

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ХИРУРГИИ ИМ.А.В. ВИШНЕВСКОГО» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Дугарова Римма Сангаевна

Тактика хирургического лечения больных органическим гиперинсулинизмом
опухолевого генеза

14.01.17 – Хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Берелавичус С. В.

Москва – 2019

Работа выполнена на базе отделения абдоминальной хирургии №1
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Берелавичус Станислав Валерьевич

Официальные оппоненты:

Горский Виктор Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Егоров Алексей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий онкологическим хирургическим отделением Клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко Университетской клинической больницы № 1 Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Защита состоится «___» _____ 2019 г. в __:__ часов на заседании диссертационного совета Д 208.124.01 при ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России и на сайте www.vishnevskogo.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета:

доктор медицинских наук

Сапелкин Сергей Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Синдром органического гиперинсулинизма (ОГ) обусловлен абсолютным избытком инсулина и, связанной с этим гипогликемией. Встречаемость ОГ составляет не более 4 случаев на 1 млн. населения в год (Дедов И.И., 2014; Jensen R.T., 2012; Kulke M.H., 2015). Несмотря на это, социальная значимость заболевания высока, что обусловлено преимущественным поражением лиц трудоспособного возраста и тяжелым инвалидизирующим течением.

Основной причиной синдрома ОГ является инсулинпродуцирующая нейроэндокринная опухоль – инсулинома. Среди нейроэндокринных опухолей (НЭО) поджелудочной железы (ПЖ) инсулиномы встречаются приблизительно в 75% случаев, составляя до 1-6 случаев на 1 миллион населения в год (Кузин Н.М., Егоров А.В., 2001; Klimstra D., 2010).

В большинстве случаев инсулиномы – это солитарные образования, размер которых не превышает 1-2 см, однако около 15% опухолей бывают множественными (Gant C.S., 2005; Nikfarjam M., 2008). В 5-10% ОГ является проявлением синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН-1) (Lairmore T.C., 2004).

Клиническая картина ОГ характеризуется адренергическими (слабость, потливость, тремор, тахикардия и т.п.) и нейрогликопеническими (когнитивные нарушения, нарушения речи, потеря сознания и т.п.) симптомами. Наличие многообразия клинических проявлений и недостаточная осведомленность врачей первичного звена о гипогликемических состояниях часто приводит к тому, что вследствие диагностических ошибок больные с ОГ длительно и безуспешно лечатся с ошибочными диагнозами у неврологов, психиатров, реже терапевтов. Например, эпилепсия диагностируется у 75% больных с ОГ, опухоль головного мозга – в 15%, вегетососудистая дистония – в 11%, диэнцефальный синдром – 9%, неврозы, неврастения - 3% (Dizon A.M., 1999).

В течение года после манифестации клинических проявлений ОГ обнаруживают лишь у 35-40 % пациентов, а в среднем процесс диагностики занимает 3-4 года (Дедов И.И., 2014; Черноусов А.Ф., 2013; Nikfarjam M., 2008). По данным ведущих клиник США среднее время от возникновения симптомов до постановки правильного диагноза составляет 18 месяцев (Placzkowski K.A., 2009; Service F.J., 1991).

В связи с малыми размерами инсулином определение их точного расположения в ПЖ на дооперационном этапе, даже в специализированных клиниках, редко превышает 85%. Данное обстоятельство иногда служит причиной «слепых» резекций поджелудочной железы при ОГ, при которых опухоль может быть не удалена (Hirshberg B., 2002; Abboud B., 2008; Goh B.K., 2009; Placzkowski K.A., 2009). Поэтому дооперационная топическая диагностика является очень важным этапом для определения адекватного объема хирургического вмешательства, а, следовательно, улучшает результаты лечения и прогноз течения заболевания.

Верифицированный диагноз инсулиномы является абсолютным показанием к хирургическому лечению. Современная доктрина хирургического лечения инсулиномы заключается в стремлении к минимальной инвазивности и органосохранности. Данное положение признается абсолютным большинством авторов и изложено в международных клинических рекомендациях (Janson E.T., 2014; Jensen R.T., 2012; Kulke M.H., 2015).

Предпочтение должно быть отдано лапароскопическому или робот-ассистированному способу выполнения операции. Предпосылками для этого служат отсутствие перифокальной воспалительной и опухолевой инфильтрации, возможность отказаться от лимфаденэктомии, что существенно облегчает выполнение операции.

Независимо от оперативного доступа и максимального стремления к минимизации травмы поджелудочной железы, риск развития

послеоперационного панкреатита и специфических осложнений (панкреатического свища, аррозионного кровотечения) у данной категории пациентов чрезвычайно высок. Связано это с тем, что инсулиномы, как правило, не приводят к панкреатической гипертензии и склерозированию паренхимы ПЖ, в результате внешнесекреторная активность ПЖ остается высокой.

Для лечения ОГ у пациентов, имеющих высокие риски развития тяжелых послеоперационных осложнений, либо с противопоказаниями в связи с тяжелой сопутствующей патологией, стали внедряться минимально инвазивные технологии, такие как термическая и химическая деструкция опухоли. В настоящее время нет рандомизированных контролируемых исследований, отражающих преимущества и недостатки указанных методик.

В связи с редкостью заболевания большинство литературных источников представлено ретроспективным описанием ограниченных серий клинических наблюдений. Данное обстоятельство ограничивает возможность создания клинических рекомендаций, основанных на убедительной доказательной базе. На сегодняшний день не существует общепринятой тактики лечения данной категории больных.

Цель исследования:

улучшение результатов хирургического лечения больных органическим гиперинсулинизмом опухолевого генеза.

