

На правах рукописи

Дроздов Евгений Сергеевич

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА
ПРИ КИСТОЗНЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

14.01.17 – хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Кошель Андрей Петрович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой общей хирургии
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Новосибирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Штофин Сергей Григорьевич

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры факультетской
хирургии имени профессора
И. И. Неймарка и госпитальной
хирургии с курсом хирургии ДПО
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Алтайский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Лубянский Владимир Григорьевич

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « ____ » _____ 201_ года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России по адресу: 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и на сайте www.ssmu.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

Петрова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В связи с широким внедрением методик диагностики с высокой разрешающей способностью (ультразвуковое исследование (УЗИ) экспертного класса, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), эндоскопическая ультразвуковая сонография (ЭУС)), частота выявления кистозных образований поджелудочной железы (КОПЖ) в настоящее время возрастает. Распространенность обнаружения КОПЖ составляет около 10%, а в группе пациентов старше 70 лет может достигать 30% [Kimura W., 1995; Lee K. S., 2010; Del Chiaro M., 2013].

По этиологии все кистозные образования поджелудочной железы (ПЖ) можно разделить на опухолевые и неопухолевые [Kosmahl M., 2004].

Наиболее частым представителем неопухолевых кист ПЖ являются панкреатические псевдокисты, которые, как правило, встречаются у пациентов в исходе панкреатита (острого или хронического) или травмы [Brugge W. R., 2004].

Основными гистологическими подтипами опухолевых кистозных образований являются серозные цистаденомы (serous cystadenoma – SCA), внутрисекреторные папиллярно-муцинозные неоплазии (intraductal papillary mucinous neoplasm – IPMN) и муцинозные цистаденомы (mucinous cystadenoma – MCA), на долю которых приходится около 90% опухолевых кистозных образований [Adsay N. V., 2000; Brugge W. R., 2004; Sahani D. V., 2005].

Диагностика КОПЖ, несмотря на кажущуюся простоту, представляет собой сложную диагностическую проблему [Zhang X. P., 2016]. По мнению ряда авторов [Hutchins G. F., 2009; Lee L. S., 2012], в диагностике должны применяться алгоритмы, оценивающие анамнестические данные, клиническую картину, лабораторные показатели, а также комплекс инструментальных исследований, включая инвазивные (ЭУС, эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ) и неинвазивные (УЗИ, МРТ, КТ, позитронно-эмиссионная томография) методики для подбора дифференцированной лечебной тактики, чтобы, с одной стороны, не пропустить потенциально злокачественное или злокачественное кистозное новообразование, с другой стороны, не допустить необоснованных инвазивных методик лечения [Jenssen C., 2015; Plichta J. K., 2015].

Единой тактики ведения пациентов с КОПЖ не существует по нескольким причинам: 1) сложность в некоторых ситуациях дифференциальной диагностики между опухолевыми и неопухолевыми кистозными образованиями; 2) дооперационная гистологическая диагностика является неточной примерно у

25% пациентов; 3) оперативные вмешательства на ПЖ связаны с существенным риском осложнений и летальности [Lieberman M. D., 1995; Walsh R. M., 2002; Orr R. K. 2010].

Рекомендованная ранее агрессивная хирургическая тактика у пациентов с КОПЖ, с проведением рутинных оперативных вмешательств, по мнению ряда авторов, в настоящее время не применима [Lennon A. M., 2014; Park J. W., 2014; Plichta J. K., 2015; Harrison J. M., 2018]. На современном этапе развития медицины необходим более избирательный (персонифицированный) подход к выбору тактики лечения таких пациентов с применением не только хирургического, но и консервативного и миниинвазивного лечения [Лукашевич Г.Н., 2014; Brugge W. R., 2015; Chiang A. L., 2016].

В доступной нам литературе мы не нашли высококачественных доказательных клинических рекомендаций для пациентов с КОПЖ. Таким образом, проблема выбора тактики и лечения у таких больных остается актуальной и требует своего разрешения.

Степень разработанности темы исследования

На основании ранее проведенных исследований показано, что обнаружение кистозного образования в ПЖ в большинстве случаев определяет тактику дальнейшего лечения, которая в значительной мере зависит от стадии процесса, размеров, степени риска малигнизации и срока существования кисты [Garcea G., 2008; Борисов А. Е., 2011; Lennon A. M., 2014]. Однако, несмотря на большое количество работ, посвященных КОПЖ, в настоящее время нет единого мнения в выборе тактики и методов лечения пациентов с псевдокистами и кистозными панкреатическими неоплазиями [Lerch M. M., 2009; Tanaka M., 2012]. Имеется большое количество зарубежных клинических рекомендаций по диагностике и лечению КОПЖ [Tanaka M., 2012; Del Chiaro M., 2013; Scheiman J. M., 2015], отечественных рекомендации отсутствуют. Одна из основных проблем выбора тактики связана с невозможностью в ряде случаев без гистологического или цитологического заключения выяснить характер кистозного образования (доброкачественный или злокачественный), что затрудняет процесс принятия решения о дальнейшей тактике лечения пациентов [Jabłońska B., 2014; Talukdar R., 2014].

Недостаточная научная проработанность вопросов дифференциальной диагностики и определения дальнейшей тактики лечения пациентов с КОПЖ обусловила необходимость изучения данной проблемы и определила тему, объект, цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования. Улучшение ближайших и отдаленных результатов лечения пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы путем оптимизации дифференциальной диагностики и тактики лечения.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинической картины у пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы различной этиологии.
2. Изучить особенности диагностических критериев у пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы различной этиологии.
3. Разработать способ неинвазивной дифференциальной диагностики кистозных образований поджелудочной железы с использованием ультразвуковой эластографии.
4. Разработать комбинированный способ дифференциальной диагностики кистозных неоплазий поджелудочной железы.
5. Разработать алгоритм выбора дифференциально-диагностической и лечебной тактики у пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы.

Научная новизна

Впервые разработан способ дифференциальной диагностики кистозных образований поджелудочной железы с применением ультразвуковой эластографии (получено положительное решение о выдаче патента по заявке № 2017136332 от 13.10.2017).

