

© Коллектив авторов, 2013
УДК 616.37-002-092-089

Н. А. Майстренко¹, Е. И. Чумасов², Е. С. Петрова², В. С. Довганюк¹,
П. Н. Ромащенко¹, А. С. Прядко¹, И. Ю. Бойко¹, Д. Э. Коржевский²

ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЗА ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА В ОБОСНОВАНИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ

¹ Кафедра факультетской хирургии им. С. П. Фёдорова (зав. — академик РАМН проф. Н. А. Майстренко), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова; ² лаборатория функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы (зав. — д-р мед. наук Д. Э. Коржевский), ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Ключевые слова: хронический панкреатит, хирургия, морфологическая диагностика, иммуногистохимия, синаптофизин, нейрофиламенты

Введение. Хронический панкреатит (ХП) является важной социально-экономической проблемой, обусловленной как ростом заболеваемости, так и потерями трудоспособности и инвалидизацией людей преимущественно рабочего возраста, способных к участию в трудовом процессе [9, 10]. Доля ХП в структуре заболеваний органов желудочно-кишечного тракта составляет 5–9% с тенденцией неуклонного роста числа заболевших. Заболеваемость ХП в России за последние 10 лет выросла в 4 раза [1, 9, 10, 20].

Проблема ХП представляет мультидисциплинарный характер. Именно такой подход, а также интенсивное развитие и совершенствование новых диагностических и лечебных технологий обусловили существенное изменение представлений о патогенетической сущности ХП и его клинических проявлений [3, 5, 9, 22].

Изучение морфологических особенностей ХП позволяет получить важные сведения о характере патологического процесса в поджелудочной железе (ПЖ) и вариантах дальнейшего его развития, без чего выбор рациональной тактики лечения и

прогноз возможных осложнений весьма затруднительны.

Морфологические особенности ХП изучены многими авторами [12, 14, 16, 26]. Однако существует дефицит работ, посвященных комплексному исследованию морфогенеза ХП, включающих процессы ангиогенеза, характера воспаления и изменения нервных стволов с использованием современных иммуногистохимических методик и учетом распределения их согласно клиническим вариантам заболевания и Международной Марсельско-Римской классификации ХП (1988 г.)

Цель работы — представить результаты изучения характера патологических изменений в ПЖ при помощи комплексного морфологического исследования с различными клиническими формами ХП у оперированных больных.

Материал и методы. Изучены результаты комплексного обследования и лечения 415 больных с ХП, находившиеся на лечении в Ленинградской областной клинической больнице и Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в период с 1994 по 2011 г. Среди них мужчин было 259 (62,4%), женщин — 156 (37,6%). Средний возраст больных составил $42,8 \pm 10,2$ года [4].

В результате проведенного обследования показания к лечению в условиях хирургического стационара установлены у 298 (71,8%) больных, которые в соответствии с Международной Марсельско-Римской классификацией ХП (1988)

Сведения об авторах:

Майстренко Николай Анатольевич (e-mail: nik.m.47@mail.ru), Довганюк Виталий Сафронович (e-mail: vit.dov65@rambler.ru), Ромащенко Павел Николаевич (e-mail: romashchenko@rambler.ru), Прядко Андрей Станиславович (e-mail: pradko66@mail.ru), Бойко Ирина Юрьевна (e-mail: afilandra85@mail.ru), кафедра факультетской хирургии им. С. П. Фёдорова, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194175, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6;

Чумасов Евгений Иванович (e-mail: iemmorphol@yandex.ru), Петрова Елена Сергеевна (e-mail: iemmorphol@yandex.ru), Коржевский Дмитрий Эдуардович (e-mail: iemmorphol@yandex.ru), лаборатория функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАМН, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12

Варианты лечения больных с хроническим панкреатитом (ХП)

Варианты лечения	Формы ХП								
	Кальцифицирующие			Обструктивный		Воспалительный			
	с гипертензией протока поджелудочной железы (n=25)	с кистообразованием (n=21)	с преимущественным поражением головки ПЖ (n=26)	без кистообразования (n=69)	с кистообразованием (n=9)	без кистообразования (n=16)	с кистообразованием (n=105)	с формированием внутренних свищей (n=14)	с преимущественным поражением головки ПЖ (n=13)
Консервативный Эндоскопические операции Лапароскопические операции Комбинация лапароскопических и эндоскопических вмешательств Пункционные вмешательства Наружное дренирование кисты Устранение желудочного свища, дренирование кисты Резекция кисты ПЖ Резекция хвоста ПЖ с кистой Формирование внутренних соустьев (цистоюностомия, цистогастростомия, гепатикоеюностомия) Панкреатикоеюноанастомоз Панкреатикоеюноанастомоз в сочетании с билиодигестивным анастомозом Гастропанкреатодуоденальная резекция Резекция головки ПЖ по Фрею Резекция ПЖ по Бегеру Наружное дренирование панкреатического протока	3	—	3	—	—	16	2	—	—
	—	—	—	42	—	—	—	—	—
	—	—	—	6	3	—	7	—	—
	—	—	—	21	—	—	—	—	—
	—	8	—	—	6	—	83/57**	—	2/2**
	—	—	—	—	—	—	52	9	—
	—	—	—	—	—	—	—	4	—
	—	—	—	—	—	—	6	—	—
	—	—	—	—	—	—	4	1	—
	—	—	—	—	—	—	10	—	1
	22	21	12	—	—	—	—	—	2
	—	—	6/6*	—	—	—	—	—	—
	—	—	1/1*	—	—	—	—	—	2
	—	—	2	—	—	—	—	—	2
	—	—	2/2*	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	4	

* Первым этапом выполнена лапароскопическая холецистостомия.

** Как этап в лечении.

были распределены следующим образом: 1) кальцифицирующий, характеризующийся образованием конкрементов в протоках ПЖ; 2) обструктивный, развивающийся вследствие проксимальной окклюзии панкреатического протока и приводящий к его дилатации; 3) воспалительный, отличающийся прогрессирующей потерей экзокринной паренхимы на фоне хронического воспалительного процесса [28]. Остальные пациенты нуждались в консервативном лечении в условиях терапевтического стационара.

Диагноз ХП подтвержден клиническими данными, результатами лабораторных и инструментальных методов диагностики с выделением трех основных синдромов. Так, интенсивность болевого синдрома определяли в соответствии с 10-балльной визуально-аналоговой шкалой (ВАШ), которая состоит из 11 пунктов от 0 («боли нет») до 10 («худшая боль, какую можно представить») [29]. Признаками эндокринной недостаточности ПЖ считали наличие сахарного диабета. К клиническим признакам внешнесекреторной недостаточности ПЖ относили понос, метеоризм, боли в животе, стеаторею, тошноту, рецидивирующую рвоту, снижение аппетита, общую слабость, похудание, снижение физической активности [27].

Топическая диагностика структурных изменений в ПЖ при ХП заключалась в использовании современных неинвазивных и миниинвазивных методов исследования (УЗИ, КТ, ФГДС, эндоУЗИ, МРХПГ, ЭРХПГ и др.), получивших широкое применение [2, 19, 23].

Анализ результатов обследования больных с ХП с учетом характера течения воспалительно-дегенеративного процесса в ПЖ, а также изучение эффективности различных вариантов консервативного и хирургического лечения позволили несколько расширить состав классификационных групп.

