

О.І.Дронов, С.В.Земсков, І.С.Новарчук, П.П.Бакунець

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РАННІХ ПОСТРЕЗЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ТА РОЗВИТКУ ПАНКРЕАТОГЕННОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Вступ. Резекція підшлункової залози (ПЗ) є технічно складним, але єдиним ефективним методом лікування злоякісних новоутворень ПЗ (ЗНПЗ). Частота виникнення панкреатогенного діабету (ПД) після резекцій ПЗ сягає 50%. Сьогодні відомо, що розвиток ПД залежать від типу оперативного втручання, об'єму резекції ПЗ і якості залишеної тканини залози.

Мета. Проаналізувати вплив ранніх ускладнень після резекцій ПЗ з приводу ЗНПЗ на розвиток ПД. Пацієнти та методи: проведено ретроспективний аналіз 100 послідовних випадків резекцій ПЗ з приводу ЗНПЗ без ознак цукрового діабету до операції. Загальна частота післяопераційних ускладнень становила 31%. В структурі післяопераційних ускладнень найчастіше зустрічалися: гастростаз, панкреатична норичія, післяопераційний панкреатит та кровотеча.

Результати. Загальна частота виникнення ПД становила 19%. ПД розвинувся у 32,3% хворих з ускладненнями та у 13% хворих без ускладнень. Статистичний аналіз отриманих даних підтвердив значимість розбіжності частоти ПД у хворих з та без післяопераційних ускладнень: критерій $\chi^2=5.131$, $p<0,05$.

Висновки. В нашому дослідженні відмічався взаємозв'язок між частотою післяопераційних ускладнень та розвитком ПД. Не можна чітко сказати, який фактор є первісним. Можливо ранній розвиток ПД обтяжує перебіг післяопераційного періоду, або післяопераційні ускладнення індукують подальші зміни в паренхімі кукси ПЗ, що призводить до розвитку ПД. Це питання залишається не вирішеним і потребує проведення подальших досліджень.

Ключові слова: пострезекційні ускладнення, панкреатогенний цукровий діабет, підшлункова залоза, злоякісні новоутворення, резекція.

Актуальність. Резекція підшлункової залози (ПЗ) є технічно складним, але єдиним ефективним методом лікування злоякісних новоутворень ПЗ (ЗНПЗ). В спеціалізованих хірургічних центрах післяопераційна летальність при такого роду втручаннях не перевищує 5% [1]. У більшості пацієнтів, які перенесли резекцію ПЗ відзначаються зміни в метаболізмі мікроелементів, ліпідній абсорбції, а також розвиток панкреатогенного діабету (ПД) або цукрового діабету III типу [2]. ПД є основним фактором, що впливає на якість життя пацієнтів, які перенесли резекцію ПЗ. Разом з тим важко передбачити вплив резекцій ПЗ на вуглеводний обмін, метаболічні зміни бувають від помірних до значних. За рахунок удосконалення методик проведення таких складних операцій, показники виживаності цих хворих збільшуються. Відповідно зростає період післяопераційного спостереження. Сьогодні відомо, що випадки розвитку ПД залежать від типу оперативного втручання, об'єму резекції ПЗ і якості залишеної тканини залози. Після тотальної панкреатектомії (ТП) ПД розвивається у 100% випадках, після дистальних та проксимальних резекцій - у 18-50% хворих [2].

Мета. Проаналізувати вплив ранніх ускладнень після резекцій ПЗ з приводу ЗНПЗ на розвиток ПД.

Пацієнти і методи. Проведено ретроспективний аналіз 100 послідовних випадків резекцій ПЗ з приводу ЗНПЗ без ознак цукрового діабету до операції. Всіх хворих було проліковано в Київському центрі хірургії печінки, підшлункової залози та жовчних проток імені проф. В. С. Земскова на базі КМКЛ №10 співробітниками кафедри хірургії №1 НМУ імені О. О. Богомольця протягом 2011-2014рр. Середній вік хворих становив 54 роки (від 23 до 72), серед них було 58% чоловіків, 42 % жінок. Медіана спостереження за хворими становила 27 місяців.

