На правах рукописи

Л е ж и н с к и й

Д м и т р и й В а л е р ь е в и ч

ВЫБОР МЕТОДА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНСУЛИН-ПРОДУЦИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

14.01.17 – Хирургия

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва –2020

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор **Егоров Алексей Викторович**

Официальные оппоненты:
Бельцевич Дмитрий Германович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением онкологии

Котельников Алексей Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения N 7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны)

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.03 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу (119991, г. Москва, ул. Трубецкая дом 8, стр. 2).
С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации www. sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь Д208.040.03
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор **Шулутко Александр Михайлович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Органический гиперинсулинизм является достаточно редким заболеванием и встречается в 3 случаях на один миллион населения в год [Kulke M.H. et. al, 2010, Metz D.C. et al, 2008, Oberg K. Et al, 2010]. Его причиной, как правило является инсулинома (В-клеточная опухоль) поджелудочной железы, наиболее часто выявляемая из всех гормонально-активных опухолей этого органа [Майстренко Н.А. и соавт, 2010, Манушарова Р.А. и соавт, 2011, De Herder W.W. et al, 2006, Metz D.C. et al, 2008, Varshey S., et al, 2000]. Все инсулиномы в той или иной мере обладают злокачественным потенциалом, и 15-20 % встречаются в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа [De Herder W.W. et al, 2006, Jensen R.T. et al, 2008, Metz D.C. et al, 2008, Oberg K. Et al, 2010, Varshey S., et al, 2000, Zhao Y.P. et al, 2010]. Кроме того, причиной болезни могут быть микроаденоматоз или гиперплазия В-клеток поджелудочные железы (незидиобластоз). Это заболевание в течение 3-5 лет от его начала приводит к тяжелым и часто необратимым изменениям в организме человека, являясь причиной выраженной энцефалопатии и потери трудоспособности. Единственным методом радикального лечения инсулиномы является хирургический. Так как инсулинома отличае тся низким потенциалом злокачественности, существует возможность выполнения органосберегающих операций. При этом число послеоперационных осложнений колеблется от 25 до 70%, а летальность от 1,9 до 12% [Phan G.Q., et al, 1998].

В мировой литературе имеется ряд исследований, целью которых являются приобретение опыта в диагностике и лечении, а также оценке отдаленных результатов терапии пациентов с инсулин-продуцирующими опухолями поджелудочной железы. Однако, в настоящее время не существует единого алгоритма хирургического лечения инсулин-

продуцирующих опухолей поджелудочной железы, разработанного на основании локализации и топографо-анатомического соотношения с протоковыми структурами, определенными на основании дооперационного обследования и интраоперационной ревизии. Также немаловажную роль в определении тактики хирургического лечения играет качество жизни больных после операции, которое в литературе описано довольно скудно.

Таким образом, представляется актуальным, разработать наиболее рациональный алгоритм хирургического лечения инсулин-продуцирующих опухолей поджелудочной железы на основании данных топической диагностики, а также оценить возможность применения органосберегающих оперативных вмешательств после оценки ранних послеоперационных и отдаленных результатов лечения.

Цель и задачи исследования

Цель: **у**лучшить результаты хирургического лечения инсулин-продуцирующих опухолей поджелудочной железы

Задачи:

1. Определить способы интраоперационной ревизии и методы оперативного вмешательства при опухолях, расположенных в толще ткани поджелудочной железы.
2. Оценить ранние послеоперационные осложнения у пациентов, оперированных по поводу инсулин-продуцирующих опухолей поджелудочной железы, в зависимости от варианта оперативного лечения.
3. Оценить отдаленные результаты хирургического лечения инсулин-продуцирующих опухолей поджелудочной железы
4. Оценить качество жизни пациентов на дооперационном этапе и после хирургического лечения инсулин-продуцирующих опухолей поджелудочной железы

5. Разработать оптимальный алгоритм хирургического лечения инсулин-продуцирующих опухолей поджелудочной железы в зависимости от локализации новообразования.

Научная новизна работы

В работе планируется разработать оптимальный вариант хирургического лечения в зависимости от локализации опухоли и ее топографического отношения с главным панкреатическим протоком и сосудами, оценить возможность применения органосберегающих методов хирургического лечения в зависимости от частоты ранних послеоперационных осложнений, отдаленных результатов хирургического лечения и оценки качества жизни на дооперационном уровне и после различных оперативных вмешательств.

