

УДК 616.37-002-036.12-06-072.1

UDC 616.37-002-036.12-06-072.1

**ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ КАК
ПРЕДРАКОВОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ**

**CHRONIC PANCREATITIS AS PRE-
CANCER DISEASE**

Корочанская Наталья Всеволодовна – д.м.н.,
профессор

*МУЗ ГБ №2 «КМЛДО», Краснодар, Россия
Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*

Korochanskaya Natalia Vsevolodovna, MD,
prof.

*City Hospital № 2, Krasnodar, Russia
Kuban State Medical University, Krasnodar,
Russia*

Рогаль Михаил Леонидович – д.м.н.,
профессор

*Научно-исследовательского института
скорой помощи им. Н.В.Склифосовского,
Москва, Россия*

Rogal' Michail Leonidovich, MD, prof.

*Scientific research institute of medical
emergency service of Sklifosovskii, Moscow,
Russia*

Гришина Инга Юрьевна

МУЗ ГБ №2 «КМЛДО», Краснодар, Россия

Grishina Inga Yur'evna

City Hospital № 2, Krasnodar, Russia

Изучены взаимосвязи воспалительных и неопластических состояний поджелудочной железы при различных клинико-морфологических вариантах течения хронического панкреатита в группах больных с проводимым хирургическим и медикаментозным лечением.

The interconnections of inflammatory and neoplastic conditions of the pancreas in different clinic-morphologic variants of chronic pancreatitis in patients after surgery and medical treatment were studied.

Ключевые слова: ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ, ПРЕДРАКОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Keywords: CHRONIC PANCREATITIS, PRE-MALIGNANT ALTERATIONS, SURGICAL TREATMENT

Рак поджелудочной железы (РПЖ) - это четвертая по частоте причина смерти среди всех онкологических заболеваний у мужчин и пятая причина смерти у женщин; 95% всех РПЖ представлены аденокарциномами протоков [1]. К сожалению, в запущенных случаях РПЖ провести радикальное лечение невозможно. В связи с этим чрезвычайно актуальной является проблема ранней диагностики и профилактики РПЖ у лиц повышенного онкологического риска [2, 3]. Диагноз онкологического заболевания в настоящее время не является фатальным [4, 5]. Однако когда речь идет о РПЖ, от момента постановки диагноза до смерти проходит около 8 месяцев [3], поэтому приоритетным в проблеме РПЖ является первичная и вторичная профилактика.

Хроническое воспаление в поджелудочной железе (т.е. хронический панкреатит) в настоящее время рассматривается как фактор риска РПЖ, что подтверждено в целом ряде эпидемиологических и клинических исследований (таблица 1).

Таблица 1 - Хронический панкреатит как фактор риска рака поджелудочной железы

Исследование	Дизайн исследования	Уровень риска
Mosner J. [6]	715 случаев хронического панкреатита с медианой диспансерного наблюдения 10 лет	Существенное увеличение частоты случаев экстрапанкреатических раков (SIR 1,5, CI 1,1-2,0; $p < 0,003$) и РПЖ (SIR 18,5, CI 10-30; $p < 0,0001$)
Lowenfels [7]	Мультицентровое когортное исследование 2015 пациентов с хроническим панкреатитом из клинических центров 6 стран, 56 случаев РПЖ за 7,4 года наблюдения.	SIR 26,3 (CI 19,9-34,2). Кумулятивный риск РПЖ через 10-20 лет после постановки диагноза хронического панкреатита составляет 1,8%.
Lowenfels [8]	Пациенты с врожденным хроническим панкреатитом	8 случаев РПЖ за 8531 лиц-лет наблюдения. SIR 53 (CI 23-105)

Целью работы явилось изучения взаимосвязи воспалительных и неопластических состояний ПЖ при различных клинико-морфологических вариантах течения хронического панкреатита (ХП) в группах больных с проводимым хирургическим и медикаментозным лечением.