Таблиця 1

Клініко-морфологічна характеристика пацієнтів

Параметр	Кількість пацієнтів	Частота виникнення ПД, пацієнти (% від кількості за даним параметром)
Діагноз		
Нейроендокринна карцинома	8	2(25%)
Протокова аденокарцинома ПЗ	77	12(15,6%)
Інвазивна інтрадуктальна папілярно-муцинозна неоплазма ПЗ (IPMN)	6	2(33,3%)
Цистаденокарцинома ПЗ	2	1(50%)
Вторинні пухлинні ураження ПЗ	7	2 (28,6%)
Типи операцій		
Проксимальна резекція (ПДР)	65	6 (9,2%)
Дистальна резекція (ДР)	29	8 (27,6%)
Центральна резекція (ЦР)	2	0
Тотальна панкреатектомія (ТП)	4	4(100%)

Результати. Загальна частота післяопераційних ускладнень становила 31%. В структурі післяопераційних ускладнень найчастіше зустрічалися: гастростаз, панкреатична нориця, післяопераційний панкреатит та кровотеча. Загальна частота виникнення ПД становила 19%. При спостереженні стан глікемічного обміну хворих оцінювався шляхом контролю глікозильованого гемоглобіну крові, глюкози крові натще та денної дози інсуліну. Всі хворі з розладами обміну глюкози знаходяться під диспансерним наглядом ендокринолога.

Тип пухлини ПЗ суттєво не вплинув на частоту виникнення ПД після резекцій. В порядку зменшення частоти ПД зустрічався при наступних

ХІРУРГІЯ

типах резекції: ТП - 100%, ДР - 27,6%, ПДР - 9,2%, ЦР - 0 (табл. 1). У хворих, яким було виконано ТП, ПД розвинувся на першу добу після операції. У решти хворих початок розвитку ПД значно варіював. Було відмічено, що у хворих з післяопераційними ускладненнями ПД розвивався частіше ніж у хворих без ускладнень. З 31 хворого з ускладненнями ПД розвинувся у 10 (32,3%), з них у 7 протягом перших 3 місяців (22,6%). Серед 69 хворих без післяопераційних ускладнень ПД розвинувся у 9 (13%) (табл. 2). Протягом першого року спостереження ПД у хворих без ускладнень розвинувся у 3 хворих, протягом другого ще у 4, протягом третього року у 3 і у 1 хворого протягом четвертого року.

Таблиця 2

Розвиток ПД, в залежності від наявності післяопераційних ускладнень

Хворі	З ускладненнями, кількість випадків	Без ускладнень, кількість випадків
ПД розвинувся	10	9
ПД не розвинувся	21	60
Всього	31	69

Статистичний аналіз отриманих даних підтвердив значимість розбіжності частоти ПД у хворих з та без післяопераційних ускладнень: критерій $\chi^2 = 5.131$, $p < 0,05$.

Дискусія. До 1970-х років ПДР рідко виконувалась, тому що госпітальна смертність становила 20-25%. Однак, протягом 1980-х і 1990-х років досвід виконання ПДР значно зріс і великі медичні центри повідомили про зниження післяопераційної летальності і смертності, пов'язаних з хірургічним лікуванням [3]. Розробка складних хірургічних процедур, покращення післяопераційного догляду і удосконалення ранньої діагностики захворювань ПЗ сприяють росту виживаності і якості життя оперованих хворих.

ЗНПЗ являються серйозною загрозою для життя пацієнтів. Лікування цих патологій потребує виконання різного виду резекцій ПЗ або ТП. Після операції компенсація порушених функцій не є задовільною, що обумовлено новими анатомо-фізіологічними співвідношеннями в шлунково-кишковому тракті та формуванням метаболічного дефіциту, що в цілому вкладається в поняття постпанкреаторезекційного синдрому [1]. На частоту та ступінь вираженості постпанкреаторезекційного синдрому впливають такі фактори: обсяг і тип резекції ПЗ, тип панкреатоентероанастомозу, обсяг лімфодисекції, наявність післяопераційного опромінення ПЗ. Діагностика постпанкреаторезекційного синдрому включає: оцінку якості життя оперованих хворих, оцінку зовнішньо-та внутрішньо-секреторної функції ПЗ, оцінку нутритивного статусу та оцінку динаміки пухлинного процесу [4]. Втрата панкреатичної паренхіми в результаті резекції ПЗ викликає порушення гомеостазу глюкози, відомого як ПД. Така форма діабету відрізняється від інших його форм частими епізодами гіпоглікемії. Тому ПД виділяють як основний фактор, який впливає на якість життя пацієнтів після резекції ПЗ.