Практическая значимость работы

Разработан оптимальный алгоритм хирургического лечения инсулин-продуцирующих опухолей поджелудочной железы, проанализировано качество жизни пациентов после операции, а также значимость послеоперационных осложнений с учетом их влияния на качество жизни. На основании полученных результатов предложены рекомендации по тактике лечения пациентов с инсулин-продуцирующими опухолями поджелудочной железы.

Внедрение результатов исследования в практику

Алгоритм хирургического лечения при инсулиноме внедрен в практику абдоминального хирургического отделения Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Положения, выносимые на защиту

1. При проведении оперативного вмешательства обязательно использовать диагностический комплекс, состоящий из визуальной и

пальпаторной оценки поджелудочной железы, а также интраоперационное ультразвуковое исследование.

2. Хирургическое лечение инсулином является радикальным и эффективным.

3. Непосредственные результаты хирургического лечения напрямую зависят от расположения новообразования, а также характера оперативного вмешательства.

4. Качество жизни пациентов после оперативного лечения сохраняется на стабильно высоком уровне и соответствует показателям, характерным для данной половозрастной группы популяции РФ.

5. Основными факторами, определяющими отдаленные результаты хирургического лечения, является удаляемый объем ткани поджелудочной железы и частота развития послеоперационных осложнений.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на межотделенческой научной конференции кафедры факультетской хирургии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ.

Объем и структура работы

Работа изложена на 103 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, в котором 27 отечественных и 84 зарубежный источник, иллюстрирована 12 таблицами, 4 рисунками.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены пациенты с инсулин-продуцирующей опухолью поджелудочной железы grade1 или 2, подтвержденной пробой с голоданием и инструментально. Все больные были оперированы в факультетской хирургической клинике первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с 1990 по 2017 год. Критерием включения в исследование было наличие у пациента органического гиперинсулинизма, обусловленного инсулиномой поджелудочной железы. Из исследования были исключены больные с инсулиномами в составе синдрома множественной эндокринной неоплазии, больные с органическим гиперинсулинизмом вследствие незидиобластоза, а также пациенты с местно-распространенными и метастатическими опухолями. Подобные пациенты были исключены из исследования в связи с тем, что лечебно-диагностический алгоритм и методы хирургического вмешательства в таких ситуациях отличаются от таковых у пациентов со спорадическими инсулиномами с низким потенциалом злокачественности. Из общей выборки в соответствии с критериями включения и исключения было выделено 134 пациента

Для реализации поставленных задач исследование было проведено в 2 этапа.

Первый этап – ретроспективное исследование, посвященное оценке непосредственных результатов хирургического лечения, включившее в себя 134 пациента, которые были разделены на две группы – те, кому выполняли энуклеацию инсулин-продуцирующих опухолей поджелудочной железы (n 76), и пациенты после резекционных вмешательств (n 58, из которых 46 дистальных резекции и 12 резекция головки поджелудочной железы).

Второй этап исследования – одномоментное сплошное исследование, посвященное оценке отдаленных результатов хирургического лечения и качества жизни у пациентов, перенесших то или иное оперативное

вмешательство по поводу инсулином. Во второй этап были включены 84% пациентов из первой и второй группы. Оценку отдаленных результатов производили на основании контрольного осмотра, беседы, лабораторного и инструментального обследования больных. Качество жизни пациентов оценивали при помощи опросника Short Form Medical Outcomes Study (SF-36). Клиническая характеристика групп исследования представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп исследования.

Параметр	1 группа (n 76)	2 группа (n 58)
Возраст пациента на момент операции	16-80 (45.8 ± 14) лет	18-76 (49.3 ± 15.3) лет
Локализация в головке ПЖ	53	12
Локализация в теле ПЖ	16	16
Локализация в хвосте ПЖ	7	30
Средний диаметр опухоли, мм	16.1 ± 6 мм	17.5 ± 7.5 мм
Поверхностное расположение (частично экстраорганно)	30	1
Расположение в глубине ткани ПЖ	46	57
Связь с протоком или сосудами (расстояние от края опухоли менее 1 мм, прилежит или прорастает в протоковые или сосудистые структуры)	27	56
Нет связи с протоком или сосудами (расстояние от протоковых и сосудистых структур более 1 мм по данным ИОУЗИ)	49	2
Локализация опухоли подтверждена на дооперационном этапе	64	51
Данные топической диагностики совпали с интраоперационной ревизией	12	7

При обследовании пациентов регистрировали такие показатели как рост, вес, индекс массы тела, показатели лабораторных

