. Дистальные резекции ПЖ вызывают наиболее выраженные изменения углеводного обмена. При раке ПЖ после ДР эти изменения наиболее значительны (Рис. 5).

Выявлены статистически достоверные отличия в частоте манифестации СД после операции у больных раком ПЖ из группы пациентов с нормальным обменом до операции, что составило в группе Рак ПЖ/ДР 50 %, в группе Рак ПЖ / ППДР 16,67%, в группе Рак ПЖ/ ГПДР 15,22%. ГПДР при раке ПЖ вызывает более глубокие нарушения углеводного обмена, т. к. выявляется большое количество больных с НТГ (Рисунок 6).



Рисунок 6

После того, как были составлены таблицы показателей углеводного обмена в раннем послеоперационном периоде в ОИТ, в группах после проксимальных и дистальных резекций ПЖ, и проанализированы данные исследуемых групп, было отмечено сходство течения раннего послеоперационного периода в исследуемых группах.

- диапазон колебаний глюкозы крови в раннем послеоперационном периоде от 3,7 до 14,5 ммоль/л.

-склонности к кетоацидозу не отмечено, выявлено одинаковое число пациентов с кетозом в группах нормы и в группах выраженных нарушений углеводного обмена,

-отмечено достоверное увеличение дозы и кратности введения инсулина в группах с СД по сравнению с группами без СД,

-кратность введения инсулина и дозы вводимого инсулина достоверно отличались в группах без диабета от показателей в группах с СД, но они зависели от решения реаниматолога вводить или не вводить рассчитанную дозу инсулина,

- средний уровень ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде в ОИТ отражал функциональные возможности оставшейся после операции части ПЖ, и имел значение при прогнозировании развития нарушений углеводного обмена в отдалённом послеоперационном периоде.

5.6 Прогнозирование развития нарушений углеводного обмена по среднему уровню ГП ОИТ, разделённому на четыре градации в объединённых группах - по диагнозам независимо от вида операции и по видам операций независимо от диагнозов

Мы изучили распределение среднего уровня ГП ОИТ (после градации: до 8 ммоль/л и 8 ммоль/л и выше) в зависимости от групп диагноз/операция. В этом параграфе мы рассмотрим прогностическое значение среднего уровня ГП ОИТ, разбитого на 4 градации (<6, 6-7,9, 8-8,9, 9 и выше ммоль/л) в объединённых группах.

Прогнозирование развития нарушений углеводного обмена по среднему уровню ГП ОИТ в группе с нормальным углеводным обменом до операции

Исключение из этих таблиц во всех группах наблюдения (ХП, рак ПЖ, серозные и муцинозные цистаденомы, рак БСДК) составила группа D, так как в этой группе был диагностирован СД до операции. То есть, в таблицу сопряжённости были взяты данные глюкозы плазмы пациентов, не страдавших СД, то есть пациенты групп А, В, С.

Критерии прогноза развития сахарного диабета после проксимальных и дистальных резекций ПЖ из группы с нормальным углеводным обменом до операции независимо от диагноза и вида вмешательства (проценты по столбцу)

Таблица 83

Группы по состоянию углеводного обмена	Частота встречаемости n	Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л, (проценты по столбцу)				Всего n
		До 6	6 - 7,9	8 - 8,9	9 и выше	
А	n	30	94	22	7	153
	%	85,71	70,15	45,83	16,28	
В	n	5	21	10	13	49
	%	14,29	15,67	20,83	30,23	
С	n	0	19	16	23	58
	%	0,00	14,18	33,33	53,49	
Всего	Частота	35	134	48	43	260
P < 0,05*		(AB)	(AB)	(AB)	(AB)	
		(AC)	(AC)		(BC)	
		(BC)				

*Сравнение относительных частот

Из таблицы 83 видно, что если до операции был нормальный углеводный обмен:

- и в раннем послеоперационном периоде средний уровень ГП ОИТ меньше 6 ммоль/л, то с вероятностью 86% это группа А, 100% - это группы А или В.

- и в раннем послеоперационном среднем уровне ГП ОИТ 6 - 7,9 ммоль/л, то с вероятностью 70% это группа А, 86% А или В, 14% группа С.

- и в раннем послеоперационном периоде средний уровень ГП ОИТ 8 - 8,9 ммоль/л, то с вероятностью 46% это группа А, 67% А или В, 33% группа С.

- и в раннем послеоперационном периоде средний уровень ГП ОИТ более 9 ммоль/л, то с вероятностью 16% это группа А, 46% А или В, 54% - группа С, с вероятностью 84%- не «норма» - то есть В или С.

Важно отметить, что у 87% пациентов группы С средний уровень ГП ОИТ был 8 и выше ммоль/л.

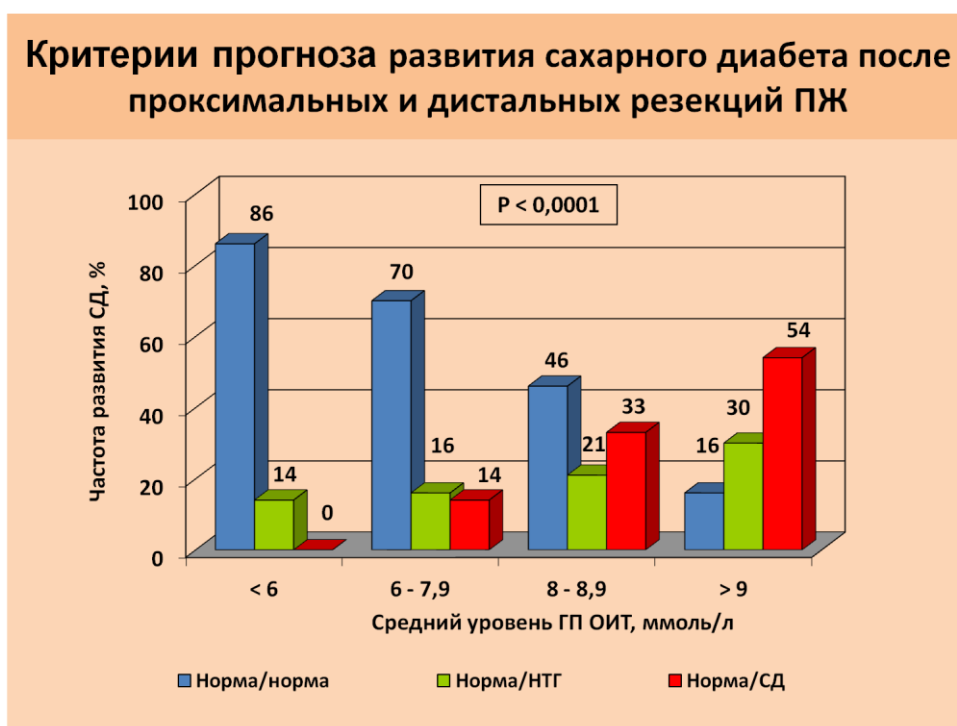


Рисунок 7

При анализе течения раннего послеоперационного периода во всех нозологических группах возникла необходимость прогнозирования развития СД у пациентов, не имевших его до операции. Пациенты, не имевшие СД до операции, имеют риск его развития сразу после операции.

В исследовании было выявлено, что нормальный углеводный обмен имели 86% пациентов при среднем уровне ГП ОИТ до 6 ммоль/л, при среднем уровне ГП ОИТ 6 -7,9 ммоль/л нормальный углеводный обмен до и после операции имели 70%, и 14% имели впервые выявленный СД. При среднем уровне глюкозы ГП ОИТ 8 - 8,9 ммоль/л только у 46% определялся нормальный углеводный обмен как до, так и после операции; 33% имели впервые выявленный СД после операции. При среднем уровне ГП ОИТ более 9 ммоль/л у 54% пациентов, не имевших до операции СД, в отдалённом послеоперационном периоде манифестировал СД. И только 16% остались в этой группе с нормальным углеводным обменом. Таким образом, средний уровень ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде имел значение для прогнозирования нарушений углеводного обмена в отдалённом послеоперационном периоде.

Частота встречаемости среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде в зависимости от состояния углеводного обмена до и после проксимальных и дистальных резекций ПЖ (все группы - А, В, С, D) независимо от диагноза и вида операции (проценты по столбцу)

Таблица 84

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Частота встречаемости n	Средний уровень ГП ОИТ*, ммоль/л				Всего n
		до 6	6 - 7,9	8 - 8,9	9 и выше	
А	n	30	94	22	7	153
	%	83	63	31	7	
В	n	5	21	10	13	49
	%	14	14	14	13	
С	n	0	19	16	23	58

	%	0	13	23	23	
D	n	1	16	22	57	96
	%	3	11	31	57	
Всего	Частота	36	150	70	100	356
P < 0,05		(AB)	(AB)		(AD)	
		(AC)	(AC)		(BD)	
		(AD)	(AD)		(CD)	
					(AC)	

* средний уровень индивидуальных средних уровней ГП ОИТ

Прогнозирование групп по среднему уровню ГП ОИТ в послеоперационном периоде независимо от диагноза и вида операции:

- если средний уровень ГП ОИТ до 6 ммоль/л, то вероятность 83%, что это группа А, вероятность 97%, что это А или В;

- если средний уровень ГП ОИТ 6 - 7,9 ммоль/л, то вероятность, что это группа А - 63%, вероятность, что А или В - 77%, 23% - вероятность группы С и D;

- если средний уровень ГП ОИТ 8 - 8,9 ммоль/л, то вероятность, что это А - 31%, вероятность 45%, что это А и В, вероятность 55%, что это С и D;

- если средний уровень ГП ОИТ 9 ммоль/л и выше, то с вероятностью 7% это А, с вероятностью 19% это А и В, с вероятностью 79% это С и D.

Приведенные данные подтверждают значение среднего уровня ГП ОИТ для прогнозирования состояния углеводного обмена в отдалённом послеоперационном периоде.

5.7. Исследование взаимосвязи послеоперационных осложнений (по Dindo-Clavien) гнойного и негнойного характера ближайшего послеоперационного периода и состояния углеводного обмена у пациентов после резекций поджелудочной железы

Влияние уровня гликемии в раннем послеоперационном периоде на развитие ближайших послеоперационных осложнений

Несмотря на значительные достижения в оперативной технике и в лечении пациентов в периоперационном периоде, панкреатодуоденальная резекция в настоящее время остаётся технически сложной операцией с высоким риском развития тяжёлых осложнений, составляющих не менее 30-60 %.

Вместе с тем, в последние годы уровень летальности после ПДР значительно снизился и в специализированных клиниках не превышает 5%.

Пакреатодигестивный анастомоз (ПДА) является «ахилловой пятой» ПДР и основной причиной осложнений и летальных исходов, так как несостоятельность ПДА с панкреонекрозом, панкреатическим свищём, аррозивным кровотечением, и перитонитом, и внутрибрюшным абсцедированием остаётся без тенденции к уменьшению.

Проксимальные и дистальные резекции сопровождаются пересечением паренхимы ПЖ, что само по себе вызывает воспаление ткани железы. Резекция вызывает острый послеоперационный панкреатит, сопровождающийся гастростазом, инфильтрацией тканей в зоне операции, асцитом, реактивным гидротораксом и т.д. Эти осложнения – ожидаемые, и относятся по классификации Dindo-Clavien (1992) к 1-2 степени. В послеоперационном периоде этим пациентам проводится инфузионная корригирующая терапия, парентеральное питание, антисекреторная терапия, антибактериальная и дезинтоксикационная терапия. Однако в послеоперационном периоде могут возникать более глубокие нарушения: кровотечение, несостоятельность анастомозов, тромбозы магистральных сосудов и т.д. К ним в свою очередь

подсоединяется гнойная инфекция с формированием гнойных свищей, флегмон и абсцессов, пневмонии и т.д.

В данном исследовании ставилась задача выяснить:

1. Сколько возникает осложнений в ближайшем послеоперационном периоде после проксимальных и дистальных резекций поджелудочной железы при современном описанном выше ведении пациентов в нашей клинике в раннем послеоперационном периоде (1-3-5 дней в ОРИТ)?
2. Сколько гнойных и негнойных осложнений отмечено при раке ПЖ и при ХП? Есть ли различия в группах?
3. Сколько осложнений в подгруппах норма/норма, норма/НТГ; в группе норма/СД; в группе СД/СД?
4. Какая из групп самая уязвимая по числу послеоперационных осложнений и почему?
5. С каким уровнем гликемии связано наибольшее число осложнений и почему?

Это исследование позволит уменьшить число осложнений в раннем послеоперационном периоде, поможет аргументировать проведение «жесткой» внутривенной инсулинотерапии в раннем послеоперационном периоде при гипергликемии, а также позволит улучшить выживаемость пациентов после проксимальных и дистальных резекций ПЖ. Изучение ассоциативной связи среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде и развития гнойных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде было проведено с целью поиска оптимального безопасного коридора гликемии в раннем послеоперационном периоде.

Номер выявленного осложнения (1-53) присваивался в порядке обнаружения осложнения в истории болезни и вносился в графу «№ осложнений» в таблице 85. В таблицы приложения (см. приложение) в графу «№ уточнения диагноза осложнений» вносился номер осложнений из графы «№ осложнений» из таблицы № 85 при выявлении обозначенных осложнений (См. Приложение к диссертации).

Кодирование характера осложнений

0- Осложнений не было

1- осложнения негнойного характера

2- осложнения гнойного характера

Надо отметить, что в исследовании были зафиксированы все выявленные отклонения от нормы в периоперационном периоде.

Полученные результаты:

Процент осложнений был проанализирован сначала во всех 7 группах. Затем процент осложнений представлен в заключительной таблице по всем группам. Из 53 видов осложнений ближайшего послеоперационного периода больше половины видов осложнений носили гнойный характер. Число гнойных осложнений составило 188 (19,95%) из общего числа осложнений 942 (100%) у 329 пациентов после проксимальных и дистальных резекций поджелудочной железы.

После проксимальных и дистальных резекций встречались следующие виды осложнений

Таблица 85

Номер (№) осложнения	Вид осложнения	Число осложнений n	Относительная частота %
1.	гастростаз	46	4,9
2.	гастростаз + зондовое питание	18	1,9
3.	гидроторакс односторонний	151	16,0
4.	гидроторакс двусторонний	73	7,7
5.	пневмония односторонняя	7	0,7
6.	пневмония двусторонняя	7	0,7
7.	гематома правого около печёночного пространства	11	1,2

8.	пункция гематомы правого околопечёночного пространства	16	1,7
9.	инфильтративные изменения в зоне резекции ПЖ	207	23,0
10.	эрозивный гастрит	7	0,7
11.	анастомозит	15	1,6
12.	парапанкреатический абсцесс + дренирование пунксионное гнойника	24	2,5
13.	односторонний пневмоторакс	3	0,3
14.	тромбоз нижней полой вены + установка кава – фильтра	2	0,2
15.	нагноение послеоперационной раны	10	1,1
16.	релапаротомия	18	1,9
17.	несостоятельность холецисто - энтеро-анастомоза (ХЭА)	6	0,6
18.	асцит	62	6,6
19.	жидкостные скопления в области малого таза	9	0,9
20.	наружный панкреатический свищ (наружно - внутренний панкреатический свищ)	42	4,4
21.	скопление жидкости в области верхнего полюса селезёнки	10	1,1
22.	ишемический инфаркт селезёнки	7	0,7
23.	эвентрация петель кишки	4	0,4
24.	желудочно-кишечное кровотечение + ЭГДС	7	0,7
25.	желудочно-кишечное кровотечение + релапаротомия	11	1,2

26.	пересечение мочеточника с образованием свища + нефростома справа	1	0,1
27.	спаечная кишечная непроходимость	4	0,4
28.	некрозы тканей около швов на передней брюшной стенке	5	0,5
29.	абсцесс правой доли печени	2	0,2
30.	разлитой перитонит	9	0,9
31.	мерцательная аритмия	6	0,6
32.	стриктура гепатико - энтеро –анастомоза	1	0,1
33.	инфильтрат в зоне послеоперационного рубца	8	0,5
34.	флегмона передней брюшной стенки	12	1,3
35.	гидроторакс + чрезкожная пункция (ч/к) эвакуация жидкости	3	0,3
36.	несостоятельность панкреатоеюноанастомоза (ПЕА)	19	2,01
37.	подкапсульный инфильтрат в сальниковой сумке	14	1,5
38.	гнойное отделяемое из дренажа	15	1,6
39.	тромбофлебит яремной вены	2	0,2
40.	сердечно - сосудистая недостаточность	5	0,5
41.	чрезкожная пункция образования	36	3,8
42.	разведение швов	6	0,6
43.	тромбоз верхней брыжеечной вены	1	0,1
44.	лимфорея	3	0,3
45.	секреторная диарея	1	0,1

46.	миграция зонда в желудок	1	0,1
47.	абсцесс в зоне подключичного катетера	2	0,2
48.	холангит	2	0,2
49.	гастростома	1	0,1
50.	флегмона забрюшинного пространства	2	0,2
51.	серома	3	0,3
52.	абсцессы брюшной полости	4	0,4
53.	тромбоз подколенной вены	1	0,1

Больше 50% видов осложнений – 31 (из 53 перечисленных осложнений) являлись гнойно-воспалительными.

Описание негнойных осложнений

Ниже приведенная таблица содержит список негнойных осложнений и сочетание нескольких видов осложнений.

Список осложнений негнойного характера в раннем послеоперационном периоде с указанием сочетание нескольких видов осложнений

Таблица 86

Негнойные осложнения			
Код	Название осложнений	Номер осложнения	Осложнения
1	Гастростаз	1,2	Гастростаз/Зондовое питание
2	Гидроторакс	3,4,35	Односторонний, двусторонний, чрезкожная эвакуация жидкости
3	Пневмоторакс	13	Односторонний
4	Гематома	7,8	Правого окологепаточного пространства, пункционное лечение
5	Асцит	18	
6	Жидк. скопления	19,21,41	В области малого таза, в области

			верхнего полюса селезенки, плевры (чрезкожная пункция)
7	Серома	51	
8	Лимфорей	44	
9	Диарея	45	Секреторная
10	Миграция зонда в желудок	46	
11	Кишечная непроходимость.	27	Спаечная
12	Желудудочно- кишечное кровотечение	24,25	Проведение ЭГДС, релапаротомия
13	Сердечно - сосудистая недостаточность, мерцательная аритмия	31,40	
14	Инфаркт селезенки	22	Ишемический
15	Инсульт	56	Ишемический (гемипарез слева)
16	Тромбоз вен	14, 43,53	Нижней полой, верхней брыжеечной, подколенной
17	Гидроторакс +гематома	3,4+7,8	
18	Гидроторакс+ЖКК	3,4+24,25	
19	Жидкостное скопление+ Инфаркт селезёнки	22+19,21,41	
20	Гидроторакс+Асцит	3,4+18	
21	Гидроторакс+ Жидкостное скопление	3,4+19,21,41	
22	Гастростаз+ Гидроторакс+Асцит	1,2+3,4+ 18	
23	Гастростаз+ Гидроторакс	1,2+3,4	
24	Гастростаз+ Жидкостное скопление	1,2+19,21,41	
25	Гастростаз+ Сердечно - сосудистая	1,2+13	

	недостаточность		
26	Гидроторакс+ Гастрит	3,4+10	
27	Гидроторакс+ Диарея	3,4+45	
28	Гастростаз+ Желудочно- кишечное кровотечение	1,2+24,25	
29	Гастрит	10	Эрозивный
30	Пневмоторакс	13	Односторонний
31	Гематома+ Жидкостное скопление	7,8+19,21,41	
32	Гидроторакс+ Гематома+Асцит	3,4+7,8+ 18	
33	Гастростаз+ Гидроторакс+ Жидкостное скопление	1,2+3,4+ 19,21,41	
34	Гидроторакс+ Жидкостное скопление+Асцит	3,4+19,21,41 +18	
35	Инфильтративные изменения	9	Изменения в зоне резекции ПЖ

Выше приведенная таблица демонстрирует сочетание нескольких видов осложнений.

Анализ видов осложнений

Приводится количество негнойных осложнений, встретившихся у больных после операций на ПЖ (у одного больного могло быть несколько осложнений), то есть без учета сочетаний нескольких осложнений у одного больного.

*Частота встречаемости негнойных осложнений у пациентов после
резекций ПЖ (ДР, ППДР)*

Таблица 87

Осложнения	Частота наблюдений n
Гидроторакс	217
Инфильтративные изменения ПЖ	195
Асцит	60
Гастростаз	54
Жидкостное скопление	45
Гематома	23
Кровотечение ЖКТ	20
Инфаркт селезёнки	8
Сердечно - сосудистая недостаточность	6
Тромбоз вен	6
Мерцательная аритмия	3
Гастрит	3
Лимфоррея	3
Кишечная непроходимость	2
Диарея	1
Гастростома	1
Пневмоторакс	1

Распределение негнойных осложнений по диагнозам и видам операций с учетом сочетаний нескольких негнойных осложнений (инфильтрат, серома, тромбоз вен, пневмоторакс, мерцательная аритмия в качестве сочетания в этой таблице не учтены) (проценты по строкам)

Таблица 88

Вид негнойных осложнений	Нозология и вид операции							Все го
	ХП/ ДР	ХП/ ППДР	Рак ПЖ/ ДР	Рак ПЖ/ ППДР	Рак ПЖ/ ГПДР	Рак БДСК	Цист/ ДР	
Гидроторакс	21	6	11	14	15	8	11	86
	24%	7%	13%	16%	17%	10%	13%	
Гидроторакс +асцит	4	5	3	12	3	6	9	42
	10%	12%	7%	29%	7%	14%	21%	
Гидроторакс +жидкостные скопления	2	1	9	4	4	3	4	27
	7%	4%	33%	15%	15%	11%	15%	
Гидроторакс + гастростаз	0	2	0	6	6	7	0	21
	0%	9%	0%	29%	29%	33%	0%	
Гастростаз	1	6	0	0	1	7	0	15
	7%	40%	0%	0%	7%	47%	0%	
Гидроторакс +Гематома	4	3	1	1	2	3	0	14
	29%	22%	7%	7%	14%	21%	0%	
Гидроторакс +Гастростаз + Асцит	0	0	0	6	2	2	0	10
	0%	0%	0%	60%	20%	20%	0%	
Гидроторакс +Кровотечение	2	1	0	3	1	2	0	9
	22%	11%	0%	33%	11%	22%	0%	
Кровотечение желудочно- кишечное	1	2	1	1	3	0	1	9
	11%	22%	11%	11%	33%	0%	11%	
Жидкостные	1	1	0	0	2	2	0	6

скопления	17%	17%	0%	0%	33%	33%	0,00%	
Гематома	0	3	0	0	0	1	0	4
	0%	75%	0%	0%	0%	25%	0%	
Гидроторакс+Асцит+	0	0	4	0	0	0	0	4
	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	
Жидкостные скопления	0	0	4	0	0	0	0	4
	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	
Гидроторакс +Гематома + Асцит	1	1	1	0	0	0	0	3
	33%	33%	33%	0%	0%	0%	0%	
Жидкостные скопления +Инфаркт селезёнки	1	0	0	0	0	1	1	3
	33%	0%	0%	0%	0%	33%	33%	
Гастростаз+ Сердечно - сосудистая недостаточность	0	0	0	1	0	1	1	3
	0%	0%	0%	33%	0,00%	33%	33%	
Гастростаз +Кровотечение	0	1	0	0	0	1	0	2
	0%	50%	0%	0%	0%	50%	0%	
Гастростаз+ Гидроторакс + Жидкостные скопления	0	0	1	0	0	1	0	2
	0%	0%	50%	0%	0%	50%	0%	
Кишечная Непроходимость	1	1	0	0	0	0	0	2
	50%	50,00	0%	0%	0%	0%	0%	
Инфаркт Селезёнки	0	0	0	0	0	0	2	2
	0%	0%	0%	0%	0%	0	100%	
Асцит	0	0	0	0	0	0	1	1
	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	
Лимфорея	0	0	0	1	0	0	0	1
	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	
Сердечно-Сосудистая недостаточность	0	0	0	0	0	1	0	1
	0%	0%	0%	0%	0%	100%	0%	

Гастростаз+Жидкостные скопления	0	0	0	0	0	1	0	1
	0%	0%	0%	0%	0%	100%	0%	
Гидроторакс +Гастрит	0	0	1	0	0	0	0	1
	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	
Гидроторакс +Диарея	0	0	0	1	0	0	0	1
	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	
Гастростаз+гастростома	0	0	0	0	0	1	0	1
	0%	0%	0%	0%	0%	100%	0%	
Гематома +Жидкостные скопления	0	0	0	0	0	1	0	1
	0%	0%	0%	0%	0%	100%	0%	
Всего	39	33	32	50	39	49	30	272
	14%	12%	12%	18%	14%	18%	11%	

Из этой таблицы видно, что число негнойных осложнений достоверно не отличается в подгруппах по диагнозам/видам операций.

Распределение негнойных осложнений по диагнозам и видам операций с учетом сочетаний нескольких негнойных осложнений

(инфильтрат, серома, тромбоз вен, пневмоторакс, мерцательная аритмия в качестве сочетания в этой таблице не учтены) (проценты по столбцам)

Таблица 89

Вид негнойных осложнений	Нозология и вид операции							Все го
	ХП/ДР	ХП/ППДР	Рак ПЖ/ДР	Рак ПЖ/ППДР	Рак ПЖ/ГПДР	Рак БДСК	Цист/ДР	
Гидроторакс	21	6	11	14	15	8	11	86
	54%	18%	34%	28%	38%	16%	37%	
Гидроторакс +Асцит	4	5	3	12	3	6	9	42
	10%	15%	9%	24%	8%	12%	30%	

Гидроторакс +Жидкостные скопления.	2	1	9	4	4	3	4	27
	5%	3%	28%	8%	10%	6%	13%	
Гидроторакс +Гастростаз	0	2	0	6	6	7	0	21
	0%	6%	0%	12%	15%	14%	0%	
Гастростаз	1	6	0	0	1	7	0	15
	3%	18%	0%	0%	3%	14%	0%	
Гидроторакс +Гематома	4	3	1	1	2	3	0	14
	10%	9%	3%	2%	5%	6%	0%	
Гидроторакс +Гастростаз + Асцит	0	0	0	6	2	2	0	10
	0%	0%	0%	12%	5%	4%	0%	
Гидроторакс +Кровотечение	2	1	0	3	1	2	0	9
	5%	3%	0%	6%	2%	4%	0%	
Кровотечение Желудочно- кишечное	1	2	1	1	3	0	1	9
	3%	6%	3%	2%	8%	0%	3%	
Жидкостные скопления	1	1	0	0	2	2	0	6
	3%	3%	0%	0%	5%	4%	0,00%	
Гематома	0	3	0	0	0	1	0	4
	0%	9%	0%	0%	0%	2%	0%	
Гидроторакс +Асцит+ Жидкостные скопления	0	0	4	0	0	0	0	4
	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	
Гидроторакс +Гематома+ Асцит	1	1	1	0	0	0	0	3
	3%	3%	3%	0%	0%	0%	0%	
Жидкостные скопления +инфаркт селезёнки	1	0	0	0	0	1	1	3
	3%	0%	0%	0%	0%	2%	3%	
Гастростаз +сердечно - сосудистая недостаточность	0	0	0	1	0	1	1	3
	0%	0%	0%	2%	0,00%	2%	3%	

Гастростаз +кровотечение	0	1	0	0	0	1	0	2
	0%	3%	0%	0%	0%	2%	0%	
Гастростаз +Гидроторакс +жидкостные скопления	0	0	1	0	0	1	0	2
	0%	0%	3%	0%	0%	2%	0%	
Кишечная Непроходимость	1	1	0	0	0	0	0	2
	3%	3	0%	0%	0%	0%	0%	
Инфаркт селезнки	0	0	0	0	0	0	2	2
	0%	0%	0%	0%	0%	0	6%	
Асцит	0	0	0	0	0	0	1	1
	0%	0%	0%	0%	0%	0%	3%	
Лимфорея	0	0	0	1	0	0	0	1
	0%	0%	0%	2%	0%	0%	0%	
Сердечно- сосудистая недостаточность	0	0	0	0	0	1	0	1
	0%	0%	0%	0%	0%	2%	0%	
Гастростаз+ Жидкостные скопления	0	0	0	0	0	1	0	1
	0%	0%	0%	0%	0%	2%	0%	
Гидроторакс +Гастрит	0	0	1	0	0	0	0	1
	0%	0%	3%	0%	0%	0%	0%	
	0%	0%	0%	2%	0%	0%	0%	
Гидроторакс +Диарея	0	0	0	1	0	0	0	1
	0%	0%	0%	2%	0%	0%	0%	
Гастростаз+ гастростома	0	0	0	0	0	1	0	1
	0%	0%	0%	0%	0%	2%	0%	
Гематома Жидкостные скопления	0	0	0	0	0	1	0	1
	0%	0%	0%	0%	0%	2%	0%	
Всего	39	33	32	50	39	49	30	272
	14%	12%	12%	18%	14%	18%	11%	

Из таблицы видно, что число негнойных осложнений в группах в зависимости от диагноза/операции примерно одинаковое - нет достоверной разницы в группах.

Описание гнойных осложнений

Частота осложнений была проанализирована сначала в каждой из 7 групп - диагноз/операция; затем представлена в заключительной таблице по всем группам. Из 53 видов осложнений ближайшего послеоперационного периода больше половины носили гнойный характер. Число гнойных осложнений составило 179(19%) из общего числа осложнений 942(100%) у 329 пациентов после проксимальных и дистальных резекций ПЖ.

*Гнойные осложнения
с учетом сочетаний нескольких гнойных осложнений*

Таблица 90

Гнойные осложнения		
Вид осложнений	Порядковый номер осложнений	Уточнение характера осложнений
Эвентрация	23	Петель кишки
Инфильтрат в сальниковой сумке	37	Подкапсульный
Тромбофлебит	39	Яремной вены
Нагноение раны	15	Послеоперационной
Некрозы тканей около швов	28	
Расхождение швов	42	
Пиелонефрит	55	Обострение хронического
Свищ мочеточника/нефростома	26	Пересечение мочеточника
Гной вокруг дренажа/катетера	38,47	
Несостоятельность анастомоза	17,36,57	ХЭА, ПЭА, билиодигестивного
Абсцессы внутренние	12,29,52	Парапанкреатический, правой доли

		печени, брюшной полости
Флегмона брюшной стенки	34	
Флегмона забрюшинного пространства	50	
Наружный панкреатический свищ	20	
Перитонит	30	
Холангит	48	
Пневмония	5,6	Односторонняя, двусторонняя
Анастомозит	11	
Нагноение раны+ пневмония	5,6+15	

В таблице 91 представлена частота видов гнойных осложнений во всей выборке и в скобках в каждой группе диагнозов/операций.

Частота развития гнойных осложнений

(в скобках частота при ХП/ДР, ХП/ППДР, Рак/ДР, Рак/ППДР, Рак ГПДР/ППДР, РакБДСК, Цист/ДР)

Таблица 91

Осложнения	Частота п
Панкр. свищ	45 (8+6+6+5+7+ 9+4)
Абсцессы внутренних органов	28 (6+5+5+0+3+ 5+4)
Несостоятельность анастомоза	21 (1+1+2+4+3+10+0)
Пневмония	15 (1+4+1+1+4+ 1+3)
Гной из дренажа, нагноение катетера	13 (0+0+2+4+5+2+0)
Нагноение Раны	10 (2+2+2+0+2+2+0)
Перитонит	9 (1+0+1+1+4+2+0)
Анастомозит	9 (0+1+0+2+6+0+0)
Инфильтрат сальника	7 (0+0+0+2+2+0+3)
Расхождение швов	6 (0+0+2+2+0+2+0)
Флегмона брюшной стенки	6 (2+0+0+2+0+1+1)
Инфильтрат/Некроз тканей в области	4 (1+1+1+0+0+0+1)

ШВОВ	
Эвентрация	2 (0+2+0+0+0+0+0)
Тромбозофлебит	2 (0+0+0+0+1+0+1)
Нефростомия	1 (0+1+0+0+0+0+0)
Холангит	1 (0+0+0+0+0+1+0)
Всего	179 (22+23+22+23+37+35+17)

Частота развития гнойных осложнений

Таблица 92

Осложнения	Частота n
Панкр. свищ	45
абсцессы внутренних органов	28
Несостоятельность анастомоза	21
Пневмония	15
Гной из дренажа, нагноение катетера	13
Нагноение Раны	10
Перитонит	9
Анастомозит	9
Инфильтрат сальника	7
Расхождение швов	6
Флегмона брюшной стенки	6
Инфильтрат/Некроз тканей в области швов	4
Эвентрация	2
Тромбозофлебит	2
Нефростомия	1
Холангит	1

В таблице 93 представлены виды гнойных осложнений в зависимости от групп по состоянию углеводного обмена до/после операции.

Виды гнойных осложнений в зависимости от состояния углеводного обмена до и после операции в группах по состоянию углеводного обмена до/после операции – А, В, С и D (проценты по строке)

Таблица 93

Виды гнойных осложнений	Группы по оценке состояния углеводного обмена до/после операции				Всего
	А	В	С	Д	
Панкреатический Свищ n=45	14	4	15	12	45
%	31,11%	8,89%	33,33%	26,67%	
Абсцессы Внутренние n=28	9	0	10	9	28
%	32,14%	0,00%	35,71%	32,14%	
Несостоятельность Анастомоза n=21	10	2	3	6	21
%	47,62%	9,52%	14,29%	28,57%	
Пневмония n=15	5	2	2	6	15
%	33,33%	13,33%	13,33%	40,00%	
Гной Дренаж/катетер N=13	7	1	3	2	13
%	53,85%	7,69%	23,08%	15,38%	
Нагноение Раны n=10	6	0	2	2	10
%	60,00%	0,00%	20,00%	20,00%	
Анастомозит n=9	0	0	2	7	9
%	0,00%	0,00%	22,22%	77,78%	
Перитонит n=9	4	1	2	2	9
%	44,44%	11,11%	22,22%	22,22%	

Инфильтрат Сальниковой сумки n=7	2	1	2	2	7
%	28,57%	14,29%	28,57%	28,57%	
Расхождение швов n=6	3	2	1	0	6
%	50,00%	33,33%	16,67%	0,00%	
Флегмона Брюшной стенки n=6	2	0	1	3	6
%	33,33%	0,00%	16,67%	50,00%	
Некроз Ткани швов n=4	0	1	0	3	4
%	0,00%	25,00%	0,00%	75,00%	
Эвентрация n=2	1	0	0	1	2
%	50,00%	0,00%	0,00%	50,00%	
Тромблебит n=2	0	0	0	2	2
%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	
Нефростомия n=1	0	0	1	0	1
%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	
Холангит n=1	0	0	0	1	1
%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	
Всего	62	14	44	58	179
%	34,6	7,8	24,68	32,4	100

*Виды гнойных осложнений в группах по состоянию углеводного обмена
до/после операции – А, В, С и D, (проценты по строке)
Объединение (А+В) и (С+D) (проценты по строке)*

Таблица 94

Вид гнойного осложнения и P < 0,05 между (А+В) и (С+D)	Частота n	А+В	С+D	Всего n
Панкреатический свищ	n	18	27	45
	%	40%	60%	
Абсцесс внутренний P=0,003	n	9	19	28
	%	32%	68%	
Несостоятельность анастомоза	n	12	9	21
	%	57%	33%	
Пневмония	n	7	8	15
	%	47%	53%	
Нагноение дренажа, катетера	n	8	5	13
	%	61%	39%	
Нагноение раны	n	6	4	10
	%	60%	40%	
Анастомозит P=0,0007	n	0	9	9
	%	0	100%	
Перитонит	n	6	4	10
	%	55%	45%	
Инфильтрат сальника	n	3	4	7
	%	43%	57%	
Расхождение швов P=0,04	n	5	1	6
	%	83%	17%	

Флегмона брюшной стенки	n	2	4	6
	%	33%	67%	
Некроз ткани в области швов	n	1	3	4
	%	25%	75%	
Эвентрация	n	1	1	2
	%	50%	50%	
Тромбофлебит	n	0	2	2
	%	0%	100%	
Нефростомия	n	0	1	1
	%	0%	100%	
Холангит	n	0	1	1
	%	0%	100%	
Частота	Всего	77	102	179

Из таблицы 94 видно, что осложнений гнойного характера было больше в группах (C+D) - 102 из 179(57%) осложнений, чем в группах (A+B), где осложнений было 77 (43%) ($P = 0,008$). Кроме того, в группе (C+D) было достоверно больше внутренних абсцессов, анастомозитов. Расхождений швов было больше в группах (A+B).

Следует принять во внимание, что 77 гнойных осложнений приходится на 183 пациента в группах (A (144) + B (39)), в то время как 102 осложнения приходится на 146 пациентов групп (C(56) + D(90)). Из расчёта следует, что в группах (A+B) на 1 пациента приходится 0,4 гнойных осложнений, в то время как в группах (C+D) на 1 пациента приходится 0,7 гнойных осложнений ($P < 0,05$).

*Распределение гнойных осложнений по диагнозам и видам операций
(проценты по строке)*

Таблица 95

Вид гнойных осложнений	Нозология и вид операции							Всего
	ХП/ ДР	ХП/ ППДР	Рак ПЖ/ ДР	Рак ПЖ/ ППДР	Рак ПЖ/ ГПДР	Рак БДСК	Цист/ ДР	
Эвентрация	0	2	0	0	0	0	0	2
	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	
Инфильтрат сальника	0	0	0	2	2	0	3	7
	0%	0%	0%	29%	29%	0,00%	42%	
Тромбофлебит	0	0	0	0	1	0	1	2
	0%	0%	0%	0%	50%	0%	50%	
Нагноение раны	2	2	2	0	2	2	0	10
	20%	20%	20%	0%	20%	20%	0%	
Инфильтрат/ некроз ткани швов	1	1	0	0	0	0	1	3
	33%	33%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	33%	
Расхождение швов	0	0	2	2	0	2	0	6
	0%	0%	33%	33%	0%	33%	0%	
Нефростомия	0	1	0	0	0	0	0	1
	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	
Нагноение дренажного катетера	0	0	0	0	2	0	0	2
	0%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	
Несостоятельн ость анастомоза	1	1	2	4	3	10	0	21
	5%	5%	9%	19%	14%	48%	0%	
Абсцесс внутренний	6	5	5	0	3	5	4	28
	21%	18%	18%	0%	11%	18%	14%	
Перитонит	0	0	0	1	1	1	0	3
	0	0	0	3	3	3	0	
	%	%	%	3%	3%	3%	%	
Анастомозит	0	1	0	2	4	0	0	7

	0%	14%	0%	29%	57%	0%	0%	
Некроз ткани шва	0	0	1	0	0	0	0	1
	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	
Всего	10	13	12	11	18	20	9	3

Далее приводим таблицы взаимосвязи осложнений по Dindo-Clavien и вида заболевания / резекции ПЖ, таблицы взаимосвязи осложнений по Dindo-Clavien и характера нарушений углеводного обмена до и после операции, таблицы взаимосвязи развития гнойных осложнений с заболеванием/видом операции, а также таблицы взаимосвязи развития гнойных осложнений и состояния углеводного обмена до/после операции.

Исследование степени осложнений по классификации Dindo-Clavien (1992) после проксимальных и дистальных резекций ПЖ в ближайшем послеоперационном периоде в зависимости от заболевания и вида операции

Осложнения по классификации Dindo-Clavien(1992) после проксимальных и дистальных резекций ПЖ в послеоперационном периоде в зависимости от заболевания и вида операции

Таблица 96

Степень осложнений по Clavien - Dindo	0	1-2	3-4	P <0,05 Между (1-2) и (3-4)
Заболевание вид операции				
ХП/ ДР (n=51)	7	25	19	
%	14%	49%	37%	
ХП/ППДР (n= 64)	20	19	25	
%	31%	30%	39%	
Цистаден/ДР (n= 32)	0	18	14	

%	0,00%	56%	44%	
Рак ПЖ/ДР (n= 32)	3	10	22	P=0,003
%	0%	31%	69%	
Рак ПЖ/ГПДР (n= 42)	0	25	17	
%	0%	60%	40%	
Рак ПЖ/ППДР (n=52)	1	34	17	P=0,001
%	2%	65%	33%	
Рак БСДК/ППДР (n=56)	3	24	29	
%	0%	43%	42%	
Всего (n= 329)	31	157	141	
100 %	10%	47%	43%	

* 0 = без осложнений, (1– 2) - не потребовавшие оперативного вмешательства, (3 – 4) - потребовавшие оперативного вмешательства

Без осложнений было всего 10% (31 случай), причем большинство из них (27 случаев из 31, т.е. 87%) относились к ХП (7 к ХП/ДР и 20 к ХП/ППДР), причём при ХП/ППДР треть больных была вообще без осложнений. При остальных диагнозах больных без осложнений практически не было (всего 4 случая). Что касается степени, то осложнений 1-2 и 3-4 было практически поровну (47% и 43%). Однако, при Рак ПЖ/ДР гнойных осложнений было достоверно больше, чем негнойных, а при Рак ПЖ/ППДР, наоборот, негнойных осложнений было больше, чем гнойных.

Исследование зависимости между степенью осложнений по *Dindo-Clavien* (1992) и состоянием углеводного обмена до и после операции

Осложнения по классификации Dindo - Clavien(1992) после проксимальных и дистальных резекций ПЖ в ближайшем послеоперационном периоде в зависимости от состояния углеводного обмена до и после операции (P=0,0001)

Таблица 97

Группа по состоянию углеводного обмена до/после операции	Частота	Степень осложнений по Clavien - Dindo			P <0,05 Между 1-2 и 3-4
		0	1-2	3-4	
А Норма/норма	144	25	66	53	
	%	17 %	46%	37%	
В Норма/НТГ	39	4	22	13	
	%	10%	57%	33%	
С Норма/СД	56	0	19	37	
	%	0%	34%	66%	P=0,02
D СД/СД	90	2	48	40	
	%	2%	53%	45%	
Всего	329	31	155	143	
	%	10%	47%	43%	

Большинство больных без осложнений (29 из 31 – 94%) были из групп А и В, причем большинство пациентов (25 из 31 – 81%) были из группы А. Больше всего осложнений, потребовавших повторных вмешательств (3-4) по Dindo - Clavien) было в группе С- 66% (P =0,02), в остальных группах достоверных различий между 1-2 и 3-4 не было. До операции у пациентов группы С был нормальный углеводный обмен.

Далее мы проанализировали распределение осложнений в зависимости от состояния углеводного обмена до/после операции в каждой группе нозология/вид резекций.

*Осложнения по классификации Dindo -Clavien(1992) после дистальных резекций у пациентов с ХП в послеоперационном периоде в зависимости от состояния углеводного обмена до и после операции А, В, С, D (P =0,001)**

Таблица 98

Группа по состоянию углеводного обмена до/после операции ХП/ДР	Частота	Степень осложнений по Clavien - Dindo		
		0	1-2	3-4
А	17	7	3	7
	%	41%	18%	41%
В	6	0	5	1
	%	0%	83%	17%
С	14	0	7	7
	%	0%	50%	50%
D	14	0	10	4
	%	0%	71%	29%
Всего	51	7	25	19
	%	14%	49%	37%

*наличие связи между группами по углеводному обмену и степени осложнений по X-квадрат

С одной стороны, все больные без осложнений были из группы А (41%). С другой стороны, в группе А оказалось много больных с повторными вмешательствами (41%).

В этой группе у больных были диагностированы внутренние абсцессы, панкреатические свищи, нагноение ран и перитонит. Если сравнивать группы А и С, то число повторных вмешательств у пациентов этих групп не отличается, однако, общий процент осложнений в группе С выше – 100% против 59% в А (P =0,01)

Ниже приведена та же таблица, но в ней объединены группы А и В - (А+В), т. к. в группе В было очень мало наблюдений.

Осложнения по классификации Dindo -Clavien(1992) после дистальных резекций у пациентов с ХП в послеоперационном периоде в зависимости от состояния углеводного обмена до и после операции (A+B), C, D

Таблица 99

Группа по состоянию углеводного обмена до/после операции ХП/ДР	Частота	Степень осложнений по Clavien - Dindo		
		0	1-2	3-4
A+B	23	7	8	8
	%	31%	35%	35%
C	14	0	7	7
	%	0%	50%	50%
D P между 1-2 и 3-4 = 0,03	14	0	10	4
	%	0%	71%	29%
Всего	51	7	25	19
	%	14%	49%	37%

От групп (A+B) к группе D отмечено нарастание процента осложнений 1-2 (от 35% в группах (A+B) до 71% в группе D).

*Осложнения по классификации Dindo –Clavien (1992) у пациентов после проксимальных резекций ХП/ППДР в послеоперационном периоде в зависимости от состояния углеводного обмена до и после операции A, B, C, D (P= 0,008)**

Таблица 100

Группа по состоянию углеводного обмена до/после операции ХП/ППДР	Частота	Степень осложнений по Clavien - Dindo		
		0	1-2	3-4
A	33	16	8	9
	%	49%	24%	27%
B	6	2	4	1
	%	29%	57%	14%
C P между 1-2 и 3-4 = 0,02	7	0	1	6
	%	0,00%	14%	86%
D	17	2	6	9
	%	12%	35%	53%
Всего	64	20	19	25
	%	31,2	28,8	39

*наличие связи между группами по углеводному обмену и степени осложнений по X-квadrat

При ХП/ППДР также, как и при ХП/ДР в группе С большой процент осложнений, потребовавших повторных вмешательств, причем, если в группе А их было 27%, то в группе С - 83% (P=0,008). Почти все больные без осложнений (18 из 20, т.е 90%) принадлежали группам А и В, причем 16 из них были из группы А. Осложнений 3-4 степени в этих группах было всего 25%, в то время как в группах D и С их было 53-86% соответственно, причем больше всего (86%) их было в группе С.

*Осложнения по классификации Dindo –Clavien (1992) в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов с раковым поражением поджелудочной железы после дистальных резекций в зависимости от состояния углеводного обмена до и после операции - А, В, С, D (P = 0,43)**

Таблица 101

Группа по состоянию углеводного обмена до/после операции РакПЖ/ДР	Частота	Степень осложнений по Clavien - Dindo	
		1-2	3-4
А	8	4	4
	%	50%	50%
В	3	0	3
	%	0%	100%
С	11	3	8
	%	27%	73%
D	10	3	7
	%	30%	70%
Всего	32	10	22
	%	31%	69%

*наличие связи между группами по углеводному обмену и степенью осложнений по X-квадрат

При РакПЖ/ДР достоверной связи между степенью осложнений и группами по углеводному обмену нет.

