

М.И. КУГАЕВ, А.Т. ЩАСТНЫЙ, И.В. САМСОНОВА

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ГОЛОВКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИНТЕНСИВНОСТЬЮ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И КАЧЕСТВОМ ЖИЗНИ

УО «Витебский государственный медицинский университет»,

Республика Беларусь

Цель. Изучить взаимосвязь между показателями качества жизни, выраженностью болевого синдрома и морфологическими изменениями в поджелудочной железе (ПЖ) при хроническом панкреатите (ХП).

Материал и методы. Обследован 51 пациент. Для оценки интенсивности болевого синдрома использована визуальная аналоговая шкала (ВАШ), для изучения качества жизни (КЖ) опросник SF-36. Материал для микроскопического исследования забирали при резекции головки ПЖ.

Результаты. Выявлен широкий спектр фиброзных изменений в головке ПЖ. Корреляции между интенсивностью боли, КЖ и площадью фиброза выявлено не было. При сравнении групп пациентов с размером головки ПЖ менее 40 мм и более 40 мм площадь фиброза значимо не отличалась. При сравнении групп пациентов с шириной главного панкреатического протока (ГПП) менее 6 мм и более 6 мм площадь фиброза значимо не отличалась.

Заключение. КЖ и интенсивность болевого синдрома не коррелируют со степенью фиброзных изменений, происходящих в головке ПЖ. Размер головки ПЖ и ширина главного панкреатического протока не зависят от степени фиброзных изменений в головке ПЖ.

Ключевые слова: хронический панкреатит, фиброз поджелудочной железы, качество жизни, интенсивность болевого синдрома, ширина главного панкреатического протока, размер головки поджелудочной железы

Objectives. To investigate the relationship between the indicators of quality of life, severity of pain and morphological changes in the pancreas (P) in chronic pancreatitis (CP)

Methods. 51 patients were examined. To evaluate the intensity of pain the visual analogue scale (VAS) was used; to examine the quality of life (QOL) questionnaire SF-36 was used. Material for microscopic examination was taken during the resection of the pancreas head.

Results. A wide range of fibrotic changes in the pancreas head was revealed. The correlation between the intensity of pain, QOL and an area of fibrosis wasn't found. When comparing groups of patients with pancreatic head size of less than 40 mm and more than 40 mm, the area of fibrosis was not significantly different. When comparing groups of patients with the width of the main pancreatic duct (MPD) of less than 6 mm and more than 6 mm, the area of fibrosis was not significantly different.

Conclusions. QOL and intensity of pain don't correlate with the degree of fibrotic changes occurring in the pancreas head. Pancreatic head size and width of the main pancreatic duct don't depend on the degree of fibrotic changes in the pancreas head.

Keywords: chronic pancreatitis, fibrosis of the pancreas, the quality of life, intensity of pain, the width of the main pancreatic duct, the size of the pancreatic head

Введение

Хронический панкреатит (ХП) – полиэтиологическое, медленно прогрессирующее неспецифическое воспаление экзокринной и эндокринной частей поджелудочной железы с развитием глубоких дегенеративных изменений, а также функциональных расстройств, которые сопровождаются многочисленными локальными и системными осложнениями и нарастанием клинических проявлений. Несмотря на наличие множества исследований по изучению хронического панкреатита как до лечения (консерватив-

ного и/или оперативного), так и после, остается не вполне понятным течение данного заболевания, патогенез болевого синдрома, зависимость его от различных изменений в ПЖ, а также связь с продолжительностью существования заболевания.

Учитывая тот факт, что болевой синдром является ведущим у пациентов с данной патологией и плохо поддается лечению, его изучению уделяется максимальное внимание.

Абдоминальную боль при ХП относят к числу соматогенных. Клинически, соматогенные болевые синдромы проявляются наличием

постоянной болезненности и/или повышением болевой чувствительности в зоне повреждения или воспаления [1,2]. В настоящее время условно выделяют две группы причин возникновения боли при ХП: экстрапанкреатические и панкреатические. К экстрапанкреатическим причинам относят стеноз холедоха и двенадцатиперстной кишки [3]. К панкреатическим причинам развития болевого синдрома относят повышенное давление в протоках и ткани ПЖ, ишемию ткани, фиброз, псевдокисты, острое воспаление, повреждение панкреатических нервов, нейроиммунное взаимодействие [4]. Взаимосвязь болевого синдрома с наличием интра- и перилобулярного фиброза выяснена недостаточно. Патогенез фиброгенеза ПЖ остается также неясным, но общепризнанной концепцией является то, что фиброз приводит к повышению внутрипротокового давления в хронически воспаленной железе и таким образом к возникновению боли [5].

