

УДК: 616.37-002.1-08

**ІНСУЛІНОМА: ПЕРШИЙ ДОСВІД ЛАПАРОСКОПІЧНОГО ЛІКУВАННЯ***М.П. Павловський, В.І. Коломійцев, Я.І. Гавриш, Н.І. Бойко, О.В. Лукавецький**Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

**Реферат.** Інсулінома – рідкісна пухлина, що виникає з В-клітин острівців Langerhans'a підшлункової залози (ПЗ) і спричиняє виникнення гіпоглікемічного синдрому. Основний метод лікування – хірургічне видалення утвору. Мета – вивчення можливостей сучасних методів діагностики й оцінка першого досвіду малоінвазивного лікування хворих з інсуліномами. Представлено 25-річний досвід діагностики і лікування 35 пацієнтів із інсуліномами віком 17-82 років (16 чоловіків, 19 жінок). Діагностичний алгоритм включав визначення гормонів та інших субстанцій у сироватці крові а також методи візуалізації: ультрасонографію, комп'ютерну і магнітно-резонансну томографію, сцинтиграфію. Тип і обсяг операційного втручання залежав від локалізації пухлини і її розміру: при локалізації пухлини в тілі і/або хвості ПЗ операціями вибору були енуклеація пухлини, дистальна резекція ПЗ; наявність пухлини в головці ПЗ було показанням до панкреатодуоденальної резекції або до її енуклеації. Лапароскопічно виконано три резекції ПЗ та три енуклеації пухлини. Лапароскопічна операція сприяє швидшому, ніж при відкритих, появі у хворих перистальтики кишок, початку орального харчування, скороченню терміну дренивання черевної порожнини, рідшому утворенню панкреатичних норниць, зменшенню тривалості госпіталізації.

**Ключові слова:** підшлункова залоза, інсулінома, хірургічне лікування, лапароскопія.

Клітини острівців Langerhans'a підшлункової залози (ПЗ) із огляду на їх здатність захоплювати і метаболізувати біогенні аміни та їх попередники, а також синтезувати і виділяти пептидні гормони, відносять до клітин APUD системи. Також ці клітини прийнято називати нейроендокринними [2]. З них можуть розвинути орто- і параендокринні новотвори з характером APUD-оми, які можуть бути клінічно "німі" або викликати симптоми, характерні для виділюваних гормонів. Зокрема, інсулінома викликає гіпоглікемічний синдром, гастринома – синдром Zollinger'a-Ellison'a, глюкагонома - діабетично-міхурковий синдром, VIP-ома – синдром Verner'a-Morrison'a (так звана "панкреатична холера"); інші нейроендокринні новотвори (НЕН) – карциноїд ПЗ, кальцитонінома, кортикотропіннома, соматостатиннома – спричиняють відповідні клінічні синдроми.

Серед цих рідкісних НЕН найчастіше трапляється інсулінома: у загальній популяції її оцінюють у 1-5 на 10<sup>6</sup> осіб/рік [1]. Зазвичай це інкапсульована доброякісна пухлина до 2 см

діаметром. У лікуванні інсуліном в останні роки широкого розповсюдження набувають методи лапароскопічного їх видалення [3, 5, 6].

**Метою** нашого дослідження стало вивчення можливостей сучасних методів діагностики і першого досвіду малоінвазивного лікування хворих з інсуліномами.

**Матеріал та методи**

Протягом 25 років (1984-2008) ми лікували у клініці 40 хворих із НЕН, зокрема з інсуліномами - 32 хворих віком 17-82 років, гастриномами - 5 хворих, карциноїдами ПЗ - 3 хворих віком 21-67 років. У хворих визначали рівні інсуліну, С-пептиду, гастрину, АКТГ, глюкагону, соматостатину, кальцитоніну, простагландинів E і F26 у сироватці крові, а також катехоламінів у сечі. Для підтвердження діагнозу інсуліноми і характеристики вуглеводного обміну використовували провокаційну пробу з голодуванням протягом 8-24 годин. При сумнівах для більш яскравого вияву симптомів APUD-ом проводили провокаційну пробу з введенням кальцію хлориду.

Для візуалізації НЕН використовували ультрасонографічне дослідження (УСГ) ПЗ, печінки, жовчних проток. При необхідності проводили комп'ютерну томографію, магнітнорезонансну томографію, сцинтиграфію, рентгенологічне дослідження шлунка і кишок. При неспроможності неінвазивних діагностичних методів використовували малоінвазивні методи (ендосонографію, тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію під УСГ контролем, селективну ангіографію, забір крові з системи ворітної вени для визначення концентрації потрібного гормону).