Впервые разработан комбинированный способ дифференциальной диагностики кистозных неоплазий поджелудочной железы (КНПЖ) (патент РФ № 2674870 от 13.12.2018).

На основании анализа данных диагностики и лечения пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы различной этиологии разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм выбора дифференциально-диагностической и лечебной тактики у таких пациентов.

Теоретическая и практическая значимость

На основании проведенных исследований разработан алгоритм выбора дифференциально-диагностической и лечебной тактики у пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы. Впервые разработан и внедрен в клиническую практику способ неинвазивной дифференциальной диагностики с использованием ультразвуковой эластографии. Разработан комбинированный способ дифференциальной диагностики кистозных неоплазий поджелудочной железы.

Результаты диссертации внедрены в лечебную работу ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова» (г. Северск), ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск), в учебный процесс кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск).

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели выполнено простое ретроспективно-проспективное клиническое исследование. Объектом исследования стали 79 пациентов с КОПЖ различной этиологии. Предмет изучения – сравнительная оценка эффективности методов диагностики, а также результатов различных способов лечения больных с КОПЖ, внедрение в клиническую практику алгоритма дифференцированного подхода к лечению пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы различной этиологии. Все этапы исследования выполнены с учетом принципов доказательной медицины. Весь цифровой материал обработан с использованием стандартных методов описательной статистики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для пациентов с кистами в исходе хронического панкреатита характерны наличие болевого синдрома (тип Б), плотной капсулы и неоднородного внутреннего содержимого; для пациентов с кистами в исходе острого панкреатита характерны наличие болевого синдрома типа А, пристеночная гиперэхогенная взвесь, диффузно-разнородные изменения в ткани поджелудочной железы; при кистозных опухолевых образованиях характерны диспептические жалобы, наличие пристеночных папиллярных образований; размер образования увеличивается со временем (на 30% в течение 3 месяцев).

2. Метод ультразвуковой эластографии является достоверным способом неинвазивной дифференциальной диагностики кистозных образований поджелудочной железы. Метод прост в применении, легко воспроизводим, обладает высокой точностью.

3. Разработанный алгоритм дифференциально-диагностической и лечебной тактики у пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы является простым в применении, обладает высокой эффективностью и может найти применение в клинике.

Степень достоверности и апробация работы

Результаты диссертационного исследования имеют высокую степень достоверности, что обеспечивается большим объемом клинического материала, использованием современных методов исследования, а также статистической обработкой полученных данных, выполненной согласно принципам доказательной медицины,

Материалы исследования представлены и доложены на V, VI, VII Межрегиональных научно-практических конференциях «Актуальные вопросы абдоминальной хирургии» (Томск, 2016, 2017, 2018), III Всероссийской

конференции молодых ученых «Современные проблемы хирургии и хирургической онкологии» (Москва, 2016), II съезде медицинских работников онкологической службы Томской области «Актуальные вопросы оказания онкологической помощи в Томской области» (Томск, 2016), конкурсе молодых ученых 49-й научной сессии ЦНИИ гастроэнтерологии «От традиций к инновациям» (Москва, 2017), XI научно-практической конференции «Актуальные проблемы хирургии», посвященной 90-летию со дня рождения академика РАМН Л. В. Полуэктова (Омск, 2017), II Всемирном панкреатологическом форуме (Берн, Швейцария, 2017), 49-м съезде Европейского панкреатологического клуба (Будапешт, Венгрия, 2017), 50-м съезде Европейского панкреатологического клуба (Берлин, Германия, 2018), конгрессе молодых ученых «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины» (Томск, 2018).

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 4 в рецензируемых журналах, включенных ВАК в перечень периодических изданий, рекомендуемых к публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в том числе 3 – в журналах, входящих в список Scopus. Получено положительное решение о выдаче патента на заявку № 2017136332 от 13.10.2017 «Способ дифференциальной диагностики кистозных образований поджелудочной железы». Получен патент на изобретение № 2674870 от 13.12.2018 «Комбинированный способ дифференциальной диагностики кистозных неоплазий поджелудочной железы».

Структура и объем диссертации

Материалы диссертации изложены на 142 страницах машинописного текста, работа иллюстрирована 26 таблицами и 32 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав результатов исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 221 источник, в том числе 59 работ отечественных авторов и 162 – зарубежных.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно проанализировал данные литературы по теме диссертации, участвовал в диагностике, оперативных вмешательствах, а также послеоперационном ведении части пациентов, обработке клинического материала, представленного в диссертационном исследовании, а также в статистической обработке полученных данных и подготовке научных публикаций, патентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основу исследования составляет анализ результатов лечения 79 пациентов с КОПЖ (38 (48,1%) мужчин и 41 (51,9%) женщина), проходивших лечение в ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова» (г. Северск) (до 2013 г. – НИИ гастроэнтерологии Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ)) и ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск) в период с 2008 по 2017 г.

Исходя из этиологии кистозных образований пациенты были разделены на три группы: 1) пациенты с кистозными образованиями в исходе хронического панкреатита (ХП), 58 человек (73,5%); 2) пациенты с кистозными образованиями в исходе острого панкреатита, 12 человек (15,2%); 3) пациенты с опухолевыми кистозными образованиями, 9 человек (11,3%). В последней группе по гистологическому строению опухоли разделились следующим образом: муцинозная цистаденома (3 случая), серозная цистаденома (2), цистаденокарцинома (2), солидно-псевдопапиллярная опухоль (1), смешанная серозно-нейроэндокринная кистозная опухоль (1 случай)..

Сводная информация об этиологии КОПЖ представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Этиология кистозных образований поджелудочной железы

Пол	Количество	Панкреатит				Кистозные неоплазии	
		острый		хронический		Абс.	%
		Абс.	%	Абс.	%		
Мужчины	38	8	21,1	26	68,4	4	10,5
Женщины	41	4	9,8	32	78,0	5	12,2
Итого:	79	12	15,2	58	73,4	9	11,4

Размер кист оценивали при помощи различных методик. В большинстве случаев анализ размера кистозных образований проводили на основании данных УЗИ. При невозможности оценить размер кисты при помощи УЗИ применяли другие методики (КТ, МРТ, ЭУС, интраоперационное обследование).