Цель. Изучить взаимосвязь между показателями качества жизни, выраженностью болевого синдрома, макроскопическими изменениями в ПЖ при ХП и степенью фиброзных изменений в головке ПЖ.

Материал и методы

Обследован 51 пациент с хроническим панкреатитом. Все пациенты поступили в клинику с абдоминальной болью и/или осложнениями, требующими хирургического вмешательства. Бернская модификация операции Бегера была выполнена 29 пациентам, 1 – панкреатодуоденальная резекция, 21 – операция Бегера. Мужчин было 43 (84%), женщин – 8 (16%). Средний возраст пациентов составил $42,9 \pm 10,3$ лет.

Комплексное обследование пациентов до операции включало в себя: клиническое обследование, лабораторное и инструментальное обследование (ОАК, ОАМ, БАК, УЗИ, ФГДС, МРПХГ, при необходимости ЭРПХГ), исследование качества жизни и выраженности болевого синдрома. Интраоперационно оценивали состояние поджелудочной железы и органов брюшной полости, а также выполнялась биопсия и экстренная гистологическая оценка.

Для оценки интенсивности болевого синдрома использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), которая состоит из 11 пунктов от 0 («боли нет») до 10 («худшая боль, какую можно представить»). При изучении качества жизни

применяли опросник SF-36. Материалом для микроскопического исследования явились кусочки поджелудочной железы, которые забирали интраоперационно во время резекции головки поджелудочной железы. Материал фиксировали в 10% растворе формалина. Фиксация материала для микроскопических исследований и выполнение всех методик проводилось в полном соответствии с их описанием в руководстве А.С. Леонтьюка с соавт. [6]. После фиксации материал проводили через батарею спиртов для обезжиривания, заливали в парафин и готовили срезы толщиной 5–7 мкм.

С целью исследования фиброзных изменений в головке поджелудочной железы материал окрашивали гематоксилином и эозином. Выраженность фиброзных изменений в ткани ПЖ определяли на основании морфометрической оценки площади соединительной ткани. Для этого в каждом случае отбиралось 3 гистологических препарата. В каждом из них производили измерение площади фиброза в 5 полях зрения при увеличении микроскопа $\times 100$. Площадь одного поля зрения составляла 657391 мкм^2 . Площадь распространения соединительной ткани измеряли с помощью стандартной программы LAS (Leica Application Suit) фирмы Leica Microsystems GmbH (Германия) (рис. 1, см. цв. вкладыш). Полученные величины пересчитывали на 1 мм^2 , вычисляли среднюю и определяли процент фиброза.

Для статистической обработки полученных данных использовали пакет прикладных программ Statistica 8.0. Для сравнения величин применяли непараметрические критерии Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса. Для определения корреляционной зависимости – критерий Спирмена.

Результаты

Макроскопически во время вмешательства были выявлены следующие изменения: псевдокисты имели место у 26 пациентов (51%), стеноз двенадцатиперстной кишки у 9 (17,6%), вирсунголитиаз или стриктура главного панкреатического протока диагностированы у 12 (23,5%), стеноз общего желчного протока у 14 (27,5%), кальциноз ПЖ у 14 (27,5%), портальная гипертензия у 11 (21,7%).

Более чем одно осложнение одновременно было диагностировано у 14 пациентов. Эта группа составила 27,5%. Вышеперечисленные осложнения не были диагностированы только у 4

