

**Конспект лекции для студентов 4 курса лечебного факультета по дисциплине
«Факультетская терапия» «Хронический панкреатит. Рак поджелудочной железы».**

Проф. Кривошеев А.Б.

Актуальность проблемы. Частота — 5-9% среди заболеваний органов пищеварения. Общемировая тенденция увеличения заболеваемости (в 2 раза за последние 30 лет). Распространенность в России среди взрослых за последние 10 лет увеличилась в 3 раза, среди подростков в 4 раза. Патология желчевыводящих путей является причиной ХП в 35-56% случаев. У 40% больных с ХП — синдром дуоденальной гипертензии.

Определение. Хронический панкреатит — длительное воспалительное заболевание поджелудочной железы, проявляющееся необратимыми морфологическими изменениями, которые вызывают боль и/или стойкое снижение функции.

Этиология

Современные представления об этиологии заболевания отражает классификация TIGAR-O, согласно которой выделяют следующие варианты ХП.

Токсический/метаболический (связанный со злоупотреблением алкоголем, табакокурением, гиперкальциемией, гиперпаратиреоидизмом, хронической почечной недостаточностью, действием медикаментов и токсинов)

Идиопатический

- раннее начало (боль);
- позднее начало (боль отсутствует у 50% пациентов, быстрое развитие кальцификации, экзо- и эндокринной недостаточности);
- тропический панкреатит (тропический кальцифицирующий, фиброкалькулезный панкреатический диабет)

Наследственный

- аутосомно-доминантный;
- катионический трипсиноген (мутации в кодонах 29 и 122);
- аутосомно-рецессивный;
- мутации CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator — *ген трансмембранного регулятора муковисцидоза*);
- мутации SPINK1 (serine protease inhibitor, Kazal type 1 — *панкреатический секреторный ингибитор трипсина*);
- мутации катионического трипсиногена (кодоны 16, 22, 23);
- α 1-антитрипсин

Аутоиммунный

- изолированный;
- ассоциированный с другими аутоиммунными заболеваниями

**ХП как следствие рецидивирующего
и тяжелого острого панкреатита**

- постнекротический (тяжелый острый панкреатит);
- рецидивирующий острый панкреатит;
- сосудистые заболевания/ишемический;
- лучевой

Обструктивный

- стеноз сфинктера Одди;

- обструкция протока, например, опухолью, периапулярными кистами двенадцатиперстной кишки (ДПК);
- посттравматические рубцы панкреатических протоков (осложнение эндоскопических процедур — папиллосфинктеротомии, экстракции конкрементов и т. д.);
- pancreas divisum

Классификация ХП

1. По этиологии:

- Билиарнозависимый
- Алкогольный
- Дисметаболический
- Инфекционный
- Лекарственный
- Аутоиммунный
- Идиопатический

2. По клиническим проявлениям:

- Болевой
- Диспепсический
- Сочетанный
- Латентный

3. По морфологическим признакам:

- Интерстиционально-отечный
- Паренхиматозный
- Фиброзно-склеротический
- Гиперпластический
- Кистозный

4. По характеру клинического течения:

- Редко рецидивирующий
- Часто рецидивирующий
- С постоянно присутствующей симптоматикой

5. Осложнения:

- Нарушения оттока желчи
- Портальная гипертензия (подпеченочная)
- Эндокринные нарушения:
 - панкреатогенный сахарный диабет
 - гипогликемические состояния и др.
- Воспалительные изменения — абсцесс, киста, парапанкреатит, «ферментативный» холецистит, пневмония, экссудативный плеврит, паранефрит и пр.

Клинические признаки

Боль в животе

Приступы боли могут рецидивировать (тип А: непродолжительные приступы в течение до 10 дней на фоне длительных безболевых периодов), иногда возможны постоянные боли (тип В: более тяжелые и продолжительные эпизоды с безболевыми периодами длительностью 1–2 мес, чаще наблюдаются при алкогольном ХП)

Недостаточность внешнесекреторной функции ПЖ

Определение клинической стадии ХП с оценкой прогноза [20]

Стадия	Признаки	Прогноз
I — доклиническая	Признаки ХП по данным лучевых методов диагностики	Неизвестен
II — начальных проявлений	Боль типа «А». Повторные приступы острого панкреатита. Снижение качества жизни. Длительность: 4–7 лет	↑ Риск панкреонекроза, осложнений острого панкреатита
III — персистирующая симптоматика	Боль типа «В». Эндокринная недостаточность	Трофологическая недостаточность
IV — атрофия ПЖ	Выраженная недостаточность ПЖ. Интенсивность боли снижается, отсутствуют эпизоды острого панкреатита	Сахарный диабет, трофологическая недостаточность. Повышен риск рака ПЖ