Материал и методы исследования. Для достижения поставленной цели обследовано 127 больных. В первую группу вошли пациенты с осложненным ХП (54 пациента), перенесшие оперативное лечение, причем в ней выделены три подгруппы – с малоинвазивным (38,9%), резецирующим (24,1%) и дренирующим (37,0%) типом оперативного вмешательства, во вторую группу (условно-контрольная) – лица с неосложненным ХП (53 человека), получавшие консервативное лечение, в третью группу (условно-контрольная) – пациенты с РПЖ (20 больных). Во всех исследуемых группах преобладали больные в возрасте от 41 до 60 лет.

У всех пациентов были изучены клинико-anamнестические данные, выполнялись лабораторные (общий и биохимический анализы крови и мочи, копрограмма) и инструментальные исследования (сонографическая визуализация органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография), а также морфологическая оценка резецированного сегмента ПЖ (изучение состояния протокового эпителия, согласно классификации панкреатических интраэпителиальных неоплазий (Pan-IN, 1996), наличия выраженности фиброза и степени активности воспаления). Определялся уровень онкомаркеров (СА 19-9 (карбоантиген) и СЕА (карциэмбриональный антиген)).

Полученные данные были обработаны методом вариационной статистики. Расчет осуществлялся с помощью статистического пакета программ «Statistica 6,0» для «Microsoft Windows».

Результаты исследования. Наиболее эффективным методом лечения осложнений ХП, восстанавливающим пассаж панкреатического

секрета и купирующим болевой симптом, является хирургический. Хотя хирургическое лечение не может в полной мере устранить уже наступившее поражение ПЖ, подбор адекватного хирургического вмешательства обеспечивает стабилизацию патологического процесса, замедляя его прогрессирование. В настоящее время в хирургической панкреатологии определилось два направления, основанные на выполнении резецирующих (ликвидация осложнений, блока главного панкреатического протока и снижение давления в протоках путем удаления патологически измененной головки ПЖ) либо дренирующих (восстановление оттока панкреатического сока за счет формирования панкреатоэнтероанастомоза) операций при ХП.

В Российском центре функциональной хирургической гастроэнтерологии разработаны (1997-2007) и в настоящее время широко применяются в МУЗ Городская больница №2 (2007-2011) органосберегающие варианты оперативного лечения, функционально обоснованные и направленные на восстановление нормального пассажа панкреатического сока и максимальное сохранение двенадцатиперстной кишки (ДПК) как важного органа регуляции функций верхних отделов пищеварительной трубки [9]. Предложены способы максимального сохранения ДПК [10] (рисунок 1). Задачей реконструктивного этапа при прямых вмешательствах на ПЖ в случае осложненного ХП с сохранением ДПК является создание наиболее функциональной конструкции восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта, восстановление пропульсии и пассажа желудочного содержимого, панкреатического сока и желчи по наиболее активным хемосенсорным зонам ДПК и начального отдела тонкой кишки для возможности сохранения регуляции экзосекреции ПЖ [11].