(биохимических и гормональных) и инструментальных методов исследования. С целью верификации диагноза “инсулинома” использовали международные клинические рекомендации ENETS. Пациентов с нейрогликопенической симптоматикой при снижении уровня глюкозы ниже 2.2 ммоль/л госпитализировали в стационар для проведения 72-часовой пробы с голоданием. В большинстве случаев диагноз органического гиперинсулинизма устанавливали в других стационарах, после чего для проведения топической диагностики и оперативного лечения пациенты поступали в нашу клинику

Дооперационная топическая диагностика

Трансабдоминальное УЗИ, как наиболее простой метод подтверждения топического диагноза и оценки топографо-анатомических отношений опухоли, а также исключения вторичного поражения органов брюшной полости, выполняли всем пациентам, чувствительность метода колебалась в зависимости от времени, что связано с накоплением опыта и совершенствованием оборудования. Так до 1999 года чувствительность метода составила 41%, с 1999 по 2008 – 58%, после 2008 года – 70%.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование проводили с 2000 года, из неинвазивных методов исследования данный обладает наибольшей чувствительностью, а также наиболее достоверно позволяет определить соотношение новообразований с окружающими органами и структурами. Исследование было выполнено 46 пациентов первой группы и 34 второй, чувствительность метода с 2000 по 2008 год составила 74%, после 2008 года – 82%. Данное исследование проводили не только в Первом МГМУ, но и в других стационарах г. Москвы.

МСКТ выполняли с целью оценки местного распространения опухоли, исключения вторичного поражения органов брюшной полости и исследования градиента контрастирования опухоли. Исследование проводили всем пациентам. Для проведения компьютерной томографии с 1999 по 2008 год использовали 64-спиральный томограф LightSpeedGE,

после 2008 – 320-спиральный томограф ToshibaAquilion. Чувствительность методики до 2000 года составляла 18%, в период с 2000 по 2008г – 53%, после 2008 года – 71%, что связано с накоплением опыта и совершенствованием диагностической аппаратуры.

После 1994 года выполняли сочетанное ангиографическое исследование, включающее в себя целиако- и мезентерикографию, а также артериально-стимулированный забор крови с определением уровня инсулина и С-пептида в пробах крови из печеночных вен. Данное исследование проводили практически всем до 2008 года, чувствительность составляла 82%, однако позже в связи с совершенствованием неинвазивных диагностических методов данную методику перестали применять к пациентам с одиночными спорадическими инсулиномами и использовали только в случае неясносности диагноза.

Также в работе мы оценивали непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения и качества жизни, для чего изучали частоту развития ранних послеоперационных осложнений в зависимости от того или иного метода оперативного лечения по классификации Clavien-Dindo, а также частоту рецидивов гипогликемии, послеоперационного сахарного диабета. Качество жизни пациентов мы оценивали при помощи опросника Short Form Medical Outcomes Study (SF-36).

Морфологические методы исследования.

Все макропрепараты вместе с новообразованиями после удаления были подвергнуты тщательному гистологическому и иммуногистохимическому исследованию, которые были проведена на базе центрального патоморфологического отделения первого МГМУ им. И.М. Сеченова и Московского Областного Научно-исследовательского Клинического Института им. М.Ф. Владимирского

Иммуногистохимическое исследование проводили по методу Sternberger L.A., для чего применяли панели моно- и поликлональных антител (хромогранин А, нейрон-специфическая енолаза, синаптофизин,

эпителиально-мембранный антиген, гастрин, инсулин, проинсулин, глюкагон, соматостатин, панкреатический полипептид, кальцитонин, серотонин, АКТГ, Ki67, CD56).

Оперативное лечение

Оперативные вмешательства в обеих группах выполняли под комбинированной анестезией – эндотрахеальным наркозом и эпидуральным блоком. Практически всем больным хирургические вмешательства выполняли из срединного лапаротомного доступа. В обязательном порядке производили вскрытие сальниковой сумки, визуальную и пальпаторную оценку поджелудочной железы, после чего в соответствии с данными дооперационной топической диагностики выполняли либо мобилизацию тела и хвоста (при локализации опухоли в области перешейка, тела или хвоста органа), либо мобилизацию головки поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки по Кохеру (при локализации образования в головке железы или крючковидном отростке).