Осложнения по классификации Dindo –Clavien (1992) в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов с раковым поражением ПЖ после ДР в зависимости от состояния углеводного обмена до и после операции – (A+ B), C, D

Таблица 102

Группа по состоянию углеводного обмена до/после операции РакПЖ/ДР	Частота	Степень осложнений по Clavien - Dindo	
		1-2	3-4
A+B	11	4	7
	%	36%	64%
C	11	3	8
	%	27%	73%
D	10	3	7
	%	30%	70%
Всего	32	10	22
	%	31%	69%

Осложнения при раке ПЖ/ДР не связаны с состоянием углеводного обмена и примерно 70% осложнений потребовали повторных вмешательств во всех группах.

*Осложнения по классификации Dindo –Clavien (1992) в ближайшем послеоперационном периоде в зависимости от состояния углеводного обмена до и после операции (A, B, C, D) у пациентов с раковым поражением поджелудочной железы (Рак ПЖ/ППДР) (P= 0,84)**

Таблица 103

Группа по состоянию углеводного обмена до/после операции РакПЖ/ППДР	Частота	Степень осложнений по Clavien - Dindo		
		0	1-2	3-4
A	20	1	10	9
	%	5%	50%	45%
B	9	0	6	3
	%	0%	67%	33%
C	4	0	2	2
	%	0%	50%	50%

D	19	0	14	5
	%	0%	74%	26%
Всего	52	1	32	19
	%	2%	62%	36%

*наличие связи между группами по углеводному обмену и степени осложнений по X-квадрат

Осложнения при РакПЖ/ППДР никак не связаны с состоянием углеводного обмена и только 36% осложнений потребовали повторных вмешательств, что достоверно меньше, чем при ДР, где их было 69% (P=0,004).

Осложнения по классификации Dindo –Clavien (1992) в ближайшем послеоперационном периоде в зависимости от состояния углеводного обмена до и после операции ((A+ B), (C+D)) у пациентов с раковым поражением поджелудочной железы (Рак ПЖ/ППДР)

Таблица 104

Группа по состоянию углеводного обмена до/после операции РакПЖ/ППДР	Частота	Степень осложнений по Clavien - Dindo		
		0	1-2	3-4
A+B	29	1	16	12
	%	3%	62%	35%
C+ D	23	0	16	7
	%	0%	70%	30%
Всего	52	1	32	19
	%	2%	62%	36%

У пациентов в группе Рак ПЖ/ППДР в отличие от пациентов группы Рак ПЖ/ДР примерно 70% осложнений не требовали повторных вмешательств независимо от состояния углеводного обмена.

*Осложнения по классификации Dindo –Clavien (1992) в ближайшем послеоперационном периоде в зависимости от состояния углеводного обмена до и после операции (A, B, C, D) у пациентов с раковым поражением поджелудочной железы (Рак ПЖ/ГПДР) (P = 0,10)**

Таблица 105

Группа по состоянию углеводного обмена до/после операции РакПЖ/ГПДР	Частота	Степень осложнений по Clavien - Dindo	
		1-2	3-4
А	23	14	9
	%	61%	39%
В	0	0	0
	%	0%	0%
С Р между 1-2 и 3-4 =0,04	6	1	5
	%	17%	83%
D Р между 1-2 и 3-4 =0,01	13	10	3
	%	77%	23%
Всего	42	25	17
	%	60%	40%

*наличие связи между группами по углеводному обмену и степенью осложнений по X-квадрат

Опять та же картина: в группе С больше всего осложнений, потребовавших повторных вмешательств - 83%.

Осложнения по классификации Dindo –Clavien (1992) в ближайшем послеоперационном периоде в зависимости от состояния углеводного обмена до и после операции (A, B, C, D) у пациентов с раком Большого сосочка двенадцатиперстной кишки (Рак БСДК/ППДР)

Таблица 106

Группа по состоянию углеводного обмена до/после операции Рак БСДК/ППДР	Частота	Степень осложнений по Clavien - Dindo		
		0	1-2	3-4
А	31	1	14	16
	%	3%	45%	52%

В	8	2	2	4
	%	25%	25%	50%
С	7	0	4	3
	%	0%	57%	43%
D	10	0	4	6
	%	0%	40%	60%
Всего	56	3	24	29
	%	5%	43%	52%

При Раке БСДК/ППДР достоверной связи степени осложнений с группами по углеводному обмену не наблюдается.

Осложнения по классификации Dindo –Clavien (1992) в ближайшем послеоперационном периоде в зависимости от состояния углеводного обмена до и после операции ((A+B), C, D) у пациентов с раком Большого сосочка двенадцатиперстной кишки (Рак БСДК/ППДР)

Таблица 107

Группа по состоянию углеводного обмена до/после операции Рак БСДК/ППДР	Частота n %	Степень осложнений по Clavien - Dindo		
		0	1-2	3-4
А + В	39	3	16	20
	%	8%	41%	51%
С	7	0	4	3
	%	0%	57%	43%
D	10	0	4	6
	%	0%	40%	60%
Всего	56	3	24	29
	%	5%	43%	52%

*Осложнения по классификации Dindo –Clavien (1992) в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов с серьезными и муцинозными цистаденомами после дистальных резекций ПЖ в зависимости от состояния углеводного обмена до/после операции A, B, C, D (P = 0,0005)**

Таблица 108

Группа по состоянию углеводного обмена Цистаденома	Частота n %	Степень осложнений по Clavien – Dindo	
		1-2	3-4
A	12	11	1
	%	92%	8%
B	6	5	1
	%	83%	17%
C	7	1	6
	%	14%	86%
D	7	1	6
	%	14%	86%
Всего	32	18	14
	%	56%	44

*наличие связи между группами по углеводному обмену и степени осложнений по X-квадрат

Осложнения по классификации Dindo –Clavien (1992) в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов с серьезными и муцинозными цистаденомами после ДР ПЖ в зависимости от состояния углеводного обмена до и после операции (A+ B), C, D

Таблица 109

Группа по состоянию углеводного обмена Цистаденома	Частота n %	Степень осложнений по Clavien – Dindo	
		1-2	3-4
A+B	18	16	2
P между 1-2 и 3-4 <0,001	%	90%	10%
C	7	1	6
P между 1-2 и 3-4 =0,02	%	14%	86%
D	7	1	6
P между 1-2 и 3-4 =0,02	%	14%	86%
Всего	32	18	14
	%	56,25	43,75

Пациентов в группе с серозными и муцинозными Цистаденомами /ДР без осложнений не было. Однако, в группе (А+В) 16 из 18 больных (90%) имели осложнения 1 – 2 степени, причем, 11 из этих 18 больных были из группы А. В то же время в группах С и D 86% больных имели осложнения 3 – 4 степени, то есть, имелась четкая связь повторных операций по поводу осложнений у пациентов с СД.

Таким образом, можно сделать вывод из анализа степени выраженности осложнений по диагностическим группам. В группах «ХП» и при «Цистаденомах» прослеживалась четкая зависимость степени развития осложнений в группах с СД. Причины возникновения осложнений при ХП, особенно в группах, в которых потребовались повторные вмешательства (3 - 4 степень) (в группах А и В) будут проанализированы в дальнейших исследованиях.

У пациентов с раковым поражением ПЖ такой зависимости не выявлено. Кроме того, у больных, имевших нормальный углеводный обмен до операции, при ХП, Раке ПЖ/ГПДР, цистаденомах зафиксирована зависимость между наличием повторных операций по поводу осложнений и развитием СД.

Исследование взаимосвязи характера осложнений и состояния углеводного обмена до и после операции – в группах А, В, С, D.

Далее в таблицах представлено исследование взаимосвязи характера осложнений (гнойные и негнойные) и состояния углеводного обмена до/после операции в группах А, В, С, D при каждом их диагнозов.

*Зависимость характера (гнойные и негнойные) осложнений и состояния углеводного обмена (до и после операции) у пациентов после проксимальных и дистальных резекций ПЖ независимо от диагноза/операции (P = 0,00003)**

Таблица 110

Группа по состоянию углеводного обмена	Всего	Характер осложнений			P <0.05 между гнойными/негнойными
		Нет	Негнойные	Гнойные	
А	144	25	78	41	P <0.00001
	%	17%	54%	29%	
В	39	4	26	9	P=0,00002
	%	10%	67%	23%	
С	56	0	27	29	
	%	0%	48%	52%	
D	90	2	46	42	
	%	2%	51%	47%	
Всего	329	31	177	121	P <0.00001
	%	9%	54%	36%	

*наличие связи между группами диагноз/операция и характером осложнений по X-квадрат

Во всей выборке негнойных осложнений было 54% - больше, чем гнойных - 36%, однако в группах С и D их было поровну в отличие от групп А и В, где преобладали негнойные осложнения.

Таблица, отражающая взаимосвязь характера осложнений (гнойные и негнойные) и состояния углеводного обмена до и после операции при ХП/ДР
P=0,001*

Таблица 111

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции ХП/ДР	Всего	Характер осложнений			P <0.05 между гнойными/негнойными
		нет	негнойные	гнойные	
А	17	7	5	5	

	%	41%	29%	30%	
В	6	0	4	2	
	%	0%	66%	34%	
С	14	0	8	6	
	%	0%	57%	43%	
D	14	0	9	5	
	%	0%	64%	36%	
Всего	51	7	26	18	
	%	14%	51%	35%	

*наличие связи между группами диагноз/операция и характером осложнений по X-квадрат

Осложнения отсутствовали только в группе А. Из 18 гнойных осложнений в группах С и D их было 11 (61%).

Таблица, отражающая взаимосвязь характера осложнений (гнойные и негнойные) и состояния углеводного обмена до и после операции при ХП/ППДР
 $P=0,004^*$

Таблица 112

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Всего	Характер осложнений			P < 0.05 между гнойными/негнойными
		0	негнойные	гнойные	
А	33	16	12	5	
	%	49%	36%	15%	
В	7	2	5	0	
	%	29%	71%	0%	
С	7	0	3	4	
	%	0%	43%	57%	
D	17	2	6	9	
	%	12%	35%	53%	
Всего	64	20	26	18	
	%	14%	51%	35%	

*наличие связи между группами диагноз/операция и характером осложнений по X-квадрат

Из 20 наблюдений с отсутствием осложнений 18 (90%) были в группах А и В.

Из 18 пациентов с гнойными осложнениями - 13 (72%) были из групп С и D.

Таблица, отражающая связь характера осложнений (гнойные и негнойные) и состояния углеводного обмена до/после операции в группах А, В, С, D при Раке ПЖ/ДР ($P = 0,77$)*

Таблица 113

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Всего	Характер осложнений			P <0.05 между гнойными/негнойными
		0	негнойные	гнойные	
А	8	0	5	3	
	%	0%	63%	37%	
В	3		1	2	
	%	0%	33%	67%	
С	11	0	7	4	
	%	0%	64%	36%	
D	10	0	5	5	
	%	0%	50%	50%	
Всего	32	0	18	14	
	%	0%	56%	35%	

*наличие связи между группами диагноз/операция и характером осложнений по X-квадрат

Связь отсутствует.

Таблица, отражающая связь характера осложнений (гнойные и негнойные) и состояния углеводного обмена до и после ППДР при Раке ПЖ/ППДР ($P = 0,97$)*

Таблица 114

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Всего	Характер осложнений			P <0.05 между гнойными/негнойными
		0	негнойные	гнойные	
А	20	1	13	6	
	%	5%	65%	30%	
В	9	0	6	3	
	%	0%	67%	33%	

С	4	0	3	1	
	%	0%	75%	25%	
D	19	0	15	4	
	%	0%	79%	21%	
Всего	52	1	37	14	
	%	2%	71%	27%	

*наличие связи между группами диагноз/операция и характером осложнений по X-квадрат

Связь отсутствует.

Таблица, отражающая связь характера осложнений (гнойные и негнойные) и состояния углеводного обмена до и после операции (ГПДР) при раке поджелудочной железы (Рак ПЖ/ГПДР) (P = 0,03)

Таблица 115

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Всего	Характер осложнений			P < 0.05 между гнойными/негнойными
		0	негнойные	гнойные	
А	23	0	12	11	
	%	0%	52%	48%	
В	0	0	0	0	
	%	0%	0%	0%	
С	6	0	1	5	P=0,04
	%	0%	17%	83%	
D	13	0	6	7	
	%	0%	46%	54%	
Всего	42	0	19	23	
	%	14%	51%	35%	

*наличие связи между группами диагноз/операция и характером осложнений по X-квадрат

В группе С преобладали гнойные осложнения - 87%.

Таблица, отражающие связь характера осложнений (гнойные и негнойные) и состояния углеводного обмена до и после операции (ППДР) при Раке БСДК (P=0,11)

Таблица 116

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Всего	Характер осложнений			P <0.05 между гнойными/негнойными
		0	негнойные	гнойные	
А	31	1	19	11	
	%	3%	61%	36%	
В	8	2	5	1	
	%	25%	62%	13%	
С	7	0	4	7	
	%	0%	57%	43%	
D	10	0	4	10	
	%	0%	40%	60%	
Всего	56	3	32	21	
	%	5%	49%	46%	

*наличие связи между группами диагноз/операция и характером осложнений по X-квадрат

Связь отсутствует.

Таблица, отражающие связь характера осложнений (гнойные и негнойные) и состояния углеводного обмена до и после операции у пациентов с серозными и муцинозными цистаденомами после дистальных резекций поджелудочной железы (P =0,0005)*

Таблица 117

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции	Всего	Характер осложнений			P <0.05 между гнойными/негнойными
		0	негнойные	гнойные	
А	12		12	0	P=0,0001
	%	0%	100%	0%	
В	6	0	5	1	P=0,04
	%	0%	83%	17%	
С	7	0	1	6	P=0,02

	%	0%	14%	86%	
D	7	0	1	6	P=0,02
	%	0%	14%	86%	
Всего	32	0	19	13	
	%	0%	59%	41%	

*наличие связи между группами диагноз/операция и характером осложнений по X-квадрат

Выраженная связь между наличием СД у пациентов групп (С и D) и гнойными осложнениями. В группах А и В - преобладают негнойные осложнения, в С и D – гнойные.

Зависимость между характером (гнойные и негнойные) осложнений, заболеванием и видом операции после проксимальных и дистальных резекций ПЖ
(P <0,0001)*

Таблица 118

Заболевание/ Вид операции	Всего	Характер осложнений			P <0.05 между гнойными/ негнойными
		0	Негнойные	Гнойные	
ХП/ДР	51	7	26	18	
	%	14%	51%	35%	
ХП/ППДР	64	20	26	18	
	%	31%	41%	28%	
Рак ПЖ/ДР	32	0	18	14	
	%	0%	56%	44%	
РакПЖ/ППДР	52	1	37	14	P=0,00001
	%	2%	71%	27%	
РакПЖ/ГПДР	42	0	19	23	
	%	0%	45%	55%	
РакБСДК/ ППДР	56	3	32	21	
	%	5%	57%	38%	
Цистаденомы/ ДР	32	0	19	13	
	%	0%	59%	41%	
Всего	329	31	177	121	
	%	9%	54%	37%	

*наличие связи между группами диагноз/операция и характером осложнений по X-квадрат

Во всех подгруппах развитие гнойных осложнений отмечалось в 26-40%.

От чего же зависит развитие гнойных осложнений? От среднего уровня ГП ОИТ? Есть ли «метаболическая память»? От состояния углеводного обмена до и после операции?

Гнойные осложнения в группах С и D наблюдались в 41-52 % случаев, в то время как в группах А и В - в 23 - 29,8%.

Исследование зависимости между характером осложнений (гнойные и негнойные) и заболеванием/ видом операции в каждой группе А, В, С, D

Таблица, отражающая взаимосвязь характера осложнений (гнойные и негнойные), заболевания и вида операции в группе А (норма/норма)

Таблица 119

Заболевание Вид операции	Всего	Характер осложнений				
		0	Негнойные	Гнойные	Негнойные + Гнойные	Гнойные
ХП/ДР	17	7	5	1	4	5
	%	41%	29%	6%	24%	30%
ХП/ППДР	33	16	12	3	2	5
	%	49%	36%	9%	6%	15%
Рак ПЖ/ДР	8	0	5	0	3	3
	%	0%	63%	0%	37%	37%
Рак / ППДР	20	1	13	1	5	6
	%	5%	65%	5%	25%	30%
РакПЖ/ГПДР	23	0	12	0	11	11
	%	0%	52%	0%	48,%	48%
Рак БСДК/ППДР	31	1	19	0	11	11
	%	3%	61%	0%	36%	36%
Цистаден/ДР	12	0	12	0	0	0
	%	0%	100%	0%	0%	0%
Всего	144	25	78	5	36	41
	%	17%	53%	2%	28%	30%

Примечание: 0 - без осложнений

Таблица, отражающая взаимосвязь характера осложнений (гнойные и негнойные), заболевания и вида операции в группе В (норма/НТГ)

Таблица 120

Заболевание Вид операции	Всего	Характер осложнений				
		0	Негнойные	Гнойные	Негнойные + Гнойные	Гнойные
ХП/ДР	6	0	4	1	1	2
	%	0%	66%	17%	17%	34%
ХП/ППДР	7	2	5		0	0
	%	29%	71%		0%	0%
Рак ПЖ/ДР	3	0	1	0	2	2
	%	0%	33%		67%	67%
Рак / ППДР	9	0	6		3	3
	%	%	67%		33%	33%
РакПЖ/ГПДР	0	0	0		0	0
	%	0%	0%		0%	0%
Рак БСДК/ППДР	9	2	5		1	1
	%	25%	63%		12%	12%
Цистаден/ДР	6	0	5		1	1
	%	0%	83%		17%	17%
Всего	39	4	26	1	8	9
	%	10%	67%	3%	20%	23%

Таблица, отражающая взаимосвязь характера осложнений (гнойные и негнойные), заболевания и вида операции в группе С

Таблица 121

Заболевание Вид операции	Всего	Характер осложнений				
		0	Негнойные	Гнойные	Негнойные + Гнойные	Гнойные
ХП/ДР	14		8	6	0	6
	%		57%	43%	0%	43%
ХП/ППДР	7		3	0	4	4
	%		43%		57%	57%
Рак ПЖ/ДР	11		7	0	4	4
	%		64%		36%	36%
Рак / ППДР	4		3	0	1	1
	%		75%		25%	25%
РакПЖ/ГПДР	6		1	0	5	5
	%		17%		83%	83%
Рак	7		4	0	3	3

БСДК/ППДР	%		57%		43%	43%
Цистаден/ДР	7		1	1	5	6
	%		14%	14%	72%	86%
Всего	56		27	7	22	22
	%		48%	13%	39%	39%

В группе С без осложнений пациентов не наблюдалось. В группах исследования при ХП после проксимальных и дистальных резекций процент осложнений гнойного и негнойного характера примерно одинаков 57% и 43%. При цистаденомах в группе С число больных с гнойными осложнениями в 5 раз превышает число пациентов с негнойными осложнениями (14% и 86%).

Таблица, отражающая взаимосвязь характера осложнений (гнойные и негнойные), заболевания и вида операции в группе D

Таблица 122

Заболевание Вид операции	Всего	Характер осложнений				
		0	Негнойные	Гнойные	Негнойные + Гнойные	Гнойные
ХП/ДР	14	0	9	5	0	5
	%	0%	64%	36%	0%	36%
ХП/ППДР	17	2	6	2	7	9
	%	12%	35%	12%	41%	53%
Рак ПЖ/ДР	10	0	5	1	4	5
	%	0%	50%	10%	40%	50%
Рак / ППДР	19	0	15	1	3	4
	%	0%	79%	5%	16%	21%
РакПЖ/ГПДР	13	0	6	4	3	7
	%	0%	46%	31%	23%	54%
Рак БСДК/ППДР	10	0	4	0	6	6
	%	0%	40%		60%	60%
ЦистАден/ДР	7		1	0	6	6
	%	0%	14%	0%	86%	86%
Всего	90	2	46	13	29	42
	%	3%	51%	14%	32%	39%

Так как для подсчета % в каждой из групп А - D мало наблюдений, то мы объединяем (А+В) и (С+D).

Таблица, отражающая взаимосвязь характера осложнений (гнойные и негнойные), заболевания и вида операции в группе (А + В)

Таблица 123

Заболевание Вид операции	Всего	Характер осложнений				
		0	Негнойные	Гнойные	Негнойные + Гнойные	Гнойные
ХП/ДР	23	7	9	2	5	7
	%	30%	39%	9%	22%	31%
ХП/ППДР	40	18	17	3	2	5
	%	45%	43%	7%	5%	12%
Рак ПЖ/ДР	11	0	6	0	5	5
	%	0%	55%	0%	45%	45%
Рак / ППДР	38	1	19	1	8	9
	%	3%	66%	3%	28%	31%
РакПЖ/ГПДР	23	0	12	0	11	
	%	0%	52%	0%	48%	48%
Рак БСДК/ППДР	39	3	24	0	12	12
	%	8%	61%	0%	31%	31%
Цистаден/ДР	18	0	17	0	1	1
	%	0%	94%	0%	6%	6%
Всего	183	29	104	6	44	
	%	17%	57%	2%	24%	26%

При ХП/ ППДР и Цистаденомах/ДР в группах (А+В) гнойные осложнения редки (6-12%). В остальных группах гнойные осложнения составляют 31- 48%.

Таблица, отражающая связь характера осложнений (гнойные и негнойные), заболевания и вида операции в группе (С + D)

Таблица 124

Заболевание Вид операции	Всего	Характер осложнений				
		0	Негнойные	Гнойные	Негнойные + Гнойные	Гнойные
ХП/ДР	28	0	17	11	0	11
	%	0%	61%	39%	0%	39%
ХП/ППДР	24	2	9	2	11	13
	%	8%	36%	8%	46%	54%
Рак ПЖ/ДР	21	0	12	1	8	9
	%	0%	57%	5%	38%	43%
Рак / ППДР	2	0	18	1	4	5

	%	0%	78%	4%	18%	22%
РакПЖ/ГПДР	19	0	7	4	8	12
	%	0%	37%	21%	42%	48%
Рак БСДК/ППДР	17	0	8	0	9	9
	%	0%	47%	0%	53%	53%
Цистаден/ДР	14	0	2	1	11	12
	%	0%	14%	7%	79%	86%
Всего	146	2	73	20	51	71
	%	1%	50%	14%	35%	49%

При ХП/ДР % гнойных осложнений одинаков в (А+В) и (С+Д) -31%-39%. При ХП/ППДР в (А+В) -12%, в (С+Д) - 54%, то есть значительно выше. При Цистаденомах/ДР в (А+В) всего 6% гнойных, в (С+Д) – 86%. В исследуемых группах при раке ПЖ гнойные осложнения не зависят от состояния углеводного обмена до и после операции.

Исследование зависимости степени осложнений (по Dindo –Clavien (1992)) и их характера (гнойные и негнойные)

Зависимость характера (гнойные и негнойные) и степени осложнений по классификации Dindo –Clavien (1992) в ближайшем послеоперационном периоде после проксимальных и дистальных резекций ПЖ

Таблица 125

Степень осложнений по Clavien – Dindo	Всего	Характер осложнений				
		нет	негнойные	гнойные	Негнойные + гнойные	Всего гнойные
0	31	31	0	0	0	0
		100%	0%	0%	0%	0%
1-2	155	0	139	7	9	16
		0%	90%	4%	6%	10%
3-4	143	0	38	19	86	105
		0%	27%	13%	60%	73%
Всего	329	31	177	26	95	121
	100	9%	54%	8%	29%	37%

P <0.0001

Всего гнойные осложнения отмечены в 37% случаев.

Наблюдалась четкая зависимость между степенью и характером осложнений ($P < 0,0001$ - критерий Х-квадрат): осложнения степени 1-2 почти все (93%) негнойные. Осложнения степени 3-4 в большинстве (75%) являлись гнойными.

Таким образом, суммируя всё выше изложенное, можно сказать, что без осложнений было всего 9,4% - 31 пациент, причём большинство из них относились к группе «ХП/ДР» и «ХП/ППДР» (27 пациентов из 31, т.е. 87%). При остальных диагнозах пациентов без осложнений практически не было (4 пациента). У пациентов с разными диагнозами и видами резекций осложнений (1-2) и (3-4) степени было практически поровну 47% и 43%. Значимых различий внутри каждой группы практически не было. Большинство пациентов без осложнений было из групп А и В (29 из 31 - 93,5%), причём большинство (25 из 31 - 80,6%) были из группы А. Больше всего осложнений, потребовавших повторных вмешательств (3-4 степень по классификации Dindo –Clavien) было в группе С - 66%, в то время как в группах А и В - 33-36%, в группе D - 44%. При «ХП/ДР» от (А+В) до D нарастали осложнения 1-2 степени - от 35% в (А+В) до 71% в D. Процент осложнений 3-4 порядка составлял 30% в группах (А + В) и D. В группе С осложнения 3-4 порядка наблюдались в 50%. В группе «ХП/ППДР» почти все больные были без осложнений (18 из 20 - 90%) принадлежали группам А и В, причём 16 из них были из группы А.

Осложнений 3-4 в группе (А+В) было 25%, в то время как осложнения в группе С и D составили 53 - 86%, причём больше всего их было в группе С (86%). В группе «Цистаденомы /ДР» больных без осложнений не было. Однако, в объединённой группе (А+В) - 18 из 20 пациентов (90%) имели лёгкие осложнения 1-2 степени, причём 13 из 18 были из группы А. В то время как в группах С и D 85% пациентов имели осложнения 3-4 степени. В группах при раке ПЖ не было найдено зависимости осложнений от состояния углеводного обмена, в отличие от групп при ХП и при цистаденомах. Распределение во всех группах было одинаковым 48-49%. Несколько большая частота - 67% наблюдалась в группе С.

Гнойные осложнения развивались в 35,6% случаев. Отмечалась чёткая зависимость между степенью и характером осложнений: осложнения 1-2 степени - почти все были негнойные (93%). Осложнения 3-4 степени в большинстве (75%) являлись гнойными. Не выявлено значимой зависимости числа гнойных осложнений от диагноза и вида операции. В то же время при ХП/ДР число гнойных осложнений в группах (А+В) и (С+D) составило - 39%. При ХП/ППДР в (А+В) -12,5%, в (С+D) -54%, то есть было значительно выше в последних группах. При Цистаденомах/ДР в (А+В) наблюдали всего 5% гнойных осложнений, в (С+D) - 87%. При раке ПЖ такой зависимости гнойных осложнений от состояния углеводного обмена не выявлено (26-50%). Гнойные осложнения в группах С и D наблюдались у 41-52% пациентов, в то время как в группах А и В - у 23-29,5% пациентов. В группе С развитие осложнений 3-4 степени было самым высоким во всех группах 66% (50-87%), в то же время в группе D - 44% (26-85%).

Исследование взаимосвязи среднего уровня ГП ОИТ (в течение 1-3-5 дней после операции в ОИТ) и развития осложнений в раннем послеоперационном периоде после проксимальных и дистальных резекций ПЖ

Перед нами стоял вопрос:

- В каком диапазоне глюкозы крови развивается больше всего осложнений? Есть ли связь среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде (в течение 1-3-5 дней после операции) и осложнений раннего послеоперационного периода 1- 2, 3 - 4 степени по Clavien - Dindo?

А также, есть ли связь среднего уровня ГП ОИТ с развитием гнойных осложнений в этот период? Есть ли различие в развитии осложнений в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ при раке ПЖ и ХП? Какой уровень глюкозы плазмы оптимальный в ОИТ для пациентов этих групп?

Частота развития послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде

Таблица 126

средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л		Осложнения после операции по <i>Clavien-Dindo</i>			Всего n
		0	1- 2	3 - 4	
до 6	n	4	15	11	30
	%	13,33	50,00	36,67	
6 - 7,9	n	23	61	54	138
	%	16,67	44,20	39,13	
8 - 8,9	n	2	31	32	65
	%	3,08	47,69	49,23	
9 и выше	n	2	48	46	96
	%	2,08	50,00	47,92	
Всего n		31	155	143	329

$P=0,04$

Связь есть, но слабая.

Если средний уровень ГП ОИТ был до 8 ммоль/л, то в 63-61% случаев осложнений не было, или они не требовали повторных операций. При среднем уровне ГП ОИТ 8 и выше ммоль/л у каждого второго пациента отмечалось развитие осложнений 3-4 степени.

Частота развития гнойных и негнойных послеоперационных осложнений в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде

Таблица 127

средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л		Гнойные и негнойные осложнения				Всего n
		0	негнойные	гнойные	Негнойные + гнойные	
до 6	n	4	18	0	8	30
	%	13,33	60,00	0,00	26,67	
6 - 7,9	n	23	74	8	33	138
	%	16,67	53,62	5,80	23,91	
8 - 8,9	n	2	34	6	23	65
	%	3,08	52,31	9,23	35,38	
9 и выше	n	2	51	12	31	96
	%	2,08	53,13	12,50	32,29	
Всего n		31	177	26	95	329

P = 0,002

Из приведенных выше таблиц видно, что число гнойных осложнений в раннем послеоперационном периоде достоверно нарастает с повышением среднего уровня ГП ОИТ.

При анализе данных всех групп - выявлена достоверная зависимость развития осложнений 3-4 степени по Clavien-Dindo, а также гнойных и негнойных осложнений от среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде – при среднем уровне ГП ОИТ 8 и выше ммоль/л.

Связь развития осложнений (негнойного и гнойного характера) со средним уровнем ГП ОИТ при градации: до 6 ммоль/л, 6-7,9 ммоль/л, 8-8,9 ммоль/л, 9 и выше ммоль/л (проценты по строке)

Таблица 128

Средний уровень глюкозы плазмы в отделении интенсивной терапии	Характер осложнений в процентах			
	нет	негнойные	гнойные	Всего
до 6	4	18	8	30
%	13,33%	60,00%	26,67%	
6-7.9	23	74	41	138
%	16,67%	53,62%	29,71%	
8-8.9	2	34	29	65
%	3,08%	52,31%	44,62%	
9 и выше	2	51	43	96
%	2,08%	53,13%	44,79%	
Всего	31	177	121	329

P=0,001 по х-квадрат

Связь развития осложнений (негнойного и гнойного характера) со средним уровнем ГП ОИТ, после градации до 8 ммоль/л и 8 ммоль/л и выше (проценты по строке)

Таблица 129

Средний уровень глюкозы плазмы в отделении интенсивной терапии	Характер осложнений в процентах			
	нет	негнойные	гнойные	Всего
до 8 ммоль/л	27	92	49	168
%	13,3 %	60,0 %	26,7%	
8 ммоль/л и выше	4	85	72	161
%	2,1%	53,1%	44,8%	
Всего	31	177	121	329
P <0.05	P=0,0002		P=0,0007	

Выявлена достоверная связь развития гнойных осложнений от среднего уровня ГП ОИТ независимо от нозологии и вида операции, независимо от состояния углеводного обмена до операции. Не выявлено достоверной связи развития негнойных осложнений от среднего уровня ГП ОИТ.

Теперь проследим по нозологиям и видам операций взаимосвязь среднего уровня ГП ОИТ и развития осложнений 1- 2, 3 – 4 степени по Clavien-Dindo, а также развитие гнойных и негнойных осложнений.

*Частота развития послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo при ХП/ДР
в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ
в раннем послеоперационном периоде*

Таблица 130

средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л		Осложнения по Clavien-Dindo			Всего n
		0	1-2	3-4	
до 6	n	2	1	2	5
	%	40,00	20,00	40,00	
6-7,9	n	5	8	4	17
	%	29,41	47,06	23,53	
8-8,9	n	0	5	5	10
	%	0,00	50,00	50,00	
9 и выше	n	0	11	8	19
	%	0	57,90	42,10	
Всего n		7	25	19	51

P= 0,05

Если осложнений не было, то средний уровень ГП ОИТ был меньше 6 ммоль/л. Поскольку при ХП/ДР пациентов со средним уровнем ГП ОИТ до 6 ммоль/л было лишь 5, то 40% - нельзя считать достоверными. При среднем

уровне ГП ОИТ более 8 ммоль/л осложнения были у всех пациентов, при среднем уровне ГП ОИТ до 8 ммоль/л - у 60-70%.

Частота развития гнойных и негнойных послеоперационных осложнений при ХП/ДР в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде

Таблица 131

средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л		Гнойные и негнойные осложнения					Всего n
		0	негнойные	гнойные	Негнойные + гнойные	Все гнойные	
до 6	n	2	2	0	1	1	5
	%	40,00	40,00	0,00	20,00	20,00	
6 - 7,9	n	5	7	3	2	5	17
	%	29,41	41,18	17,65	11,76	29,41	
8 - 8,9	n	0	6	2	2	4	10
	%	0,00	60,00	20,00	20,00	40,00	
9 и выше	n	0	11	8	0	8	19
	%	0,00	57,89	42,11	0,00	42,11	
Всего n		7	26	13	5		51

P=0,03

Примечание: в столбце все гнойные объединены (гнойные) и (негнойные +гнойные) осложнения, то есть все гнойные осложнения

Из таблицы видно, что при ХП происходит достоверное увеличение числа гнойных осложнений при увеличении среднего уровня ГП ОИТ до 8 и выше ммоль/л.

Частота развития послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo после дистальных резекций ПЖ у пациентов с серозными и муцинозными цистаденомами в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ в ОИТ в раннем послеоперационном периоде

Таблица 132

средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л		Осложнения по Clavien-Dindo			Всего n
		0	1-2	3-4	
до 6	n	0,00	1	1	2
	%	0,00	50,00	50,00	
6 - 7,9	n	0,00	10	6	16
	%	0,00	62,50	37,50	
8 - 8,9	n	0	3	3	6
	%	0,00	50,00	50,00	
9 и выше	n	0	4	4	8
	%	0,00	50,00	50,00	
Всего n		0,00	18	14	32

P = 0,92

Частота развития гнойных и негнойных послеоперационных осложнений у пациентов с серозными и муцинозными цистаденомами в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде

Таблица 133

средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л		Гнойные и негнойные осложнения				Всего n
		негнойные	гнойные	Негнойные + гнойные	Все гнойные	
до 6	n	2	0	0	0	2
	%	100,00	0,00	0,00	0,00	
6 - 7,9	n	10	1	5	6	16
	%	62,50	6,25	31,25	37,50	
8 - 8,9	n	3	0	3	3	6
	%	50,00	0,00	50,00	50,00	

9 и выше	n	4	0	4	4	8
	%	50,00	0,00	50,00	50,00	
Всего n		19	1	12	13	32

P = 0,77

Примечание: в столбце все гнойные объединены (гнойные) и (негнойные + гнойные) осложнения, то есть все гнойные осложнения.

Недостовечно, так как мало наблюдений, но тенденцию можно отметить.

Частота развития послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo при Раке ПЖ/ППЦР в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде

Таблица 134

Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л		Осложнения по Clavien-Dindo			Всего n
		0	1-2	3-4	
до 6	n	0	1	1	2
	%	0,00	50,00	50,00	
6 -7,9	n	1	10	3	14
	%	7,14	71,43	21,43	
8 - 8,9	n	0	8	5	13
	%	0,00	61,54	38,46	
9 и выше	n	0	15	8	23
	%	0,00	65,22	34,78	
Всего n		1	34	17	52

P= 0,70

*Частота развития гнойных и негнойных послеоперационных осложнений при
Раке ПЖ/ППДР в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ в раннем
послеоперационном периоде*

Таблица 135

Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л		Гнойные и негнойные осложнения					Всего n
		0	негнойные	гнойные	негнойные + гнойные	все гнойные	
до 6	n	0	1	0	1	1	2
	%	0,00	50,00	0,00	50,00	50,00	
6 - 7,9	n	1	11	1	1	2	14
	%	7,14	78,57	7,14	7,14	14,28	
8 - 8,9	n	0	9	0	4	4	13
	%	0,00	69,23	0,00	30,77	30,77	
9 и выше	n	0	16	1	6	7	23
	%	0,00	69,57	4,35	26,09	30,41	
Всего n		1	37	2	12	14	52

P = 0,68

Примечание: в столбце все гнойные объединены (гнойные) и (негнойные +гнойные) осложнения, то есть все гнойные осложнения

Недостаточно в связи с малым количеством больных в подгруппах.

*Частота развития послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo при
ХП/ППДР в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ в раннем
послеоперационном периоде*

Таблица 136

Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л		Осложнения по Clavien-Dindo			Всего n
		0	1-2	3-4	
до 6	n	2	5	2	9
	%	22,22	55,56	22,22	
6 -7,9	n	14	9	13	36

	%	38,89	25,00	36,11	
8 -8,9	n	2	1	3	6
	%	33,33	16,67	50,00	
9 и выше	n	2	4	7	13
	%	15,38	30,77	53,85	
Всего n		20	19	25	64

P = 0,40

Частота развития гнойных и негнойных послеоперационных осложнений при ХП/ППДР в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде

Таблица 137

средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л		Гнойные и негнойные осложнения					Всего n
		0	негнойные	гнойные	Негнойные + гнойные	Все гнойные	
до 6	n	2	6	0	1	1	9
	%	22,22	66,67	0,00	11,11	11,11	
6 - 7,9	n	14	14	3	5	8	36
	%	38,89	38,89	8,33	13,89	22,22	
8 - 8,9	n	2	1	1	2	3	6
	%	33,33	16,67	16,67	33,33	50,00	
9 и выше	n	2	5	1	5	6	13
	%	15,38	38,46	7,69	38,46	46,15	
Всего n		20	26	5	13	18	64

P = 0,40

Примечание: в столбце все гнойные объединены (гнойные) и (негнойные +гнойные) осложнения, то есть все гнойные осложнения.

Недостаточно в связи с малым количеством больных в подгруппах. Но отмечается нарастание гнойных осложнений с увеличением среднего уровня ГП ОИТ.

Частота развития послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo при Раке БСДК/ППДР в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде

Таблица 138

Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л		Осложнения по Clavien-Dindo			Всего n
		0	1-2	3-4	
до 6	n	0	2	2	4
	%	0,00	50,00	50,00	
6 -7,9	n	3	13	18	34
	%	8,82	38,24	52,94	
8 -8,9	n	0	8	4	12
	%	0,00	66,67	33,33	
9 и выше	n	0	1	6	6
	%	0,00	16,67	83,33	
Всего n		3	24	29	56

P= 0,35

Частота развития гнойных и негнойных послеоперационных осложнений при Раке БСДК /ППДР в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде

Таблица 139

средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л		Гнойные и негнойные осложнения					Всего n
		0	негнойные	гнойные	Негнойные + гнойные	Все гнойные	
до 6	n	0	3	0	1	1	4
	%	0,00	75,00	0,00	25,00	25,00	
6 - 7,9	n	3	20	0	11	11	34
	%	8,82	58,82	0,00	32,35	32,35	
8 - 8,9	n	0	9	0	3	3	12
	%	0,00	75,00	0,00	25,00	25,00	
9 и выше	n	0	0	0	6	6	6
	%	0,00	0,00	0,00	100,00	100,00	
Всего n		3	32	0	21	21	56

P = 0,03

Примечание: в столбце все гнойные объединены (гнойные) и (негнойные +гнойные) осложнения, то есть все гнойные

*Частота развития послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo при
Раке ПЖ/ДР в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ в раннем
послеоперационном периоде*

Таблица 140

средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л		Осложнения по Clavien-Dindo		Всего n
		1-2	3-4	
6 -7,9	n	4	4	8
	%	50,00	50,00	
8-8,9	n	2	9	11
	%	18,18	81,82	
9 и выше	n	4	9	13
	%	30,77	69,23	
Всего n		10	22	32

P = 0,33

*Частота развития гнойных и негнойных послеоперационных осложнений при
Раке ПЖ /ДР в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ в раннем
послеоперационном периоде*

Таблица 141

средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л		Гнойные и негнойные осложнения				Всего n
		негнойные	гнойные	Негнойные + гнойные	Все гнойные	
6 - 7,9	n	6	0	2	2	8
	%	75,00	0,00	25,00	25,00	
8 - 8,9	n	4	1	6	7	11
	%	36,36	9,09	54,55	63,64	
9 и выше	n	8	0	5	5	13
	%	61,54	0,00	38,46	38,46	
Всего n		18	1	13	14	32

P = 0,37

Примечание: в столбце все гнойные объединены (гнойные) и (негнойные +гнойные) осложнения, то есть все гнойные осложнения

Частота развития послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo при Раке ПЖ/ГПДР в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде

Таблица 142

средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л		Осложнения по Clavien-Dindo		Всего n
		1-2	3-4	
до 6	n	5	3	8
	%	62,50	37,50	
6 -7,9	n	7	6	13
	%	53,85	46,15	
8-8,9	n	4	3	7
	%	57,14	42,86	
9 и выше	n	9	5	14
	%	64,29	35,71	
Всего n		25	17	42

P = 0,95

При Раке ПЖ/ГПДР нет достоверной связи числа осложнений и среднего уровня ГП ОИТ.

Частота развития гнойных и негнойных послеоперационных осложнений при Раке ПЖ /ГПДР в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде

Таблица 143

Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л		Гнойные и негнойные осложнения				Всего n
		негнойные	гнойные	Негнойные + гнойные	Все гнойные	
до 6	n	4	0	4	4	8
	%	50,00	0,00	50,00	50,00	

6-7,9	n	6	0	7	7	13
	%	46,15	0,00	53,85	53,85	
8-8,9	n	2	2	3	5	7
	%	28,57	28,57	42,86	71,43	
9 и выше	n	7	2	5	7	14
	%	50,00	14,29	35,71	50,00	
Всего n		19	4	19		42

$P = 0,41$

Примечание: в столбце «все гнойные» объединены (гнойные) и (негнойные +гнойные) осложнения, то есть все гнойные осложнения.

В этой группе также не выявлено влияние на развитие осложнений среднего уровня ГП ОИТ.

Из всего выше сказанного можно заключить, что выявлена достоверная связь развития гнойных осложнений со средним уровнем ГП ОИТ - при ХП/ДР, ХП/ППДР, серозных и муцинозных Цистаденомах/ДР. При раке ПЖ эта связь не достоверна.

При анализе данных всех групп - выявлена достоверная зависимость развития осложнений 3-4 степени по Clavien-Dindo, а также гнойных и негнойных осложнений от среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде – при среднем уровне ГП ОИТ 8 и выше ммоль/л.

Исследование связи среднего уровня ГП ОИТ с развитием гнойных и негнойных осложнений при разных нозологиях и видах операций

Одним из основных вопросов проведенного исследования стало выявление взаимосвязи показателей среднего уровня ГП ОИТ и развития гнойных и негнойных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов обследованных групп. Был проведен анализ и выявлен средний уровень ГП ОИТ у пациентов в зависимости от нозологии и вида операции. Собственно, эти показатели должны были определить тот диапазон глюкозы крови, которого следует придерживаться в раннем послеоперационном периоде.

Средний уровень ГП ОИТ

Нами было проведено исследование взаимосвязи среднего уровня ГП ОИТ и вида операции и нозологии.

Средний уровень ГП ОИТ в зависимости от нозологии и вида операции

Таблица 144

Средний уровень ГП ОИТ					
Группа	Номер группы	Число пациентов n	М ± m, ммоль/л	минимум, ммоль/л	максимум, ммоль/л
ХП/ДР	1	51	8,56±0,31	3,7	14,50
ХП/ ППДР	4	70	7,43±0,22	4,4	12,75
Цистаден/ ДР	2	32	8,09±0,30	5,05	12,31
Рак ПЖ/ППДР	3	52	8,77±0,25	4,2	13,7
Рак БСДК/ ППДР	5	56	7,58±0,21	5,20	14,40
Рак ПЖ/ ДР	6	32	9,07±0,24	6,95	11,90
Рак ПЖ/ГПДР	7	63	7,95±0,25	4,40	13,30
P<0,05(1-4), (3-4), (2-6), (4-6), (5-6), (6-7)					

В группе Рак ПЖ/ДР средний уровень ГП ОИТ достоверно выше, чем во всех других группах (кроме ХП/ДР, Рак ПЖ/ППДР). Самое низкое значение в группе ХП/ППДР.

Исследование взаимосвязи среднего уровня ГП ОИТ и развития гнойных и негнойных осложнений

Соответствие среднего уровня ГП ОИТ и развития гнойных и негнойных осложнений у пациентов после резекций ПЖ

Таблица 145

Все пациенты	осложнения	Число наблюдений n	Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л m	Мин ммоль/л	Мак ммоль/л	Стандартное отклонение
Без осложнений	0	31	6,92	3,70	10,3	0,24
негнойные	1	177	8,05	4,2	13,7	0,133
гнойные	2	121	8,6	5,2	14,5	0,185

$P(0,1) = 0,0008$ $P(0,2) = 0,00002$ $P(1, 2) = 0,0014$

Средний уровень ГП ОИТ самый высокий при гнойных осложнениях. Различие среднего уровня ГП ОИТ у пациентов с гнойными и негнойными осложнениями достоверно.

Если смотреть по диагнозам, то эта тенденция наблюдается, однако достоверных различий немного (наблюдений меньше, и большой разброс).

