

Глава 16

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- 16.1 Клиническая анатомия и функция поджелудочной железы
- 16.2 Заболеваемость раком поджелудочной железы
- 16.3 Этиология рака поджелудочной железы
- 16.4 Предраковые заболевания поджелудочной железы, тактика их ведения и лечение
- 16.5 Патологическая анатомия рака поджелудочной железы
- 16.6 Клиническая классификация стадий распространения рака поджелудочной железы
- 16.7 Клиническая картина рака поджелудочной железы
- 16.8 Диагностика рака поджелудочной железы
- 16.9 Дифференциальная диагностика рака поджелудочной железы
- 16.10 Лечение рака поджелудочной железы
- 16.11 Непосредственные и отдаленные результаты лечения рака поджелудочной железы
- 16.12 Использованная литература – 46 источников
- 16.13 Иллюстрационный материал – 11 рисунков

16.1 Клиническая анатомия и функция поджелудочной железы

Поджелудочная железа (pancreas) – продолговатый по форме орган, длина которого колеблется в пределах от 10 до 23 см, шириной в области головки – 3-4 см, в средней части – 5-6 см, а толщина достигает 2-3 см. Средний вес железы составляет 70-80 г. Она располагается в надчревной области и лежит непосредственно кпереди от позвоночника и позади желудка, тянется от двенадцатиперстной кишки до ворот селезёнки, уходя в левое подреберье. По отношению к скелету, она проецируется приблизительно на уровне I – II поясничных позвонков.

В поджелудочной железе различают **головку** – расширенную часть, лежащую справа от позвоночника и правого края верхней брыжеечной вены; **тело** и **хвост**. Узкий участок между телом и головкой называется перешейком. Позади головки железы находится нижняя полая вена, панкреатическая часть общего желчного протока, внутренний полюс правой почки и почечные сосуды, часть воротной вены, солнечное сплетение, от нижней части головки отходит крючковидный отросток. Нижняя полая вена прикрыта железой на протяжении приблизительно 5-6 см. Общий желчный проток на протяжении 3-5 см проходит позади головки железы. Сдавление или прорастание опухолью общего желчного протока и солнечного сплетения ведёт к возникновению механической желтухи и сильных болей опоясывающего характера. Головка железы и крючковидный отросток лежат в кольце двенадцатиперстной кишки на уровне II-го поясничного позвонка. Позади тела и хвоста поджелудочной железы лежит брюшная аорта, селезеночная артерия. Топографо-анатомическое расположение поджелудочной железы хирургически неблагоприятно в силу того обстоятельства, что железа находится в тесном контакте с жизненно важными органами и структурными образованиями.

Поджелудочная железа покрыта тонкой соединительно-тканной слабо выраженной капсулой, от которой внутрь отходят перегородки, делящие ткань железы на дольки. Дольки состоят из железистой ткани и системы выводных протоков. Эти обстоятельства значительно усложняют наложение швов на “рыхлую” и “сочную” паренхиму железы и часто приводят к прорезыванию нитей, что может завершиться несостоятельностью панкреатодигестивных анастомозов. Вирсунгов проток располагается на протяжении поджелудочной железы от хвоста до задней поверхности двенадцатиперстной кишки и открывается в ампуле большого дуоденального (фатерова) сосочка или самостоятельно на слизистой оболочке нисходящей части двенадцатиперстной кишки ниже устья общего желчного протока. Санторинев проток ответвляется от Вирсунгова в области шейки железы, затем проходит отдельно ближе кпереди и впадает в двенадцатиперстную кишку на 2 см выше места впадения Вирсунгова протока дополнительным соском.

Поджелудочная железа состоит из двух функциональных частей: экзокринной и эндокринной.

Экзокринную или внешнесекреторную функцию осуществляют ацинарные панкреатиты, составляющие основную массу органа. Они секретируют весь набор пищеварительных ферментов, участвующих в расщеплении белков, углеводов, жиров: протеазы (трипсиноген, химотрипсиноген), проэластазу, амилазу, мальтазу, липазу, нуклеазу, эстеразу и др., а также бикарбонатов, нейтрализующих соляную кислоту и поддерживающих щелочную среду в двенадцатиперстной кишке (рН 7,8-8,4).