Диагностика

- Жалобы и анамнез
 - Физикальное обследование
 - Лабораторная диагностика
 - Инструментальная диагностика (УЗИ ОБП, МСКТ ОБП, ЭУЗИ, МРПХГ)
- Изменения ПЖ при ХП по данным лучевых методов диагностики

Показатель	Изменения
Размер органа	Обычно увеличение части или всего органа, редко — уменьшение размеров ПЖ
Плотность ткани	Как правило, повышена, носит неомогенный характер, обычно с кистами или кальцификацией
Контуры	Неровный
Проток железы	Расширенный (диагностика с помощью КТ возможна, если диаметр протока > 5 мм)
Желчные протоки	Расширены при увеличении головки ПЖ
Двенадцатиперстная кишка	Сдавлена при увеличении головки ПЖ
Селезеночная вена	Иногда тромбирована, в ряде случаев с увеличением селезенки
Другие признаки	Утолщение брюшины и почечной фасции вблизи ПЖ. Атрофия ретроперитонеальной жировой клетчатки

Лечение

Модификация образа жизни (полный отказ от алкоголя, диетотерапия)

Медикаментозное лечение

Купирование боли в животе (ненаркотические анальгетики, октреотид, микросферы панкреатина).

Заместительная ферментная терапия

Ингибиторы протонной помпы

Рак поджелудочной железы

Актуальность проблемы и распространенность заболевания

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных и трудноизлечимых онкологических заболеваний. Вместе с тем, пятилетняя выживаемость после резекции ПЖ по поводу рака, как правило, составляет 5–8%.

РПЖ занимает в развитых странах 4–5 место среди причин смерти от онкологических заболеваний, причем на него приходится около 10 % всех опухолей пищеварительной системы. Мужчины заболевают в 1,5 раза чаще, чем женщины, пик заболеваемости

приходится на возраст 60–70 лет. В США каждый год выявляются 11 новых заболеваний на 100 тыс населения, в Англии и Японии – 16, в Италии и Швеции –

18. В России заболеваемость РПЖ составляет 8,6, в Москве – 11,4, а в Санкт-Петербурге в 2001 г. – 14,8 на 100 тыс. жителей.

Этиология и патогенез

РПЖ чаще встречается среди городских жителей, употребляющих большое количество мяса и жиров. Курение способствует канцерогенезу вообще и РПЖ в частности (у курильщиков он регистрируется в 2–2,5 раза чаще, чем у некурящих). Предполагается, что канцерогены, содержащиеся в табаке, могут при определенных условиях с желчью попадать в панкреатический проток, провоцируя сначала воспаление и затем возникновение опухоли. Считается, что потребление больших количеств (более 3 чашек в день) кофе повышает риск заболевания, но истинные причинно-следственные связи остаются в данном случае неясными.

Патологическая анатомия

Опухоль ПЖ чаще представляет собой аденокарциному, растущую из эпителия протоков. Рак головки ПЖ встречается примерно в 75 % случаев (почти у четверти этих больных опухоль локализуется в крючковидном отростке), тела и хвоста – в 25 %.

В зависимости от первичной локализации опухоли может происходить ее инвазия в различные соседние органы и ткани:

- 1) при локализации опухоли в головке – в холедох, ДПК, воротную вену, чревный ствол и его ветви, брыжейку поперечной ободочной кишки;
- 2) при локализации в теле и хвосте – в воротную и селезеночную вены, общую печеночную и селезеночную артерии, чревный ствол, аорту, желудок, брыжейку и/или стенку поперечной ободочной кишки.

Классификация рака поджелудочной железы

При анализе большого клинического (более 700 больных РПЖ) нами было установлено, что рак крючковидного отростка (КО) ПЖ, как правило, относимый к опухолям головки ПЖ, имеет некоторые клинические отличия и особенности хирургического лечения, о которых подробнее говорится в соответствующем разделе пособия. Это послужило основанием для выделения еще одной локализации РПЖ – рака КО, в дополнение к раку головки, тела и хвоста.