I. Кальцифицирующий хронический панкреатит (n=72):

— с гипертензией протока поджелудочной железы (n=25);

— с кистообразованием (n=21);

— с преимущественным поражением головки ПЖ (n=26).

II. Обструктивный хронический панкреатит (n=78):

— без кистообразования (n=69);

— с кистообразованием (n=9).

III. Воспалительный (воспалительно-фиброзный) хронический панкреатит (n=148):

— без кистообразования (n=16);

— с кистообразованием (n=105);

— с формированием внутренних свищей (плевральные, абдоминальные, внутрипросветные) (n=14);

— фиброзный с преимущественным поражением головки поджелудочной железы (n=13).

При выборе вида хирургического вмешательства учитывали клиническую форму ХП, преимущественную локализацию процесса в ПЖ, наличие протоковой гипертензии, а также имеющиеся осложнения (таблица) [15].

Гистологическое исследование операционного материала проводили у всех больных. С целью изучения морфогенеза ПЖ проведено комплексное морфологическое исследование у 65 больных с различными формами ХП: кальцифицирующим (n=27), обструктивным (n=7), воспалительным (n=31). Следует отметить, что при обструктивной форме ХП биопсию ПЖ выполняли редко, что обусловлено особенностью оперативных вмешательств, которые в большинстве случаев носили малоинвазивный характер.

При макроскопическом изучении оценивали размеры удаленной части органа, цвет и сохранность архитектоники (дольчатости) паренхимы, ее плотность. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону [6]. Для иммуногистохимического исследования использовали материал, полученный непосредственно во время оперативных вмешательств. Фрагменты ПЖ фиксировали в 10% водном растворе формальдегида и 96 ° спирте. После заливки в парафин изготавливали срезы толщиной 5–7 и 12–15 мкм. Препараты окрашивали толuidиновым синим по Нисслю. Для выявления синаптофизина (СФ) — интегрального гликопротеина синаптических мембран использовали поликлональные кроличьи антитела («Dako», Дания) и набор для их визуализации (LSAB 2, «Dako», Дания). Для выявления периферина использовали кроличьи поликлональные антитела (AB1530) («Chemicon», США), для маркирования белков эндокриноцитов — хромогранин А, для выявления нейрофиламентов (НФ) — поликлональные кроличьи антитела к белку нейрофиламентов NF-M-145 kD («Chemicon», США). Для идентификации нервных волокон применяли паннейрональный маркер PGP 9.5 (1:200, «Spring Bioscience», США). В качестве вторичных реагентов использовали реактивы из набора Super Sensitive Polymer-HRP Detection Kit HRP/Dab («Bio Genex», США), из набора EnVision+System Labeled Polymer-HRP Anti-Mouse (K4001) («Dako», Дания).

Результаты и обсуждение. Проведенное комплексное морфологическое исследование операционного материала позволило выявить как общие структурные изменения клиникo-морфологических форм ХП, так и характерные для каждой из них. Следует отметить, что некоторые авторы считают патоморфоз ХП в значительной мере однотипным [9].

Практически при всех формах ХП выявлена гипертрофия соединительной ткани железы, реорганизация кровеносных сосудов, уменьшение количества артериол и венул (рис. 1).

Характерным изменением для ХП явились дистрофические изменения в системе выводных протоков железы, вплоть до их отсутствия.

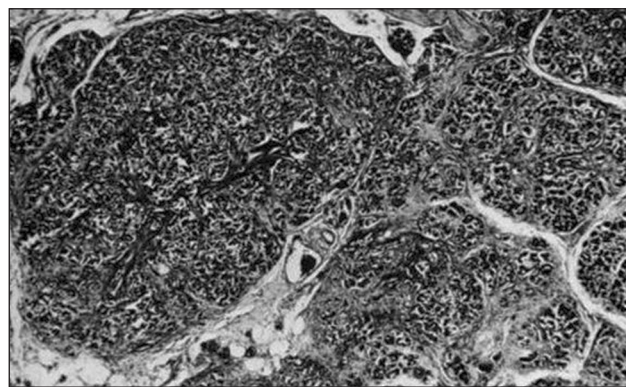


Рис. 1. Хронический панкреатит. Гипертрофия соединительной ткани железы, реорганизация кровеносных сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 120

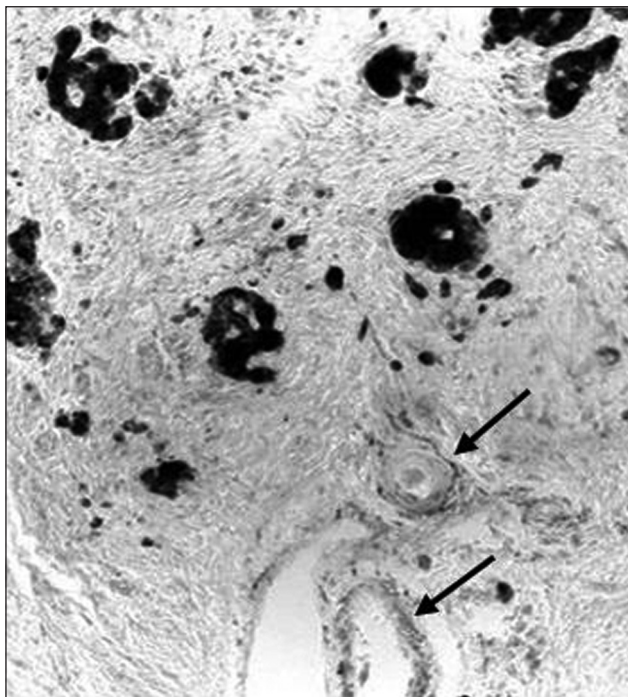


Рис. 2. Дистрофические изменения и структурная реорганизация островков Лангерганса (панкреатические островки) в ПЖ при ХП: мелкие островки, одиночные эндокриноциты, синаптофизинположительные терминалы (стрелки) вокруг артерии.

Иммуногистохимическая реакция на синаптофизин. Ув. 100

В эпителиальном слое выводных протоков, кроме типичных покровных клеток, выявлялись островковые эндокриноциты. Последние четко