Задачи:

- 1) разработать протокол дооперационной и послеоперационной диагностики органического гиперинсулинизма опухолевого генеза;
- 2) определить показания и противопоказания для современных способов и объемов хирургического лечения органического гиперинсулинизма опухолевого генеза;

- 3) провести стандартизированную оценку отдаленных результатов хирургического лечения больных органическим гиперинсулинизмом опухолевого генеза.

Научная новизна.

Впервые:

- разработана научно-обоснованная концепция периоперационного ведения пациентов с органическим гиперинсулинизмом опухолевого генеза;
- проведена стандартизированная оценка отдаленных результатов хирургического лечения больных органическим гиперинсулинизмом опухолевого генеза;
- изучено влияние послеоперационного панкреатита на отдаленные результаты лечения больных органическим гиперинсулинизмом опухолевого генеза.

Практическая значимость.

На основании проведенных исследований разработан протокол топической диагностики с последующим выбором тактики хирургического лечения. Проанализированы послеоперационные осложнения и их влияние на качество жизни в отдаленном периоде. Статистически доказана корреляция между расстоянием от опухоли до панкреатического протока (ПП) и частотой развития послеоперационных осложнений.

Положения, выносимые на защиту:

- 1) трансабдоминальное ультразвуковое исследование является лишь скрининговым методом при подозрении на поражение поджелудочной железы;
- 2) наличие опухоли должно быть подтверждено не менее чем 2 методами визуализационных исследований, а именно МСКТ или МРТ и эндоУЗИ;

- 3) функциональная диагностика (артериально–стимулированный забор крови) является обязательным компонентом обследования;
- 4) при отрицательном результате всех методов анатомической диагностики и положительном результате функциональной диагностики необходимо исключить наличие незидиобластоза;
- 5) интраоперационное УЗИ и срочное гистологическое исследование строго обязательно;
- 6) инсулинпродуцирующие опухоли, расположенные преимущественно экстраорганно, на расстоянии > 3 мм от панкреатического протока, размерами менее 2 см, подлежат энуклеации;
- 7) расстояние менее 3 мм между опухолью и панкреатическим протоком повышает риск возникновения наружных панкреатических свищей;
- 8) послеоперационный панкреатит в раннем послеоперационном периоде не влияет на развитие экскреторной и внешнесекреторной недостаточности в отдаленном периоде;
- 9) оперативное лечение эффективно для больных ОГ и повышает качество жизни больных.

Апробация результатов исследования.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на следующих конгрессах и съездах:

- 1) 1-й Национальный хирургический конгресс РФ, 4-7 апреля 2017 г., г. Москва;
- 2) Научно-практическая конференция «Методы локальной деструкции опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны на современном этапе», 9 октября 2017 г., г. Москва;

- 3) XXIV Международный конгресс ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, 19-22 сентября 2017 г., г. Санкт-Петербург;
- 4) 1-й съезд хирургов Центрального федерального округа России, 27-28 сентября 2017 г., г. Рязань;
- 5) III конференция молодых ученых, посвященная памяти академика А.Ф. Цыба «Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии», 1 декабря 2017 г., г. Обнинск;
- 6) XVIII международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы диагностической, интервенционной радиологии (рентгенхирургии) и хирургических технологий», 28-29 июня 2018 г., Республика Северная Осетия - Алания;
- 7) Юбилейная научно-практическая конференция с международным участием «Инновационные технологии и мультидисциплинарные подходы в диагностике и лечении социально-значимых заболеваний», 17-20 октября 2018 г., г. Санкт-Петербург;
- 8) XXXXI итоговая научная конференция общества молодых ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова 3 апреля 2019 г., г. Москва.

Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии с участием сотрудников отдела абдоминальной хирургии, отдела лучевой диагностики и эндоскопического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России 29 января 2019 года, протокол заседания проблемной комиссии по хирургии органов брюшной полости № 1.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Основу работы составило ретроспективное и проспективное исследование с анализом ранних и отдаленных результатов лечения 64 больных ОГ опухолевого генеза. Эти пациенты находились на стационарном лечении и под амбулаторным наблюдением в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» в период с 2010 по 2017 г. Исследование проводилось в 2 этапа:

1 этап – сбор предоперационных данных для верификации диагноза с оценкой чувствительности методов топической диагностики. Анализ результатов оперативного лечения ОГ опухолевого генеза традиционным (Тр), робот-ассистированным (РА) и лапароскопически-ассистированным (ЛА) способами в зависимости от локализации инсулиномы. Анализ результатов органосберегающих операции по сравнению с резекционными вмешательствами.

2 этап – через полгода после оперативного лечения проведена оценка отдаленных результатов с помощью опросников качества жизни SF-36, версии 2 и гастроэнтерологического опросника GSRS.

1 этап

Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали женщины – 45 (70,3%), мужчин было 19 (29,7%). Возраст больных на момент установления диагноза варьировал от 18 до 68 лет, в среднем составил $46,1 \pm 12,9$.

Наблюдались у неврологов и психиатров по месту жительства 31 пациент (48%). Среднее время верификации этиологии гипогликемического состояния 4 года (36; 114 месяцев). Наиболее длительный период наблюдения составил 372 месяца. В первый год заболевания правильный диагноз установлен лишь у 14 (21%) больных.