Всем пациентам в обеих группах было выполнено интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ). ИОУЗИ до 2003 года выполнялось на аппарате “LCS-500” фирмы “Hitachi” и “Picker”, после 2003 – на аппарате “HitachiAlokaProsound”. Герметичность датчика позволяет проводить его стерилизацию. Интраоперационное ультразвуковое исследование всегда проводят не самостоятельно, а в сочетании с интраоперационной визуальной и пальпаторной ревизией органа. После проведения тщательной ревизии органа переходят к ИОУЗИ. Сканирование поджелудочной железы проводят в направлении от головки и перешейка в сторону хвоста. При выполнении исследования обязательно устанавливать датчик как на переднюю, так и на заднюю поверхность органа. Для улучшения выявления поверхностно располагающихся опухолей применяли следующую методику: верхний этаж брюшной полости заполняли физиологическим раствором. Затем, удерживая датчик на расстоянии 5 мм от поверхности поджелудочной железы выполняли ИОУЗИ. Обычно

инсулиномы при ИОУЗИ выглядят как округлые гипоэхогенные новообразования, четко отграниченные от окружающих тканей железы, однако в 30-40% случаях они могут быть изоэхогенными.

ИОУЗИ позволило диагностировать опухоль в 96% случаев, именно оно позволило выявить в том числе “непальпируемые” новообразования, расположенные в толще ткани поджелудочной железы. В 16% наблюдений после выполненного ИОУЗИ было принято решение об изменении варианта операции в пользу резекционных вмешательств.

Пациентам в первой группе (n 76) выполняли энуклеации опухоли. Во второй группе в большинстве случаев (n 58) предпочтение было отдано дистальной резекции поджелудочной железы. Одному выполнена резекция крючковидного отростка, двоим субтотальная резекция головки ПЖ, и еще троим – панкреатодуоденальная резекция. Выполненные варианты оперативных вмешательств представлены в таблице 2.

Таблица 2. Оперативные вмешательства, проведенные по поводу органического гиперинсулинизма (n 134).

Характер оперативного вмешательства	Энуклеация опухоли	Дистальная резекция	Дистальная субтотальная резекция	Резекция крючковидного отростка	Субтотальная резекция головки ПЖ	Панкреатодуоденальная резекция
Число пациентов	76	46	6	1	2	3

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Суммарное количество пациентов с осложнениями после оперативных вмешательств по поводу органического гиперинсулинизма составило 44 пациента (32.8%), в 10 (7.5%) случаях потребовались повторные обширные хирургические вмешательства. Общая летальность составила 4.5%. В структуре послеоперационных осложнений преобладал деструктивный панкреатит с последующим развитием панкреатического свища, гнойно-септических осложнений или распространенного перитонита. Полученные результаты сопоставимы с данными зарубежных исследований. Аналогичные данные приводят M. Rothmund и соавт., в работе 1990 года, где отмечено 31.5% осложнений среди 419 пациентов, развившихся после различных оперативных вмешательств по поводу инсулином. В исследовании 2005 года Jafure N.P. и соавт., включившем в себя 44 пациента с инсулиномами, послеоперационные осложнений развились в 31.8% случаях, также отмечался один летальный исход.

В первой группе пациентов (после энуклеации опухоли, n 76), послеоперационные осложнения возникли у 27 (35.5%) человек, по структуре они были распределены следующим образом: панкреатические свищи - 10 (13%), наружный желчный свищ - 3 (3.9%), толстокишечный свищ – 1 (1.3%), абсцесс брюшной полости - 10 (13%). У 7 (9.2%) больных это потребовало малоинвазивного чрезкожного дренирования под УЗ-контролем. В 8 (10.5%) случаях мы прибегли к релапаротомии. Отмечено два (2.6%) летальных исхода. В остальных наблюдениях при развитии осложнений лечебная тактика ограничивалась консервативной терапией.

Структура послеоперационных осложнений после энуклеации опухоли была аналогичной данным других исследователей. В вышеупомянутом исследовании M. Rothmund и соавт., Майстренко Н.А. и

соавт., Кригера А.Г. и соавт., в структуре послеоперационных осложнений также преобладают панкреатические свищи, послеоперационный деструктивный панкреатит, гнойно-септические осложнения. В исследовании. В исследовании I. Norton и соавт. в связи с развитием послеоперационного панкреонекроза 17% пациентов была выполнена релапаротомия. При повторных оперативных вмешательствах летальность в 2-3 раза выше [Kulke M.H., et al, 2010, Norton I.A., et al, 1990].

Также прослеживается явная связь между развитием ранних послеоперационных осложнений и глубиной залегания опухоли при выполнении энуклеации. Так, из 76 пациентов у 47 опухоли располагались в толще ткани, тогда как у 29 – на поверхности, или частично экстраорганно. Данные о ранних послеоперационных осложнениях в зависимости от глубины залегания опухоли представлены в таблице 3.

Таблица 3. Структура ранних послеоперационных осложнений у больных после энуклеации опухоли в зависимости от глубины ее залегания (n 76).