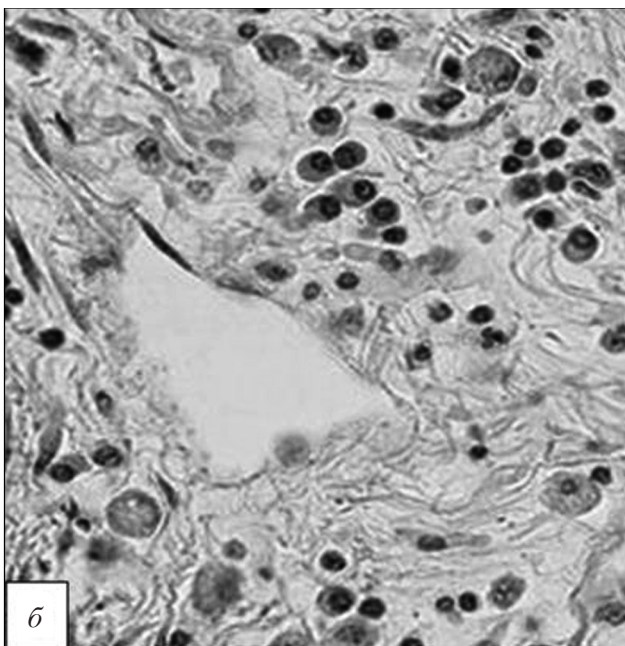
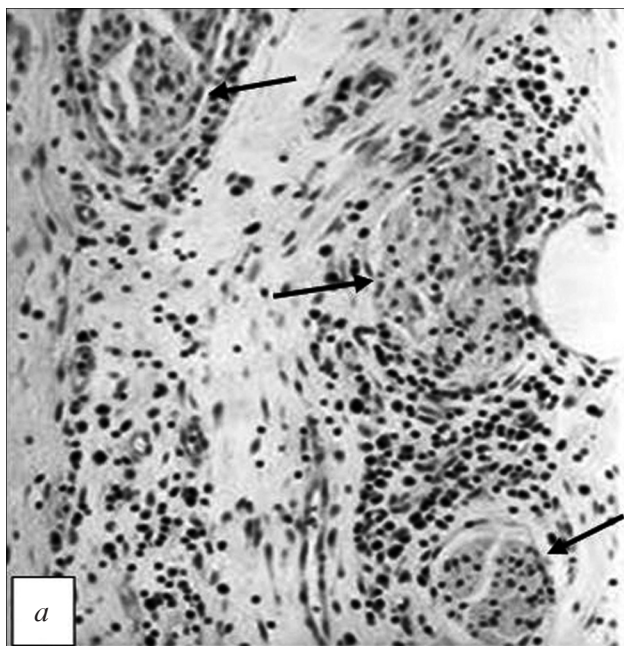


Рис. 3. Дегенеративные изменения нервных стволов в ПЖ при ХП.

а — мелко- и крупноклеточные инфильтраты вокруг нервных пучков (стрелки) основного внутриорганный сплетения ПЖ; б — плазматические клетки и макрофаги в составе этих инфильтратов. Окраска толуидиновым синим по Ниссля. Ув. 100

идентифицировались с помощью антител к СФ, благодаря интенсивному окрашиванию зернистой цитоплазмы в черный цвет (рис. 2).

Следует отметить, что наличие атипичных эндокринных клеток в эпителиальном слое выводных протоков ПЖ, по мнению некоторых авторов, свидетельствует о патологическом нарушении гормональной секреции органа [17, 21].

Другими морфологическими изменениями, которые встречались при всех формах ХП, были очаговые и диффузные воспалительные инфильтраты. Они были в разных участках железы: периваскулярно, в экзокринном отделе, в междольковой соединительной ткани, вблизи выводных протоков, вокруг и внутри островков Лангерганса (ОЛ) (рис. 3, а, б).

Использование иммуногистохимических реакций на СФ, РGR 9.5 позволяет не только подтвердить избирательность выявления эндокринных клеток островков, но и охарактеризовать их морфологические изменения при ХП [13]. Несмотря на перестройку и выраженные со стороны микроциркуляторного русла изменения, иногда удалось выявить большое количество СФ-иммунопозитивных эндокринных образований.

При этом значительная часть типичных ОЛ подвергались морфологическим изменениям. Некоторые из них, находящиеся в области воспалительных инфильтратов, были некротически изменены, подвержены реорганизации. Изменя-

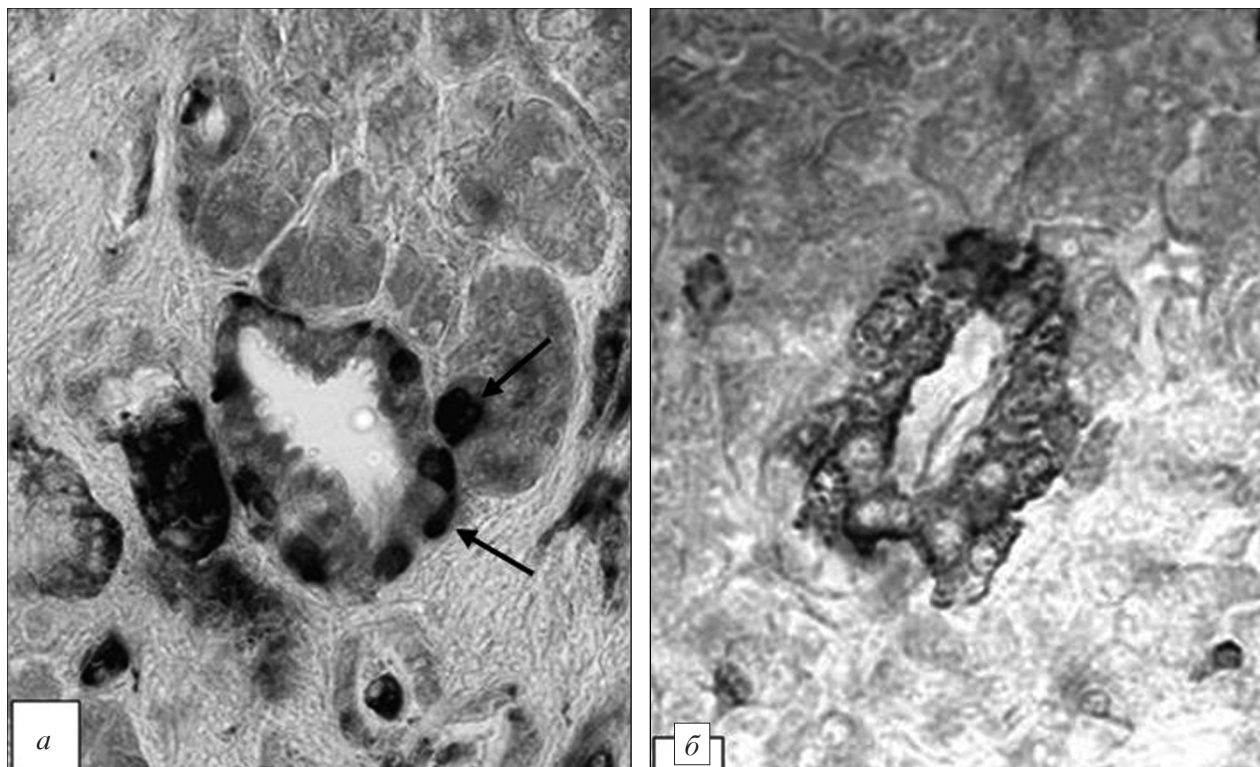


Рис. 4. Дистрофические изменения и структурная реорганизация панкреатических островков в ПЖ при ХП.
 а — эндокриноциты в междольковой соединительной ткани (стрелки); б — эндокринные клетки панкреатических островков со сниженной интенсивностью иммуногистохимической реакции на СФ.
 Иммуногистохимическая реакция на синаптофизин. Ув. 400

лась их топография. Создавалось впечатление, что происходит беспорядочная миграция клеток из разрушенных островков, а также образование части эндокриноцитов *de novo*, особенно в области гиперплазии выводных протоков ПЖ (рис. 4, а).