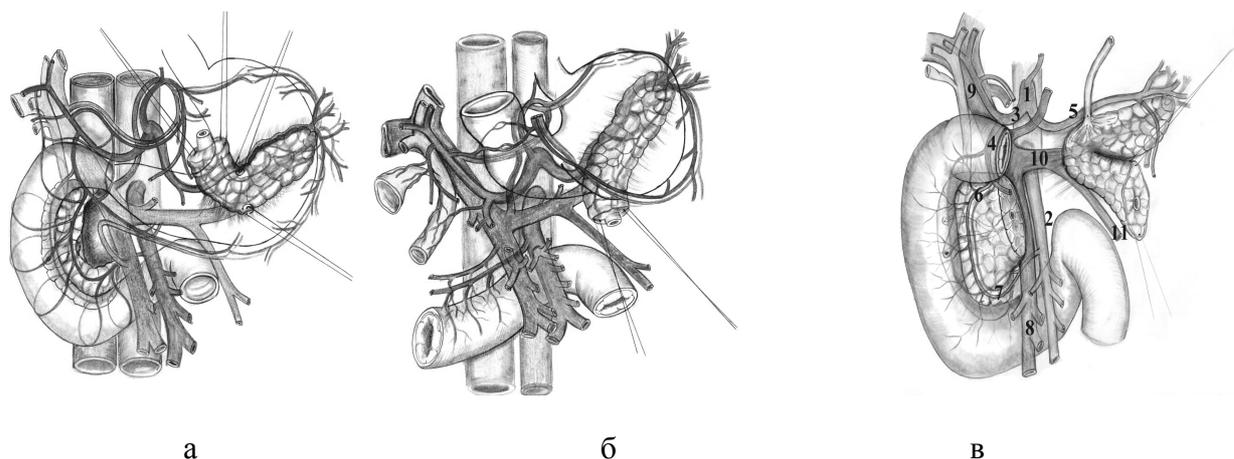


Рис 1. Типы прямых оперативных вмешательств.

Вид а) гастропанкреатодуоденального комплекса после резекции головки ПЖ с сохранением ДПК, n=2; б) гастропанкреатодуоденального комплекса после пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции с сохранением нижней горизонтальной ветви ДПК, n=11; в) панкреатодуоденального комплекса на этапе пересечения ПЖ при медиальной резекции ПЖ, n=20.

Вопрос о проведении того или иного типа лечения решался индивидуально. Распределение больных по типу оперативного вмешательства представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Распределение больных по типу оперативного вмешательства

Больные с ХП, подвергшиеся оперативному лечению, n=54, чел.(%)				
Малоинвазивное хирургическое лечение		Прямые оперативные вмешательства		
Дренирование панкреатических кист	ЭПТ	ПСПДР	ДСРГПЖ	МРПЖ
12 (22,2)	9(16,7)	11(20,4)	2(3,7)	20(37,0)

Примечание: ЭПТ – эндоскопическая папиллотомия, ПСПДР – пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция, ДСРГПЖ – дуоденумсохраняющая резекция поджелудочной железы, МРПЖ – медиальная резекция поджелудочной железы.

В раннем послеоперационном периоде летальных исходов не было. Не было отмечено ни одного случая несостоятельности панкреатоэнтероанастомоза и культи ПЖ.

Прямое оперативное вмешательство позволило получить макропрепараты для морфологической оценки состояния ПЖ. Оценить распространенность патологического процесса у всех исследуемых

больных не представлялось возможным, так как 11(33,3%) пациентам была выполнена резекция по границе патологического очага (МРПЖ).