Соответствие среднего уровня ГП ОИТ и развития гнойных и негнойных осложнений у пациентов при ХП/ДР

Таблица 146

ХП/ДР	осложнения	Число наблюдений	Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л	минимум, ммоль/л	максимум ммоль/л	Стандартное отклонение
Без осложнений	0	7	6,28	3,7	7,6	0,496
негнойные	1	26	8,61	4,9	12,5	0,37
гнойные	2	18	9,37	5,8	14,5	0,57

$P(0,1) = 0,004$ $P(0,2) = 0,004$ $P(1, 2) = 0,25$

Соответствие среднего уровня ГП ОИТ и развития гнойных и негнойных осложнений у пациентов при ХП/ППДР

Таблица 147

ХП/ ППДР	осложнения	Число наблюдений	средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л	минимум ммоль/л	максимум ммоль/л	Стандартное отклонение
Без осложнений	0	20	7,11	4,400	10,30	0,325
негнойные	1	26	7,27	4,5	12,75	0,40
гнойные	2	18	8,22	5,5	11,5	0,45

$P(0,2) = 0,05$, $P(1,2) = 0,13$

Соответствие среднего уровня ГП ОИТ и развития гнойных и негнойных осложнений у пациентов в группе серозных и муцинозных Цистаденом/ДР

Таблица 148

Цистаденомы/ДР	Число наблюдений	средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л	минимум, ммоль/л	максимум, ммоль/л	Стандартное отклонение
негнойные	19	7,855	5,05	11,9	0,38
гнойные	13	8,43	6,5	12,31	0,49

$P = 0,35$

Соответствие среднего уровня ГП ОИТ и развития гнойных и негнойных осложнений у пациентов в группе Рак ПЖ/ППДР

Таблица 149

Рак ПЖ/ППДР	число наблюдений	средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л	минимум, ммоль/л	максимум, ммоль/л	Стандартное отклонение
Без осложнений	1	7,1	7,1	7,1	

негнойные	37	8,6	4,2	13,7	0,29
гнойные	14	9,31	5,98	12,56	0,48

$P=0,21$

Соответствие среднего уровня ГП ОИТ и развития гнойных и негнойных осложнений у пациентов в группе Рак БСДК/ППДР

Таблица 150

Рак БСДК/ППДР	число наблюдений	средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л	минимум, ммоль/л	максимум, ммоль/л	Стандартное отклонение
Без осложнений	3	7,1	6,8	7,7	0,3
негнойные	32	7,2	5,2	8,7	0,164
гнойные	21	8,18	5,86	14,4	0,46

$P= 0,03$

Соответствие среднего уровня ГП ОИТ и развития гнойных и негнойных осложнений у пациентов в группе Рак ПЖ/ДР

Таблица 151

Рак ПЖ/ДР	число наблюдений	средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л	минимум, ммоль/л	максимум, ммоль/л	стандартное отклонение
негнойные	18	8,88	7,2	10,7	0,27
гнойные	14	9,3	6,95	11,9	0,41

$P= 0,38$

Соответствие среднего уровня ГП ОИТ и развития гнойных и негнойных осложнений у пациентов в группе Рак ПЖ/ ГПДР

Таблица 152

Рак ПЖ/ ГПДР	число наблюдений n	средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л	минимум, ммоль/л	максимум, ммоль/л	Стандартное отклонение
негнойные	19	8,1	5,2	12,00	0,46
гнойные	23	7,9	5,2	13,3	0,41

$P = 0,76$

Выше приведенные данные свидетельствуют о связи и влиянии среднего уровня ГП ОИТ на развитие гнойных и негнойных осложнений. Даже, казалось бы, незначительное повышение среднего уровня ГП ОИТ в пределах 1 ммоль/л играет важную роль в развитие ближайших послеоперационных осложнений.

5.8 Исследование показателей уровня С-пептида в ходе внутривенного теста толерантности к глюкозе для оценки 1 и 2 фазы секреции инсулина

Уровень С - пептида в ходе внутривенного теста в отдалённом послеоперационном периоде у пациентов после проксимальных и дистальных резекций при разных нозологиях

Таблица 153

Название группы	Группы					p <0,05
	Контроль (К)	А	В	С	Д	
Номер группы	1	2	3	4	5	
Число наблюдений	10	23	11	15	13	
Среднее	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	

С- пептид 0	1,64±0,20	1,15±0,18	1,36±0,26	1,41±0,15	1,23±0,22	
С- пептид 3	4,67±0,41	2,41±0,21	1,88±0,35	1,98±0,24	1,16±0,30	(K, A) (A, D) (C,D)
С- пептид 6	4,84±0,42	2,72±0,24	1,93±0,26	1,95±0,24	1,22±0,27	(K, A) (A, C) (C,D)
С- пептид 10	4,78±0,40	2,71±0,33	2,09±0,26	2,35±0, 28	1,36±0,35	(K, A) (C,D)
С- пептид 60	3,98±0,27	3,66±0,41	2,92±0,41	2,99±0,41	2,09±0,49	(A, D)
С3-С0	3,03±0,26	1,26±0,21	0,51±0,38	0,57±0,16	0,06±0,15	(K, A) (A, C) (A, D) (C, D)
С6-С3	0,16±0,28	0,30±0, 17	0,06±0,26	0,30±0, 08	0,06±0, 10	
С10-С6	0,05±0,29	0,004±0,20	0,15±0,16	0,39±0,13	0,14±0,11	
С60-С0	2,34±0,47	2,51±0,39	1,55±0,32	1,57±0, 36	0,86±0,30	(A, D)

$P < 0,05$

Из приведенной таблицы видно, что средний уровень С- пептида в нулевой точке в контрольной группе и во всех группах сравнения достоверно не отличались друг от друга (Смотреть приложение к диссертации).

На третьей минуте теста отмечено достоверное снижение почти в 2 раза уровня С-пептида в группе А «норма/норма» по сравнению с контрольной группой. Отмечено также достоверное снижение уровня С-пептида в группе D по сравнению с уровнем С-пептида в группе А - почти в два раза. По сравнению с контрольной группой в группе D уровень С - пептида снижен почти в 4 раза.

На шестой минуте теста отмечено достоверное снижение уровня С-пептида в группе А «норма/норма» по сравнению с контрольной группой почти в два раза. В группе С «норма/СД» фиксируется достоверное снижение уровня С-

пептида по сравнению с группой А «норма/норма» - уровень С-пептида снижен в 2 раза в группе С. Вдвое снижен уровень С-пептида в группе D «СД/СД» по сравнению с группой С.

На десятой минуте теста отмечено двукратное снижение уровня С-пептида в группе А «норма/норма» по сравнению с показателями контрольной группы. Двукратное снижение уровня С-пептида отмечено в группе D «СД/СД» по сравнению с группой С «норма/СД».

На шестидесятой минуте теста выражено достоверное отличие показателей уровня С-пептида в группе А «норма/норма» по сравнению с группой D «СД/СД» - снижение показателей в группе D вдвое.

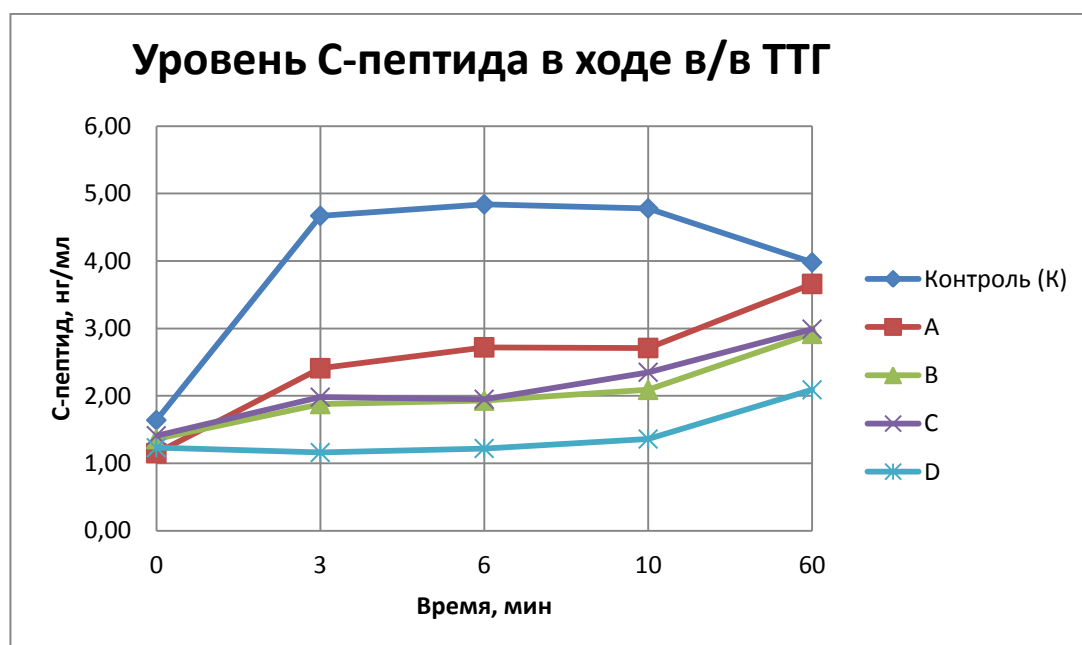


Рисунок 8

$P < 0.05$

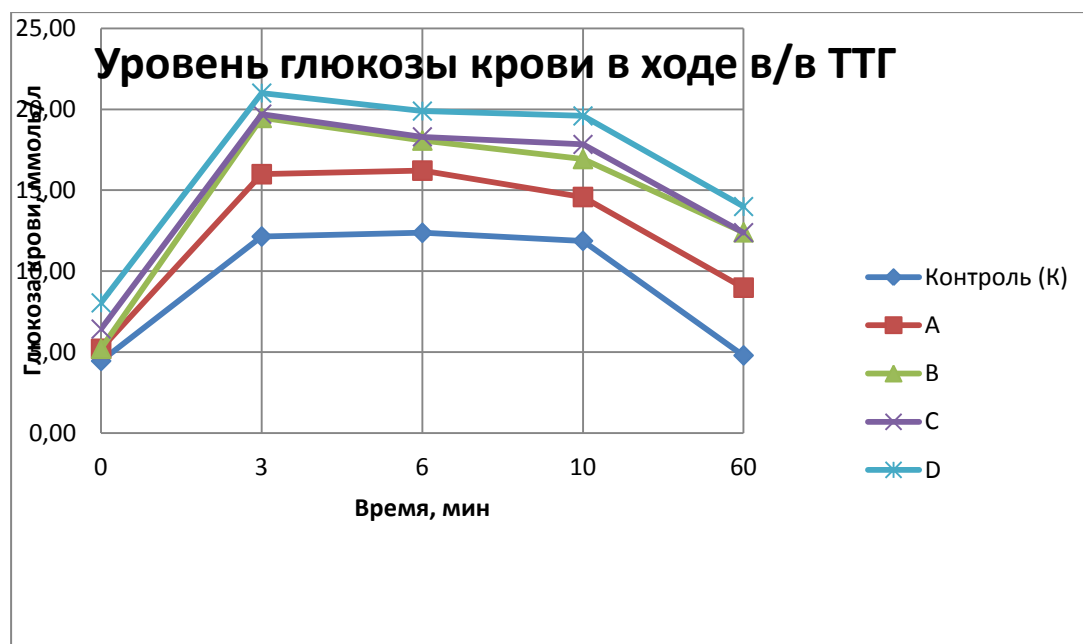
* К - контрольная группа, А - норма/норма, В - норма/НТГ, С - норма/СД, D - норма/норма

Уровень глюкозы в ходе внутривенного теста в отдалённом послеоперационном периоде у пациентов после проксимальных и дистальных резекций при разных нозологиях (P <0,05)

Таблица 154

Название группы	Группы					p <0,05
	Контроль (К)	А	В	С	Д	
Номер группы	1	2	3	4	5	
Число наблюдений n	10	23	11	15	13	
Среднее	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	
глюкоза 0	4,45±0,17	5,20±0,14	5,21±0,11	6,42±0,34	8,04±0,45	(K,A) (A,C) (A,D) (B,C) (B,D) (C,D)
глюкоза 3	12,14±0,48	15,99±1,01	19,47±1,41	19,7±1,21	21,00±1,04	(K,A) (A,D) (C,D) (A,C) (B,C) (B,D)
глюкоза 6	12,37±0,5	16,21±1,17	18,07±1,43	18,3± 1,03	19,89±0,84	(K,A) (A,D)
глюкоза 10	11,87±0,45	14,58±0,66	16,93±1,4	17,83±1,08	19,59±0,92	(K,A) (A,D) (A,C)
глюкоза 60	4,79±0,24	8,98±0,56	12,4±0,87	12,38±0,82	13,99±0,58	(A,D) (K,A)
Глюкоза3-0	7,69±0,25	10,80±0,96	14,25±1,42	13,28±1,10	12,95±1,12	(K,A)
Глюкоза 6-3	0, 23±0,14	0, 21±0, 44	1,39±0,67	1, 40±0,4	1,10±0, 48	(A,C)
Глюкоза 10-6	0, 50±0,25	1,62±0,96	1,14±0,37	0, 46±0, 21	0, 30±0, 30	
Глюкоза 60-0	0,34±2, 00	3,78±0,48	7,19±0,91	5,96±0, 77	5, 95±0, 41	(K,A) (A,C) (A,D)

Уровень глюкозы крови в ходе внутривенного ТТГ в группах, классифицированных по состоянию углеводного обмена ($P < 0.05$)



* К - контрольная группа, А - норма/норма, В - норма/НТГ, С - норма/СД, D - норма/норма

Рисунок 9

Уровень глюкозы крови в ходе внутривенного теста соответствует нормальным показателям только в контрольной группе - к 60 минуте уровень глюкозы крови возвращается к исходным показателям. Во всех остальных группах он носит диабетический характер – коэффициент $K < 1$. Причём, в группе D уровень глюкозы крови наиболее высокий в ходе теста. Показатели глюкозы крови в группах В и С носят схожий характер. Показатели глюкозы крови в группе А в ходе внутривенного теста имеют более высокие значения, чем в контрольной группе, а характер кривой - носит диабетический характер.

ГЛАВА 6

ОСОБЕННОСТИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ
ТОТАЛЬНОЙ ДУОДЕНОПАНКРЕАТЭКТОМИИ

Длительность пребывания в реанимации после плановой операции в среднем составляет 1 – 3 дня (редко 5 дней). Послеоперационный койко-день после плановых операций составил 28 ± 14 дней. Длительность пребывания в стационаре после плановой операции от 11 до 47 дней.

Осложнения в ближайшем послеоперационном периоде после плановой операции отмечены у 70 % пациентов (30 пациентов- 100%).

Осложнения в раннем послеоперационном периоде при плановых операциях

Таблица 155

№ Порядковый номер	Осложнения	Число пациентов	%
1	гастростаз	6	20
2	плеврит	6	20
3	эвентрация тонкой кишки	4	14
4	двусторонний гидроторакс	5	17
5	нагноение послеоперационной раны	6	21
6	тромбоз протеза	1	3
7	асцит	1	3
8	абсцесс печени	1	3
9	лимфорея из брюшной	7	24

	полости		
10	пароксизмальная мерцательная аритмия	1	3
11	внутрибрюшное кровотечение	3	10
12	релапаротомия	6	20
13	кровотечение в просвет кишки	1	3
14	грибковый сепсис	2	7
15	несостоятельность билиодигестивного анастомоза	2	7

6 видов осложнений (40%) из пятнадцати (100 %) диагностированных после «плановой» ТДПЭ, имели гнойный характер.

При плановых операциях наиболее часто встречаемые осложнения: гастростаз, плеврит, двусторонний гидроторакс, нагноение послеоперационной раны, лимфоррея из брюшной полости, релапаротомия.

У всех 10 больных после экстренных операций (ТДПЭ) в ближайшем послеоперационном периоде выявлены осложнения.

Осложнения в ближайшем послеоперационном периоде

после экстренной операции отмечены у 100% пациентов (10 пациентов)

Таблица 156

№ Порядковый номер	осложнения	число пациентов	%
1	Острая почечная недостаточность	1	10
2	Двусторонняя пневмония	1	10
3	Абсцессы брюшной полости	5	50

4	Разлитой перитонит	5	50
5	Пневмония	3	30
6	Несостоятельность билиодигестивного анастомоза	1	10
7	Сепсис	4	40
8	Асцит	1	10
9	Полиорганная недостаточность	7	70
10	Нагноение послеоперационной раны	6	60
11	Перфорация тонкой кишки	1	10
12	Релапаротомия	7	70
13	Абсцесс корня мезоколон	1	10
14	Гидроторакс	2	20
15	Некроз и абсцедирование II - III сегментов печени	1	10
16	Подкожная эвентрация в области срединной послеоперационной раны	1	10
17	Некроз забрюшинной клетчатки	2	20

12 (70,58 %) из 17(100%) видов осложнений после экстренной ТДПЭ носили гнойный характер.

Наиболее часто встречались осложнения при экстренной операции: абсцесс брюшной полости, разлитой перитонит, пневмония, сепсис, полиорганная недостаточность, нагноение послеоперационной раны, релапаротомия, гидроторакс, некроз забрюшинной клетчатки.

Длительность пребывания в отделении реанимации при плановой операции в среднем составила 3 суток (3-5); при экстренной операции - от 1 до 59 дней.

Летальность в стационаре при плановых операциях отмечена у 2 из 30 пациентов – 6,6 %.

Летальность в стационаре при экстренных операциях у 7 из 10 пациентов - 70 %.

Общая летальность после ТДПЭ (9 / 40 пациентов) - 22,5%.

Смерть больных в отдалённом послеоперационном периоде после плановых операций наступила у 11 больных от прогрессирования основного заболевания. Одна пациентка погибла через 4 месяца после ТДПЭ от инсулиногенной гипогликемии во сне в ночное время, 1 пациентка погибла через 5 месяцев от тяжёлой гипогликемии на фоне хронической почечной недостаточности, 1 пациентка погибла через 3 месяца после ТДПЭ от перфорации язвы тонкой кишки на фоне проводимой химиотерапии. Длительность жизни у этих больных после плановых операций составила от 3 до 42 месяцев. После экстренных операций три пациента находятся в удовлетворительном состоянии под наблюдением от 5 до 18 месяцев.

Целесообразно выделить несколько периодов периоперационного ведения пациентов, у которых была предпринята ТДПЭ. Обозначенные периоды принципиально отличались друг от друга состоянием углеводного обмена и протоколами ведения пациентов.

1 период: дооперационный:

При поступлении пациента в стационар для планового хирургического вмешательства ещё до операции проводилась оценка состояния углеводного обмена (норма, нарушенная гликемия натощак, нарушение теста толерантности к глюкозе, сахарный диабет, эндогенный гиперинсулинизм). Это позволяло оценить риск проведения операции, провести подготовку пациента к операции, прогнозировать развитие осложнений после вмешательства.

Из 30 (100%) пациентов до плановой операции не выявлено нарушений углеводного обмена у 11 (37 %) пациентов, нарушенная гликемия натощак (НГН)

- у 2(7 %) пациентов, СД до операции страдало 14 (47 %) пациентов, эндогенный гиперинсулинизм был у 3 (10 %) пациентов (в структуре МЭН I). Из 14 пациентов с СД четверо (4) были с СД впервые выявленным во время госпитализации (1 пациент с лёгкой формой, 3 со средней степенью тяжести), у остальных 10 больных СД средней тяжести был диагностирован в течение 1 года до госпитализации у 3 пациентов (2 (таб) + 1(инс)), за 2 года - у 1(инс), за 3 года у 1(инс), за 4 года - у 1(таб), за 5 лет – у 1(таб), за 6 -1(инс), за 8 лет – у 1(таб), за 12 лет - у 1 (таб) пациента. До госпитализации 6 пациентов получали препараты сульфонилмочевины и бигуаниды, 4 пациентам была назначена инсулинотерапия.

Все пациенты с СД средней тяжести с целью подготовки к операции были переведены на инсулинотерапию. Суточная доза инсулина составила от 24 до 48 Ед в сутки, гликированный гемоглобин составил – у большинства (12 пациентов) от 6,2% до 7,3%; у двух до 9,7 %. У двух пациенток гликированный гемоглобин был 9,7%: б-ная Г-ва на лечении препаратом глюренорм по 1таб 3 раза в сутки, другая больная С-ва (на лечении препаратом манинил 3,5 мг 1 таб 3 раза в сутки + глюкофаж 1000 мг 1 таб утро и 1 таб вечер) в течение 12 лет, при этом у обеих пациенток была отмечена потеря массы тела до 15 кг за 6 месяцев до госпитализации.

Целевым диапазоном уровня глюкозы крови у пациентов с СД при подготовке к операции являлся уровень глюкозы крови 6 - 9 ммоль/л. При экстренных операциях уровень гликемии перед операцией не имел решающего значения для проведения операции. Коррекция повышенного уровня глюкозы крови проводилась по протоколам коррекции гликемии во время проведения обширных операций у больных СД (Алгоритм специализированной помощи больным СД, 2015).

2 период: операция

Проводился контроль гликемии по протоколу: глюкоза крови регулировалась подкожным введением инсулина короткого действия. Целевое значение глюкозы крови во время операции - от 6 до 10 ммоль/л. Во время операции определение глюкозы крови осуществляли каждые 60 минут, при

необходимости чаще (каждые 15,30 минут) и подкожно вводили инсулин короткого действия по 6 ед при глюкозе крови 10 ммоль/л и выше.

При переводе пациента в отделение реанимации в обязательном порядке определяли уровень гликемии с фиксацией времени проведения анализа.

Интересно отметить, что у пациентов, не страдавших СД до ТДПЭ, гипергликемия возникала не сразу после удаления комплекса, а через 4 - 6 часов. У этих пациентов при переводе в реанимацию была зафиксирована глюкоза крови 8 - 9 ммоль/л. У пациентов, с диагностированным до операции СД, ко времени окончания операции также отмечалась гипергликемия от 8 и выше ммоль/л. Максимальный зафиксированный уровень глюкозы крови после ТДПЭ при переводе в ОИТ составил 29 ммоль/л.

3 период: послеоперационный период

Ранний послеоперационный. 3.А. 1 -3 сутки после операции

Непосредственно сразу после удаления поджелудочной железы у всех пациентов (100%) развился сахарный диабет, обусловленный апанкреатическим состоянием тяжёлой формы, с лабильным течением, независимо от того, болели пациенты СД до операции или нет. По сложности управления уровнем гликемии этот вид СД главенствовал над всеми остальными известными типами СД. Сложность управления СД в этом периоде определялась объёмом обширной абдоминальной операции (ТДПЭ), тяжестью состояния пациента, проведением ИВЛ, выходом из наркоза, послеоперационной гипоксией тканей, послеоперационным стрессом, централизацией кровообращения и т.д.

Через 2 - 4 часа после удаления поджелудочной железы у пациентов после ТДПЭ вне зависимости от состояния углеводного обмена до операции (ранее не страдавших СД, а также у пациентов с органическим гиперинсулинизмом, и у пациентов с исходным СД) отмечался уровень глюкозы крови 8 - 9 и более ммоль/л, и было начато введение инсулина короткого действия. Определение уровня глюкозы крови в момент поступления в отделение реанимации является важным для своевременного подключения инсулинотерапии.

Пациентам на искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) при внутривенном введении через перфузор инсулина, парентерального питания и инфузионных растворов особенно необходим жёсткий контроль гликемии. Главным ориентиром для решения вопроса о введении инсулина были показатели глюкозы крови, определяемые лабораторией института.

Показания прибора Guardian Real Time позволяли проведение безопасной инсулинотерапии в промежутки времени между основными определениями глюкозы крови лабораторным методом. Расхождение показателей лаборатории и показателей прибора Guardian Real Time составило от 5 до 30%. Это разница показателей уровня глюкозы в сосудистом русле и в межтканевой интерстициальной жидкости отмечалась в раннем послеоперационном периоде (1-3 дня после операции). В последующем отмечалось совпадение данных. Прибор работал устойчиво, проблем с сенсором не отмечено. Изучение разницы показателей глюкозы крови в сосудистом русле и в разных тканях организма (в частности, в межтканевой жидкости) представляется нам перспективным и интересным с точки зрения понимания обменных процессов утилизации глюкозы в раннем послеоперационном периоде.

Согласно внутренним протоколам отделения реанимации инсулинотерапию в отделении реанимации начинают при гликемии 10 ммоль/л. Но согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи пациентам с СД» введение инсулина необходимо начать при гликемии 8 ммоль/л и выше. Важно не дожидаться гипергликемии 10 ммоль/л и выше, а вводить инсулин именно при 8 ммоль/л. Однако решение о начале инсулинотерапии в ОИТ принимает реаниматолог, а не эндокринолог. Скорость подачи внутривенно вводимого инсулин при гликемии 8 ммоль/л, и выше может составить 0,5-1 Ед/час. Определяя каждый час уровень гликемии, врач-реаниматолог меняет скорость подачи инсулина; она составила от 0 до 14 Ед/час. Одновременно следует начать введение парентерального питания для избежания возможной гипогликемии: скорость поступления глюкозы в парентеральном питании от 6 до 12 грамм в час.

В первые сутки после ТДПЭ парентеральное питание не вводится согласно протоколу ведения хирургических пациентов абдоминального профиля в ОР. Первые 1-3 дня после ТДПЭ не рекомендуется пероральное питание.

Всем пациентам после ТДПЭ с первого дня пребывания в отделении реанимации всё-таки показано проведение парентерального питания в адекватном количестве по жизненным показаниям и с целью профилактики послеоперационных осложнений, учитывая то, что

- пациенты до операции теряли массу тела (10-20 кг за 6 месяцев до операции)

- не должны питаться перорально первые 3 дня после операции

- должны получать экзогенный инсулин в среднем в дозе 100-150 Ед/ сутки в первые 1- 3 суток после операции (как единственный источник инсулина в организме после ТДПЭ)

- показана профилактика гипогликемии на фоне непрерывного внутривенного введения инсулина в раннем послеоперационном периоде

- показана профилактика гипопроотеинемии (низкий уровень белка у онкологических больных и алиментарный дефицит протеина в раннем послеоперационном периоде)

- показана профилактика послеоперационной анемии

Были проанализированы показатели углеводного обмена пациентов в раннем послеоперационном периоде после ТДПЭ.

Группу А (16 человек) составили пациенты, которым в отделении реанимации сразу после операции подключали внутривенное введение инсулина и парентеральное питание. 11 из этих 16 пациентов параллельно проводили постоянное мониторирование уровня глюкозы прибором Guardian Real Time (Medtronic), 5 пациентам группы А мониторирование не проводили – был осуществлён ежечасный контроль гликемии с коррекцией скорости подачи инсулина.

В группу В включены 14 пациентов, которым в первые сутки инсулин короткого действия вводили подкожно при уровне гликемии выше 10 ммоль/л, во

вторые сутки начинали внутривенное введение инсулина и одновременно подключали парентеральное питание. 5 пациентов группы В (из 14 пациентов) проведены с подключением прибора Guardian Real Time (Medtronic), 9 пациентов - без него. Оценивалась суммарная доза инсулина за сутки, наличие осложнений, число пациентов с гипогликемией и с гипергликемией, кетоз в общем анализе мочи.

Таблица, отражающая разную тактику ведения пациентов в раннем п/о периоде (первые 1-3 суток) в ОР после ТДПЭ: группы А и В

Таблица 157

Способ введения инсулина группа число пациент	Суммар Доза инс, Ед/сут	Ослож п/о да	Ослож п/о нет	Гипогликемия	Гипергликемия	Глюкоза в моче ммоль/л	Кетоз в моче	с прибором Guardian	Без прибора Guardian
в/в группа А n= 16	80-132Ед	да	нет	2,2-0,7 -2,7-3,7	12- 19	2,8-28	1,5 ммоль/л 8,6 ммоль/л 8,6 ммоль/л	Да	Нет
n=16 число больных	n=16	n=9	n=7	n=4	n=16	n=16	n= 3	n = 11	n= 5
п/к группа В	22 ед 28ед 26ед 8ед 24(100) 14(100) 0(100) 0(100) 8(100) 4(150) 0(100) 0(100) 10(100) 12(100)	да	нет	2,8-3,1	8-25	2,8- 28 56	0,8 ммоль/л-2 0,3ммоль/л-3 1,5ммоль/л-2 45ммоль/л-2 8 ммоль/л-1	Да	нет
n=14 число больных	n= 14	n=9	n=5	n= 7	n=14	n=14	n=10	n=5	n=9

Из таблицы видно, что группы составили 16 (группа А) и 14 (группа В) пациентов соответственно. В обеих группах в течение 1-3 дней после операции проанализированы показатели углеводного обмена и способы коррекции этих нарушений.

У 16 пациентов после плановой ТДПЭ в раннем послеоперационном периоде проведено мониторирование уровня глюкозы в течение 6 - 18 дней системой длительного мониторирования глюкозы Guardian Real Time (Medtronic). Глюкоза крови поддерживалась в диапазоне 4 - 10 ммоль/л. Целевой уровень гликемии составил - 8 ммоль/л. Скорость подачи инсулина через перфузор была неравномерной и составила 0 - 12 Ед/час. На фоне мониторирования уровня глюкозы суммарное введение инсулина в первые и вторые сутки составило от 86 до 130 Ед в сутки. Ацетонурия отмечена у 3 пациентов.

9 из 14 пациентов группы «В» после плановых операций были проведены без мониторирования устройством Guardian Real Time. Гликемия определялась 1 раз в час по протоколу ведения пациентов в отделении реанимации. Целевые показатели гликемии были в пределах 6-10 ммоль/л. В течение первых суток инсулин короткого действия вводили подкожно, на вторые сутки вводили внутривенно через перфузор при гликемии равной 10 ммоль/л и выше. За первые сутки в группе В суммарная доза инсулина составила от 4 до 28 Ед, за вторые сутки вводилось суммарно около 100 Ед (80 - 150 Ед) инсулина короткого действия. Скорость введения инсулина на вторые сутки после операции корректировалась ежечасно через перфузор и составила от 0 до 10 Ед/час.

При определении гликемии 1 раз в час в период наблюдения уровень глюкозы крови достигал 13-18 ммоль/л у 100 % пациентов. В общем анализе мочи определялась гликемия от 2,8 ммоль/л до 56 ммоль/л практически у всех больных. Ацетонурия определялась у 10 (71%) из 14 пациентов группы В. Тенденция к снижению гликемии ниже 4 ммоль/л отмечалась у 6 из 14 пациентов, однако эпизодов тяжёлой гипогликемии не наблюдали.

Важно отметить, что у пациентов после ТДПЭ возможно развитие глубокой гипогликемии, длящейся до 8 часов и более, что требует ежечасного контроля

глюкозы крови даже после коррекции гипогликемического состояния и получения приемлемых безопасных цифр уровня гликемии (особенно опасны гипогликемии во время сна и на ИВЛ).

На приведенной ниже таблице с данными мониторинга уровня гликемии Guardian Real Time у пациентки после ТДПЭ Ш-ной Н. П. (71 год, и/б № 3810/2013). Диагноз: IPNM – карцинома головки - тела поджелудочной железы Т3NхMo. 21 октября 2013 года у пациентки выполнена ТДПЭ с дистальной резекцией желудка, спленэктомия, резекция воротной вены с аллопротезированием.

Из приведенных рисунков мониторинга видно, что пациентка была подсоединена к аппарату в реанимации в 18 ч с уровнем гликемии выше 20 ммоль/л (29 ммоль/л). Внутривенно проводилась инфузия инсулина под контролем прибора. В течение 12 часов непрерывно подавался инсулин со скоростью 14 Ед/час. Уровня глюкозы крови 10 ммоль/л удалось достичь только через 12 часов лечения в ОИТ при непрерывном введении инсулина. Контрольные измерения производились по протоколу отделения реанимации центральной лабораторией. За время мониторинга с 21 октября-31 октября 2013 года зафиксирована 1 гипогликемия -3,8 ммоль/л. Остальные данные были либо в диапазоне 4-10 ммоль/л, либо превышали последний показатель.

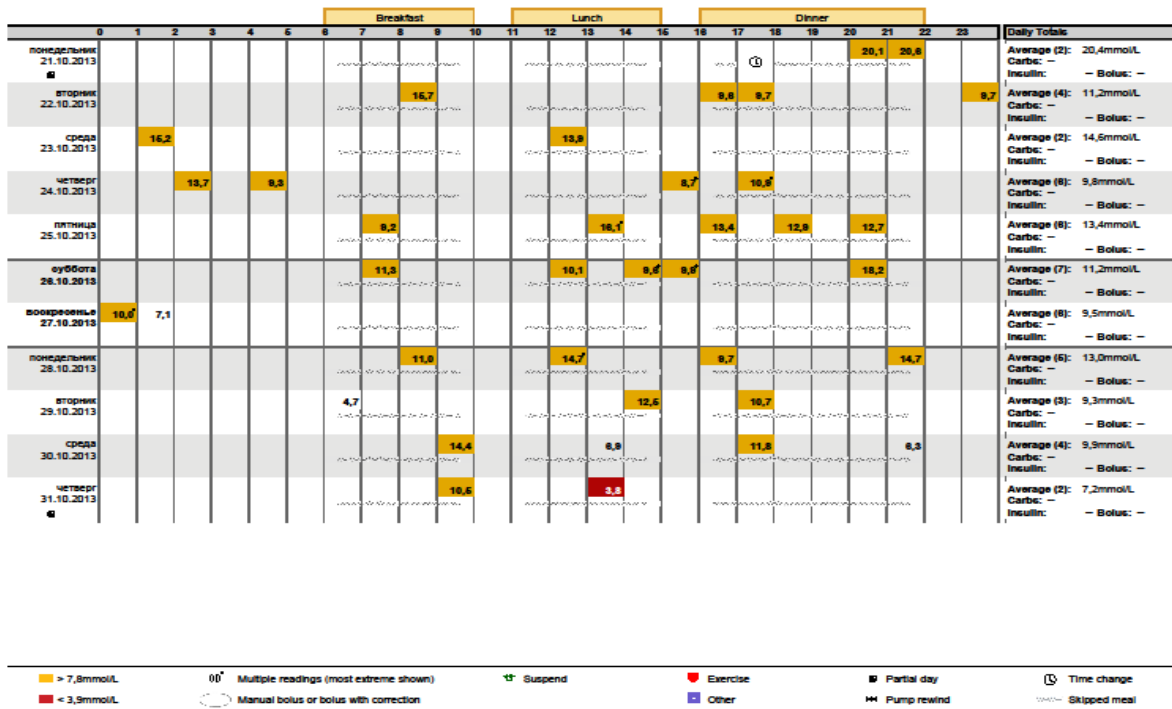


Рисунок 10

Мониторирование уровня гликемии больной Ш-ной в первые часы в ОИТ после ТДПЭ. Больная подключена к аппарату Гардиан Реал Тайм в 18ч 21 октября 2013

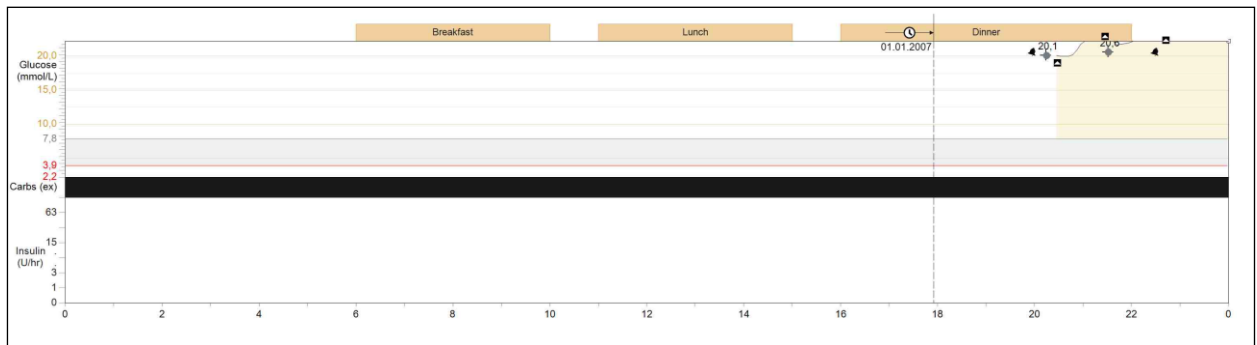


Рисунок 11

Мониторирование уровня гликемии больной Ш-ной в первые сутки после ТДПЭ. В течение первых суток после ТДПЭ гипогликемия не отмечалась. На графике видно, что в 22 часа (2- сутки) зафиксирована склонность к гипогликемии. Пациентка на парентеральном питании и внутривенном введении инсулина

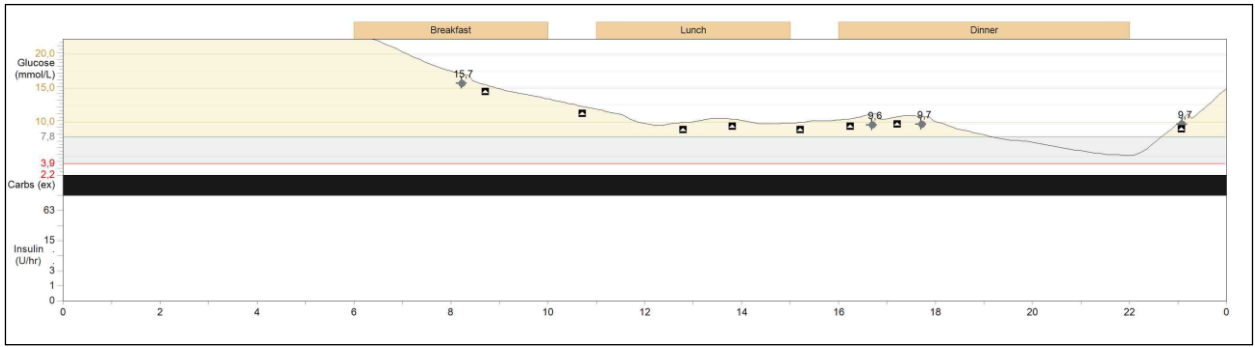


Рисунок 12

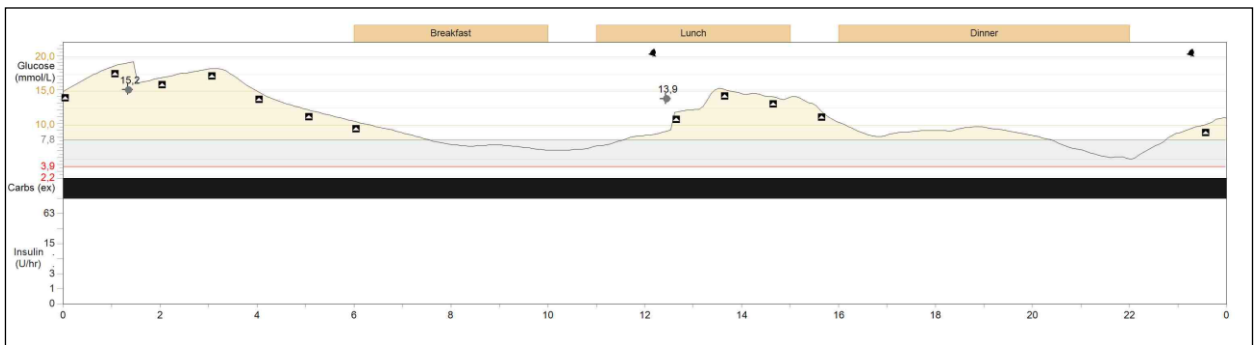


Рисунок 13

Мониторирование уровня гликемии больной Ш-ной на вторые и третьи сутки после ТДПЭ. Пациентка на парентеральном питании и внутривенном введении инсулина

Особенности раннего послеоперационного периода

Отмечалась тенденция к падению уровня глюкозы крови у пациентов после ТДПЭ. Зафиксирован низкий уровень глюкозы крови - гипогликемия -2,7- 3,5 ммоль/л. У 4 пациентов группы А зафиксирована тяжёлая гипогликемия 1,6 ммоль/л. В группе В низкие показатели гликемии соответствовали показателям гликемии 2,8-3,1 ммоль/л. Однако потеря сознания у пациентов не отмечалась ни в одной группе.

1. В обеих группах у пациентов отмечались эпизоды гипергликемии: в группе А повышение достигало – 12 -19 ммоль/л, в группе В -15-25 ммоль/л.

2. В обеих группах зафиксированы колебания глюкозы крови, лабильное течение первые 3-е суток после операции с неравномерной скоростью подачи инсулина внутривенно.

3. Кетоз более выражен в группе В. В группе А три больных с кетозом: 1 пациент с кетозом 1,5 ммоль/л, 2 пациента - с кетозом 2,7 ммоль/л. В группе В - 10 больных: с кетозом 1,5 ммоль/л - 4 пациента, 0,83 ммоль/л - 2 больных, 0,27 ммоль/л - 3 пациента, 8,3 ммоль/л - 1 пациент.

4. Осложнения в группе А возникли у 9 (56%) из 16 пациентов, 7 (44%) пациентов группы А не имели осложнений. В группе В 9 (64%) из 14 имели осложнения, 5 (34%) не имели осложнений. Примерно одинаковое число осложнений в обеих группах.

5. Глюкозурия была более выражена в группе В. В группе А - 2,8 - 28 ммоль/л. В группе В 2,8-56 ммоль/л.

6. Доза вводимого инсулина составила 80 - 132 Ед/сутки внутривенно в группе А на фоне парентерального питания. В группе В доза инсулина в первые сутки составила от 0 до 28 Ед инсулина подкожно без парентерального питания и в последующем 100-150 Ед во вторые сутки внутривенно на фоне парентерального питания. Диапазон глюкозы крови 6 - 10 ммоль/л.

7. Применение прибора непрерывного мониторинга глюкозы не является основным средством контроля гликемии (основными являются данные центральной лаборатории), но его применение способствует улучшению контроля гликемии раннем послеоперационном периоде после ТДПЭ. Звуковые сигналы обозначают приближение показателей гликемии к опасному уровню глюкозы крови, делают жёсткий контроль гликемии в отделении реанимации безопасным, позволяя ввести адекватно большее количество инсулина.

Гипергликемия отмечалась практически у каждого больного, хотя высокий уровень гликемии старались не допускать, быстро подключая инсулинотерапию.

дней после операции, при этом отмечались колебания уровня гликемии от 2,8 до 20 ммоль/л в обеих группах. Этим пациентам также требовался жёсткий контроль гликемии. Больные получали нутритивную поддержку в виде парентерального питания через центральный катетер 60-80 мл/час и энтерального питания через назо - интестинальный зонд (7-8 капель в минуту), суммарно 1500-2200 ккал/сутки.

Опасность развития гипогликемии сохранялась на фоне подкожного введения инсулина, особенно в ночное время. С целью коррекции гипергликемии проводилось внутривенное введение инсулина через перфузор (50 мл 0,9% Na Cl + 50 Ед инсулина короткого действия) на фоне парентерального питания, под контролем уровня калия крови, осуществлялась коррекция электролитных нарушений. При гликемии ниже 8 ммоль/л внутривенное введение инсулина останавливали.

При стабилизации состояния пациента инсулин рекомендовано вводить подкожно 5 раз в сутки после определения гликемии под контролем эндокринолога: в 6ч, 9ч, 13ч, 18ч – инсулин короткого 6 часового действия, в 22 часа инсулин средней продолжительности действия (12 часового действия).

В этот период (4 - 7 сутки после операции) также требовалось использование устройства суточного мониторинга глюкозы Guardian Real Time для безопасного контроля гликемии в связи с выраженными колебаниями уровня глюкозы крови.

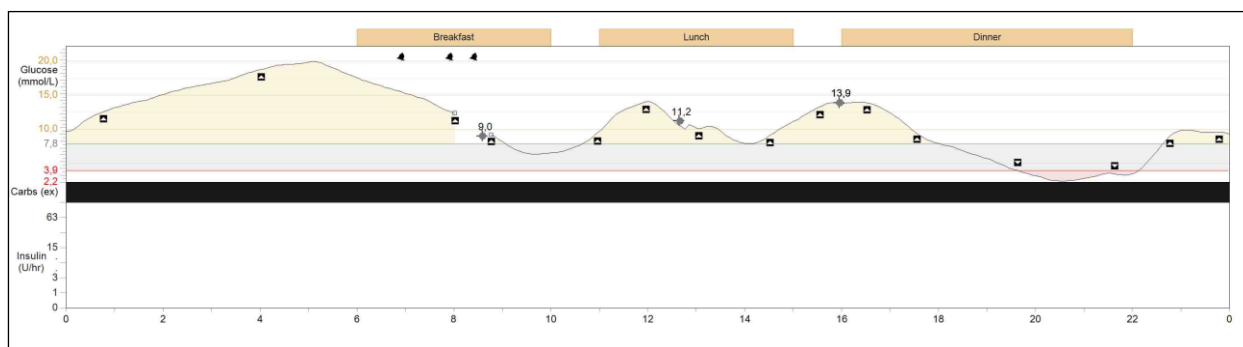


Рисунок 14

Мониторирование уровня гликемии больного С-ва на восьмые сутки после ТДПЭ на парентеральном питании и подкожном введении инсулина

Сай-лаев Б.А. (54 года, и / б 3563/2013)

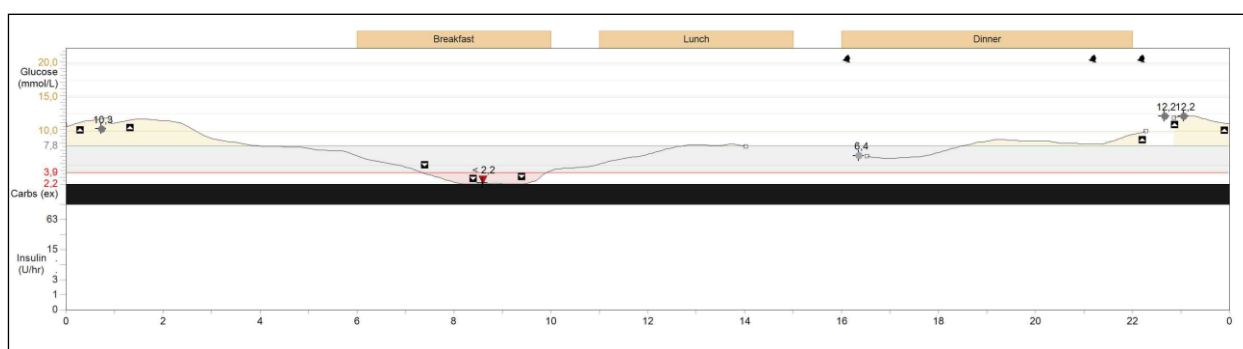


Рисунок 15

Мониторирование уровня гликемии больного С-ва на одиннадцатые сутки после ТДПЭ на пероральном питании и подкожном введении инсулина

Из приведенных данных видно, что удерживать уровень гликемии в запрограммированном диапазоне крайне сложно.

Пациенты получали инсулинотерапию подкожно по показателям уровня гликемии в 6, 9, 13, 18, 22 часа. Так как питание пациенты получали с заданной скоростью в течение суток, обеспечивая равномерное поступление составляющих питания, то рассчитывалась скорость поступления глюкозы/час (из расчета 12г глюкозы - 1 ХЕ) и рассчитывалась ориентировочно суточная доза инсулина. Введение инсулина короткого (6-часового) действия обеспечивало «прикрытие»

инсулином во временные промежутки 6- 9ч; 9-13ч; 13-18ч; 18-22ч. В 22 ч - вводился инсулин средней продолжительности действия (12 часов). При получении данных глюкозы крови в контрольные часы (6 ,9, 13, 18, 22 часа) выполнялась корректировка дозы инсулина с учётом данных глюкозы крови пациента и с учётом получаемых пациентом грамм чистых углеводов.