Анализ результатов иммуногистохимических реакций на СФ и хромогранин А позволил установить, что при ХП клетки ОЛ имеют более слабую интенсивность окраски, чем в норме [18]. Это, по-видимому, свидетельствует о снижении синтеза гормонов эндокриноцитами. В цитоплазме таких клеток выявляется лишь мелкая специфическая зернистость, в то время как ядра остаются светлыми, а не маскируются преципитатами реакции (рис. 4, б). Ослабление реакции может быть связано с нарушением кровоснабжения и нейротрофики эндокриноцитов.

Используемые в настоящей работе методики исследования позволили сопоставить структурные изменения экзокринной и эндокринной тканей ПЖ с особенностями их иннервации. Во всех исследуемых препаратах были обнаружены изменения со стороны нервных аппаратов: вегетативных микроганглиев, нервных стволов и пучков, нервных сплетений и нервных окончаний, а также оболочек нервов. Во многих гангли-

ях обнаруживались погибшие, дистрофически измененные и отдельные сохранившиеся нервные клетки с пузырьковидными ядрами и характерным большим объемом цитоплазмы, окруженные клетками-сателлитами (рис. 5, а, б).

Кальцифицирующий ХП характеризовался атрофией эпителия мелких протоков ПЖ, а также их дилатацией и облитерацией с развитием фиброза и протоковой гипертензии (рис. 6, а). Воспаление и изменение структуры мельчайших протоков приводило к сгущению секрета с образованием пробок, богатых белком и кальцием (рис. 6, б). Почти у половины пациентов выявленные изменения локализовались в головке ПЖ. У $1/3$ больных в паренхиме ПЖ обнаруживались преимущественно кисты от нескольких миллиметров до 3–5 см, что позволило выделить кальцифицирующий ХП с кистообразованием как отдельную подгруппу.

Выводные протоки сохранились, но были дистрофически изменены. Внутريدольковые выводные протоки расширены, сильно изменены, эпителий их уплощен. Крупные выводные протоки мешковидной формы. Выявленные изменения выводных протоков позволили нам классифицировать эти наблюдения как кальцифицирующий

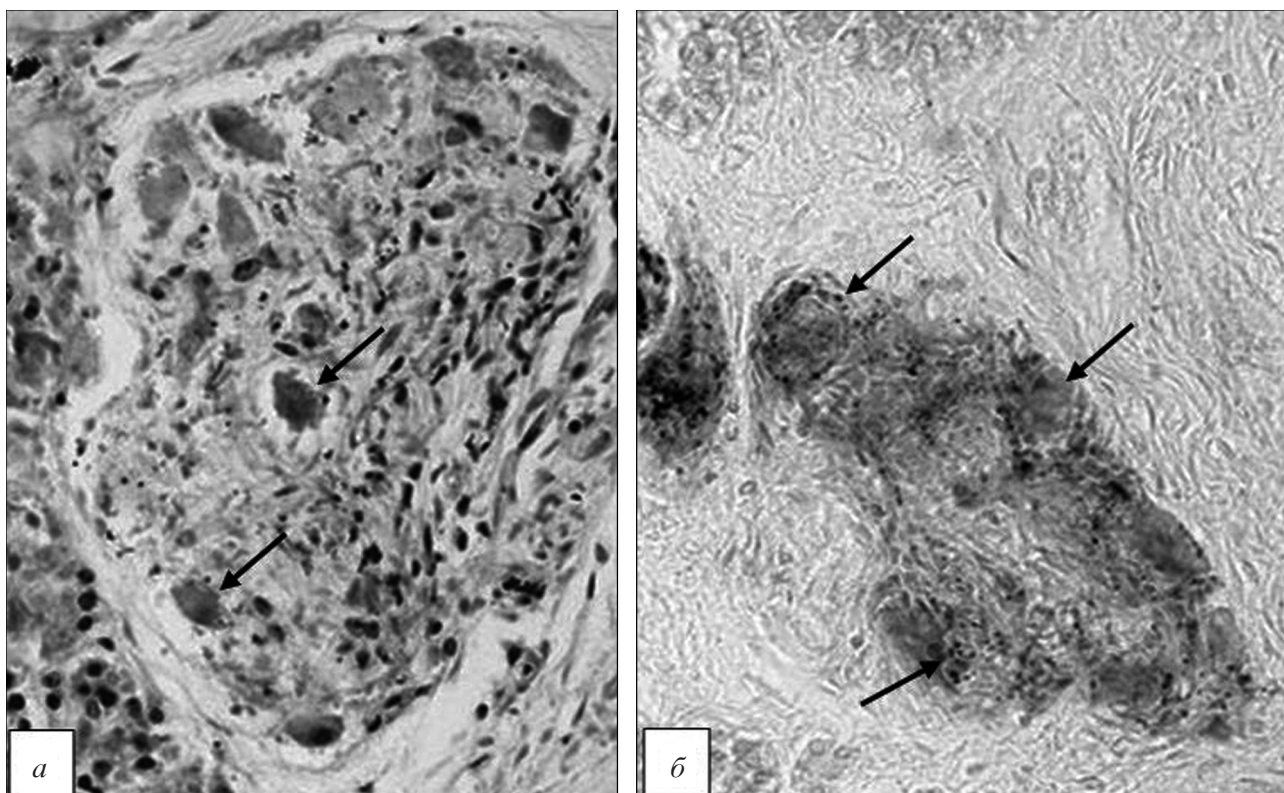


Рис. 5. Дистрофические и дегенеративные изменения интрамуральных ганглиев в ПЖ при ХП.

а — некроз большинства нервных клеток (стрелки) в ганглии (окраска толуидиновым синим по Нисслю);
б — деструктивные синаптические аппараты (стрелки) преганглионарных аксонов вокруг измененных нейронов (иммуногистохимическая реакция на синаптофизин). Ув.: а — 100; б — 400

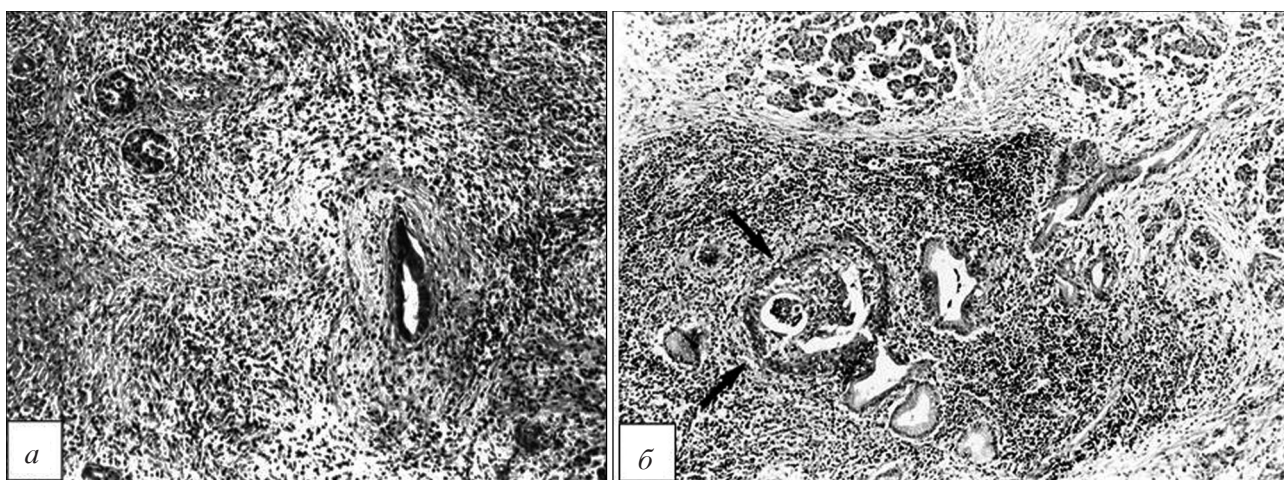


Рис. 6. Кальцифицирующий хронический панкреатит.