**Результати та обговорення**

Всі 32 хворих з інсуліномою мали явища гіпоглікемії і скаржилися на загальну слабкість, головний біль, пітливість, відчуття голоду, сонливість, амнезію, слабкість у м'язах рук і ніг. У восьми хворих до гіпоглікемічного приступу приєднувалися ознаки гіперкатехоламініемії: надмірна пітливість, серцебиття, тремтіння тіла. Приступ гіпоглікемії з наведеною картиною і судомами знімали введенням глюकोзи (т.зв. триада Whipple) [7]. У семи хворих тривала гіпоглікемія сприяла ушкодженню клітин головного мозку: розвивалися неврологічні та психічні порушення, зокрема втрата сенсорної і мотор-

ної функції, координації зору, амнезія, неадекватна поведінка, втрата свідомості, судоми.

У хворих з інсуліновою карциноїдного типу виявлялися ознаки карциноїдного синдрому (періодичне посилення серцебиття, почервоніння обличчя, тремтіння тіла, діарея, периорбітальний набряк), що були наслідком підвищення у крові рівнів серотоніну, гістаміну та катехоламінів. “Карциноїдний криз” виявлявся значним зниженням артеріального тиску, серцебиттям, почервонінням шкіри обличчя, шиї, верхньої половини грудної клітки, гіпертермією, задишкою, діареєю, корчами в животі.

Після клінічного встановлення і лабораторного підтвердження, наступним важливим кроком у діагностиці є уточнення локалізації НЕН, що в значній частині хворих продовжується і під час операції. Методами УСГ, КТ і/або МРТ діагностовано солітарну інсуліному у 26 хворих: у головці ПЗ у чотирьох, у тілі і хвості - у 22 хворих. У десяти хворих пухлина мала невеликі (8-15 мм) розміри. У семи пацієнтів інсулінома була окультною (знайшли лише під час інтраопераційної ревізії ПЗ), а ще в двох хворих інсулінома мала розсіпний тип будови і діагностувати її не вдалося навіть з допомогою інтраопераційної УСГ.

Наявність клінічних ознак інсуліноми, особливо при вторинних змінах, вимагала відповідного приготування хворого перед операцією: їм вводили глюкозу і діаксозид, який пригнічує секрецію інсуліну. Добрий лікувальний ефект при всіх нейроендокринних пухлинах ПЗ ми відзначили при використанні аналогів соматостатину (октреотид, ланреотид). Враховуючи те, що операція проходить на ПЗ, ці препарати в адекватних дозах (сандостатин по 600-900 мкг) вводили за дві години перед початком операції, під час операційного втручання й у перші дві післяопераційні доби.

Незалежно від методу операції (відкрита чи лапароскопічна), після розкриття шлунково-ободової зв'язки проводили ретельний огляд і пальпацію ПЗ (при лапароскопії – інструментальну), обстежували печінку, великий і малий

чепці, регіональні лімфатичні вузли, стінки шлунка та дванадцятипалої кишки з їх трансліюмінацією. При пошуку НЕН у головці ПЗ при необхідності виконували мобілізацію дванадцятипалої кишки за Kocher'ом; тіло і хвіст ПЗ ставали доступними пальпації після їх абдомінізації. Ці два маневри, без особливих проблем у післяопераційному періоді, виконували і лапароскопічно; уникнути кровотеч із коротких судин, що постачають ПЗ, дозволяло прецизійне покрокове препарування тканин з гемостазом ультразвуковим скальпелем або апаратом типу LigaShure. На артерії діаметром понад 1мм і вени понад 3мм накладали малі кліпси. В складних діагностичних випадках використовували інтраопераційну УСГ трансдучером з робочою частотою 7,5-10 МГц. Поєднання інтраопераційної пальпації і УСГ дозволяє довести виявлення солідних інсуліном до 100% [4]. Пухлини, зазвичай мають темніший, часом вишневий колір і відрізняються від тканини ПЗ. У складних випадках рекомендують інтраопераційний забір крові з різних ділянок селезінкової, мезентеріальних і ворітної вен з терміновим визначенням концентрації інсуліну або інших субстанцій.

Як результат перед- та субопераційного обстеження пацієнтів, лише в двох пацієнтів із розсіпним (мультицентричним) варіантом інсуліноми виявити пухлину не вдалося і їм виконали з добрим віддаленим результатом дистальну резекцію ПЗ.