Размеры кист при ХП варьировали от 1,4 до 20 см (средний размер – $(8,0 \pm 0,8)$ см), при остром панкреатите (ОП) – от 1,9 до 9,4 см ($(4,3 \pm 0,9)$ см), при опухолевых кистах - от 1,0 до 9,6 см (в среднем $(6,2 \pm 1,5)$ см).

По длительности заболевания пациенты были разделены на группы: с анамнезом заболевания менее 6 мес; от 6 мес до 1 года; от 1 года до 3 лет; более 3 лет.

Ожидаемо длительность анамнеза в большей степени зависела от этиологии образования. Для кист в исходе ХП характерно длительное течение заболевания. У 18 (31,0%) из 58 больных анамнез заболевания превысил 3 года. Напротив, у пациентов с кистами после перенесенного острого деструктивного панкреатита и кистами опухолевой этиологии в большинстве наблюдений длительность анамнеза заболевания составляла от 6 до 12 мес (Таблица 2).

Таблица 2 – Длительность заболевания в зависимости от этиологии

Этиология кистозных образований	Количество пациентов	Менее 6 мес		От 6 мес до 1 года		1–3 года		Более 3 лет	
		Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Хронический панкреатит	58	15	25,9	11	19,0	14	24,1	18	31,0
Острый панкреатит	12	5	41,7	4	33,3	3	25,0	0	0
Опухолевые кисты	9	3	33,3	4	44,5	1	11,1	1	11,1
Итого:	79	23	29,0	19	24,1	18	22,8	19	24,1

При поступлении все пациенты проходили комплексное стационарное обследование, включающее общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

При опросе пациентов выявляли жалобы на наличие болевого синдрома, его характер, связь с приемом пищи, признаки стеатореи, метеоризм, наличие нарушений эндокринной функции поджелудочной железы (сахарный диабет), а также потерю массы тела и наличие признаков частичной кишечной непроходимости.

Интенсивность болевого синдрома оценивали по цифровой шкале интенсивности боли (ЦШИБ) (Рисунок 1).

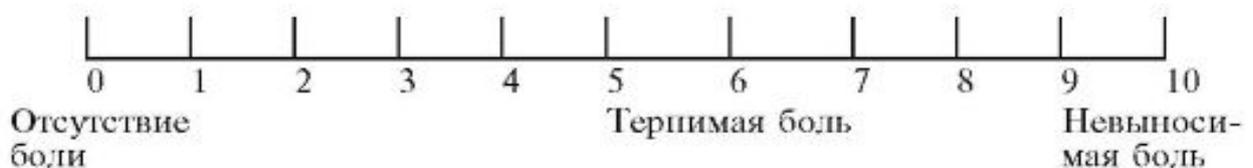


Рисунок 1 – Цифровая шкала интенсивности боли

Выделяли два типа боли:

– *тип А* (1–5 баллов по ЦШИБ) – непродолжительные приступы боли длительностью менее 10 дней на фоне длительных безболевого периода;

– тип Б (6–10 баллов по ЦШИБ) – боли носят продолжительный или постоянный характер (тяжелые и длительные эпизоды с безболевыми периодами длительностью 1–2 мес).

Всем больным в дооперационном периоде проводилось комплексное обследование, включающее: 1) общий анализ крови; 2) биохимический анализ крови; 3) коагулограмму; 4) общий анализ мочи; 5) копрограмму; 6) фекальную эластазу; 7) определение группы крови и резус принадлежности; 8) анализ крови на онкомаркеры (СА 19-9, РЭА).

Инструментальные методы исследования включали: 1) трансабдоминальное ультразвуковое исследование; 2) ультразвуковую эластографию; 3) рентгенологическое исследование; 4) эндоскопическое исследование; 5) эндоскопическую ультрасонографию; 6) КТ- или МРТ-исследования.

В лечении пациентов применялись консервативное лечение, пункционные методики и различные варианты оперативных вмешательств. 11 пациентов были пролечены двумя и более методиками.

Только консервативные методики лечения были применены в 24 случаях (26,7%). Из них в 16 – при кистозных образованиях на фоне ХП, в 8 – на фоне ОП. Пациенты с опухолевыми поражениями консервативному лечению не подвергались.

Пункционные методики были использованы в 16 случаях (17,8%), при кистах на фоне ХП – в 12 случаях, на фоне ОП – в 3 случаях, при опухолевых поражениях – в одном случае.

Различные методики оперативных вмешательств выполнены 50 пациентам (55,5%), в том числе при кистах на фоне ХП – у 33, при ОП – у 9, при опухолевых поражениях - у 8 больных.

После выполнения оперативного лечения во всех случаях проводили морфологическое исследование удаленных препаратов.

Методы статистической обработки

Работа была выполнена на персональном компьютере HP Compaq 6720s 1,6 GHz, использовалась операционная система Windows 7 Home Premium с программным пакетом Microsoft Office 2007. Оценка статистических данных проводилась при помощи программы Statistica 10.

Статистическую значимость различий средних арифметических величин определяли по абсолютному показателю точности по таблице процентных точек распределения Стьюдента в зависимости от коэффициента t и числа степеней свободы n . На основании t по таблице Стьюдента определяли вероятность различия p . Различия считали статистически значимыми при

уровне $p < 0,05$, т.е. в тех случаях, когда вероятность различия составляла больше 95%. Анализ корреляционно-регрессионных взаимоотношений между группами осуществляли с помощью коэффициента Пирсона r . Для оценки значимости статистических различий использовали критерий Мак-Немара. Межгрупповое сравнение категориальных данных осуществляли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона χ^2 . Диагностическую эффективность способа дифференциальной диагностики КОПЖ, а также оптимальную точку отсечения оценивали при помощи ROC-кривых. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартное отклонение.

