

УДК 616.379-008.61-089

© М. Ю. НИЧИТАЙЛО, В. П. ШКАРБАН

Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України

## Сучасні аспекти хірургічного лікування органічного гіперінсулінізму

M. YU. NYCHYTAYLO, V. P. SHKARBAN

National Institute of Surgery and Transplantology by O. O. Shalimov of NAMS of Ukraine

### MODERN ASPECTS OF SURGICAL TREATMENT OF ORGANIC HYPERINSULINISM

Проаналізовано результати обстеження та лікування 37 хворих з інсуліномами підшлункової залози, які перебували на лікуванні в клініці Національного інституту хірургії та трансплантології з 2004 року. Найбільш чутливим методом доопераційної діагностики була селективна ангиографія (91,9 %), при потребі з кальцієстимулюючим тестом. Енуклеацію пухлини виконано 22 (59,5 %) хворим, резекційні операції – 15 (40,5 %) пацієнтам. У 9 (24,3 %) хворих виникли післяопераційні ускладнення. Летальних випадків не спостерігали.

Results of surgical treatment and examination of 37 patients with pancreatic insulinoma who had been in the Hospital of National Institute of Surgery and Transplantology since 2004 were analyzed. The most sensitive diagnostic method was selective angiography 91.9 % with calcium stimulation test. Tumor enucleation was done in 22 (59.5 %) of patients, different resection procedures in 15 (40.5 %). 9 patients (24.3 %) had postoperative complications without lethality.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій.** Нейроендокринні пухлини підшлункової залози належать до пухлин епітеліальної природи з ендокринною диференціацією, що мають властивості до експресії специфічних гормонів та пептидів. За ембріологічним походженням вони належать до пухлин, що походять із проксимальної трубки шлунково-кишкового тракту (foregut). Нейроендокринні пухлини підшлункової залози поділяють на гормонально активні пухлини, що виділяють надмірну кількість специфічних гормонів та цим зумовлюють клінічну картину, та гормонально неактивні пухлини, які не мають специфічної клініки.

Інсулінома є найбільш частою гормонально активною нейроендокринною пухлиною підшлункової залози. Вона зустрічається у 1–2 людей на 1 млн населення. У більшості випадків такі пухлини доброякісні, і лише в 5–12 % випадків зустрічаються пухлини зі злоякісним перебігом. В 90–95 % інсулінома є солітарною пухлиною, однак в невеликій кількості випадків, а також при синдромі множинної ендокринної неоплазії, дана пухлина може бути множинною, зустрічатися в декількох відділах підшлункової залози та до 30 % мати злоякісний перебіг [1].

Клінічна картина при інсуліномі проявляється гіпоглікемічним синдромом, однак, незважаючи на яскраву клініку, з моменту початку захворювання до встановлення остаточного діагнозу проходить від

декількох місяців до декількох років. На сьогодні встановлення синдромного діагнозу гормонально активних пухлин підшлункової залози не повинно викликати особливих труднощів, але при цьому хворі тривалий час обстежуються та лікуються в різноманітних за профілем стаціонарах, доходячи до психіатрів із діагнозами епілепсії та ін. [3, 4].

Більш складним завданням є топічна діагностика нейроендокринних пухлин підшлункової залози, оскільки за розмірами інсуліноми не перевищують 2–3 см, а половина з них має розміри до 1 см [1].

Невід'ємною частиною сучасного лікування хворих з інсуліномами підшлункової залози є інтраопераційна діагностика, в якій основне місце займає інтраопераційне УЗД підшлункової залози, що дозволяє локалізувати пухлини в 96 % випадків [2].

**Матеріали і методи.** З 2004 року в клініці Національного інституту хірургії та трансплантології було обстежено та проліковано 37 хворих із нейроендокринними пухлинами підшлункової залози з гіперінсуліновою активністю. Жінок було 28 (75,7 %), чоловіків 9 (24,3 %), вік коливався від 9 до 68 років та склав у середньому 43,1 року. Тривалість анамнезу хвороби у пацієнтів з органічним гіперінсулінізмом складала від 3 місяців до 10 років, в середньому (15±3,2) місяця. Клінічна картина проявлялася гіпоглікемічними нападами, що виникали частіше

зранку або під час фізичного навантаження, запамороченням, відчуттям постійного голоду, 70 % хворих страждали від надмірної маси, 4 пацієнти на момент госпіталізації до стаціонару не могли самотійно прокидатися зранку внаслідок зниження рівня глюкози сироватки крові нижче 1,0 ммоль/л.