Цукровий діабет – це група метаболічних захворювань, яка є наслідком інсулярної недостатності, дії інсуліну чи обох цих факторів. Причина ЦД 1-го типу – абсолютний дефіцит секреції інсуліну. Особи з високим ризиком розвитку даного типу діабету часто можуть бути ідентифіковані по серологічним ознакам аутоімунного патологічного процесу в острівках Лангерганса, а також по генетичним маркерам. При ЦД 2-го типу причина розвитку хронічної гіперглікемії заключається в комбінації резистентності до інсуліну і неадекватної компенсаторної інсулінсекреторної відповіді.

ПД відрізняється від I типу (ювенільний, інсулінзалежний) та II типу (дорослий, інсуліннезалежний). ПД має ряд клініко-патогенетичних особливостей. При даній формі ЦД не має зв'язку з ожирінням, генетиною схильність. В більшості випадків відмічається легкий перебіг ПД, що пояснюється низькою потребою інсуліну в зв'язку зі зниженням загального калоражу їжі, мальабсорбцією при загальносекреторній панкреатичній недостатності [5]. Пацієнти можуть мати непередбачувані гіпоглікемії під час лікування інсуліном, що не пов'язано з прийомом їжі чи з фізичними навантаженнями. Гіпоглікемія трапляється, коли інсулін дещо підвищений, через покращену периферичну чутливість до інсуліну і наявність дефіциту глюкагону. Спостерігається збільшення кількості периферичних рецепторів до інсуліну у відповідь на нестачу інсуліну, що робить цих пацієнтів більш чутливими до замісної інсулінотерапії. Харчовий статус, ендокринна функція ПЗ і травна функція, також впливають на глікемічний профіль. На відміну від ЦД I типу у пацієнтів з ПД рідко розвивається кетоацидоз і ступінь гіперглікемії помірний в більшості випадків. Порівняно з ЦД II типу, коли наявна висока стійкість до інсуліну, пацієнти, які перенесли резекцію панкреас дуже чутливі до інсуліну і у них поширені епізоди ятрогенної гіпоглікемії. Ці пацієнти мають знижений рівень глюконеогенних прекурсорів у сироватці, таких як лактат і аланін. Ці чіткі клінічні і метаболічні аспекти були віднесені до дефіциту секреції панкреатичного глюкагону. Водночас збільшується периферична чутливість до інсуліну і зниження рівня глюкагону при ПД. Тому екзогенне введення інсуліну часто викликає гіпоглікемічні напади. Ятрогенна гіпоглікемія іноді призводить до госпіталізації, незворотніх пошкоджень в центральній нервовій системі або навіть до смерті [6]. Дослідження ендокринної функції підшлункової залози після її резекції є нечисленними і суперечливими. Ймовірно, це пов'язано з тим, що метаболічні наслідки можуть відрізнятися, навіть після виконання одного типу резекції і залежать головним чином від якості залишеної тканини залози.

Так, в порівнянні з резекцією ПЗ при лікуванні хронічного панкреатиту, ДР при пухлинах ПЗ має менший вплив на ендокринну функцію. З огляду літературних даних, вивчення 235 пацієнтів з захворюваннями ПЗ (23% - хронічний панкреатит і 77% - пухлини ПЗ) показало розвиток ПД після ДР приблизно у 8%. Також є повідомлення про аналогічні результати при дослідженні 125 пацієнтів, які перенесли ДР з приводу новоутворень ПЗ. В цих спостереженнях лише у 9% пацієнтів, які не мали ЦД до операції, розвинувся ПД [5].