Для определения достоверности методик обследования и сравнения их эффективности оценивали чувствительность, специфичность и общую точность.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие различных симптомов встречалось в 75 случаях (95%). Наиболее частой жалобой был болевой синдром различной степени выраженности, который встречался у 68 (86,0%) пациентов. Тяжелый болевой синдром чаще встречался в группе пациентов с ХП. По данным нашего исследования не выявлено корреляции между выраженностью болевого синдрома и размерами кистозных образований ($r = -0,07$; $p = 0,05$). Однако имелась зависимость между выраженностью болевого синдрома и наличием структурных изменений в ткани поджелудочной железы, а также в протоковой системе (стриктуры, вирсунголитиаз). Также имелась зависимость между болевым синдромом и длительностью заболевания (наиболее часто в группе пациентов с длительностью заболевания до 12 мес), однако тяжесть болевого синдрома увеличивалась с длительностью заболевания. Кроме болевого симптома, у пациентов с КОПЖ встречались: диспепсические проявления (у 44 (55,7%) пациентов), снижение массы тела (35 (44,3%) случаев), стеаторея (8 (13,8%)), метеоризм (26 (32,9%) наблюдений). Эвакуаторные нарушения были выявлены в 15 случаях (18,9%), механическая желтуха – у 4 (5,1%) пациентов, в 13 случаях (16,5%) определялось пальпируемое образование, в 4 наблюдениях (5,5%) заболевание протекало бессимптомно (Таблица 3).

По данным нашего исследования, при выполнении трансабдоминального УЗИ для кист в исходе ХП были характерны: неоднородное внутреннее содержимое (77,8%) с эхопозитивной взвесью (55,6%), повышенная эхогенность ткани поджелудочной железы (83,3%). Для кист в группе ОП характерны нечеткие контуры (57,1%) с неоднородной структурой (57,1%), с наличием пристеночной гиперэхогенной взвеси (42,9%), капсула кисты была не выражена (85,7%).

Таблица 3 – Клинические проявления кистозных образований поджелудочной железы в зависимости от этиологии заболевания

Клиническое проявление	Количество пациентов	Панкреатит				Опухолевые образования (n = 9)	
		острый (n = 12)		хронический (n = 58)			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
		1		2		3	
Боль (тип А)	44	8	66,7 ^{1,2}	31	53,4	5	55,6
Боль (тип Б)	24	2	16,7	20	36,2 ^{1,3}	2	22,2
Снижение массы тела	35	5	41,7	28	48,3	2	22,2
Стеаторея	8	0	0	8	13,8	0	0
Метеоризм	26	3	25,0	19	32,8	4	44,4 ²
Желтуха	4	0	0	4	6,9	0	0
Нарушения эвакуации из желудка	15	2	16,7	13	22,4	0	0
Пальпируемые образования	13	0	0	10	17,2	3	33,3 ³
Диспепсические жалобы	44	5	41,7	33	56,9	6	66,7 ^{2,3}
Бессимптомное течение	4	0	0	4	6,9	0	0

Примечание. ¹ $p(1-2) < 0,05$; ² $p(1-3) < 0,05$; ³ $p(2-3) < 0,05$.

Для КНПЖ характерным было наличие папиллярных пристеночных образований с кровотоком в них – у 66,7% пациентов. При применении 3D реконструкции точность определения наличия связи кисты с протоковой системой ПЖ была статистически значимо выше ($p < 0,05$).

При ЭУС характерным для кист в исходе ХП было неоднородное внутреннее содержимое (60,0%), расширение главного панкреатического протока (ГПП) (70%) от 3 до 9 мм, утолщение его стенок (50%). Для ОП киста описывалась как гипоехогенная структура (75%), чаще с неоднородной эхоструктурой (50%), для ткани поджелудочной железы свойственна неоднородность (75%). Для КНПЖ характерно неоднородное содержимое (66%), наличие пристеночных папиллярных разрастаний (66%).

При проведении ЭРХПГ установить наличие связи протоковой системы поджелудочной железы с кистозными образованиями удалось в 84,6% случаев.

При проведении КТ и МРТ для кист в исходе ХП отмечалось наличие в полости неоднородного содержимого (50,0%), перегородок (50,0%) и пристеночного компонента (38,5%), характерна плотная капсула (75,0%); в поджелудочной железе определялись мелкобугристые изменения (75,0%) и расширение ГПП (75,0%); для кист в исходе ОП – равномерно утолщенные стенки кисты (55,6%) и однородное содержимое; для поджелудочной железы характерно увеличение ее размеров (77,8%), нечеткие (55,6%), бугристые контуры (55,6%), инфильтративные изменения парапанкреатической клетчатки (55,6%), расширение ГПП протока несвойственно (77,8%); для КНПЖ характерно наличие пристеночных папиллярных образований (75,0%), выраженная капсула (75,0%) (от 2 до 8 мм), неоднородное содержимое с наличием перегородок (50,0%). Установить наличие или отсутствие связи кистозного образования с протоковой системой ПЖ оказалось возможным в 73,1% случаев.

В настоящее время в клинике разработан способ дифференциальной диагностики КОПЖ с использованием ультразвуковой эластометрии (получено положительное решение о выдаче патента на заявку № 2017136332 от 13.10.2017).

Количественную оценку жесткости тканей (измерение модуля Юнга) или скорости сдвиговой волны проводили в зонах интереса (внутри образования, на границе с неизменной тканью и в неизменной ткани поджелудочной железы), оценивали следующие показатели: 1) среднее значение (Ave) – м/с или кПа; 2) стандартное отклонение; 3) коэффициент соотношения показателей таргентной и референтных зон (Ratio). Значения модуля Юнга в псевдокисте составили в среднем $(16,00 \pm 2,27)$ кПа, коэффициент соотношения $2,40 \pm 0,72$; при серозной цистаденоме коэффициент жесткости был выше – $(30 \pm 7,4)$ кПа, а коэффициент соотношения, напротив, оказался меньше – $1,30 \pm 0,86$. Для муцинозной цистаденомы характерным было повышение коэффициента жесткости $((78,5 \pm 11,6)$ кПа) и коэффициента соотношения $(3,20 \pm 0,55)$. Максимальные показатели коэффициента жесткости $((100,0 \pm 10,6)$ кПа) и коэффициента соотношения $(8,0 \pm 1,9)$ были характерны для цистаденокарциномы. Чувствительность, специфичность, и общая точность эластографии в дифференциальной диагностике кистозных образований поджелудочной железы составили соответственно 97%, 75% и 84%.