а — облитерация протока ПЖ; б — образование пробок в просвете мелких протоков (указаны стрелкой) поджелудочной железы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 120

ХП с протоковой гипертензией. При этой форме ХП характеризовался умеренно выраженным фиброзом паренхимы. Дольки экзокринной ткани были сохранены, однако в некоторых местах (в центре долек или на периферии) наблюдали лизис части ацинусов. Микроциркуляторное русло было

слабо выражено вследствие перестройки сосудов. Встречали очаговые воспалительные инфильтраты и сосуды, заполненные сидерофильными включениями, а также микроганглии с нейронами. Часть из них представляли клетки-тени, часть имели хорошо выраженное ядро с одним круп-

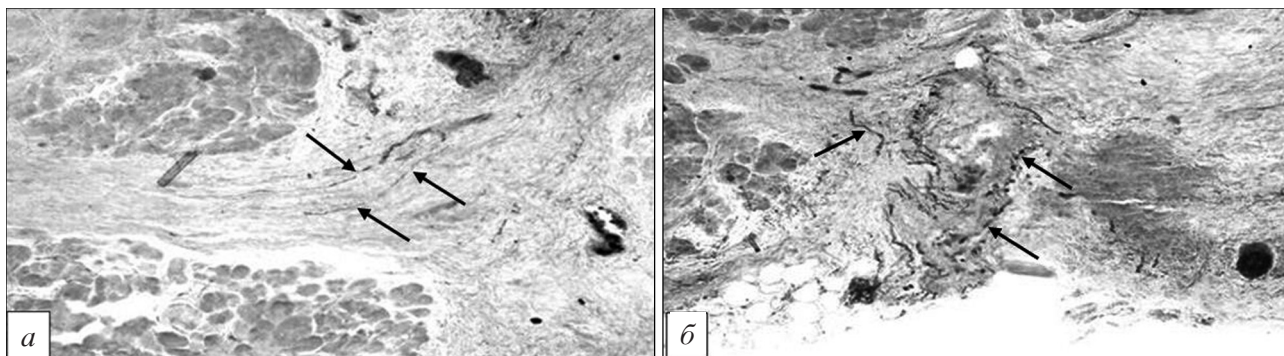


Рис. 7. Морфологические изменения иннервации в ткани головки ПЖ при кальцифицирующем хроническом панкреатите. а — афферентные рецепторные древовидные терминалы (стрелки) в стенке кровеносного сосуда и (б) в фиброзной соединительной ткани (стрелки). Иммуногистохимическая реакция на PGP 9.5. Ув. 100

ным ядрышком и слабо хроматофильную цитоплазму. На этом фоне обнаруживали редкие, неправильной формы, мелкие ОЛ. Наряду с этим, отмечали отсутствие синаптофизин положительных нервных волокон и нервных пучков, а также выявляли остатки дегенерирующих афферентных волоконцев между экзокриноцитами. Кроме того, обнаруживали отдельные PGP 9.5-положительные нервные волокна вокруг сосудов и терминальные сплетения в состоянии распада.

Следовательно, для кальцифицирующего ХП с протоковой гипертензией было характерным наличие слабо выраженных изменений экзокринной ткани островкового аппарата ПЖ, а также малое число проводящих путей и чувствительных терминалей. Выявленные морфологические изменения соответствовали клинической картине, которая характеризовалась болевым синдромом умеренной интенсивности (согласно шкале ВАШ 4–5 баллов), отсутствием синдрома эндокринной и экзокринной недостаточности [4].

Как правило, в публикациях, посвященных ХП, авторы описывают хронический кальцифицирующий панкреатит, не выделяя его клинические формы: с протоковой гипертензией и преимущественным поражением головки ПЖ. В связи с чем отсутствуют обоснованные показания к оперативным вмешательствам [6, 7, 24].

Кальцифицирующий ХП с преимущественным поражением головки ПЖ характеризовался четкой зависимостью клинической картины от морфологических изменений. Во всех случаях выявляли крупные, средние и мелкие пучки PGP 9.5-положительных ветвящихся нервных волокон, которые сопровождали венозные сосуды (рис. 7, а). В области вен — воспалительные инфильтраты, представленные моноцитами, лимфоцитами, тучными клетками и макрофагами. Отмечали интенсивное разрастание соединительной ткани,

сопровожающееся увеличением рецепторных PGP 9.5-положительных терминалей в ней (рис. 7, б).

В отличие от кальцифицирующего ХП с протоковой гипертензией крупные выводные протоки имели гипертрофированные просветы и во многих местах лишены эпителиальных клеток. Мелкие выводные протоки не выявлялись.

Дольки железы представлены небольшими скоплениями дистрофически измененных экзокринных клеток. Выявляли также выраженные изменения эндокринных клеток ОЛ. Изменялись их размеры и форма, появлялись мигрирующие клетки, которые образовывали клеточные тяжи со слабо выраженной иммуногистохимической реакцией. Отмечалась также и гибель многих этих клеток. При иммуногистохимической реакции на хромогранин А обнаруживали отдельные инсулоциты, редкие мелкие ОЛ. Некоторые из них были некротически изменены. При докрасивании тех же самых срезов толудиновым синим было обнаружено, что в ОЛ вместо капилляров видны клеточные и волокнистые элементы соединительной ткани (рис. 8, а), что свидетельствует в большинстве случаев о гибели сосудов микроциркуляторного русла и нарушении кровоснабжения островков.

При реакции на хромогранин А особенно хорошо видно, что многие эндокринные клетки, находящиеся в состоянии миграции по своей морфологии, сходны с карциноидными элементами. Возможно, что часть эндокриноцитов при отсутствии кровоснабжения и в условиях денервации ОЛ приступает к дедифференцировке и пролиферации (рис. 8, б).