Характер послеоперационного осложнения	Пациенты с поверхностно располагающимися опухолями (n 29)	Пациенты с опухолями, располагающимися в толще ткани (n 47)
Суммарное количество пациентов с осложнениями	6 (20.7%)	21 (48.3%)
Деструктивный панкреатит	0	1 (2.1%)
Панкреатические свищи	3 (10.35%)	7 (14.7)
Абсцесс брюшной полости	2 (6.9%)	8 (16.8%)
Распространенный перитонит	1 (3.45%)	2 (4.2%)
Повторные	3 (10.35%)	4 (8.4%)

малоинвазивные вмешательства		
Релапаротомии	1 (3.45%)	7 (14.7%)
Летальность	0	2 (4.2%)

Из 46 пациентов после дистальной резекции поджелудочной железы у 11 (23%) развились различные послеоперационные осложнения. Наиболее частыми были: деструктивный панкреатит - 7 (15.2%), дуоденальный свищ - 1 (2.2%), абсцесс сальниковой сумки или поддиафрагмального пространства - 3 (6.5%), распространенный перитонит - 1 (2.2%). У пяти (10.9%) пациентов мы прибегли к малоинвазивным методикам хирургического лечения, а одному (2.2%) по поводу распространенного перитонита была выполнена релапаротомия. Летальных исходов у пациентов, перенесших дистальную резекцию поджелудочной железы не отмечалось.

В таблице № 4 представлена структура послеоперационных осложнений в зависимости от выполненного оперативного вмешательства.

Таблица 4. Структура послеоперационных осложнений и летальности.

Характер послеоперационного осложнения	Больные после энуклеации опухоли (n 76)	Больные после дистальной резекции поджелудочной железы (n 46)	Больные после резекционных методик оперативного лечения на головке ПЖ (n 12)
Суммарное количество пациентов с осложнениями	27 (35.5%)	11 (23.9%)	6 (50%)
Деструктивный панкреатит	1 (1.3%)	7 (15.2%)	2 (16.6%)
Панкреатические свищи	10 (13%)	0	1 (8.3%)

Наружный желчный свищ	3 (3.9%)	0	0
Толстокишечный свищ	1 (1.3%)	0	0
Дуоденальный свищ	0	1 (2.17%)	0
Абсцесс брюшной полости	10 (13%)	3 (6.21%)	0
Распространенный перитонит	3 (3.9%)	1 (2.17%)	2 (16.6%)
ТЭЛА	0	1 (2.17%)	1 (8.3%)
Арозивное кровотечение	0	1 (2.17%)	1 (8.3%)
Ишемический инсульт	0	1 (1.7%)	0
Несостоятельность анастомоза	-	-	2 (16.6%)
Летальность	2 (2.6%)	0	4 (33.2%)

Таким образом нами было установлено, что в группе пациентов после энуклеаций частота послеоперационных осложнений была выше, чем у пациентов, перенесших дистальные резекции. Аналогичные данные приводят и зарубежные авторы. В работе Crippa S. и соавт. (2012) частота развития послеоперационных осложнений, потребовавших повторного оперативного вмешательства у пациентов, перенесших энуклеацию опухоли была выше (8.5%) по сравнению с группой пациентов после резекций поджелудочной железы (1%). В исследовании 1993 года F. Menegaux и соавт., частота осложнений у пациентов после энуклеации опухоли (57%) была почти в два раза выше, чем у пациентов, перенесших резекции поджелудочной железы (29%).

Наихудшие непосредственные результаты были получены после резекционных оперативных вмешательств на головке поджелудочной железы: послеоперационные осложнения развились у 6 из 12 человек (50%),

в числе которых две несостоятельности анастомозов, два распространённых перитонита, одно арозивное кровотечение и одна ТЭЛА. Отмечено четыре летальных исхода.

При анализе группы пациентов после резекционных вмешательств на головке поджелудочной железы в нашем исследовании отмечается большая частота осложнений в сравнении с данными ведущих зарубежных хирургов. Частота осложнений в нашем исследовании после данного типа оперативных вмешательств может быть объяснена небольшой выборкой пациентов, а также тем, что панкреатодуоденальная резекция была применена только трем пациентам. Остальным были выполнены крайне травматичные атипичные резекции головки поджелудочной железы.

