

УДК 616. 37–089.12–089.15

## КЛИНИКО–МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОБОСНОВАНИЯ ПАРЕНХИМОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ В ХИРУРГИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

*А. В. Клименко, В. Н. Клименко, А. А. Стешенко, В. А. Туманский, И. С. Коваленко*

*Кафедры факультетской (зав. — проф. В. Н. Клименко) и госпитальной (зав. — проф. А. С. Никоненко) хирургии, патологической анатомии (зав. — проф. В. А. Туманский) Запорожского государственного медицинского университета*

## CLINICO–MORPHOLOGICAL SUBSTANTIATIONS OF PARENCHYMA–PRESERVING OPERATIONS PERFORMANCE IN SURGERY OF CHRONIC PANCREATITIS

*A. V. Klimenko, V. N. Klimenko, A. A. Steshenko, V. A. Tumanskiy, I. S. Kovalenko*

### РЕФЕРАТ

Представлен сравнительный анализ результатов хирургического лечения 86 больных по поводу хронического панкреатита (ХП) с применением резекционных методов и разработанных паренхимосохраняющих операций, предусматривающих устранение панкреатической и билиарной протоковой гипертензии. По данным гистологических и гистохимических исследований, в области головки, тела и хвоста поджелудочной железы (ПЖ) выявлены однотипные изменения: распространенный перидуктальный фиброз с очагами иммуноклеточной инфильтрации и формированием вокруг протоков соединительнотканного футляра. По данным иммуногистохимических исследований, в зоне фиброза обнаружено большое количество активированных  $\alpha$ -SMA–позитивных звездчатых клеток — продуцентов коллагена, а также значительная экспрессия коллагена IV типа. С учетом морфологических и клинических данных обоснованы показания к хирургическому лечению больных с применением паренхимосохраняющих операций. Качество жизни больных ХП в отдаленном периоде (5 лет) после выполнения предложенной операции (основная группа) по всем шкалам международного опросника MOS SF — 36 достоверно лучше ( $P < 0,05$ ), чем после оперативных вмешательств резекционного типа (контрольная группа).

**Ключевые слова:** хронический панкреатит; протоковая гипертензия; звездчатые клетки; хирургическое лечение; качество жизни.

### SUMMARY

There was presented a comparative analysis of the surgical treatment results of 86 patients, suffering chronic pancreatitis, in whom resection and parenchyma–preserving elaborated operations were done, aimed for pancreatic and biliary ducts hypertension elimination. According to histological and histochemical data obtained, there are uniform changes, localized in pancreatic head, corpus and tail: the extended periductal fibrosis with the immune–cell infiltration foci and periductal connective tissue sheath formation. According to the immunohistochemical data obtained, in a fibrous zone there was obtained a big quantity of activated  $\alpha$ -SMA–positive collagen producing star–like cells and a significant expression of a type IV collagen. Indications for surgical treatment, using parenchyma–preserving procedures, were substantiated, taking into account morphological and clinical data present. The patients quality of life in a late follow–up period (5 years) after performance of a proposed operative procedure (the main group), according to all scales of international questionnaires MOS SF — 36 applied, were trustworthy better ( $P < 0,05$ ), than after resection procedures (control group).

**Key words:** chronic pancreatitis; ductal hypertension; star–like cells; surgical treatment; quality of life.

Формы ХП, требующие хирургического лечения, сопровождаются выраженной гипертензией и дилатацией протоков ПЖ, часто в сочетании с вируснолитиазом, кистозной трансформацией паренхимы, увеличением головки ПЖ, сдавлением интрапанкреатической части общего желчного протока (ОЖП), формированием билиарной гипертензии и другими патологическими проявлениями [1, 2]. Такие прогрессирующие изменения в ПЖ обуславливают тяжелый болевой синдром, нередко ведущий к наркозависимости и утрате социальной значимости личности [3].

Основой морфологических изменений при ХП в условиях протоковой гипертензии является фиброз паренхимы ПЖ, прогрессирование которого обуславливает недостаточность ее экзо– и эндокринной функций (стеаторея, панкреатогенный диабет) [4].