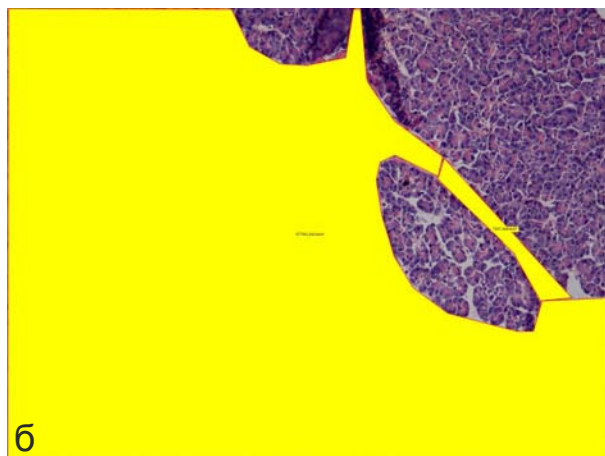
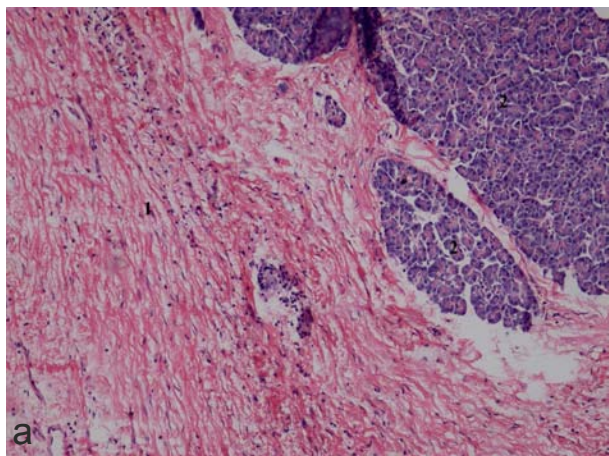


Рис. 1 (к статье М.И. Кугаева с соавт.). Морфометрия соединительной ткани в головке ПЖ при ХП при увеличении $\times 100$, окраска гематоксилином и эозином (а - микропрепарат головки ПЖ: 1 - фиброзная ткань, 2 – экзокринная ткань поджелудочной железы, б – выделена и определена площадь фиброзной ткани)

человек, что составило 7,8%.

При изучении КЖ до операции физический компонент здоровья составил (медиана и интерквартильный размах) 44,5 балла (40,7–51,4), психологический компонент составил 38,8 балла (32,7–44,5). Медиана болевого синдрома, оцененного по шкале ВАШ, составила 7,0 балла (6,0–7,0).

Отдельно была выделена группа пациентов с сахарным диабетом. Однако, учитывая тот факт, что СД может влиять на качество жизни, с другими группами ее не сравнивали. Так, СД диагностировали у 7 пациентов, что составило 13,8%. Таким образом, группа, в которой мы проводили сравнение, составила 44 пациента.

В зависимости от ширины ГПП было выделено 2 группы пациентов: с протоком менее 6 мм – 26, более 6 мм – 18. В зависимости от размера головки ПЖ также было выделено 2 группы: с головкой менее 40 мм – 5 пациентов, более 40 мм – 39.

Микроскопическая оценка позволила выделить 3 степени фиброза:

- 1-я степень (слабо выраженные изменения), процентное соотношение соединительной ткани составляло 0–25%;
- 2-я степень (умеренно выраженные изменения), процентное соотношение соединительной ткани составляло 25–50%;
- 3-я степень (выраженные изменения), процентное соотношение соединительной ткани составляло более 50%.

Первая степень фиброзных изменений была выявлена у 8 человек (18%), вторая степень также у 8 (18%), третья – у 28 (64%). Как видно, наиболее многочисленной была группа пациентов с третьей степенью фиброза, где площадь соединительной ткани составляла более 50%.

Изучив корреляционную зависимость между площадью соединительной ткани, степенью боли и каждой из 8 шкал опросника SF-36, статистически значимый результат мы не получили (таблица 1).

При изучении характера фиброзных изменений в ПЖ у пациентов в зависимости от ширины ГПП и размера головки ПЖ было установлено следующее. В группе пациентов с диаметром ГПП меньше 6 мм первая степень фиброза выявлена у 6 (23%), вторая у 5 (19%), третья степень у 15 (58%). В группе пациентов с диаметром ГПП больше 6 мм первая степень фиброза была выявлена у 2 (11%), вторая у 3

Таблица 1

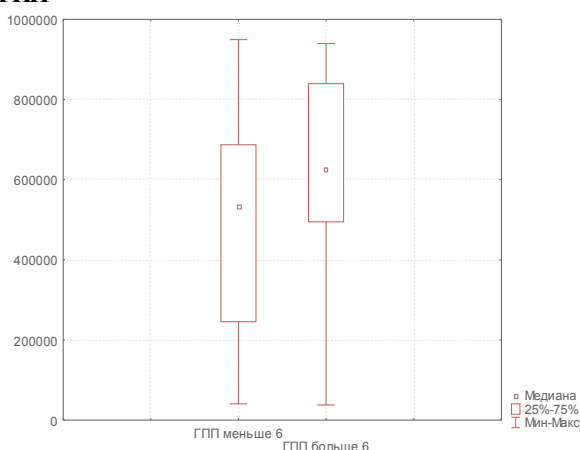
Данные корреляционной зависимости между показателями КЖ, интенсивности болевого синдрома и площадью фиброза

