

---

## СРОКИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕЧЕНИ ПРИ ОПУХОЛЕВОЙ ЖЕЛТУХЕ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ РАКОМ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.П. Харченко, Т.А. Лютфалиев, М.А. Кунда,  
Н.Л. Чазова, А.М. Берщанская, Н.А. Елтышев,  
Г.М. Запиров, В.Л. Барышников

Кафедра онкологии и рентгенорадиологии  
Российский университет дружбы народов  
ул. Профсоюзная, 86, Москва, Россия, 117997

В работе представлены результаты изучения функциональных и структурных изменений у 160 больных раком головки поджелудочной железы, осложненным синдромом желтухи. Показаны сроки восстановления выявленных нарушений после различных способов устранения обтурационного холестаза, которые определяют основные тактические вопросы комбинированного, лучевого и комплексного лечения рака головки поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** структурные изменения в печени, опухолевая желтуха, рак головки поджелудочной железы, эндобилиарная декомпрессия, сроки восстановления структурных нарушений.

Печеночная недостаточность, возникающая вследствие желтухи, вызванной опухолевой обструкцией желчных протоков при раке головки поджелудочной железы, является главным фактором, сдерживающим развитие углубленной диагностики и совершенствование способов лечения данного заболевания [1, 5, 10].

Выраженные нарушения функции гепатоцитов, морфологические изменения в клеточных структурах печеночной паренхимы являются одной из главных причин неудовлетворительных результатов хирургического, комбинированного и комплексного лечения рака головки поджелудочной железы [2—5, 7—9, 11].

Сравнительная оценка клинического течения заболевания, функциональных и морфологических изменений в печени при механической желтухе в процессе различных видов декомпрессивных вмешательств позволила бы правильно оценить тактические аспекты лечебной тактики при раке головки поджелудочной железы.

160 больным раком головки поджелудочной железы, осложненным синдромом желтухи, находившихся в РНЦРР с 1988 по 2009 г., проведен анализ биохимических, радиоизотопных и морфологических изменений в печени.

У всех пациентов, госпитализированных в стационар, отмечались явления печеночно-почечной недостаточности.

В зависимости от выраженности клинических проявлений холестаза и тяжести функциональных нарушений в печени все больные были разделены на 2 группы: субкомпенсированной и декомпенсированной стадии печеночной недостаточности. К группе больных в субкомпенсированной стадии относились пациенты с минимальными, а декомпенсированной стадии — с тяжелыми клиническими проявлениями обтурационного холестаза и выраженными функциональными нарушениями в печени.

Для печеночной недостаточности в стадии субкомпенсации клинически было характерно: состояние средней тяжести, общая слабость, повышение утомляемости, желтушное окрашивание кожи и склер, ухудшение аппетита, диспептические расстройства и олигурия; в стадии декомпенсации — общее тяжелое состояние, выраженная желтушность кожных покровов и слизистых, отсутствие аппетита, диспептические расстройства, адинамия, сонливость. У 43 больных наблюдались подкожные и внутрикожные кровоизлияния; у 3 — желудочно-кишечное кровотечение, вызванное эрозивным гастроэнтеритом; у 10 — эйфория; у 7 — депрессия; у 30 — значительное снижение диуреза; у 11 — брадикардия; у 7 — гипотония.

Функциональное состояние печени оценивалось по значениям показателей биохимических исследований крови, отражающих пигментную, жирополитидную, белковосинтезирующую, протромбинообразовательную и гепатобилисцинтиграфии, характеризующих поглотительно-выделительную функции.

Пигментная, белковосинтезирующая и жирополитидная функции печени изучались по содержанию в крови общего билирубина, его фракций, общего белка, альбуминов, альфа-, бета-, гаммаглобулинов, холестерина. Об изменениях в свертывающей системе крови судили по показателям протромбина и коагулограммы, о поражении печеночных клеток (синдром цитолиза) — по активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, щелочной фосфатазы и гамматранспептидазы.

При гепатобилисцинтиграфии определялись  $T_{max}$  — время максимального поглощения препарата в паренхиме печени и  $T_{1/2}$  — время выведения 50% радиофармпрепарата из гепатоцитов во внутрипеченочные желчные протоки. Для проведения исследования использовался препарат  $^{99m}Tc$ -HIDA.