Большинство хирургов при выборе способа хирургического лечения ХП ориентируются на данные морфологических исследований, проведенных преимущественно в области головки ПЖ, и считают, что в механизме патогенеза боли ведущим является наличие нейроиммунного воспаления в этой зоне, ирритационный эффект которого реализуется через нейротрансмиттеры боли [3, 5]. Опираясь на эти данные, обосновывают целесообразность применения резекционных методов лечения ХП (операции Бегера, Фрея, пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция — ППДР), направленные на устранение предполагаемого источника ирритации боли (головка ПЖ — "пейсмейкер" ХП) [4, 6–9].

Современные основополагающие морфологические исследования форм ХП касаются только изменений в головке ПЖ без должного сравнения с морфологическими изменениями в области ее тела и хвоста.

та и анализа различных гистологических признаков в этих отделах ПЖ, поскольку отсутствие таких различий автоматически должно приводить к переформатированию методов хирургического лечения ХП [4, 10]. Решение этих вопросов требует изучения клинико—морфологических аспектов ХП.

Цель исследования: конкретизировать показания к хирургическому лечению и обосновать применение оперативных вмешательств паренхимосохраняющего типа у больных ХП с учетом данных морфологических исследований в области головки, тела и хвоста ПЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оперативные вмешательства выполнены у 86 больных ХП в возрасте в среднем 49 лет. Мужчин было 74 (86,1%), женщин — 12 (13,9%). В основную группу включены 42 (48,8%) пациента, в контрольную — 44 (51,2%). По возрасту, клиническим проявлениям ХП (калькулез, кальциноз, кистозная трансформация, псевдотуморозное увеличение головки ПЖ), степени недостаточности экзокринной и эндокринной функций, размерам протока ПЖ и этиологическим факторам группы пациентов сопоставимы ( $P > 0,4$  при всех сравнениях по критерию  $\chi^2$ ).

В Институте патологии ЗГМУ в интраоперационных срезах ПЖ с использованием гистохимических и иммуногистохимических (ИГХ) методов определяли распространенность фиброза, наличие коллагена IV типа и  $\alpha$ -SMA—позитивных звездчатых клеток — продуцентов коллагена, а также иммуноклеточной

инфильтрации ПЖ; материал забирали из области головки, тела и хвоста ПЖ.

Проводили ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ), гастродуоденофиброскопию (ГДФС), эндоскопическую ретроградную панкреатикохолангиографию (ЭРПХГ); определяли содержание С-пептида, эндогенного инсулина, паратгормона, онкомаркера СА — 19—9, иммуноглобулина G, активность панкреатической эластазы—1 в кале. Качество жизни в отдаленном периоде (до 5 лет) оценивали с использованием международного опросника MOS SF—36.

В контрольной группе выполняли стандартные резекционные вмешательства: операцию Бегера — у 10 (22,7%) больных, операцию Фрея — у 26 (59,1%), ППДР — у 8 (18,2%).

В основной группе применяли разработанную в клинике и защищенную патентом Украины паренхимосохраняющую операцию — продольную тотальную панкреатовирсунгодуоденопапиллотомию с формированием продольного панкреатикооеюнодуоденоанастомоза по Ру (рис. 1—4). Эта операция обеспечивает устранение гипертензии протоков ПЖ, являющейся ведущим звеном формирования патологических изменений, путем рассечения протока ПЖ, начиная от хвоста ПЖ, через весь массив ее тела и головки, заднемедиальной стенки двенадцатиперстной кишки (ДПК) и заканчивая рассечением устья протока ПЖ. Одномоментно при необходимости осуществляют коррекцию билиарной протоковой гипертензии путем рассечения интрапанкреатической части ОЖП (тубулярный стеноз) в направлении на 3 часа

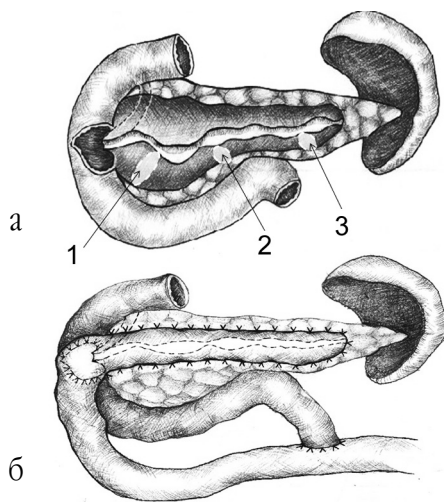


Рис. 1. Схема рассечения протока ПЖ при выполнении операции продольной тотальной панкреатовирсунгодуоденопапиллотомии: а) ПЖ, ДПК и ее большой сосочек после тотального рассечения (1, 2, 3 — величина и локализация забираемых участков ПЖ для проведения морфологических исследований); б) окончательный вид продольного панкреатикооеюнодуоденоанастомоза по Ру.