Шкала	Значение R (SpearmanR)	p
PF	0,04	0,758
RP	0,009	0,950
BP	-0,011	0,939
GH	-0,268	0,077
VT	-0,125	0,417
SF	0,086	0,578
RE	-0,098	0,524
MH	-0,150	0,329
ВАШ	0,227	0,137

(17%), третья степень у 13 (72%) обследованных. Медиана площади фиброза в группе пациентов с диаметром ГПП менее 6 мм составила 530639,9 (245557,5 – 687106,3) мкм², а медиана площади фиброза в группе с протоком более 6 мм – 625256,4 (494849,5 – 839586,1) мкм² (рис. 2). При сравнении показателей статистически значимой разницы выявлено не было ($p=0,214$).

В группе пациентов с размером головки ПЖ менее 40 мм первая степень фиброза была выявлена у 1 (20%), третья степень у 4 (80%), пациенты со второй степенью отсутствовали. В группе пациентов с размером головки ПЖ больше 40 мм первая степень фиброза была выявлена у 7 (18%), вторая у 8 (21%), третья у 24 (61%). Медиана площади фиброза в группе пациентов с размером головки ПЖ менее 40 мм составила 687106,3 (513241,0 – 714848,5) мкм², а медиана площади фиброза в группе с размером головки более 40 мм – 570898,8 (348540,5 – 730870,1) мкм² (рис. 3). При сравнении показателей статистически значимой разницы выяв-

Рис. 2. Сравнение площади фиброза между группами пациентов в зависимости от ширины ГПП



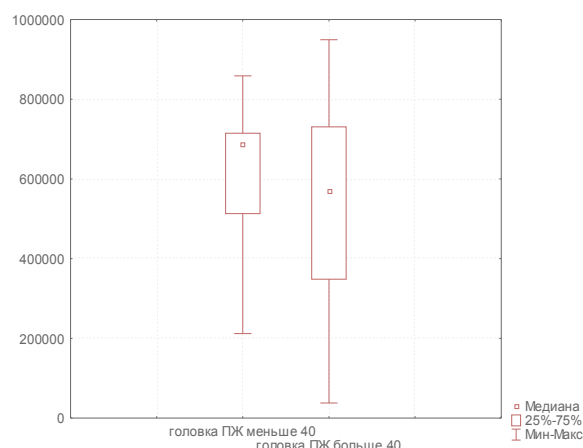


Рис. 3. Сравнение площади фиброза между группами пациентов в зависимости от размера головки ПЖ

лено не было ($p=0,566$).

Анализ качества жизни и выраженности болевого синдрома при каждой из трех степеней фиброза позволил получить следующие данные (таблица 2).

Для сравнения групп между собой был использован непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (таблица 3).

Учитывая тот факт, что по одной шкале опросника SF-36 было получено значение $p<0,05$, нами было проведено попарное сравнение этого показателя между группами с помощью критерия Манна-Уитни. При этом для определения статистической значимости пользовались поправкой Бонферони, т.е. статистически значимым результат считали при $p<0,016$. Как видно из таблицы 4, статистически значимых различий получено не было.

Обсуждение

Одним из актуальных вопросов в настоящее время является изучение связи макро- и микроскопических изменений в головке поджелудочной железы при ХП с течением заболевания и болевым синдромом. Частота развития воспалительной массы и преимущественного увеличения головки ПЖ у пациентов с ХП эпидемиологически детально не изучены. Молекулярные и патобиохимические механизмы, приводящие к фокальному воспалению и фиброзу, также в значительной степени неизвестны. По мнению H.G. Veger и ряда других авторов, го-

Показатели КЖ и интенсивности боли у пациентов с 1-ой, 2-ой и 3-ей степенью фиброзных изменений

Шкала	Количество баллов Ме (25%-75%)		
	1-ая степень	2-ая степень	3-я степень
Физическое функционирование (PF)	55 (32,5-62,5)	90 (50-95)	65 (42,5-82,5)
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	0 (0-0)	37,5 (12,5-100)	0 (0-37,5)
Интенсивность боли (BP)	22 (22-36)	41 (41-68)	41 (31-51)
Общее состояние здоровья (GH)	42,5 (25-60)	45 (38,5-66)	40 (32,5-50)
Жизненная активность (VT)	42,5 (37,5-45)	52,5 (40-65)	45 (35-50)
Социальное функционирование (SF)	50 (37,5-56,25)	62,5 (62,5-87,5)	62,5 (50-62,5)
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	16,65 (0-83,3)	49,95 (16,65-100)	16,65 (0-66)
Психическое здоровье (MH)	48 (42-58)	68 (48-76)	52 (38-60)
ВАШ	7 (6-8)	5 (4-7)	7 (5,5-8)