У 42 (65%) больных ОГ обусловлен инсулиномой солитарного характера. В 18 (28%) случаях опухоли развились в рамках синдрома МЭН-1, при этом у 7 (11%) пациентов выявлено множественное поражение инсулинпродуцирующими

опухолями ПЖ. Сочетание инсулиномы с незидиобластозом обнаружено у 4 (7%) больных (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика опухолей и заболеваний, приведших к органическому гиперинсулинизму (n = 64)

Спорадическая солитарная инсулинома (n=42)	Grade1	33
	Grade2	9
Синдром МЭН-1 (n=18)	Солитарные	12
	Множественные	7
	Grade1	15
	Grade2	4
	Наличие отдаленных метастазов	1
Инсулинома (спорадическая) + незидиобластоз (n=4)	Grade1	3
	Grade2	1

Наиболее часто опухоль локализовалась в головке ПЖ (45%), с одинаковой частотой - в теле и хвосте (25% и 21,25%), реже - в перешейке ПЖ (7,5%). Стоит отметить, что опухоль в головке ПЖ чаще всего локализовалась в крючковидной отростке ПЖ (26,25%).

На дооперационном этапе всем пациентам выполнялось комплексное клинико-лабораторное и лучевое обследование.

Клиническая картина у всех пациентов проявлялась адренергическими и нейрогликопеническими симптомами и была подтверждена триадой Уиппла.

Результаты «72-часовой голодовой пробы»: средний уровень глюкозы крови в момент приступа ОГ составил 1,5 ммоль/л (1,2; 1,8), уровень инсулина – 27,2 мкЕд/мл (11,4; 73,2), уровень С-пептида – 4,33 нг/мл (2,7; 7,8).

Средний вес до операции составил $89,8 \pm 21,3$ кг, средний ИМТ до операции 31,18 (26,5; 36,5). У 46 (76%) больных с инсулиномой было ожирение 1-3

степени, более 40% из них были с ожирением 3 степени. После операции средний вес статистически достоверно снизился до $74,3 \pm 15,4$ кг и ИМТ до 27,4 (21,1; 30,2). Стоит отметить, что 26% пациентов теряли от 7-10 кг за первую неделю после операции на фоне нормализации гликемического состояния.

Таблица 2 - Вес и ИМТ у больных органическим гиперинсулинизмом

	До операции	После операции	Значение p
Вес (кг)	$89,8 \pm 21,3$	$74,3 \pm 15,4$	$p \leq 0.01$
ИМТ (кг/м ²)	31,18 (26,5; 36,5)	27,4 (21,1; 30,2)	$p \leq 0.01$

Первоначальным методом топической диагностики в большинстве наблюдений было трансабдоминальное УЗИ брюшной полости. Мы учитывали только исследования, выполненные в условиях нашего стационара у 47 больных. У 29 (61%) больных опухоль обнаружена при УЗИ. МСКТ позволила выявить опухоль у 55 (86%) пациентов. У 47 (88%) больных инсулинома обнаружена по данным МРТ. ЭндоУЗИ подтвердило наличие гипоэхогенных опухолей в 18 (85%) наблюдениях. По данным ИОУЗИ у 42 (83%) пациентов с инсулиномами удалось обнаружить и точно локализовать опухоль в поджелудочной железе. Во всех случаях АСЗК подтвердил панкреатогенный характер гиперинсулярной гипогликемии, а у 31 (66%) больных по данным ангиографии позволил определить точное расположение опухоли. В таблице 3 приведена чувствительность методов диагностики.

Таблица 3 - Чувствительность методов топической диагностики инсулином

Исследование (количество больных)	Чувствительность
УЗИ (n-47)	61%
МСКТ (n-64)	86%
МРТ (n-53)	88%
ЭндоУЗИ (n-21)	85%
АСЗК (n-47)	100%
ИОУЗИ (n-42)	83%

Таким образом, наиболее чувствительным методом для выявления ОГ опухолевого генеза является инвазивный АСЗК, а трансабдоминальное УЗИ показало наименьшую чувствительность.

Все опухоли, расположенные интрапаренхиматозно, выявлялись при диагностическом поиске примерно в равной степени, за исключением трансабдоминального УЗИ, которое показало наиболее низкую чувствительность. Опухоли размерами более 2 см чаще выявлялись при всех методах топической диагностики от 61 до 100% (таблица 4).

Таблица 4 - Чувствительность лучевых методов диагностики в зависимости от размера инсулиномы

Размер опухоли	УЗИ	МСКТ	МРТ	ЭндоУЗИ	ИОУЗИ
Менее 2 см	58%	85%	87%	83%	82%
Больше 2 см	61%	88%	93%	100%	87%

Опухоли с умеренной дифференцировкой клеток выявлялись реже при всех лучевых методах исследований по сравнению с высокодифференцированными опухолями (таблица 5).

Таблица 5 - Чувствительность лучевых методов диагностики в зависимости от степени дифференцировки инсулиномы

	УЗИ	МСКТ	МРТ	ЭндоУЗИ	ИОУЗИ
Grade 1	68%	88%	91%	93%	88%
Grade 2	62%	78%	84%	66%	81%

При изучении всех операционных протоколов опухоль визуально определена у 30 (47%) больных. Во время 29 традиционных операций и 7 конверсий опухоль пальпаторно выявлена у 23 больных (64%).

Проводился постоянный мониторинг уровня глюкозы плазмы в периоперационном периоде, благодаря которому в раннем послеоперационном

периоде у 4 (6,25%) больных зафиксирован рецидив гипогликемического состояния, который потребовал повторных оперативных вмешательств.

Таким образом, сформирован оптимальный алгоритм диагностики ОГ опухолевого генеза (рисунок 1).