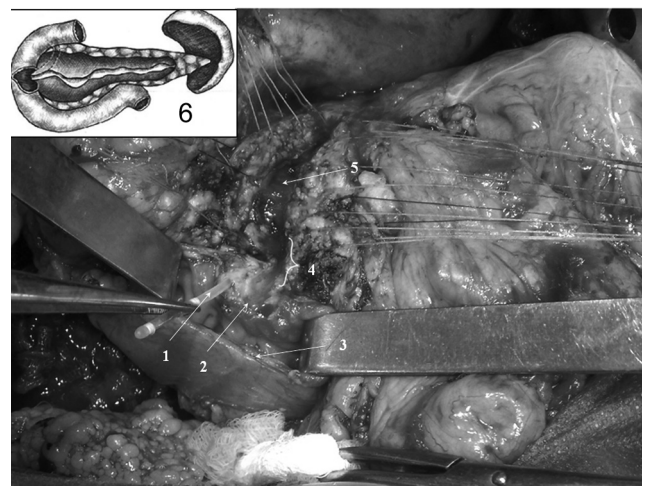


Рис. 2. Продольная тотальная панкреатовирсунгодуоденопапиллотомия. 1 — пластиковый катетер в устье ОЖП, проведенный через культю пузырного протока после холецистэктомии; 2 — устье рассеченного протока ПЖ; 3 — рассеченная заднемедиальная стенка ДПК; 4 — зона стриктуры протока ПЖ в области головки ПЖ; 5 — рассеченный значительно расширенный проток ПЖ; 6 — схематическое изображение операции.

условного циферблата. После тотального рассечения протока ПЖ формируют сплошной продольный панкреатикоюнодуоденоанастомоз по Ру.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основанием для отказа от резекционных вмешательств и разработки паренхимосохраняющих операций явились результаты морфологических исследований тканей ПЖ при ХП, взятых на всем протяжении головки, тела и хвоста органа во время операции. По данным гистологических и гистохимических исследований, в области головки, тела и хвоста ПЖ вокруг протока выявлены однородные изменения: распространенный перидуктальный фиброз с очагами иммуноклеточной инфильтрации, формирующий вокруг протока своеобразный толстый соединительнотканый футляр. По данным ИГХ исследований в зоне фиброза обнаружены большое количество активированных  $\alpha$ -SMA-позитивных звездчатых клеток — продуцентов коллагена, а также значительная экспрессия коллагена IV типа (рис. 5). Наблюдали также проникновение  $\alpha$ -SMA-позитивных звездчатых клеток из зоны перидуктального фиброза в междольковую строму ПЖ с формированием междольковых фиброзных септ разной выраженности.

Обнаружены грубые изменения микроциркуляторного русла в зонах фиброза во всех отделах ПЖ: гиалиноз артериол, сдавление венул и лимфатических сосудов, замурованных в фиброзной ткани, что характерно для вторичной ишемической панкреатопатии с лимфовенозным стазом. Вероятно, стойкое нарушение путей оттока венозной крови и лимфы определяет значительное увеличение головки ПЖ по типу "псевдотуморозного воспаления" ("inflammatory mass").

Данные проведенного исследования свидетельствуют о необязательности резекции головки ПЖ как