При обнаружении кистозной неоплазии поджелудочной железы в большинстве случаев возникает вопрос о характере образования

(доброкачественное или злокачественное образование) и как следствие выбор дальнейшей тактики в отношении данной группы пациентов.

В настоящее время в клинике разработан и применяется комбинированный способ дифференциальной диагностики кистозных неоплазий поджелудочной железы (патент № 2674870 от 13.12.2018 г.). Способ заключается в оценке у пациентов с КОПЖ трех показателей: 1) уровня углеводного антигена СА 19-9 в крови; 2) наличие в кисте пристеночных контрастных образований по данным компьютерной томографии с контрастированием; 3) измерение нейтрофильно-лимфоцитарного индекса. При сочетании повышения уровня СА 19-9 более 37 Ед/мл, показателя НЛИ более 1,975 и наличия контрастных внутрикистозных пристеночных образований, кистозная неоплазия расценивается как злокачественная. Чувствительность, специфичность и общая точность разработанного способа составляет соответственно 71,4%; 95,6% и 86,5%.

При оценке чувствительности, специфичности и общей точности в дифференциальной диагностике опухолевых и неопухолевых кистозных образований различных методов диагностики получены результаты, представленные в Таблице 4.

Таблица 4 – Дифференциальная диагностика опухолевых и неопухолевых кист

Метод исследования	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Общая точность (%)
УЗИ	76,7	68,3	72,3
ЭУС	98,0	91,7	92,7
КТ и МРТ	98,0	95,3	93,8
Ультразвуковая эластография	97,0	75,0	84,0
Комбинированный способ дифференциальной диагностики	68,9	93,1	86,2*

* $p < 0,05$ – по сравнению с данными УЗИ

Лечение пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы

Консервативное лечение было применено у 24 (26,7%) больных (16 (66,7%) мужчин и 8 (33,3%) женщин). Средний возраст пациентов составлял $(49,7 \pm 3,6)$ года, у мужчин – $(49,6 \pm 3,1)$ года, у женщин – $(49,8 \pm 8,6)$ года. Размер кистозных образований варьировался от 7 до 79 мм, средний размер – $(38,4 \pm 6,9)$ мм.

Консервативная терапия была направлена на основные патогенетические звенья и включала в себя: купирование болевого синдрома (спазмолитики, анальгетики); подавление секреции и активности ферментов поджелудочной железы (ингибиторы протоновой помпы и H₂-блокаторы рецепторов гистамина, ингибиторы протеолиза, аналоги соматостатина); снижение гипертензии в протоковой системе (спазмолитики, ферментные препараты); антибактериальную терапию (по показаниям), коррекцию сопутствующей патологии (по показаниям).

Результаты лечения оценивались как положительные в случае уменьшения или исчезновения кистозного образования, а также уменьшения или исчезновения жалоб на фоне терапии.

Положительный эффект от лечения был зафиксирован у 8 пациентов (33,3%). Предикторами успеха консервативной терапии являются кисты размерами до 5 см в исходе острого панкреатита, без связи с протоковой системой поджелудочной железы, длительностью анамнеза заболевания до 1 года, с болевым синдромом типа А. При проведении контрольных обследований в сроки до 3 лет, рецидива заболевания не обнаружено.

Следующей методикой лечения КОПЖ у наших пациентов был пункционный. Всем пациентам выполняли чрескожную трангастральную пункцию кисты поджелудочной железы под контролем УЗИ с помощью биопсийной иглы Sanocan G21 × 160 мм. Под непрерывным УЗ-контролем иглу с мандреном проводили к кистозному образованию, после чего удаляли мандрен, содержимое кисты эвакуировали. При доказанном отсутствии связи кистозного образования с протоковой системой поджелудочной железы в полость кисты вводили склерозант (70%-й раствор спирта). Количество склерозанта зависело от размера кисты и количества удаленного содержимого и составляло в среднем $(6,80 \pm 1,97)$ мл (от 2 до 10 мл). После удаления иглы из полости кисты осуществляли УЗ-контроль брюшной полости на наличие прослоек газа и свободной жидкости. Проводили контроль на гемостаз места кожного прокола, накладывали асептическую повязку

Общее количество пролеченных пациентов при помощи данной методики составляло 16 (17,8%), из них мужчин 6 (37,5%), женщин 10 (62,5%). Средний возраст пациентов составлял $(48,6 \pm 5,3)$ года, мужчин – $(43,3 \pm 2,7)$ года, женщин $(51,7 \pm 8,2)$ года. Количество отделяемого, полученного при пункциях, варьировалось в пределах от 5 до 1000 мл (в среднем $(352,5 \pm 76,0)$ мл). Размер кистозных образований находился в пределах от 14 до 170 мм (средний размер – $(113,1 \pm 8,3)$ мм).

Положительный эффект от пункционного лечения получен в 7 наблюдениях (43,8%). Предикторами успеха пункционной терапии

являются кисты размером не более 5 см, с однородным внутренним содержимым, без связи с протоковой системой поджелудочной железы. Выраженный болевой синдром (боль типа Б) чаще является плохим прогностическим признаком для проведения консервативного или пункционного лечения. При контрольных обследованиях в сроки до 5 лет рецидива заболевания не было.

Оперативные вмешательства были выполнены у 50 (55,6%) пациентов – 21 мужчины (42,0%) и 29 женщин (58,0%). Средний возраст пациентов составил $(47,3 \pm 2,3)$ года, средний возраст мужчин – $(45,4 \pm 3,3)$ года, женщин – $(48,6 \pm 3,2)$ года. При кистозных образованиях на фоне ХП было проведено 37 вмешательств (74,0%), на фоне ОП – 5 (10,0%), при опухолевых кистозных образованиях – 8 (16,0%). Трём пациентам было выполнено более одного оперативного вмешательства. Размер кист варьировал в пределах от 20 до 200 мм, средний размер – $(82,8 \pm 8,0)$ мм. Средний предоперационный койко-день составлял $4,4 \pm 0,9$ (от 1 до 18 койко-дня).