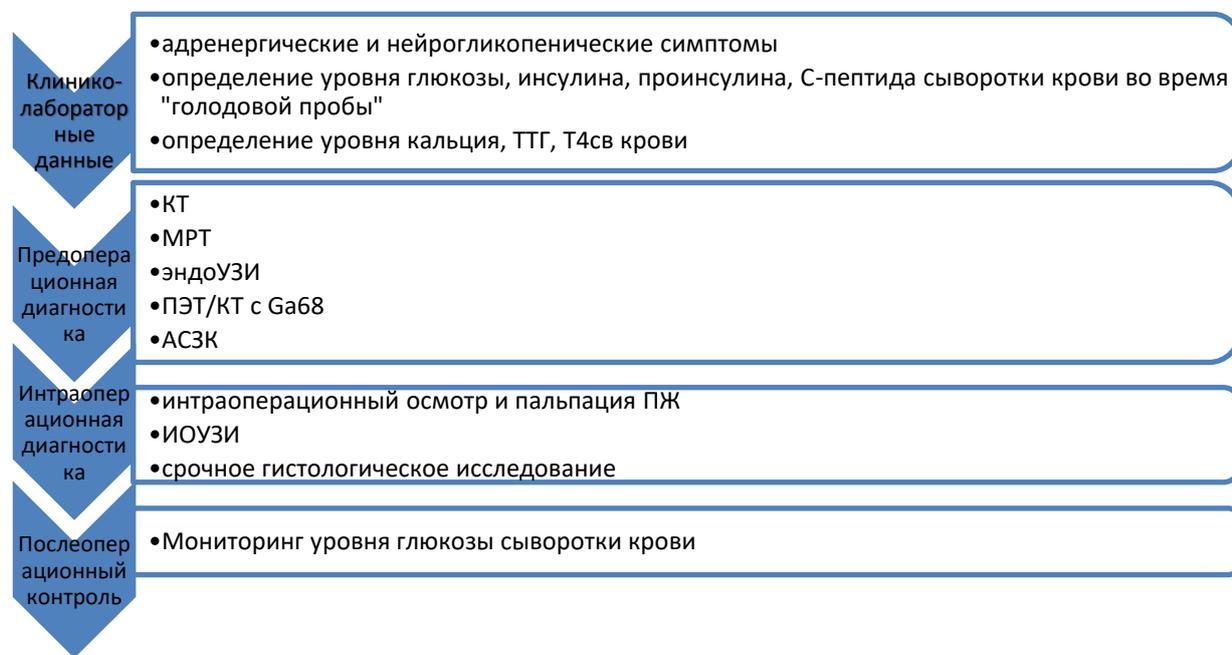


Рисунок 1 - Алгоритм диагностики больных ОГ опухолевого генеза

Хирургическому вмешательству подвергнуты все 64 пациента с ОГ опухолевого генеза.

Классификация опухолей и выбор дальнейшей хирургической тактики проводился с учетом современных рекомендаций ВОЗ (2017 г.) и NCCN (2019 г.), согласно которым высокодифференцированные опухоли (G1) с низкой степенью злокачественности, размерами менее 2 см являются основанием для выполнения органосохраняющих операций без лимфаденэктомии.

При выборе объема операции учитывались следующие критерии: локализация опухоли (таблица 6), ее размер, расположение в паренхиме ПЖ (таблица 7), расстояние от границы опухоли до ПП и сосудов, количество опухолей, наличие метастазов.

Таблица 6 - Объем операции в зависимости от локализации опухоли в ПЖ

Локализация	пПДР	Резекция гПЖ	Срединная п-4	Дистальная п-21	Энуклеация п-25	Операция Томпсона а* п-1	Панкреато дуодэнэктомия п-2	МВА п-1
Дорсальный отдел головки ПЖ	2	1	-	-	5	-	-	-
Вентральный отдел головки ПЖ	5	2	-	-	8	-	-	1
Перешеек	-	-	2	-	3	-	-	-
Тело	-	-	2	7	6	-	-	-
Хвост	-	-	-	10	3	-	-	-
Множественное поражение ПЖ	-	-	-	4	-	1	2+криодеструкция mts в печени	-

*- операция Томпсона – дистальная резекция ПЖ в сочетании с энуклеацией опухоли в головке ПЖ

При расположении опухоли в вентральном отделе (крючковидный отросток) головки ПЖ пПДР выполнялась чаще (5>2), чем при локализации в дорсальном отделе. Аналогичная ситуация с энуклеацией опухоли в головке ПЖ (8>5). При расположении опухоли в области перешейка примерно с одинаковой частотой выполнялась срединная резекция (2) и энуклеация (3). Если инсулинома локализовалась в теле ПЖ, выбор был между энуклеацией и дистальной резекцией. При локализации инсулинпродуцирующей опухоли в хвосте ПЖ преимущественно выполнялась дистальная резекция.

Отдельно описаны 7 пациентов с множественным опухолевым поражением паренхимы ПЖ. У шести пациентов множественное поражение ПЖ нейроэндокринными опухолями возникло в рамках синдрома МЭН-1. У седьмого пациента в макропрепарате после РА дистальной резекции обнаружена вторая опухоль размерами 1x2 мм, которая ранее не визуализировалась ни при одном методе исследования.

Мы располагаем единичным опытом успешного применения МВА для лечения ОГ у пациента с интрапаренхиматозным расположением инсулиномы в крючковидном отростке головки ПЖ. Данный метод требует дополнительного изучения и проведения клинических рандомизированных исследований.

Расположение более 75% объема опухоли над поверхностью паренхимы ПЖ нами рассматривалось как экстраорганный вариант расположения. В остальных случаях расположение опухоли в толще ПЖ рассматривалось как интрапаренхиматозное (рисунок 2).