Кроме этого послеоперационные осложнения были проанализированы по классификации Clavien-Dindo 2009 года. Вследствие особенностей течения послеоперационного периода у пациентов, оперированных на поджелудочной железе, осложнения grade 1 и 2 по Clavien-Dindo считались вариантами неосложненного послеоперационного периода и не учитывались в структуре ранних послеоперационных осложнений. Частота и структура послеоперационных осложнений по данной классификации в целом сопоставима с полученными нами данными при традиционном анализе послеоперационных осложнений и летальности. Очевидно, что и по количеству осложнений, и по их тяжести лидировала группа резекций головки поджелудочной железы, тогда как наименьшее количество отмечено после дистальных резекций.

Таблица 5. Структура послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo, 2009

Grade	Количество пациентов после энуклеации опухоли (n 76)	Количество пациентов после дистальной резекции ПЖ (n 46)	Количество пациентов после резекций головки ПЖ (n 12)

Grade III a	7 (9.1%)	5 (10.85%)	0
Grade III b	8 (10.4%)	1 (2.17%)	2 (16.6%)
Grade IV a	0	2 (4.34%)	0
Grade IV b	4 (5.2%)	1 (2.17%)	4 (33.2%)
Grade V	2 (2.6%)	0	4 (33.2%)

У всех пациентов после оперативных вмешательств отмечен регресс гипогликемической симптоматики.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Отдаленные результаты хирургического лечения инсулином были изучены у 64 пациентов из первой группы (84.2%) и у 49 пациентов второй группы (84.5%). У больных после энуклеации опухоли в четырех случаях отмечен рецидив гипогликемии (6.25%). Эти пациенты были повторно оперированы. В группе резекции поджелудочной железы (n 49) рецидив органического гиперинсулинизма отмечен в одном наблюдении (2%).

У всех больных появление гипогликемической симптоматики было связано с появлением новой инсулин-продуцирующей опухоли. Все годы до этого пациенты отмечали удовлетворительное самочувствие. В данной ситуации, вероятнее всего, возврат гипогликемической симптоматики можно расценивать не как рецидив ранее удаленной опухоли, а как появление новой инсулиномы на фоне гиперплазии В-клеток. У 4 пациентов 2 группы (8.1%) за время наблюдения развился инсулин-зависимый сахарный диабет. В первой группе развития диабета не отмечено.

Аналогичные данные встречаются и в других работах. В исследовании Bonato F.T. и соавт. (2012) после операции у 15 из 16 пациентов (93,7%) на момент выписки из стационара отмечался регресс гипогликемической симптоматики. Yokoi S. с соавт (2013) описали клиническое наблюдение 28-летней пациентки с полным регрессом нейрогликопенической симптоматики после оперативного лечения инсулин-продуцирующей опухоли. В исследовании Varshney S. и Johnson

C.D. (2000), в отличие от полученных нами данных, в течение 7 лет наблюдения 8 пациентов из 11 (72,7%) отмечали хорошее качество жизни, с отсутствием гипоглкикемической симптоматики.

В 4-7% наблюдений, после оперативного лечения отмечается рецидив гипогликемии, зачастую через 5 и более лет после оперативного лечения [Phan G.Q., et al, 1997, Rothmund M., et al, 1990]. Часто гипогликемия в таком случае не является причиной рецидива ранее удаленной опухоли, а связана с проявлениями новой инсулиномы поджелудочной железы, локализующейся в других отделах органа. Botella Carretero J.I. и соавт. у 3% пациентов в данном исследовании отмечен рецидив опухоли. Главным фактором, определяющим отдаленные результаты лечения, являлась малая травматичность хирургического вмешательства и снижение числа послеоперационных осложнений [Дедов И.И. и соавт, 2014, Кривко А.А. и соавт, 2015].

Изучение качества жизни проводили в обеих группах пациентов, как до операции, так и после, не раньше, чем через 3 месяца после проведенного оперативного вмешательства. Для этого использовали опросник SF-36. Всего в опросе приняло участие 28 пациентов первой группы (после энуклеации опухоли), и 20 пациентов второй группы (после резекций поджелудочной железы). Данные приведены в таблице 6.

Таблица 6. Дооперационные показатели качества жизни в сравнении с послеоперационные данными после различных оперативных вмешательств, а также сравнение с результатами анкетирования здоровых граждан РФ.