Показаниями к оперативному вмешательству были следующие: отсутствие эффекта от консервативной или малоинвазивной (пункции) терапии, наличие связи кисты с панкреатическим протоком, подозрение на опухолевый характер кисты.

Оперативные вмешательства разделялись на дренирующие и резекционные в различных модификациях (Таблица 5).

Таблица 5– Варианты оперативных вмешательств

Пол	Количество пациентов	Дренирование				Резекционные вмешательства	
		Внутреннее		Наружное		абс.	%
		абс.	%	абс.	%		
Мужчины	19	12	63,1	1	5,3	6	31,6
Женщины	31	15	48,4	2	6,4	14	45,2
Всего	50	27	54,0	3	6,0	20	40,0

Внутреннее дренирование выполняли в различных модификациях: цистоеюноанастомоз, панкреатогастроанастомоз, панкреатоеюноанастомоз. (Таблица 6).

Резекционные методики включали в себя дистальную резекцию поджелудочной железы, пилоруссохранную панкреатодуоденальную резекцию (ПДР) (операция Traverso-Longmire, операции типа Beger, Frey, резекции или иссечение кист) (Таблица 7).

Таблица 6 – Виды операций внутреннего дренирования

Пол	Количество пациентов	Цистоеюно-анастомоз		Панкреато-гастроанастомоз		Панкреато-еюноанастомоз	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	12	8	66,7	2	16,7	2	16,7
Женщины	15	12	80,0	3	20,0	0	0
Всего	27	20	74,1	5	18,5	2	7,4

Таблица 7– Виды резекционных операций

Пол	Количество пациентов	Дистальная резекция ПЖ		Пилорус-сохранная ПДР		Операции Beger, Frey		Резекция, иссечение кисты ПЖ	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	6	2	33,3	4	66,7	0	0	0	0
Женщины	14	9	64,3	2	14,3	2	14,3	1	7,1
Всего	20	11	55,0	6	30,0	2	10,0	1	5,0

Цистоеюноанастомоз и панкреатоеюноанастомоз выполняли по методике Г.К. Жерлова (2006).

Пациенты из групп резекционных и дренирующих оперативные вмешательства были сравнимы по возрасту и индексу массы тела. Однако наблюдались статистически значимые различия при анализе групп по средней продолжительности операции, средней операционной кровопотере, а также длительности госпитализации. В группе пациентов, перенесших дренирующие вмешательства, данные показатели были статистически значимо ниже (Таблица 8).

При оценке тяжести послеоперационных осложнений выявлено, что у пациентов в группе резекционных вмешательств тяжесть послеоперационных осложнений была достоверно выше, чем в группе пациентов, которым, были проведены дренирующие вмешательства ($p < 0,05$) (Таблица 9).

В отдаленные сроки после операции (2 года и более) было обследовано 42 (84%) пациента. Рецидив заболевания отсутствовал у 37 (88,1%) больных. Из них в 22 (59,5%) случаях выполнены дренирующие операции (в том числе цистоеюностомия – 13, панкреатоеюностомия – 5, панкреатогастростомия – 2). В 15 случаях (40,5%) выполнены резекционные вмешательства (дистальная резекция в 9 случаях, ПДР – 5, удаление кисты – 1).

Таблица 8 – Сравнение пациентов и основных интраоперационных и послеоперационных характеристик

Показатель	Дренирующие вмешательства (n = 30)	Резекционные вмешательства (n = 20)	<i>p</i>
Средний возраст, лет	47,2 ± 1,2	49,8 ± 0,9	0,2
Индекс массы тела, кг/м ²	28,2 ± 3,2	27,5 ± 2,9	0,6
Среднее время операции, мин	142,5 ± 4,9	278,5 ± 6,9	<0,001
Средняя операционная кровопотеря, мл	390 ± 28	500 ± 27	0,008
Длительность госпитализации средняя, сут	8,5 ± 0,9	13,8 ± 3,9	<0,001

Таблица 9 – Тяжесть послеоперационных осложнений (классификация Clavien–Dindo)

Степень осложнений по Clavien–Dindo	Резекционные вмешательства (n = 29)		Дренирующие вмешательства (n = 21)	
	Абс.	%	Абс.	%
I	10	34,5	14	66,7
II	10	34,5	4	19,0
IIIa	4	13,8	2	9,5
IIIb	3	10,3	1	4,8
IV	2	6,9	0	0
V	0	0	0	0

Количество и тяжесть осложнений в данной группе пациентов были статистически значимо выше в сравнении с группами консервативного и пункционного лечения.

В структуре послеоперационных осложнений наиболее часто (11 случаев) встречался плеврит,. Следующим по частоте осложнением было нарушение моторных функций органов желудочно-кишечного тракта (замедление эвакуации из желудка, парезы кишечника) различной степени выраженности (8 случаев). Панкреатические свищи встречались в 7 случаях (из них свищ типа А – 5 случаев, свищ типа В – 2 случая).

Имелись статистически значимые различия в частоте встречаемости осложнений в группе пациентов, перенесших резекционные и дренирующие

вмешательства. Так, в группе пациентов, перенесших резекционные вмешательства, осложнения различной степени тяжести встречались у 76,9%, тогда как в группе дренирующих вмешательств – 52,4% ($p < 0,05$).

Алгоритм выбора дифференциально-диагностической и лечебной тактики у пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы

Как уже было отмечено выше, несмотря на множество работ, посвященных кистозным образованиям поджелудочной железы, дифференциальная диагностика данной патологии остается крайне сложной задачей даже для стационаров, специализирующихся на лечении пациентов с кистами поджелудочной железы. Для максимально точного подтверждения диагноза на предоперационном этапе необходимо применение всего комплекса лечебно-диагностических мероприятий, а рациональный выбор оптимального вида лечения позволит достичь благоприятного прогноза.