Гистологически выделяют аденокарциному, плоскоклеточный рак, цистаденокарциному, ацинарный рак, недифференцированный (анapластический) рак. Считается, что у каждого десятого больного РПЖ развивается мультицентрично. Распространенность опухолевого процесса оценивается по системе TNM.

Классификация TNM Международного противоракового союза (2010 г., седьмое издание) Т – первичная опухоль.

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – первичная опухоль не определяется.

Tis – преинвазивная карцинома (*Carcinoma in situ*).

T1 – опухоль ограничена ПЖ, до 2 см в наибольшем измерении.

T2 – опухоль ограничена ПЖ более 2 см в наибольшем измерении.

T3 – опухоль распространяется за пределы ПЖ, но не вовлекает чревную или верхнюю брыжеечную артерию.

T4 – опухоль распространяется на чревную или верхнюю брыжеечную артерию.

N – регионарные лимфатические узлы.

NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – регионарные лимфатические узлы поражены метастазами.

M – Отдаленные метастазы.

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
IIB	T1–3	N1	M0
Стадия III	T4	Любая N	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

Клиническая картина и данные объективного исследования

Плохие результаты лечения РПЖ связаны, прежде всего, с поздней его диагностикой. Клиническая картина заболевания чаще всего развивается постепенно. Средняя длительность клинических проявлений до установления диагноза составляет 2–4 мес. К основным начальным (в дожелтушной фазе заболевания при раке головки ПЖ), хотя и далеко не ранним проявлениям рака ПЖ относят дискомфорт в верхней части живота в виде чувства тяжести и переполнения желудка, особенно после еды, а также боли, потерю массы тела, снижение аппетита и тошноту. Неспецифичность этих симптомов часто является причиной поздней диагностики заболевания. К классическим, хотя обычно и более поздним симптомам РПЖ, относятся желтуха, потеря массы тела и боль в животе.

Определение уровня опухолевых маркеров Предложено применение в качестве скрининг-теста РПЖ определение уровня опухолевых маркеров (ОМ). Наибольший интерес из них представляют углеводные антигены СА 19-9, СА 50, СА 72-4, Са 125, СА 242, САМ 17-1 канцерэмбриональный антиген (СЕА); ферменты: ГТ-11, эластаза. Достаточно информативным и хорошо изученным является ОМ СА 19-9. Считается, что при РПЖ этот маркер является не только диагностически значимым, но и с его помощью можно более точно определить стадию рака, оценить эффективность хирургического и химиолучевого

лечения, а степень снижения уровня СА 19-9 после резекции ПЖ по поводу рака является прогностическим фактором, и в этих случаях маркер может быть использован для динамического наблюдения за больными. Диагностическая чувствительность СА 19-9 при раке ПЖ составляет 73–95 %, специфичность – 63–78 %, эффективность – 76–97 % [1] .

Задачей предоперационной диагностики является не только установление диагноза РПЖ, но и определение стадии заболевания, так как от этого будет зависеть лечебная тактика.

Необходимо различать неинвазивные (УЗИ, ФГС, КТ, релаксационная дуоденография, магнитно-резонансная томография (МРТ), магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), позитронная эмиссионная томография, эндоультрасонография) и инвазивные методы диагностики РПЖ периампулярной области (лапароскопия, ретроградная холангиопанкреатография, чрескожная чреспеченочная холангиография, тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем УЗИ или КТ, ангиография). Исследования проводятся по принципу «от простого к сложному», причем не следует применять инвазивные методы, если диагноз можно поставить, выполнив доступные неинвазивные и малоинвазивные исследования.

Лечение

Операция является основным методом лечения РПЖ.

Комбинированное и комплексное лечение

Как ясно из изложенного, результаты хирургического лечения рака ПЖ нельзя считать удовлетворительными. Это заставляет искать дополнительные методы лечения. К ним относят химиотерапию и лучевую терапию. Основным химиопрепаратом, используемым для лечения рака ПЖ, является 5-фторурацил, его также применяют в сочетании с лейковорином (производным фолиевой кислоты). В последнее время препаратом выбора является гемцитабин (гемзар). Регионарное введение химиопрепаратов при раке головки ПЖ путем селективной катетеризации под контролем рентгенотелевидения или же во время операции по некоторым данным увеличивает терапевтический эффект и позволяет уменьшить дозу химиопрепарата, вводимого системно.

Лучевую терапию при РПЖ используют в течение последних двух десятилетий. При этом суммарная очаговая доза составляет 50–60 Грей