У пациентов после ТДПЭ на 4 - 7 день после ТДПЭ на 1 ХЕ требуется 0,7- 2 Ед инсулина. Суточная доза инсулина составила 24-50 Ед, при этом подкожно вводили инсулин короткого действия в дозе от 4 до 12 Ед. Важно отметить, что при гипергликемии возникала резистентность к инсулину. Например, при гипергликемии 20 ммоль/л п/к вводили 12 Ед инсулина короткого действия. Через 1 час повторно измеряли глюкозу крови, которая соответствовала 18 ммоль/л. Вводили ещё 12 Ед инсулина короткого действия. Через 1 час повторно измеряли глюкозу крови. При тенденции к снижению гликемии инсулин больше не вводили и проводили ежечасный контроль гликемии. При уровне глюкозы крови 5 ммоль/л и ниже внутривенно медленно вводили 5% раствор глюкозы 400 мл до стабилизации уровня гликемии в течение нескольких часов. Мы избегали однократных больших доз инсулина (более 12 Ед) для подкожного введения, учитывая риск развития у этой группы пациентов неуправляемой инсулиногенной гипогликемии (быстрое падение уровня глюкозы крови с потерей сознания).

ЗВ. В раннем послеоперационном периоде по оценке нутрициолога у пациентов после ТДПЭ была диагностирована недостаточность питания I-II степени у 100% пациентов. Развитие гастростаза отмечено у 20% пациентов после плановых операций в раннем послеоперационном периоде. Эти обстоятельства требовали установки назо - гастрального зонда и подключения питания через назо - гастральный зонд, а также введение внутривенного питания до разрешения гастростаза.

На энтеральном зондовом питании находились пациенты с гастростазом до 21 дня (в среднем 14 дней). Коррекция гликемии осуществлялась по выше изложенному принципу.

Надо сказать, что парентеральное питание существенно влияет на уровень глюкозы крови, требует перерасчёта подаваемого инсулина с учётом количества подаваемых в вену рафинированных углеводов. На практике коррекция инсулином гипергликемии при парентеральном питании в отделении опаздывает, так как инсулин вводят подкожно при зафиксированной лабораторией гипергликемии - 8 ммоль/л на фоне поступающего в вену питания. Мы не применяли пролонгированные инсулины на фоне парентерального питания для исключения гипогликемических состояний во время отключения питания. Использовали «скользящую шкалу» введения инсулина. Это имеет преимущества, так как доза инсулина подбирается индивидуально, на короткие промежутки времени, с ежедневным персональным подбором и коррекцией доз инсулина под контролем эндокринолога, при пятикратном лабораторном определении уровня глюкозы крови. При этом доза инсулина короткого действия может меняться в отличие от пролонгированного инсулина.

Клинический пример №1

Приводим данные мониторинга уровня глюкозы крови Кретовой С.А. (33 года, и/б 1222/2011), 12 мая 2011 года выполнена ТДПЭ (нейроэндокринная карцинома тела и хвоста поджелудочной железы) с резекцией верхней брыжеечной артерии с наложением анастомоза конец в конец, иссечение собственной печёночной артерии, формирование новой бифуркации правой и левой печёночных артерий с наложением спленобигепатикоанастомоза, холецистэктомия, спленэктомия, правосторонняя адреналэктомия(светлоклеточная аденома). До операции СД не страдала (172 см, 59 кг). Диагностирована интраселлярная микроаденома гипофиза (6,7 мм). При поступлении из операционной уровень глюкозы крови- 8,4 ммоль/л. Начато введение инсулина через перфузор со скоростью 2-10 Ед/час. За сутки введено 130 Ед инсулина, на вторые сутки подключён «Оликлиномель» 2000л/сутки и параллельно внутривенно 100 Ед инсулина в вену. Колебания глюкозы крови от 2,7 до 16 ммоль/л. 16 мая пациентка переведена в отделение. С 17 по 2 июня включительно в отделении проводилось мониторинг уровня глюкозы крови прибором Guardian Real Time.

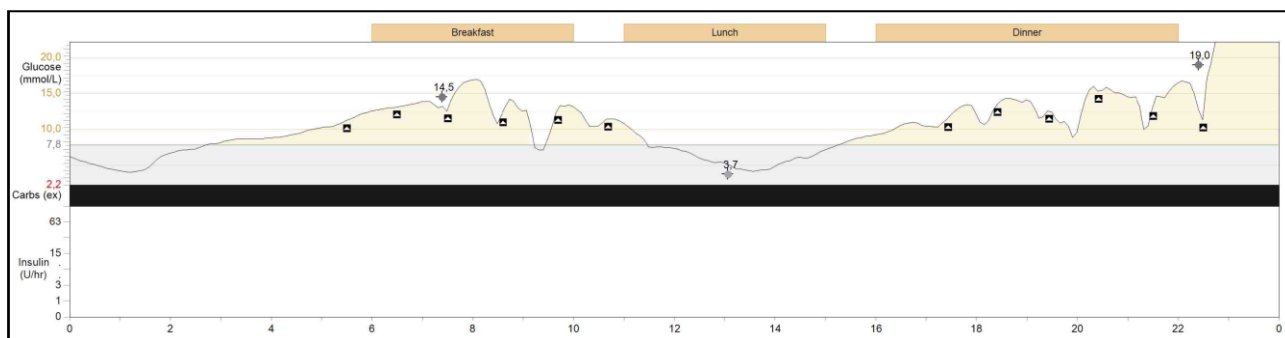


Рисунок 16

Мониторирование уровня глюкозы крови (22 мая 2011) в послеоперационном периоде у пациентки Кретовой С.А.

В послеоперационном периоде у пациентки отмечались явления гастростаза, которые были купированы стимуляцией желудочно-кишечного тракта, ежедневным промыванием желудка. Проводилась инфузионная, антибактериальная, заместительная, антиагрегантная, противоязвенная, спазмолитическая терапия. Проводилось парентеральное и энтеральное питание через энтеростому. Швы сняты на 10 сутки, рана зажила первичным натяжением. 13 июня выписана домой.

3Г. На пероральном питании до момента выписки. При переходе на пероральное питание заново проводят подбор инсулинотерапии: проводят подсчёт ХЕ на каждый приём пищи (12г глюкозы 1 ХЕ, на каждый приём не более 3 ХЕ, не более 12ХЕ в сутки на 1500- 2200 ккал/сутки), проводят обучение пациентов технике введения инсулина и самоконтролю, обучение питанию по диете № 9. Важно отметить, приём углеводов должен быть равномерно распределён в течение суток, создавая «углеводную подушку», страхуя от инсулиногенной гипогликемии (3ХЕ на завтрак в 9ч, перекус на 1ХЕ в 11ч, 13ч- 3ХЕ, 16ч -1ХЕ, 18ч 3ХЕ, 22ч – 1-2ХЕ). Инсулин перед приёмом пищи вводили при глюкозе крови 6 ммоль/л и выше. Для избегания инсулиногенной гипогликемии инсулин можно вводить во время еды или после еды. Обучение инсулинотерапии и питанию при СД после ТДПЭ проходили все пациенты и ухаживающие за пациентом родственники.

После плановой ТДПЭ сниженная комплаентность отмечалось у 7 (23%) пациентов из 30 (100%), не страдавших до операции СД и в возрастной группе старше 70 лет.

Пероральный приём ферментов осуществляется с каждым приёмом пищи: 50-120 Ед липазы на каждый приём пищи. В сутки приём составлял от 150 до 360 Ед липазы.

Перевод пациента с энтерального на пероральное питание очень важный период в жизни пациента. При пероральном питании происходит стабилизация уровня глюкозы, возможно, за счёт включения в обмен гормонов желудочно-кишечного тракта энтеро - инсулярной оси, обеспечивающих физиологическое пищеварение; за счёт частого дробного сбалансированного по составу питания.

Клинический пример №2

У пациента Журавлёва В.М. (65 лет, 188 см, вес 88 кг, история болезни 114 /2011) 3 февраля 2011 года выполнена тотальная дуоденопанкреатэктомия, спленэктомия по поводу синхронных опухолей поджелудочной железы: внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль главного панкреатического протока кишечного типа с преимущественным поражением тела поджелудочной железы, доброкачественная нейроэндокринная микроаденома (0,5 см) хвоста поджелудочной железы солидно -трабекулярного строения.

Вне опухолей в теле и хвосте поджелудочной железы определяется слабая умеренная дисплазия эпителия протоков(PANIN-1A-2). Очаговый незидиобластоз островков хвоста ПЖ.

До операции диагностирована нарушенная гликемия натощак. Гликированный гемоглобин 6,2%. До операции 1 февраля был подсоединён прибор Guardian Real Time. Обучение контроля гликемии без особенностей: отмечены колебания глюкозы крови до 6,1-6,2 ммоль/л. Далее в течение дня 5,0 ммоль/л. Переведен из операционной в отделение реанимации с глюкозой крови 9,4 ммоль/л в 18,0 часов. В первые сутки с 18 часов 3 февраля до 8 часов 4 февраля в ОИТ введено 14 Ед инсулина (8 Ед в 22 часа-14,8 ммоль/л подкожно и в 1 ч 6 Ед подкожно при глюкозе крови 12,8 ммоль/л, глюкоза крови 6ч- 12,8 ммоль/л). 4 февраля с 9ч внутривенное введение «Оликлиномеля» и в вену параллельно вводится через перфузор инсулин в суммарной дозе 100 Ед/ сутки. 5 февраля развивается мерцательная аритмия ЧСС= 110 ударов в мин.

Глюкоза крови 4,4 - 13,9 ммоль/л. Мерцательную аритмию удалось купировать внутривенным введением кордарона. 8 февраля переводится в абдоминальное отделение. Белок общий в биохимическом анализе крови 53 г/л (норма 66-81г/л). В течение 14 суток проводили мониторинг уровня

глюкозы прибором *Guardian Real Time*. Больной выписан 15 февраля с дренажом в связи с лимфореей. При выписке глюкоза крови 9ч-5,4 ммоль/л 13ч--7,8 ммоль/л- 18ч-5,8 ммоль/л- 22ч-8,5 ммоль/л. Доза инсулина 24 Ед/сутки подкожно: 9ч-актрапид НМ-6 Ед, 13ч-6 Ед 18ч-6 Ед, 22ч-протафан НМ-8 Ед.

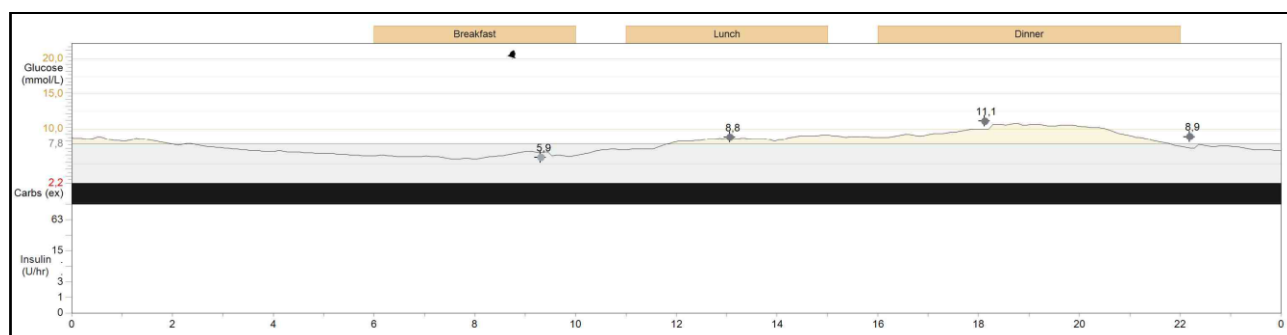


Рисунок 17

Мониторирование уровня глюкозы крови пациента Жур -лёва В.М. и/б 114/2011 год после ТДПЭ на пероральном питании и подкожном введении инсулина

Экзокринная недостаточность, диспепсические явления дестабилизируют углеводный обмен после ТДПЭ.

Пациенты вели пищевой дневник, дневник контроля гликемии, дневник введения инсулина. На этом этапе инсулин короткого действия вводился подкожно (инсулин короткого 6- часового действия), как правило, 4 - 5 раз в сутки, в 6 часов при синдроме утренней зари и 3 раза перед основными приёмами пищи в 9, 13, 18, на ночь в 22 ч вводится инсулин средней продолжительности действия (пролонгированный инсулин 12 часового действия). При этом перед каждым введением инсулина определяется глюкоза крови (лаборатория института).

Эндокринолог, получая собранную информацию, определяет дозу инсулина, необходимую для введения пациенту в 6, 9, 13, 18 и в 22ч. В течение 7 дней определяется суммарная суточная потребность в инсулине. Она составляет у этой группы пациентов 24 - 50 Ед инсулина в сутки. К моменту выписки из хирургического стационара пациенты получали по 6 - 8 Ед инсулина короткого действия перед основными (3-х кратное питание) приёмами пищи и по 6-8 Ед инсулина средней продолжительности действия на ночь. Суммарная доза инсулина к моменту выписки составляла 28-50 Ед инсулина в сутки. Синдром

«утренней зари» выражен у всех пациентов после ТДПЭ в большей или меньшей степени, независимо от того, болели они СД до операции или нет.

*У пациентки **Кор-вой** после экстренной ТДПЭ, не страдавшей до операции СД, был выражен синдром утренней зари, при этом в 6 ч подкожно (п/к) вводили до 10 Ед инсулина короткого действия для достижения гликемии 6 - 8 ммоль/л.*

При выписке рекомендуется возможная замена инсулина средней продолжительности 12-часового действия в 22 часа на инсулин длительного 36 – часового действия с последующей коррекцией дозы.

Отдалённый послеоперационный период (через 30 дней после операции и после выписки из стационара)

Отдалённый период у выживших пациентов после экстренных и плановых операций практически не отличался.

Отдалённые результаты прослежены у 30 больных в сроки от 3 до 36 месяцев. Потеряна связь с одной больной (живёт в другом городе - на звонки и письма не отвечает).

При изучении отдалённых результатов у больных с протоковой аденокарциномой установлено, что 2 из них умерли через 5 и 11 месяцев после операции от нарушений углеводного обмена, развившихся вследствие отступления от рекомендованных врачом схем инсулинотерапии. Медиана выживаемости составила 7 месяцев. В настоящий момент живы 2 пациента (аденокарцинома на фоне хронического калькулёзного панкреатита) У-в и Оч-в, длительность жизни, которых, после операции составляет 27 и 36 месяцев.

При протоковой аденокарциноме ТДПЭ не позволяет значимо увеличить продолжительность жизни по сравнению с резекционными вмешательствами. Основная причина, на наш взгляд, заключается в том, что ТДПЭ при протоковой аденокарциноме производят при больших размерах опухоли, часто при местно-распространённых вариантах, то есть в случаях, когда даже при отсутствии отдалённых метастазов прогноз неблагоприятен. Злокачественный потенциал

протоковой аденокарциномы требует иного подхода к отбору пациентов для проведения ТДПЭ.

При нейроэндокринных неоплазиях ТДПЭ является оправданным вмешательством даже при наличии отдалённых метастазов и прорастания магистральных сосудов.

Эффективность био - и таргетной терапии позволяет стабилизировать заболевание и продлить жизнь больных. Небольшой собственный опыт подтверждает это положение - 5 больных, у которых была предпринята ТДПЭ, живы на протяжении от 8 до 26 месяцев без признаков прогрессирования заболевания, несмотря на наличие отдалённых метастазов или прорастания магистральные артерии.

При внутривенной папиллярной муцинозной опухоли ТДПЭ также является оправданным вмешательством - пациент Жур - лёв В.М. после операции живёт 3 года, пациент Фед – ов - 4 года.

В отдалённом периоде на фоне частого дробного сбалансированного питания (по калорийности, белкам, жирам, углеводам, микроэлементам, витаминам) происходит относительная стабилизация углеводного обмена, возможно, за счёт включения в обмен гормонов желудочно-кишечного тракта энтероинсулярной оси, обеспечивающих физиологическое пищеварение.

Экзокринную функцию компенсировали назначением креона в дозе от 25 000 до 80 000 Ед липазы на приём пищи и половинной дозы на промежуточные приёмы пищи при питании по диете № 9. Суточная доза креона составила от 100 000 до 300 000 Ед липазы.

Доза инсулина за сутки составляла от 32 до 50 Ед, при этом инсулин короткого действия вводили перед основными приёмами пищи (завтрак, обед и ужин), иногда после еды при показателях глюкозы меньше 6 ммоль/л. Инсулин средней продолжительности (12 часового действия) или ультрапродолжительного действия (36 часового действия) вводили в 22 часа.

Определяли гликированный гемоглобин: 6,8-8,0 %.

В отдалённом послеоперационном периоде после ТДПЭ также отмечается лабильность течения СД, с колебаниями глюкозы крови от 3 до 20 ммоль/л и выше.

Важно отметить, что прибавка веса после операции или не происходит, или незначительная. У большинства пациентов вес стабилен, без прибавки за год. С трудом удаётся восстановить вес за первый год после операции на 2-5 кг. Только один пациент из всех наблюдаемых прибавил 9 кг/год (больной П - в, после ТДПЭ при раке БСДК, экстренная операция).

В отдалённом периоде при обследовании выявлены – умеренный лейкоцитоз ($9,3; 9,4 \times 10^9/\text{л}$), железодефицитная анемия, уровень белка крови близкий к нижней границе нормы, гипоальбуминемия, умеренное повышение показателей АЛТ (32; 47 ед/л) и АСТ (66; 52 ед/л), низкий уровень холестерина (2,83 ммоль/л) и триглицеридов (0,75; 0,83 ммоль/л), низкий уровень общего кальция (2,2 ммоль/л), гипонатриемия (132, 133 ммоль/л). Приведенные лабораторные данные свидетельствуют о нормальном обмене белков (нижняя граница нормы), сниженном синтезе липидов (сниженный липидный обмен) и дефиците инсулина при субкомпенсированном обмене углеводов в условиях ожидаемой продолжительности жизни этих пациентов менее 5 лет. Приведенные выше данные биохимических исследований свидетельствуют о необходимости постоянной медикаментозной коррекции препаратами железа, кальция, постоянного приёма витаминов. Этой группе пациентов требуется в отдалённом периоде сбалансированное пероральное питание (нутритивная поддержка), обогащённое белком, железом, кальцием для улучшения показателей обмена веществ. По данным КТ брюшной полости в отдалённом периоде после ТДПЭ отмечается гепатомегалия, жировая дистрофия печени.

При удовлетворительном общем состоянии социальная адаптация неудовлетворительная: к работе вернулись 5 больных из 40. Двое из них работают по индивидуальному графику. У остальных живых пациентов физическое состояние требует ухода, измерения глюкозы крови 4-6 и более раз в сутки, введения инсулина, приёма пищи и ферментов по графику.

Обращает на себя внимание синдром утренней зари, который был выражен практически у всех пациентов, независимо от того, страдали они СД до операции или нет. Для коррекции «утренней зари» требовалось от 4 до 12 Ед короткого действия в 6 часов утра.

Повторно были госпитализированы 10 пациентов: 9 подверглись плановому обследованию и лечению через 12- 24 -36 месяцев после операции, одному пациенту выполнена пластика передней брюшной стенки в связи с гигантской грыжей передней брюшной стенки через 1 год после ТДПЭ. Четырём пациентам была оказана медицинская помощь в условиях стационара «скорой помощи»: с тяжёлыми гипогликемическими состояниями – 2 больных, с прогрессирующей желтухой - 1 пациентка, с перфорацией тонкой кишки - 1 пациентка.

Адекватное наблюдение у эндокринолога и хирурга по месту жительства крайне затруднено, так как специалисты в районных поликлиниках не осведомлены об особенностях наблюдения и лечения пациентов этой группы. Пациентам после ТДПЭ предлагались стандартные схемы инсулинотерапии для коррекции СД 2 типа.

Практически каждый пациент имел личный телефон эндокринолога и хирурга института и мог круглосуточно обращаться по экстренным вопросам. Ежедневный приём в поликлинике института абдоминального хирурга и эндокринолога разрешал неотложные вопросы всех обращающихся пациентов после ТДПЭ.

Органический гиперинсулинизм и ТДПЭ - случай из практики - казуистика казуистики

Клинический пример №3.

Приводим данные лечения пациента Калинина Н.С. (история болезни 4140/2012, 139/2013 год). Пациент Калинин Н.С. (63 года, рост 176 см, вес 97 кг, ИМТ= 31,3 кг/м²) поступил с жалобами на дезориентацию в пространстве, потерю сознания без предвестников. Больным себя считает 1 год. При лабораторном исследовании гипогликемия до 1,6 ммоль/л, гиперинсулинемия до 149 (норма-2,5-7,1 мкЕд/мл). Больной госпитализирован в Эндокринологический научный центр МЗ РФ в тяжелом состоянии, обусловленном гипогликемией и

необходимостью непрерывного внутривенного введения 40% и 10% растворов глюкозы. При обследовании в ЭНЦ по данным УЗИ брюшной полости и ЭНДО УЗИ в головке ПЖ обнаружено опухолевидное образование диаметром 12-14 мм. При выполнении МРТ головного мозга и УЗИ щитовидной железы патологических изменений не выявлено, что позволило исключить синдром множественных эндокринных неоплазий.

Больной направлен в Институт хирургии им А.В. Вишневского. При КТ с болюсным усилением размеры ПЖ не изменены. В теле железы выявлено гиперваскулярное образование овальной формы, с нечеткими контурами, солидной структуры, размерами 20x9 мм. При УЗИ органов брюшной полости в головке ПЖ обнаружен неоднородный участок паренхимы сниженной эхогенности размерами 12 x 7 мм. Аналогичная по структуре зона размерами 19 x 9 мм выявлена на границе тела и хвоста ПЖ.

Выполнен артериально стимулированный забор крови (АСЗК): целиакография, верхняя мезентерикография, ангиография печёночной вены.

ФГБУ «ИНСТИТУТ ХИРУРГИИ им. А.В. ВИШНЕВСКОГО» Минздрава России
КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ОТДЕЛ
КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРИЯ 024
Тел(499)236-20-52, местный 15-42

Показатели теста АСЗК

ФИО пациента: Калинин Н.С. Возраст 63 Отделение:12/7 Вид финансирования		№ и/б 4140 Дата:19.12.2012		Диагноз:Инсулинома Ф.И.О. и подпись врача, заказавшего исследование Лебедева А.Н.	
Код услуги	ОМ С	26061 х	26002	26174	26174
	ВМ П		A09.05.023		
	ДМ С	11-63	11-4		
Показатели:	Обработка венозной крови	глюкоза	инсулин	С-пептид	Хромограмм А
Референсные значения→ Временны точки забора крови ↓		3,5 – 6,1 ммоль/л	2,5 – 7,1 мкед/мл	0,78–5,19 нг/мл	0 – 3 нмоль/л
Исходная точка «0» артерия		3,65	13,5	1,38	
Верхне - брыжеечная артерия I	0"	4,5	29,0	1,71	
	30"	4,6	93,7	4,0	
	60"	4,5	300,0	5,2	
	120"	4,58	182,0	3,43	
Чревный	0"	4,72	184,7	4,53	
	30"	4,7	186,7	4,95	

ствол II	60 ^{'''}	4,63	227,6	4,48	
	120 ^{'''}	4,64	135,1	3,74	
Селезёночная артерия дистальный отдел III	0 ^{'''}	4,06	37,8	2,43	
	30 ^{'''}	3,91	40,8	2,44	
	60 ^{'''}	3,90	69,6	2,86	
	120 ^{'''}	3,75	45,2	2,56	
Селезёночная артерия проксимальный отдел IV	0 ^{'''}	3,68	36,5	2,23	
	30 ^{'''}	3,62	39,9	2,53	
	60 ^{'''}	3,57	100,7	3,49	
	120 ^{'''}	3,41	51,3	2,62	
Собственно печёночная артерия V	0 ^{'''}	3,4	125,9	3,71	
	30 ^{'''}	3,34	90,5	3,24	
	60 ^{'''}	3,28	106,4	3,11	
	120 ^{'''}	3,24	57,4	2,62	
Желудочно-двенадцатиперстная артерия VI	0 ^{'''}	3,06	46,6	2,54	
	30 ^{'''}	2,99	78,6	3,47	
	60 ^{'''}	3,05	190,9	4,36	
	120 ^{'''}	3,03	99,0	2,94	

Обращает на себя внимание существенное увеличение уровня инсулина в 1, 3 и 6 точках, но не зафиксирована такая же кратность увеличения уровня С-пептида. Что говорит об опухоли, скорее всего продуцирующей проинсулин.

При анализе уровня инсулина в забранных образцах отмечается 20-кратное повышение уровня инсулина при стимуляции области головки ПЖ, 3-кратное повышение при стимуляции дистальных отделов селезёночной артерии и при стимуляции проксимальных отделов ПЖ.

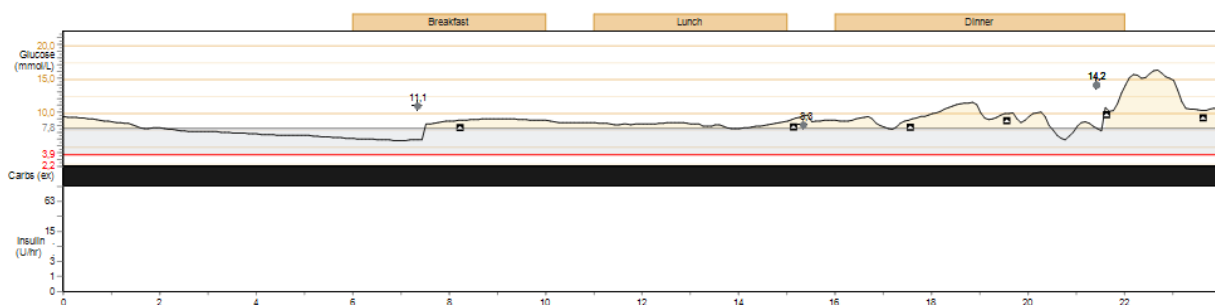


Рисунок 18

19.12.2012. Мониторирование уровня глюкозы крови прибором Гардиан Реал Тайм пациента Кал-на Н.С. (и/б № 4140/2012) с органическим гиперинсулинизмом (с 16 ч 18. 12. 2012 г.) в течение ночи, утра, в ходе АСЗК, за сутки до проведения операции.

На рисунке 18 зафиксировано падение уровня глюкозии в утренние часы (в 4-6 часов утра). В 6 часов внутривенно введено 400 мл 10% раствора глюкозы. С 9ч до 11ч- пациент находился в операционной на АСЗК. После АСЗК при соблюдении строгого постельного режима, продолжалась подача глюкозы внутривенно для профилактики гипогликемии после АСЗК, а также для подготовки к операции.

Клиническая картина и выше перечисленные исследования подтвердили «органический гиперинсулинизм», что послужило показанием к хирургическому лечению. Объем операции решено было определить после интраоперационной ревизии ПЖ, включая интраоперационное УЗИ.

20.12.2012г. больной оперирован двухподреберным лапаротомным доступом.

Макроскопически ПЖ и парапанкреатическая клетчатка не изменена. В теле ПЖ пальпаторно обнаружена опухоль диаметром до 30 мм. При интраоперационном УЗИ подтверждено наличие опухоли в теле ПЖ, других опухолей не обнаружено. Ситуация расценена как инсулинома тела ПЖ. Операция ограничена дистальной резекцией ПЖ с сохранением селезенки. Перед началом операции гликемия составила 12,8 ммоль/л (на внутривенно вводимой глюкозе). В ходе операции отмечено снижение гликемии до 5 ммоль/л.

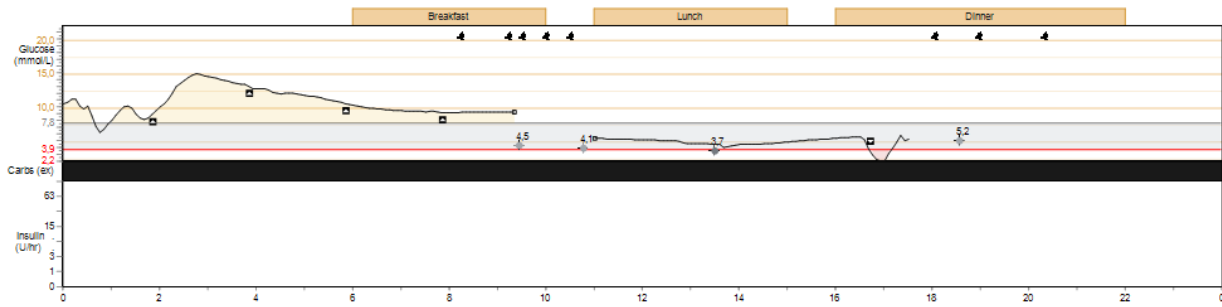


Рисунок 19

20.12.2012. Мониторирование уровня глюкозы крови прибором Гардиан Реал Тайм пациента Кал-на Н.С. (и/б № 4140/ 2012) с органическим гиперинсулинизмом в ходе операции (корпорокаудальной резекции ПЖ) и в раннем послеоперационном периоде.

На рисунке 19 зафиксирован ход операции дистальной резекции ПЖ 20.12.2012 года.

Во время операции целевой уровень гликемии 5-8 ммоль/л. При проведении корпорокаудальной резекции в 15ч- глюкоза крови 13,7 ммоль/л(лаб.). Через 1 час после операции глюкоза крови 12,6 ммоль/л (лаб). В 18ч- глюкоза крови-9,6 (лаб), в 18ч-8,0 ммоль/л, в 20ч-7,9 ммоль/л.

При гистологическом исследовании в ткани ПЖ обнаружена опухоль, состоящая из мономорфных округлых клеток, формирующих альвеолярные структуры - картина нейроэндокринной опухоли ПЖ. В ткани ПЖ обнаружена гиперплазия островков Лангерганса (рис.15). При иммуногистохимическом исследовании препарата отмечается выраженная экспрессия синаптофизина, очагово хромогранин А. Отмечается выраженная экспрессия инсулина, как в опухоли, так и в очагово гиперплазированных островках ПЖ. Индекс мечения Ki-67 менее 2%. Заключение: Инсулинома. Установлен диагноз: нейроэндокринная опухоль (grade 1) pT2N0M0. Гиперплазия островков Лангерганса.

Во время операции уровень гликемии был 4,7 - 5,2 ммоль/л. В конце операции глюкоза крови повысилась 9,5 ммоль/л, но в дальнейшем было отмечено снижение уровня глюкозы крови. 22.12 2013г - тяжёлая гипогликемия 2,8 ммоль/л 23. 12. 2013г. в бч центральная лаборатория определила уровень глюкозы крови 2,8 ммоль/л, в 12ч 31 мин-глюкоза крови 3,6 ммоль/л, в течение дня от 4 -8,8 ммоль/л. Диагностирована нерадикальность операции. На фоне парентерального питания «Оликлиномель» (2000мл/сутки) внутривенно вводили инсулин со скоростью 0-1 ед/час, суммарно до 15 ед в сутки. На 6-е сутки после операции пациент переведен из реанимации в палату абдоминального отделения, глюкоза крови составила 9ч-4,4, 13ч-1,6, 15ч-6,6, 17ч-2,4, 22ч-2,3, 0ч-6,8, 7ч-5,2 (ммоль/л).

В послеоперационном периоде отмечалась нестабильность уровня гликемии с эпизодами гипогликемии до 1,6 ммоль/л. Вновь развернулась картина органического гиперинсулинизма. Требовалось постоянное внутривенное введение 40% и 10% растворов глюкозы. В послеоперационном периоде развился

послеоперационный панкреатит с формированием наружного панкреатического свища. Пациент получал парентеральное питание «Оликлиномель». Только через 1 месяц удалось стабилизировать состояние пациента, что позволило выполнить ТДПЭ.

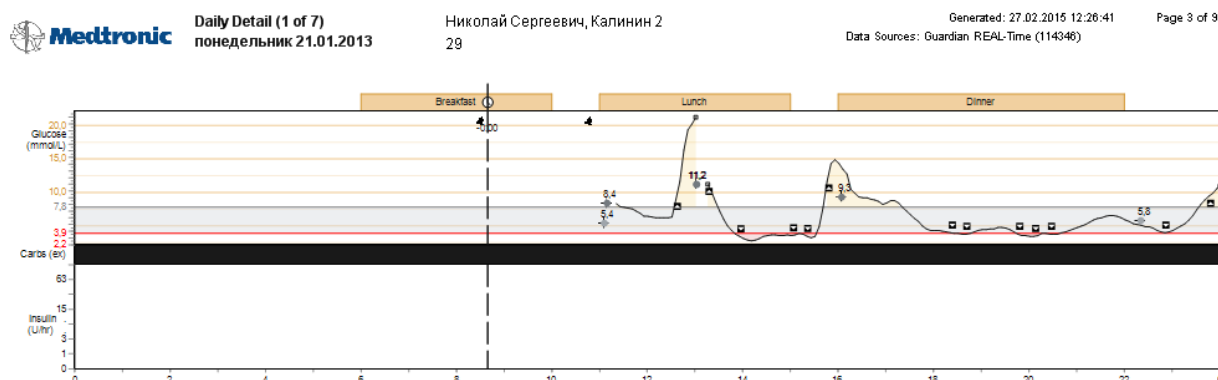


Рисунок 20

21.1.2013. Мониторирование уровня глюкозы крови прибором Гардиан Реал Тайм пациента Кал-на Н. С. (и/б № 139/ 2013) с органическим гиперинсулинизмом через 1 месяц после дистальной резекции ПЖ.

На рисунке 20 зарегистрирован лабильный уровень гликемии. Отмечаются колебания уровня гликемии от 3 до 20 ммоль/л. Гипогликемия вследствие неустранённого органического гиперинсулинизма сменяется ятрогенной гипергликемией на фоне внутривенных введений глюкозы.

Принято решение выполнить больному экстирпацию культи ПЖ. 22.01.2013 произведена экстирпация головки ПЖ.

При гистологическом исследовании ткани головки ПЖ обнаружено увеличение количества и размеров островков Лангерганса. Островки расположены диффузно по всей ткани ПЖ, местами объединены в группы. ИГХ-нет данных.

В послеоперационном периоде сохранялась нестабильность уровня гликемии с эпизодами гипогликемии до 2,5 ммоль/л. При определении уровня инсулина установлено, что его секреция составляла 41,3 мкМЕ/мл (лаб. норма- 2,5-7,1 мкЕд/мл), что свидетельствовало о наличии экстрапанкреатического источника секреции инсулина, который при проведении МСКТ с контрастным усилением выявить не удалось. Важно отметить, что после ТДПЭ был диагностирован сахарный диабет специфического типа, но внепанкреатические очаги гиперинсулинизма являлись источником неадекватного синтеза эндогенного инсулин. Перечисленные выше явления создавали лабильность течения СД.

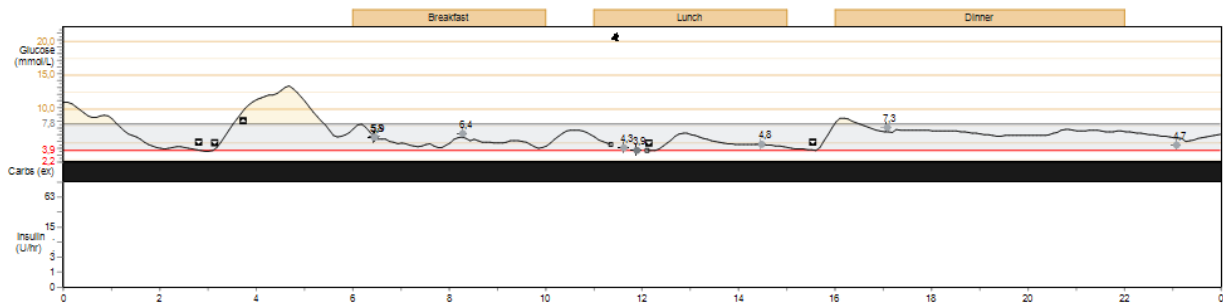


Рисунок 21

Мониторирование уровня глюкозы крови прибором Гардиан Реал Тайм у пациента Кал-на Н.С. (и/б № 139/ 2013) с органическим гиперинсулинизмом в ходе экстирпации культи ПЖ - ТДПЭ 22.1.2013г. После удаления комплекса отмечался подъём глюкозы крови до 13,2 ммоль/л, но затем зафиксировано падение глюкозы крови в 23 часа до 4,7 ммоль/л.

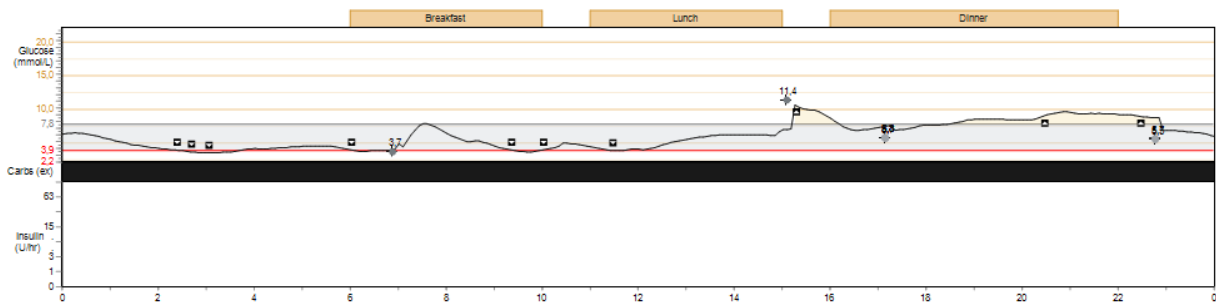


Рисунок 22

На рисунке 22 отмечается гипогликемия с 2ч ночи 23.1.2013 до 12ч дня 23.1.2013г.- 3,9 ммоль/л. При этом внутривенно подавался 40% раствор глюкозы через перфузор. Скорость подачи 10 мл/час до 8ч утра, затем 20 мл/час. Что свидетельствует о сохранённых очагах органического гиперинсулинизма. В эти часы отсутствовала подача парентерального питания по протоколам ОР.

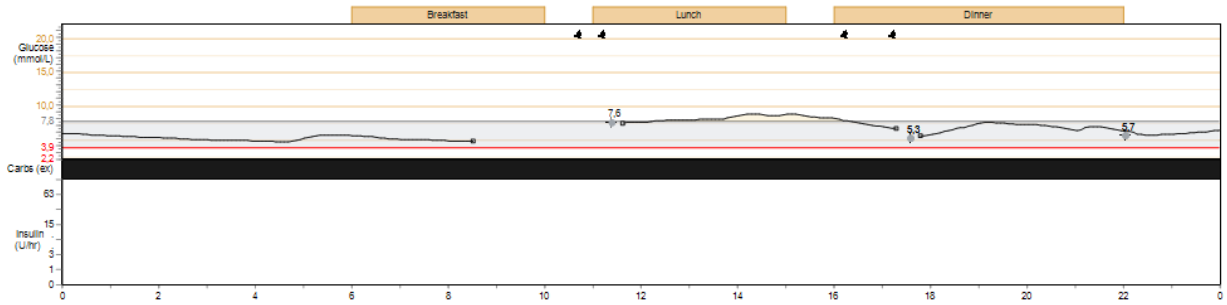


Рисунок 23

На рисунке 24 Представлена относительно стабильная картина уровня глюкозы крови в раннем послеоперационном периоде после ТДПЭ на фоне парентерального питания «Оликлиномель» 1000мл/сутки через перфузор и 40% раствора глюкозы через перфузор. Глюкоза крови 5,7-7,8 ммоль/л. Больной переведен в абдоминальное отделение.

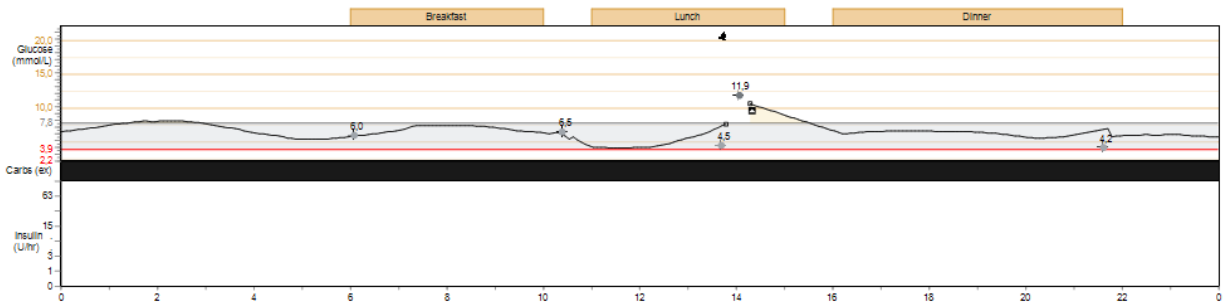


Рисунок 24

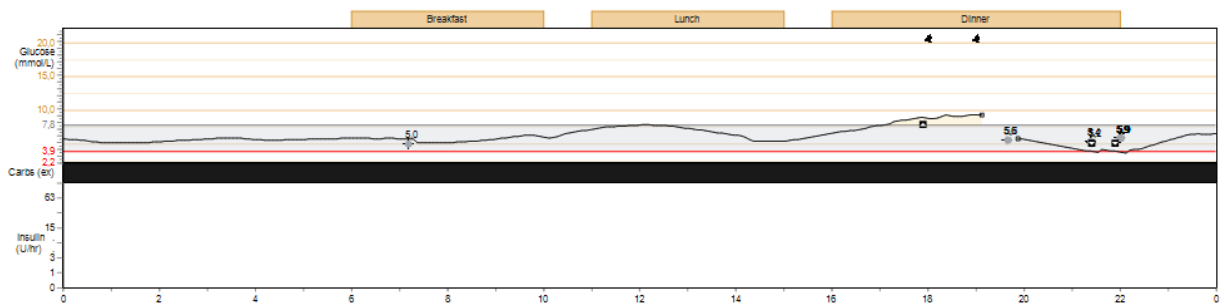


Рисунок 25

На рисунке 24 и рисунке 25 представлено непрерывное мониторирование уровня глюкозы крови в отделении после ТДПЭ у пациента с «органическим гиперинсулинизмом» на фоне парентерального введения «Оликлиномель» 2л/сутки, со скоростью 28 кап/мин - 85 кап/мин и 10% раствор глюкозы 400 мл-скорость 50 мл/час при уровне глюкозы крови ниже 6 ммоль/л. Глюкоза крови составила 3,9 - 11,9 ммоль/л. При гипергликемии выше 10 ммоль/л вводили инсулин б-и часового действия по 4-6 Ед (чаще в утреннее время)

После ТДПЭ у пациента развились явления частичной несостоятельности билиодигестивного анастомоза. Проводилась коррекция антибактериальной терапии с учётом данных бактериологического исследования. Пациент получал парентеральное питание, инфузионную терапию, антибактериальную терапию (тиенам, ванкомицин, метронидазол), антикоагулянтную, противоанемическую, анальгетическую терапию.

Больной был выписан на амбулаторное лечение 12.02.2013г. (больной провёл в стационаре 56 дней) с рекомендациями повторного обследования через 2 месяца. К назначенному сроку пациент не смог вернуться в связи с общим состоянием. В феврале 2014 года была диагностирована гипогликемическая кома. Пациент госпитализирован в ЦРБ по месту жительства (Самара). Несмотря на внутривенное введение 40% раствора глюкозы из коматозного состояния вывести больного не удалось, наступила смерть.

Выводы: Приведенный пример демонстрирует редкое сочетание СД и нерадикально удалённую опухоль при «органическом гиперинсулинизме» после корпорокаудальной резекции и после ТДПЭ. Обеспечение безопасного коридора гликемии проводилось благодаря непрерывному мониторингованию уровня глюкозы крови прибором Гардиан Реал Тайм под контролем врачей в течение 3 недель.

В ходе первой операции, несмотря на убедительные данные АСЗК, хирург принял окончательное решение о выполнении корпорокаудальной резекции, а не ТДПЭ. Нерадикальность операции привела к ухудшению состояния пациента. Пострезекционный панкреонекроз после дистальной резекции протекал на фоне лабильного уровня гликемии (гипо-гипергликемия), что свидетельствовало о наличии сахарного диабета специфического типа после корпорокаудальной резекции и органического гиперинсулинизма.

ТДПЭ стабилизировала уровень гликемии. СД после ТДПЭ протекал на фоне инсулин-продуцирующих метастазов (или других источников органического гиперинсулинизма) неутончённой внеорганный (ПЖ) локализации. Надо отметить, что незидиобластоз не метастазирует. Вероятно, речь шла о метастатическом поражении опухоли, классифицированной как G1.

Остались без ответов вопросы: Какой характер метастазов? Как часто возникает сочетание инсулиномы и незидиобластоза? И сочетается ли в природе? Что доминирует? Если есть данные исследования ткани всей ПЖ, то почему нельзя назначить химиотерапию, если единственным источником β -клеток в организме является ПЖ? Что является приоритетным для хирурга во время принятия решения об объёме операции: данные ИОУ, визуализация и пальпация ПЖ, данные АСЗК? Как маркировать метастазы? Как маркировать опухоль ПЖ? Ответы будут найдены.

Помповая терапия

1 пациент использовал помпу Акку - Чек Д-ТРОНплюс в течение 12 месяцев после ТДПЭ. Отмечались частые гипогликемические состояния.

Использование приборов (помп) типа «закрытой петли» у пациентов после ТДПЭ было бы оптимальным, что позволяло бы корректировать уровень гликемии внутривенной непрерывной инсулинотерапией в ОР. Но в настоящее время в нашей стране мы ими не располагаем.

Таким образом, можно сделать выводы:

1. Тяжёлая форма сахарного диабета развивается в 100% случаев вне зависимости от состояния углеводного обмена до операции - сахарный диабет специфического типа апанкреатического состояния (абсолютный дефицит инсулина и панкреатического глюкагона).

2. Тяжесть состояния после ТДПЭ определяется лабильным течением СД-колебания глюкозы от 1,8 до 28 ммоль/л

3. Потребление инсулина (в условиях абсолютного дефицита эндогенного инсулина и панкреатического глюкагона) после ТДПЭ в первые сутки после операции для поддержания уровня глюкозы крови в диапазоне от 5,5 до 8 ммоль/л составляет от 80 до 200 Ед, во вторые сутки от 60 до 140 Ед инсулина короткого действия. В течение первых суток эпизоды гипогликемии не зафиксированы, несмотря на большие дозы вводимого инсулина. Первая гипогликемия зафиксирована на 2-е сутки после ТДПЭ.

4. Отмечена нестабильная почасовая потребность в инсулине от 0 Ед до 14 ед для поддержания гликемии 5,5-8 ммоль/л.

5. Внутривенное введение инсулина следует начинать с первых часов поступления пациента в ОИТ при гликемии равной и более 8 ммоль/л при одновременной нутритивной поддержке с минимальной скоростью 0,5-2 Ед/час внутривенно вводимого инсулина.