На доопераційному етапі хворим було виконано лабораторне обстеження з обов'язковим визначенням рівня глюкози, інсуліну, С-пептиду в сироватці крові. При незмінених показниках, але при підозрі на нейроендокринну пухлину підшлункової залози визначали рівень хромограніну А, проінсуліну, виконували функціональні проби та інструментальне обстеження, що включало ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, спіральну комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію, селективну ангіографію (СА), при необхідності з кальцієстимулюючим тестом (ASVS-тест), ендоскопічну ультрасонографію. Разом з тим, використання методів доопераційної діагностики не завжди дає можливість чітко встановити локалізацію пухлини, тому в таких випадках важливим діагностичним етапом є ретельна пальпація підшлункової залози та інтраопераційна ультрасонографія, що є найбільш чутливим методом топічної діагностики інсуліноми.

Інсулінома була локалізована в головці підшлункової залози у 7 (18,9 %) пацієнтів, в тілі – у 12 (32,4 %) хворих, в ділянці хвоста – у 14 (37,8 %) та в гачкоподібному відростку – у 2 (5,4 %) пацієнтів. У 2 (5,4 %) пацієнтів пухлини були множинні та локалізовані в декількох відділах. За розмірами інсуліноми були в межах від 0,8 до 11 см, в середньому складали  $(1,6 \pm 0,45)$  см. У 5 хворих діаметр інсуліноми був більше 3 см, що викликало підозру щодо можливої злоякісної структури даної пухлини та вимагало відповідної тактики оперативного втручання.

### Результати досліджень та їх обговорення.

Лабораторні дослідження та функціональні проби допомагали на ранніх етапах запідозрити та підтвердити діагноз органічного гіперінсулінізму, так, рівень глюкози сироватки крові зранку натщесерце лише у 48 % хворих був нижчий 2,2 ммоль/л, однак при проведенні проби на толерантність до глюкози та проби з голодуванням вони були позитивні у 100 % пацієнтів.

Аналіз результатів інструментальних методів дослідження показав, що чутливість різних методів коливається від 78 до 98 %, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини показало в нашій клініці чутливість 82,4 %, тоді як спіральна комп'ютерна томографія з подвійним контрастуванням дала результат у 88,6 % хворих, селективна ангіографія дала змогу локалізувати пухлину в 91,9 % пацієнтів, магнітно-резонансна томографія була

чутлива у 84,3 % хворих, а ендоскопічна ультрасонографія – у 81,6 % пацієнтів, однак останні два обстеження були виконані лише 7 та 6 хворим відповідно, тому судити про достовірність цих результатів на такій кількості хворих неможливо.

Останнім часом при виникненні технічних труднощів локалізації пухлини під час операції, підозрі на множинний процес та злоякісний перебіг захворювання з можливими наявними метастазами обов'язковим вважаємо виконання інтраопераційної ультрасонографії, що дала змогу у 2-х хворих виявити наявні підозрілі гіпоехогенні утвори дрібних розмірів (2–3 мм) в тілі підшлункової залози та виконати адекватну резекцію органа з ураженими частинами. При плановому гістологічному дослідженні підозрілих ділянок виявлені пухлини дрібних розмірів ( $\approx 3$  мм), за структурою схожі на основну пухлину.

Всі хворі були прооперовані, причому 1 хворого оперували два рази. Виконані такі оперативні втручання: дистальна резекція підшлункової залози – 9 (24,3 %) хворих, панкреатодуоденальна резекція – 1 (2,7 %) пацієнт, енуклеація пухлини – 19 (51,4 %) хворих, лапароскопічна енуклеація пухлини – 3 (8,1 %) хворих, центральна резекція підшлункової залози – 2 (5,4 %) пацієнти та локальна резекція підшлункової залози – 3 (8,1 %) хворих. У 1 хворого після перенесеної попередньо дистальної резекції підшлункової залози та рецидиву захворювання в підшлунковій залозі з метастазами в печінку виконано лівосторонню субтотальну резекцію підшлункової залози, з резекцією 2–3 сегментів печінки та видаленням метастазів із правої частки печінки.

Показаннями до виконання резекційних операцій були розмір пухлин понад 3 см, що викликало підозру щодо злоякісної природи захворювання, проростання пухлиною головної панкреатичної протоки або досить близьке до неї розташування, множинний характер процесу та неможливість виконання енуклеації пухлини з будь-яких інших причин.

Післяопераційної летальності у хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози з гіперінсуліновою активністю ми не спостерігали.