Шкала	Значение			
	Здоровые люди	До операции (n 25)	Группа 1 (n 28)	Группа 2 (n 20)
PF	47 (41;55)	42 (0;90)	83.2 (45;100)	83.5 (40;100)
RP	48 (37;61)	18 (0;100)	85.7 (0;100)	71.25 (0;100)

BP	47 (42;55)	62.4 (31;100)	96.2 (50;100)	92.25 (41;100)
GH	47 (41;53)	57.76 (10;82)	63 (42;95)	66.1 (35;95)
VT	47 (41;57)	34.4 (0;80)	58.3 (35;90)	64.5 (20;100)
SF	47 (42;52)	62.5 (12.5;100)	88 (25;100)	89.3 (75;100)
RE	49 (36;60)	31.5 (0;100)	95.6 (0; 100)	92.3 (0;100)
MH	48 (41;57)	48 (0;84)	65.5 (44;100)	67.4 (36;100)
PHsum			52.68 (34.76;59.57)	51.4 (39.24;58.91)
MHsum			48 (37.63;61.55)	47.7 (39.06;62.24)

На основании полученных данных можно увидеть, что статистически значимым различием в обеих группах была лишь шкала ролевого физического функционирования, показатели которой были выше у больных, перенесших энуклеацию опухоли, в противовес пациентам после обширных резекционных вмешательств на поджелудочной железе. Этот показатель отображает роль физических ограничений в повседневной деятельности, и отражает степень здоровья, лимитирующую выполнение повседневной физической работы. В целом, все обследованные пациенты продемонстрировали лучшие результаты, чем средний результат жителей РФ, что в первую очередь может быть обусловлено субъективным улучшением своего самочувствия после ликвидации тяжелых симптомов гипогликемической болезни, а также пристальным отношением пациентов к своему здоровью и более частыми медицинскими осмотрами

К сожалению, в доступной литературе описано довольно мало работ, посвященных исследованию качества жизни больных, оперированных по поводу инсулином. В исследовании А.А. Кривко (2015) по результатам анкетирования физического состояния в соответствии с опросником SF-36, общее состояние своего здоровья большинство пациентов оценивали как среднее, а перспективы лечения как хорошие. Пациенты ощущали себя энергичными и полными сил, хотя

присутствовали и люди, ощущающие снижение активности. Уровень социальной активности оставался на высоком уровне. Болевой синдром не был выражен. Таким образом в данном исследовании выявлено, что физический и психологический статус пациентов после оперативного лечения соответствует показателям, характерным для данной половозрастной группы популяции РФ.

На основании наших и зарубежных данных определяющими факторами выбора метода оперативного вмешательства являются расположение опухоли, глубина залегания новообразования и его соотношение с протоковыми структурами поджелудочной железы. Оценка этих факторов, а также изучение непосредственных результатов хирургического лечения позволяет сделать вывод, что операцией выбора при расположении инсулиномы в головке поджелудочной железы и крючковидном отростке можно считать энуклеацию опухоли, которая по отдаленным результатам не уступает резекционным вмешательствам при значительно меньшем количестве послеоперационных осложнений. При расположении опухоли в левой половине поджелудочной железы к энуклеации имеет смысл прибегать только при поверхностном расположении новообразования. В остальных случаях предпочтение следует отдавать дистальной резекции. Применение резекционных вмешательств на головке поджелудочной железы возможно лишь в единичных случаях, когда нельзя исключить высокий злокачественный потенциал, выполнение органосберегающей операции технически невозможно или связано с крайне высоким риском развития послеоперационных осложнений.

Отдаленные результаты хирургического лечения после органосберегающих и резекционных методик существенно не отличались друг от друга, однако в первой группе отмечалась большая частота рецидива, а во второй – частота развития послеоперационного сахарного диабета.

ВЫВОДЫ

1. Обязательным компонентом интраоперационной ревизии является ИОУЗИ, применение которого позволило выявлять расположенные в толще ткани новообразования у 97% пациентов. При опухолях, расположенных в толще ткани поджелудочной железы и их связи с панкреатическим протоком предпочтение следует отдавать резекционным методикам. Исключением являются новообразования головки поджелудочной железы.
2. Частота ранних осложнений после оперативного лечения инсулином составила 32.8%. Наилучшие непосредственные результаты получены при дистальных резекциях поджелудочной железы (частота осложнений 23.9%). Энуклеация новообразования, так же, как и резекция головки ПЖ приводят к большей частоте послеоперационных осложнений (35.5% и 50% соответственно).
3. Частота рецидива заболевания была выше в группе пациентов после энуклеации опухоли (6.25% против 2% при резекциях). Отягчающим моментом резекционных методик является развитие инсулин-зависимого сахарного диабета (8.1%).
4. Показатели дооперационного качества жизни по опроснику SF-36 были значительно хуже, чем у среднестатистических жителей РФ. После любого типа оперативных вмешательств отмечено значительное улучшение качества жизни по всем шкалам опросника. Статистически значимым различием (85.7 в группе энуклеаций против 71.25 в группе резекций) при исследовании качества жизни была лишь шкала ролевого физического функционирования.
5. Операцией выбора при расположении инсулиномы в головке поджелудочной железы и крючковидном отростке, а также при поверхностном расположении опухоли в дистальной половине