Клінічне передопераційне спостереження донорів без ЦД, яким проводилась геміпанкреатектомія (процедура аналогічна ДР зі збереженням 50% паренхіми ПЗ), з метою подальшої трансплантації, показало, що у них може розвинутися ПД або непереносимість глюкози. Інші автори зазначили, що у 25% здорових донорів, які надають половину ПЗ для трансплантації,

розвивається толерантність до глюкози протягом першого року після хірургічного втручання. Пізніше інші дослідники оцінювали стан метаболізму глюкози донорів протягом 3-10 років після геміпанкреатектомії. З 15 наступних донорів, 2 приймали антидіабетичні засоби, серед решти 13 відхилення в метаболізмі глюкози були виявлені в 7, включаючи 1 ЦД і у 6 порушення толерантності до глюкози та/або порушення глікемії натще. Ці результати доводять, що прояви ПД після ДР, з ймовірно нормальною паренхімою, нижчі ніж вважалося раніше [5].

У пацієнтів з хронічним панкреатитом після ДР ризик розвитку ПД становить 25-50%, що пов'язано з клінічним перебігом панкреатиту. У пацієнтів з нормальною паренхімою ПЗ і пухлинами ПЗ швидкість розвитку ПД відносно низька після ДР. Проте ризик розвитку порушень толерантності до глюкози в донорів ПЗ досить високий. Тому цим пацієнтам слід пропонувати довготривале спостереження у ендокринолога. Ще одне дослідження 13 пацієнтів з середнім віком 52 роки продемонструвало, що 50% резидуальної паренхіми ПЗ не сприяє регенерації бета-клітин [5]. Це пояснює високу частоту порушень метаболізму глюкози після резекції ПЗ і підкреслює необхідність для щадної процедури по видаленню паренхіми ПЗ.

ЦР – це резекція тіла ПЗ. ЦР ПЗ здебільшого застосовують при доброякісних пухлинах розташованих в тілі ПЗ. Проксимальну частину залози потрібно анастомозувати з дистальною частиною до ШКТ для надходження панкреатичного соку в травний тракт. За повідомленнями різних авторів після ЦР, у жодного пацієнта не розвинувся ПД. Хоча після даної процедури частіше розвивалося таке хірургічне ускладнення, як панкреатична нориця. Дане ускладнення може призвести до зниження маси островцевих клітин через розвиток запального процесу.

ПДР – це видалення головки ПЗ [7]. Дуоденозберігаюча резекція головки ПЗ уникає резекції сусідніх органів, включаючи дванадцятипалу кишку, жовчні протоки і жовчний міхур, які зазвичай підлягають резекції (при ПДР). Після ПДР необхідно накласти анастомоз між вірсунговою протокою і ШКТ. ПДР ПЗ при хронічному панкреатиті викликає розвиток ПД у 15-40% пацієнтів [5].

Порівняно з хронічним панкреатитом при новоутвореннях головки ПЗ після ПДР цукровий діабет розвивається рідше. Деякі автори припускають, що в основі покращення метаболізму глюкози після операції лежить видалення факторів, які виділяються аденокарциномою і/або запальним процесом. Такий процес викликається обструктивним ураженням залози та уповільнює моторику шлунку. Діабетогенні фактори, які секретуються пухлиною або місцевим запаленням можуть змінювати метаболізм глюкози і викликати резистентність до інсуліну. У цьому випадку резекція патологічного вогнища може поліпшити метаболізм глюкози. Але поліпшення глікемічного стану зазвичай відбувається після ПДР і рідше спостерігається після дистальної резекції ПЗ. ТП виконується при IPMN, множинних пухлинах ПЗ і рецидивних хронічних панкреатитах [8]. ТП також виконується, щоб врятувати хворого з панкреатичним свищем або крововиливом в черевну порожнину після резекції ПЗ. На відміну від інших резекцій ПЗ, ТП завжди викликає появу ПД (100% випадків). Відсутність інсуліну і глюкагону призводить до крайніх проявів ПД.