На основании проведенных исследований нами разработан алгоритм выбора дифференциально-диагностической и лечебной тактики у пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы (Рисунок 2).

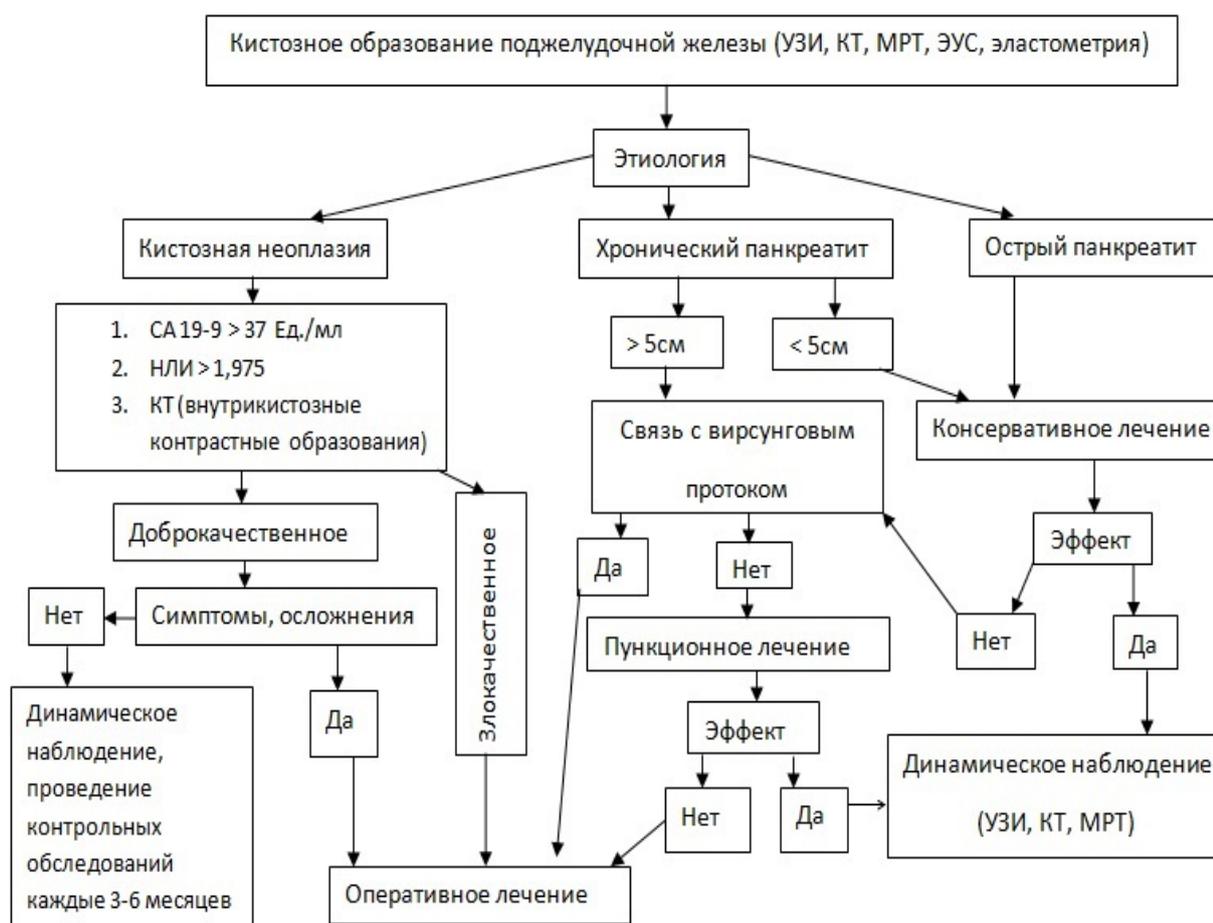


Рисунок 2 – Алгоритм выбора дифференциально-диагностической и лечебной тактики у пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы

Алгоритм дифференциальной диагностики кистозных образований поджелудочной железы ориентирован на выявление природы кисты и определение лечебной тактики. Алгоритм включает в себя определение этиологии кистозного новообразования, основанный на исследовании уровня СА 19-9, НЛИ, а также данных инструментальных методов диагностики (УЗИ, МРТ, МСКТ, эластометрия). В алгоритме предусматривается определение лечебной тактики при данной патологии.

В основе выбора тактики лечения пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы лежат следующие факторы: этиология, размер, связь кисты с протоковой системой поджелудочной железы, характер ранее проведенного лечения.

ВЫВОДЫ

1. Для пациентов с кистами поджелудочной железы на фоне хронического панкреатита характерны наличие болевого синдрома типа Б, диспепсии, снижение массы тела, метеоризм, нарушение эвакуации из желудка. Для пациентов с кистами в исходе острого деструктивного процесса в поджелудочной железе характерны наличие болевого синдрома типа А, диспепсические жалобы и снижение массы тела. Наконец, при наличии кистозных неоплазий наиболее характерными признаками являются диспепсические жалобы, боль (чаще типа А) и метеоризм.

2. Для кист в исходе хронического панкреатита характерными являются локализация в головке и хвосте поджелудочной железы (27,6% и 24,1% случаев), наличие плотной капсулы (72,2%) и неоднородное внутреннее содержимое (77,8%). Для кист в исходе острого панкреатита характерны:

локализация в хвосте поджелудочной железы (50,0% наблюдений), пристеночная гиперэхогенная взвесь (42,9%), диффузно-разнородные изменения в ткани поджелудочной железы (71,4% случаев). Опухолевые кистозные образования наиболее часто локализуются в головке и хвосте поджелудочной железы (33,3%), выглядят как анэхогенные структуры с неровными контурами (66,7%), наличием пристеночных папиллярных образований (66,7%); размер образования увеличивается со временем (в среднем на 30% в течение 3 мес).

3. Разработанный нами неинвазивный способ дифференциальной диагностики кистозных образований поджелудочной железы с использованием ультразвуковой эластографии обладает чувствительностью, специфичностью и общей точностью 97%, 75% и 84% соответственно.