Функциональные нарушения печени у больных в субкомпенсированной стадии печеночной недостаточности характеризовались повышением содержания общего билирубина ( $142,4 \pm 25,2$  мкмоль/л), преимущественно за счет прямой фракции ( $102,2 \pm 14,7$  мкмоль/л), активности аланиновой ( $17,8 \pm 3,2$  Е/л) и аспарагиновой ( $20,4 \pm 4,5$  Е/л) трансаминаз, диспротеинемией за счет снижения содержания альбуминов ( $53,4\% \pm 3,5$ ) и увеличения бета- ( $18,6\% \pm 1,2$ ), гаммаглобулинов ( $19,6\% \pm 0,5$ ), уменьшением альбумино-глобулинового коэффициента ( $1,1 \pm 0,1$ ), увеличением  $T_{max}$  ( $25,8 \pm 1,6$  мин.),  $T_{1/2}$  ( $48,0 \pm 1,7$  мин.); в декомпенсированной стадии печеночной недостаточности — повышением содержания общего билирубина ( $2523,1 \pm 36,3$  мкмоль/л), преимущественно за счет непрямой фракции ( $154,7 \pm 20,9$  мкмоль/л), активности аланиновой ( $58,7 \pm 4,1$  Е/л) и аспарагиновой ( $76,3 \pm 5,1$  Е/л) трансаминаз, гипопропротеинемией ( $60,1 \pm 1,8$  г/л), гипоальбуминемией ( $43,8\% \pm 3,0$ ), гипоальфа- ( $1,7\% \pm 0,1$ ), бета- ( $10,1\% \pm 1,1$ ), гипергаммаглобулинемией ( $24,7\% \pm 4,5$ ), уменьшением альбумино-глобулинового коэффициента ( $0,8 \pm 0,1$ ), гиперхолестеринемией ( $9,1 \pm 1,3$  ммоль/л), снижением протромбина ( $60,8\% \pm 2,3$ ), увеличением времени начала ( $5'36'' \pm 1'10''$ ), окончания ( $9'41'' \pm 0'60''$ ), продолжительности ( $4'05'' \pm 0'55''$ ) свертывания, АЧТВ ( $50,8 \pm 2,8$  сек.) и отсутствием накопления радиофармпрепарата в печени.

Субкомпенсированная стадия печеночной недостаточности установлена у 101, декомпенсированная — у 59 больных.

Структурные изменения в печени изучены у 44 больных в субкомпенсированной и у 28 — в декомпенсированной стадиях печеночной недостаточности.

Морфологические изменения в печени изучались световой и электронной микроскопией.

Печеночная ткань, полученная путем тонкоигольной чрескожной пункционной или операционной биопсий, для световой микроскопии окрашивалась гематоксилин-эозином и на жир, лейкоциты, соединительную ткань, гликоген. Фрагменты печеночной ткани для электронной микроскопии фиксировались четырехокисью осмия по Milling (1961) и заключались в смесь метакрилатов. Ультратонкие срезы получали на микротоме ЛКБ-4800 и изучали на отечественных электронных микроскопах.

При гистологических исследованиях печени больных в субкомпенсированной стадии печеночной недостаточности желчные капилляры встречались в отдельных полях зрения, цитоплазма некоторых гепатоцитов содержала глыбки билирубина. Дистрофические изменения гепатоцитов были представлены очаговой зернистой, мелко-, крупнокапельной жировой и белковой дистрофиями. Отмечались склеротические изменения в зоне портальных трактов с вовлечением внутридольковой стромы.

При электронной микроскопии определялись расширенные, заполненные осмиефильными бесструктурными массами, желчные капилляры, множественные включения пигмента в цитоплазме гепатоцитов, выявлялось укорочение, деформация, уменьшение количества микроворсинок и органелл на билиарном полюсе гепатоцита. Пластинчатый комплекс был развит слабо. Указанные изменения являлись специфическими проявлениями холестаза и цитотоксического воздействия желчи на печеночные клетки. Наряду с этим обнаруживались неспецифические проявления дистрофии: полиморфизм и уменьшение количества митохондрий, профилей шероховатой эндоплазматической сети, встречались липидные включения. Эти изменения являлись характерными для неспецифического реактивного гепатита. Следует подчеркнуть, что ультраструктурные изменения цитоплазмы гепатоцитов выявлялись даже в тех случаях, где на светооптическом уровне гепатоциты выглядели сохранными. Со стороны звездчатых структур ретикулоэндотелиоцитов, наряду со скоплением в их цитоплазме желчного пигмента, отмечались гипертрофия и гиперплазия, большое количество псевдоподий, лизосом и остаточных телец, хорошо развитая ШЭР. Перисинусоидальные пространства расширялись, в них обнаруживались эритроциты и гранулоциты.