У решти 33 хворих виконали: енуклеацію пухлини ПЗ (14 хворих), панкреатодуоденальну резекцію - у чотирьох, дистальну резекцію тіла та хвоста ПЗ – у дев'яти хворих, резекцію хвоста ПЗ – у шести пацієнтів. Видалені пухлини були розмірами від 4 до 72 мм.

При лапароскопічному виконанні енуклеацію проводили дисектором і ультразвуковим гачком з накладанням кліпс на судини. Пересічення тіла або хвоста ПЗ проводили лінійним стаплером EndoGIA (Multifire EndoGIA) фірми AutoSuture (США), які закривають куксу ПЗ і панкреатичну протоку спеціальним двохряд-

Операційне лікування хворих з інсуліномами (n=35)

Таблиця 1

Операція	Кількість хворих
Панкреатодуоденальна резекція	4
Дистальна резекція тіла і хвоста ПЗ	7+2*
Резекція хвоста ПЗ	5+1*
Енуклеація пухлини	13+3*

Примітки: \* - операцію виконано лапароскопічно

ним (трюхрядним) швом металевими скобками. Для додаткової герметизації кукси ПЗ, на панкреатичну протоку накладали ще кліпсу, а саму куксу окутували сальником. До місця енуклеації або резекції підводили трубчасті дренажі.

Спектр операційних втручань, що виконані у хворих з інсуліномами, представлено у таблиці 1. В останні три роки віддаємо перевагу виконанню операцій лапароскопічним методом.

Після операції у шести хворих протягом 6-23 діб утримувалася помірна гіперглікемія (7,1-9,9 ммоль/л). У трюх хворих з інсуліномами у перший післяопераційний день була гіперглікемія, а потім утримувалася важка гіпоглікемія, яка вимагала введення глюкози ще протягом 6-14 днів з поступовою нормалізацією рівня цукру в крові. У чотирьох розвинувся інсулінзалежний цукровий діабет середнього ступеня важкості.

Хірургічні ускладнення, що виникали у ранньому післяопераційному періоді, – гострий панкреатит і зовнішні панкреатичні нориці. Найважче ускладнення, яке розвинулося у трюх хворих після видалення інсуліноми - гострий некротичний панкреатит. Одна хвора померла від панкреонекрозу. Нетривале (протягом 2-3 тижнів) виділення дренажами помірної кількості (100-250 мл) панкреатичного соку відзначалося у 17 хворих після відкритих операцій та у всіх пацієнтів, яких оперували лапароскопічно. У шести хворих після відкритих енуклеації і каудальної резекції ПЗ утворилися зовнішні панкреатичні нориці, які після консервативного лікування протягом п'яти-восьми тижнів закрилися. В одного хворого після резекції хвоста ПЗ в порожнині малого чепця утворилася псевдокіста: лікування проводили методом черезшкірної тонкоголкової

аспірації її вмісту під контролем УСГ, яке дало позитивний результат.

Не дивлячись на те, що тривалість лапароскопічних операцій не менша, ніж відкритих (таб. 2), після них у хворих раніше появляється перистальтика кишок, скоріше починається оральне харчування, менше тривалість дренивання у зв'язку з необхідності евакуації соку ПЗ, рідше утворюються панкреатичні нориці, результатом чого є зменшення післяопераційного ліжкодня і терміну непрацездатності.

#### В и с н о в к и

1. Лікування інсуліном є складною проблемою сучасної панкреатичної хірургії. Операційне лікування дозволяє практично у всіх хворих досягнути доброго кінцевого лікувального ефекту.

2. Перспективним є використання лапароскопічних методів з метою завершення діагностики і лікування.

3. Використання аналогів соматостатину зменшує кількість післяопераційного панкреатиту, проте не зменшує кількості утворення панкреатичних нориць.

#### ИНСУЛИНОМА: ПЕРВЫЙ ОПЫТ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

М.П. Павловский, В.И. Коломийцев, Я.И. Гавриш, Н.И. Бойко, А.В. Лукавецкий

**Реферат.** Инсулинома – редкая опухоль, которая развивается из В-клеток островков Langerhans'a поджелудочной железы (ПЖ) и проявляется гипогликемическим синдромом. Основной метод лечения – хирургическое удаление новообразования. Цель – изучение возможностей современных методов диагностики и оценка первого опыта малоинвазивного лечения больных с инсулиномами. Представлено 25-летний опыт диагностики и лечения 35 пациентов с инсулиномами в возрасте 17-82 лет (16 мужчин, 19 женщин). Диагностический алгоритм включал определение гормонов и других субстанций в сыворотке крови, а также методы визуализации: ультрасонографию, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, скинтиграфию. Опе-