6. Для коррекции углеводного обмена в раннем послеоперационном периоде идеальным является прибор непрерывного мониторинга уровня гликемии типа «закрытой петли». При отсутствии такого прибора показано

использование устройства суточного мониторинга глюкозы крови Guardian Real Time и одновременно инсулиновой помпы для внутривенной подачи инсулина в присутствии и под контролем эндокринолога и реаниматолога. Мониторинг глюкозы в этом случае следует осуществлять под контролем центральной лаборатории института с частотой 1 раз в 2-3 часа, и эти данные являются главными в определении доз при инсулинотерапии у этих больных. При отсутствии Guardian Real Time мониторинг уровня гликемии следует проводить лабораторией института 1 раз в час (и чаще по показаниям).

7. Переход на самостоятельное пероральное питание в отдалённом послеоперационном периоде стабилизирует показатели глюкозы крови, доза инсулина составляет 28-50 Ед/сутки: 3 инъекции инсулина короткого действия на основные приёмы пищи и пролонгированный инсулин на ночь. Отмечен синдром «утренней зари», большее потребление инсулина в утренние и дневные часы (с 4 до 10 часов).

8. Показано частое дробное питание в отдалённом послеоперационном периоде с целью профилактики гипогликемических состояний - 3 основных, 3 промежуточных питания -1500 ккал, на 12 ХЕ, на 1ХЕ требуется 0,5-1 Ед инсулина. Пища должна быть обогащена углеводами, белком, микроэлементами (в том числе железом), поливитаминами и кальцием.

9. Пациенты нуждаются в ежедневном контроле гликемии (3-5 раз в сутки и более) и пожизненном наблюдении эндокринолога и хирурга.

10. Заместительная ферментная терапия препаратами липазы проводится пожизненно, приём ферментов составляет от 50 до 120 Ед на приём пищи, за сутки от 100 Ед до 300 Ед липазы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние исходного заболевания и вида операции на состояние углеводного обмена при проведении проксимальных и дистальных резекций

Обследовано 356 пациентов после проксимальных и ДР ПЖ. Из них 115 пациентов до и после дистальных резекций ПЖ. Для сравнения результатов обследования пациентов после ДР в объёме 50% при ХП (51 пациент) и раке ПЖ (32 пациента), в исследование была включена третья группа пациентов, у которых была предпринята ДР ПЖ - группа пациентов с серозными и муцинозными цистаденомами (32 пациента). Группа пациентов до и после проксимальных резекций ПЖ состояла из 241 пациента: 70 пациентов с ХП, 115 пациентов с диагностированным раком головки ПЖ, 56 пациентов, страдающих раком БСДК.

Распределение пациентов в зависимости от исходного заболевания и вида операции при проведении проксимальных и дистальных резекций

Таблица 159

Диагноз	Вид операции		
	Дистальная резекция	Проксимальная резекция	Всего
ХП	51	70	121
Рак ПЖ	32	115	147
Рак БСДК	-	56	56
Цистаденомы	32	-	32
Всего	115	241	356

Заболеваемость пациентов СД до операции в зависимости от нозологии

Таблица 160

Диагноз	Пациенты с сахарным диабетом до операции				
	Дистальная резекция		Проксимальная резекция		Всего
	п	%	п	%	
ХП	14	28%	19	27%	33
Рак ПЖ	10	31%	36	31%	46
Рак БСДК		-	10	18%	10

Цистаденома	7	22%	-	-	7
Всего	31	27%	65	28%	96
P<0.05*					

*различий между относительными частотами в зависимости от диагноза и от вида операции не выявлено

При обследовании групп с ХП и раком ПЖ, раком БСДК, с серозными и муцинозными цистаденомами, у которых были предприняты проксимальные и дистальные резекции, не выявлено достоверной разницы в частоте манифестации СД до операции (таблица 160). При ХП до дистальной и проксимальной резекции СД был выявлен в одинаковом проценте случаев (28% и 27% соответственно). До дистальной резекции при раке ПЖ СД был выявлен в 31% случаев. При локализации рака в головке ПЖ до операции СД страдали 36,6 % пациентов, при цистаденомах - 22%.

СД до операции вне зависимости от операции имели 27% (22-37%) пациентов, как при дистальной, так и при проксимальной резекции.

Нормальный углеводный обмен до операции диагностирован у 69% (69-78%) пациентов. Различия между группами недостоверны.

До операции независимо от нозологии число пациентов с СД в группах было примерно одинаковое, то есть группы были сравнимы исходно. Почему при разных нозологиях примерно в 30% развился СД - ответа нет. В этих цифрах, определённо, есть закономерность, но в настоящее время - необъяснимая.

Манифестация СД после операции в зависимости от диагноза и вида операции

Таблица 161

Диагноз	Манифестация сахарного диабета после операции				Всего
	Дистальная резекция		Проксимальная резекция		
	n	%	n	%	
ХП	28	55%	27	39%	55
Рак ПЖ	21	66%	47	41%	68
Рак БСДК		-	17	31%	17
Цистаденома	14	44%	-	-	14
Всего	63	55%	91	38%	154
P<0,05*					

*Различий между частотами в зависимости от диагноза не выявлено
Различие между видами операций достоверно (P<0.05)

Нами установлено, что % больных с СД после операции возрастает, то есть, вид операции влияет на развитие СД. После ДР % пациентов с СД возрастает вдвое независимо от диагноза – в совокупности (всего) от 27% до операции до 55% после операции ($P=0,0001$). После проксимальных резекций процент больных с СД вырастает в меньшей степени - с 27% до 38% ($P=0,01$). Разница между 55 и 38% статистически достоверна ($P=0,0027$).

Достоверное увеличение процента больных с СД ($P < 0,05$) после операции отмечалось в группах ХП/ДР (28% и 55%) и Рак ПЖ/ДР (31% и 66%). После ППДР при ХП и раке ПЖ, а также после ГПДР при раке ПЖ достоверного увеличения % больных с СД не выявлено.

Нормальный углеводный обмен как до, так и после операции более чем у половины больных (51% и 55%) отмечен при Раке ПЖ/ГПДР и при Раке БСДК/ППДР. Меньше всего таких больных было после ДР при ХП, при раке ПЖ, при цистаденомах – 25-37%, то есть после ДР ПЖ. Больше половины больных с СД после операций (55%, 66%) выявлено после ДР (ХП/ДР, Рак ПЖ/ДР).

Пациенты с нормальным углеводным обменом до операции

Влияние исходного заболевания и вида операции на состояние углеводного обмена у пациентов с нормальным углеводным обменом до операции

Исследован рейтинг развития СД у пациентов с нормальным углеводным обменом до операции при разных нозологиях и видах операций. В таблице 162 приведено количество больных с нормальным углеводным обменом до операции при разных нозологиях. Исследование рейтинга манифестации СД из группы пациентов с нормальным углеводным обменом до операции показало, что у каждого второго пациента (50%) без нарушений углеводного обмена до операции после дистальных резекций при раке ПЖ развивался СД. Частота возникновения СД после дистальных резекций в группе пациентов с нормальным углеводным обменом до операции составила 38% (29-50%). После проксимальных резекций

частота развития СД составила 15 - 17%, что примерно одинаково при всех нозологиях.

Таким образом, частота развития СД у больных с нормальным углеводным обменом до операции после ДР (38%) вдвое выше, чем после проксимальных резекций (16%), $P < 0,001$.

Число больных с нормальным углеводным обменом до операции (без НТГ)

Таблица 162

Диагноз	Вид операции		
	Дистальная резекция (число больных n)	Проксимальная резекция (число больных n)	Всего n
ХП	37	51	88
Рак ПЖ	22	70	92
Рак БСДК	-	42	42
Цистаденома	25	-	25
Всего	84	163	247

Зависимость частоты манифестации сахарного диабета у пациентов (из числа больных с нормальным углеводным обменом до операции) от вида операции

Таблица 163

Диагноз	Манифестация СД после операции у пациентов (с нормальным углеводным обменом до операции) в зависимости от вида операции				
	Дистальная резекция		Проксимальная резекция		Всего о
	n	%	n	%	
ХП	14	38%	8	16%	22
Рак ПЖ	11	50%	11	16%	22
Рак БСДК	-	-	7	17%	7
Цистаденома	7	28%	-	-	7
Всего	32	38%	26	16%	58
$P < 0.05^*$					

*Различий между частотами в зависимости от диагноза не выявлено

Таким образом, если до операции был диагностирован нормальный углеводный обмен, то после операции он остался у 62%, у 38% появились нарушения углеводного обмена; и он остался нормальным у 84% после проксимальных резекций ($P < 0,001$).

Практически одинаковый характер нарушений углеводного обмена определялся после всех видов ПДР при разных, заболеваниях (15-17%): 15,22% - Рак ПЖ/ГПДР, 15,60% - ХП/ППДР, 16,67% - Рак БСДК/ППДР, 16,67% - Рак ПЖ/ППДР. Дистальные резекции ПЖ вызывали наиболее выраженные изменения углеводного обмена: Цистаденомы/ДР - 29%, ХП/ДР - 37,84%, 50% - Рак ПЖ/ДР. При Раке ПЖ/ ДР эти изменения более выражены. Если после ППДР и ГПДР СД развивался примерно в одинаковом % случаев независимо от исходного заболевания, то после ДР при раке ПЖ отмечено наибольшее число пациентов с манифестацией СД.

Достоверное увеличение числа пациентов с СД ($P < 0,05$) появилось после операций в группах ХП/ДР и Рак ПЖ/ДР.

Нормальный углеводный обмен больше половины (51% и 70%) отмечен при Раке ПЖ/ГПДР и при Раке БСДК/ППДР соответственно. Мало пациентов с нормальным углеводным обменом - 25-38% - при ХП/ДР, Цистаденомах /ДР, Раке ПЖ/ДР, Раке ПЖ/ППДР. Больше половины пациентов с СД (более 50%) выявлены после дистальных резекций в группах ХП/ДР и Рак ПЖ/ДР.

Показатели манифестации СД у пациентов с нормальным углеводным обменом до операции после ДР превышают аналогичные показатели после ПДР в 2-3 раза.

Итоговые выводы по манифестации СД после дистальных и проксимальных резекций

Выявлены достоверные отличия манифестации СД после дистальных и проксимальных резекций. После дистальной резекции заболеваемость СД по сравнению с заболеваемостью СД, выявленной до операции, возросла независимо от нозологии в 2 раза, то есть на 100%. Независимо от состояния углеводного обмена до операции СД после ДР в отдалённом послеоперационном периоде определялся при раке ПЖ- в 66%, при ХП- в 55%, при серозных и муцинозных цистаденомах - 44%. При ДР увеличивается число больных СД лёгкой и средней

тяжести в два раза, в то время как проксимальные резекции увеличивают их всего на 8-13%.

Обсуждение результатов

Экспериментальные исследования *in vivo* показали, что для предотвращения развития СД достаточно сохранить приблизительно 10 - 20 % нормальной массы β - клеток [373]. Это не говорит о том, что небольшое уменьшение массы β - клеток сравнимо с совершенно нормальными инсулин - секреторными реакциями ПЖ. После резекций ПЖ происходит уменьшение массы железы. Уменьшение количества α – клеток ведёт к падению потребности в инсулине⁴. Обследование пациентов, с удалённой половиной поджелудочной железы (50% уменьшения массы β – клеток) для сегментарной пересадки членам семей с СД, показывает, что при проведении ПТТГ после такой операции диагностируется нарушение теста толерантности к глюкозе или клинически выраженный СД [155].

Можно было бы предположить, что после дистальной резекции при раке поджелудочной железы нарушения углеводного обмена не будут столь выражены, т.к. культу поджелудочной железы составляет относительно неизменённая ткань поджелудочной железы. Однако наше исследование выявило существенные нарушения углеводного обмена, возникающие после дистальной резекции поджелудочной железы в объёме 50 %. До дистальной резекции при раке ПЖ СД был выявлен в 31% случаев. После данного вида операций у 34,6% СД был выявлен впервые. Как оказалось, СД страдали 65,6 % пациентов, большинство из них нуждались в инсулинотерапии. После ДР при раке ПЖ число пациентов с СД удвоилось. Это свидетельствует о том, что поражение онкологическим процессом захватывает большую часть железы и, что именно в хвостовой части находятся инсулин продуцирующие β - клетки.

Патогенез развития СД при разных нозологиях различен.

⁴ Leahy J.L, Bonner-Weir S, Weir G.C. Abnormal glucose regulation of insulin secretion in models of reduced β - cell mass. Diabetes. 1984; 33, 667-673.

Надо отметить, что при ХП медленно прогрессирующая инкреторная недостаточность в течение 7-10 лет приводит к развитию СД. У 60% пациентов этой группы диагноз «сахарный диабет» был установлен в течение последних 12 месяцев до операции и соответствовал средней тяжести. Непосредственно перед оперативным лечением 80% пациентов получали инсулинотерапию. Если пациенты с ХП имели длительный анамнез заболевания перед манифестацией СД, то при раке ПЖ картина другая. Почти у половины больных раком головки ПЖ за 1 - 2 года до выявления опухоли был диагностирован СД, что согласуется с мнением других исследователей [266, 268, 283]. К сожалению, у большей группы пациентов манифестация СД опережает онкологический диагноз. Опухолевый процесс к моменту диагностики часто оказывается нерезектабельным.

Обследование пациентов с впервые выявленным СД обязательно должно включать ультразвуковое исследование абдоминального отдела в динамике (1 раз в 3- 6 месяцев) для исключения онкологического процесса поджелудочной железы. Одним из проявлений заболевания является СД, который расценивается эндокринологами, как правило, как СД 2 типа (инсулин независимый). Пациенты начинают приём бигуанидов и препаратов сульфонилмочевины до момента постановки онкологического диагноза. При этом состояние сопровождается похуданием, диспепсическими явлениями, гипербилирубинемией, гипопроотеинемией, электролитными нарушениями, что диктует необходимость применения инсулинотерапии по жизненным показаниям с целью подготовки к операции.

Возникшая в головке ПЖ опухоль, приводит к снижению инкреторной функции всего органа, а затруднение оттока панкреатического сока и желчи способствует ухудшению пищеварения. Этим объясняется характерная для этой группы больных склонность к декомпенсации СД в сочетании со снижением аппетита и прогрессирующим похуданием, нарастающей слабостью и болями в верхних отделах живота.

Практика показывает, что провести разграничение между СД 2 типа и СД, обусловленным заболеванием ПЖ, удаётся лишь после того, как выявляется

опухоль ПЖ. Сочетание впервые выявленного СД, склонного к декомпенсации, с прогрессирующей потерей веса, болями в животе является неблагоприятным комплексом симптомов и требует настойчивого целенаправленного поиска опухоли ПЖ.

Сходство и различия течения послеоперационного периода после дистальных и проксимальных резекций

В ОИТ в раннем послеоперационном периоде для пациентов всех исследуемых групп после проксимальных резекций ПЖ были характерны колебания глюкозы крови от 4,0 до 14,5 ммоль/л, которые сохранялись в ближайшие после операции 1-3-5 суток.

При исследовании был введен новый показатель средний уровень ГП ОИТ, который складывался из индивидуальных показателей пациентов. Он был использован для доказательства взаимосвязи уровня глюкозы плазмы в ОИТ и развития гнойных и негнойных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде. Соответствие среднего уровня ГП ОИТ состоянию углеводного обмена до/после операции в подгруппах А, В, С и D помогло прогнозировать нарушения углеводного обмена после операции, обосновать выбор уровня глюкозы плазмы, при котором следует начинать инсулинотерапию в ОИТ. При исследовании выявлено, что средний уровень ГП ОИТ носит объективный характер.

Из представленных данных видно, что ацетонурия (1,5 ммоль/л) отмечалась в 3% у пациентов после ППДР / ХП <при раке ПЖ / ППДР (10%) <при раке БСДК/ ППДР (11%) <рак ПЖ/ ГПДР (14%). Выявлены достоверные различия ($P < 0,05$) частоты встречаемости кетоацидоза у пациентов с ХП и раком ПЖ. Вероятно, более частое развитие кетоацидоза в ОИТ у пациентов с раком ПЖ говорит о наиболее глубоких нарушениях обмена веществ в раннем послеоперационном периоде, чем у пациентов с ХП.

Сравнивая послеоперационный период в группах после проксимальных и дистальных резекций ПЖ, надо отметить, что имеется как сходство, так и различие течения этого периода.

Сходство:

- развитие послеоперационного панкреатита
- общие процессы: репаративные процессы, реакции воспаления в ПЖ после резекции
- развитие инсулинорезистентности и гипергликемии после операции
- колебания глюкозы примерно в одном диапазоне от 4 до 14 ммоль/л
- отсутствие склонности к кетоацидозу
- доза и кратность инсулина нарастают от группы А к D
- нарастание среднего уровня ГП ОИТ от группы А к D
- число осложнений 1-2,3-4 степени было примерно одинаковым (47% и 43%) при разных нозологиях и видах операций
- наибольшее число послеоперационных осложнений выявлено в группах С независимо от нозологии и вида операции
- сходство способов коррекции нарушений углеводного обмена
- прогностическое значение среднего уровня ГП ОИТ независимо от нозологии и вида операции
- зависимость развития гнойных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде от среднего уровня ГП ОИТ
- развитие гнойных осложнений связано с состоянием углеводного обмена до и после операции – в группе А и В число гнойных осложнений меньше, чем в С и D.

Различие:

- влияние нозологии - рак ПЖ, ХП
- влияние вида операции на развитие СД - дистальные резекции вызывают достоверно больший % развития СД - рейтинг манифестации СД
- при раке ПЖ у большего % пациентов в ОИТ определялся кетоацидоз,
- число осложнений 1- 2, 3 – 4 степени при ХП, при цистаденомах нарастает от А к D, при раке ПЖ такой зависимости не отмечено
- число гнойных осложнений при раке ПЖ не зависит от состояния углеводного обмена до и после операций - в группах А, В, С и D,

- отмечена зависимость развития гнойных осложнений в группах при ХП и при цистаденомах от состояния углеводного обмена до и после операции - в группах А, В, С и D;
- средний уровень ГП ОИТ в группе Рак ПЖ/ДР достоверно выше, чем во всех других группах (кроме ХП/ДР, Рак ПЖ/ППДР)
- при раке ПЖ зависимость развития гнойных осложнений от среднего уровня ГП ОИТ не достоверна

Коррекция выявленных нарушений углеводного обмена в периоперационном периоде

Для коррекции выявленных нарушений углеводного обмена перед оперативным лечением требовалась инсулинотерапия, целью которой являлась стабилизация показателей глюкозы крови в диапазоне 6,0 – 8,0 ммоль/л, аглюкозурии, HbA1c <7,5%, восстановление обмена веществ и достижение биохимических показателей, приемлемых для проведения наркоза и операции. Принципы коррекции нарушений углеводного обмена не отличались в группах с ХП, с Раком ПЖ, с Раком БСДК, с серозными и муцинозными цистаденомами после проксимальных и дистальных резекций.

Впервые диагностированный ХП являлся показанием для проведения оценки состояния углеводного обмена у пациента. С этой целью и для своевременного выявления СД предлагается проведение рутинного диагностического комплекса обследования: определение глюкозы крови натощак, определение HbA1c, гликемического профиля (определение глюкозы крови в 9, 13, 18, 22 часа), и при необходимости проведение ПТТГ (75 г глюкозы).

Гипергликемия натощак и в течение суток была не всегда выражена в группе пациентов с ХП с СД вследствие скудного питания при диспепсическом синдроме, а также резкого снижения веса при ограничении питания и выраженном болевом синдроме. У пациентов с ХП необходим направленный диагностический поиск СД.

У онкологических больных добиться компенсации СД перед операцией удаётся не всегда, причиной тому является механическая желтуха, снижение аппетита, раковая интоксикация, интенсивный режим обследования перед операцией, восстановление с помощью внутривенных инфузий и энтерального питания дефицита белка и коррекция электролитных нарушений. Протокол проведения наркоза и операции требует ведения крайне тяжёлых больных отделения реанимации и интенсивной терапии в строгих рамках колебания глюкозы крови: от 4,4 до 6,1 ммоль/л [1]. У тяжёлых больных (согласно протоколу) гликемия должна составлять 6-10 ммоль/л. По нашему мнению, целевым безопасным диапазоном до операции является уровень гликемии 6-8 ммоль/л. Добиться уровня гликированного гемоглобина менее 7,5% у этой категории больных нет возможности. Но необходимо стабилизировать уровень гликемии в безопасном диапазоне в течение 5-10 дней до операции. Коррекцию гипергликемии в стационаре следует осуществлять с помощью инсулинотерапии.

Все пациенты, имевшие СД средней тяжести, перед операцией получали инсулинотерапию в дозе: при ХП/ ППДР - 0,21-0,71 Ед/кг/сутки, Рак ПЖ/ ППДР - 0,2- 0,9 Ед/кг/сутки, при Раке БСДК/ ППДР - 0,2-0,86 Ед/кг/сутки, при Раке ПЖ/ ГПДР- 0,2-1 Ед/кг/сутки.

Не у всех пациентов после проксимальных и дистальных резекций проводилась инсулинотерапия согласно внутреннему протоколу ведения пациентов в отделении реанимации. Вопрос о введении инсулина короткого действия решался после каждого определения глюкозы крови. Повышение глюкозы крови до 8 - 9 ммоль/л не корректировали. Инсулин дополнительно при этом не вводили. При уровне гликемии 10 ммоль/л и выше пациентам 1-4 раза в сутки вводили подкожно инсулин короткого действия в однократной дозе от 4 до 12Ед. Инсулин короткого 6-часового действия вводили подкожно в 9ч, 13ч, 18 ч, закрывая 4-6 часовые временные промежутки. Инсулин ультракороткого действия не применяли в связи с короткой продолжительностью его действия, а также с риском быстрого снижения уровня глюкозы крови.

В 22 часа подкожно вводили инсулин 12- часового действия. При гликемии более 15 ммоль/л на фоне парентерального питания в отделении инсулин вводили внутривенно из расчёта: 0,9% NaCl- 400 мл + 20Ед инсулина 6-часового действия - за 3 - 4 часа при ежечасном контроле гликемии. Скорость введения инсулина 5 - 6Ед/час.

Доза подкожно вводимого инсулина определялась индивидуально в зависимости от показателей глюкозы крови. В течение 3-5 дней после операции доза инсулина существенно менялась с тенденцией к уменьшению в связи со стиханием воспаления и стабилизацией уровня гликемии. Тем не менее, частый контроль гликемии продолжали осуществлять до момента выписки для безопасности пациента. При стабилизации уровня гликемии на уровне 6-8 ммоль/л без введения инсулина контроль глюкозы можно было осуществлять путём проведения гликемического профиля 1 раз в 2-3 дня.

После ППДР и ДР ПЖ пациенты с СД средней тяжести нуждались в индивидуально подобранной инсулинотерапии не только для коррекции нарушений углеводного обмена, но и для препятствия потери веса в течение восстановительного периода. Инсулинотерапия являлась гарантом стабильности обменных процессов в отдалённом послеоперационном периоде.

Отличия сахарного диабета специфического типа, обусловленного заболеванием ПЖ, от СД 2 типа

При ХП уровни инсулина и глюкагона коррелировали с массой островковых клеток, что может свидетельствовать об их сохранности: на ранней стадии заболевания уровень инсулина бывает в пределах нормы или умеренно повышен, уровень глюкагона - в пределах нормы; при прогрессировании заболевания развиваются гипоинсулинемия и гипоглюкагонемия. Этот гормональный профиль при наличии ферментной недостаточности и алкоголизма способствует лабильности гликемии с частыми и глубокими эпизодами гипогликемии.

Сравнительная характеристика сахарного диабета 1, 2 типа и панкреатогенного послеоперационного СД (Slezak L.A. и соавт.) [333]

Таблица 164

Тип сахарного диабета	Сахарный диабет 1 типа	Сахарный диабет 2 типа	Послеоперационный сахарный диабет
Признак			
Кетоацидоз	часто	редко	редко
Гипергликемия	выраженная	умеренная	лёгкая
Гипогликемия	часто	редко	часто
Периферическая чувствительность к инсулину	Нормальная или повышенная	Сниженная	Повышенная
Чувствительность гепатоцитов к инсулину	нормальная	Нормальная или сниженная	снижена
Уровень инсулина	низкий	высокий	снижен
Уровень глюкагона	Нормальный или повышенный	Нормальный или повышенный	снижен
Уровень РР	высокий	Высокий	низкий
Возраст начала заболевания	Детский или подростковый	Чаще пожилой	любой

В таблице авторами приводится сравнение СД, обусловленного заболеванием ПЖ, и СД 1 и 2 типа.

Инсулинорезистентность у больных ХП была в пределах нормы или снижена.

Провести разграничение клинической картины СД 2 типа и СДСТ при ХП удаётся после того, как диагностируются изменения в ПЖ, характерные для ХП. У пациентов с СДСТ отсутствуют признаки, характерные для СД 2 типа, такие

как, метаболический синдром: абдоминально-висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность, гиперурикемия, микроальбуминурия. У пациентов с СДСТ отсутствует генетическая предрасположенность к сахарному диабету (наличие СД у кровных родственников).

При сочетании ХП и СД 2 типа течение СД наиболее неблагоприятное. На фоне осложнённого течения ХП диагностируется мультифокальное атеросклеротическое поражение сосудов: атеросклеротические окклюзии коронарных артерий (в анамнезе инфаркт миокарда, ишемия миокарда), дефицит мозгового кровообращения (атеросклеротическое поражение сонных артерий, сосудов головного мозга, анамнестические данные об остром нарушении мозгового кровообращения), атеросклеротическое поражение аорты и артерий нижних конечностей.

Очевидно, что сопутствующий ХП будет усугублять течение СД 2 типа.

Исследование зависимости развития послеоперационных осложнений 1 - 2, 3 - 4 степени по Dindo -Clavien от состояния углеводного обмена до и после операции в подгруппах А, В, С и D

Зависимости развития степени осложнений по Dindo - Clavien от нозологии и вида операции не выявлено, число осложнений 1-2 степени - 47,7%, 3-4 степени - 42,8%: было примерно одинаковые. Значимых различий внутри каждой группы не было.

Большинство больных без осложнений (29 из 31 – 93,5%) были из групп А и В, причем большинство пациентов (25 из 31 – 80,6%) были из группы А. Больше всего осложнений, потребовавших повторных вмешательств (осложнения 3-4 степени по Dindo - Clavien) было в группе С- 66% ($P=0,02$), в то время как в группах А и В – 33 - 39%, в группе D – 44%. Интересно то, что до операции пациенты группы С имели нормальный углеводный обмен.

Достоверной разницы в частоте развития осложнений 3-4 степени между группами А, В и D не наблюдалось ($P>0,05$). Из приведенных выше данных

следует, что наличие СД в группе D не влияет на развитие осложнений 3 - 4 степени. Однако, имелась достоверная разница между группой С и остальными группами ($P < 0,05$).

Из анализа степени выраженности осложнений по диагностическим группам установлено, что в группах пациентов с ХП и при цистаденомах прослеживалась четкая зависимость степени осложнений от диабетических групп (С и D).

У пациентов с раковым поражением ПЖ такой зависимости не выявлено.

Послеоперационные осложнения при ХП

Развитие послеоперационных осложнений 1-2 и 3-4 было выявлено практически поровну: ХП/ДР 1-2 степени - 49,02%, 3-4 степени - 37,25%. В группе ХП/ППДР 1-2 степени - 30%, 3-4 степени - 39 %. Значимых различий внутри каждой группы также не было.

Больше всего осложнений 3-4 степени после дистальных резекций при ХП/ДР было в группе С (норма/СД) - 50%. От (А+В) к D нарастает % осложнений 1-2 степени (от 35 до 70%), процент осложнений 3-4 степени порядка 30% в группах (А+В) и D.

Приведенные данные указывают на то, что самой уязвимой по развитию осложнений является группа С.

При ХП/ДР в группе С - 43% гнойных осложнений, при этом в группе D - 36%. В группе ХП/ДР в подгруппах (А+В) - 30%(А) +34%(В) гнойных осложнений, в то же время в подгруппах (С+D) - 43%(С) +36%(D), то есть достоверной разницы развития гнойных осложнений при ХП/ДР в подгруппах с диабетом и без него не выявлено.

В группе ХП/ППДР почти все больные без осложнений принадлежали группам А и В. Осложнений 3-4 степени в группах (А (27%)+В (14%)), в то время как осложнения той же степени в группах С и D составили 53%(группа D) и 86% (группа С), причём больше всего осложнений 3-4 степени было в группе С (86%) ($P < 0,05$).

Гнойные осложнения в группе ХП/ППДР отмечены в 28%.

У больных с ХП/ППДР в группе С было 57% гнойных осложнений, при этом в группе D - 53%; В той же группе в подгруппах (А+В) - 15% гнойных осложнений, в подгруппах (С+D) - 53-57%, то есть значительно больше (в 3-4 раза) осложнений было выявлено в группах с СД ($P < 0,05$).

Большое число осложнений 3-4 степени в группе С связано, возможно, с неадекватным контролем гликемии и неадекватной коррекцией гипергликемии: коррекция гипергликемии проводилась с опозданием, или неадекватно малыми дозами инсулина. Поэтому мы считаем необходимым начинать коррекцию уровня гликемии, начиная уже в ОИТ, независимо от состояния углеводного обмена до операции при уровне глюкозы плазмы 8 ммоль/л и выше. Даже небольшое повышение глюкозы на 1-2 ммоль/л оказывает выраженное влияние на развитие осложнений 3-4 степени в раннем послеоперационном периоде, а также на развитие гнойных осложнений, подтверждая теорию о повышенной токсичности глюкозы в этот период [366].

Приведенные данные свидетельствуют о зависимости развития осложнений 3-4 степени, а также гнойных послеоперационных осложнений, от состояния углеводного обмена при ХП после проксимальных и дистальных резекций ПЖ. При этом выявлена ассоциативная связь числа гнойных осложнений от среднего уровня ГП ОИТ.

Установленные факты влияния среднего уровня ГП ОИТ на развитие осложнений в ближайшем послеоперационном периоде требуют дальнейших исследований, подтверждений и объяснений. Одним из таких объяснений является феномен «метаболической памяти». Влияние гипергликемии реализуется на клеточном уровне и связано с оксидативным стрессом: гликированием митохондриальных протеинов. Гликирование белков дыхательной цепи митохондрий приводит к нарушению её работы и поддержанию избыточной продукции супероксид - йонов независимо от уровня гликемии. «Метаболическая память» объясняется формированием конечных продуктов избыточного гликирования (AGE - advanced glycation end - products), таких как метилглиоксаль,

который образует в структуре митохондрий с белками и нуклеиновыми кислотами необратимые устойчивые соединения, обладающие повреждающим действием [9, 66].

Статистически достоверные отличия развития осложнений в ближайшем послеоперационном периоде при раке ПЖ

В группе Рак ПЖ/ППДР выявлены осложнения 1 - 2 степени - 62 %, 3 - 4 степени - 36 %. То есть, пациентов с осложнениями 1- 2 степени в этой группе было в 2 раза больше, чем в группе с осложнениями 3- 4 степени. При Раке ПЖ/ППДР пациентов без осложнений практически не было - 2%.

Осложнений 3-4 степени в группе (А+В) было 35%, в то время как осложнения той же степени в группах С и D составили 30 %, причём больше всего их было в группе С (50%).

Гнойные осложнения в группе Рак ПЖ/ППДР отмечены в 26,93%. В группе С было 25% гнойных осложнений, в группе D при этом - 21,05%.

В той же группе Рак ПЖ/ППДР в подгруппах (А+В) - 31% гнойных осложнений, в то же время в подгруппах (С+D) - 21,7%. То есть, разница в подгруппах по развитию гнойных осложнений не выявлена.

В группах при раке ПЖ не выявлена зависимость развития осложнений от состояния углеводного обмена.

Причины высокой частоты осложнений в группе С при раке ПЖ такие же, как при ХП. При раке ПЖ не выявлена зависимость развития гнойных осложнений от состояния углеводного обмена до и после операции (26-50%).

По всей видимости, осложнения при раке ПЖ обусловлены причинами, не связанными с СД. При исследовании связи характера осложнений (гнойные и негнойные) и состояния углеводного обмена до и после операции при раке ПЖ обращает внимание, что в группе С процент гнойных осложнений из всех групп наибольший -50%.

Группа С - наличие осложнений в ближайшем послеоперационном периоде 3-4 степени и развитие гнойных осложнений

Группа С представляет интерес в связи с тем, что именно в этой группе при разных диагнозах и видах операций выявлено развитие наибольшего числа осложнений.

Осложнения 3-4 степени составляют при разных нозологиях 50 - 85,7%: ХП/ДР - 50%, ХП/ППДР - 86,7%, Цистаденомы/ДР - 85,7%, Рак ПЖ - 66,7%, Рак ПЖ/ППДР - 50%.

Число гнойных осложнений в группе С также большое: ХП/ДР-43%, ХП/ППДР - 57%, Цистаденомы/ДР – 86 %, Рак ПЖ/ДР- 36%, Рак ПЖ/ППДР -25%, Рак БСДК/ППДР - 43%, Рак ПЖ/ГПДР-83%. Какие факторы могут влиять на развитие осложнений в этой группе?

Пациенты группы С до операции не имели нарушений углеводного обмена, т.е. исключён фактор, влияющий на развитие осложнений до операции.

Фактор (гипергликемия?), влияющий на развитие осложнений в группе С возникает после операции, причём он выражен в группах независимо от нозологии и вида операции. Степень его выраженности различна.

Предвидеть до операции, кто из пациентов с нормальным углеводным обменом попадёт в группу С, невозможно. В настоящее время нет инструкций для распознавания группы С – и, следовательно, нет, казалось бы, инструментов для профилактики осложнений. Уровень гликемии, который следует нормализовать до показателя менее 7,8 ммоль/л - будет главной целью для профилактики осложнений. Поэтому введение инсулина у пациентов после проксимальных и дистальных резекций следует начинать при уровне гликемии, равной 8 ммоль/л и выше.

Нами установлено, что если средний уровень ГП ОИТ был до 8 ммоль/л, то СД в отдалённом послеоперационном периоде наблюдался в 19% случаев из 186 наблюдений, при среднем уровне ГП ОИТ равном 8 ммоль/л и выше, СД наблюдался в 75% случаев из 175 наблюдений.

Казалось бы, что для профилактики осложнений в ближайшем послеоперационном периоде можно принять диапазон группы А - группы, в которой меньше всего осложнений (или их нет) при всех нозологиях и видах операций. Этот диапазон составил 3,7 - 10,3 ммоль/л. Но достоверной разницы в диапазонах групп не отмечено.

Средний уровень ГП ОИТ в подгруппе «А» «норма/норма» был менее 6 ммоль/л. Однако, показатель глюкозы плазмы ниже 5,6 ммоль/л принято считать в стационаре поводом для пересмотра инсулинотерапии [43], а глюкоза плазмы выше 7,8 ммоль/л является «токсичной». Поэтому (с нашей точки зрения) диапазон глюкозы крови 6 - 8 ммоль/л является наиболее безопасным для пациента в ОИТ.

Сравнение показателей осложнений в группах С и D

Группа D состояла из пациентов с СД, диагностированным ещё до операции.

Число гнойных осложнений в группе D составило в группе ХП/ДР-36%, ХП/ППДР-53%, Цистаденомы/ДР-86%, Рак ПЖ/ДР- 50%, Рак ПЖ/ППДР-21%, Рак БСДК/ППДР - 60%. В группе D число гнойных осложнений после ДР было выше, чем после проксимальных резекций. Число гнойных осложнений в группе (С+D) составило в группе ХП/ДР- 39,3%, ХП/ППДР- 54%, Цистаденомы/ДР-85,7%, Рак ПЖ/ДР- 43%, Рак ПЖ/ППДР-21,7%, Рак БСДК/ППДР-53%, РакПЖ/ГПДР-48%.

Число гнойных осложнений в группе С составило в группе ХП/ДР- 42%, ХП/ППДР- 57,14%, Цистаденомы/ДР-85,7%, Рак ПЖ/ДР - 36%, Рак ПЖ/ППДР - 25%, Рак БСДК/ППДР - 43%. Из приведенных выше данных видно, что показатели гнойных осложнений в подгруппах С и D сопоставимы и мало отличаются. Это говорит о сходных процессах в этих подгруппах.

В группе D при всех заболеваниях и видах операций пациентов без осложнений практически нет - 2%. Число осложнений 3-4 степени в группе D составили: ХП/ДР - 29%, ХП/ППДР - 53%, Цистаденомы/ДР - 85,7%, Рак ПЖ/ДР - 70%, Рак ПЖ/ППДР - 26%, Рак ПЖ/ГПДР - 23%, Рак БСДК/ППДР - 60%.

В группе С при всех заболеваниях и видах операций пациентов без осложнений практически не было. Число осложнений 3-4 степени было в группе ХП/ДР- 50%, ХП/ППДР - 85,7%, Цистаденомы/ДР - 85,7%, Рак ПЖ/ДР- 73%, Рак ПЖ/ППДР - 50%, Рак ПЖ/ГПДР-83%, Рак БСДК/ППДР-43%.

Сравнивая показатели развития осложнений 3-4 степени в группах С и D, можно отметить, что в группе С число осложнений было больше ($P < 0,05$), чем в группе D. Отличие группы С от D состояло ещё и в том, что мы знаем о СД пациентов группы D. Но коррекция гипергликемии начинается с 10 ммоль/л и, возможно, с опозданием – поэтому процент осложнений остаётся большим.

Профилактикой развития осложнений, начиная с ОИТ, может стать внутривенная инсулинотерапия при гликемии равной 8 ммоль/л и выше с начальной скоростью введения инсулина 1 Ед/час при ежечасном контроле гликемии с дальнейшим титрованием внутривенно вводимой дозы инсулина.

Зависимость характера осложнений (гнойные и негнойные) и степени осложнений в ближайшем послеоперационном периоде от состояния углеводного обмена в подгруппах по состоянию углеводного обмена - А, В, С и D

Значимой зависимости развития гноyjnych осложнений от диагноза и вида операции не наблюдалось. Во всех подгруппах развитие гноyjnych осложнений отмечалось в 26-40%.

Гноyjnych осложнения диагностированы в целом в 35,6% случаев. Отмечалась чёткая зависимость между степенью и характером осложнений: осложнения 1-2 степени - почти все были негнойными (93%). Осложнения 3-4 степени - в большинстве (75%) носили гнойный характер.

Зависит ли развитие гноyjnych осложнений от состояния углеводного обмена до и после операции?

При исследовании зависимости характера осложнений (гноyjnych и негноyjnych) от состояния углеводного обмена в подгруппах А, В, С и D - было

установлено, что гнойный процесс в большей степени выражен в группах С и D: А (29,5%), В (23%), С (51,8%) и D (41%).

Виды гнойного осложнения имелись в группах: (А+В) -76 осложнений, (С+D) -103 осложнения. $76/(А+В) = 76/146+39=76/185=0,41$. То есть на 1 пациента группы (А+В) приходилось 0,4% гнойных осложнений. На 1 пациента групп (С+D) приходилось $103/146=0,7\%$ гнойных осложнений. В группах (А+В) на 1 пациента приходилось достоверно меньше гнойных осложнений, чем в группах (С+D) ($P<0,05$).

При раке ПЖ такой зависимости гнойных осложнений от состояния углеводного обмена не выявлено (26-50%). При раке ПЖ гнойные осложнения в группах С и D наблюдались у 41-52% пациентов, в то время как в группах А и В - у 23-29,5% пациентов. В группе С развитие осложнений 3-4 степени было самым высоким во всех группах 66% (50-87%), в то же время в группе D - 44% (26-85%).

Таким образом, выявлена связь развития гнойных осложнений с группами С и D - \ где у пациентов после операции был подтверждён СД.

Зависит ли развитие гнойных осложнений ближайшего послеоперационного периода от среднего уровня ГП ОИТ? Есть ли «метаболическая память»?

Средний уровень ГП ОИТ

При проведении исследования стало очевидным, что впервые применённый нами показатель средний уровень ГП ОИТ имеет значение для прогнозирования состояния углеводного обмена после операции. Но какое?

Есть ли связь развития ближайших послеоперационных осложнений со средним уровнем ГП ОИТ? Это предположение потребовало дополнительных исследований и доказательств.

Средний уровень ГП ОИТ достоверно отличался в подгруппах в зависимости от нозологии и вида операции.

Далее перечислены обследуемые группы по мере нарастания среднего уровня ГП ОИТ: ХП/ППДР (7,43 ммоль/л) <Рак БСДК/ППДР (7,58 ммоль/л) <Рак

ПЖ/ГПДР (7,95 ммоль/л) <Цистаденомы/ДР (8,09 ммоль/л) <ХП/ДР (8,56 ммоль/л) <Рак ПЖ/ППДР (8,77 ммоль/л) <Рак ПЖ/ДР(9,07ммоль/л).

В группе Рак ПЖ/ДР среднее значение среднего уровня ГП ОИТ было достоверно выше, чем во всех других группах (кроме ХП/ДР, Рак ПЖ/ППДР). Самое низкое значение в группе ХП/ППДР. Важно отметить, что на первый взгляд средние уровни ГП ОИТ по группам мало отличаются друг от друга. Но даже эта небольшая разница в показателях оказывала большое влияние на развитие послеоперационных осложнений.

Был рассчитан средний уровень ГП ОИТ у каждого пациента после резекций ПЖ. Далее он был сопоставлен с развитием осложнений 1-2, 3-4 степени по Dindo - Clavien, с состоянием углеводного обмена А, В, С и D; и с развитием гнойных и негнойных осложнений.

Какой же диапазон гликемии наиболее безопасный?

Разброс показателей глюкозы крови в ОИТ во всей выборке составил 3,7- 14,5 ммоль/л.

Частота развития послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo и гнойных осложнений в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ

Выявлена связь развития послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo со средним уровнем ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде (P = 0,04). Слабая связь выявлена в связи с малым числом обследованных пациентов. Если средний уровень ГП ОИТ был до 8 ммоль/л, то в 63 - 61% случаев осложнений не было или они не требовали повторных операций. Это осложнения 1-2 степени по Clavien-Dindo.

При среднем уровне ГП ОИТ 8 и выше процент больных в группе А -19%, в группе В - 46%, в группе D - 82%, однако, процент осложнений, потребовавший повторных вмешательств, одинаковый.

Распределение среднего уровня ГП ОИТ после градации до 8 ммоль/л и 8 и выше ммоль/л в подгруппах во всей выборке по состоянию углеводного обмена до/после операции - А, В, С и D

Таблица 165

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции		Средний уровень ГП ОИТ*, ммоль/л (проценты по строке)		Всего n
		До 8	8 и выше	
А	n	124	29	153
	%	81%	19%	
В	n	26	23	49
	%	54%	46%	
С	n	0	23	58
	%	33%	67%	
D	n	1	57	96
	%	18%	82%	
Всего		186	170	356

*средний уровень глюкозы плазмы индивидуальных средних уровней ГП ОИТ

P < 0,05

Исследование зависимости развития послеоперационных осложнений гнойного и негнойного характера от среднего уровня ГП ОИТ

Исследована связь развития гнойных и негнойных послеоперационных осложнений в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде (P = 0,04). Связь была установлена, но слабая. Число гнойных осложнений в раннем послеоперационном периоде достоверно нарастает с повышением среднего уровня ГП ОИТ. Если данный показатель был до 8 ммоль/л - число гнойных осложнений составляло 26 -29%, если выше 8 ммоль/л - 45% (P = 0,002%). Эти данные указывают на связь развития ближайших осложнений со средним уровнем ГП ОИТ.

При ХП/ДР при анализе взаимосвязи среднего уровня ГП ОИТ и развития осложнений 1 - 2, 3 - 4 степени по Clavien-Dindo ($P=0,05$), было установлено, что если осложнений не было, то средний уровень ГП ОИТ был меньше 6 ммоль/л. При среднем уровне ГП ОИТ более 8 ммоль/л осложнения были у всех пациентов, при среднем уровне ГП ОИТ до 8 ммоль/л - у 60-70%. При ХП/ДР происходит достоверное ($P=0,03$) увеличение числа гнойных осложнений при увеличении среднего уровня ГП ОИТ (до 8ммоль/л и 8 и выше ммоль/л) от 20 до 42%. При анализе по нозологиям не выявлена достоверная связь по причине малого количества наблюдений в группах. Но отмечается тенденция к нарастанию осложнений при среднем уровне ГП ОИТ 8 и выше ммоль/л.

Учитывая всё выше сказанное, можно заключить, что выявлена достоверная связь развития гнойных осложнений со средним уровнем ГП ОИТ - при ХП/ДР, ХП/ППДР, Цистаденомах/ДР. При раке ПЖ эта связь не достоверна.

При анализе данных всех групп - выявлена достоверная зависимость развития осложнений 3-4 степени по Clavien-Dindo, а также гнойных и негнойных осложнений от среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде – при среднем уровне ГП ОИТ 8 и выше ммоль/л.

Прогнозирование нарушений углеводного обмена из группы с нормальным углеводным обменом до операции

При анализе течения раннего послеоперационного периода во всех нозологических группах возникла необходимость прогнозирования развития СД у пациентов, не имевших его до операции. Пациенты без диагностированного СД до операции, всегда имеют риск его развития сразу после операции.

Нами установлено, что если до операции был нормальный углеводный обмен, то после операции нормальный углеводный обмен имели 86% пациентов при среднем уровне ГП ОИТ до 6 ммоль/л. При среднем уровне ГП ОИТ глюкозы крови» 6 - 7,9 ммоль/л нормальный углеводный обмен до и после операции имели 70%, и 14% имели впервые выявленный СД. При среднем уровне ГП ОИТ 8 - 8,9 ммоль/л только у 46% определялся нормальный углеводный обмен как до, так и

после операции; 33% больных имели впервые выявленный СД после операции. При среднем уровне ГП ОИТ более 9 ммоль/л у 54% пациентов, не имевших до операции СД, в отдалённом послеоперационном периоде манифестировал СД. Только 16% пациентов остались в этой группе с нормальным углеводным обменом, вероятность 84%, что это не норма.

Средний уровень ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде имеет значение для прогнозирования нарушений углеводного обмена в отдалённом послеоперационном периоде.