Сопоставление морфологических изменений, характерных для кальцифицирующего ХП с преимущественным поражением головки ПЖ, с клинической картиной показало их четкую зависимость. Выявленные изменения экзокринных и эндокринных клеток ПЖ, интенсивное разрас-

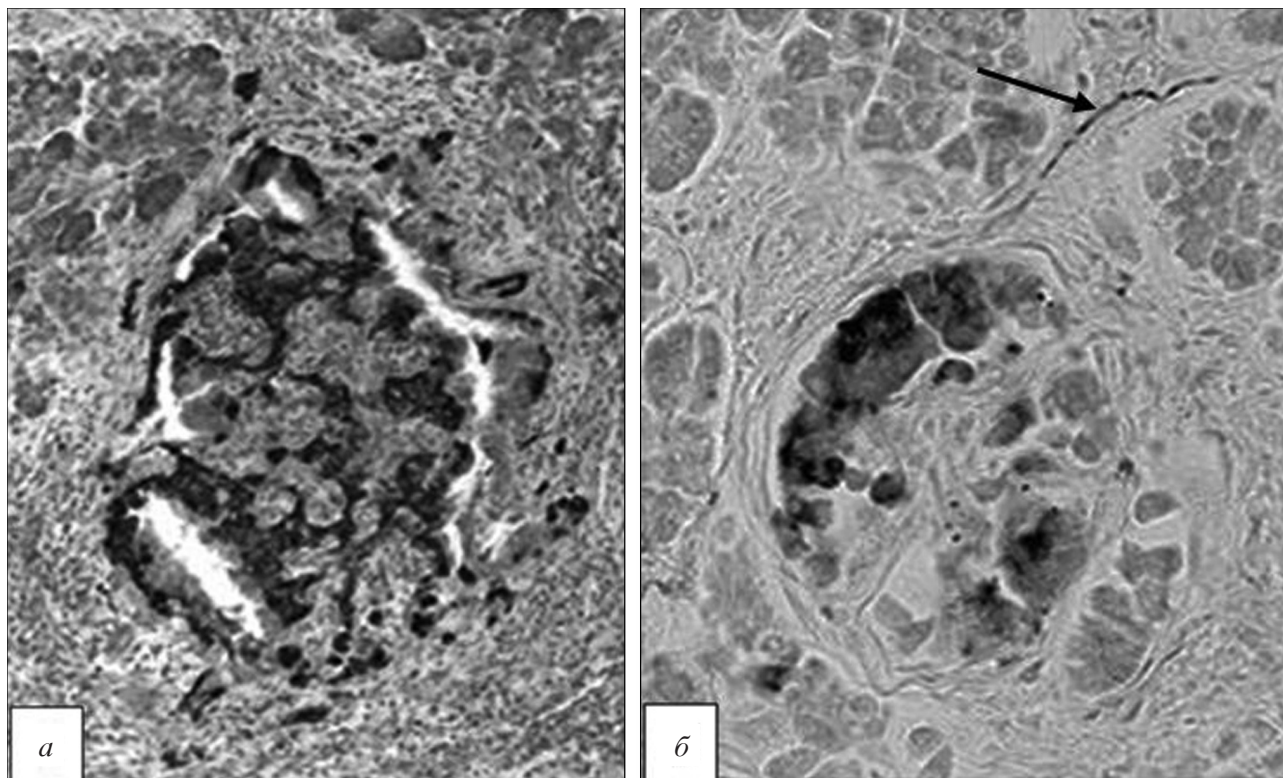


Рис. 8. Дистрофические изменения и структурная реорганизация островков Лангерганса ПЖ при кальцифицирующем хроническом панкреатите.

а — островки Лангерганса с признаками дистрофии эндокриноцитов, гибелью капилляров с замещением железистой ткани соединительнотканнными элементами; б — островок Лангерганса с признаками дегенерации, одиночная СФПТ (стрелка). Иммуногистохимическая реакция на синаптофизин. Ув. 100

тание соединительной ткани, сопровождающееся увеличением рецепторных PGR 9.5-позитивных терминалей в ней соответствовали выраженному болевому синдрому (согласно шкале ВАШ 8–9 баллов), тяжелому инсулинзависимому сахарному диабету и синдрому экзокринной недостаточности у этих пациентов [4].

Полученные данные согласуются с результатами исследований ряда авторов, которые показали, что необратимое прогрессирование морфологических изменений ткани головки ПЖ приводит к формированию стриктур проксимальной части главного панкреатического протока, кистозной трансформации протоков II и III порядка. Эти изменения, в свою очередь, характеризуются выраженным болевым синдромом, развитием экзокринной и эндокринной недостаточности вследствие атрофии и кальцификации ткани железы [22, 25].

При *обструктивном ХП* основными гистологическими изменениями являлись перипротоковый фиброз и, соответственно, дилатация панкреатических протоков (рис. 9). Эти изменения носили очаговый характер в отличие от кальцифицирующего ХП с протоковой гипертензией. Отмечалась

атрофия паренхимы железы как следствие дилатации протока.

В целом, морфологические изменения были сходными с изменениями, характерными для хронического кальцифицирующего панкреатита с протоковой гипертензией. При данной форме ХП основным этиологическим фактором заболевания была патология терминального отдела общего желчного протока, панкреатического протока, большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК), обусловленная, как правило, как осложненным течением ЖКБ, так и воспалительными и рубцовыми процессами БСДК. Следует обратить внимание, что, кроме типичной симптоматики, связанной с течением ЖКБ или патологией БСДК, по данным КТ, МРТ и эндоУЗИ, в этой группе выявлены характерные структурные изменения в ПЖ, позволившие нам отнести этих больных в группу именно ХП, а не к лицам с осложненным течением ЖКБ [15].

Воспалительный ХП отличался прогрессирующей потерей экзокринной паренхимы вследствие развития плотного фиброза ПЖ на фоне хронического воспалительного процесса (рис. 10). В большинстве наблюдений выявляли кисты раз-

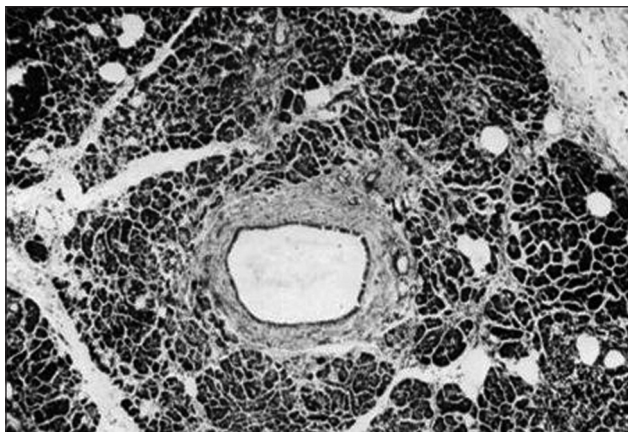


Рис. 9. Обструктивный хронический панкреатит. Перипротоковый фиброз и дилатация протока ПЖ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 120

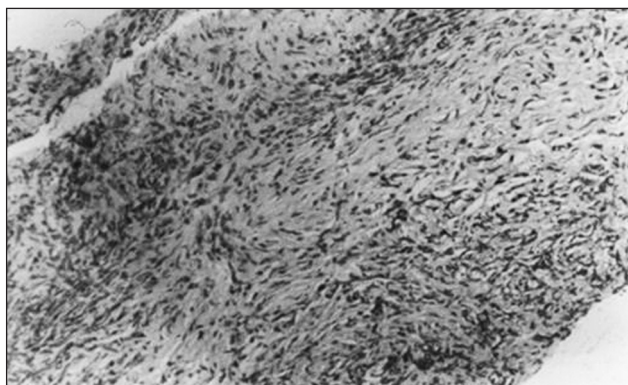


Рис. 10. Воспалительный хронический панкреатит. Фиброз паренхимы ПЖ на фоне хронического воспалительного процесса. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 120

мером до 5 см, расположенные во всех участках ПЖ (воспалительный ХП с кистообразованием).

При морфологическом исследовании отмечался выраженный фиброз соединительной ткани, преимущественно в головке ПЖ. Экзокринная и эндокринная ткани отсутствовали.