Порівняння перебігу післяопераційного періоду в хворих з інсуліномою при відкритій (В – без ПДР) і лапароскопічній (Л) операції

Таблиця 2

	Резекції ПЗ (n=15)		Енуклеації (n=16)	
	В	Л	В	Л
Тривалість операції (годин)	2,6±0,45	3,0±1,02	2,1±0,22	2,0±0,48
Поява перистальтики кишок (годин)	67±8,6	24±5,6	34±6,3	16±4,8
Початок харчування (день)	4-6	3	4-5	2
Тривалість дренивання (днів)	37±12,1	19±5,3	32±9,8	18±7,4
Панкреатична нориця	3	-	3	-
П/о ліжкодень	21±6,8	11±3,1	16±3,2	9±2,1

рировали открытым доступом или лапароскопически. Тип и объем оперативного вмешательства зависел от локализации опухоли и ее размера: при локализации опухоли в теле и/или хвосте ПЖ операциями выбора были энуклеация опухоли, дистальная резекция ПЖ; наличие опухоли в головке ПЖ было показанием к панкреатодуоденальной резекции или к ее энуклеации. Лапароскопически выполнено три резекции ПЖ и три энуклеации опухоли. Лапароскопическая операция способствует более раннему, чем при открытых, появлению перистальтики кишечника, началу орального питания, меньшему сроку дренирования, редкому образованию панкреатических свищей, уменьшению продолжительности госпитализации.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, инсулинома, хирургическое лечение, лапароскопия.

### INSULINOMAS: THE FIRST EXPERIENCE OF LAPAROSCOPIC MANAGEMENT

*M.P. Pavlovsky, V.I. Kolomyitsev, Ja.I. Havrysh, N.I. Bojko, O.V. Lukavetsky*

**Abstract.** Insulinomas are the rare tumours of B-cells of pancreatic islets with abusive production of insulin and clinical manifestation of hyperglycaemia. Surgical removal of tumour is the main method of management. Aim. To study the possibilities of modern methods of diagnosis and first experience of laparoscopic management in patients with insulinomas. The 25-years experience of diagnosis and treatment of 35 patients with insulinimas (16 male and 19 female in age of 17-82 years) is presented. Determination of hormones and other bioactive substances in blood serum as well as modern methods of visualization (US, CT, MRI, scintigraphy) in the diagnostic algorithm were included. Opened and laparoscopic operations were used. The type of operation and choice of approach

depended on the kind of tumour, localization and size. In cases of tumours of body and/or tale of the pancreas the operation of choice was distal (or caudal) pancreatectomy; in cases of pancreatic head tumours the pancreatoduodenectomy, duodenpreserved caput-pancreatectomy or enucleation of tumour masses were performed. Three distal pancreatectomies and three enucleations were performed with laparoscopic technique. Laparoscopic operations were favourable to earlier recovery of intestinal peristalsis, beginning of oral feeding, shorter drainage time and hospital stay, lower number of pancreatic fistula formation

**Key words:** pancreas, insulinomas, diagnosis, surgery, laparoscopy.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Калинин А.П. Клиническая картина, диагностика и лечение опухолей АПУД-системы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. – 1997. – №3, С. 36-41.
2. Eriksson B., Ilberg K. Neuroendocrine tumours of the pancreas // Brit. J. Surg. – 2000. – Vol. 87; №1. – P. 129-131.
3. Jaroszewski D.E., Schlinkert R.T., Thompson G.B., Schlinkert D.K. Laparoscopic localization and resection of insulinomas // Arch. Surg. – 2004. – Vol. 139; № 3. – P. 270-274.
4. Schwartz A.E., Pertsemlidis D., Gagner M. Endocrine Surgery. Marcel Dekker, Inc. NY-Basel, 2003; 703 p.
5. Sweet M.P., Izumisato Y., Way L.W., Clark O.H., Masharani U., Quan-Yang Duh. Laparoscopic enucleation of insulinomas // Arch. Surg. – 2007. – Vol. 142; № 12. – P. 1202-1204.
6. Tagaya N., Kasama K., Suzuki N., Taketsuka S., Horie K., Furihata M. Laparoscopic resection of the pancreas and review of the literature // Surg. Endosc. – 2003. – Vol. 17; № 1. – P. 201-206.
7. Whipple A.O., Frantz V.K. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism: A review // Ann. Surg. – 1935. – Vol. 101. – P. 1299-1335.