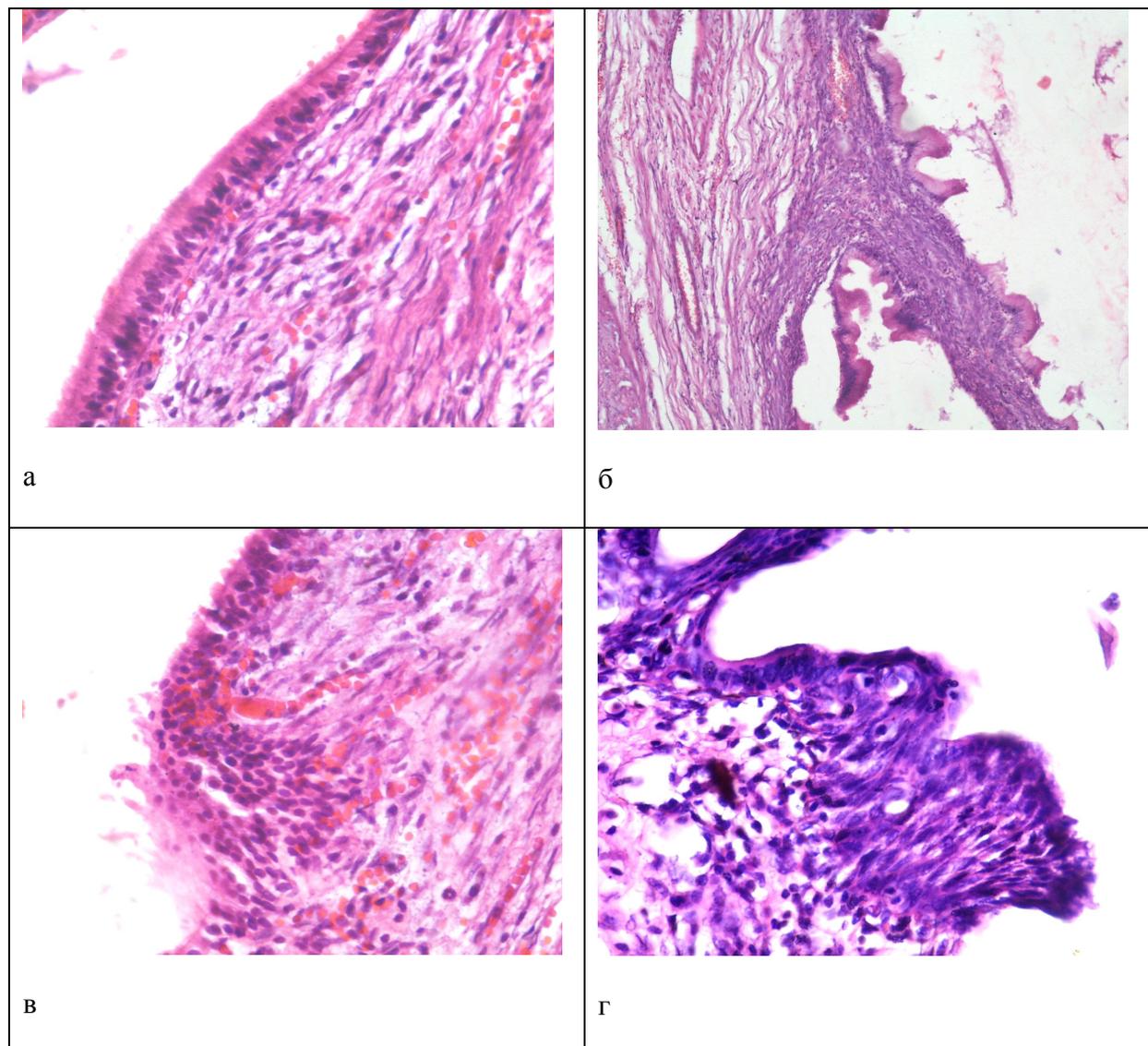


Рис. 2. Изменения эпителия крупного протока по классификации Pan-IN (1996).

Окраска гематоксилин-эозин. а) I степень. Увеличение x100. б) II степень. Увеличение x 100. в) II степень. Увеличение x 400. г) III степень «плоскоклеточная метаплазия» протокового эпителия. Увеличение x 400.

Морфологический анализ биоптатов выполнен 22 (66,7%) пациентам. Исследовались головка ПЖ у 13 (59,1%) пациентов, тело у 9 (40,9 %) больных. Во всех наблюдениях была обнаружена деформация протоков, при этом спектр изменений оказался достаточно широк. Наряду с кистозно-расширенными протоками, содержащими в просвете

гомогенные оксифильные массы (белковые пробки), наблюдались протоки с неизменным либо стенозированным просветом.

Особого внимания заслуживали диспластические изменения протокового эпителия разной степени выраженности, которые носили очаговый характер на фоне катаральных и атрофических изменений (рисунок 2).