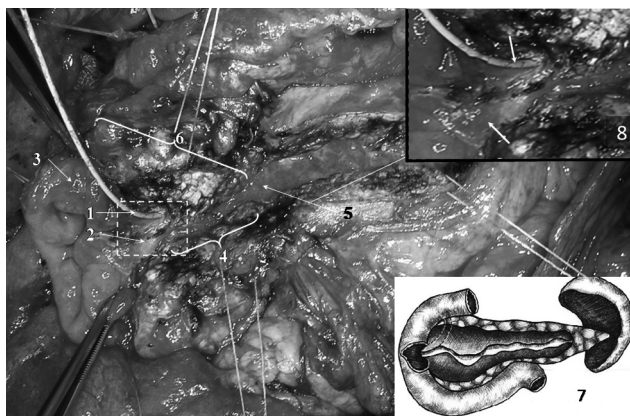


Рис. 3. Продольная тотальная панкреатовирсунгoduоденопапиллотомия. 1 — пластиковый катетер в зоне устраненного тубулярного стеноза интрапанкреатической части ОЖП путем локального рассечения; 2 — устье рассеченного протока ПЖ; 3 — рассеченная медиальная стенка ДПК; 4 — зона выраженного протяженного стеноза протока ПЖ на уровне головки ПЖ вследствие "inflammatory mass"; 5 — выраженное престенотическое расширение протока ПЖ; 6 — увеличенная рассеченная головка ПЖ ("inflammatory mass"); 7 — схематическое изображение операции; 8 — увеличенный фрагмент (обведено рамкой).

предполагаемого "пейскекера" ХП, поскольку в остающейся части ПЖ (тело, хвост) имеются одинаковые морфологические изменения. Более того, удаление даже небольшой части паренхимы ПЖ в условиях ацинарно-клеточного дефицита при ХП обуславливает облигатное формирование функциональной недостаточности ее функции, прежде всего экзокринной. Это подтверждают данные исследования в основной и контрольной группах больных в отдаленном периоде.

В основной группе размеры ранее увеличенной головки ПЖ (диаметр 32 — 68 мм) прогрессивно уменьшались, у 39 (92,9%) пациентов — практически

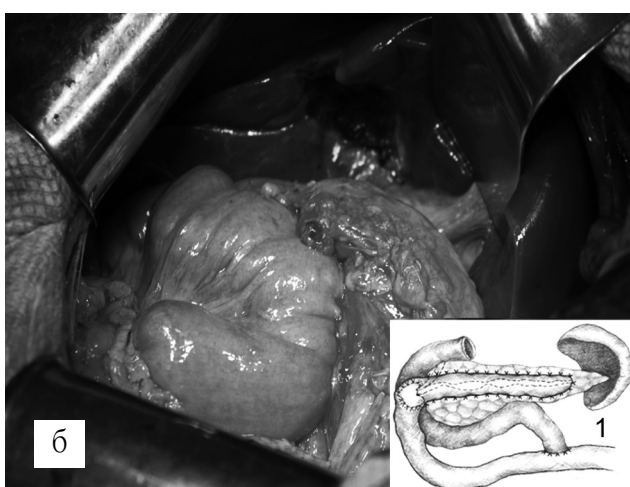
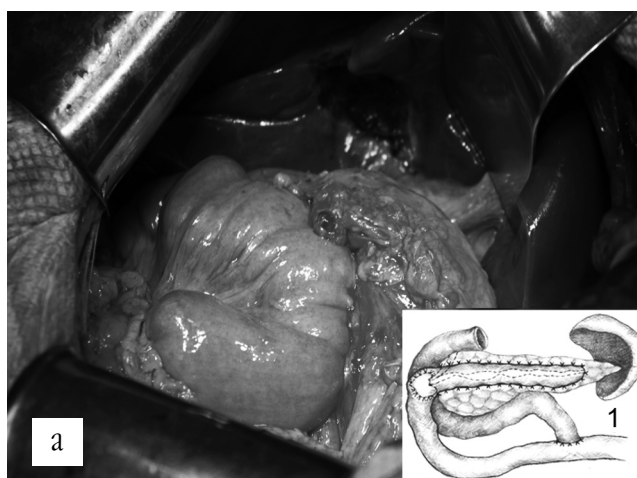


Рис. 4. Формирование продольного панкреатикоюнодуоденоанастомоза по Ру: а — начало формирования; б — законченный вид; 1 — схематическое изображение операции.