Частота ПД після різних видів резекцій ПЗ за даними D. Timofte [3]

Тип операції	Частота ПД	Автор
Дистальна панкреатектомія	21-40%	Morrow
Проксимальна дуоденозберігаюча панкреатектомія	2-15%	Beger
Проксимальна пілорозберігаюча панкреатектомія	12%	Traverso
Панкреато-дуоденальна резекція	17%	Schwartz
Тотальна панкреатектомія	100%	Andren-Sandberg

Таблиця 4

Панкреатогенний діабет в порівнянні з класичними формами діабету за даними D. Timofte [3]

Метаболічні зміни	ЦД I типу	ЦД II типу	ЦД III типу
Кетоацидоз	Часто	рідко	Рідко
Гіперглікемія	Важка	помірна	Помірна
Гіпоглікемія	Часто	рідко	часто
Периферична чутливість до інсуліну	нормальна/ висока	низька	висока
Печінкова чутливість до інсуліну	Нормальна	висока	низька
Рівень інсуліну	Низький	високий	низький
Рівень глюкагону	нормальний/ підвищеним	нормальний/ підвищений	низький
Рівень панкреатичного пептиду	високий	високий	низький

Висновки. Резекції ПЗ суттєво впливають на вуглеводний обмін. Характер патології ПЗ не вплинув на частоту ПД після резекцій. В порядку зменшення частоти ПД зустрічався з наступними типами резекції: ТП(100%), ДР(27,6%), ПДР(9,2%), ЦР(0%). В нашому дослідженні відмічався взаємозв'язок між частотою післяопераційних ускладнень та розвитком ПД. У 10 (32,3%) хворих з післяопераційними ускладненнями спостерігали розвиток ПД. При цьому у 7 з них ПД розвинувся протягом перших 3 36. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л.Шупика 24 (1)/2015

місяців. Не можна чітко сказати, який фактор є первісним. Можливо ранній розвиток ПД обтяжують перебіг післяопераційного періоду, або післяопераційні ускладнення індукують подальші зміни в паренхімі куки ПЗ, що призводить до розвитку ПД. На наш погляд раціональна хірургічна тактика, адекватна передопераційна підготовка, що призводить до зменшення післяопераційних ускладнень безперечно буде впливати на зниження ризику розвитку ПД. Питання вивчення патогенезу ПД залишається не вирішеним і потребує проведення подальших клінічних досліджень з залученням значно більшої кількості хворих.

Література

1. Дронов О. І., Крючина Є. А., Добуш Р. Д. (з співав.). Класифікація, діагностика та лікування постпанкреаторезекційного синдрому. // Медичний часопис. – 2010. - № 4. – С. 16 – 6.
2. Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М., Голубова О. А. (з співав.) Панкреатогенний сахарний діабет. // РЖГИХ. – 2007. - № 7(1). – С. 6.
3. Timofte D., Livadarin Roxana, Bintintan V. (et al.) Metabolic disorders in patients operated for pancreatic cancer //Surgery updates.–2014. -№10(3). – P. 6.
4. Дронов О. І., Крючина Є. А., Сусак Я. М. Досвід хірургічного лікування раку підшлункової залози. // Клінічна хірургія. – 2005. - № 4. – P. 5.
5. Hiromichi Maeda, Kazuhiro Hanazaki. Pancreatogenic Diabetes after Pancreatic Resection. // Pancreatology. – 2011. -№ 11. – P.8.
6. Земсков В. С., Білецький В. І., Панченко С. Н. (з співав.) Постпанкреаторезекційний синдром /В. С. Земсков, В. І. Білецький, С. Н. Панченко. // Здоров'я. - 1986. – 176 с.
7. Куницина М. А., Кашкина Е. И. Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения панкреатогенного сахарного диабета при алкогольной и билиарной формах хронического панкреатита. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. -№ 3(8). – С. 5.
8. Traverso L.W., Kozarek R.A. Pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis with inflammatory mass in the head. // World J. Surg. – 1990. - № 14(1). –P. 4.
9. YunFeng Cui, Dana K. Andersen. Pancreatogenic Diabetes: Special Considerations for Management. // Pancreatology. – 2011. - № 11. – P.9.
10. Hardt P.D., Kloer H.U., Brendel M.D. (et al.). Is pancreatic (type 3c) diabetes underdiagnosed and misdiagnosed? //Diab Care.-2008.-№. 31(2). – P.4.