Таблица 3- Морфологическая характеристика изменений протокового эпителия поджелудочной железы согласно классификации Pan-IN (1996) у больных с осложненным хроническим панкреатитом

Pan-IN и атрофия	Степень протоковых изменений						Атрофия
	N	IA	IB	IIA	IIB	III	
ИБ 1778				☐	☐	☐	
ИБ 701			☐	☐			
ИБ 274	☐	☐	☐				
ИБ 782	☐	☐	☐	☐			
ИБ 1799		☐	☐				
ИБ 1800					☐	☐	☐
ИБ 1730				☐	☐	☐	
ИБ 1441				☐	☐		
ИБ 190			☐	☐	☐		
ИБ 2090				☐	☐		
ИБ 691	☐	☐	☐				
ИБ 1692	☐	☐					
ИБ 345				☐	☐		
ИБ 132					☐	☐	
ИБ 119				☐	☐		
ИБ 33			☐	☐	☐	☐	
ИБ 119			☐	☐	☐		
ИБ 1489							☐
ИБ 1647							☐
ИБ 716		☐	☐	☐			
ИБ 1459			☐	☐	☐		
ИБ 1750	☐	☐					☐

Примечание: ИБ - история болезни. ☐ – наличие признака.

У одного и того же больного мы видели различные сочетания диспластических изменений протокового эпителия (таблица 3). Структурная перестройка ПЖ характеризовалась значительной убылью экзокринной паренхимы. Наряду с неизменными структурами, имелись

дольки с резко выраженным интралобулярным фиброзом (у 7 (31,8%) пациентов), который сопровождался структурными перестройками долек, протоковой метаплазией, ацинусы замещались тубулярными структурами, выстланными уплощенным цилиндрическим эпителием. Обращала на себя внимание неравномерность размеров долек за счет различной выраженности атрофических изменений ацинусов в каждом случае.

При анализе взаимосвязи между перилобулярным и интралобулярным фиброзами выявлена умеренная прямая корреляция при высокой степени достоверности ($K=0,59$, $p=0,03$). Анализ взаимосвязи неопластических изменений протокового эпителия и степени выраженности перилобулярного фиброза в паренхиме ПЖ не обнаружил достоверной корреляционной взаимосвязи ($K=0,21$, $p=0,36$). Отсутствовала также взаимосвязь неопластических изменений протокового эпителия и степени выраженности интралобулярного фиброза в паренхиме ПЖ ($K=0,05$, $p=0,84$). Морфологические исследования выявили различные фазы воспалительно-регенераторного процесса, причем в 45,5% случаев активность воспалительного процесса носила умеренно выраженный характер. При анализе взаимосвязи степени активности воспаления в паренхиме ПЖ и степени неопластических изменений протокового эпителия достоверной корреляционной зависимости не выявлено ($K=0,19$, $p=0,38$). Воспалительная инфильтрация распространялась в глубь долек, имела характер как очаговый, так и диффузный.

При оценке взаимосвязи морфологических признаков и некоторых клинических характеристик корреляционный анализ выявил умеренную прямую взаимосвязь между диспластическими изменениями протокового эпителия ПЖ и длительностью заболевания ($r=0,41$); умеренную отрицательную взаимосвязь ($r=-0,57$) между степенью протоковых изменений и ЭХО-плотностью ПЖ, что свидетельствует о снижении ЭХО-плотности на фоне длительно текущего патологического процесса с

вероятным развитием диспластических изменений паренхимы ПЖ; умеренную прямую взаимосвязь ($r=0,45$) между изменениями протокового эпителия и амилаземией, что, возможно, связано с поступлением больных в стационар в фазе выраженного обострения ХП.

Малоинвазивное оперативное лечение выполнялось не только как самостоятельный метод, но и как один из этапов оперативного вмешательства, поэтому одному больному могли выполняться различные сочетания, как малоинвазивных вмешательств, так и их совокупность с прямым оперативным лечением (таблица 4).

Таблица 4 - Распределение повторных оперативных вмешательств у больных с осложненным хроническим панкреатитом

Типы малоинвазивного оперативного лечения	Тип повторного оперативного лечения		
	ЭПТ, чел.(%)	Дренирование, чел.(%)	Прямое оперативное лечение, чел.(%)
ЭПТ, n=9	4 (19,0)	3 (14,3)	4 (19,0)
Дренирование, n=12	5 (23,8)	6 (28,6)	13 (61,9)

После проведенных различных типов хирургического лечения у наблюдаемых пациентов достоверно ($p<0,05$, $p<0,001$) уменьшились проявления болевого, диспепсического синдрома, проявления внешнесекреторной недостаточности. Все вышеперечисленные показатели имели лучшую динамику у пациентов с малоинвазивными и дренирующими типами хирургического лечения (рисунок 3).