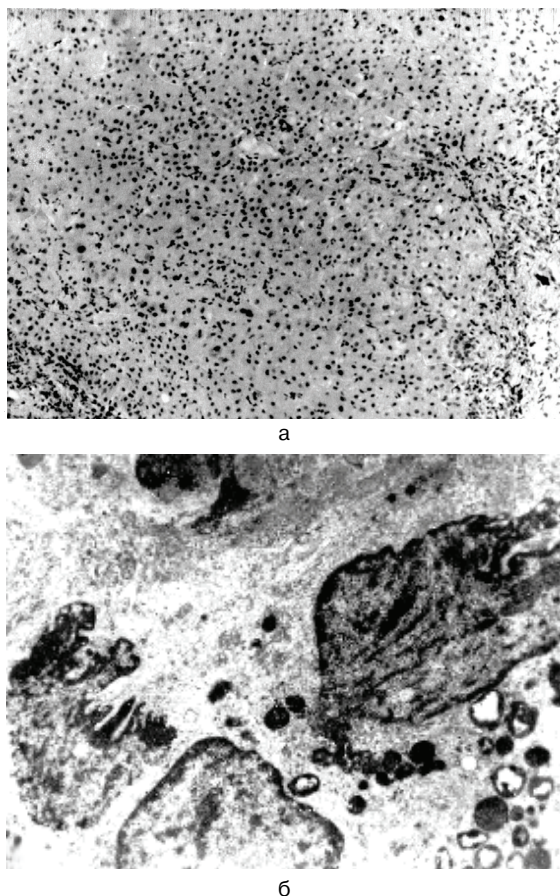
При гистологических исследованиях печени больных в декомпенсированной стадии печеночной недостаточности структура печеночных клеток большей частью была сохранена. Отмечалось характерное расширение желчных капилляров с разрывом стенок, образованием «озер желчи» и желчных инфарктов, представляющих собой поля некротизированных, пропитанных желчью гепатоцитов, окру-

женных нейтрофильными лейкоцитами и макрофагами, диффузное расположение желчного пигмента внутри многих гепатоцитов и купферовских клеток, а также почти полное отсутствие гликогенсодержащих клеток, вместо которых наблюдалось множество гепатоцитов с базофильной цитоплазмой. Выявлялись печеночные клетки с дистрофическими изменениями разной степени тяжести (зернистая, мелко-, крупнокапельная жировая и белковая дистрофии). Была видна неспецифическая клеточная пролиферация перипортального интерстиция. Портальные тракты были расширены за счет отека и перидуктального фиброза, густо инфильтрированы лимфоцитами и нейтрофильными лейкоцитами, расположенными перидуктально и обнаруживаемыми в стенке и просвете протоков, что свидетельствовало о присоединившемся холангите. Протоки были расширены, выстланы набухшим дистрофическим, нередко слущенным эпителием.

При электронной микроскопии выявлялись множественные расширенные, заполненные бесструктурными массами желчные каналы. Желчный пигмент заполнял цитоплазму гепатоцитов и купферовских клеток. В ряде случаев было заметно описанное Cossel лентовидное уплотнение цитоплазмы, непосредственно после расширенного желчного капилляра, что отражало сильную степень паралолии, свойственную механической желтухе. Отмечалось исчезновение ворсинок на билиарном и синусоидальном концах гепатоцита. Почти полностью исчезали пластинчатые комплексы, митохондрии, резко уменьшалось количество профилей шероховатой эндоплазматической сети. Встречались липидные включения и липофусцин. Ядра в таких гепатоцитах были неправильной формы, с изрезанными контурами, маргинацией хроматина, расширением пор. В ряде наблюдений выявлялись поля некротизированных гепатоцитов (рис. 1б). В купферовских клетках определялось большое количество пигмента. Отмечалась их гиперплазия, большое количество псевдоподий. В цитоплазме наблюдалось множество первичных лизосом и остаточных телец, уменьшалось количество ШЭР. Перисинусоидальные пространства выглядели резко расширенными. В них и между гепатоцитами появлялись коллагеновые фибриллы (рис. 1 а и б).

Проведенные исследования показали, что желтуха опухолевой этиологии,отягощающая клиническое течение рака головки поджелудочной железы, характеризуется изменениями, проявляющимися нарушениями пигментного, жирилипидного, белкового обменов, свертывающей системы крови и поглотительно-выделительной функции печени, грубыми воспалительно-дистрофическими и деструктивно-дегенеративными процессами в клеточных и стромальных структурах печени, более выраженными у больных в декомпенсированной стадии заболевания.

Для устранения обтурационного холестаза всем 160 больным проведены чрескожные чреспеченочные (100) и эндоскопические (60) эндобилиарные декомпрессивные вмешательства. Методы устранения обтурационного холестаза позволили у большинства больных добиться восстановления функциональных нарушений и структурных изменений в печени.