Сравнение показателей КЖ и интенсивности боли между группами в зависимости от степени фиброза

Шкала	значение Н	р
Физическое функционирование (PF)	3,11	0,210
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	6,5	0,037
Интенсивность боли (BP)	5,2	0,074
Общее состояние здоровья (GH)	1,77	0,412
Жизненная активность (VT)	3,22	0,199
Социальное функционирование (SF)	6,06	0,048
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	2,06	0,355
Психическое здоровье (MH)	4,52	0,103
ВАШ	4,02	0,133

ловка ПЖ является «водителем ритма» патологических изменений для всего органа при ХП [7, 8]. К настоящему времени это подтверждено наличием общих гистологических особенностей, происходящих в головке ПЖ при ХП. Таковыми являются инфильтрация лейкоцитами [9], повреждение ГПП или его притоков, очаговые некрозы [10], обширный фиброз [11]. Лейкоциты высвобождают цитокины и факторы роста (IL1, IL6, TNF α , EGFb), которые, как полагают, индуцируют пролиферацию мезенхимальных клеток [12]. Считается, что активированные цитотоксические клетки и их медиаторы играют ключевую роль в хроническом воспалительном процессе [13]. Также в результате каскада патологических изменений, опосредованных различными экзогенными и эндогенными факторами при развитии ХП, активируются жиронакопительные (витамин А накопительные) клетки и превращаются в звездчатые клетки, похожие на миофибробласты, которые затем продуцируют экстрацеллюлярный матрикс, адгезию молекул и различные хемокины в ответ на цитокины и факторы роста [14]. В совокупности эти изменения приводят к замещению здоровой ткани ПЖ фиброзной. Что касается влияния фиброзных изменений на течение заболевания, клинические проявления, течение болевого синдрома, результаты хирургического лечения однозначного ответа нет. В литературе имеются данные о так называемом «выгорании» ПЖ, т.е. когда прогрессивная деструкция паренхимы ведет к уменьшению боли. В исследовании R.W. Ammann et al. [15] было выявлено, что 85% из 145 пациентов с ХП через 4,5 года течения заболевания (в среднем) не чувствуют боли. Однако Н. Miyake et al. [16] показали, что только 48,2% пациентов с ХП освобождаются от боли в течение 5 лет, и 66–73% более чем через 5 лет. При исследовании 311 пациентов с ХП и болевым синдромом P.G. Lankisch [17] показали следующие результаты: при сроке наблюдения менее 5 лет боль не беспокоила 11% пациентов, при сроке наблюдения от 5 до 10 лет боль не беспокоила 24% пациента, а при сроке более 10 лет 53% пациентов страдали от повторяющихся приступов абдоминальной боли. Некоторые авторы объясняют возникновение боли тем, что фиброз ведет к повышению внутрипротокового давления [5]. Однако в исследовании P. Di Sebastiano et al. [18] было показано, что степень панкреатического фиброза не оказывает существенного влияния на возникновение боли и нет

Таблица 4

**Попарное сравнение показателей
ролевого функционирования,
обусловленного физическим состоянием
(RP) при разных степенях фиброза**

	1-я степень	2-я степень	3-я степень
1-я степень		p=0,035	p=0,253
2-я степень			p=0,076
3-я степень			

корреляции между степенью фиброза и интенсивностью боли.

В нашей работе была исследована взаимосвязь площади фиброза и степени его выраженности как с показателями качества жизни и интенсивности болевого синдрома у пациентов с ХП, так и с макроскопическими изменениями ПЖ (размером головки ПЖ и шириной ГПП). В результате исследования был выявлен чрезвычайно широкий спектр фиброзных изменений в головке ПЖ при ХП, т.е. площадь фиброза занимала от 4% до 97%, причем болевой синдром и качество жизни у этих пациентов были сравнимо низкими. Так, медиана болевого синдрома у пациентов с 1-й степенью фиброза составила 7 (6–8) и с 3-й степенью также 7 (5,5–8). При проведении корреляции между интенсивностью боли, КЖ и площадью фиброза никакой зависимости выявлено не было. При сравнении групп пациентов с размером головки ПЖ менее 40 мм и более 40 мм площадь фиброза значимо не отличалась (медианы составили 687106,3 мкм² (68%) и 570898,8 мкм² (57%) соответственно). При сравнении групп с шириной ГПП менее 6 мм и более 6 мм площадь фиброза также значимо не отличалась (медианы составили 530639,9 мкм² (53%) и 625256,4 мкм² (62%) соответственно).