Совокупность органосохраняющих оперативных вмешательств, комплексной до- и послеоперационной реабилитации и активного наблюдения позволила предотвратить раковую трансформацию у наблюдаемых больных. За весь период наблюдения больных с осложненным ХП после проведения различных типов оперативного лечения (до 8 лет) не было выявлено ни одного случая раковой трансформации.

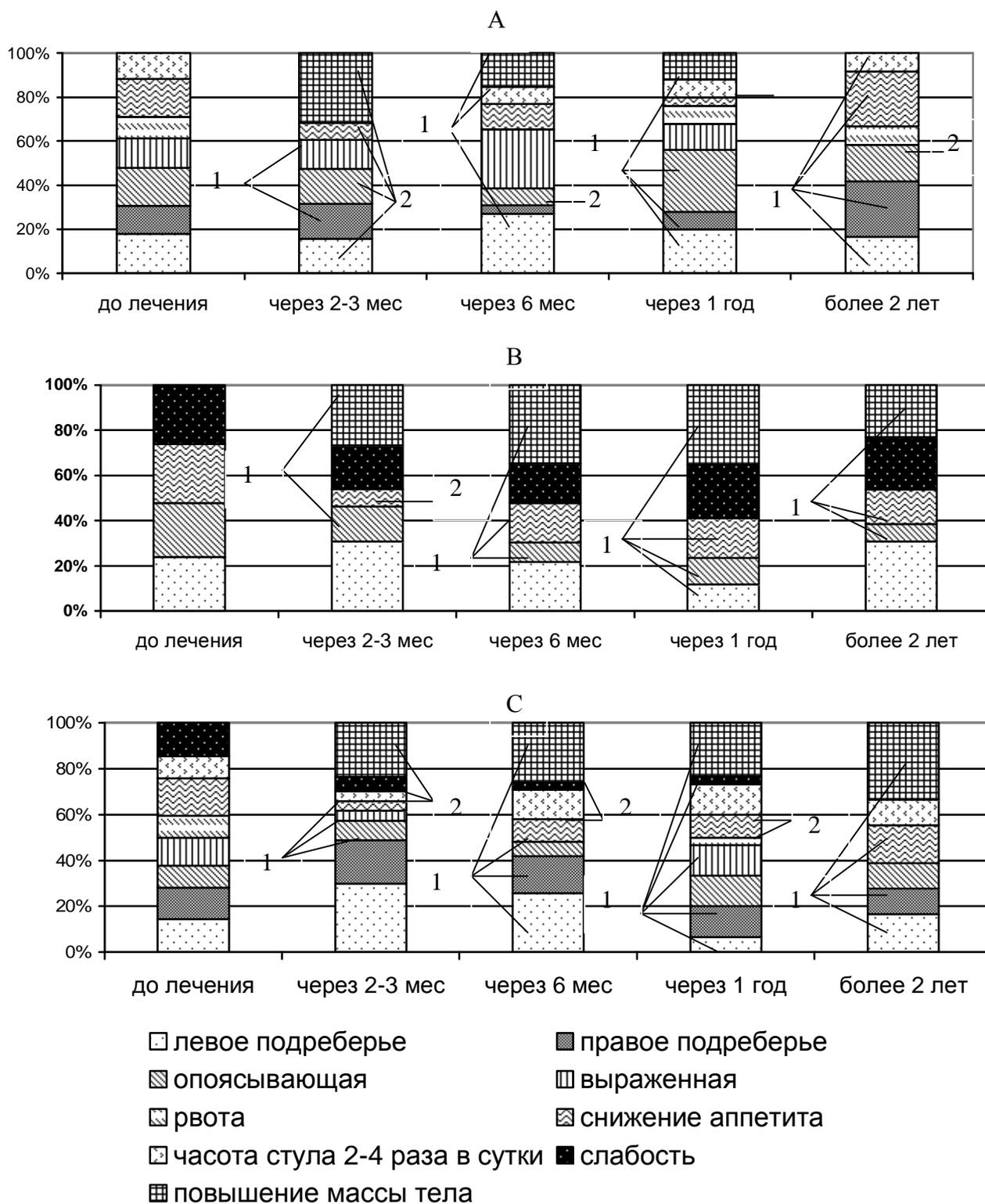


Рис. 3. Динамика клинических проявлений хронического панкреатита после проведенного хирургического лечения. А) малоинвазивного; В) резецирующего; С) дренирующего.

Примечание: 1 - ($p < 0,05$), 2 - ($p < 0,001$) – достоверные отличия от показателей пациентов до оперативного лечения.

Заключение. Диспластические изменения протокового эпителия поджелудочной железы по данным гистологического исследования у больных с хроническим панкреатитом носят мозаичный характер, не зависят от выраженности воспалительного процесса в паренхиме органа, степени выраженности фиброза и длительности заболевания, в связи, с чем клинические и морфологические признаки следует оценивать в совокупности. Комплексная морфологическая оценка резецированного сегмента поджелудочной железы позволяет выявить индивидуальный риск развития рака поджелудочной железы и сформировать группы послеоперационного наблюдения.

Хирургическая профилактика онкотрансформации заключается в своевременном выставлении показаний к проведению оперативного лечения осложненного хронического панкреатита. Независимо от метода хирургического лечения (дренирующее, резецирующее, малоинвазивное), проводимого больным с осложненными формами хронического панкреатита, при динамическом наблюдении (до 8 лет) не выявлено случаев раковой трансформации в поджелудочной железе, что свидетельствует об эффективности комплексного лечения и активного наблюдения как метода вторичной профилактики рака поджелудочной железы.

Литература

1. *Malka D., Hammel P., Maire F. Et al.* Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis// *Gut*. – 2002. – vol.51. – p.849-852.
2. *Калинин А.В.* Рак поджелудочной железы// *Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 1999. – № 1. – С.78– 83.
3. *Ивашкин В.Т.* Предраковые заболевания органов пищеварения – передний край науки и практики здравоохранения// *Рос. журн. гастроэнт. гепатол. колопроктол.* – 2002. – № 4. – С. 42 – 44.
4. *Parkin D.M., Whelan S., Ferlaui J.* Cancer incidence in five continents// *Int. Agency for Res. on Can.* – 2002. – Vol. 8, № 155– 157.
5. *Лазебник Л.Б., Хомерики С.Г. Ильченко Л.Ю. с соавт.* Пути сокращения онкологической заболеваемости в гастроэнтерологии и смертности от рака органов пищеварения// *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* – 2003. – № 6. – С.134–141.
6. *Mossner J.* What is epidemiologic impact of pancreatic cancer?//*Clinical pancreatology.* – 2007. – p.331-350
7. *Lowenfels A., Maisonneive P., Cavallini G. Et al.* Pancreatitis and risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group//*N.Engl.J.Med.* – 1993. – vol.328. – p.1433-1437.
8. *Lowenfels A., Maisonneive P., DiMagno E. Et al.* Hereditary pancreatic cancer// *J.Natl.Cancer Inst.* – 1997. – vol.89. – p.442-446.
9. *Оноприев В.И., Коротько Г.Ф., Рогаль М.Л., Восканян С.Э.* Панкреатодуоденальная резекция (Аспекты хирургической техники, функциональные последствия).– Краснодар. – 2005.– 135 С.
10. *Рогаль М.Л.* Клинические и морфо-функциональные детерминанты хирургического лечения осложненного хронического панкреатита. Дисс. док. мед наук. (14.00.27.) – Краснодар: Кубанская гос. мед. академия, 1999.– С.219.
11. *Коротько Г.Ф.* Регуляция секреции поджелудочной железы// *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 1999. – №4. – С.6– 15.