Во всех отделах определялись признаки реорганизации сосудов (наличие синусоидных капилляров). На месте некоторых погибших сосудов — включения гемосидерина, по краям — мелкоклеточные инфильтраты с большим количеством плазматических клеток. Очаговые инфильтраты выявлялись также вокруг нервных стволиков, ганглиев и нервных сплетений. Выводные протоки по периферии экзокринных долек были расширены, в некоторых видны кальцификаты — кристаллы красно-коричневого цвета и изменения со стороны эпителия. В некоторых

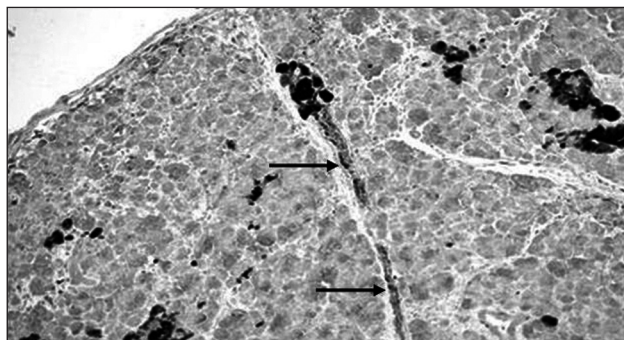


Рис. 11. Нервные элементы, выявленные при воспалительном ХП с преимущественными изменениями в головке ПЖ. Диффузное расположение PGP 9.5-позитивных эндокринных клеток островков Лангерганса среди дистрофически измененных ацинусов дольки ПЖ; группа нейронов и их постганглионарные аксоны с признаками дегенерации в соединительной ткани септы ПЖ (стрелки). Иммуногистохимическая реакция на PGP 9.5. Ув. 100

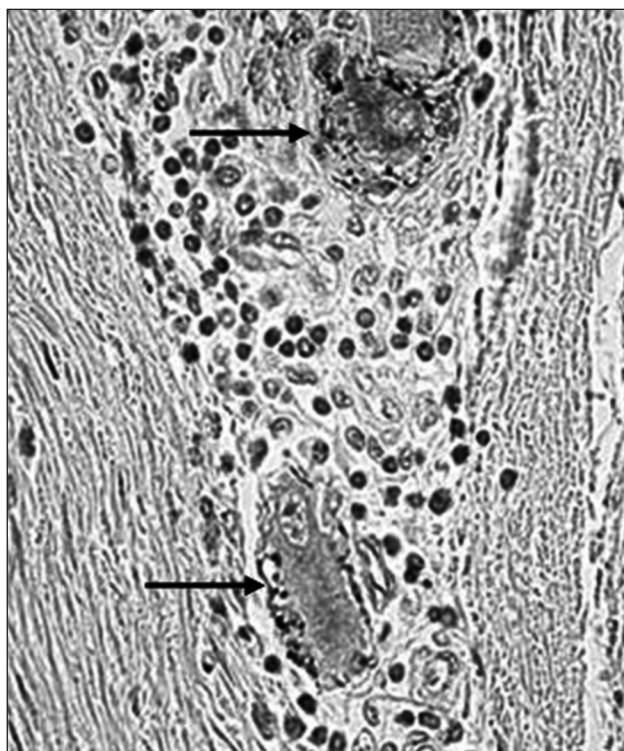


Рис. 12. Дистрофически измененные нейроны среди воспалительных инфильтратов и дегенерирующие синапсы преганглионарных нервных волокон на их телах (стрелки). Иммуногистохимическая реакция на синаптофизин, докраска толуидиновым синим по Нисслю. Ув. 400

участках эпителий выводных протоков вообще отсутствовал.

Обращало внимание, что при реакции на нейрофиламенты NF-H-иммунопозитивные нервные волокна отсутствовали. При использо-

вании RGP 9.5 выявлялись мелкие и среднего диаметра RGP 9.5-позитивные нервные пучки и RGP 9.5-позитивные рецепторные терминалы нервных волокон, располагающиеся в фиброзной ткани между дольками и интерстициальной ткани между ацинусами (рис. 11).

Вдоль нервных пучков встречались небольшие интрамуральные ганглии (из 5–7 RGP 9.5-позитивных нейронов) вытянутой формы (рис. 12).

Выраженные изменения паренхимы вследствие развития плотного фиброза отмечали преимущественно в головке ПЖ, что позволило выделить подгруппу *воспалительного ХП с преимущественным поражением головки ПЖ*.

Клиническая картина у этих больных характеризовалась наличием признаков экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ [4]. Наличие большого числа RGP 9.5-позитивных рецепторных терминалов в соединительной ткани и среди экзокринной ткани железы соответствовало выраженному болевому синдрому (8 баллов согласно шкале ВАШ).

Сравнение этих результатов с данными, полученными при определении СФ, позволило предположить, что RGP 9.5-позитивные аксоны представляют собой не эфферентные синапсы, а ноцицептивное афферентное звено иннервации, являющееся источником болевой чувствительности при ХП.

Следует отметить, что в единичных работах, встречаемых в литературе, посвященных изучению механизма боли при ХП, одни авторы придают большое значение степени выраженности воспаления и фиброза железы с вовлечением ее нервного аппарата [11, 13, 24]. Некоторые считают, что увеличение соотношения площади нервной ткани к ткани поджелудочной железы происходит за счет увеличения количества нервных элементов. При этом выраженность болевого синдрома и качество жизни не зависят от поражения нервной ткани [8].

Проведенные оригинальные морфологические исследования позволили выявить у больных с *кальцифицирующим и воспалительным ХП с преимущественным поражением головки ПЖ*, у которых клиническая картина характеризовалась выраженным болевым синдромом, отдельные RGP 9.5-иммунопозитивные нервные терминалы в основном в области островков и вокруг кровеносных сосудов железы. По-видимому, выраженность степени нарушения иннервации ПЖ при панкреатите может служить причиной возникновения боли. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Таким образом, комплексный анализ результатов обследования больных с ХП, изучение морфогенеза с использованием современных гистологических и иммуногистохимических методов позволил не только распределить пациентов в соответствии с Международной Марсельско-Римской классификацией, но и дополнить ее путем выделения подгрупп для каждой клинической формы заболевания.

Очевидно, что детализация общепринятой классификации ХП позволяет обоснованно подходить к выбору метода лечения. Так, у больных с кальцифицирующим ХП с гипертензией панкреатического протока патогенетически обоснованным оперативным вмешательством является выполнение панкреатикоеюностомии. Больные с кальцифицирующим ХП с кистообразованием нуждаются в оперативном вмешательстве, направленном на устранение протоковой панкреатической гипертензии и ликвидации кист. Больным с воспалительным и кальцифицирующим ХП с преимущественным поражением головки, характеризующимся болевым синдромом и выраженным фиброзом паренхимы ПЖ, показаны резекционные способы оперативного лечения. Применение дренирующих операций у этих пациентов нецелесообразно. В группе больных с обструктивным ХП в наибольшей мере должны быть использованы возможности малоинвазивных технологий, обеспечивающих коррекцию патологии терминального отдела панкреатического и желчного протоков.

Выводы. 1. Комплексное морфологическое исследование является обязательным при общей клинической оценке больных с хроническим панкреатитом.