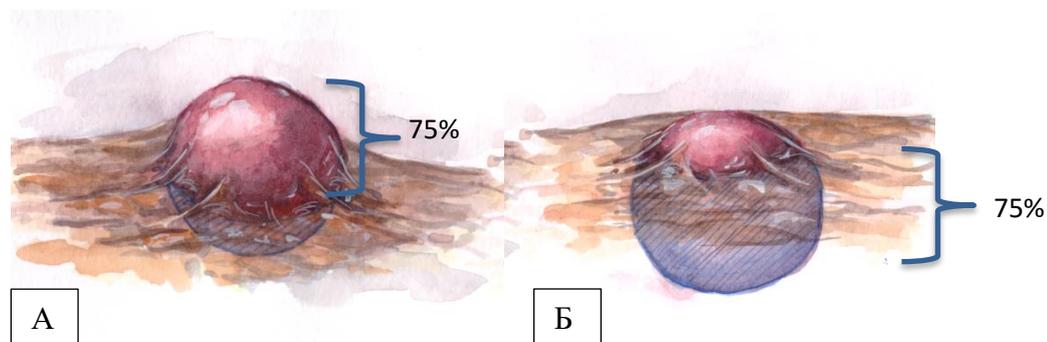


Рисунок 2 - А – экстраорганный вариант расположения опухоли, 75% опухолевой массы расположено над поверхностью паренхимы ПЖ, 25% (заштрихованная часть) - расположено в паренхиме ПЖ. Б - интрапаренхиматозное расположение опухоли (заштрихованный объем опухолевой массы 75%)

При поверхностном экстраорганный вариант расположения опухоли относительно ткани поджелудочной железы операцией выбора была энуклеация (таблица 7). Однако у 5 пациентов (20%) при интрапаренхиматозном расположении была выполнена энуклеация опухоли. В трех случаях опухоль была расположена на задней поверхности ПЖ, что дополнительно затрудняло выделение опухоли. В одном случае осложнений не наблюдалось. У остальных 4 были осложнения разной степени тяжести по Clavien-Dindo. У всех были зафиксированы панкреатические свищи: у трех больных - типа В и у одной больной - типа С с летальным исходом.

Таблица 7 - Объем операции в зависимости от локализации опухоли в ПЖ

Параметр	пПДР n-7	Резекция гПЖ n-3	Срединная n-4	Дистальная n-21	Энуклеация n-25	Панкреато дуодэнэкто мия n-2	Опера ция Томпс она n-1	МВ А n-1
Экстраорганный вариант (n-27)	-	-	2	5	20 (80%)	-	-	-
Интрапаренхиматозно (n-37)	7 (100%)	3 (100%)	2	16 (76%)	5	2 (100%)	1	1

В данной работе также проанализирована корреляция между частотой развития наружных панкреатических свищей (НПС) и расстоянием от опухоли до ПП.

Расположение опухоли на расстоянии менее 3 мм от ПП было зафиксировано в 21 случае (32%) по данным МРТ и ИОУЗИ. В 5 случаях, несмотря на близкое расположение инсулиномы к ПП и преимущественно интрапаренхиматозный рост, была выполнена энуклеация. В послеоперационном периоде у данных больных развились НПС типа В и С.

Расположение инсулиномы в толще ПЖ с прилежанием к ПП менее 3 мм является основанием для выполнения резекционных вмешательств: ПДР, резекция головки ПЖ, срединная резекция, дистальная резекция. При множественном поражении всех отделов ПЖ вариантами операции являются панкреатодуоденэктомия или сочетание дистальной резекции с энуклеацией опухоли из оставшейся ткани головки ПЖ (операция Томпсона).

Для сравнения используемых способов хирургического лечения ОГ опухолевого генеза и определения оптимальных точек приложения миниинвазивных методов пациенты были разделены на три группы:

- 1 группа – 29 больных, оперированных традиционным (Тр) способом (45%);
- 2 группа – 28 больных, оперированных робот-ассистированным (РА) (44%);
- 3 группа – 7 больных, оперированных лапароскопически-ассистированным (ЛА) (11%).

Резекция головки ПЖ выполнена трем больным, панкреатодуоденэктомия выполнена у двух, срединная резекция ПЖ - в 4 случаях. Операция Томпсона выполнена 1 больному. Сравнение данных вмешательств в зависимости от способа выполнения (традиционно или миниинвазивно) не представляется целесообразным по причине единичных наблюдений и отсутствия не только статистической достоверности, но и клинической значимости. Сравнительному анализу были подвергнуты пациенты, перенесшие ПДР, дистальную резекцию ПЖ, энуклеацию опухоли ПЖ.

Панкреатодуоденальная резекция

ПДР выполнена 7 больных (10,9%). Пять больных прооперировано традиционным способом, двое РА. Объем резекции во всех случаях - пилоросохраняющая ПДР (пПДР).

Операция в объеме пПДР выбрана на основании интрапаренхиматозного роста опухоли в ПЖ с близким расположением опухоли к ПП (1-3 мм), мягкой консистенции паренхимы, размеров опухоли более 2 см, согласно рекомендациям NCCN.

Приступов гипогликемии в послеоперационном периоде в данной группе не было. НПС развились в 60% и 100%. Гастростаз в 40% и 50%. Аррозионного кровотечения, как осложнения панкреатита, не зафиксировано.

Дистальная резекция поджелудочной железы (ДРПЖ)

ДРПЖ выполнена 21 пациенту (32,8%). В группе РАО представлено 8 (38%) наблюдений, Тр ДРПЖ – 9 (42,8%) и ЛА ДРПЖ – 4 (19,2%).

В группе миниинвазивных операций достоверно ниже количество тяжелых осложнений по сравнению с контрольной группой.

В нашем исследовании процент осложнений после ДРПЖ равен 66%. Большая часть осложнений (57%) относилась к I-II группе по Clavien-Dindo и представлена в основном НПС типа А и В. НПС типа С не зафиксировано. Специфические осложнения гастростаз (33%) и аррозионное кровотечение (22%) выявлены только после Тр ДРПЖ.