4. Разработан комбинированный способ дифференциальной диагностики кистозных неоплазий поджелудочной железы, при котором в случае сочетания

повышения уровня СА 19-9 в крови более 37 Ед/мл, наличия внутри кисты контрастных пристеночных образований и показателя отношения уровня нейтрофилов к лимфоцитам более 1,975 кистозное образование расценивается как злокачественное; чувствительность, специфичность и общая точность разработанного способа диагностики составляют 68,9%, 93,1% и 86,2% соответственно.

5. Разработанный алгоритм выбора дифференциально-диагностической и лечебной тактики у пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы, основанный на этиологии, размере кистозного образования, связи кисты с протоковой системой поджелудочной железы и характере ранее проведенного лечения, позволяет установить оптимальную тактику динамического наблюдения и лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В определении этиологии кистозного образования поджелудочной железы и выборе лечебной тактики рекомендуется оценка болевого синдрома, сроков заболевания, размеров образования, определение наличия его связи с протоковой системой, а также данных УЗИ, эластографии, КТ, МРТ-исследования.

2. Интраоперационное срочное гистологическое исследование стенок кистозного образования поджелудочной железы необходимо у каждого пациента, которому планируется выполнение операции внутреннего дренирования, а при выполнении резекционного вмешательства – гистологическое исследование границ резекции, поскольку данные предоперационного обследования не всегда позволяют установить этиологию кистозного образования и достоверно исключить его опухолевый характер.

3. При возможности технического выполнения, операции внутреннего дренирования у пациентов с псевдокистами поджелудочной железы более предпочтительны, чем резекционные вмешательства, поскольку тяжесть послеоперационных осложнений у пациентов этой группы, по данным нашего исследования, ниже. Пациентам с кистозными неоплазиями показано выполнение резекционных вмешательств.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кошель А.П., Клоков С.С., Дроздов Е.С., Красноперов А.В., Дибина Т.В., Рудая Н.С. Кисты поджелудочной железы: лечение (обзор литературы) // Вестник клуба панкреатологов (Украина) 2015. – № 4. – С. 39–45

2. Кошель А.П., Клоков С.С., Дроздов Е.С., Дибина Т.В., Рудая Н.С. Кисты поджелудочной железы: диагностика (обзор литературы) // Вестник клуба панкреатологов (Украина). – 2015. – №.3. – С. 24–27.

3. Кошель А.П., Клоков С.С., Попов К.М., Вторушин С.В., Завьялова М.В., Степанов И.В., Дибина Т.В., Миронова Е.Б., Дроздов Е.С., Авхименко В.А. Опухоль Frantz-Gruber // Вестник клуба панкреатологов. – 2016. – № 1. – С. 51–57.

4. Кошель А.П., Клоков С.С., Попов К.М., Вторушин С.В., Завьялова М.В., Степанов И.В., Дибина Т.В., Миронова Е.Б., Дроздов Е.С. Солидно-псевдопапиллярная опухоль у молодой женщины: клиническое наблюдение // Сибирский онкологический журнал. - 2016. – Т. 15. - № 3. - С. 102–109. ИФ РИНЦ 0,512

5. Кошель А. П., Дроздов Е. С. Диагностическая и лечебная тактика при кистах поджелудочной железы в исходе хронического панкреатита // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2017. – №. 2. – С. 49-54.

6. Drozdov E., Koshel A. P., Klokov S. S. Clinical and ultrasound characteristics of pancreatic cystic lesions // Pancreatology. – 2017. – Т. 17. – №. 3. – С. S115.

7. Кошель А.П., Дроздов Е.С., Дибина Т.В. Псевдокисты поджелудочной железы в исходе хронического панкреатита: диагностическая и лечебная тактика // Вестник клуба панкреатологов (Украина). – 2017.- №.3. – С. 50-56

8. Кошель А.П., Дибина Т.В., Дроздов Е.С. Новые подходы в дифференциальной диагностике кистозных образований поджелудочной железы. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2018. - №3. – С. 56-62

9. Кошель А.П., Алипов В.В., Базилевич Л.Р., Хвощевский А.И., Пурлик И.Л., Дроздов Е.С. Редкое клиническое наблюдение пациента со смешанной серозно-нейроэндокринной кистозной неоплазией поджелудочной железы // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17. – №. 3. – С. 115 – 121. SCOPUS. ИФ РИНЦ 0,512

10. Koshel A., Dibina T., Drozdov E. Use of ultrasound elastography in differential diagnosis of pancreatic cystic lesions // Pancreatology. – 2018. – Т. 18. – №. 4. – С. S54.

11. Дибина Т.В., Дроздов Е.С., Кошель А.П., Латыпов В.Р. Применение ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике кистозных образований поджелудочной железы // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т.17. - № 3. – С. 45-52. SCOPUS. ИФ РИНЦ 0,341.

12. Кошель А.П., Дроздов Е.С., Дибина Т.В., Клоков С.С., Миронова Е.Б., Ракина Ю.Ю. Комбинированный способ дифференциальной диагностики кистозных неоплазий поджелудочной железы // Сибирский онкологический журнал. - 2018. – Т. 17. – №. 6. – С. 27 – 34. SCOPUS. ИФ РИНЦ 0,512

ПАТЕНТ

1. Комбинированный способ дифференциальной диагностики кистозных неоплазий поджелудочной железы / Кошель А.П., Дроздов Е.С., Клоков С.С., Дибина Т.В. Патент № патент РФ № 2674870 от 13.12.2018 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГПП – главный панкреатический (Вирсунгов) проток

КНПЖ – кистозная неоплазия поджелудочной железы

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НЛИ – нейтрофильно – лимфоцитарный индекс

ОП – острый панкреатит

ПДР – панкреатодуоденальная резекция

ПЖ – поджелудочная железа

ПП – панкреатическая псевдокиста

РЭА – раковоэмбриональный антиген

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХП – хронический панкреатит

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

ЭУС – эндоскопическое ультразвуковое исследование