О.И.Дронов, С.В.Земсков, И. С.Новарчук, П.П.Бакунец

Взаимосвязь ранних пострезекционных осложнений и развития панкреатогенного сахарного диабета у больных злокачественные новообразования поджелудочной железы

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Вступление. Резекция поджелудочной железы (ПЖ) является технически сложным, но единственным эффективным методом лечения злокачественных новообразований ПЖ (ЗНПЖ). Частота возникновения панкреатогенного диабета (ПД) после резекции ПЖ достигает 50%. Сегодня известно, что случаи развития ПД зависят от типа оперативного вмешательства, объема резекции ПЖ и качества оставленной ткани железы.

Цель. Проанализировать влияние ранних осложнений после резекции ПЖ по поводу ЗНПЖ на развитие ПД.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ 100 последовательных случаев резекции ПЖ по поводу ЗНПЖ без признаков сахарного диабета до операции. Общая частота послеоперационных осложнений составила 31%. В структуре послеоперационных осложнений чаще всего встречались: гастростаз, панкреатический свищ, послеоперационный панкреатит и кровотечение.

Результаты. Общая частота возникновения ПД составила 19%. ПД развился у 32,3% больных с осложнениями и у 13% больных без осложнений. Статистический анализ полученных данных подтвердил значимость расхождения частоты ПД у больных с и без послеоперационных осложнений: критерий $\chi^2 = 5.131$, $p < 0,05$.

Выводы. В нашем исследовании отмечалась взаимосвязь между частотой послеоперационных осложнений и развитием ПД. Нельзя четко сказать, какой фактор является первоначальным. Возможно раннее развитие ПД отягощает течение послеоперационного периода, или послеоперационные осложнения индуцируют дальнейшие изменения в паренхиме культи ПЖ, что приводит к развитию ПД. Этот вопрос остается нерешенным и требует проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: пострезекционные осложнения, панкреатогенный сахарный диабет, поджелудочная железа, злокачественные новообразования, резекция.

O. I. Dronov, S. V. Zemskov, I. S. Novarchuk, P. P. Bakunets

Relationship between early postresection complications and development of pancreatogenic diabetes in patients with malignant neoplasms of pancreas

O. O. Bogomolets National Medical University

Introduction. Pancreatic resection is technically challenging and the only effective method of treatment of malignant pancreatic neoplasms (MPN). Pancreatogenic diabetes (PD) may develop in upto 50% of cases after resection. Development of PD depends on type of pancreatectomy, extent of resection and quality of residual pancreatic parenchyma.

The aim of the study was to analyze the influence of early postoperative complications on PD development in patients with MPN.

Patients and methods. 100 consequent MPN cases of pancreatectomy without diabetes before surgery were retrospectively analyzed. In 31% of cases postoperative complications have developed. Among them were delayed gastric emptying, pancreatic fistule, postoperative pancreatitis and bleeding.

Results. 19% of all patients have developed PD. Among patients with complications PD has developed in 32.3% of cases. Among patients without complications PD has developed in 13% of cases. χ^2 test proved significant difference in PD frequency between complicated and uncomplicated patients, $\chi^2=5.131$, $p<0,05$.

Conclusion. This study revealed that PD is associated with postoperative complication in resected patients with MPN. It is still unclear whether PD is primary factor or the complications cause development of PD. Further studies needed to investigate this problem.

Key words: postresection complications, pancreatogenic diabetes, pancreas, resection.

Відомості про авторів:

Дронов Олексій Іванович - професор, зав. кафедри загальної хірургії №1 НМУ імені О.О.Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т.Шевченка, 13, тел.: (044) 524-59-42.

Земсков Сергій Володимирович – к.мед.н., кафедра хірургії №1 НМУ імені О.О.Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т.Шевченка, 13.