При анализе полученных данных показаниями для ДРПЖ являются – расположение опухоли в дистальных отделах (тело, хвост) ПЖ, размер образования более 2 см, интрапаренхиматозная локализация очага, близкое прохождение ПП (средние значения – 2-3 мм), расположение опухоли по задней поверхности ПЖ, контакт с селезеночными сосудами, множественное поражение дистальных отделов ПЖ инсулиномами и сочетание опухолевого поражения с незидиобластозом.

Энуклеация опухоли ПЖ

Органосберегающие операции в объеме энуклеации опухоли ПЖ проведены 25 больным (39%). В группу РА операций вошло 13 пациентов с ОГ опухолевого генеза. Традиционным способом оперировано 12. В данную группу также вошли двое пациентов после конверсией ЛА и РА операций.

В группе Тр энуклеаций 42% инсулином располагались интрапаренхиматозно, а расстояние между опухолью и ПП составило 4 (3; 5) мм. Наиболее частым специфическим осложнением были НПС. Частота возникновения свищей типа В была достоверно выше при Тр вмешательствах (75% против 34%, $p=0.042$). В то время как в группе оперированных РА способом только 15% опухолей располагались интрапаренхиматозно и частота развития НПС достоверно ниже ($p=0,048$).

Статистически достоверно ($p=0,048$) доказано, что при удалении инсулиномы, расположенной на допустимом расстоянии от ПП (3 и более мм), но интрапаренхиматозно (опухоль более чем на 25% от массы расположена внутри паренхимы ПЖ), частота возникновения послеоперационного панкреатита и панкреатических свищей типа В выше, так же как и продолжительности дренирования брюшной полости.

На основании полученных результатов показаниями для выполнения энуклеации инсулиномы ПЖ являются расположение опухоли в паренхиме ПЖ на 75% экстраорганно, расстояние между опухолью и ПП более 3 мм, размеры \leq 2 см.

Также все проведенные оперативные вмешательства в зависимости от объема резекции были разделены на две группы: органосберегающие и традиционные резекции ПЖ.

Продолжительность операции, интраоперационная кровопотеря, послеоперационный койко-день и количество осложнений в раннем послеоперационном периоде были достоверно ниже в группе органосберегающих вмешательств (энуклеации). Это связано в первую очередь с правильным определением показаний для выполнения данного вмешательства:

- экстраорганный расположение опухоли относительно паренхимы ПЖ;
- отсутствие контакта опухоли с панкреатическим протоком (расстояние более 3 мм);
- отсутствие близкого прилегания опухоли к селезеночным сосудам;
- размер опухоли менее 2 см.

Процентное соотношение послеоперационных осложнений статистически достоверно больше в группе с традиционными резекциями ПЖ (73,6% и 56%, $p \leq 0.05$).

Развитие послеоперационного панкреатита не зависит от объема оперативного вмешательства, выполняется ли энуклеация опухоли ПЖ или резекция ПЖ (32% и 55%, $p=0.07$).

Статистически достоверно доказано, что после традиционных резекционных вмешательств частота возникновения аррозийных кровотечений в послеоперационном периоде выше по сравнению с органосохраняющими операциями (10,5% против 8%, $p=0.01$).

Традиционные резекционные вмешательства в отличие от энуклеаций статистически достоверно повышают риск развития послеоперационного сахарного диабета (65% против 35%, $p=0.0017$).

2 этап

Всего в ФГБУ «НМИЦ им. А.В. Вишневского» в период с 2010 по 2017 г. прооперировано 64 больных ОГ опухолевого генеза. На госпитальном этапе от панкреонекроза и нарастающей полиорганной недостаточности умерли двое больных. Два пациента умерли после выписки. Пациент с незидиобластом умер от гипогликемической комы спустя год после выписки. Четвертый больной умер от сопутствующей кардиологической патологии через полтора года после операции. Таким образом, из 60 больных ответ получен от 48 больных (80%). Медиана продолжительности наблюдения составила 1,5 года (8 месяцев; 4 года).

Рецидив гипогликемического состояния отмечен у трех больных (4%): у пациента с незидиобластом, который умер от гипогликемической комы,

второй рецидив зафиксирован также у больной с незидиобластозом после корпорокаудальной резекции (получает эффективное медикаментозное лечение), у третьей больной рецидив гипогликемии через год после дистальной резекции, по поводу инсулиномы хвоста ПЖ в рамках синдрома МЭН-1 (на повторную госпитализацию приехать отказалась, медикаментозное лечение получает по месту жительства).

Таким образом больные ОГ, причинами которого являются инсулиномы в рамках синдрома МЭН-1 и незидиобластоз, после оперативного лечения нуждаются в постоянном динамическом наблюдении у эндокринологов, так как эта группа повышенного риска рецидива гипогликемического состояния.

На основании гастроэнтерологического опросника GSRS симптомы экскреторной недостаточности ПЖ имеются лишь у 9 пациентов (18,75%). Все пациенты с экскреторной недостаточностью после традиционных резекционных операций. В связи с сахарным диабетом у эндокринолога наблюдаются 7 больных (10%).

Также проведена оценка отдаленных результатов у больных, перенесших послеоперационный панкреатит. В раннем послеоперационном периоде у 30 больных (46%) был зафиксирован послеоперационный панкреатит. Лишь у 9 (30%) больных были проявления экскреторной недостаточности и у 7 (23%) больных - эндокринной недостаточности в отдаленном периоде. Прямой корреляции между послеоперационным панкреатитом и экскреторной и эндокринной функцией не обнаружено.