Таким образом, исходя из полученных результатов, можно заключить, что выбор оперативного вмешательства не должен определяться только наличием протоковой гипертензии (ширина ГПП) или размерами головки ПЖ.

Заключение

В соответствии с нашими данными, можно сделать следующее заключение: КЖ и интенсивность болевого синдрома не коррелируют со степенью фиброзных изменений, происходящих в головке ПЖ; размер головки ПЖ и ширина главного панкреатического протока не зависят от степени фиброзных изменений в головке ПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Харченко, Н. В. Абдоминальная боль в практике гастроэнтеролога / Н. В. Харченко, Е. В. Радонежская // Журн. практ. лікаря. – 2003. – № 4. – С. 8-12.
2. Яковенко, Э. П. Абдоминальный болевой синдром: Этиология, патогенез и вопросы терапии / Э. П. Яковенко // Клин. фармакология и терапия. – 2002. – № 1. – С. 39-42.
3. Amman, R. W. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis / R. W. Amman, B. Muellhaupt // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 116. – P. 1132-1140.
4. Chronic pancreatitis: the perspective of pain generation by neuroimmune interaction / P. Di Sebastiano [et al.] // Gut. – 2003. – Vol. 52. – P. 907-911.
5. Monkemuller, K. E. Endoscopic therapy of chronic pancreatitis / K. E. Monkemuller, S. Kahl, P. Malfertheiner // Dig. Dis. – 2004. – Vol. 22. – P. 280-291.
6. Леонтьук, А. С. Гистология с техникой гистологических исследований / А. С. Леонтьук, А. А. Артишевский, Б. А. Слука. – Минск: Вышэйшая школа, 1999. – 356 с.
7. Beger, H. Chronic pancreatitis. Current surgical therapy / H. Beger, M. Siech. – A Harcourt Heals Sciens Company, 2001. – P. 551-557.
8. Хронический панкреатит, резекционные и дренирующие вмешательства / Э. И. Гальперин [и др.] // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2006. – № 8. – С. 3-10.
9. Di Magno, E. P. Chronic pancreatitis / Eds. E. P. Di Magno, J. D. Gardner // The pancreas. – 21-st ed. – New York: Raven Press, 1993. – P. 655-706.
10. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in severe chronic pancreatitis. Early and late results / H. Beger [et al.] // Ann. Surg. – 1989. – Vol. 209. – P. 273-278.
11. Elsasser, H. P. Time course and cellular source of pancreatic regeneration following acute pancreatitis / H. P. Elsasser, G. Adler, H. F. Kern // Pancreas. – 1986. – Vol. 5. – P. 421-429.
12. Van Laethem, J. L. Pancreatitis and cytokines / J. L. Van Laethem, J. Deviere // Acta Gastroenterol. Belg. – 1996. – Vol. 59. – P. 186-187.
13. Role of extracellular matrix in pancreatic diseases / T. M. Gress [et al.] // Digestion. – 1998. – Vol. 59. – P. 625-637.
14. Shimizu, K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis / K. Shimizu // J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 43. – P. 823-832.
15. Course and outcome of chronic pancreatitis: Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients / R. W. Ammann // Gastroenterology. – 1984. – Vol. 86. – P. 820-828.
16. Clinical course and prognosis of chronic pancreatitis / H. Miyake [et al.] // Pancreas. – 1987. – Vol. 2. – P. 378-385.
17. Lankisch, P. G. Natural Course of Chronic Pancreatitis / P. G. Lankisch // Pancreatology. – 2001. – Vol. 1. – P. 3-14.
18. Immune cell infiltration and growth-associated protein 43 expression correlate with pain in chronic pancreatitis / P. Di Sebastiano [et al.] // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 112. – P. 1648-1655.

Адрес для корреспонденции

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
Витебский государственный
медицинский университет,
кафедра хирургии ФПК и ПК,
тел.: +375 29 719-56-89,
e-mail: mihaikugaev@mail.ru,
Кугаев М.И.

Поступила 22.02.2011 г.