**Рис. 1.** Гистологическое и микроскопическое исследование ткани печени при желтухе опухолевой этиологии:

а) гистограмма печени при желтухе опухолевой этиологии. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 110$ ; б) электронная микроскопия печени при желтухе опухолевой этиологии.  $\times 7000$ . Ультраструктура гепатоцитов

На 4-е сутки после дренирования желчных протоков у больных в субкомпенсированной стадии печеночной недостаточности наблюдалось повышение общего билирубина, преимущественно за счет непрямой фракции, мочевины и активности ферментов цитолиза, снижение содержания общего белка, холестерина и протромбина, увеличение  $T_{max}$  и  $T_{1/2}$  при гепатобилисцинтиграфии, что объяснялось венозной гиперимией печени, усугублявшей ее дистрофические изменения. Постепенное восстановление нарушенных функциональных показателей отмечалось с 8—10 суток после декомпрессии.

Такая же тенденция нарастания функциональных нарушений отмечена и при декомпенсированной стадии печеночной недостаточности. Постепенное восстановление функции печени отмечено лишь с 16 суток после декомпрессии.

Восстановление функциональных нарушений печени у больных в субкомпенсированной стадии печеночной недостаточности наблюдалось на 12—16-е, в декомпенсированной — на 20—24-е сутки после устранения холестаза.

В субкомпенсированной стадии печеночной недостаточности восстановление функциональных нарушений печени установлено у всех больных.

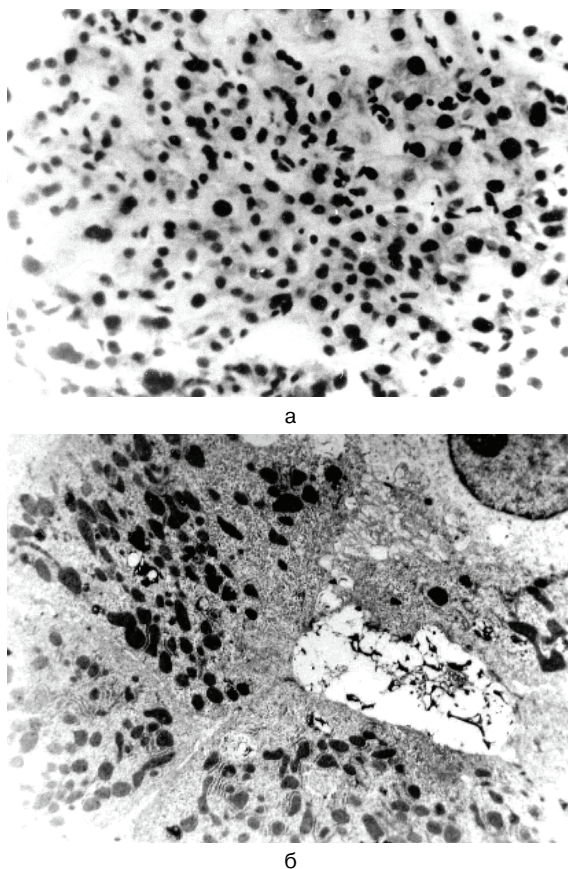
В декомпенсированной стадии печеночной недостаточности восстановление функциональных нарушений печени выявлено у 48 пациентов. У 11 больных, несмотря на устранение холестаза, восстановления функциональных нарушений печени не наблюдалось.

Динамика структурных изменений в печени у больных в субкомпенсированной стадии печеночной недостаточности изучена на 6,- 12-, 18-, 24-е сутки, в декомпенсированной — на 6, 12, 18, 24, 30, 36-е сутки после устранения холестаза.

Морфологические изменения в печени, выявленные на 6-е сутки после устранения холестаза у больных в субкомпенсированной и на 12-е — в декомпенсированной стадиях печеночной недостаточности, не отличались от исходных.

Регресс структурных изменений в печени у больных в субкомпенсированной стадии печеночной недостаточности впервые установлен на 12-е, в декомпенсированной — на 24-е сутки после дренирования желчных протоков.

Восстановление морфологических изменений в печени у больных в субкомпенсированной стадии печеночной недостаточности выявлено в биоптатах, полученных на 18—24-е, в декомпенсированной — на 30—36-е сутки после устранения холестаза (рис. 2 а, б).



**Рис. 2.** Гистологическое и микроскопическое исследование ткани печени после декомпрессии желчных протоков:

- а) Гистогамма печени. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 180$ .
- б) Восстановление структуры гепатоцитов после декомпрессии желчных протоков.
- б) Электронная микроскопия.  $\times 9000$ . Ультраструктура гепатоцитов

Таким образом, восстановление морфологических изменений в печени происходило в более поздние сроки, чем функциональных нарушений.