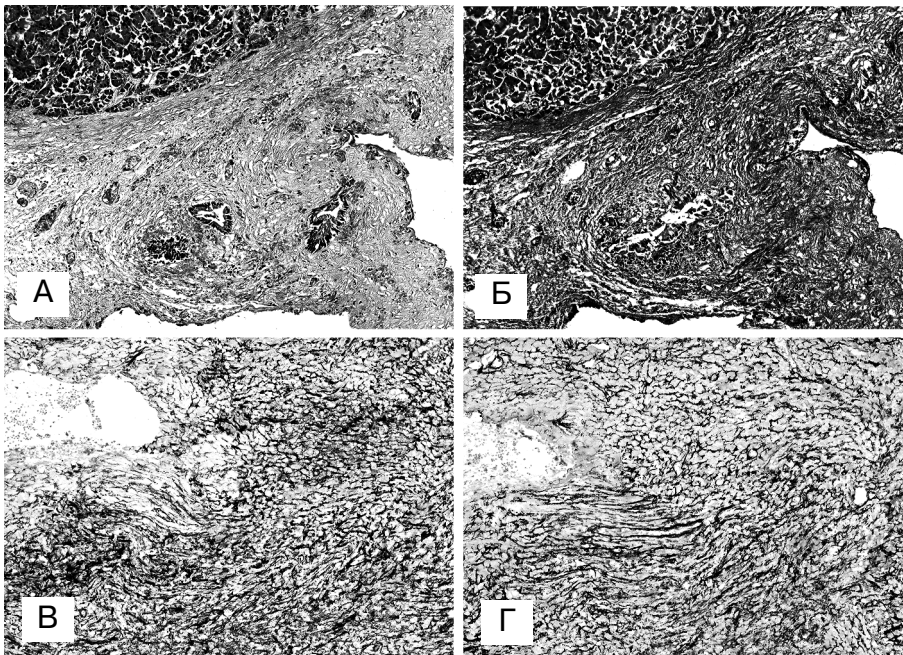


Рис. 5. Однотипный характер морфологических изменений в области головки, тела и хвоста ПЖ при ХП. А — выраженный перидуктальный склероз; Б — перидуктальный фиброз, окраска по Массон—триколор; В — ИГХ: множество активированных  $\alpha$ -SMA—звездчатых клеток — продуцентов коллагена в зонах перидуктального фиброза; Г — ИГХ: избыток коллагена IV типа в зонах перидуктального фиброза.

нормализовались (29—31 мм). У всех больных устранены абдоминальная боль и диспептический синдром. Только 7 (16,7%) пациентов через 5 лет после операции продолжали применять ферментные препараты в виде заместительной терапии, до операции — 28 (66,7%), недостаточность эндокринной функции в эти же сроки наблюдали у 5 (11,9%) больных, до операции — у 19 (45,2%).

В контрольной группе абдоминальная боль исчезла у больных после ППДР и операции Бегера, однако у всех отмечена недостаточность экзокринной функции ПЖ и проявления панкреатогенного диабета: после операции Бегера — у 10 (100%), ППДР — у 8 (100%). После операции Фрея болевой синдром сохранялся у 7 (26,9%) больных, рецидивировал в течение первого года — у 8 (30,7%); недостаточность экзокринной функции ПЖ наблюдали у 11 (42,3%) больных, эндокринной — у 7 (26,9%).

При сопоставлении функциональных результатов у больных основной и контрольной групп в отдаленном периоде с учетом оценки качества жизни установлены достоверные преимущества разработанной операции, подтверждающие эффективность паренхимосохраняющего направления в хирургии ХП.

Таким образом, на основе анализа результатов проведенного исследования можно утверждать, что существующая в течение длительного времени у больных ХП некорригированная гипертензия протока ПЖ, независимо от этиологических факторов заболевания (алкогольный, билиарный), обуславливает фибротизацию всей ПЖ, тяжелую абдоминальную боль с последующей наркозависимостью, недостаточность экзо- и эндокринной функций ПЖ. По-

скольку у всех больных после выполнения операции продольной тотальной панкреатовирсунгoduо-до-папиллотомии прекратилась абдоминальная боль, а размеры головки ПЖ нормализовались, можно говорить о вторичном происхождении однотипного нейроиммунного воспаления на всем протяжении головки, тела и хвоста ПЖ. Нейроиммунное воспаление с тотальным фиброзом ПЖ провоцируется и неуклонно прогрессирует в ответ на прогрессивно прогрессирующую гипертензию протоков ПЖ. Фактически, резекционный компонент операций Бегера, Фрея и ППДР направлен в большей степени на устранение протоковой гипертензии в головке ПЖ, но с использованием гораздо более травматичного метода и облигатным нарушением ее экзо- и эндокринной функций. Исходя из этого, резекционные операции у больных ХП уступают паренхимосохраняющим оперативным вмешательствам, эффективность которых доказана в данном исследовании. Следует отметить, что составляющая успеха хирургического лечения ХП зависит от преобладания в работе гастроэнтеролога и хирурга, обоснования точных показаний к операции и своевременного ее выполнения. Показанием к операции является тенденция к расширению протоков ПЖ на фоне продолжающегося абдоминального болевого синдрома, несмотря на проведение консервативного лечения. Прямыми показаниями к хирургическому лечению являются анатомо-функциональные изменения ПЖ в виде расширения протока ПЖ до 5 мм и более, а также появление первых признаков кистозной трансформации и фиброзных изменений паренхимы, недостаточности экзо- и/или эндокринной функции ПЖ.