поджелудочной железы можно считать энуклеацию опухоли. В большинстве наблюдений расположение НЭО в левых отделах ПЖ является показанием к выполнению дистальной резекции поджелудочной железы. Применение резекционных вмешательств на головке поджелудочной железы оправдано лишь в единичных случаях и показано в случае замещения всей толщи головки опухолью, инвазивным характером роста или в случае интраоперационной травмы протока при энуклеации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для улучшения непосредственнных результатов хирургического лечения обязательным является полноценное дооперационное обследование, а также выполнение УЗИ при интраоперационной ревизии.
2. Использование как энуклеаций, так и резекционных методик, за исключением таковых на головке ПЖ правомерно как в плане непосредственных, так и отдаленных результатов, а также качества жизни, которые сопоставимы между собой.
3. Дистальная локализация опухоли при непосредственной близости к панкреатическому протоку является показанием к спленосохраняющей левосторонней резекции поджелудочной железы.
4. Энуклеация инсулиномы, расположенной в толще ткани железы должно выполняться под непосредственным контролем ИОУЗИ.
5. Показаниями к панкреатодуоденальной резекции и атипичной резекции головки поджелудочной железы является высокий риск энуклеации опухоли при прилежании новообразования к панкреатическому или общему желчному протоку.

Список печатных работ по теме диссертации

1. Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Фоминых Е.В., Кондрашин С.А., Парнова В.А., Васильев И.А., **Лежинский Д.В.** Эволюция алгоритма топической диагностики гормонально-активных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. **Анналы хирургической гепатологии**, т. 21., № 1, 2016г., С 21-27.

2. Черноусов А.Ф., Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Васильев И.А., Парнова В.А., Юриченко Ю.Ю., **Лежинский Д.В.** Микроволновая абляция инсулином. **Анналы хирургической гепатологии**, т. 21., № 4, 2016г., С 35-40.

3. Черноусов А.Ф., Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Кондрашин С.А., Фоминых Е.В., Парнова В.А., Васильев И.А., **Лежинский Д.В.** 35-летний опыт диагностики и лечения гормонально-активных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы: подведение итогов, инновации и перспективы. **Вестник хирургической гастроэнтерологии**, 2016 № 3, 2016г., С 117.

4. **Лежинский Д.В.,** Егоров А.В., Васильев И.А., Кондрашин С.А., Фоминых Е.В., Мусаев Г.Х., Парнова В.А., Ивашов И.В., Миронова А.В., Абдулхакимов Н.М. Диагностически-лечебный алгоритм и прогноз хирургического лечения инсулинпродуцирующих опухолей поджелудочной железы. **Врач,** том 29, № 5, 2018г., С 7-12.

5. **Лежинский Д.В.,** Егоров А.В., Васильев И.А., Ивашов И.В., Миронова А.В. Качество жизни пациентов после хирургического лечения инсулин-продуцирующих опухолей поджелудочной железы. **Вестник Российской военно-медицинской академии**, приложение 1 (65), 2019г., С 78-80.

6. Егоров А.В., **Лежинский Д.В.,** Васильев И.А., Мусаев Г.Х., Парнова В.А. Выбор метода хирургического лечения инсулинпродуцирующих опухолей поджелудочной железы. **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова**, 8’2019г., С 41-46

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСЗК – артериально-стимулированный забор крови

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ИОУЗИ – интраоперационное ультразвуковое исследование

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МЭН – синдром множественной эндокринной неоплазии

ОБП – органы брюшной полости

ПЖ – поджелуждочная железа

СД – сахарный диабет

УЗ-датчик – ультразвуковой датчик

УЗ-наведение – ультразвуковое наведение

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭндоУЗИ – эндоскопическое ультразвуковое исследование

BP (Bodily Pain) – интенсивность боли

GH (General Health) – общее состояние здоровья

Grade (G1, G2, G3) – классификация опухолей в зависимости от степени злокачественности.

Ki67 – маркер пролиферативной активности

MH (Mental Health) – психическое здоровье

MHsum – психологический компонент здоровья

PH (Physical Functioning) – физическое функционирование

PHsum – физический компонент здоровья

RE (Role-Emotional) – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

RP (Role-Physical Functioning) - ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием

SF (Social Functioning) – социальное функционирование

SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study) – неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента

TNM – международная классификация стадий злокачественных новообразований

VT (Vitality) – жизненная активность