Після операцій на підшлунковій залозі з приводу інсуліном у 9 (24,3 %) хворих виникли післяопераційні ускладнення. Хворі були поділені на 2 групи відповідно до характеру оперативних втручань, 1 група – енуклеація пухлини, що склала 22 (59,5 %) пацієнти та 2 група – резекційні операції – 15 (40,5 %) хворих. У 5 (22,7 %) хворих після виконання енуклеації пухлини та 2 (13,3 %) хворих після резекцій підшлункової залози виникла часткова зовнішня панкреатична норія, з дебітом підшлункового соку від 50 до 180 мл на добу, такі хворі не потребували додаткового оперативного втручання, норіці закрилися самотійно у

3 (13,6 %) пацієнтів першої групи та 2 (13,3 %) другої, у 2 (9,1 %) хворих першої групи проводили консервативну терапію препаратами октреотиду, період функціонування нориць в обох групах склав від 12 до 35 днів (в середньому  $18 \pm 2,7$  доби). У 1 (6,7 %) хворого після резекції залози виник гострий післяопераційний панкреатит кукси, з крайовим некрозом підшлункової залози та арозивною внутрішньоочеревинною кровотечею із селезінкової артерії, що потребувало негайної релапаротомії з ушиванням дефекту стінки арозованої судини. У 1 (4,5 %) хворого з першої групи внаслідок підтікання підшлункового соку та неадекватного дронування назовні виник абсцес сальникової сумки, що потребувало санації та дронування останнього під контролем ультрасонографії.

За гістологічною структурою у 8 (21,6 %) хворих пухлини мали злоякісний характер, під час операції достовірно судити про злоякісний характер пухлин можна було лише у 3 (8,1 %) пацієнтів, у 1 (2,7 %) пацієнта були метастази в печінку, у 2 (5,9 %) хворих пухлина проростала навколишні тканини та в одного з них були наявні метастази в регіонарні лімфатичні вузли, що підтверджено інтраопераційним гістологічним дослідженням. Підозра на злоякісний характер пухлини виникала при великих розмірах останньої, однак, за даними проведеного нами аналізу, це не є достовірно значимим критерієм. При розмірах пухлини понад 3 см у 7 (18,9 %) хворих ми виконували інтраопераційну біопсію, однак в жодному випадку це не підтвердило злоякісну природу пухлини, тоді як у 2 (5,4 %) з цих пацієнтів при плановому дослідженні були виявлені злоякісні клітини. Інтраопераційне виявлення злоякісного характеру пухлини дещо змінювало тактику операції, хворим виконували резекційні втручання з лімфаденектомією та при наявності метастазів печінки з її резекцією або максимальним їх видаленням.

За гістологічною структурою у всіх хворих були визначені нейроендокринні пухлини підшлункової

залози з гіперінсуліновою активністю. Останнім часом, зважаючи на сучасні тенденції розвитку проблеми нейроендокринних пухлин підшлункової залози, 11 (29,7 %) хворим виконували імуногістохімічне дослідження препаратів, з визначенням хромограніну А, синаптофізину, індексу Кі 67. Згідно з класифікацією нейроендокринних пухлин G. Rindi та співавт. (2009), у 7 (63,6 %) хворих був встановлений діагноз нейроендокринної пухлини підшлункової залози G1 та у 4 (36,4 %) – нейроендокринної пухлини підшлункової залози G2.

**Висновки.** 1. Сучасні методи діагностики дозволяють в більшості випадків не тільки встановити діагноз органічного гіперінсулінізму, а й чітко локалізувати пухлину, що дозволяє уникнути “сліпих” резекцій підшлункової залози.

2. Хірургічне лікування інсуліном є досить безпечним та ефективним методом лікування органічного гіперінсулінізму, що не призводить до летальних випадків.

3. Енуклеація пухлин пов'язана з більш частим виникненням панкреатичних нориць порівняно з резекційними операціями на підшлунковій залозі, однак це ускладнення в більшості випадків не потребує спеціального лікування та минає самостійно.

4. Лапароскопічні операції з приводу інсуліном є операцією вибору, виконання яких можливе при солітарних пухлинах розмірами до 3 см, чітко локалізованих на доопераційному етапі.

5. Достовірними інтраопераційними ознаками злоякісності пухлини ми вважаємо наявність метастазів, проростання в навколишні тканини та судинну інвазію.

6. Виконання імуногістохімічного дослідження препаратів вважаємо обов'язковим етапом, що дозволяє підтвердити нейроендокринну природу пухлини, оцінити рівень злоякісності та визначити подальшу тактику лікування та прогноз захворювання.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Егоров А. В. Спорные и нерешенные вопросы диагностики и лечения гормонпродуцирующих нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы / А. В. Егоров, Н. М. Кузин, П. С. Ветшев // Хирургия. – 2005. – № 9. – С. 19–24.  
 2. Goh B. Accurate preoperative localization of insulinomas avoids the need for blind resection and reoperation: analysis of a single institution experience with 17 surgically treated tumors over 19 Years / B. Goh, L. Ooi, Peng-Chung Cheow // J. Gastrointest.

Surg. – 2009. – Vol. 13. – P. 1071–1077.

3. Imamura M. Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumor / M. Imamura // W. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16 (36). – P. 4519–4525.

4. Lairmore T. C. Endocrine pancreatic tumors / T. C. Lairmore, J. F. Moley // Scandinavian Journal of Surgery. – 2004. – Vol. 93. – P. 311–315.

Отримано 30.09.11