Прогнозирование нарушений углеводного обмена независимо от нозологии и вида операции

На основании полученных нами данных, возможно прогнозирование нарушений углеводного обмена в группах по среднему уровню ГП ОИТ в послеоперационном периоде независимо от диагноза и вида операции:

- если средний уровень ГП ОИТ до 6 ммоль/л, то вероятность 83%, что это группа А, вероятность 97%, что это А или В;

- если средний уровень ГП ОИТ составляет 6-7,9 ммоль/л, то вероятность, что это группа А- 63%, вероятность, что А или В - 77%, 23% - вероятность группы С и D;

- если средний уровень ГП ОИТ крови составляет 8-8,9 ммоль/л, то с вероятностью, что это группа А - 31%, с вероятностью 45%, что это группы А и В, с вероятностью 55% С и D;

- если средний уровень ГП ОИТ 9 ммоль/л и выше, то с вероятностью 7% это А, с вероятностью 19% это А и В, с вероятностью 79% это С и D.

Возможно, выявленная закономерность соответствия среднего уровня ГП ОИТ состоянию углеводного обмена до/после операции, применима не только у пациентов в абдоминальной хирургии.

Средний уровень ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде «складывается» из функциональных возможностей инсулярного аппарата оставшейся части ПЖ после проксимальных и дистальных резекций;

послеоперационной резистентности к инсулину тканей, из чувствительности гепатоцитов к инсулину, скорости утилизации глюкозы тканями, повышенному содержанию в крови во время и после операции биохимических веществ, поступающих в кровяное русло при разрезе тканей и др. Свою «лепту» вносит операционный стресс, средства анестезиологического пособия, выброс катехоламинов и др. В настоящее время не известна расшифровка всех составляющих среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде. И, тем не менее, средний уровень ГП ОИТ (как суммарный показатель всех выше перечисленных факторов) в реанимации в раннем послеоперационном периоде, является информативным критерием для прогнозирования состояния углеводного обмена в отдалённом послеоперационном периоде.

Может показаться, что сам по себе этот показатель не имеет особого значения. Коррекция нарушений углеводного обмена в виде инсулинотерапии в ОИТ и в отделениях после операции проводится по уровню гликемии. Но даже в диапазоне гликемии 6-10 ммоль/л можно прогнозировать манифестацию впервые выявленного СД.

Проведенное исследование доказало, что наибольшему риску подвержена группа, в которой впервые после операции манифестирует СД - группа С.

В этой группе наибольшее число осложнений (гнойных и негнойных) при всех нозологиях и при всех видах резекций (проксимальных и дистальных) ПЖ. Средний уровень ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде 8 ммоль/л и выше позволяет заподозрить СД; что диктует ведение пациентов по протоколу пациентов с СД. При среднем уровне ГП ОИТ 8 и выше ммоль/л 75% из 170 пациентов имели СД и при среднем уровне ГП ОИТ до 8 ммоль/л 67% из 186 пациентов имели нормальный углеводный обмен.

Расшифровка показателя средний уровень ГП ОИТ имеет значение для понимания патофизиологии раннего послеоперационного периода. Изучение основных слагаемых среднего уровня ГП ОИТ раннего послеоперационного периода - перспективное фундаментальное и прикладное исследование.

«Метаболическая память».**Чем объяснить наибольшее число осложнений в группе С?**

В основе данной гипотезы лежит представление о феномене «метаболической памяти», который заключается в том, что ранний гликемический фон запоминается в тканях и органах - мишенях (сетчатка глаз, почки, сердце, периферические нервы) [158]. Клиническое подтверждение феномена «метаболической памяти» было получено в ходе масштабного клинического исследования СД 1 типа (DCCT- Diabetes Complications and Control Trial) и последующего исследования EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) [346].

Повреждающее влияние гипергликемии на клеточном уровне реализуется с помощью четырёх хорошо известных механизмов: индукция полиолового пути, реализуемого через фермент альдозоредуктазу [170], увеличение формирования конечных продуктов избыточного гликирования, активация протеинкиназы С, активация гексозаминового пути [93]. В перечисленные реакции включаются, наряду с глюкозой, продукты метаболического гликолиза - фруктозо-6-фосфат и глицеральдегид-3-фосфат.

Все четыре патологические реакции запускались в ответ на повышенную продукцию супероксид - аниона в дыхательной цепи митохондрий. Этот процесс индуцирован гипергликемией [93].

Образование супероксида происходит под влиянием повышенной внутриклеточной концентрации глюкозы, нарушения работы компонентов дыхательной цепи митохондрий и переноса электронов на молекулу кислорода. Супероксид, как и большинство реактивных молекул (радикалов) обладает очень коротким периодом полураспада - не дольше минуты, тогда как гликемическая память может длиться годами.

На самом деле мишенями супероксид - анионов и других радикалов служат нуклеиновые кислоты, белки, липиды и липопротеиды с долгим периодом полураспада. Эти молекулы, повреждённые радикалами, способны нарушать работу клеток в течение долгого времени [98]. Соединение 3 - нитрозин, продукт

взаимодействия свободных радикалов с клеточными протеинами, может быть важным маркером окислительного стресса при осложнениях диабета [267].

Наряду с окислительным стрессом митохондрии клеток подвержены другому негативному воздействию гипергликемии - гликированию митохондриальных протеинов. Уровень метилглиоксаля - высокореактивный продукт гликолиза реагирует с белками и нуклеиновыми кислотами клетки, образуя продукты избыточного гликозилирования (AGE). Формирование AGE - продуктов в структуре митохондрий, будучи необратимым процессом, может объяснить длительное существование метаболической памяти.

Уровень AGE- продуктов не зависит от текущего уровня глюкозы. В формировании «метаболической памяти» играют роль их рецепторы, в частности тип рецепторов, известный под названием RAGE, который относится к семейству иммуноглобулинов поверхностных клеточных молекул [126].

Связывание AGE- продуктов и данного рецептора приводит к образованию активных форм кислорода с последующей активацией чувствительного к окислению фактора транскрипции NF-κB в сосудистой стенке, регулирующего экспрессию воспалительных и «отвечающих на повреждение» генов, и непосредственно гена RAGE [176]. Данные события приводят в конечном итоге к эндотелиальной дисфункции и, как следствие, к вазоконстрикции, к воспалительным явлениям, утолщению базальной мембраны и снижению способности к вазодилатации [79, 176].

Негативное действие AGE-продуктов реализуется не только в стенках сосудов, но и в нейронах и даже в костной ткани. Гликирование белков дыхательной цепи митохондрий в совокупности с повреждением митохондриальной ДНК могут приводить к образованию новых генераций активных форм кислорода, персистирующему окислительному стрессу и клеточному повреждению.

Данный самоподдерживающийся процесс лежит в основе «метаболической памяти» - ведущего механизма патогенеза диабетических осложнений, которые не зависят от текущего уровня гликемии [98].

Внутривенный ТТГ

В настоящее время внутривенный тест не используется для диагностики состояния углеводного обмена. Знания о характере секреции инсулина в исходной точке и в ходе теста дают более глубокое представление об углеводном обмене, о фазности секреции инсулина, то есть, сохранности секреции инсулина, в группах пациентов вне зависимости от нозологии и вида операции.

Уровень С-пептида в исходной точке указывает на уровень инсулина натощак, а значение содержания иммунореактивного инсулина позволяет рассчитать показатель инсулинорезистентности. Гиперинсулинемия не была выявлена в исследуемых группах. Исходный уровень инсулина (по данным С-пептида) не отличался в подгруппах от контрольной группы. В ходе внутривенного теста на 3 минуте только в группе А «норма/норма» отмечается повышение С-пептида в два раза по сравнению с исходными данными.

Надо отметить, что уровень С-пептида в группе А на 3-ей минуте был примерно в 2 раза ниже по сравнению с данными контрольной группы. В группах В, С и D не было увеличения показателей С-пептида по сравнению с исходными данными в «0 точке». Такие же явления отмечаются и на 6, и на 10 минутах теста. То есть, 1 фаза в этих группах отсутствовала. Эти данные доказывают, что имеется значимое нарушение секреторного ответа в группах В, С и D - наличие сахарного диабета по данным в/в ТТГ.

В группе А «норма/норма» на 60 минуте выброс С- пептида не отличался от показателей контрольной группы, и от показателей в группах В и С. Однако, имеется достоверное отличие от группы D. В группе D выброс С-пептида на 60 минуте уменьшен в два раза по сравнению с группой А и контрольной группой. То есть, 2 фаза секреции инсулина сохранена в подгруппах А, В и С, а в D - ослаблена. Но всё- таки, в группе D вторая фаза присутствует, то есть, сохранён синтез инсулина, что свидетельствует о наличии секреторного резерва.

Таким образом, можно сказать, что в/в ТТГ выявляет раньше ПТТГ дефекты секреции инсулина, маркирующие СД. Полученные в ходе в/в ТТГ данные о секреции С - пептида являются обоснованием применения инсулина в

периоперационном периоде. Тест является универсальным для разных нозологий и видов резекций. Недостатком является отсутствие официально утверждённых параметров оценки данных, как нормы, так и патологии. В условиях хирургического стационара после резекций поджелудочной железы с целью ранней диагностики СД может быть применён в/в ТТГ с определением С-пептида.

Интерес представляет, как сама скорость исчезновения глюкозы из русла при проведении ТТГ, так и оценка уровней С - пептида и инсулина, измеряемые в ходе теста. Общепринятым методом измерения резистентности к инсулину является эугликемический глюкозный «клэмп» и внутривенный тест толерантности к глюкозе.

Интерес представляет исследование Hahn R.G., Ljunggren S., Larsen F., Nystrom T. (2011) [62]. У 20 здоровых добровольцев в возрасте 18-51 года были проведены сравнения между кинетическими параметрами, взятыми из 12 образцов, 75- минутным внутривенным ТТГ и M_{bw} (поглощение глюкозы), полученного в течение гиперинсулинемического эугликемического клэмпа. Плазма глюкозы была использована для вычисления объёма распределения (V_d) и клиренса (CL) введенного глюкозного болюса. Ответ инсулина плазмы был высчитан путём расчёта площади под кривой (AUC_{ins}). Поглощение глюкозы крови в процессе проведения клэмпа было скорректировано с массой тела (M_{bw}). В результате было 7 вариантов поглощения глюкозы M_{bw} . Алгоритм, построенный на расчете кривой элиминации глюкозы (CL/V_d) в комбинации с AUC_{ins} , полученной путём в/в ТТГ, показал статистически значимую корреляцию между M_{bw} имеющую линейную зависимость $r^2=0,63-0,83$. Лучшие алгоритмы были ассоциированы с 25-75 минутами теста, а ошибка прогнозирования составила от -10% до +10%. Выборки можно было сократить до 30-40 минут без потери точности и линейности. Это исследование подтверждает тот факт, что простое измерение глюкозы и кинетика инсулина в ходе в/в ТТГ может предсказать между 2/3 и 4/5 инсулиновую чувствительность. Можно сказать, что применение внутривенного ТТГ открывает новое направление исследований для простого расчёта ключевых показателей углеводного обмена и углублённого понимания

процессов обмена глюкозы, особенно у пациентов в периоперационном периоде с заболеваниями органов периапулярной зоны.

Коэффициент «К» показывает, на сколько процентов падает содержание глюкозы крови за 1 мин. В норме значение «К» равно или выше 1,2 -1,3, при диабете - около 1,0. Среднее значение для здоровых лиц составляет примерно 1,72% за минуту. Эта величина с возрастом уменьшается, но остаётся 1,3%. У больных СД она почти всегда превышает 1% за минуту.

$K < 1,0$ - диабетический

$K=1,0-1,2$ сомнительный

$K=1,2-2,2$ - нормальный

$K > 2,2$ повышенная толерантность к глюкозе

K - процентная константа элиминации

Важно отметить, что коэффициент «К» во всех группах был меньше 1. Даже в группе А «норма/норма». Внутривенный тест даёт возможность оценить 1 фазу секреции инсулина на 1-5 минуте теста. Пиковая концентрация инсулина оказывается ниже 40 мкЕд/мл - нижняя граница нормы. В ходе в/в ТТГ исключается инкретиновый фактор ЖКТ. Этим объясняется факт диабетического характера кривой при в/в ТТГ при одновременно нормальных значениях в ходе ПТТГ в группе А (норма/норма).

Тотальная дуоденопанкреатэктомия

Тотальная дуоденопанкреатэктомия относится к числу наиболее сложных операций в абдоминальной хирургии, проводится у пациентов с онкологическим заболеванием, часто применяются сочетанные операции (резекция желудка, резекция воротной вены с аллопротезированием, и верхней брыжеечной вены, спленэктомия, холецистэктомия и т.д.).

Группа исследователей Массачусетской медицинской школы провела анализ 4013 пациентов, подвергнутых ТДПЭ с 1998 по 2006 год [359]. Средний

возраст пациентов, которым проводилась ТДПЭ, составил 58 лет. Большинство больных страдали онкологическими заболеваниями (67,8%, n = 2719), 19,2%, n = 770, страдали ХП, другие / неустановленные заболевания ПЖ (10,6%, n = 425) и поликистоз ПЖ (2,5%, n = 99). Основные внутри стационарные осложнения были выявлены у 28% больных, прошедших ТДПЭ: лёгочные нарушения, желудочно-кишечные кровотечения, тромбоэмболия лёгочной артерии. Средняя длительность пребывания в стационаре составила 16,6 дней для пациентов, прошедших ТДПЭ.

За все годы, в течение которых проводились исследования, общий уровень смертности внутри стационара составил 8,5%, стационарная смертность снизилась с 14,2% в 1998 году до 5,7% в 2006 году. Среди стационаров, производящих менее 5 резекций ежегодно, внутри стационарная смертность по ТДПЭ составила 9%. Для сравнения, смертность 5,2% была обычна для стационаров, выполняющих более 5 резекций ежегодно. Но большая часть ТДПЭ была проведена в учреждениях, проводящих резекции менее 5 раз в год.

Число послеоперационных осложнений, связанное с ТДПЭ, остаётся высоким - 36-54%. Несмотря на высокий коэффициент осложнений, 80% пациентов выписываются домой. Пожилой возраст (старше 70 лет) и наличие сопутствующих заболеваний являлись предшественниками увеличения смертности.

По нашим результатам летальность в стационаре при плановых операциях отмечена у 2 из 30 пациентов - 6,6%. Летальность в стационаре при экстренных операциях 7 из 10 - 70%. Общая летальность после ТДПЭ - 9/40 (22,5%). Длительность пребывания в отделении реанимации при плановых операциях в среднем 1-3 суток, при экстренных операциях от 1 до 59 дней. Послеоперационный койко-день после плановых операций составил 28 ± 14 дней (11- 47 дней). Осложнения после плановых операций составили 70%, после экстренных операций 100%. 12 (70,58%) из 17 (100%) видов осложнений после экстренной операции носили гнойный характер.

СД, диагностированный после ТДПЭ, относится к наиболее трудно управляемому из всех известных. Лабильность течения, изменчивость чувствительности к инсулину в зависимости от уровня гликемии, непредсказуемость уровня гликемии осложняет контроль глюкозы крови.

Особенность ведения пациентов после ТДПЭ начинается с ОИТ: абсолютный дефицит инсулина в условиях апанкреатического состояния требует немедленной инсулинотерапии с целевой гликемией 8 ммоль/л (введение инсулина обычно начинается при 10 ммоль/л) при поддержке парентерального питания. В первые сутки требуется введение инсулина в дозах 100 - 150 Ед при поддержании гликемии 6-8 ммоль/л на фоне парентерального питания 2000 ккал/сутки. В последующем потребность в инсулине падает на 30-50 % в сутки, достигая 30 - 50 Ед инсулина в сутки при переходе на пероральное питание. Нет объяснения факту потребности в большом количестве инсулина в 1-3 сутки после ТДПЭ. Возможно, это вызвано резистентностью к инсулину. Не корректировать гипергликемию не представляется возможным. Причины возникающей инсулинорезистентности после ТДПЭ предстоит выяснить.

В настоящее время хирургические стационары не располагают приборами непрерывного мониторинга уровня глюкозы крови, разрешёнными к применению в стационаре и реанимации. Нет также приборов типа «закрытой петли» для лечения хирургических пациентов в периоперационном периоде.

Использование Guardian Real Time в отделении реанимации лишь частично замещает использование приборов, работающих по принципу «замкнутой петли», требует постоянного присутствия обученного персонала. Определение глюкозы крови в межтканевой жидкости при использовании Guardian Real Time и определение глюкозы в венозной крови прибором типа «Биостатор» имеет принципиальное отличие и диктует необходимость понимания разницы полученных данных, особенно в течение первых суток после операции. Уровень глюкозы в сосудистом русле меняется в зависимости от внутривенных вливаний, от подкожных инъекций, от состояния больного и т.д. быстрее, чем в межтканевой жидкости. Расхождение показателей глюкозы крови в плазме

пациента, полученных в лаборатории института, и данных, отражённых на дисплее прибора Guardian Real Time, составляет до 30% в ОИТ.

Тем не менее, устройство Guardian Real Time даёт возможность оценивать уровень гликемии в реальном времени, предупреждать гипо - и гипергликемию, позволяет обоснованно усиливать внутривенное введение инсулина и избегать гипогликемических состояний, опасных для жизни. Применение систем типа Guardian Real Time используется по жизненным показаниям у пациентов после ТДПЭ. Прибор надёжен в работе, требует подзарядки миниинка через 3-е суток и смены сенсора через 6 суток. Прибор устойчиво работает под контролем врача, являясь современным средством контроля гликемии. Очень важно помнить, что план лечения нарушений углеводного обмена у пациента осуществляется эндокринологом, а не прибором. Под контролем эндокринолога с прибором могут работать обученный медицинский персонал, пациенты в адекватном состоянии, а также их родственники и сиделки.

Пациенты после экстренных ТДПЭ более тяжёлые соматически, длительно находятся в отделении реанимации (до 59 дней), более длительное время нуждаются в парентеральном и энтеральном питании, требуют длительной реабилитации. Показанием к экстренной операции было развитие угрожающих жизни осложнений после предшествующей операции. В отдалённом периоде ведение пациентов после ТДПЭ практически не отличалось.

Официальных рекомендаций по питанию и инсулинотерапии у пациентов после ТДПЭ нет. Доза инсулина/сутки в отдалённом п/о периоде после ТДПЭ составляла 32-50 Ед/сутки. Остаётся неясным, каким образом инкретиновые факторы влияют на стабилизацию уровня гликемии при переходе на пероральное питание при апанкреатическом состоянии.

Жизненно необходимым является обучение технике введения инсулина при выписке из стационара, предоставление плана - меню и обучение дробному питанию пищей, богатой углеводами, расчёту дозы инсулина и ХЕ. Дробный шестикратный за сутки приём пищи, богатой углеводами отчасти предупредит

инсулиногенные гипогликемии, обеспечивая источник глюкозы для депонирования в мышцы и печень.

Заключение

Проведенное исследование доказывает влияние вида операции на проявление СД, который был диагностирован у 22-36% пациентов хирургического профиля в разных нозологических группах до проксимальных и дистальных резекций ПЖ. ДР ПЖ в объёме 50% вне зависимости от нозологии увеличивала число пациентов с СД на 100%, в то время как проксимальные резекции увеличивали число пациентов с СД на 8-13%.

Проведенное исследование доказывает схожесть течения раннего послеоперационного периода после проксимальных и дистальных резекций ПЖ. Однако наиболее тяжёлое течение отмечено в группах пациентов, страдающих раком ПЖ.

Исследование особенностей углеводного обмена в ОИТ в раннем послеоперационном периоде у пациентов после проксимальных и дистальных резекций ПЖ, позволило выявить объективный фактор прогнозирования развития нарушений углеводного обмена в отдалённом послеоперационном периоде – средний уровень ГП ОИТ в течение 1-3-5 дней пребывания в отделении реанимации.

Проведенное исследование выявило развитие большого числа осложнений в раннем послеоперационном периоде при современном ведении пациентов в периоперационном периоде во всех группах пациентов после проксимальных и дистальных резекций - до 40-80%. В исследовании доказано, что наибольшее число гнойных осложнений после проксимальных и дистальных резекций ПЖ возникало в группе С (норма/ СД) у пациентов с впервые выявленным СД после операции.

Средний уровень ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде позволил выявить группу риска развития СД после обширных хирургических вмешательств.

Средний уровень ГП ОИТ связан с развитием гнойных и негнойных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде.

Средний уровень ГП ОИТ позволяет прогнозировать состояние углеводного обмена после резекции ПЖ.

Из проведенного исследования следует, что своевременный и адекватный контроль гликемии с целевым диапазоном 6-8 ммоль/л позволит оптимизировать ведение пациентов в раннем послеоперационном периоде, уменьшив число послеоперационных гнойных осложнений и улучшив выживаемость пациентов.

Проведенное исследование доказывает необходимость иного протокола ведения пациентов после ТДПЭ в ОИТ, в раннем и отдалённом послеоперационном периоде в связи с апанкреатическим состоянием. Внедрение в практику предложенных протоколов ведения пациентов после ТДПЭ позволит обеспечить безопасность пациента в раннем и отдалённом послеоперационном периоде и избежать тяжёлых гипогликемических состояний; позволит более широко использовать ТДПЭ в современной хирургической практике. Для этого необходимо создание стандартов по ведению пациентов после ТДПЭ в раннем и отдалённом послеоперационном периоде.

Сложности коррекции нарушений углеводного обмена у соматически тяжёлой группы пациентов после резекций поджелудочной железы связаны отчасти с колебаниями глюкозы плазмы, гипергликемией в ближайшем послеоперационном периоде, с жизненной необходимостью проведения контроля глюкозы крови и сложностью подбора персонально рассчитанной адекватной дозы инсулина.

Доказана необходимость разработки российских стандартов ведения пациентов в хирургическом стационаре, в реанимации у пациентов после обширных абдоминальных резекций, стандартов контроля глюкозы крови и проведения инсулинотерапии. Проведенное исследование подтвердило необходимость ежедневного многосуточного контроля гликемии (4-5 и более раз в сутки) и необходимость проведения непрерывного мониторинга уровня глюкозы крови у пациентов после обширных резекций поджелудочной железы на

парентеральном питании, на фоне внутривенного введения инсулина, у пациентов на ИВЛ в отделении реанимации.

Доказана необходимость мониторингования уровня глюкозы крови у пациентов при переводе в абдоминальное отделение вплоть до выписки из стационара. Всё это обеспечит безопасность пациентов в периоперационном периоде, улучшит результаты хирургических вмешательств и выживаемость пациентов, создаст юридическую защиту жизненно необходимым врачебным назначениям, в конечном итоге обеспечит приоритет хирургическому стационару.

ВЫВОДЫ

1. Хронические воспалительные и опухолевые заболевания поджелудочной железы сопровождаются развитием сахарного диабета, независимо от вида нозологии, у 27% (18- 37%) больных. Нормальный углеводный обмен до операции диагностирован у 69% (63- 78%) пациентов. После резекций поджелудочной железы число больных сахарным диабетом возрастает до 45% (31-66%). У пациентов с нормальным углеводным обменом до операции частота развития сахарного диабета после дистальных резекций (38%) достоверно вдвое выше, чем после проксимальных резекций (16%). Достоверно наибольший процент больных сахарным диабетом наблюдался после дистальных резекций (44-66%). После проксимальных резекций достоверное увеличение больных сахарным диабетом не произошло (31-39%).

2. Средний уровень глюкозы плазмы в отделении интенсивной терапии является важным прогностическим показателем нарушений углеводного обмена в отдалённом послеоперационном периоде независимо от нозологии и вида операции, ассоциирован с состоянием углеводного обмена после операции. При показателе до 8 ммоль/л сахарный диабет в отдалённом периоде диагностирован у 19% пациентов, при показателе 8 ммоль/л и выше - у 75% больных.

3. Средний уровень глюкозы плазмы в отделении интенсивной терапии достоверно ассоциирован с частотой развития осложнений гнойного и негнойного характера в ближайшем послеоперационном периоде: при отсутствии осложнений - 6,9 ммоль/л, при негнойных осложнениях - 8,1 ммоль/л, при гнойных осложнениях - 8,6 ммоль/л. Кроме того, при этом показателе до 8 ммоль/л процент гнойных и негнойных осложнений одинаков (по 25%), при этом показателе 8 ммоль/л и выше достоверно увеличивается процент гнойных осложнений (39%) за счёт уменьшения процента негнойных осложнений (10%).

4. Информативным тестом для оценки 1 и 2 фазы секреции инсулина у пациентов после резекций ПЖ является определение уровня С-пептида в ходе внутривенного теста толерантности к глюкозе. Оценка 1 фазы секреции инсулина является объективным критерием ранней диагностики сахарного диабета, подтверждая единообразие ответа β - клетки вне зависимости от нозологии, вида операции, а также типа сахарного диабета.

5. Тотальная дуоденопанкреатэктомия в 100% случаев приводит к развитию сахарного диабета вследствие абсолютного дефицита эндогенного инсулина и панкреатического глюкагона. Это обуславливает его лабильное течение без склонности к кетоацидозу, изменчивую чувствительность к инсулину в течение суток. Необходимость внутривенного введения высоких доз инсулина (до 100 Ед/сутки) в ранние сроки после операции для коррекции нарушений углеводного обмена сменяется введением небольших доз вводимого инсулина (28-30 Ед/сутки) подкожно в поздние сроки.

6. Состояние углеводного обмена после операции ассоциировано с риском развития послеоперационных осложнений. Распределение степени тяжести осложнений 1-2 и 3-4 степени по классификации Dindo – Clavien при разных нозологиях после дистальных и проксимальных резекций было равным (47,4% и 43,2%). Высокая склонность к послеоперационным воспалительным осложнениям гнойного характера отмечена в 36% случаев, негнойные осложнения во всей выборке составили 54%.

7. Не наблюдается достоверных различий в частоте развития осложнений 3-4 степени (37%,33%,45%) между группами: норма/норма, норма/нарушенная толерантность к глюкозе, сахарный диабет/сахарный диабет ($P>0,05$), то есть наличие сахарного диабета у пациентов до операции не повлияло на существенный рост этих осложнений. При этом у пациентов, с впервые выявленным после операции сахарным диабетом, независимо от нозологии и вида операции, отмечается достоверно наибольшая частота развития осложнений 3-4 степени -66%. После операции негнойные осложнения 1-2 степени (по Dindo -

Clavien) отмечены у 90% пациентов в группах без сахарного диабета, а осложнения 3-4 степени в 73% случаев были гнойными.

8. При резекциях поджелудочной железы одним из направлений снижения частоты послеоперационных осложнений является проведение «жесткой» коррекции углеводного обмена с глюкозой плазмы в диапазоне 6-8 ммоль/л, с дозированной внутривенной инсулинотерапией в ОИТ. После тотальной дуоденумпанкреатэктомии обосновано применение в послеоперационном периоде прибора непрерывного мониторинга глюкозы крови в связи с высоким риском развития инсулиногенной гипогликемии.

РЕКОМЕНДАЦИИ В ПРАКТИКУ

1. Всем больным с заболеваниями поджелудочной железы (рак поджелудочной железы и БСДК, хронический панкреатит, новообразования и кисты ПЖ и т.д.) при поступлении в хирургический стационар до операции необходимо провести оценку состояния углеводного обмена рутинными методами: определение глюкозы крови натощак, гликированного гемоглобина, проведение гликемического профиля, определение глюкозы крови в суточной моче с целью выявления степени нарушения углеводного обмена и своевременной коррекции.

2. Пациенты хирургического стационара нуждаются в коррекции нарушений углеводного обмена: переводе на инсулинотерапию перед операцией с целью подготовки к операции. Целевой диапазон гликемии при подготовке к операции 6-8 ммоль/л. Рекомендуемый гликированный гемоглобин для проведения операции: <7,5%. Крайне важна стабилизация уровня гликемии, отсутствие кетоза в моче. Длительность подготовки занимает 3-10 дней в зависимости от состояния больного. При необходимости в предоперационную подготовку надо включить парентеральное и энтеральное питание с инсулинотерапией.

3. При проведении операции необходим контроль гликемии каждые 30 минут. Диапазон колебания гликемии во время операции 6-8 ммоль/л. При показателях выше 8 ммоль/л требуется коррекция уровня гликемии инсулином.

4. При переводе в реанимацию проводится контроль гликемии. При уровне глюкозы крови равном 6 ммоль/л и более и менее 8 ммоль/л инсулинотерапию не проводят. При глюкозе крови равной 8 ммоль/л и более требуется проведение непрерывной внутривенной инсулинотерапии с контролем гликемии 1 раз в 30-минут - 2 часа центральной лабораторией обученным сертифицированным лаборантом. Допускаются единичные показатели глюкозы

крови 9 - 10 ммоль/л, но целевой глюкозы крови должен быть ниже 8 ммоль/л. Нижний уровень глюкозы крови должен быть не менее 5,9 ммоль/л. Уровень глюкозы крови $\leq 3,9$ ммоль/л должен быть расценен, как гипогликемия, а уровень глюкозы крови 2,2 ммоль/л как тяжёлая гипогликемия. Скорость подачи инсулина внутривенно определяется реаниматологом и эндокринологом и составляет от 0,5 до 12 Ед инсулина короткого действия в час.

5. Показанием для проведения инсулинотерапии, как в отделении реанимации, так и в хирургическом отделении, служит уровень глюкозы крови равный 8 и более ммоль/л вне зависимости от состояния углеводного обмена до операции.

6. При переводе в профильное хирургическое отделение проводится контроль глюкозы крови в 9, 13, 18, 22 часа (при необходимости в 6 ч) и при глюкозе крови равной 8 и более ммоль/л подкожно вводится инсулин короткого действия в 9,13,18 часов в дозе 6-10 Ед по показаниям, в 22 часа вводится инсулин средней продолжительности действия -6-12 Ед по показаниям. При гликемии выше 15 ммоль/л в отделении вводится инсулин внутривенно со скоростью 6 -10 Ед/ час по показаниям. Коррекция проводится эндокринологом совместно с лечащим врачом и средним медицинским персоналом под патронажем дежурного хирурга института в зависимости от состояния пациента, проводимого парентерального или энтерального питания.

7. После хирургического вмешательства на поджелудочной железе пациенты с СД средней тяжести нуждаются в индивидуально подобранной инсулинотерапии не только для коррекции углеводного обмена, но и для устранения дефицита веса в течение восстановительного периода. Инсулинотерапия являлась гарантом стабильности углеводного обмена при прогрессировании основного заболевания. После выписки из стационара требуется наблюдение у эндокринолога, контроль гликемии и продолжение инсулинотерапии по показаниям для реабилитации хирургического пациента.

8. После тотальной дуоденопанкреатэктомии в условиях абсолютного дефицита эндогенного инсулина и панкреатического глюкагона в первые сутки

после операции для поддержания уровня глюкозы крови 6-10 ммоль/л требуется 100-130 Ед инсулина короткого действия в сутки. В течение первых суток эпизоды гипогликемии маловероятны. Возможно проявление первой гипогликемии на вторые сутки. Требуется почасовой контроль гликемии в связи с нестабильным уровнем глюкозы крови и почасовой потребностью в внутривенном введении инсулина короткого действия со скоростью от 0 до 14 Ед/час. Внутривенное введение инсулина следует начинать с первых часов поступления пациента после ТДПЭ в ОИТ при гликемии 8 и более ммоль/л при одновременной нутритивной поддержке.

9. Для коррекции углеводного обмена после ТДПЭ в раннем послеоперационном периоде идеальным является устройство типа «закрытой петли». При отсутствии такого прибора удобно пользоваться устройством суточного мониторинга глюкозы крови Guardian Real Time и одновременно инсулиновой помпой для внутривенной подачи инсулина в присутствии и под контролем эндокринолога и реаниматолога. Мониторинг глюкозы в этом случае следует осуществлять под контролем центральной лаборатории института с частотой 1 раз в 30 минут - 2 часа. Данные центральной лаборатории института являются главными в определении инсулинотерапии больных. При отсутствии Guardian Real Time мониторинг уровня гликемии следует проводить, опираясь на данные глюкозы крови лаборатории института, с той же частотой.

10. При переходе на пероральное питание заново проводят подбор инсулинотерапии: проводят подсчёт ХЕ на каждый приём пищи (12г глюкозы 1 ХЕ, на каждый приём не более 3 ХЕ, не более 12ХЕ в сутки на 1500- 2200 ккал/сутки), проводят обучение пациентов технике введения инсулина и самоконтролю, обучение питанию по диете № 9. Важно отметить, приём углеводов должен быть равномерно распределён в течение суток, создавая «углеводную подушку», страхуя от инсулиногенной гипогликемии (3ХЕ на завтрак в 9ч, перекус на 1ХЕ в 11ч, 13ч- 3ХЕ, 16ч -1ХЕ, 18ч 3ХЕ, 22ч – 1-2ХЕ). Инсулин перед приёмом пищи вводили при глюкозе крови 6 ммоль/л и выше. Для избегания инсулиногенной гипогликемии инсулин можно вводить во время

приёма пищи или после еды. Обучение инсулинотерапии и питанию при СД после ТДПЭ должны проходить все пациенты и ухаживающие за пациентом родственники. Переход на самостоятельное пероральное питание в отдалённом послеоперационном периоде после ТДПЭ стабилизирует показатели глюкозы крови, при этом доза инсулина составляет 28-50 Ед/сутки: 3 инъекции инсулина короткого действия на основные приёмы пищи и пролонгированный инсулин на ночь.

11. После ТДПЭ показано частое дробное питание в отдалённом послеоперационном периоде с целью профилактики гипогликемических состояний - 3 основных, 3 промежуточных питания -1500 ккал, на 12 ХЕ, на 1ХЕ требуется 0,5-1Ед инсулина. Пища должна быть обогащена углеводами, белком, микроэлементами (в том числе железом), поливитаминами и кальцием. После ТДПЭ пациенты нуждаются в ежедневном контроле гликемии (3-5 раз в сутки и более) и пожизненном наблюдении эндокринолога и хирурга. Заместительная ферментная терапия после ТДПЭ препаратами липазы проводится пожизненно, приём ферментов составляет от 50 до 120 Ед на приём пищи, за сутки от 100 Ед до 300 Ед.

12. Для прогнозирования развития СД после резекций ПЖ у пациентов без нарушений углеводного обмена до операции может быть использован введённый нами показатель средний уровень ГП ОИТ: нормальный углеводный обмен имели 86% пациентов при среднем уровне ГП ОИТ до 6 ммоль/л, при среднем уровне ГП ОИТ 6 -7,9 ммоль/л - нормальный углеводный обмен до и после операции имели 70%, и 14% имели впервые выявленный СД. При среднем уровне ГП ОИТ 8 - 8,9 ммоль/л только у 46% определялся нормальный углеводный обмен как до, так и после операции; 33% имели впервые выявленный СД после операции. При среднем уровне ГП ОИТ более 9 ммоль/л у 54% пациентов, не имевших до операции СД, в отдалённом послеоперационном периоде манифестировал СД. И только 16% остались в этой группе с нормальным углеводным обменом.

13. Прогнозирование групп по среднему уровню ГП ОИТ у пациентов после резекций ПЖ в раннем послеоперационном периоде независимо от диагноза и вида операции:

- если средний уровень ГП ОИТ до 6 ммоль/л, то вероятность 83%, что это группа с нормальным углеводным обменом, вероятность 97%, что это группа с нормальным углеводным обменом и НТГ;

- если средний уровень ГП ОИТ 6 - 7,9 ммоль/л, то вероятность, что это группа с нормальным углеводным обменом - 63%, вероятность, что это группа с нормальным углеводным обменом и «норма/НТГ» - 77%, 23% - вероятность группы «норма/СД» и «СД/СД» - группы с СД после операции;

- если средний уровень ГП ОИТ 8 - 8,9 ммоль/л, то вероятность, что это группа с нормальным углеводным обменом - 31%, вероятность 45%, что это группа с нормальным углеводным обменом и «норма/НТГ»; вероятность 55%, что это группы с СД после операции - группа «норма/СД» и «СД/СД»;

- если средний уровень ГП ОИТ 9 ммоль/л и выше, то с вероятностью 7% это группа с нормальным углеводным обменом, с вероятностью 19% это группа с нормальным углеводным обменом и группа «норма/НТГ», с вероятностью 79% это группы с СД после операции – «норма/СД» и «СД/СД».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

НbA1c -Гликированный гемоглобин

БСДК - Большой сосочек двенадцатиперстной кишки

в/в – Внутривенное

в/в ТТГ-внутривенный тест толерантности к глюкозе

ГП- глюкоза плазмы

ГПДР - Гастропанкреатодуоденальная резекция

ГПН - Глюкоза плазмы натощак

ДР – Дистальная резекция

ИМТ – Индекс массы тела

НВИИ - Непрерывная внутривенная инфузия инсулина

НГН - Нарушенная гликемия натощак

НТГ - нарушенная толерантность к глюкозе

ОИТ - Отделение интенсивной терапии

ОПП - Острый послеоперационный панкреатит

п/к – Подкожное

ПЕА - Панкреатоеюноанастомоз

ПЖ - Поджелудочная железа

ППДР - Пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция

ПТТГ - Пероральный тест толерантности к глюкозе

РПЖ - Рак поджелудочной железы

СД - Сахарный диабет

СД л.ф. – Сахарный диабет, лёгкая форма

СД ср.т. – Сахарный диабет средней тяжести

СДСТ - Сахарный диабет специфического типа, обусловленный заболеваниями экзокринной части поджелудочной железы

ТДПЭ – Тотальная дуоденопанкреатэктомия

ХКП - Хронический калькулёзный панкреатит

ХП - Хронический панкреатит

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации: 7-й вып. [Текст] / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // Сахарный диабет.- 2015.- Т.18.- Прил.1.- С.1-112.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [Текст] / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. - М.: Российская ассоциация эндокринологов, ФГБУ Эндокринологический научный центр, 2013. - 6-й вып.-120с.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: 5-й вып. [Текст] / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // Сахарный диабет. - 2011.-№3.- Прил.-72с.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: 4-й вып. [Текст] / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. - 4-е изд., доп. - М., 2009. - С.81-85.
5. Аметов, А.С. Значение непрерывного мониторинга гликемии у пациентов с сахарным диабетом [Текст] / А.С. Аметов, Е.В. Карпова, А.В. Мельник // Русский медицинский журнал. -2008.-№28.-С.1845-1848.
6. Балаболкин, М.И. Диагностика и классификация сахарного диабета [Текст] / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская // Сахарный диабет. – 1999.-№3.- С.11-17.
7. Гальперин, Э.И. Хронический панкреатит [Текст] / Э.И. Гальперин // Анналы хирургической гепатологии. - 2009.- № 3.- С.92-110.
8. Геллер, Л.И. Симптоматический сахарный диабет у больных хроническим рецидивирующим панкреатитом [Текст] / Л.И. Геллер, О.С. Булгакова, М.М. Пашко // Клиническая медицина. - 1989.- №8.- С.83 – 86.

9. Герасименко, О.А. Конечные продукты избыточного гликозилирования как потенциальная мишень «выключения» метаболической памяти [Текст] / О.А. Герасименко // Эффективная фармакотерапия.- 2011.- №4.- С.40-44.
10. Гликемические нарушения у больных хроническим панкреатитом до и после резекций поджелудочной железы [Текст] / В.А. Вишневская, С.П. Чикотеев, Е.А. Ильичёва, В.А. Арбошкин // Хирургия. - 2007.-№ 2.- С.58-61.
11. Голухова, У.З. Сравнительный анализ динамики гликемии при операциях реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце с использованием систем непрерывного мониторинга глюкозы [Текст] / У.З. Голухова, Н.М. Магомедова, Г.Е. Чеботарёва // Сахарный диабет.- 2016.- Т.19, №1. –С.44-52.
12. Гришанков, С.А. Кистозные опухоли поджелудочной железы (диагностика и хирургическое лечение) [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / С.А. Гришанков. - М., 2006.- 124с.
13. Данилов, М.В. Панкреатит: основные принципы диагностики и лечения [Текст] / М.В. Данилов // Русский медицинский журнал. - 2001.- Т.9, №13-14.- С.556-559.
14. Данилов, М.В. Хирургия поджелудочной железы: рук-во для врачей [Текст] / М.В. Данилов, В.Д. Фёдоров. - М.: Медицина, 1995. - 512с.
15. Дедов, И.И. Алгоритмы диагностики и лечения сахарного диабета и его осложнений [Текст] / И.И. Дедов, М.В.Шестакова, М.А. Максимова. - 2-е изд. - М., 2004. - С. 90 -93. - (Медицина для вас).
16. Дедов, И.И. Государственный регистр сахарного диабета в РФ: статус 2014 и перспективы развития [Текст] / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет.- 2015.- Т.18, №3.- С.5-23.
17. Дедов, И.И. Ожирение: рук-во для врачей [Текст] / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. - М.: МИА, 2006. - 452с.
18. Дедов, И.И. Сахарный диабет: рук-во для врачей [Текст] / И.И.Дедов, М.В.Шестакова. - М.: Универсум Паблишинг, 2003. - С. 384 -389.

19. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр) [Текст] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2009.- Т.8, №6.- Прил.2.- С.3-28.
20. Иванов, Н.В. Отдалённые результаты хирургического лечения больных хроническим панкреатитом [Текст] / Н.В. Иванов // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2008.- №4.- С.11-16.
21. Калинин, А.В. Рак поджелудочной железы [Текст] / А.В. Калинин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1999.- №1.- С.78 – 83.
22. Кармазановский, Г.Г. Компьютерная томография поджелудочной железы и брюшинного пространства [Текст] / Г.Г. Кармазановский, В.Д. Федоров. - 2-е изд., испр. - М.: Рус. врач, 2002. - 357с.- (Лучевая диагностика).
23. Кистозные опухоли поджелудочной железы [Текст] / М.В. Данилов, А.В. Вихорев, Г.Г. Кармазановский [и др.] // Хирургия. - 1994.- №1.- С.10- 14.
24. Клиническое значение суточного мониторирования гликемии у больных с нарушениями углеводного обмена [Текст] / А.М. Шилов, А.С. Авшалумов, Е.Н. Синицина, В.Б. Марковский // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. - 2008.- №1.- С.32-35.
25. Коханенко, Н.Ю. Клиника, диагностика, хирургическое и комплексное лечение рака поджелудочной железы [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.Ю. Коханенко. - СПб., 2001. - 39с.
26. Кочатков, А.В. Предоперационное стадирование и факторы прогноза при раке поджелудочной железы [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / А.В. Кочатков. - М., 2005. – 130с.
27. Кубышкин, В.А. Панкреонекроз [Текст] / В.А. Кубышкин // Анналы хирургической гепатологии. - 2000. - Т.5, №2.- С. 67 -69.
28. Кубышкин, В.А. Рак поджелудочной железы [Текст] / В.А. Кубышкин, В.А. Вишневский. - М.: Медпрактика – М, 2003. - 375с.

29. Лебедева, А.Н. Состояние углеводного обмена у больных после резекций поджелудочной железы [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук / А.Н. Лебедева. - М., 1992.-22с.
30. Малярчук, В.И. Билиопанкреатодуоденальный рак [Текст] / В.И. Малярчук, А.Е. Климов, Ю.Ф. Пауткин. - М.: Изд-во РУДН, 2009. - 444 с.
31. Методика панкреатодуоденальной резекции и тотальной дуоденопанкреатэктомии [Текст] / М.В. Данилов, В.С. Помелов, В.А. Вишневский [и др.] // Хирургия. - 1990.- №10.- С.94-100.
32. Минушкин, О.Н. Хронический панкреатит: эпидемиология, этиология, классификация [Текст] / О.Н. Минушкин // Фарматека. - 2007.- №2.- С.53-57.
33. Нестеренко, Ю.А. Современные тенденции хирургического лечения больных раком поджелудочной железы [Текст] / Ю.А. Нестеренко, А.В. Приказчиков // Анналы хирургической гепатологии. - 1999.- № 2.- С.13 - 22.
34. Охлобыстин, А.В. Новые данные о патогенезе наследственного панкреатита [Текст] / А.В. Охлобыстин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. -1999.- № 4. - С.18-23.
35. Панкреатодуоденальная резекция или тотальная панкреатэктомия? [Текст] / М.В. Данилов, Д.Ф. Благовидов, В.С. Помелов, П.Ф. Ганжа // Вестник хирургии. - 1981.- №2.- С.139 - 146.
36. Пат. 2368300 С1 Российская Федерация МПК8 Способ прогнозирования нарушения углеводного обмена в послеоперационном периоде у больных, подвергшихся панкреатодуоденальной резекции [Текст] / Кокуева О.В., Новоселя Н.В., Цымбалюк В.Ю., Барышев А.Г., Серeda С.А.; заявитель и патентообладатель ФГУ РЦФХГ Росздрава, Кокуева О.В., Новоселя Н.В., Цымбалюк В.Ю., Барышев А.Г., Серeda С.А.- №2008117287/1; заявл.29.04.2008; опубл. 27.09.2009, Бюл. № 27.
37. Патютко, Ю.И. Современное хирургическое и комбинированное лечение больных экзокринным раком головки поджелудочной железы и органов

периампулярной зоны [Текст] / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, М.Г. Абгарян // Практическая онкология. - 2004.- №2.- С.94- 107.

38. Патютко, Ю.И. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны [Текст] / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников. - М.: Медицина, 2007. - 448 с.

39. Послеоперационный панкреатит при хирургических вмешательствах на поджелудочной железе [Текст] / А.Г. Кригер, В.А. Кубышкин, Г.Г. Кармазановский [и др.] // Хирургия. - 2012.- №4.- С.14 – 19.

40. Профилактическая и завершающая тотальная панкреатэктомия в хирургии поджелудочной железы [Текст] / С.О. Загагов, Е.А. Ахтанин, А.Г. Кригер, В.А. Вишневский // Украинский журнал хирургии. - 2013.-№3. - С.190-195.

41. Путов, Н.В. Рак поджелудочной железы [Текст] / Н.В. Путов, Н.Н. Артемьева, Н.Ю. Коханенко. - СПб.: Питер, 2005.- 396с.

42. Рандомизированное контролируемое исследование, оценивающее использование нутритивной поддержки у хирургических пациентов с нарушениями питания в послеоперационном периоде (реферат) [Текст] / А.Н. Beattie, A.T. Prach, J.P. Baxter, C.R. Pennington // Consilium Medicum. - 2009. – Хирургия: прил. к журналу. - №2. - С. 36-40.

43. Рекомендации по контролю гликемии у стационарных больных, разработанные Американской Ассоциацией Клинических Эндокринологов и Американской Диабетической Ассоциацией [Электронный ресурс] / E.S. Moghiss, M.T. Korytkowski, M. DiNardo [и др.] // Международный эндокринологический журнал.-2010.- №25.-URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12283>.

44. Русаков, В.И. Хирургическое лечение рака головки поджелудочной железы, фатерова соска и двенадцатиперстной кишки [Текст] / В.И. Русаков, Е.П. Сулимов, А.Ф. Созыкин // Хирургия. - 1986.- №7.- С.86-90.

45. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения [Текст] / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. - М.: МИА, 2011. - 480с.

46. Свити́на, К.А. Острый послеоперационный панкреатит у больных, оперированных на поджелудочной железе [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.А. Свити́на. - М., 2012.- 28 с.
47. Смирнова, О.М. Нарушение секреции инсулина - главный эндокринный дефект при сахарном диабете 2 типа [Текст] / О.М. Смирнова // β - клетка: секреция инсулина в норме и патологии: сб. науч. трудов.- М., 2005.- С.31-41.
48. Стойко, Ю.М. Особенности диагностики, прогнозирования и комплексного лечения деструктивного панкреатита на ранних стадиях заболевания [Текст] / Ю.М. Стойко, М.Н. Замятин, А.Л. Левчук // Вестник НМЦХ им. НИ Пирогова. - 2006.- №1.- С.-25-28.
49. Тепперман, Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы: пер. с англ. [Текст] / Дж. Тепперман, Х. Тепперман.- М.: Мир, 1989.- С.442 – 451.
50. Титов, В.Н. Фундаментальная медицина: функциональная роль инсулина как фактора обеспечения энергией биологической функции локомоции (обзор литературы) [Текст] / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. - №2.- 2005.- С.3-8.
51. Тиц Н.У. Клиническое руководство по лабораторным тестам [Текст] / Н.У. Тиц; пер. с англ. под ред. В.В. Меньшикова. - М.: Юнимед-пресс, 2003. - 943с.
52. Тотальная дуоденопанкреатэктомия в условиях коррекции углеводного обмена аппаратом «Биостатор» [Текст] / М.В. Данилов, И.М. Буриев, А.В. Вихорев [и др.] // Хирургия. - 1993.- №9.- С.91 -93.
53. Тотальная дуоденопанкреатэктомия [Текст] / М.И. Кузин, Д.Ф. Благовидов, Д.С. Саркисов [и др.] // Хирургия. - 1982.-№6.- С.17-21.
54. Тотальная панкреатэктомия [Текст] / В.И. Егоров, В.А. Вишневский, З.А. Коваленко [и др.] // Хирургия. - 2012.- №7.- С.85- 92.
55. Фёдоров, В.Д. Дифференциальная диагностика новообразований брюшинного пространства печени и поджелудочной железы [Текст] / В.Д.

Фёдоров, В.В. Цвиркун // *Анналы хирургической гепатологии*. - 1996.-№.1.-С.8 - 14.

56. Филиппов, Ю.И. Расчёт доз инсулина с помощью инсулиновой помпы: оптимизация настроек «калькуляторов болюсов» [Текст] / Ю.И. Филиппов, Л.И. Ибрагимова, Е.В. Пекарева // *Сахарный диабет*. - 2012.-№3.- С.74-80.

57. Хронический панкреатит: руководство для врачей [Текст] / С.Ф. Багненко, А.А. Курыгин, Н.В. Рухляда, А.Д. Смирнов. – СПб: Питер, 2000. - 416с.

58. Шабунин, А.В. Кистозные образования поджелудочной железы (диагностика и лечение) [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.В. Шабунин. - М., 2001.-39с.

59. Шевченко, Т.В. Оценка резектабельности и отдалённые результаты хирургического лечения при раке головки поджелудочной железы [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Шевченко. - М., 2003. - 137с.

60. A bolus calculator is an effective means of controlling postprandial glycemia in patients on insulin pump therapy [Text] / T.M. Gross, D. Kayne, A. King [et al.] // *Diabetes Technol. Ther.*- 2003.- Vol.5, N.3.- P.365-369.

61. A paradoxal gender dissociation within the growth hormone / insulin –like growth factor I axis during protracted critical illness [Text] / G. Van den Berghe, R.C. Baxter, F. Weekers [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2000. – Vol.85, N.1. - P. 183-192.

62. A simple intravenous glucose tolerance test for assessment of insulin sensitive [Text] / R.G. Hahn, S. Ljunggren, F. Larsen, T. Nystrom // *Theoret. Biol. Med. Model.* - 2011. – Vol. 8. - P.12.

63. Abnormal glucoregulation during exercise in type II (non-insulin-dependent) diabetes [Text] / S.H. Schneider, A.K. Khachadurian, L.F. Amorosa [et al.] // *Metabolism*.-1987.- Vol.36, N.12.- P.1161-1166.

64. Accuracy and reliability of continuous blood glucose monitor in post-surgical patients [Text] / K. Yamashita, T. Okabayashi, T. Yokoyama [et al.] // *Acta Anesthesiol. Scand.* - 2009. - Vol.53.- P.66-71.

65. Accuracy and reliability of a subcutaneous continuous glucose-monitoring system in critically ill patients [Text] / R. Brunner, R. Kitzberger, W. Miehsler [et al.] // *Crit. Care Med.* - 2011. – Vol.39, N.4. - P. 659-664.
66. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury [Text] / A. Goldin, J.A. Beckman, A.M. Schmidt, M.A. Creager // *Circulation.* - 2006. - Vol.114, N.6. - P.597–605.
67. Alberti, K.G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [Text] / K.G. Alberti, P.Z. Zimmet // *Diabet. Med.* - 1998.- Vol.15, N.7.- P.539-553.
68. Alejandro, R. Long-term function(6 years) of islet allografts in type 1 diabetes mellitus [Text] / R. Alejandro, R. Lehmann, C. Ricordi // *Diabetes.*- 1997.- Vol.46.-P. 1983-1989.
69. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association consensus statement on glycemic control [Text] / E.S. Moghissi, M.T. Korylkowsky, M.M. DiNordo [et al.] // *Diabetes CARE.*- 2009.-Vol.32, N.6.- P.1119-1131.
70. American Association of clinical Endocrinologists medical guidelines for medical practice for the management of diabetes mellitus [Text] / H.W. Rodbard, L. Blonde, S.S. Braithwaite [et al.] // *Endocr. Pract.* - 2007. - Vol.13, Suppl. 1.- P.1-68.
71. Amylin - induced in vivo insulin resistance in conscious rats: the liver is more sensitive to amylin than peripheral tissues [Text] / S.J. Koopmans, A.D. van Mansfeld, H.S. Jansz [et al.] // *Diabetologia.*- 1991.- Vol.34, N.4.- P.218 - 224.
72. Anderson, D. Mechanisms and emerging treatments of the metabolic complications of chronic pancreatitis [Text] / D. Anderson // *Pancreas.* -2007. - Vol.35.- P. 1-15.
73. Anderson, D.K. The role of pancreatic polypeptide in glucose metabolism [Text] / D.K. Anderson // *Gastrointestinal endocrinology: receptors and post-receptor mechanisms* / ed. J.C. Thompson. - San Diego: Academic Press, 1990. - 333p.

74. Angiopathies in pancreatic diabetes resulting from chronic pancreatitis [Text] / H. Wakasugi, Y. Hara, M. Abe, Y. Katsuda // *Int. J. Pancreatol.*- 1998.- Vol.23, N.2.- P.175-180.
75. Antibiotics prophylaxis in severe acute pancreatitis [Text] / H.G. Beger, B.M. Rau, R. Isenmann [et al.] // *Pancreatology.* - 2005. - Vol.5. N.1. - P.10 – 19.
76. Apte, M.V. Chronic pancreatitis: complications and management [Text] / M.V. Apte, G.W. Keogh, J.S. Wilson // *J. Clin. Gastroenterol.* - 1999. – Vol.29, N.3. - P.225-240.
77. Arora, N.S. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients [Text] / N.S. Arora, D.F. Rocherster // *Am. Rev. Respir Dis.*- 1982.- Vol.126.- P.5-8.
78. Assessment of glycemic control after islet transplantation using the continuous glucose monitor in insulin-independent versus insulin requiring type diabetes subject [Text] / B.W. Paty, P.A. Senior, J.R. Lakey [et al.] // *Diabetes Technol. Ther.*- 2006.- Vol.8.- P.165-173.
79. At least 2 distinct pathways generating reactive oxygen species mediate vascular cell adhesion molecule-1 induction by advanced glycation end products [Text] / G. Basta, G. Lazzarini, S. Del Turco [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2005. - Vol.25, N.7. - P.1401–1407.
80. Atkinson, M.A. Thirty years of investigating the autoimmune basis for the type 1 diabetes [Text] / M.A. Atkinson // *Diabetes.* - 2005.- Vol.54.- P. 1253-1264.
81. Autologous islet transplantation to prevent diabetes after pancreatic resection [Text] / D. Wahoff, B. Papalios, J. Najarian [et al.] // *Ann. Surg.*-1995. - Vol.222.- P.562-575.
82. Bank, S. Clinical and hormonal aspects of pancreatic diabetes [Text] / S. Bank, J.N. Marks, A.J. Vinik // *Am. J. Gastroenterology.* - 1975.- Vol.64.- P.13 – 22.
83. Barbee, C.L. Cystadenoma and cystadenocarcinoma of the pancreas [Text] / C.L. Barbee, F.B. De Mello, T.B. Grage // *J. Surg. Oncol.* - 1976.- Vol.8, N.1.- P.1-10.

84. Beger, H.G. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis with inflammatory mass in the head [Text] / H.G. Beger, M. Buchler // *World J. Surg.* - 1990.- Vol.14, N.1.- P.83-87.
85. Beger, H.G. Severe acute pancreatitis: clinical course and management [Text] / H.G. Beger, B.M. Rau // *World J. Gastroenterol.* - 2007.- Vol.-13, N.38.- P.5043-5051.
86. Beger, H.G. Surgical management of necrotizing pancreatitis [Text] / H.G. Beger // *Surg. Clin. North Am.* - 1989.- Vol.69, N.3.- P.529-549.
87. Beir-Holgersen, S.R. Influence of postoperative enteral nutrition on post surgical infections [Text] / S.R. Beir-Holgersen, S. Boesby // *Gut.* - 1996.- Vol.39.- P.833-835.
88. Bensley, R.R. Studies on the pancreas of the guinea pig [Text] / R.R. Bensley // *Am. J. Anatom.* - 1911.- Vol.12.- P.297.
89. Botha, J.L. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) in chronic pancreatitis [Text] / J.L. Botha, A.I. Vinik, J.C. J.L. Braun // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1976.- Vol.42, N.5.- P.791-797.
90. Bour, M. Pancreatites chroniques, diabetes surse and microangiopathie specifique [Text] /M. Bour // *Sem. Hop. Paris.* - 1971.- Vol.47.- P.2403-2409.
91. Boyd, J.C. Quality specification for glucose meters: assessment by simulation modeling of errors in insulin dose [Text] / J.C. Boyd, D.E. Bruns // *Clin. Chem.* - 2001. – Vol.47, N.2. - P. 209-214.
92. Boyle, P.J. Alteration in brain glucose metabolism induced by hypoglycemia in man [Text] / P.J. Boyle // *Diabetologia.* - 1997.- Vol.40, Suppl. 2.-S. 69-74.
93. Brownlee, M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism [Text] / M. Brownlee // *Diabetes.* - 2005. - Vol.54, N.6. - P.1615–1625.
94. Brugge, W.R. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study [Text] / W.R. Brugge, K. Lewandrowski, E. Lee-Lewandrowski // *Gastroenterol.*- 2004.- Vol.126.- P.1330-1336.

95. Buchler, M. Neue Indicationen bei chronischer Pancreatitis [Text] / M. Buchler, H. Beger // Internist. - 1989.- Vol.30.- P.747-751.
96. Cancer statistics [Text] / A. Jemal, R. Siegel, J. Xu, E. Ward // Cancer J. Clin. - 2010.- Vol.60.- P.277 - 300.
97. Cerasi, E. The plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and in diabetes mellitus [Text] / E. Cerasi, R. Luft // Acta Endocrinol. (Copenh). - 1967. – Vol. 55, N.2. - P. 278 – 304.
98. Ceriello, A. Clinical review 2: The “metabolic memory”: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? [Text] / A. Ceriello, M.A. Ihnat, J.E. Thorpe // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2009. Vol. 94, N.2. - P. 410–415.
99. Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy [Text] / M.W. Buchler, M.Wagner, B.M. Schmied [et al.] // Arch. Surg. - 2003.- Vol.138.- P.1310-1314.
100. Characterization of the cytokeratins of human colonic, pancreatic, and gastric adenocarcinoma cell lines [Text] / P. Rafiee, S.B. Ho, R.S. Bresalier [et al.] // Pancreas.- 1992.- Vol.7, N.2.- P.123-131.
101. Chronic pancreatitis: long term surgical results of pancreatic duct drainage pancreatic resection and near-total pancreatectomy and islets autotransplantation [Text] / C.E. Morrow, J.J. Cohen, D.E. Sutherland, J.S. Najarian // Surgery.- 1984.- Vol.96.- P.608-616.
102. Chronic pancreatitis: overview of medical aspects [Text] / S. Naruse, M. Kitagava, H. Ishiguro [et al.] // Pancreas. – 1998. - Vol.16, N.3.- P.323-328.
103. Chronic pancreatitis: results of Whipple’s resection and total pancreatectomy [Text] / W.M. Stone, M.G. Sarr, D.M. Nagorney, D.C. McIlrath // Langenbecks Arch. Surg.- 1988.- Vol.123.- P.815-819.
104. Classification and Diagnosis of Diabetes [Text] / American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2016. – Vol.39, Suppl. 1. - S13-S22.

105. Clavien, P.A. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy [Text] / P.A. Clavien, J.R. Sanabria, S.M. Strasberg // *Surgery*.- 1992.- Vol.111, N.5.- P.518-526.

106. Clinical characteristics of 17 cases of autoimmune chronic pancreatitis [Text] / K.P. Kim, M. Kim, Y.J. Lee [et al.]. // *Korean J. Gastroenterol.* - 2004.- Vol.43, N.2.- P.112-119.

107. Coffey, R. XVII. Pancreato-enterostomy and Pancreatectomy: A Preliminary Report [Text] / R. Coffey // *Ann. Surg.* - 1909.- Vol.50, N.6.- P.1238-1264.

108. Compagno, J. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcynoma and cystadenoma): a clinicopathologic study of 41 cases [Text] / J. Compagno, J.E. Ortel // *Am. J. Clin. Pathol.* - 1978.- Vol.69.- P.573-580.

109. Comparison of different methods of transitioning MICU patients from intravenous to subcutaneous insulin [Text] / A. Donihi, R. Rea, M. Mihalko, M. Korytkowski // *Diabetes*.-2007.- Vol. 57.-P.542.

110. Completion pancreatectomy for postoperative peritonitis after pancreaticoduodenectomy: early and late outcome [Text] / S. Gueroult, Y. Parc, F. Duron [et al.] // *Arch. Surg.* - 2004.- Vol.139, N.1.- P.16-19.

111. Complications after pancreatic resection: diagnosis, prevention, and management [Text] / E. Lermite, D. Sommacal, T. Piardi [et al.] // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* - 2013. – Vol.37, N.3. - P.230-239.

112. Complications of pancreatic surgery [Text] / C.K. Ho, J. Kleeff, H. Friess, M.W. Buchler [et al.] // *HPB(Oxford)*.- 2005.-Vol.7, N.2.- P.99-108.

113. Computational prediction and experimental validation associating FABP-1 and pancreatic adenocarcinoma with diabetes [Text] / R.N. Sharaf, A.J. Butte, K.D. Montgomery [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2011.- Vol.11.- P.5.

114. Continuous glucose monitoring in patients Undergoing Cardiac Surgery [Text] / B. Kalmovich, Y. Bar - Dayan, M. Baaz, J. Wainstein // *Diabetes Technol. Ther.* - 2012. – Vol.14, N.3. - P.232-238.

115. Continuous postoperative blood-glucose monitoring and control using a closed loop system in patients undergoing hepatic resection [Text] / T. Okabayashi, K. Hnasaki, I. Nichimori [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* - 2008.- Vol.53, N.5.- P.1405-1410.

116. Continuous postoperative glucose monitoring and control by an artificial pancreas in patients undergoing pancreas resection: a prospective randomized clinical trial [Text] / T. Okabayashi, I. Nishimori, K. Yamashita [et al.] // *Arch. Surg.* - 2009.- Vol.144, N.10.- P.933-937.

117. Conversion of intravenous insulin infusions to subcutaneously administered insulin glargine in patients with hyperglycemia [Text] / L.R. Schmeltz, A.J. de Santis, K. Schmidt [et al.] // *Endocr. Pract.* - 2006. - Vol.12. - P.641-650.

118. Cook, D. Beta - cell function and insulin secretion in diabetes mellitus [Text] / D. Cook, G. Taborsky // *Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus: theory and Practice* / eds. H. Rifkin, D. Porte. - 4th ed. - New York etc.: Elsevier, 1990. - P.92 – 95.

119. Cukierman-Yaffe, T. Key elements for successful intensive insulin pump therapy in individuals with type 1 diabetes [Text] / T. Cukierman-Yaffe, N. Konvalina, O. Cohen // *Diabet. Res. Clin. Pract.* - 2011.- Vol.92, N.1.- P.69-73.

120. Cunningham, J.D. Surgical outcomes following pancreatic resection at a low-volume communitiv hospital: do all patients need to be sent a regional cancer center? [Text] / J.D. Cunningham, N. O`Donnell, P. Starker // *Am. J. Surg.* - 2009.- Vol.198.- P.227-230.

121. Cystic neoplasms of the pancreas [Text] / W.R. Brugge, G.Y. Lauwers, D. Sahani [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2004.- Vol. 351, N.12.- P.1218-1226.

122. Cystics neoplasms of the pancreas and tumor –like lesions with cystic features: a review of 418 cases and classification proposal [Text] / M. Kostmahl, U. Pauser, K. Peters [et al.] // *Virch. Arch.*- 2004.- Vol.445.- P.168-178.

123. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia [Electronic resource]. - URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf?ua=1

124. Delayed massive hemorrhage after pancreatic and biliary surgery: embolization or surgery? [Text] / S.M. De Castro, K.F. Kuhlmann, O.R. Busch [et al.] // *Ann. Surg.* - 2005.- Vol.241.- P.85-91.
125. Di Magno, E.P. Pancreatic cancer: clinical presentation, pitfalls and early clues [Text] / E.P. Di Magno // *Ann. Oncol.* - 1999.- Vol.10, Suppl.4.- P.140 - 142.
126. Diabetes and advanced glycoxidation end products [Text] / A.G. Huebschmann, J.G. Regensteiner, H. Vlassara, J.E. Reusch // *Diabetes Care.* - 2006. - Vol.29, N.6. - P. 1420–1432.
127. Diabetes and the risk of pancreatic cancer [Text] / L. Gullo, R. Pezzilli, A. Morselli [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 1994.- Vol.331.- P.81 -84.
128. Diabetes mellitus and pancreatic cancer mortality in a prospective cohort of United States adults [Text] / E.E. Calle, T.K. Murphy, C. Rodriguez [et al.] // *Cancer Causes control.*- 1998- Vol. 9, N.4.- P.403-410.
129. Diabetes mellitus in tropical chronic pancreatitis is not just a secondary type diabetes [Text] / L. Rossi, S. Parvin, Z. Hassan, P. Hilderbrand // *Pancreatology.*- 2004.- Vol.4, N.5.- P.461-467.
130. Diabetic control after total pancreatectomy [Text] / P. Jethwa, M. Sodergren, A.Lala [et al.] // *Dig. Liver Dis.* - 2006.- Vol.38.- P.415 - 419.
131. Diabetic neuropathy in Mauritius: prevalence and risk factors [Text] / J.E. Shau, A.M. Hodge, M.P. de Courten [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* - 1998.- Vol.42, N.2.- P.131-139.
132. Die Behandlung zystischer tumoren des pancreas Radical oder organsparend? [Text] / M. Siech, S.U. Thumerer, D. Henne - Bruns, H.G. Dtger // *Chirurg.* - 2004.- Bd.75.- S.615-621.
133. Dietary and nutritional factors and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews [Text] / D.T. Silverman, C.A. Swanson, G. Gridley [et al.] // *J. Natl. Cancer. Inst.* - 1998.- Vol.90.- P.1710 - 1719.
134. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a surve [Text] / D. Dindo, N. Demartines, P.A. Clavien // *Ann. Surg.*- 2004.- Vol.240.- P. 205-213.

135. Diseases of the pancreas. Current surgical therapy [Text] / eds. H. Beger, S. Matsumo, J.L. Cameron. - Berlin: Springer, 2008.- 945p.
136. Distal pancreatectomy: incidents of postoperative diabetes [Text] / J. King, K. Kazanjian, J. Matsumoto [et al.] // J. Gastrointest. Surg. - 2008.- Vol.12, N.12.- P.1548-1553.
137. Distal pancreatic resection- indication, techniques and complications [Text] / U. Adam, F. Macowiec, H. Riediger [et al.] // Zentralbl. Chir. - 2001.- Vol.126, N.11.- P.908-912.
138. Duodenum and spleen preserving total pancreatectomy for end-stage chronic pancreatitis [Text] / N. Alexakis, P. Ghaneh, S. Connor [et al.] // Br. J. Surg.- 2003.- Vol.90.- P.1401-1408.
139. Duodenum preserving resection of the head of the pancreas in patients with severe chronic pancreatitis [Text] / H. Beger, W. Krautzberger, R. Bittner [et al.] // Surgery.-1985.- Vol.97, N.4.- P.467-473.
140. Duodenum preserving resection of the head of the pancreas: a new standard operation in chronic pancreatitis [Text] / M.W. Buchler, H. Friess, M.W. Muller, H.G. Beger // Langebecks Arch. Chir Suppl. Kongressbd. - 1997.- Vol.114.- P.1081-1083.
141. Duodenum -preserving pancreas head resection-an operative technique for retaining the organ in the treatment of chronic pancreatitis [Text] / J. Koninger, H. Friess, M. Muller, M. Wirtz // Chirurg. - 2004.- Vol.75, N.8.- P.781-788.
142. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis: a retrospective randomized trial [Text] / J. Izbicki, C. Bloechle, W. Knoefel [et al.] // Ann. Surg. - 1995.- Vol.221, N.4.- P.350-358.
143. Early changes in islet hormone secretion in hamster pancreas cancer model [Text] / J. Perment, M. Harrington, K. Kazakoff [et al.] // Teratog. Carconog. Mutagen. - 2001.- Vol.21.- P.59 - 67.
144. Early detection of pancreatic cancer following the diagnosis of chronic pancreatitis [Text] / G. Talamini, C. Bassi, M. Falconi [et al.] // Digestion.- 1999. - Vol.60, N.6. - P.554-561.

145. Early endotoxemia increases peripheral and hepatic insulin sensitive in healthy humans [Text] / S.N. van den Grabben, R.M. Blumer, M.E. Stegenga [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2009.- Vol.94.- P.463-468.
146. Early metabolic markers of islet allograft dysfunction [Text] / D.A. Baidal, R.N. Faradji, S. Messinger [et al.] // Transplantation. - 2009. - Vol.87.- P.689-698.
147. Early postoperative glucose control patient nosocomial infection rate in diabetic patients [Text] / J.J. Pomposelli, J.K. Baxter 3rd, T.J. Babineau [et al.] // JPEN J. Parenter. Enter. Nutr. - 1998.- Vol.22.- P.77 - 81.
148. Effect of a Diabetes Order Set on glycaemic management and control in the hospital [Text] / M. Noschese, A.C. Donihi, G.Koerbel [et al.] // Qual. Saf. Health Care. – 2008. - Vol.17.- P.464-468.
149. Effect of acute hyperglycemia on the ischemic preconditioning effect of prodromal angina pectoris in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction. [Text] / M. Ishihara, I. Inoue, T. Kawagoe [et al.] // Am. J. Cardiol. - 2003.- Vol. 92, N.3.-P.288-291.
150. Effect of chemotherapeutic agent on expression of somatostatin receptors in pancreatic tumors cells [Text] / B.J. Fueger, G. Hamilton, M. Raderer [et al.] // J. Nucl. Med. - 2001. - Vol.42. - P.1856 – 1862.
151. Effect of duodenum preserving resection of the head of the pancreas on endocrine and exocrine function in patients with chronic pancreatitis [Text] / E.H. Eddes, A.M. Masclee, H.G. Gooszen [et al.] // Am. J. Surg. - 1997. - Vol.174, N.4. - P.387-392.
152. Effect of hyperglycemia and insulin therapy on high mobility group box 1 in endotoxin - induced acute lung injury in a rat model [Text] / S. Hagivara, H. Iwasaka, H. Koga, T. Noguchi // Cri. Care Med. - 2008. - Vol.36. - P.2407-2413.
153. Effect of intensive insulin therapy using a closed-loop glycaemic control system in hepatic resection patients: a prospective randomized clinical trial [Text] / T. Okabayashi, I. Nishimori, H. Maeda [et al.] // Diabetes Care. - 2009. - Vol.32. - P.1425-1443.

154. Effect of long-term infusion of anorexic concentrations of islet amyloid polypeptide on neurotransmitters and neuropeptides in rat brain [Text] / U. Arnelo, M.K. Herrington, E. Theodorsson [et al.] // *Brain Res.* - 2000. - Vol.887. - P.391-398.

155. Effects of hemipancreatectomy on insulin secretion and glucose tolerance in healthy humans [Text] / D.M. Kendall, D.E. Sutherland, J.S. Najarian [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 1990. - Vol.322, N.13. - P.898-903.

156. Eisenbarth, F.S. Type 1 diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease [Text] / F.S. Eisenbarth // *New Eng. J. Med.* - 1986. - Vol.314. - P.1360-1368.

157. Endocrine pancreas: Three-dimensional reconstruction shows two types of islet of Langerhans [Text] / D. Baetens, F. Malaisse-Lagae, A. Perrelet, L. Orci // *Science.* - 1979. - Vol.206. - P.1323-1325.

158. Engerman, R.L. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control [Text] / R.L. Engerman, T.S. Kern // *Diabetes.* - 1987. - Vol.36, N.7. - P. 808–812.

159. European Study Group For pancreatic cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer [Text] / J.P. Neoptolemos, D.D. Stocken, H. Friess [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol.350. - P.1200 – 1210.

160. Everhart, J. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer: a meta- analysis [Text] / J. Everhart, D. Wright // *JAMA.* - 1995. - Vol.273. - P.1605-1609.

161. Evidence-based surgery in chronic pancreatitis [Text] / M. Hartel, A.A. Tempia-Caliera, M.N. Wentz [et al.] // *Langebecks Arch. Surg.* - 2003. - Vol.388, N.2. - P.132-139.

162. Evolution of a Diabetes Inpatient Safety Committee [Text] / M. Korytkowski, M. Dinardo, A.C. Donihi [et al.] // *Endocr. Pract.* - 2006. - Vol.12, Suppl.3. - P.91-99.

163. External tube pancreaticostomy reduced the risk of mortality associated with completion pancreatectomy for symptomatic fistulas complicating pancreaticoduodenectomy [Text] / D. Ribero, M. Amisano, G. Zimmitti [et al.] // *J. Gasrointestinal. Surg.* - 2013. - Vol.17, N.2. - P.332-338.

164. Factors associated with insulin and narcotic independence after islet autotransplantation in patients with severe chronic pancreatitis [Text] / S. Ahmad, A. Lowy, C. Wray [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* - 2005. - Vol.201. - P.680-687.

165. Failure to achieve glycemic control despite intensive insulin therapy in a medical ICU: incidence and influence on ICU mortality [Text] / J.C. Lacherade, P. Jabre, S.S. Bastuji-Garin [et al.] // *Int. Care Med.* - 2007. - Vol.33. - P.814 - 821.

166. Fink, M.P. Cytopathic hypoxia. Mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis [Text] / M.P. Fink // *Crit. Care Clin.* - 2001. - Vol.17, N.1. - P.219-237.

167. Fisher, W.E. Insulin promotes pancreatic cancer: evidence for endocrine influence on exocrine pancreatic tumors [Text] / W.E. Fisher, L.G. Boros, W.J. Schirmer // *J. Surg. Res.* - 1996. - Vol.63. - P.310 - 313.

168. Frey, C.F. Pancreatectomy for chronic pancreatitis [Text] / C.F. Frey, C.G. Child, W. Fry // *Ann. Surg.* - 1976. - Vol.184, N.4. - P.403-413.

169. Furnary, A.P. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusion on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project [Text] / A.P. Furnary, Y. Wu, S.O. Bookin // *Endocrin. Pract.* - 2004.- Vol.10, Suppl.2. - P.21-33.

170. Gabbay, K.H. Sorbitol pathway: presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes [Text] / K.H. Gabbay, L.O. Merola, R.A. Field // *Science.* - 1966. - Vol.151, N.707. - P. 209–210.

171. Ganda, O.P. Secondary form of diabetes [Text] / O.P. Ganda // *Joslin's diabetes mellitus* / eds. C.R. Kahn, G.C. Weir. - 13th ed.- Malvern, PA: Lea & Febiger, 1994. - P.300-316.

172. Gebhardt, Ch. Pancreaslinkresektion zur Behandlung der chronischen Pancreatitis [Text] / Ch. Gebhardt, H. Zirngibl, M. Glosser // *Langenbecks Arch. Chir.* - 1981. - Vol.354. - P.209-220.

173. Gepts, W. Le polypeptide pancreatique [Text] / W. Gepts, J. De Mey // *Diabete Metab.* - 1978. - Vol.4. - P.275-283.

174. Ghadirian, P. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview [Text] / P. Ghadirian, H.T. Lynch, D. Krewsky // *Cancer Detect. Prev.* - 2003. - Vol.27. - P.87-93.
175. Giner, M. In 1995 a correlation still exists between malnutrition and poor outcome in critically ill patients [Text] / M. Giner // *Nutrition.* - 1996. - Vol.12. - P.23-29.
176. Glycation, inflammation, and RAGE: a scaffold for the macrovascular complications of diabetes and beyond [Text] / S.F. Yan, R. Ramasamy, Y. Naka, A.M. Schmidt // *Circ. Res.* - 2003. - Vol. 93, N.12. - P. 1159–1169.
177. Glucometrics[®]-assessing the quality of inpatient glucose management [Text] / P.A.Goldberg, J.E. Bozzo, P.G. Thomas [et al.] // *Diabet. Technol. Ther.* - 2006. - Vol. 8. - P.560-569.
178. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations [Text] / K.J. Zerr, A.P. Furnary, G.L. Grunkermeyer [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* - 1997. - Vol. 63. - P.356-361.
179. Glucose measurement: confounding issues in setting targets for inpatient management [Text] / R. Dungan, J. Chapman, S.S. Braithwait, J. Buse // *Diabetes Care.* - 2007. - Vol.30. - P.403-409.
180. Glucose turnover and recycling in diabetes secondary to total pancreatectomy: effect of glucagon infusion [Text] / S. Vigili de Keutzenberg, L. Maifreni, G. Lisato [et al.] // *J. Clin Endocrinol. Metab.* - 1990. - Vol.70. - P.1023-1029.
181. Gullo, L. Diabetes and the risk of the pancreatic cancer [Text] / L. Gullo // *Ann. Oncol.* - 1999. - Vol.10, Suppl.4. - P.79 -81.
182. Gut-hormone profile in totally pancreatectomised patients [Text] / H.G. Dammann, H.S. Besterman, S.R. Bloom, H.W. Schreiber // *Gut.* - 1981. - Vol.22, N.2. - P.103-107.
183. Hanazaki, K. Artificial endocrine pancreas [Text] / K. Hanazaki, Y. Nose, F.C. Brunnicardi // *J. Am. Coll. Surg.* - 2001. - Vol.193. - P.310-322.
184. Hariharan, D. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world [Text] / D. Hariharan, A. Saied, H.M. Kocher // *HPB (Oxford).* - 2008. - Vol.10. - P.58 - 62.

185. Hart, P.A. Diabetes mellitus and pancreatic cancer: why the association matters? [Text] / P.A. Hart, S.T. Chari // *Pancreas*. - 2013. – Vol.42, N.8. - P.1207-1209.
186. Hay, L. Unrecognized hypo- and hyperglycemia in well-controlled patients with type 2 diabetes mellitus; results of continuous glucose monitoring [Text] / L. Hay, E. Wilmschurst, G. Fulcher // *Diabet. Technol. Ther.* - 2003. - Vol.5. - P.19-26.
187. Heidt, D.G. Total pancreatectomy: indications, operative technique, and postoperative sequelae [Text] / D.G. Heidt, C. Burant, D. Simeone // *J. Gastrointest. Surg.* - 2007. - Vol.11.- P.209-216.
188. Heilig, T. Surgical management of chronic pancreatitis and the role of the islet transplantation [Text] / T. Heilig // *Curr. Surg.* - 2003. - Vol.60. - P.463-469.
189. Hennig, R. One the role of the islets of Langergans in pancreatic cancer [Text] / R. Hennig, X.Z. Ding, T.E. Adrian // *Rev. Histol. Histopathol.* - 2004. - Vol.19. - P.999 - 1011.
190. Herman, M.A. Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony [Text] / M.A. Herman, B.B. Kahn // *J. Clin. Invest.* - 2006. - Vol.116. - P.1767 - 1775.
191. Heymsfield, S.B. Cardiac abnormalities in cachectic patients before and during nutritional repletion [Text] / S.B. Heymsfield // *Am. Heart. J.* - 1978. - Vol.95. - P.584-595.
192. High - dose insulin therapy attenuates systemic inflammatory response in coronary artery bypass grafting patients [Text] / T. Albacker, G. Carvalho, T. Schricker, K. Lachapelle // *Ann. Thorac. Surg.*- 2008.- Vol.86.- P.20-27.
193. Hirsch, I.B. Sliding scale insulin- time to stop sliding [Text] / I.B. Hirsch // *JAMA*. -2009. -Vol.301. - P. 213 - 214.
194. Histological typing of tumors of the exocrine pancreas [Text] / G. Kloppel, E. Solcia, D.S. Longnecker [et al.].- 2nd ed.- Berlin: Springer-Verlag, 1996.-61p.
195. Hyperglycemia: an independent marker of in- a hospital mortality in patients witch undiagnosed, diabetes [Text] / G.E. Umpierrez, S.D. Isaacs , N. Bazargan [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 2002.- Vol.87.- P.978-982.

196. Identical biological effects of pancreatic glucagon and purified moiety of canine gastric immunoreactive glucagons [Text] / K. Doi, M. Prentki, C. Yip [et al.] // J. Clin. Invest.- 1979.- Vol.63.- P.525-531.

197. Identification a lobe in the adult human pancreas rich in pancreatic polypeptide [Text] / F. Malaisse -Lagae, Y. Stefan, J. Cox [et al.] // Diabetologia.- 1979.- Vol.17.- P.361-365.

198. IDF Diabetes Atlas. – 7 ed. - Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. – 144p.

199. Ihse, I. Total pancreatectomy for cancer of the pancreas: is it appropriate? [Text] / I. Ihse, H. Anderson, S. Andren // World J. Surg.- 1996.- Vol.20.- P.288 - 293.

200. Immunohistochemical localization of metallothionein in chronic pancreatitis [Text] / H. Milnerowicz, M. Chmarek, J. Rabczynski, S. Milnerowicz // Pancreas. – 2004.- Vol.29, N.1.- P.28-32.

201. Impact of new-onset and long-term diabetes on clinical outcome of pancreatic cancer [Text] / D. Li, Y. Mao, P. Chang [et al.] // Am. J. Cancer Res.- 2015. - Vol.5, N.10. - P.3260-3269.

202. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit [Text] / P.A. Golberg, M.D. Siegel, R.S. Sherwin [et al.] // Diabetes Care.- 2004.- Vol. 27.- P.461-467.

203. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer [Text] / J. Perment, I. Ihse, L. Jorfeldt [et al.] // Br. J. Surg.- 1993.- Vol.80, N.8.- P.1047 - 1050.

204. Incidental pancreatic cysts clinic pathologic characteristics and comparison with symptomatic patients [Text] / C. Fernandez- del Castillo, J. Targarona, S.P. Thayer [et al.] // Arch. Surg.- 2003.- Vol.138.- P.427 -434.

205. Indications and early outcomes for total pancreatectomy at a high-volume pancreas center [Electronic resource] / M.S. Janot, O. Belyaev, S. Kersting [et al.] // HPB Surgery.- 2010.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2905914/>

206. Inhibition of exaggerated gastrointestinal glucagons responses in chronic pancreatitis by somatostatin [Text] / J.L. Botha, A.I. Vinik, P.T. Child, W.P. Jackson // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-1977.- Vol.45, N.6.- P.1265-1270.
207. Insulin and glucagon response in patients with chronic pancreatitis [Text] / A. Ohneda, Y. Kai, S. Ishii [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.*-1976.- Vol.120, N.3.- P.287-298.
208. Insulin secretion after pancreatoduodenectomy [Text] / M. Miyata, T. Tiakao, T. Uozumi [et al.] // *Ann. Surg.*- 1974.- Vol.179.- P.494 - 497.
209. Insulin secretion and action in patient with pancreatic cancer [Text] / E. Cersosimo, W.T. Peter, W.T. Pisters [et al.] // *Cancer.*- 1991.-Vol. 67.- P.486–493.
210. Insulin sensitivity, binding, and kinetics in pancreatogenic and type 1 diabetes [Text] / R. Nosadini, S. de Prato, A. Tiengo [et al.] // *Diabetes.*- 1982.- Vol.31.- P.326-355.
211. Insulin, synthesis, proinsulin and C- peptides [Text] / A. Kitabchi, W.C. Duckwerth, F.B. Stentz [et al.] // *Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus: theory and Practice* / eds. H. Rifkin, D. Porte. - 4th ed. - New York etc.: Elsevier, 1990. - P.71-87.
212. Insulintherapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: a randomized controlled clinical trial [Text] / M.T. Korytkowski, R.J. Salata, G.L. Koerbel [et al.] // *Diabetes Care.*- 2009.- Vol.32.- P.594-596.
213. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: meta-analysis including NICE-SUGAR study data [Text] / D.E. Griesdale, R.J. de Souza, R.M. van Dam [et al.] // *CMAJ.*- 2009.- Vol.180.- P.821-827.
214. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis [Text] / F.M. Brunkharst, C. Engel, F. Bloos [et al.] // *N. Engl. J. Med.*-2008.- Vol.358.- P.125-139.
215. Intensive insulin therapy in critically ill patients [Text] / G. Van den Berghe, P. Wouters, F. Weekers [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2001. – Vol.345, N.19. - P. 1359-1367.

216. Intensive insulin therapy in critically ill patients [Text] / L.C. Wang, S. Lei, Y.C. Wu [et al.] // *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* – 2006. – Vol.18, N.12.- P.748-750.
217. Intensive insulin therapy in the medical ICU [Text] / G. Van den Berghe, A. Wilmer, G. Hermans [et al.] // *N. England. J. Med.*- 2006.- Vol.354.- P.449-461.
218. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients [Text] / S. Finfer, D.R. Chittock, S.Y. Su [et al.] // *N. Engl. J. Med.*- 2009.- Vol.360, N.13.- P.1283-1297.
219. Intensive versus conventional therapy : a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients [Text] / Y.M. Arabi, O.C. Dabbagh, H.M. Tamim [et al.] // *Crit. Care Med.*-2008.- Vol.36.- P.3190-3197.
220. Inzucchi, S.E. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting [Text] / S.E. Inzucchi // *N. Engl. J. Med.* - 2006. - Vol.355.- P.1903-1911.
221. Inzucchi, S.E. Glucose control in the ICU- how tight is too tight? [Text] / S.E. Inzucchi, M.D. Siegel // *N. Engl. J. Med.*- 2009.- Vol.60.- P.1346 - 1349.
222. Is the still a role for total pancreatectomy? [Text] / M. Muller, H. Friess, J. Kleeff [et al.] // *Ann. Surg.*- 2007.- Vol.246.- P.966-974.
223. Is total pancreatectomy still responsibl treatment for chronic pancreatitis? [Text] / C. Gebhardt, F.P. Gall, E. Muhe, A. Lauterwald // *Langenbecks Arch. Chir.*- 1979.- Vol.350.- P.129-137.
224. Islet amyloid polypeptide and insulin expression are controlled differently in primary and transformed islet cells [Text] / O.D. Madsen, J.H. Nielsen, B. Michelsen [et al.] // *Mol. Enocrinol.*- 1991.- Vol.5.- P.143 -148.
225. Islet amyloid polypeptide in patients which pancreatic cancer and diabetes [Text] / J. Perment, J. Larsson, G.T. Westermarck [et al.] // *N. Engl. J. Med.*- 1994.- Vol.330.- P.313 - 318.
226. Islet amyloid polypeptide is not a statisfactory marker for detecting pancreatic cancer [Text] / S.T. Chari, G.G. Klee, L.J. Miller [et al.] // *Gastroenterol.*- 2001.- Vol.121.- P.640–645.

227. Islet autotransplant outcomes after total pancreatectomy: a contrast to islet allograft outcomes [Text] / D.E. Suther, A.C. Gruessner, A.M. Carlson [et al.] // *Transplantation*.- 2008.- Vol.86.- P.1799-1802.
228. Islet hormone secretion in pancreatic cancer patients and diabetes [Text] / J. Perment, J. Larsson, A.B. Fruin [et al.] // *Pancreas*.- 1997.- Vol.15.- P.60 - 68.
229. Kahl, S. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery [Text] / S. Kahl, P. Malfertheiner // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*- 2004.- Vol.18, N.5.- P.947-955.
230. Kannel, W.B. Diabetes and cardiovascular diseases: the Framingham Study [Text] / W.B. Kannel, D.L. Gee // *JAMA*.-1979.- Vol.241.- P.2035-2038.
231. Kausch, W. Das carcinoma der Papilla duodeni und seine radical Entfernung [Text] / W. Kausch // *Ber. Klin. Chir.*- 1912.- Vol.78.- P.439 - 486.
232. Kelly, J.L. Implementing an intravenous insulin protocol in your practice: practical advice to overcome clinical, administrative, and financial barriers [Text] / J.L. Kelly, I.B. Hirsch, A.P. Furnary // *Semin. Thorac. Surg.*- 2006.- Vol.18.- P.346-358.
233. Klover, P.J. Hepatocytes: critical for glucose homeostasis [Text] / P.J. Klover, R.A. Mooney // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*- 2004.- Vol.36.- P.753-758.
234. Kodama, T. Morfological behavior of carcinoma of the pancreas.2. Argyrophil cells and Langerhans islets in the carcinomatous tissues [Text] / T. Kodama, W. Mori // *Acta Pathol. Jpn.*- 1983.- Vol.33, N.3.- P.483 - 493.
235. Krinsley, J.S. Effect of intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients [Text] / J.S. Krinsley // *Mayo Clinic. Proc.*- 2004.- Vol.79.- P.992-1000.
236. Laakso, L. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes [Text] / L. Laakso, S. Lehto // *Diabet. Rev.*- 1997.- Vol.5.- P.294-315.
237. Le Borgne, J. Cystic tumors of the pancreas [Text] / J. Le Borgne // *Br. J. Surg.*- 1998.- Vol.85.- P.577 -579.
238. Limitation conventional methods of self-monitoring blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1

diabetes [Text] / E. Boland, T. Monsod, M. Delucia [et al.] // *Diabetes Care*.-2001.- Vol.24.- P.1858-1862.

239. Linde, J. Diabetes hypoglycemia in chronic pancreatitis [Text] / J. Linde, L.H. Nilsson, F.R. Barany // *Scand. J. Gastroenterol.*- 1977.- Vol.12, N.3.- P.369-373.

240. Long- term results of distal pancreatectomy for chronic pancreatitis in 90 patients [Text] / R.R. Hutchins, R.S. Hart, M. Pacifico [et al.] // *Ann. Surg.*- 2002.- Vol. 236, N.5.- 612-618.

241. Long-term follow-up results of surgery for chronic pancreatitis [Text] A. Olah, D. Kelemen, O.P. Horvath, T. Belagyi // *Hepatogastroenterol.*- 2004.- Vol.51, N.58.- P.1179-1182.

242. Long-term results after surgery for chronic pancreatitis [Text] / G.H. Sakorafes, M.B. Farnell, D.R. Farley [et al.] // *Int. J.Pancretol.*- 2000.- Vol.27, N.2.- P.131-142.

243. Long-term results after surgical management of chronic pancreatitis [Text] / L. Buchler, F. Schmidlin, M. de Perrot [et al.] // *Hepatogastroenterol.*- 1999.- Vol.46, N.27.- P.1986-1989.

244. Lowenfels, A.B. Epidemiologic and etiologic factors of pancreatic cancer [Text] / A.B. Lowenfels, P. Maisonneuve // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* - 2002.- Vol.16, N.1.- P.1-16.

245. Madro, A. The role of pancreatic stellate cells and cytokines in the development of chronic pancreatitis [Text] / A. Madro, K. Celiński, M. Słomka // *Med. Sci Monit.*- 2004.- Vol.10, N.7.- P.166-170.

246. Magee, M.F. Subcutaneous insulin therapy in the hospital setting: issues, concerns, and implementation [Text] / M.F. Magee, S. Clement // *Endocr. Pract.*- 2004.- Vol.10, Suppl. 2.- P.81-88.

247. Malmberg, K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus [Text] / K. Malmberg // *BMJ.*- 1997. - Vol.314. - P.1512 - 1515.

248. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine Society clinical guideline [Text] / G. Umpierrez., R. Hellman, M. Korytkowski [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabolism.-2012.- Vol.97.- P.16-38.

249. Management of hyperglycemia in the non-critical hospitalized patients with oral feeding / S. Jansen, V. Buonaiuto, I. Márquez-Gómez [et al.] // Rev. Clin. Esp.-2012.- Vol.212, N.2.- P.84-89.

250. Management of 100 consecutive cases of pancreatic serous cystadenoma: wait for symptoms and see at imagig or vice versa? [Text] / C. Bassi, R. Salvia, E. Molinari [et al.] // World. J. Surg.- 2003.- Vol.27.- P. 319-323.

251. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals [Text] / S. Clement, S.S. Braithwaite, M.F. Magee [et al.] // Diabetes Care.- 2004.- Vol.27.- P.553-591.

252. Martin, N.M. New trend in diabetes detection [Text] / N.M. Martin // Am. J. Nurs. - 1963.- Vol.63.- P.101-103.

253. Martin, R.F. Long-term results of pylorus-preserving pancreatectomy for chronic pancreatitis [Text] / R.F. Martin, R.L. Rossi, K.A. Leslie // Arch. Surg.- 1996.- Vol.131.- P.247-252.

254. Mastrototaro, J.J. The MiniMed continuous glucose monitoring system [Text] / J.J. Mastrototaro // Diabetes Technol. Ther. - 2000. – Vol. 2, Suppl.1.- S13-S18.