В субкомпенсированной стадии печеночной недостаточности восстановление структурных изменений в печени наблюдалось у всех больных.

В декомпенсированной стадии печеночной недостаточности восстановление структурных изменений в печени выявлено у 22 пациентов. У 6 больных, несмотря на устранение холестаза, восстановления структурных нарушений в печени не наблюдалось.

Изучение зависимости восстановления структурных изменений в печени от восстановления ее функциональных нарушений как в субкомпенсированной, так и в декомпенсированной стадиях печеночной недостаточности показало, что у всех больных восстановлению структурных изменений в печени предшествовало восстановление функциональных нарушений. В случаях невозможности восстановления функциональных нарушений печени восстановления структурных изменений не наблюдалось.

Применение чрескожных чреспеченочных эндобилиарных и эндоскопических декомпрессивных вмешательств позволяет ликвидировать холестаз, способствует восстановлению функциональных и структурных изменений в печени у большинства больных, позволяет определить сроки проведения комбинированного, лучевого и комплексного лечения рака головки поджелудочной железы, осложненного синдромом желтухи.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Арипов У.А., Мазаев Н.Н., Гришкевич Э.В. и др.* Механическая желтуха. — Ташкент, 1971. — 228 с.
- [2] *Капранов С.А.* Чрескожная чреспеченочная эндобилиарная диагностика и лечение механической желтухи: Дисс. докт. ... мед. наук. — М., 1993. — 299 с.
- [3] *Клембовский А.И.* Тонкие структурные изменения паренхимы печени при холецистите и механической желтухе. — В кн.: Диагностика заболеваний печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы / Под ред. В.В. Виноградова. — М., 1968. — 162 с.
- [4] *Козырев М.А.* Лечение острой печеночной недостаточности при механической желтухе // Хирургия. — 1990. — № 1. — С. 42—45.
- [5] *Лютфалиев Т.А.* Современная диагностика и принципы лечения панкреатобилиарного рака, осложненного синдромом желтухи: Дисс. докт. ... мед. наук. — М., 1998. — 294 с.
- [6] *Покрасен Н.М., Гаевская В.А., Колесников Е.Б.* Изменения белкового состава плазмы крови больных обтурационной желтухой при гемосорбции на активированных углях // Клиническая хирургия. — 1986. — № 9. — С. 12—15.
- [7] *Beazley R., Hadjis N., Benjamin I. et al.* Clinicopathological aspects of high bile duct cancer: Experience with resection and bypass surgical treatment // *Ann. Surg.* — 1984. — V. 199. — P. 623—636.
- [8] *Gundru S., Strodel W., Knol I. et al.* Efficacy of preoperative biliari tract decompression in patients with obstructive jaundice // *Arch. Surgery.* — 1984. — Vol. 119. — P. 703—708.
- [9] *Koyama K., Ito K., Fukaya H. et al.* Experimental and Clinical Studies of Renal Disturbance in Obstructive Jaundice // *Jap. J. Surg.* — 1981. — V. 11. — № 6. — P. 440—448.
- [10] *Moody F., Ridders L., Aldrete J.* Estimation of the Functional Reserve of Human Liver // *Ann. Surg.* — 1974. — V. 180. — № 4. — P. 592—597.

- [11] *O'Conner M.* Mechanical Biliary Obstruction. A Review of the Multisystemic Consequences of Obstructive Jaundice and Their Impact on Perioperative Morbidity and Mortality // *Amer. Surg.* — 1985. — V. 51. — № 5. — P. 245—251.

**THE TERMS OF RESTORATION OF FUNCTIONAL  
AND STRUCTURAL LIVER CHANGES IN JAUNDICE,  
CAUSED BY PANCREATIC HEAD CANCER**

**V.P. Khartchenko, T.A. Lutfaliev, M.A. Kunda,  
N.L. Chazova, A.M. Bershanskaya, N.A. Eltyshev,  
G.M. Zapiro, V.L. Barushnicov**

Chair of Oncology and Roentgenoradiology  
Peoples' Friendship University of Russia  
*Profsoyuznaya str., 86, Moscow, Russia, 117997*

The article presents the data on functional and structural liver changes in 160 patients with pancreatic head cancer, complicated by jaundice syndrome. The authors investigated the terms of recovery after various methods of liquidation of obturation cholestasis. Those terms define the main tactic approaches in combined, radiation and complex treatment of pancreatic head cancer.

**Key words:** structural liver impairment, cancer jaundice, cancer of the head of the pancreas, endobiliar decompression, terms of structural impairments recovery.