## ВЫВОДЫ

1. ХП, сопровождающийся гипертензией протоков ПЖ и расширением протока ПЖ до 5 мм и более с появлением абдоминального болевого синдрома, при неэффективности консервативного лечения, включая эндоскопическое, является показанием к оперативному вмешательству.

2. При ХП на всем протяжении ПЖ наблюдают выраженный одностипный перидуктальный фиброз с очагами иммуноклеточной инфильтрации и большим количеством активированных  $\alpha$ -SMA-позитивных звездчатых клеток — продуцентов коллагена вследствие прогрессирующей гипертензии протоков ПЖ.

3. Продольная тотальная панкреатодуоденальная резекция с формированием продольного панкреатико-дуоденального анастомоза по Ру является паренхимосохраняющей операцией, которая обеспечивает устранение абдоминальной боли, панкреатической и билиарной протоковой гипертензии, обструкции ДПК, сегментарной портальной гипертензии, восстановление физиологического пассажа желчи и сока ПЖ в ДПК, является методом выбора в хирургии ХП с панкреатической и билиарной протоковой гипертензией и может быть применена наряду с резекционными операциями типа Бегера, Фрея, ППДР.

4. Качество жизни больных ХП в отдаленном периоде после выполнения предложенной операции (основная группа) по всем шкалам международного опросника MOS SF — 36 достоверно лучше, чем после оперативных вмешательств резекционного типа (контрольная группа).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дренирующие и резекционные операции в хирургическом лечении хронического панкреатита: тез. XV Междунар. конф. хирургов-гепатологов России и стран СНГ (Казань, 17–19 сент., 2008 г.) / В. М. Копчак, И. В. Хомяк, К. В. Копчак, А. И. Зелинский // *Анналы хирург. гепатологии*. — 2008. — Т. 13, № 3. — С. 167–168.
2. Beger H. G. *Diseases of the Pancreas* / H. G. Beger, S. Matsuno, J. L. Cameron. — Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2008. — 905 p.
3. Велигоцкий Н. Н. Проблемы хирургического лечения хронического панкреатита / Н. Н. Велигоцкий, Д. В. Оклей // *Международ. мед. журн.* — 2006. — Т. 12, № 1. — С. 45–50.
4. Kloppel G. Chronic pancreatitis, pseudotumors and other tumor-like lesions / G. Kloppel // *Modern Pathology*. — 2007. — Vol. 20. — P. 113–131.
5. Bachmann K. Chronic pancreatitis: modern surgical management / K. Bachmann, G. R. Izbicki, E. F. Gekebas // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2011. — Vol. 396, N 2. — P. 139–149.
6. Хирургическая анатомия поджелудочной железы / В. М. Копчак, А. Ю. Усенко, К. В. Копчак, А. И. Зелинский. — К.: Изд. Дом "Аскания", 2011. — 139 с.
7. Andersen D. K. The evolution of the surgical treatment of chronic pancreatitis / D. K. Andersen, C. F. Frey // *Am. Surg.* — 2010. — Vol. 25, N 1. — P. 18–32.
8. Frey C. F. Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (Frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic head (Beger procedure) / C. F. Frey, K. L. Mayer // *World J. Surg.* — 2003. — Vol. 27. — P. 1217–1230.
9. The results of duodenum-preserving pancreatic head resection for chronic pancreatitis / R. Petrov, A. T. Schastny, A. R. Siatkovsky, V. Egorov // *Pancreatol.* — 2011. — Vol. 11. — P. 163–164.
10. Klymenko V. N. Saving parenchyma direction in chronic pancreatitis surgery / V. N. Klymenko, A. Klymenko, A. Steshenko // *Pancreatol.* — 2011. — Vol. 11. — P. 188.