По результатам анкетирования опросником SF-36 все больные расценивали общее состояние своего здоровья и перспективы своего лечения как хорошие (таблица 8). Значение по шкале физического функционирования (PF) отражает высокий уровень физической активности (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей). У большинства пациентов боль (шкала ВР) не оказывала значительного влияния на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Шкала жизненной

активности показала, что большинство пациентов ощущают себя полными энергии и сил, однако пациенты после панкреатэктомии чувствуют себя уставшими большую часть времени. Отмечается высокий уровень социальной активности больных (общение с родственниками, друзьями, коллегами), эмоциональное состояние не мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности. У всех пациентов отсутствует депрессия, тревога.

Таблица 8 - Средние показатели больных опрошенных SF-36 (оценка по 100-бальной шкале)

Шкала	Название шкалы	Me (25; 75 квартиль)
PF	Физическое функционирование	85 (72,27; 95,12)
RP	Ролевое физическое функционирование	64 (57,30; 90,90)
BP	Шкала боли	75 (68,64; 94,03)
GH	Общее состояние здоровья	70 (65,5; 91,50)
VT	Шкала жизнеспособности	69 (52,28; 89,09)
SF	Шкала социального функционирования	75 (60; 85,61)
RE	Ролевое эмоциональное функционирование	66 (44,3; 100)
MH	Психологическое здоровье	71 (56; 87)
PHsum	Общий физический компонент здоровья	64,03 (54,85; 69,99)
MHsum	Общий психологический компонент здоровья	60,01 (52,42; 66,33)

Высокие показатели по всем шкалам проведенного анкетирования, по сравнению со среднестатистическими данными населения России в исследовании «Мираж», мы связываем с высокой эффективностью оперативного лечения больных ОГ, адаптацией к перенесённому в прошлом тяжелому заболеванию, а также регулярными осмотрами медицинских специалистов (рисунок 3).

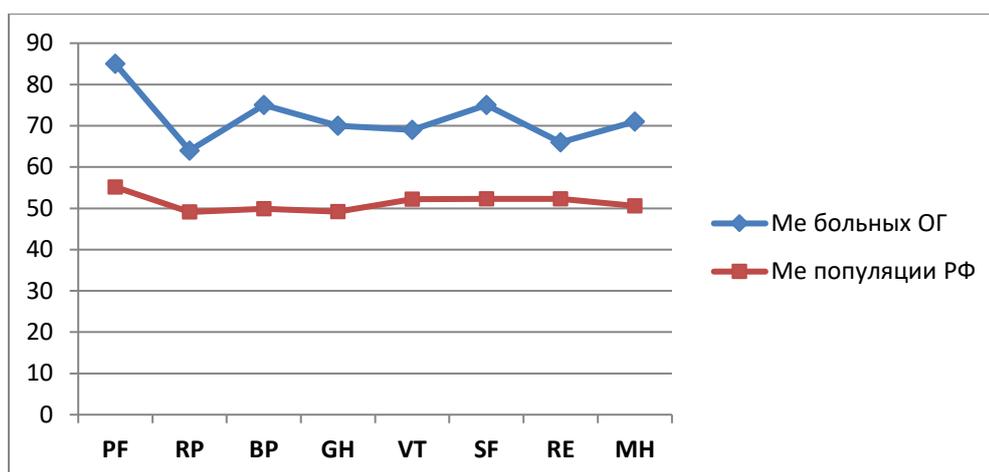


Рисунок 3 - Сравнение средних показателей шкал опросника SF-36 прооперированных больных ОГ и популяции РФ

При сравнении КЖ в зависимости от выбора доступа операции статистически достоверная разница обнаружена в шкалах ролевого функционирования и интенсивности боли, по остальным шкалам достоверной разницы не обнаружено.

Ролевое функционирование, а именно влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей) достоверно выше в группе после РА операции (рисунок 4). Высокие показатели во всех группах по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность не ограничена физическим состоянием пациента.

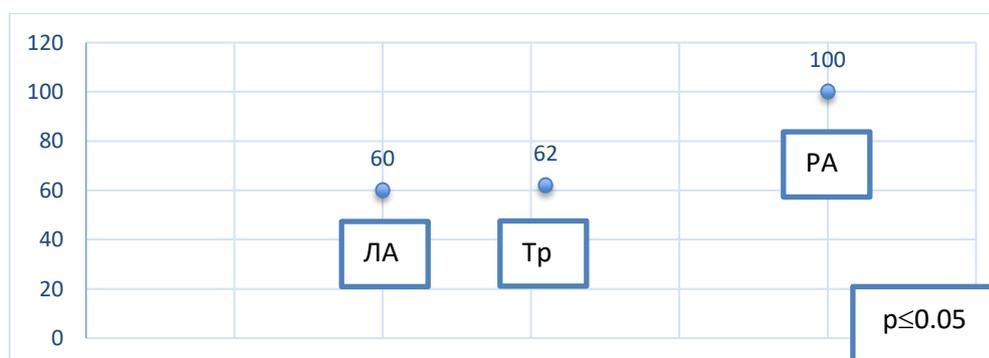


Рисунок 4 - Шкала ролевого функционирования (RP)

Шкала интенсивности боли (ВР) статистически достоверно ниже в группе прооперированных РА способом, чем традиционным и ЛА методами (рисунок 5). Пациенты описывают боль, связанную со спаечной болезнью после лапаротомии и по ходу послеоперационных лапаротомных рубцов.