2. Основой анализа морфогенеза хронического панкреатита является иммуногистохимический метод, позволяющий выявлять не только патологические изменения экзо- и эндокринного отделов ПЖ, но и изменения со стороны нервного аппарата и сосудов микроциркуляторного русла.

3. Выявленные морфологические особенности вполне согласуются с Международной Марсельско-Римской классификацией ХП и позволяют детализировать его основные клинические группы.

4. Сопоставление морфологических признаков с особенностями клинической картины и данными инструментальных и лабораторных методов исследования при ХП является основой для обоснования варианта хирургического лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Багненко С. Ф., Курыгин А. А., Рухляда Н. В., Смирнов А. Д. Хронический панкреатит. СПб: Речь, 2009. 608 с.
- Гальперин Э. И. Хронический панкреатит // Анн. хир. гепатол. 2009. № 3. С. 92–99.
- Гончарова Л. С., Криворучко И. А., Вовк В. А. К вопросу о механизмах развития хронического панкреатита // Хирургия поджелудочной железы на рубеже веков: Материалы российско-германского симпозиума. М., 2000. С. 41.
- Гриневич В. Б., Майстренко Н. А., Прядко А. С. и др. Проблемы хронического панкреатита с позиций терапевта и хирурга // Мед. акад. журн. 2012. № 2. С. 35–55.
- Губергриц Н. Б., Христин Т. Н. Клиническая панкреатология. Донецк, 2000. 412 с.
- Иванова В. Ф., Пузырев А. А. Поджелудочная железа: Руководство по гистологии / Под ред. Р. К. Данилова, В. Л. Быкова, И. А. Одинцова. СПб.: СпецЛит, 2001. Т. 2. С. 149–159.
- Ивашкин В. Т., Хазанов А. И., Пискунов А. С. О классификации хронического панкреатита // Клини. мед. 1990. № 10. С. 96–98.
- Кугаев М. И., Самсонова И. В., Клопова В. А. и др. Взаимосвязь поражения нервной ткани и фиброзных изменений в головке поджелудочной железы с болевым синдромом и качеством жизни пациентов при хроническом панкреатите // Новости хир. 2011. № 5. С. 39–45.
- Маев И. В., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит. М.: Медицина, 2005. 504 с.
- Минушкин О. Н. Хронический панкреатит, этиология, эпидемиология, классификация // Фарматека. 2007. № 2. С. 53–57.
- Никитин П. Н. Морфологические изменения нервных стволов и стромы поджелудочной железы при хроническом панкреатите с болевым синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 28 с.
- Нестеренко Ю. А., Глабай В. П., Шаповальянц С. Г. Хронический панкреатит. М.: Издатель Мокеев, 2000. 182 с.
- Паклина О. В., Чекмарева И. А., Сетдинова Г. Р. и др. Поражение нервных стволов при хроническом панкреатите // Анн. хир. гепатол. 2011. № 3. С. 95–101.
- Панфилов С. А., Панфилова Е. В. Диагностика заболеваний печени, билиарного тракта, поджелудочной железы, селезенки и надпочечников с курсом патологической анатомии. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. 215 с.
- Прядко А. С., Майстренко Н. А., Ромашенко П. Н., Бойко И. Ю. Малоинвазивные технологии в диагностике и лечении хронического панкреатита // Анн. хир. гепатол. 2012. № 2. С. 55–64.
- Саркисов Д. С., Саввина Т. В. Патоморфология заболеваний поджелудочной железы // М. В. Данилов, В. Д. Федоров. Хирургия поджелудочной железы: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1995. С. 57–97.
- Севергина Э. С. Инсулинзависимый сахарный диабет: взгляд морфолога. М.: ВИДАР, 2002. 149 с.
- Чумасов Е. И., Петрова Е. С., Коржевский Д. Э. Распределение и структурная организация автономных нервных аппаратов в поджелудочной железе крысы (иммуногистохимическое исследование) // Морфология. 2011. № 3. С. 51–58.
- Шалимов А. А., Грубник В. В., Горовиц Д. и др. Хронический панкреатит. Современные концепции патогенеза, диагностики и лечения. Киев: Здоровье, 2000. 256 с.
- Ahmad S. A., Wray C., Rilo H. L. et al. Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges // Curr. Probl. Surg. 2006. Vol. 43. P. 127–238.
- Angelopoulos N., Dervenis C., Goula A. et al. Endocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis // Pancreatol. 2005. Vol. 5, № 7. P. 122–131.
- Beger H. G., Gansauge F., Mayer J. M. The role of immunocytes in acute and chronic pancreatitis: when friends turn into enemies // Gastroenterology. 2000. Vol. 18, № 3. P. 626–629.
- Bhattacharya D., Ammori B. S. Minimally invasive approaches to the management of pancreatic pseudocysts; review of the literature // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. 2003. Vol. 13, № 3. P. 141–146.
- Bragansa J. M., Lee S. H., McCloy R. F. et al. Chronic pancreatitis // Lancet. 2011. Vol. 377. P. 1184–1197.
- Buhler L., Schmidlin F., de Perrot M. et al. Long-term results after surgical management of chronic pancreatitis // Hepato-gastroenterol. 1999. Vol. 46. P. 1986–1989.
- Kloppel G., Maillet B. Pathology of chronic pancreatitis // The Pancreas / ed. by H. Y. Beger et al. Blackwell: Science, 1998. P. 720–723.
- Lankisch P. G. Pancreasfunktionen // Diagnostik in der Praxis. Materia Medica Nordmark. 1985. Vol. 37. P. 61–76.
- Salles H., Adler G., Dani R. et al. The pancreatitis classification of Marseilles-Rome 1988 // Scand. J. Gastroenterol. 1989. Vol. 24. P. 641–642.
- Tan G. J., Thornby J. I., Shonti B. E. Validation of the brief inventory for chronic nonmalignant pain // J. Pain. 2004. Vol. 5, № 2. P. 133–137.

Поступила в редакцию 06.02.2013 г.

N. A. Maistrenko¹, Ye. I. Chumasov², Ye. S. Petrova², V. S. Dovganyuk¹, P. N. Romashchenko¹, A. S. Pryadko¹, I. Yu. Boiko¹, D. E. Korzhevsky²

FEATURES OF CHRONIC PANCREATITIS PATHOMORPHISM IN THE VALIDITY OF SURGICAL APPROACHES

¹ Fedorov department of faculty surgery, Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg; ² Laboratory of functional morphology of central and peripheral nervous system, Research Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg

The results of examination and surgical treatment of 298 patients with chronic pancreatitis and the original morphological investigations of material of the pancreas were studied. The data allowed the detection of additional criteria features of inclusion of the patients with chronic pancreatitis to be made in groups according to foreign Marseilles-Roman classification (1988). It is shown, that the basis of study of morphogenesis of chronic pancreatitis is immunohistochemical method, which let the authors diagnose not only the pathological changes of exo- and endocrine sections of pancreas, but at the same time the structural features of nervous apparatus and vessels of microcirculatory bed. The revealed morphological features of different forms of chronic pancreatitis vs clinical finding characteristics and the data of instrumental and laboratory methods of research allow the substantiation of surgical treatment version to be made.

Key words: pancreas, chronic pancreatitis, surgery, morphological diagnostics, immunohistochemistry, synaptophysin, chromogranin A, neurofilament, PGP 9.5