255. McCarty, M.F. Insulin secretion as a determinant of pancreatic cancer risk [Text] / M.F. McCarty // Med. Hypotheses.- 2001.- Vol.57, N.2.- P.146 - 150.

256. Metabolic and target organ outcomes after total pancreatectomy: Mayo Clinic experience and meta-analysis of the literature [Text] // A.K. Parsaik, M.H. Murad, A. Sathananthan [et al.] // Clin. Endocrin.- 2010.- Vol.73.- P.723-731.

257. Metabolic modulation by concomitant administration of insulin and glucagon in pancreatectomy patients [Text] / K. Tankjoh, R. Tomita, K. Mera, N. Hayashi // Hepatogastroenterol.- 2002.- Vol.49, N.44.- P.538-543.

258. Metchick, L.N. Inpatient management of diabetes mellitus [Text] / L.N. Metchick, W.A. Jr Petit, S.E. Inzucchi // Am. J. Med.- 2002.- Vol.113.- P. 317-323.

259. Metabolic consequences of (regional) total pancreatectomy [Text] / C.M. Dressler, J.G. Fortner, K. Mc Dermott, D.R. Bajorunas // *Ann. Surg.*- 1991.- Vol.214.- P.131-140.
260. Michaud, D.S. Epidemiology of pancreatic cancer [Text] / D.S. Michaud // *Minerva Chir.* - 2004- Vol.59, N.2.- P.99 - 111.
261. Nakao, A. Oncological problems in pancreatic cancer [Text] / A. Nakao // *Nagoya J. Med. Sci.*- 2000.- Vol.63, N.1-2. P.1-7.
262. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan [Text] / Y. Lyn, A. Tamakoshi, S. Matsuno [et al.] // *J. Gastroenterol.*- 2000.- Vol.35, N.2.- P.136-141.
263. Nazer, L.H. Insulin infusion protocols for critically ill patients: a highlight of differences and similarities [Text] / L.H. Nazer, S.L. Chow, E.S. Moghissi // *Endocr. Pract.*- 2007.-Vol.13, N.2. - P.137- 146.
264. Near- total pancreatectomy for chronic pancreatitis [Text] / F.E. Eckhauser, W.E. Strodel, J.A. Knol [et al.] // *Surgery.*- 1984.- Vol.96.- P.599 - 607.
265. New- onset diabetes and pancreatic cancer [Text] / S. Gupta, E. Vittinghoff, D. Bertenhall [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*- 2006.- Vol.4, N.11.- P.1366-1372.
266. New onset diabetes; a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer [Text] / R. Pannala, A. Basu, G.M. Petersen, S.T. Chari // *Lancet Oncol.*- 2009.- Vol.10, N.1.- P.88-95.
267. Nitrosylated proteins in monocytes as a new marker of oxidative-nitrosative stress in diabetic subjects with macroangiopathy [Text] / U. Julius, V.R. Drel, J. Grässler, I.G. Obrosova // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* - 2009. - Vol.117, N.2. - P.72–77.
268. Noy, A. Clinical review 63 diabetes and pancreatic cancer: clues to the early diagnosis of pancreatic malignancy [Text] / A. Noy, J.P. Bilezikian // *J. Clin. Endocrin. Metab.*- 1994.- Vol.79.- P.1223 -1226.

269. Ohtsuka, T. Gastrointestinal function and quality of life after pyloruspreserving pancreatoduodenectomy [Text] / T. Ohtsuka, M. Tanaka, K. Miyazaky // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.- 2006.- Vol.13.- P.218-224.

270. Ohtsuka, T. Salvage of right gastroepiploic artery graft before pancreatoduodenectomy / T. Ohtsuka, Y. Suematsu, H. Kubota // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.- 2001. – Vol.121, N.5.- P.1013-1014.

271. One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomy without mortality [Text] / J.L. Cameron, H.A. Pitt, C.J. Yeo [et al.] // Ann. Surg. -1993.- Vol.217.- P.430 - 438.

272. Otsuki, M. Otsuki Chronic pancreatitis. The problems of diagnostic criteria [Text] / M. Otsuki // Pancreatology.- 2004.- Vol 4, N.1.- P.28-41.

273. Outcome of lateral pancreaticojejunostomy in the management of chronic pancreatitis with nondilated pancreatic ducts [Text] / G.A. Rios, D.B. Adams, K.G. Yeoh [et al.] // J. Gastrointest. Surg. - 1998.- Vol.2, N.3- P.223-229.

274. Outcome of pancreatoduodenectomy with pylorus preservation or with antrectomy in the treatment of chronic pancreatitis [Text] / R.E. Jimenez, C. Fernandez-del Castillo, D.W. Rattner [et al.] // Ann. Surg.- 2000.- Vol.231, N.3.- P.293-300.

275. Outcomes following resections of pancreatic adenocarcinoma: 20-year experience at a single institution [Text] / J.F. Helm, A. Centeno, D. Coppola [et al.] // Cancer Control.- 2008.- Vol.15.- P.288 - 294.

276. Panaro, F. Total pancreatectomy for chronic pancreatitis: transplant options [Text] / F. Panaro, D. Ghinolfi // J. Am. Coll. Surg.- 2004.- Vol.199, N.3.- P.516.

277. Pancorbo-Hodalgo, P.L. Complications associated witch enteral nutrition by nasogastric tube in an internal medicine unit [Text] / P.L. Pancorbo-Hodalgo, F.P. Carcia- Fernandez, C. Ramirez-Perez // J. Clin. Nurs.- 2001.- Vol.10.- P.482-490.

278. Pancreas [Text] / W.E. Fisher, D.K. Andersen, R.H. Bell [et al.] // Schwartz's principles of surgery / ed. F.C. Brunnicardi.- 8th ed.- New York : McGraw-Hill, 2005.- P.1252-1254.

279. Pancreatoduodenectomy in the management of chronic pancreatitis [Text] / R.L. Rossi, J.W. Rotshild, J.L. Braasch [et al.] // Arch. Surg.- 1987.- Vol.122, N.4.- P.416-420.
280. Pancreatectomy with islet autotransplantation for the treatment of severe chronic pancreatitis: the first 40 patients at the Leicester General Hospital [Text] / H. Clayton, J. Davies, C. Pollard [et al.] // Transplantation.- 2003.- Vol.76.- P.92-98.
281. Pancreatic cancer cells selective stimulate islet beta cells to secrete amylin [Text] / X. Ding, P.R. Flatt, J. Perment, T.E. Adrian // Gastroenterol.- 1998.- Vol.114.- P.130 – 138.
282. Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism [Text] / J. Perment, I. Ihse, L. Jorfeldt [et al.] // Eur. J. Chir.- 1993.- Vol.159.- P.101-107.
283. Pancreatic carcinoma and diabetes mellitus [Text] / T. Krechler, J. Novotny, M. Zeman [et al.] // Cas. Lek. Cesk.- 2004.- Vol.143, N.2.- P.97-100.
284. Pancreatic carcinoma: differences between patients with or without diabetes mellitus [Text] / C.M. Girelli, G. Reguzzoni, E. Limodo [et al.] // Recenti Prog. Med.- 1995.- Vol.86, N.4.- P.143 - 146.
285. Pancreatic cyst 3 sm or smaller: how aggressive should treatment be? [Text] / D.V. Sahani, A. Saokar, P.F. Hahn [et al.] // Radiology.- 2006.- Vol.238, N.3.- P.912 -919.
286. Pancreatic Diabetes in a follow- up survey of chronic pancreatitis in Japan [Text] / T. Ito, M. Otsuki, T. Itoi [et al.] // J. Gastroenterol.- 2007.- Vol.42, N.4.- P.291-297.
287. Pancreatic glucagon secretion and exocrine function (BT-PABA-test) in chronic pancreatitis [Text] / U. Keller, E. Szollosy, L. Varga, K. Gyr // Dig. Dis. Sci.- 1984.- Vol.29.- P.853 - 867.
288. Pancreatic polypeptide administration reduces insulin requirements of artificial pancreas in pancreatectomized dogs [Text] / T. Koho, K. Hanazaki, K. Yazawa [et al.] // Artif. Organs.- 2005.- Vol.29.- P.83-87.
289. Pancreatic –polypeptide-rich regions in human pancreas [Text] / L. Orci, F. Malaisse - Lagae, D. Baetens, A. Perrelet // Lancet.- 1978.- Vol.2.- P.1200-1201.

290. Pancreatic resection with islet cell autotransplantat for the treatment of severe chronic pancreatitis [Text] / J.L. Argo, J.L. Contreras, M.M. Wesley, J.D. Christein // *Am. Surg.*- 2008.- Vol.74.- P.530-536.
291. Pancreaticojejunostomy in the treatment of chronic pancreatitis [Text] / P. Pessaux, O. Brehant, E. Lermite, N. Regenet // *Ann. Chir.*- 2003.- Vol.128, N.9.- P.610-615.
292. Pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis: long-term results in 105 patients [Text] / Gh. Sacorafas, M.B. Farnell, D.M. Nagorney [et al.] // *Arch. Surg.*- 2000.- Vol.135, N.5.- P.517-524.
293. Pancresticoduodenal resection: surgical experience and evaluation of risk factors in 103 patients [Text] / J.P. Lerut, P.R. Gianello, J.B. Otte, P.J. Kestens // *Ann. Surg.*- 1984.- Vol.199, N.4.- P.432-437.
294. Pathogenesis of pain in chronic pancreatitis: ongoing enigma [Text] / P.C. Bornman, I.N. Marks, A.W. Girdwood [et al.] // *World J. Surg.*- 2003.- Vol.27.- P.1175-1182.
295. Patient outcomes after total pancreatectomy: a single centre contemporary experience [Text] / J.A. Stauffer, J.H. Nguyen, M.G. Heckman [et al.] // *HPB.*- 2009.- Vol.11.- P.483-492.
296. Pederzoli Quality of life after total pancreatectomy. Ten –year experience [Text] / L. Landoni, R. Salvia, L. Festa [et al.] // *JOP. J. Pancreas (Online).*- 2004.- Vol.5, Suppl.5.- P.44.
297. Pennington, C.R. Disease and malnutrition in British hospitals [Text] / C.R. Pennington // *Proc. Nutr. Soc.*- 1997.- Vol.56.- P.393-407.
298. Pennington, C.R. Review article: artificial nutritional support for improved patient care [Text] / C.R. Pennington, J. Powell-Tuck, J. Shaffer // *Aliment. Pharmacol. Ther.*- 1995.- Vol.9, N.5.- P.471-481.
299. Peri-Operative mortality and long- term-survival after total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma population based perspective [Text] / H. Nathan, C.L. Wolfgang, B.H. Edil [et al.] // *J. Surg. Oncol.*-2009.- Vol.99.- P.87-92.

300. Perioperative mortality for pancreatectomy: a national perspective [Text] / J.T. Mc Phee, J. Hill, G.F. Whalen [et al.] // *Ann. Surg.*- 2007.- Vol.246.- P.246 -253.
301. Perment, J. Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism [Text] / J. Perment, I. Ihse, L. Jorfeldt // *Eur. J. Surg.*- 1993.- Vol.159.- P.101 - 107.
302. Perusicova, J. Diabetes mellitus in chronic pancreatitis [Text] / J. Perusicova // *Vnitr. Lek.*- 2004.- Vol.50, N.5.- P.375-358.
303. Physiological concentrations of insulin augment pancreatic cancer cell proliferation and glucose utilization by activating MAP kinase, P13 kinase, and enhancing GLUT-4 expression [Text] / X.Z. Ding, D.M. Fehsenfeld, L.O. Murphy [et al.] // *Pancreas.*- 2000.- Vol.21.- P.310-320.
304. Pour, P.M. Are the islet cells the gatekeepers of the pancreas? [Text] / P.M. Pour, J. Standop, S.K. Batra // *Pancreatology.*-2002.- Vol.2.- P.440- 448.
305. Pour, P.M. Stimulation of islet cell proliferation enhances pancreatic ductal carcinogenesis in the hamster model [Text] / P.M. Pour, K. Kazakoff // *Am. J. Pathol.*- 1996.- Vol.149.- P.1017 - 1025.
306. Priestley, J.T. Total Pancreatectomy for hyperinsulinism due to islet-cells adenoma follow-up report five and one –half years after operation including metabolic studies [Text] / J.T. Priestley, M. Comfort, R. Sprague // *Ann. Surg.*- 1949.- Vol.300.- P.211-217.
307. Puestow, C.B. Retrograde surgical drainage of pancreas for chronic relapsing pancreatitis [Text] / C.B. Puestow, W.J. Gillesby // *AMA Arch. Surg.*- 1958.- Vol.76, N.6.- P.898-907.
308. Quality of life after total pancreatectomy: is it really that bad on long-term follow-up? [Text] / B.J. Billings, J.D. Christein, W.S. Harmsen [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.*- 1995.- Vol.9, N.8.- P.1059-1067.
309. Radenmeeker, R.P. Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness [Text] / R.P. Radenmeeker, A.J. Scheen // *Diabetes Metab. Res. Rev.*- 2004.- Vol.2, N.3.- P.178-188.

310. Randomized study of basal insulin therapy in the patient management of patients with type 2 diabetes (Rabbit2 Trial) [Text] / G.E Umpierrez, D. Smiley, A. Zisman [et al.] // *Diabetes Care.*- 2007.- Vol.30.- P.2181-2186.

311. Rapid evolution from the first episode of acute pancreatitis to chronic pancreatitis in human subjects [Text] / E. Aoun, A. Slivka, D.J. Papachristou [et al.] // *JOP.*- 2007.- Vol.8, N.5.- P.573-578.

312. Reach, G. Continuous glucose monitoring: physiological and technological challenges [Text] / G. Reach, C. Choleau // *Curr. Diab. Rev.* - 2008. – Vol.4, N.3. - P.175-180.

313. Reduction of surgical mortality and morbidity in diabetic patients undergoing cardiac surgery with a combined intravenous and subcutaneous insulin glucose management strategy [Text] / L.R. Schmeltz, A.J. de Santis, V. Thiagarajan [et al.] // *Diabetes Care.*- 2007.- Vol.30.- P.823-828.

314. Reider, J. Practical implications of the revised guidelines for inpatient glycemic control [Text] / J. Reider, A. Donihi, M. Korytkowski // *Pol. Arch. Med. Wewn.*-2009.- Vol.119, N.12.- P.801-809.

315. Respons of gastric inhibitory polypeptide (GIP) to test meal in chronic pancreatitis- relationship to endocrine and exocrine insufficiency [Text] / R. Ebert, W. Creutsfeld, J.C. Brown [et al.] // *Diabetologia.*-1976.- Vol.12, N.6.- P.609-612.

316. Reversal of abnormal glucose metabolism after pancreatic resection by pancreatic polypeptide administration in man [Text] / N.E. Seymour, F.C. Brunnicardi, R.L. Chaiken [et al.] // *Surgery.*- 1988.- Vol.104.- P.119-129.

317. Reversal of abnormal glucose metabolism in chronic pancreatitis by administration of pancreatic polypeptide [Text] / Y.S. San, F.C. Brunnicardi, P. Druck [et al.] // *Am. J. Surg.*- 1986.- Vol.151.- P.130-140.

318. Ricordi, C. Automated islet isolation from human pancreas [Text] / C. Ricordi, P.E. Lacy, D.W. Scharp // *Diabetes.*- 1989.- Vol.38, Suppl.1.- P.140-142.

319. Ricordi, C. Automated method for isolation of human pancreatic islets [Text] / C. Ricordi, P.E. Lacy, E. Finke // *Diabetes.*- 1988.- Vol.37.- P.413-420.

320. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis [Text] / D. Malka, P. Hammel, A. Sauvanet [et al.] // *Gastroenterology*.- 2000.- Vol.119, N.5.- P.1324-1332.
321. Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy [Text] / Y.M. Yang, X.D. Tian, Y. Zhuang [et al.] // *World J. Gastroenterol*.- 2005.- Vol.11, N.16.- P.2456-2461.
322. Rockey, E.W. Total Pancreatectomy for carcinoma: case report [Text] / E.W. Rockey // *Ann. Surg*.- 1943.- Vol.118.- P.603-611.
323. Role of gluconeogenesis in epinephrine -stimulated hepatic glucose production in humans [Text] / L. Sacca, C. Vigorito, M. Cicala [et al.] // *Am. J. Physiol*.- 1983.- Vol.245.- E294-E302.
324. Rosetti, L. Glucose toxicity: the implications of hyperglycemia in the pathophysiology of diabetes mellitus [Text] / L. Rosetti // *Clin. Invest. Med*. - 1995.- Vol.18.- P.255-260.
325. Rossi, L.R. Pancreatic resection for chronic pancreatitis [Text] / L.R. Rossi // *Hepatogastroenterol*.- 1990.- Vol.37.-P.277-282.
326. Rubenstein, A.H. Clinical significance of circulating C-peptide in diabetes mellitus and hypoglycemic disorder [Text] / A.H. Rubenstein, H. Kuzuya, D.L. Horwils // *Arch. Intern. Med*. - 1977. – Vol.137. - P.625-627.
327. Schneider, M.B. Prevention of pancreatic cancer in hamsters by metformin [Text] / M.B. Schneider, H. Matsuzaki, J. Haorah // *Gasroenterl*.- 2001.- Vol.120.- P.1263 - 1270.
328. Seaquist, E.R. Effects of hemipancreatectomy on pancreatic alpha and beta cell function in healthy human donors [Text] / E.R. Seaquist, R.F. Robertson // *J. Clin. Invest*. -1992.- Vol.89, N.6.- P.1761-1766.
329. Selective loss of beta cell response to glucose in chronic pancreatitis [Text] / W.J. Kalk, A.I. Vinik, S. Bank [et al.] // *Horm. Metab. Res*.-1974.- Vol.6, N.2.- P.95-98.

330. Shapiro, A.M. Metabolic control after insulin independence in solitary islet transplantation for type 1 diabetes mellitus [Text] / A.M. Shapiro, J.R. Lakey, E.A. Ryan // *Diabetes*.- 2000.- Vol.49, Suppl.1.- P. 31.
331. Silverman, D.T. Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer [Text] / D.T. Silverman, M. Schiffman, J. Evergart // *Br. J. Cancer*.- 1999.- Vol.80, N.11.- P.1830 - 1837.
332. Skyler, J.S. Continuous glucose monitoring: an overview of its development [Text] / J.S. Skyler // *Diabetes Technol. Ther.* - 2009. – Vol.11, Suppl.1. - S5-S10.
333. Slezak, L.A. Pancreatic resection: effect of glucose metabolism [Text] / L.A. Slezak, D.K. Anderson // *World J. Surg.*- 2001.- Vol.25, N.4.- P.452-460.
334. Standards of medical care in diabetes-2008 [Text] / American Diabetes Association // *Diabetes Care*.- 2008.- Vol.31, Suppl. 1.- S.12-54.
335. Stasiewicz, J. Pancreatic and gastrointestinal hormones in chronic pancreatitis [Text] / J. Stasiewicz, M. Adler, A. Delcourt // *HepatoGastroenterol.*- 1980.- Vol.27.- P.152-160.
336. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man [Text] / J.L. Dupre, S.A. Rose, D. Watson, J.C. Brown // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 1973.- Vol.37, N.5.- P.826-828.
337. Studies of glucagon secretion in pancreatectomised patients [Text] / W.A. Muller, M.F. Brennan, M.H. Tan, T.T. Aoki // *Diabetes*.- 1974.- Vol.23, N.6.- P.512-516.
338. Studies on the release of pancreatic polypeptide and its relationship to pancreatic exocrine function [Text] / T.E. Adrian, H.S. Besterman, C.N. Mallinson [et al.] // *J. Endocrinol.* -1977.- Vol.75, N.3.- P.35-36.
339. Study of insulin secretion in chronic pancreatitis [Text] / J.P. Michel, L. Hessel, B. Laubie, R. Claude // *Sem. Hop.*- 1976.- Vol.52, N.44.- P.2535-2540.
340. Suda, K. Pancreatic fibrosis in patients with alcoholic dependence syndrome [Text] / K. Suda, J. Akai, T. Nakamura // *Arch. Pathol. Lab. Med.*- 1993.- Vol.117, N.10.- P.1013-1016.

341. Suda, K. Pathogenesis and progression of human pancreatic fibrosis [Text] / K. Suda // Med. Electron. Microscop. – 2000.- Vol.33, N.4.- P.200 -206.
342. Surgical management of chronic pancreatitis: duodenum preserving pancreatectomy [Text] / H.G. Beger, W. Schlossel, M. Siech, B. Poch // Adv. Surg.- 1999.- Vol.32.- P.87-104.
343. Takeda, Y. Effect of insulin and somatostatin on the growth and colony formation on two human pancreatic cells lines [Text] / Y. Takeda, M.J. Escibano // J. Cancer. Res. Clin. Oncol.- 1991.- Vol.117, N.5.- P.416- 420.
344. The accuracy of a continuous blood glucose monitor during surgery [Text] / T. Okabayashi, T. Yokoyama, T. Yatabe [et al.] // Aneath. Analg.- 2008.- Vol.106.- P.160-163.
345. The Clavien- Dindo classification of surgical complications five-year experience [Text] / P.A. Clavien, J. Barcun, M.L. de Oliveira [et al.] // Ann. Surg.- 2009.- Vol. 250, N.2.- P.187-196.
346. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // N. Engl. J. Med. - 1993. - Vol.329, N.14. - P. 977–986.
347. The endocrine pancreas in chronic pancreatitis. Immunocitochemical and ultrastructural studies [Text] / G. Kloppel, G. Commandeur, G. Bommer, P.H. Heitz // Virchows Arch. A Path. Anat. Histol.-1978.- Vol.377, N.2.- P.157-174.
348. The relationship of a glyceimic exposure (HbA1C) to the risk of development and progression of retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial [Text] // Diabetes.-1995.- Vol.44, N.8.- P.968-983.
349. The role of exocrine pancreas in stimulation of insulin secretion by intestinal hormone Insulin response to secretin and pancreozimin, and oral and intravenous glucose, in patients suffering from chronic insufficiency of the exocrine pancreas [Text] / S. Rapits, R.M. Rau, K.E. Schroder [et al.] // Diabetol.- 1971.- Vol.7, N.3.- P. 160-167.

350. The role of pancreaticoduodenectomy in treatment of severe chronic pancreatitis [Text] / S.M. Vickers, C. Chan, M.J. Heslin [et al.] // *Am. Surg.*- 1999.- Vol.65, N.12.- P.1108-1112.

351. The role of total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis [Text] / J. Blondett, A. Carlson, T. Kobayashi [et al.] // *Surg. Clin. North. Am.*-2007.- Vol.87.- P.1477-1501.

352. The Specificity of amylin for the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma [Text] / R.E. Brand, X.Z. Ding, C.M. Young, T.E. Adrian // *Int. J. Gastrointest. Cancer.*- 2002.- Vol.31.- P.123–128.

353. Thivolet, C. Glutamic acid decarboxilase (GAD) auto - antibodies are additional predictive markers of type 1 (insulin-depent) diabetes mellitus in high risk individuals [Text] / C. Thivolet, N. Tappaz, A. Durand // *Diabetologia.* - 1992. – Vol.35, N.1. - P.570-576.

354. Tight glucose control in the intensive care unit: are glucose meters up to the task? [Text] / M.G.Scott, D.E. Bruns, J.C. Boyd, D.B. Sacks // *Clin. Chem.*- 2009.- Vol.55, N.1.- P.18-20.

355. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events [Text] / H.L. Lazar, S.R. Chipkin, C.A. Fitzgerald [et al.] // *Circulation.*- 2004.- Vol.109.-P. 1497-1502.

356. Titgat, G.N.J. Chronic pancreatitis [Text] / G.N.J. Titgat, Bruno M.J.- London: Tines Mirror Intrnal. Publ. Ltd., 1996.-36 p.

357. Total pancreatectomy increases the metabolic response to glucagon in humans [Text] / D.R. Bajorunas, J.G. Fortner, J. Jaspan, R.S. Sherwin // *J. Clin. Endocrin. Metab.*- 1986.- Vol.63.- P.439-446.

358. Total pancreatectomy with and without islet cell transplantation for chronic pancreatitis: a series of 85 consecutive patients [Text] / G. Garcea, J. Weaver, J. Phillips [et al.] // *Pancreas.*- 2009.- Vol.38.- P.1-7.

359. Total pancreatectomy: a national stady [Text] / M.M. Murphy, W.J. KnausII, S.Ch. Ng [et al.] // *HPB.*- 2009.- Vol.11.- P.476-482.

360. Total pancreatectomy: indications, different timing, and perioperative and long- term outcomes [Text] / S. Crippa, D. Tamburrino, S. Pattelli [et al.] // *Surgery*.- 2011.- Vol.26.- P.79-86.
361. Traverse, L.W. Pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis [Text] / L.W. Traverse, R.A. Kozeak // *Ann. Surg.*- 1997.- Vol. 226.- P.429-438.
362. Umpierrez, G. Basal versus sliding-scale regular insulin in hospital patients with hyperglycemia during enteral nutrition therapy [Text] / G. Umpierrez // *Diabetes Care*.- 2009.- Vol.32.- P.751-753.
363. Umpierrez, G.E. Glycemic chaos (not glycemic control) still the rule for inpatient care: how do we stop the insanity? [Text] / G.E. Umpierrez, G. Maynard // *J. Hosp. Med.*- 2006.- Vol.1, N.3.-P.141-144.
364. Unger, R.H. Glucagon physiology and pathophysiology [Text] / R.H. Unger // *N. Engl. J. Med.*- 1971.- Vol.285.- P.443-449.
365. Valerio, A. Glucose metabolic alterations in isolated and perfused rat hepatocytos induced by pancreatic cancer conditioned medium: a low molecular weight factor possibly involved [Text] / A. Valerio, D. Basso, L. Brigato // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*- 1999.- Vol.257.- P. 622 - 628.
366. Van den Berghe, G. How does glucose control with insulin save lives in intensive care? [Text] / G. Van den Berghe // *J. Clin. Invest.* - 2004. – Vol.114, N.9. - P.1187-1195.
367. Van den Berghe, G. Insulin therapy for the critically ill patient [Text] / G. van den Berghe // *Clin. Cornerstone.* - 2003.- Vol. 5.- P. 56-63.
368. Wahl, H.G. How accurately do we measure blood glucose levels in intensive care unit (ICU) patients? [Text] / H.G. Wahl // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* - 2009. – Vol.23, N.4. - P.387-400.
369. Wajchenberg, B.L. B-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment [Text] / B.L. Wajchenberg // *Endocr. Reviews*.- 2007.- Vol.28, N.2.- P.187-218.

370. Warshaw, A.L. Conservation of pancreatic tissue by combined gastric, biliary, and pancreatic duct drainage for pain from chronic pancreatitis [Text] / A.L. Warshaw // *Am. J. Surg.*- 1985.- Vol.149, N.4.- P.563-569.

371. Wehler, M. Factors associated with healthy related quality of life in chronic pancreatitis [Text] / M. Wehler, R. Nichterlein, B. Fischer // *Am. J. Gastroenterol.*- 2004.- Vol.99, N.1.- P.138-146.

372. Weir, G.C. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes [Text] / G.C. Weir, S. Bonner -Weir // *Diab.*- 2004.- Vol.53, Suppl.3.- S.16-S.21.

373. Weir, G.C. Islet mass and function in diabetes and transplantation [Text] / G.C. Weir, S. Bonner - Weir, J.L. Leahy // *Diabetes.*- 1990.- Vol.39.- P.401-405.

374. Westermark, P. Amyloid fibrils in human insulinoma and islets of Langerhans of the diabetic cat are derived from a neuropeptide-like protein also present in normal islet cells [Text] / P. Westermark, C. Wernstedt, E. Wilander // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*- 1987.- Vol.84.- P.3881 - 3885.

375. Whipple, A. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater [Text] / A. Whipple, W. Parsons, C. Mullins // *Ann. Surg.* - 1935.- Vol.102.- P.763 -779.

376. Whirter, I.P. A comparison between oral and nasogastric supplements in malnourished patients [Text] / I.P. Whirter, C.R. Pennington // *Nutrition.* - 1996.- Vol.12.- P.502-506.

377. Wiener, R.S. Benefits and risk of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis [Text] / R.S. Wiener, D.C. Wiener, R.J. Larson // *JAMA.*- 2009.- Vol.300.- P.933-944.

378. Windsor, J.A. Risk factor for post operative pneumonia: the importance of protein depletion [Text] / J.A. Windsor, G.L. Hill // *Ann. Surg.*- 1988.- Vol.17.- P.181-185.

379. Wolff, H. Recent Findings following pancreas head resection for chronic pancreatitis [Text] / H. Wolff, H. Lippert // *Chronic Pancreatitis* / H.D. Beger, M. Buchler, H. Ditschneit, P. Malfertheiner.- Berlin-Heidelberg-New York, 1990.- P.496 - 501.

380. Yeo, C.J. Management of complications following pancreaticoduodenectomy [Text] / C.J. Yeo // Surg. Clin. N. Am. - 1995. – Vol.75, N.5. - P.913 - 924.

381. Yeo, C.J. Improving results of pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer [Text] / C.J. Yeo, J.L. Cameron // World J. Surg.- 1999.- Vol.23, N.9.- P.907 - 912.

382. Zamboni, G. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors [Text] / G. Zamboni, A. Scarpa, G. Bogina // Am. J. Surg. Pathol.- 1999.- Vol.23.- P.410-422.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Оценка ранних послеоперационных осложнений после проксимальных и дистальных резекций ПЖ проводилась с позиций классификации Dindo-Clavien (1992).

Классификация осложнений по Clavien-Dindo

Таблица 1.1

0	1	2	3	4	5	6
осложнений не было	I степень	II степень	III а степень	III б степень	IV а степень	IV б степень

Оценка осложнений после проксимальных и дистальных резекций ПЖ проводилась с позиций классификации Clavien - Dindo.

I степень - любые отклонения от нормы в послеоперационном периоде, которые не требуют хирургического, эндоскопического и радиологического вмешательства. Проводилась только консервативная терапия - противорвотные средства, жаропонижающие, анальгезирующие и мочегонные средства, введение электролитов, физиотерапия, а также лечение раневой инфекции, развившейся в стационаре.

II степень - осложнения, требующие расширения объёма медикаментозной терапии помимо средств, указанных при осложнениях I степени, а также переливание крови и парентерального питания.

III степень – осложнения, требующие оперативного, эндоскопического или радиологического вмешательства. Они подразделяются:

III а - вмешательства, выполняемые без общей анестезии

III б - вмешательства, выполняемые под общей анестезией

IV степень - опасные для жизни осложнения, требующие пребывания пациента в отделении интенсивной терапии. Они подразделяются:

IV а- недостаточность функции 1 органа, включая диализ;

IV б- полиорганная недостаточность

V- летальный исход

Гнойные осложнения

0 - не было

1 - осложнения негнойного характера

2 - осложнения гнойного характера

ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХП/ППДР

Норма/норма

Таблица 1.2

группа	№ больные	1	2	3а	3б	4а	4б	0	1	2	№ уточнение диагноза осложнений
Норма/норма	1.							0			0
	2.			+					+		1, 24
	3		+						+		3
	4.			+					+		3, 24,9
	5.							0			0
	6.			+					+		8,9
	7.	+							+		4
	8.	+							+		4
	9.				+				+	+	3,7,14,13,15.
	10.							0			0
	11.							0			0

	12		+						+		1,18
	13		+						+		2
	14.				+				+		10,25
	15.			+						+	12
	16		+						+		1
	17							0			0
	18			+					+	+	5,12
	19							0			0
	20							0			0
	21							0			0
	22			+					+	+	16,5,17
	23		+						+		1,9,4
	24.				+				+	+	9,4,23
	25.		+						+		4,18
	26.							0			0
	27							0			0
	28.							0			0
	29							0			0
	30							0			0
	31							0			0
	32							0			0
	33							0			0

Нет данных 8 пациентов (25 из 33) по причине их отсутствия в архиве при повторной обработке данных - при исследовании осложнений после резекций ПЖ

Отсутствуют данные 1 пациента

СД/СД

Таблица 1.5

группа	№ больные	1	2	3 а	3 б	4а	4 б	0	1	2	№ Уточнение Диагноза Осложнений
СД/СД	1				+				+	+	15,1,16
	2			+					+	+	20,9
	3			+					+	+	20,8,4,16,18
	4			+					+	+	9,20
	5				+				+	+	9,6,16,23,28
	6.		+						+		31,9
	7			+						+	9,12
	8.		+						+	+	1,11,10
	9		+						+		4,18,9
	10							0			0
	11			+					+	+	20,8,
	12							0			0
	13.		+								9,1,4
	14.			+					+	+	14,1,20
	15	+							+		1
	16				+				+		27
	17	+							+		18,3
	18										
	19										

В таблице отсутствуют данные 2 пациентов

Всего в таблицах ХП/ППДР отсутствуют архивные данные 6 пациентов.

ТАБЛИЦА ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХП/ ДР ПЖ

Норма/норма

Таблица 1.6

группа	№ больные	1	2	3a	3b	4a	4b	0	1	2	№ Уточнение диагноза осложнений
Норма/норма	1		+						+		1,9
	2			+					+	+	21,9
	3							0			0
	4				+				+	+	8,3,12
	5				+				+	+	20,4
	6				+				+	+	3,12,9
	7	+							+		4
	8							0			0
	9			+					+	+	20
	10			+					+	+	3,30,24,15
	11							0			0
	12			+					+	+	3,7,8
	13							0			0
	14							0			0
	15							0			0
	16	+							+		3
	17							0			0

Норма/НТГ

Таблица 1.7

Группа Норма/НТГ	№ больные	1	2	3a	3b	4a	4b	0	1	2	№ уточнение диагноза осложнений
	1		+						+		9,19,22
	2		+						+	+	9,20,3
	3	+							+		9,18,3,
	4	+							+		4,9
	5	+							+		18,4,9
	6				+				+	+	25,5,9

Норма/СД

Таблица 1.8

Группа Норма/СД	№ больные	1	2	3a	3b	4a	4b	0	1	2	№ Уточнение диагноза осложнений
	1				+				+		4,9,25
	2	+							+		9
	3		+						+	+	3,33,15,34
	4			+					+	+	9,3,12,20
	5				+				+	+	9,3,12,
	6			+					+		3,35,9
	7	+							+		9,3,
	8			+					+	+	20,9,3
	9	+							+		9,3,16,
	10	+							+		21,94,16
	11				+				+	+	20,12,4,9
	12	+							+		4,9,19

	13	+							+		3,9
	14			+					+	+	9,3,18,8

СД/СД

Таблица 1.9

	№ больные	1	2	3a	3b	4a	4b	0	1	2	№ Уточнение диагноза осложнений
	1	+							+		3
	2	+							+		9
	3		+						+	+	3,7,31,33
	4	+							+		3,9,18,
	5	+							+		3,9
	6			+					+	+	9,12,34,33
	7		+						+		9,3,27
	8			+					+	+	17,36,20
	9				+				+	+	16,3,9,
	10	+							+		4,18,
	11				+				+	+	3,9,16,12
	12		+						+		4,9,7
	13	+							+	+	3,9,18,7,8
	14	+							+		3,9

*ТАБЛИЦА ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ В ГРУППЕ:
МУЦИНОЗНЫЕ И СЕРОЗНЫЕ ЦИСТАДЕНОМЫ/ ДР*

Норма/норма

Таблица 1.10

Группа	№ больные	1	2	3a	3b	4a	4b	0	1	2	№ Уточнение Диагноза осложнений
Норма	1	+							+		18,9,3,19
/норма	2	+							+		3,9,18,19
	3	+							+		3,9,18,19
	4			+					+		19,3,18,19,4
	5	+							+		3,9
	6	+							+		4,18
	7	+							+		3,9
	8	+							+		3
	9	+							+		3
	10	+							+		3,21,19
	11	+							+		9,21,4
	12	+							+		18,3,

Норма/ НТГ

Таблица 1.11

Группа	№ больные	1	2	3a	3 b	4a	4 b	0	1	2	№ Уточнение Диагноза осложнений
Норма/НТГ	1	+							+		4,21
	2	+							+		4
	3			+					+	+	21,22,5

	4	+							+		4,9,18
	5	+							+		3,9
	6	+							+		4,9,18

Норма/СД

Таблица 1.12

Группа Норма/ СД	№ больные	1	2	3a	3b	4a	4b	0	1	2	№ Уточнение Диагноза осложнений
	1	+							+	+	37,4
	2			+					+	+	4,22,9,12
	3			+					+	+	37,18,9,20
	4			+					+	+	3,9,18
	5			+					+	+	9,20,4
	6			+					+	+	3,20,21
	7			+					+	+	4,9,12

СД/СД

Таблица 1.13

Группа СД/СД	№ больные	1	2	3a	3b	4a	4b	0	1	2	№ Уточнение Диагноза осложнений
	1			+					+	+	9,20
	2		+						+	+	22,39
	3				+				+	+	6,16,9,12,18,24
	4			+					+	+	4,9,37,6
	5					+			+		3,9,40
	6			+					+	+	34,28
	7			+					+	+	12,9,3

ТАБЛИЦА ОСЛОЖНЕНИЙ В ГРУППЕ: РАК ПЖ/ ДР

Норма/норма

Таблица 1.14

Группа Норма/ норма	№ больные	1	2	3a	3b	4a	4b	0	1 Без гноя	2 гноя	№ Уточнение диагноза осложнений
	1			+					+		18,3,9,37,19,41
	2	+							+		3,9
	3		+						+		3,9,10
	4			+					+	+	3,9,12
	5			+					+	+	9,4,20,12
	6		+						+		3,9,22
	7		+						+		3,9,31
	8			+					+	+	3,9,12,20,21,22,41,50 ,52,38

Норма/НТГ

Таблица 1.15

Группа Норма/ НТГ	№ больные	1	2	3a	3 b	4a	4 b	0	1	2	№ Уточнение Диагноза осложнений
	1			+					+	+	41,3,9,20
	2			+					+	+	3,9,28,42
	3			+					+		3,9,41,21,51

Норма/СД

Таблица 1.16

Группа Норма/ СД	№ больные	1	2	3a	3b	4a	4b	0	1	2	№ Уточнение Диагноза осложнений
	1			+					+		41,4,9
	2			+					+	+	3,9,28,42,4, 5, 41
	3			+					+		4,9,41,18,37
	4			+					+		41,3,9,37
	5		+						+		3,9,18,4,7
	6			+					+		41,1,4 ,13
	7		+						+		9,4, 43
	8		+						+		13,7,4,9
	9			+					+	+	4,9,8,41,29, 20,
	10			+					+	+	3,9,41,18,38
	11			+					+	+	3,9,18,38,15

СД/СД

Таблица 1.17

Группа СД/СД	№ больные	1	2	3a	3b	4a	4b	0	1	2	№ Уточнение Диагноза осложнений
	1			+					+	+	3,9,18,15
	2				+				+	+	16,16,25,30
	3	+							+		4,9
	4			+					+		3,9,41,
	5			+					+	+	3,9,20,
	6	+							+		3,9,37

	7				+				+	+	10,9,18,41,4,20,51, 53
	8			+					+		41,3,9,51
	9			+						+	3,9,41,12
	10	+							+		3,9

ТАБЛИЦА ОСЛОЖНЕНИЙ В ГРУППЕ: РАК ПЖ/ ППДР

Норма/ норма

Таблица 1.18

Группа Норма/норма	№ больные	1	2	3a	3b	4a	4b	0	1	2 Гной	№ Уточнение Диагноза осложнений
	1			+					+	+	17,3,9,18,38, 36
	2	+							+		3,9
	3			+					+	+	3,9,18,34,42
	4		+						+		1,3,9,18,44,
	5			+					+	+	3,9,19,41,20
	6		+						+		3,9,18
	7			+					+		3,9,24,31
	8				+				+		1,3,9,25,40
	9		+						+		3,9,18
	10		+						+		4,9,18
	11							0			0
	12		+						+		3,9,45
	13			+					+	+	36,3,9,31
	14	+							+		4,9,18
	15	+							+		3,9

	16	+							+		3,9
	17		+						+		37,3,9
	18			+					+		3,9,44,41
	19			+					+	+	3,9,18,20,41, 33
	20			+					+	+	23,25,20

НГН/ НТГ

Таблица 1.19

группа	№ больные	1	2	3a	3b	4a	4b	0	1	2 гной	№ Уточнение Диагноза осложнений
НГН/ НТГ	1	+							+		4,18,9,
	2	+							+		3,9
	3			+					+	+	20,3,9,34,42
	4			+					+	+	3,9,18,38,4,30
	5	+							+		3,9
	6			+					+	+	37,,7,35,,36,9
	7	+							+		3,9
	8	+							+		3,9
	9	+							+		3,9

Норма/СД

Таблица 1.20

группа	№ больные	1	2	3a	3 b	4a	4b	0	1	2	№ Уточнение Диагноза осложнений
	1	+							+		1,4,9
	2				+				+	+	3,9,25,20

	3	+							+		3,9
	4			+					+		4,9,41

СД/СД

Таблица 1.21

группа	№ больные	1	2	3a	3b	4a	4b	0	1	2	№ Уточнение Диагноза осложнений
	1				+				+		1,11,46,27,16,4
	2	+						+			3,9,18
	3			+					+	+	3,1,9,40,5,,36
	4	+						+			3,9,2
	5	+						+			3,9,18
	6,	+						+			1,4,9
	7		+					+			1,4,9,18
	8				+				+	+	1,4,9,11,33,34
	9		+					+			3,9,18,37
	10		+					+			1,3,9,18
	11		+					+			1,3,9
	12		+					+			1,3,9,18
	13	+						+			1,3,9,18
	14		+					+			1,2,4,9,
	15		+					+			4,9,18
	16		+						+		44
	17			+						+	33,37,38,44
	18		+					+			1,3,9,18
	19			+					+	+	1,4,9,33,37,38

ТАБЛИЦА ОСЛОЖНЕНИЙ: РАК ПЖ/ ГПДР

Норма/норма

Таблица 1.22

группа	№ больные	1	2	3a	3b	4a	4b	0	1	2	№ Уточнение Диагноза осложнений
	1		+						+		3,9,1,2
	2		+						+		3,9,18,2
	3		+						+	+	33,3,9,18
	4	+							+		3,9,18
	5	+							+		3,9
	6		+						+		2,3,9
	7		+						+		4,9,37
	8					+			+	+	6,3,9,18,1
	9.		+						+		3,9
	10		+						+		3,9,11
	11	+							+		3,9
	12	+							+		3,9,18
	13			+					+	+	36,20,33,28,4,41
	14			+					+		41,3,9,8
	15				+				+	+	25,38
	16	+							+		3,9
	17			+					+	+	9,38,52,3,
	18				+				+	+	6,4,41,38,10
	19			+					+	+	9, 20
	20				+				+	+	9,20
	21					+			+	+	9,16,20,23,15,
	22			+					+	+	3,9,15,41
	23			+					+	+	3,9,38,30

	24										
	25										
	26										
	27										
	28										
	29										
	30										
	31										
	32										

Нет данных 9 пациентов

Норма/НТГ

Таблица 1.23

	1										
	2										
	3										
	4										
	5										
	6										
	7										

Нет данных 7 пациентов

Норма/СД

Таблица 1.24

группа	№ больные	1	2	3a	3b	4a	4b	0	1	2	№ Уточнение Диагноза осложнений
	1			+					+	+	36,3,9,12,11
	2	+							+		3,9,11

Нет данных 4 пациентов

Нет архивных данных всего у 21 пациента в группе РАК ПЖ/ ГПДР.

ТАБЛИЦА ОСЛОЖНЕНИЙ: РАК БСДК / ППДР

Норма/норма

Таблица 1.26

группа	№	1	2	3a	3b	4a	4b	0	1	2	№ Уточнения диагноза осложнений
	1			+					+	+	37,41,3,9,11,2,42
	2				+				+	+	25,9,4,11,18,15,36,6
	3	+							+	+	3,9,15
	4			+					+		3,9,8,
	5			+					+	+	33,34,42
	6	+							+		1,3,9
	7	+							+		1,3,9
	8			+					+		2,41
	9	+							+		3,18,9
	10			+					+	+	36,20,4,2
	11	+							+		3,9,18
	12			+					+		2,3,41
	13	+							+		3,18
	14			+					+	+	36,1,20
	15		+						+		2,11,9
	16			+					+	+	41,36
	17	+							+		1,4,9,
	18			+					+		3,9,41
	19							0			0
	20		+						+	+	1,20,17,40

	21			+					+		4,41,9
	22	+							+		3,9
	23				+				+	+	30,36,16,1
	24	+							+		1,9
	25			+					+	+	9,38,30
	26			+					+	+	3,9,38,52
	27				+				+		40
	28				+				+		1,4,18,9,
	29		+						+		1,4
	30		+						+		1,9
	31		+						+		1,9

НГН/НГН

Таблица 1.27

группа	№	1	2	3a	3b	4a	4b	0	1	2	№ Уточнение Диагноза осложнений
	1				+				+	+	36,16,20
	2	+							+		7,9
	3							0			0
	4							0			0

Примечание: при подсчёте осложнений группа НГН/НГН Рак ПЖ/ГПДР объединена с группой В, то есть таблица 3.27 объединена с таблицей 3.28 норма/ НТГ под названием «группа В» Рак ПЖ/ГПДР

Норма/ НТГ

Таблица 1.28

группа	№	1	2	3a	3 b	4a	4 b	0	1	2	№ Уточнение Диагноза осложнений
	1,			+					+		1,49
	2	+							+		3,9
	3			+					+		7,8,41
	4			+					+		1,24

Норма/СД

Таблица 1.29

группа	№	1	2	3a	3b	4a	4b	0	1	2	№ Уточнение Диагноза осложнений
	1		+						+		3,35,2
	2				+				+	+	36,2,38,12,50
	3	+							+		3,9
	4	+							+		3,9,
	5			+					+	+	20,36,3,9,18
	6	+							+		1,9
	7			+					+	+	36,30,4,9,18,34

СД/СД

Таблица 1.30

Группа	№	1	2	3a	3b	4a	4b	0	1	2	№ Уточнение Диагноза осложнений
	1		+						+		3,9.44
	2		+						+		2,27,8,3,

	3			+					+		2,24,3
	4	+							+		3,9,18
	5			+					+	+	36,4,9,8,41,47
	6			+					+	+	1,22,36,41
	7		+						+	+	17,20,36
	8			+					+	+	20,9,41
	9			+					+	+	3,9,20,47,48
	10			+					+	+	41,12,3,9,48