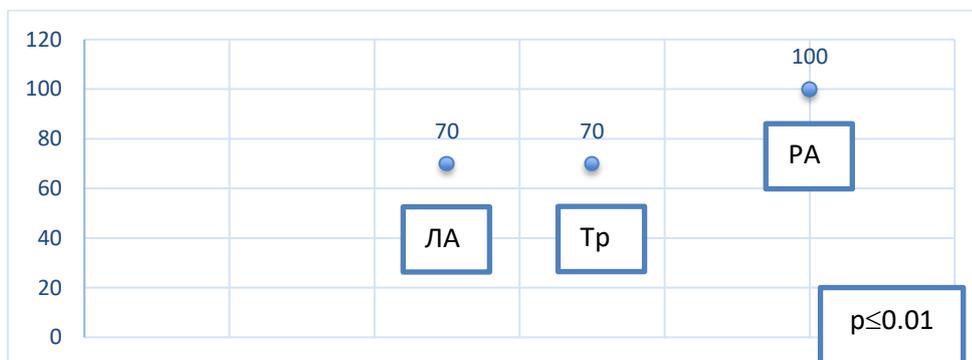


Рисунок 5 - Шкала интенсивности боли (ВР)

Таким образом, данные, полученные в результате проведенного нами исследования, продемонстрировали высокую эффективность хирургического лечения ОГ. Качество жизни больных после РА операций несколько выше, чем в других группах. Развитие экскреторной недостаточности ниже при проведении органосохраняющих операциях. Лечение больных ОГ следует проводить только в специализированных многопрофильных стационарах.

ВЫВОДЫ

1. При лечении пациентов с органическим гиперинсулинизмом опухолевого генеза следует придерживаться разработанного алгоритма, заключающегося в дифференцированном выборе вариантов хирургического лечения, основанном на результатах всех методов лабораторно-лучевой диагностики.
2. Верифицированный диагноз инсулиномы является абсолютным показанием для хирургического лечения. Основными критериями определяющими объем и способ оперативного вмешательства являются: локализация и размер опухоли, ее расположение в паренхиме поджелудочной железы ($p < 0.05$), расстояние от опухоли до

панкреатического протока ($p=0.001$) и сосудов, количество опухолей, наличие метастазов.

3. Хирургическое лечение инсулином высокоэффективно и приводит к нормализации гликемического статуса пациента ($p=0.001$), снижению массы тела ($p=0.01$) и достоверно повышает качество жизни. Взаимосвязи между послеоперационным панкреатитом и нарушением экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы не обнаружено.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На дооперационном этапе рекомендовано выполнение всех клинико-лабораторных и лучевых методов исследования для топической диагностики ОГ опухолевого генеза.
2. Первым методом исследования в диагностическом поиске инсулином следует использовать МСКТ с внутривенным контрастированием (чувствительность - 86%).
3. Наличие опухоли должно быть подтверждено не менее чем 2 методами визуализационных исследований, а именно МСКТ или МРТ и эндоУЗИ;
4. Обязательным компонентом обследования, определяющим панкреатогенный характер ОГ, является инвазивный артериально-стимулированный забор крови;
5. При отрицательном результате всех методов диагностики и положительном результате функциональной диагностики необходимо заподозрить у пациента наличие незидиобластога;
6. Интраоперационное УЗИ и срочное гистологическое исследование строго обязательно, для определения конечного объема операции;
7. Инсулинпродуцирующие опухоли, расположенные преимущественно экстраорганно, на расстоянии > 3 мм от панкреатического протока, размерами менее 2 см, подлежат энуклеации.

ПЕРЕЧЕНЬ ПЕЧАТНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**Публикации в журналах, рекомендованных ВАК**

1. Кригер А.Г., Берелавичус С.В., Горин Д.С., Смирнов А.В., Калдаров А.Р., Карельская Н.А., Ветшева Н.Н., Калинин Д.В., Лебедева А.Н., Дугарова Р.С. Органический гиперинсулинизм: лучевая диагностика и хирургическое лечение // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2016. - №6. - С. 14 – 29.
2. Кригер А.Г., Кармазановский Г.Г., Дугарова Р.С., Трошина Е.А., Горин Д.С., Калинин Д.В., Чекмарева И.А., Лебедева А.Н., Демидова В.С., Калдаров А.Р., Платонова Н.М., Юкина М.Ю. Робот-ассистированная дуоденумпанкреатэктомия у больной множественными нейроэндокринными опухолями // Анналы хирургической гепатологии. - 2017. - №4. – С. 102 – 108.
3. Берелавичус С.В., Дугарова Р.С., Горин Д.С., Калдаров А.Р. Физические миниинвазивные методы лечения больных с инсулиномами поджелудочной железы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. - №4. – С.94 – 97.
4. Berelavichus S.V., Kriger A.G., Dugarova R.S., Kaldarov A.R. Treatment of Insulinoma with Minimally Invasive Physical Procedure (Literature Review) // SN Comprehensive Clinical Medicine. – 2019. - №1. - С. 104 – 112.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСЗК – артериально-стимулированный забор крови
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
ДРПЖ – дистальная резекция поджелудочной железы
ИМТ – индекс массы тела
ИОУЗИ – интраоперационное ультразвуковое исследование
КЖ – качество жизни
ЛА – лапароскопически-ассистированный
МВА – микроволновая абляция
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
МЭН-1 – синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа
НПС – наружный панкреатический свищ
НЭО – нейроэндокринная опухоль
ОГ – органический гиперинсулинизм
ПЖ – поджелудочная железа
ПП – панкреатический проток
пПДР – пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция
ПЭТ/КТ - позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией
РАО – робот-ассистированная операция
ТТГ – тиреотропный гормон
Тр – традиционный доступ
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЭндоУЗИ – эндоскопическое ультразвуковое исследование
BP (Bodily pain) - Интенсивность боли
GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) – гастроэнтерологический опросник
Grade (G1, G2, G3) – классификация нейроэндокринных опухолей в зависимости от степени дифференцировки клеток
NCCN – The National Comprehensive Cancer Network
PF (Physical Functioning) - Физическое функционирование
SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study) - неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента