



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА
ИМЕНИ С. С. ЮДИНА

СОЧУВСТВИЕ И СООТВЕТСТВИЕ

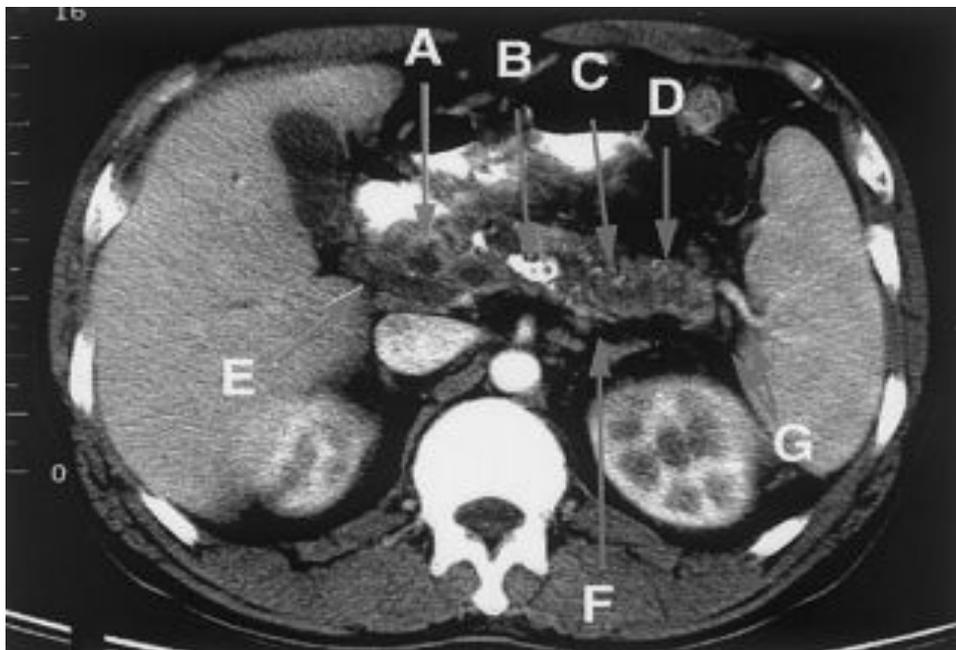
Кафедра госпитальной хирургии

**Мультидисциплинарный подход к
лечению острого и хронического
панкреатита
часть 2**

Профессор Т.Г. Дюжева

Хронический панкреатит

- персистирующее прогрессирующее воспаление ПЖ, приводящее к развитию фиброза, эндокринной и экзокринной недостаточности, осложнений (механическая желтуха, дуоденостаз, портальная гипертензия, псевдоаневризмы сосудов, панкреатические псевдокисты и свищи)



- A - псевдокисты
- B - кальцификаты
- C - расширенный проток
- D - атрофия паренхимы
- E - расширенный общий желчный проток
- F - тромбоз селезеночной вены
- G - варикозные вены желудка

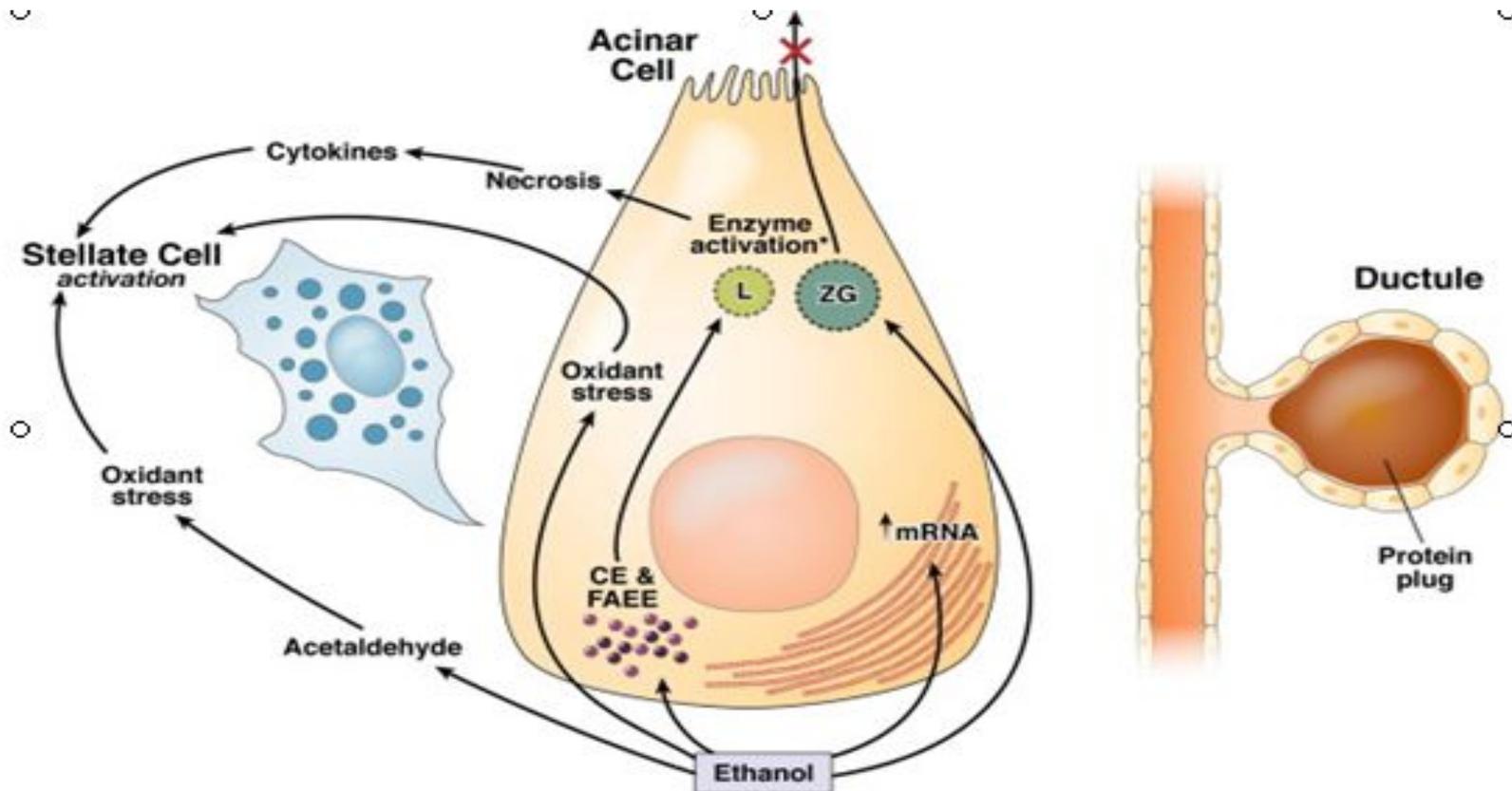
Хронический панкреатит

- **Заболевание, связанное с прогрессирующим воспалением**
- **Клиническим проявлением является постоянная или периодическая боль животе**
- **Морфологические признаки воспаления и фиброза паренхимы сопряжены с дилатацией, стриктурами панкреатических протоков, вирсунголитиазом**
- **ХП сопровождается прогрессивным снижением экзокринной и эндокринной функцией поджелудочной железы**

Возможные механизмы развития ХП после ОП

- **Острый панкреатит - «Первый удар»**
- **«Второй удар» - при наличии генетических факторов риска, хронических факторов стресса (алкоголь, курение, оксидативный стресс)**
- **ХП может развиваться сразу после ОП, являясь результатом массивных некрозов и обструкции протоковой системы**

Современная концепция фиброгенеза при ХП



1- аутофагия ацинусов (этанол дестабилизирует лизосомы и нарушает процессы активации/деактивации трипсиногена), 2- активация PaSC этанолом или цитокинами (при некрозе ПЖ), → продукция белка во внеклеточном матриксе, 3 – закупорка протоков белковой пробкой

Некоторая информация, относящаяся к фиброгенезу при регенерации ПЖ после ОП

- При остром некротическом панкреатите происходит активация звездчатых клеток
- Звездчатые клетки играют ключевую роль в регенерации ткани в ранние сроки ОП
- Наблюдается дисбаланс между синтезом и деградацией белков внеклеточного матрикса
- По мере прогрессирования фиброза изменяется экспрессия металлопротеиназ, накопление во внеклеточном матриксе коллагенов 3 и 5 типов, их последующее замещение коллагеном 1 типа
- Меняется структура протоковой системы, формируются тубулярные комплексы

Данные свидетельствуют о стадийном и перманентном развитии фиброза

Suda K. et al Pathol. Int. 2007.V.5, P 21-25

Bohm K. et al. Pancreatology. 2005, V.5, P. 75-78

Zimmerman A. Et al. Gut. 2002. V.51. P 574- 578

Паклина О.В. 2009

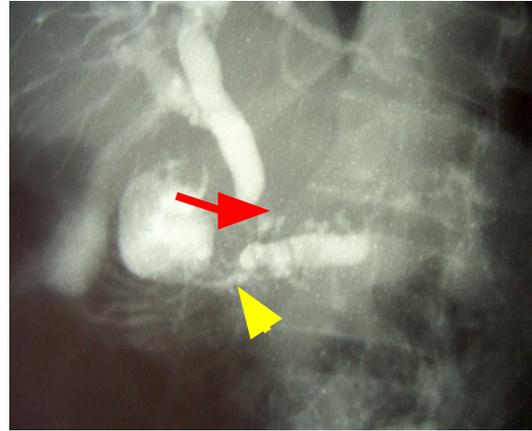
Роль головки поджелудочной железы (ГПЖ) в генезе боли при ХП

- **У 30% больных фиброз первоначально локализуется в ГПЖ**
- **Звездчатые клетки на раннем этапе ХП мигрируют в очаги некроза ГПЖ**
- **ГПЖ >4 см, как правило, сопровождается сильным болевым синдромом, а ее удаление дает хорошие результаты**
- **ГПЖ – «пейсмейкер» дальнейшего развития ХП (H.Beger)**

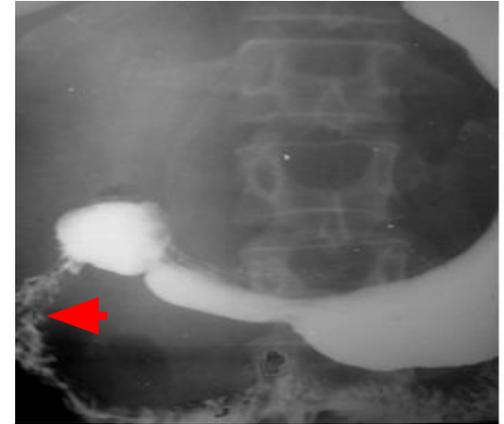
Прогрессирование фиброза ПЖ



**РХПГ. Стриктура
интрапанкреатич. части
ОЖП**

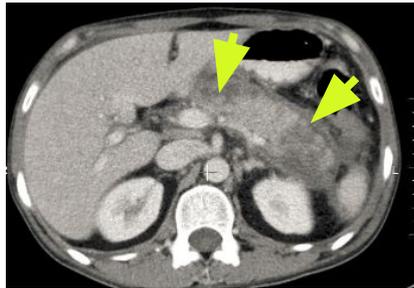


**Стриктуры ОЖП, ГПП,
вирсунголитиаз**



**Рентг. исслед.
Сужение просвета
ДПК**

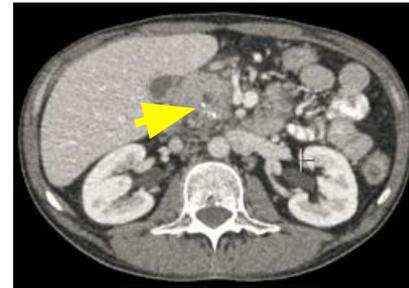
Формирование ХП после некроза ПЖ (клинический пример)



КТ. ОП. Зоны некроза в перешейке (1 тип) и хвосте ПЖ (2 тип)

Клинический пример демонстрирует развитие осложненного ХП в течение 4 лет после некроза ПЖ

Показана различная эволюция некроза перешейка и хвоста ПЖ

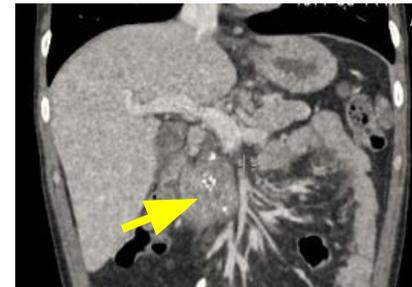
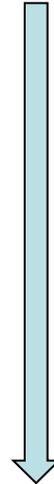


а



б

Через 2 г. увеличение головки (а), редукция хвоста в зоне некроза (б), панкреатический проток не изменен



а



б

Через 4 г. большая головка ПЖ, кисты, кальцинаты (а), неравномерно расширенный панкреатический проток (б)

Диагностика фиброза ПЖ. Определение плотности ПЖ с помощью ультразвуковой эластометрии

Показатели эластометрии ПЖ в различные сроки после ОП (n-69)



«мягкая» ПЖ, плотность 1,5 м/сек,
преобладает желто-зеленый цвет



«твердая» ПЖ, плотность
3,4 м/сек,
черно-коричневый цвет

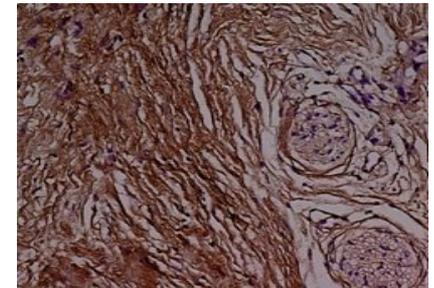
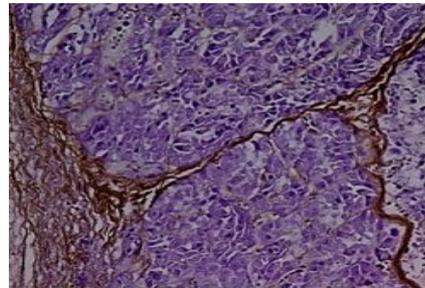
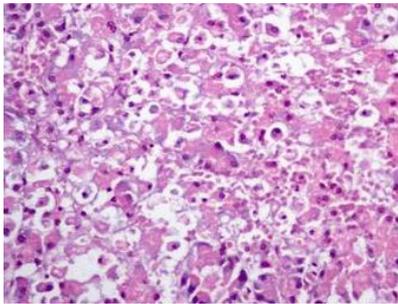
Срок от ОП (годы)	Диаметр ГПП (мм)	Плотность ПЖ (м/сек)		
		головка	тело	хвост
≤ 1 (7 мес) (n=28)	Менее 5	2,2 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,7 ± 0,1
Более 1 (2-10) (n=41)	Менее 5 (2,6 ± 0,2)	1,9 ± 0,2	1,6 ± 0,1	1,4 ± 0,1
	≥ 5 (6,5 ± 0,5)	2,9 ± 0,2	2,5 ± 0,2	2,0 ± 0,1

Здоровые (n=20): 0,8 до 1,3 м/сек

1 год после ОП - повышена плотность головки ПЖ
Далее, при нарушении проходимости протока,
плотными становятся все отделы ПЖ

Данные морфологического и иммуногистохимического исследования

Инцизионные биопсии ПЖ у больных ХП, которым проведены резекционно-дренирующие вмешательства, свидетельствовали о различной выраженности фиброза



ОП. Апоптоз, некроз ПЖ

ХП. Различная выраженность фиброза

Получены первичные культуры клеток поджелудочной железы из инцизионных биоптатов. Иммуногистохимическое фенотипирование показало: *коллаген 3,5 типа* (длительность ХП до 1 года), *коллаген 1 типа* (длительность ХП 3-5 лет)

Морфологические и иммуногистохимические исследования свидетельствуют о быстром формировании фиброза после ОП

Псевдокисты (ПК), панкреатические свищи (ПС)

- Наблюдаются у 60% больных ХП
- Причина: нарушение целостности протоков ПЖ
 - вследствие некроза ПЖ при остром панкреатите (трансформация ОЖС – ПК)
 - после секвестрэктомий
 - после чрескожных вмешательств
- Течение: перманентные рецидивы
- **Персистирующие ПК** и **рецидивирующие ПС** – основная причина повторных вмешательств на ПЖ
- Значительно усугубляют течение ХП: способствуют прогрессированию фиброза, экстрапанкреатического воспаления, гнойных и геморрагических осложнений

Лечение псевдокист при ХП

- **Эндоскопическое дренирование:**
 - 1 – транспапиллярное (ПК, связанные с ГПП при его проксимальной обструкции, менее эффективно при ПК хвоста ПЖ)
 - 2 – трансмуральное (при тесной связи ПК с желудком и ДПК, ближайшие результаты лучше отдаленных, рецидив 23%)
- **Чрескожное дренирование** (инфицированные ПК, угроза разрыва, при связи с протоком – длительный наружный свищ)
- **Операции:** дренирующие (цистогастростомия, цистоеюностомия-?), резекционно-дренирующие вмешательства, дистальная резекция.

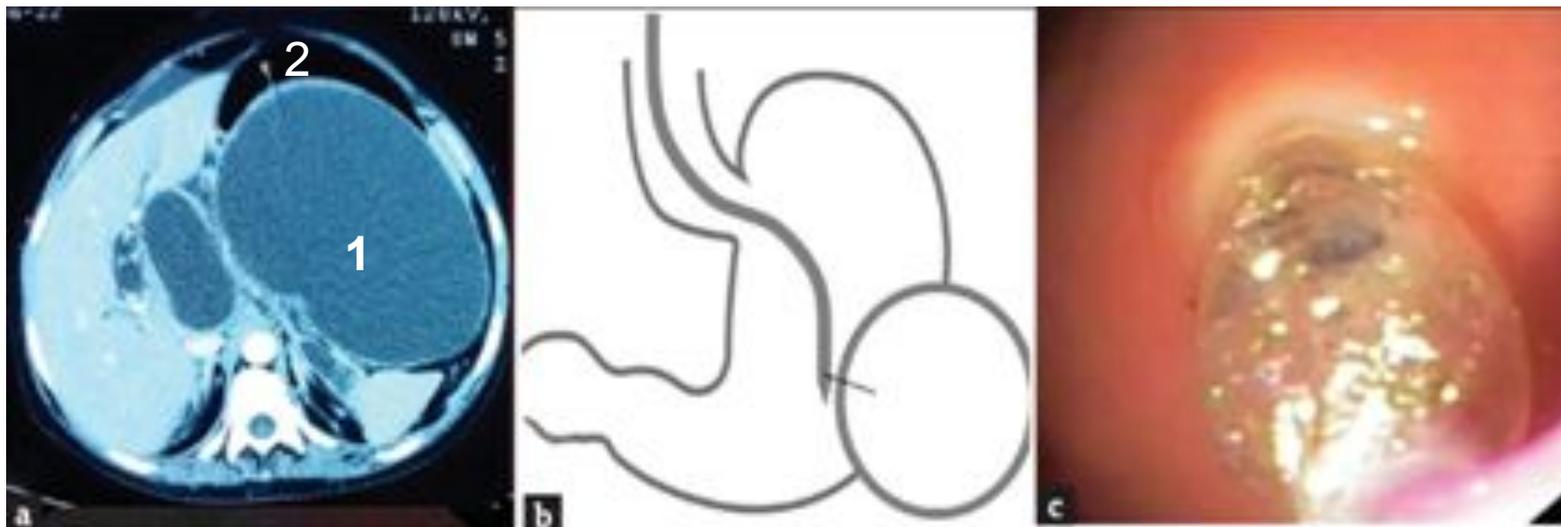
A.A.Aghdassi et al. 2006, C. Apostolou et al. 2006

Цель вмешательства – не только дренировать ПК, но произвести максимально возможную декомпрессию протоков ПЖ, в том числе ее головки

Чрескожное дренирование псевдокист



Эндоскопическое дренирование псевдокист



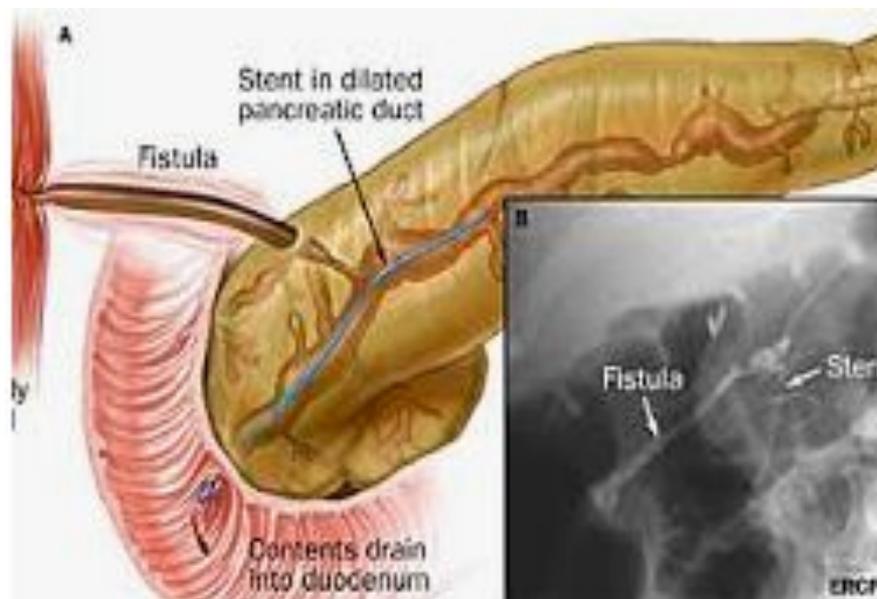
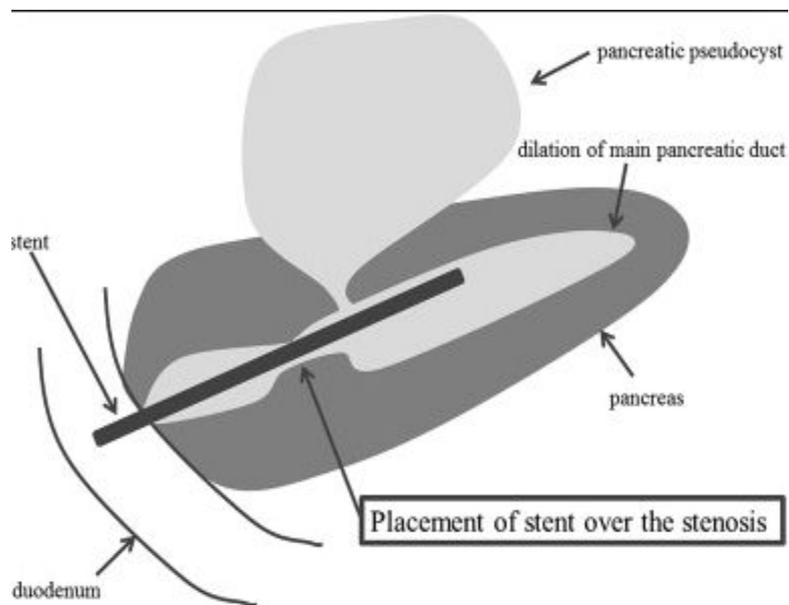
КТ. Псевдокиста (1),
интимно прилежащая к
желудку (2)

Пункция псевдокисты из
просвета желудка



Нитиновые стенты для стентирования кисты при эндоскопической
операции

Транспапиллярное стентирование главного панкреатического протока в зоне повреждения при наружном панкреатическом свище



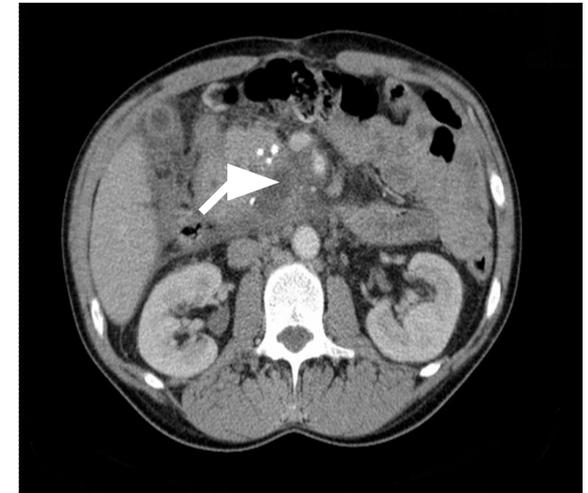
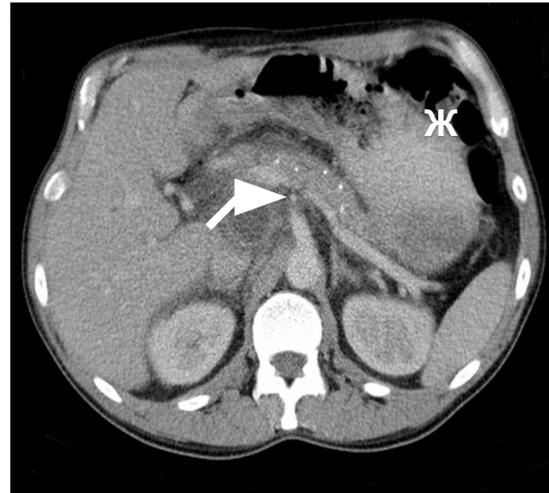
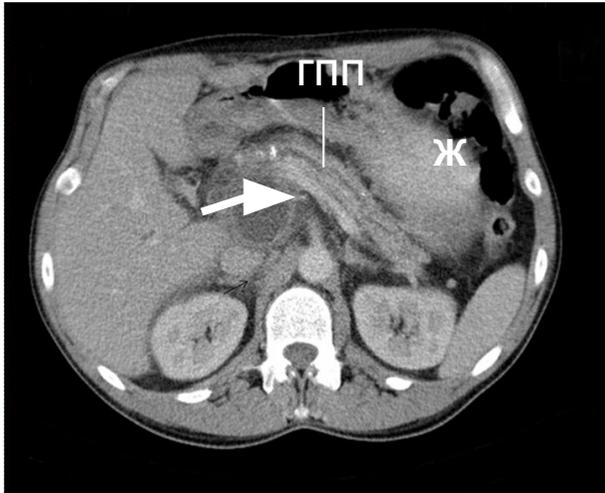
Клинический пример

Больной С., 40 лет

2007 г. – оперирован по поводу панкреонекроза

- 2008-2011 годы: **14 (!)** госпитализаций в стационары г. Москвы
- диагностирована киста головки ПЖ (2008г.)
 - была перемежающаяся механическая желтуха
 - произведена лапаротомия по поводу асцита
 - 3 раза произведена пункция и дренирование жидкостного образования с удалением дренажа перед выпиской
 - размеры головки ПЖ увеличились с 3 до 6,5 см
 - появились признаки частичной спаечной кишечной непроходимости

КТ (к) через 4 года после острого некротического панкреатита



Размеры фиброзированной головки ПЖ – 6 см, псевдокиста (стрелка), расширение ГПП до 1см, кальцинаты, признаки желчной гипертензии (диаметр общего желчного протока - 12мм). Желудок больших размеров.

Длительное неадекватное лечение по поводу ПК привело к прогрессированию фиброза и осложнениям ХП

Целесообразность резекционно-дренирующей операции при ПК на фоне ХП



а



б

КТ до (а) и через 4 мес после (б)
наружного дренирования ПК ПЖ

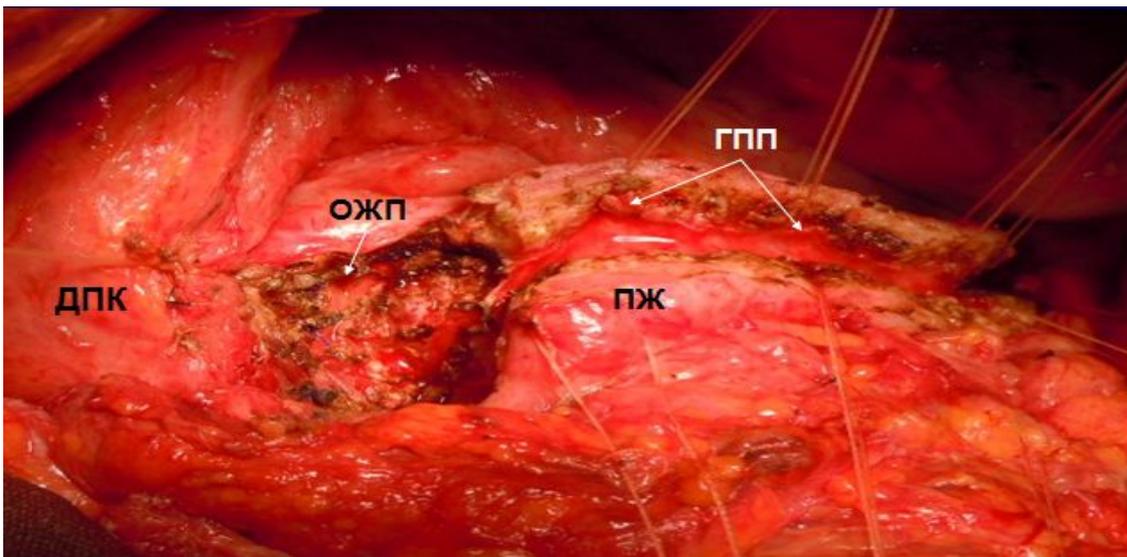


а



б

Фистулограмма до (а) и после (б) операции



в

Фото операционного поля (в)

Анализ 107 больных, которым выполнена дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ после перенесенного ОП

- Персистирующие ПК и рецидивирующие ПС – основная причина повторных вмешательств при ХП, часто неадекватных

- Выявлена зависимость прогрессирования фиброза ПЖ, желчной гипертензии и портальной гипертензии от длительного неадекватного лечения ПК и ПС

Локализация фиброза в ПЖ	Длит. ХП (мес)	Повторные вмешательства	Осложн. (ЖГ, ПГ)
головка (n=11)	27 ± 7	-	18%
все отделы (n=96)	57 ± 9	33%	82%
p	< 0,05	< 0,01	< 0,01

Операция при ХП должна быть направлена не только на ликвидацию ПК или ПС – а на максимальную коррекцию всех морфологических проявлений ХП

Лечение хронического панкреатита

- **Цель лечения** – ликвидация болевого синдрома
- **Принцип лечения** – дифференцированный подход
- **Путь достижения** – максимально возможная коррекция морфологических изменений ПЖ и осложнений ХП

Максимально корригирующие вмешательства. Что мы подразумеваем под этим?

- **Максимально возможная коррекция всех морфологических нарушений ПЖ при ХП, осуществляемая в один или несколько этапов.**
 - коррекция гипертензии протоковой системы ПЖ
 - резекция фиброзно измененной паренхимы ПЖ
 - санация и ликвидация псевдокист
 - устранение панкреатических свищей
 - устранение сосудистых псевдоаневризм
 - коррекция желчной гипертензии и МЖ
 - восстановления пассажа по ДПК
 - коррекция симптомов портальной гипертензии

Контроль за ХП является сложной головоломкой

Raffaele Pezzilli, Lorenzo Fantini JOP. J Pancreas (Online) 2005

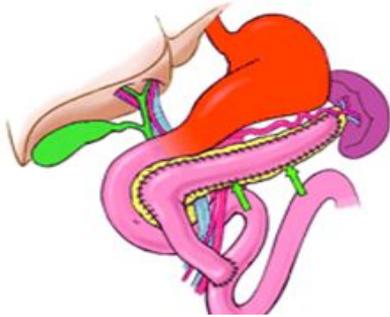
Задача диагностики – составление целостной картины до вмешательства

- **Состояние паренхимы ПЖ** (степень фиброза, кальцинаты, преимущественное поражение головки, наличие псевдокист)
- **Состояние ГПП** (диаметр, стриктуры, кальцинаты)
- **Признаки желчной гипертензии и МЖ** (диаметр ОЖП, протяженность стриктуры, уровень билирубина, ЩФ, камни желчных протоков и ж. пузыря)
- **Признаки сдавления ДПК** (выраженность стеноза)
- **Наличие, характер** (тотальная, сегментарная) **и степень портальной гипертензии** (сдавление v. portae, v. mesenterica sup, тромбоз v.lienalis)

Виды вмешательств при ХП

- **Операции на ПЖ** (дренирующие, резекционные, комбинированные)
- **Мининвазивные вмешательства**
 - эндоскопические (трансмуральные, транспапиллярные)
 - чрескожные (пункции, дренирование)

Проблемы дренирующей операции – наложения продольного панкреатоеюноанастомоза (ПЕА)



Отдаленные результаты (5 лет) – у 25-45% больных возобновление боли

Leger L. et al. 1974, Prinz R.A. 1981

Причины неудовлетворительных результатов

1. Не устраняет проблемы, связанные с увеличенной головкой ПЖ
2. Не снимает гипертензию фиброзно измененных протоков 2-3 порядка

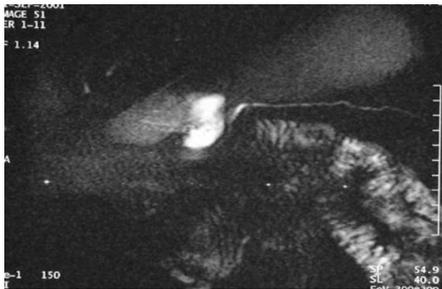
В то же время, **операция ПЕА, выполненная по показаниям** (отсутствие увеличенной (> 4 см) фиброзно измененной и кальцинированной головки ПЖ, диаметр ГПП > 6 мм) – исчезновение боли у 85% больных, при малом числе осложнений и летальности

Проблема узкого главного панкреатического протока

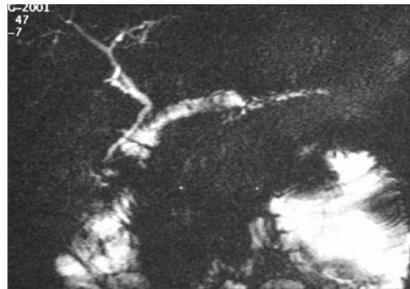
Как решать проблему узкого ГПП и снять обструкцию протоков 2-3 порядков ?



Рис. Операция Izbicki



а



б

МРТ до (а) и после (б) операции

Узкий проток (< 3 мм) у **41** (6,7%) из 644 оперированных.

Отдаленные результаты (7 лет)

0% - госпит. летальность

19% - п/о осложнения

75-88% - исчезновение боли

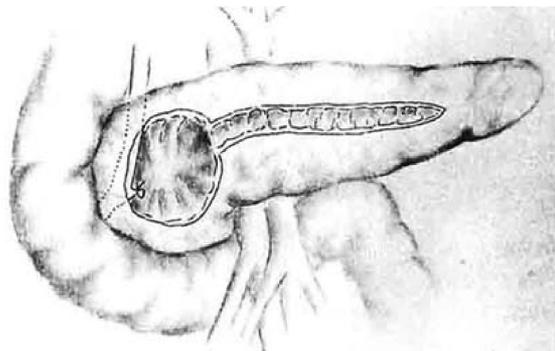
79% - профессиональная реабилитация

Эндокринная и экзокринная недостаточность - без изменений

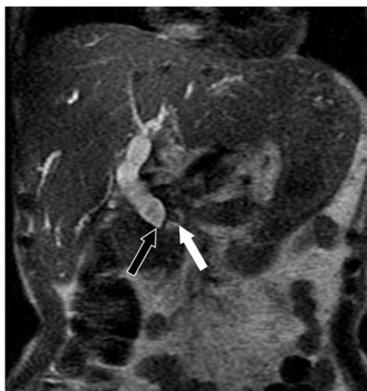
Emre F. Yekebas et al. 2006

Asad Kutup et.al. 2009

Дуоденумсохраняющие резекции головки ПЖ

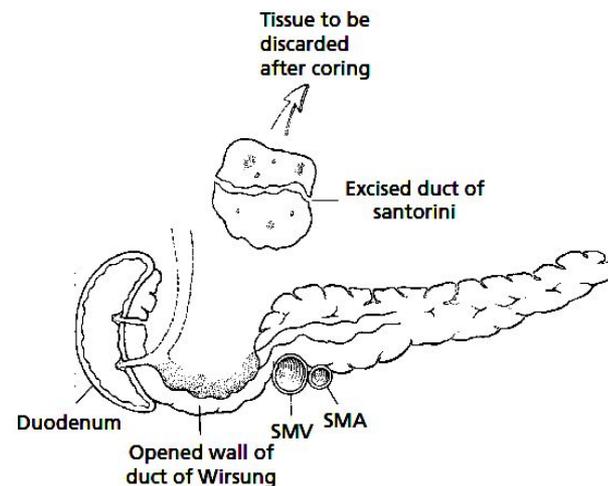
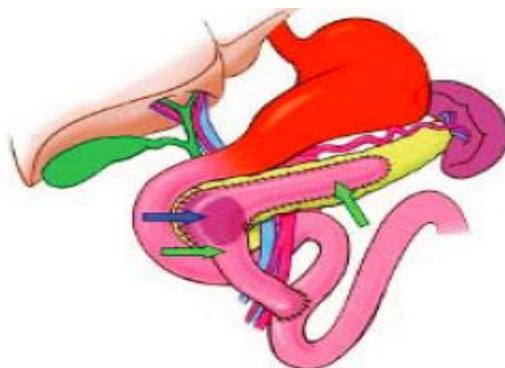


Вариант 1987 г.



T2 МРТ. Стриктура ОЖП. У 2 (14%) из 14 больных

Операция Фрея

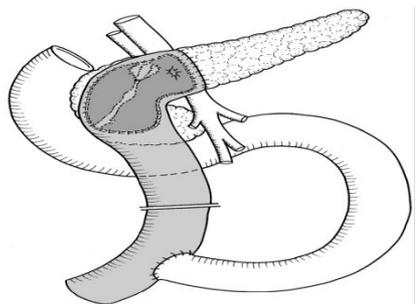
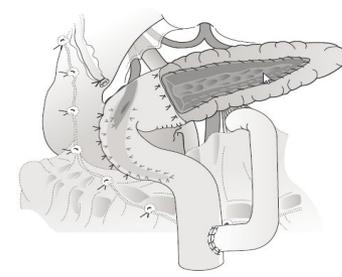
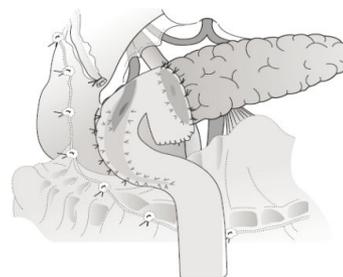
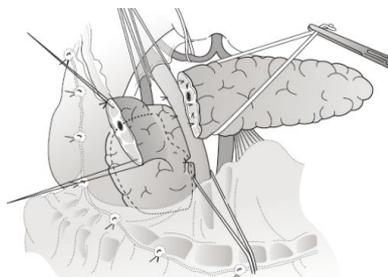
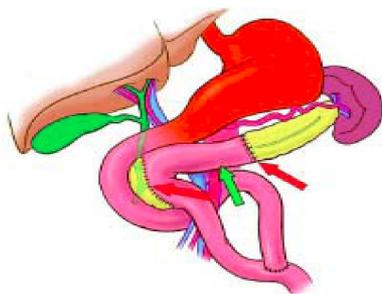


Вариант 2005 г.

Из книги «The pancreas» под ред.
H.Beger, A.Warshaw, M. Buchler 2008

Дуоденумсохраняющие операции (ДСР)

Операция Бегера, 1972



Бернский вариант

Отдаленные результаты (5лет)

80% - исчезновение боли

70% - профессиональная реабилитация

0,7% - послеоперационная летальность

Нет улучшения эндокринной функции

Консенсус

Различные модификации дуоденумсохраняющих операций (Бегера, Бернский вариант, Фрея)

позволяют :

- **осуществлять адекватную по объему резекцию головки ПЖ**
- **производить декомпрессию протоковой системы поджелудочной железы (наложение ПЕА)**

Показания к различным вариантам панкреатодуоденальной резекции

- **Невозможность исключения рака**
(у 8-10% больных)
- **Увеличенная головка ПЖ и осложнения ХП**
(сочетанный протяженный стеноз ОЖП, ДПК)

G. Cataldegirmen et al

2007

Желчная гипертензия (ЖГ)

- Присутствует у 30-50% больных ХП
- Часто – бессимптомно (временное повышение билирубина, ЩФ)
- Рецидивирующий холестаз – показание к операции
- Диагностика протяженности стриктуры (РПХГ, МРТ)

M. Buchler et al., 2002

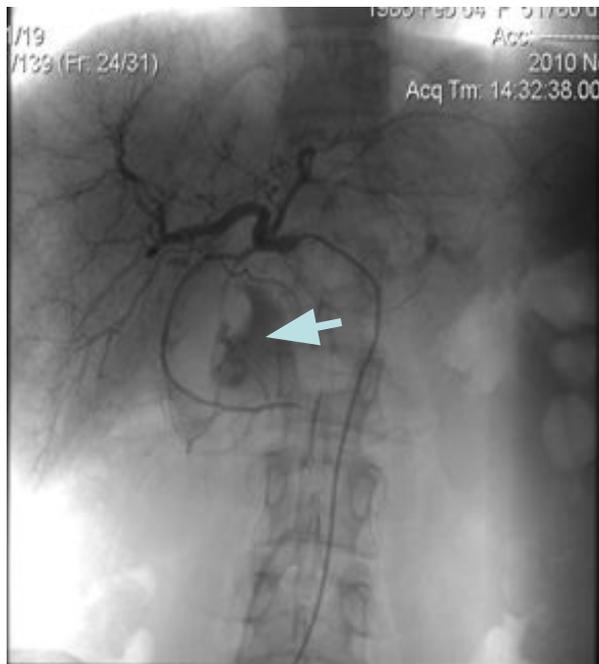
Что делать?

- Резекцию головки (у 50% удачна, W.Schlosser, 2002)
- Резекцию головки + внутренний билиопанкреатический анастомоз
- Резекцию головки + БДА (Warshaw A.L., Prinz R.A., 1985)
- Панкреатодуоденальную резекцию (Izbicki J.R., 1995)
- Дифференцированный подход : только при МЖ или всегда при ЖГ ?
- Эндоскопическое стентирование (частая замена стента, опасность холангита !)

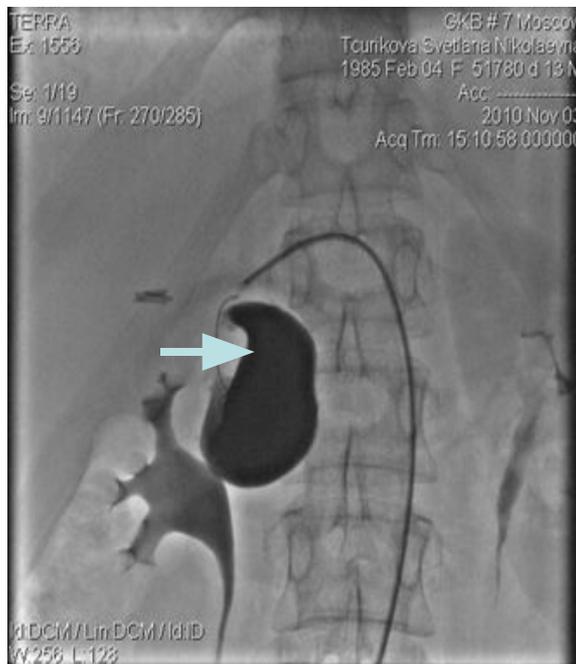
Билиарные осложнения после операции: 2-18% !

H.Riediger et al.,2004. T. Keck et al.2008. G.Cataldegirmen et al. 2007

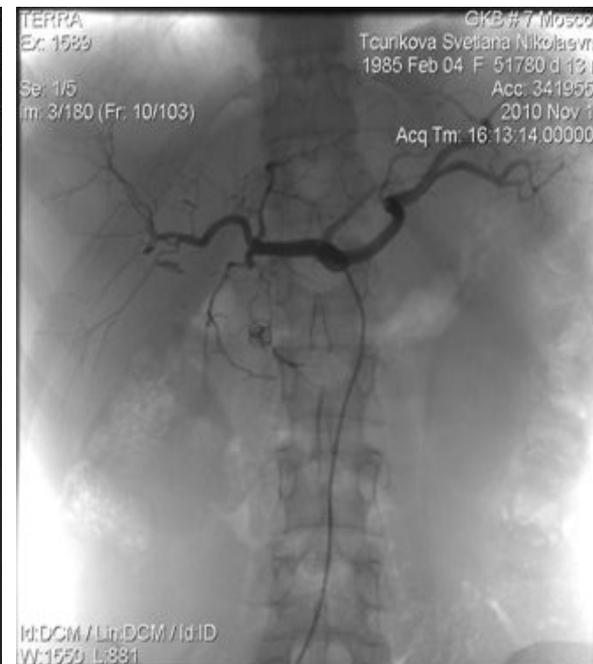
Псевдоаневризмы сосудов. Селективная ангиография. Этапы эмболизации a.gastroduodenalis



**Ангиограмма.
Поступление
контрастного
препарата в кисту**



**Начало эмболизации.
Введение спирали**



**Эмболизация
успешно завершена.**

Осложнения, требующие эмболизации сосудов – у 10,9% ХП

Заключение

- ХП после некротического ОП имеет свои особенности
- Они обусловлены не только эволюцией некроза, но и формированием синдрома повреждения панкреатического протока – важнейшими факторами прогрессирования фиброза ПЖ
- Прогнозировать развитие рецидивирующих ПК и ПС можно уже на этапе ОП по конфигурации некроза, оцененной с помощью КТ с контрастированием (наличие глубокого поперечного некроза, жизнеспособная паренхима дистальнее некроза, ЖС с высокой активностью а – амилазы)
- Больные, перенесшие некротический ОП, должны находиться на диспансерном наблюдении

Заключение (продолжение)

- Фиброз ПЖ является закономерным итогом ее некроза, обусловлен гибелью ацинарных клеток, активацией панкреатических звездчатых клеток, нарушением функции металлопротеиназ, депонированием белков внеклеточного матрикса и обструкцией просвета протоков
- Развитию ХП способствуют генетические факторы (*PRSS1*, *SPINK1* и др)
- Современные технологии создают условия для мультидисциплинарного подхода к диагностике состояния ПЖ, правильная интерпретация полученных результатов определяет успех дифференцированного лечения больных
- Дуоденумсохраняющая резекция головки (в сочетании с дренирующей операцией по показаниям) является методом выбора при наличии фиброзно измененной головки ПЖ и позволяет адекватно корригировать нарушения протоковой системы и экстрапанкреатические осложнения (ПК, ПС)
- В комплексном лечении больных, перенесших ОП, и при ХП необходимо использовать ферментные препараты

Рекомендуемая литература

- Национальные клинические рекомендации по острому панкреатиту
- Национальные клинические рекомендации по хроническому панкреатиту
- 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. Leppäniemi et al. World Journal of Emergency Surgery (2019) 14:27
- IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Group IAP/APA (International Association of Pancreatology /American Pancreatic Association) . Acute Pancreatitis Guidelines . Pancreatology 2013; 13 :1- 15.
- Шабунин А.В., Лукин А.Ю., Шиков Д.В. Оптимальное лечение острого панкреатита в зависимости от «модели» панкреонекроза. Анналы хирургической гепатологии. 2013.т.18.№3, с.70-78.
- Дюжева Т.Г., Джус Е.В., Шефер А.В., Ахаладзе Г.Г., Чевокин А.Ю., Котовский А.Е., Платонова Л.В., Гальперин Э.И. Конфигурация некроза поджелудочной железы и дифференцированное лечение острого панкреатита. // Анналы хирургической гепатологии. – 2013., Т.18, №1. – С. 92-102
- Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии под редакцией Э.И. Гальперина, Т.Г. Дюжевой. 2011, 528 с. ISBN: 978-5-88429-159-1. Видар-М



Спасибо за внимание!