Протеазы (трипсиноген, химотрипсиноген) вырабатываются ацинарными панкреатитами в неактивном виде. Попад в 12-перстную кишку, под влиянием ее фермента энтерокиназы трипсиноген превращается в трипсин. Этот активированный фермент, помимо того, что он гидролизует белки, вызывает активацию остальных протеаз панкреатического сока. Так, синтезированный панкреатитами неактивный химотрипсиноген, под действием трипсина превращается в активный фермент химотрипсин.

Трипсин и химотрипсин расщепляют преимущественно внутренние пептидные связи белков. Действуют эти ферменты и на высокомолекулярные полипептиды. В результате образуются низкомолекулярные пептиды и аминокислоты.

Амилаза, липаза, нуклеаза секретируются поджелудочной железой в активном состоянии и участвуют в расщеплении углеводов и жиров. Так, амилаза и мальтаза расщепляют полисахариды до олиго-, ди- и моносахаридов и жирных кислот. Гидролиз жиров липазой усиливается в присутствии желчи (солей желчных кислот) и ионов Ca^{2+} .

Поджелудочная железа человека за сутки выделяют 1,5-2,0 л сока, который выделяется в 12-перстную кишку через единый с общим желчным протоком сфинктер. Интенсивное выделение сока начинается через 2-3 минуты после приема пищи и продолжается в течение 4-6 часов, в дальнейшем (если нет следующего приема) интенсивность секреции снижается. Количество сока и его состав зависят от вида пищи. При углеводной пище в наибольшей мере повышается секреция амилазы, при белковой пище – трипсиногена и химотрипсиногена, а прием жирной пищи вызывает секрецию сока с более высокой его липолитической активностью.

Эндокринную или внутри секреторную функцию железы осуществляют особые группы клеток – белые отростчатые эпидермоциты, впервые открытые в 1869 году Лангергансом, которые продуцируют гормоны. Эти клетки в поджелудочной железе сконцентрированы в виде островков. Таких островков у взрослого человека насчитывается от 170 тысяч до 2 миллионов, но их общая масса не превышает 1,5% от массы всей железы. Среди клеток островков имеются 4 различных типа клеток, которые секретируют различные гормоны: альфа, бета, дельта и РР клетки, среди которых больше всего бета клеток (75-80%). Альфа клетки (А) вырабатывают глюкагон, бета-клетки (В) – инсулин, дельта клетки (Д) – соматостатин, РР-клетки – панкреатический полипептид. В панкреатической железе помимо указанных гормонов секретируются серотонин, гастрин.

Инсулин. Основная функция инсулина – регуляция уровня глюкозы в крови, предотвращение чрезмерного его повышения, т.е. гипергликемии. Инсулин состоит из 51 аминокислотного остатка, которые способствуют транспорту глюкозы внутрь клетки, способствуя ее утилизации путем фосфорилирования и окисления с образованием гликогена.

Принято считать, что нормальное содержание глюкозы в крови варьирует от 3,9 до 6,7 ммоль/л (в среднем 5,5 ммоль/л). Если концентрация глюкозы в крови становится выше 8-9 ммоль/л, то возникает сахарный диабет, который бывает связанный с недостаточной продукцией инсулина бета-клетками. Если продукция инсулина бета клетками повышена, например, при инсуломе или при избыточном поступлении в организм инсулина-лекарства, то уровень глюкозы в крови может стать ниже 2,2 ммоль/л, что расценивается как гипогликемия; в этом случае часто развивается гипогликемическая кома. При сахарном диабете углеводы не могут использоваться для нужд энергетики печенью, скелетными мышцами.

Глюкагон. Его молекула состоит из 29 аминокислотных остатков. Фармакологические эффекты глюкагона во многом идентичны эффектам адреналина: под его влиянием активируется гликогенолиз, липолиз и глюконеогенез. Известно, что в гепатоцитах под влиянием глюкагона повышается активность аденилатциклазы, протеинкиназы, в результате чего повышается расщепление гликогена и, тем самым, возрастает уровень глюкозы в крови.

Соматостатин снижает выделение гастрина, панкреозимина, ингибирует процессы всасывания в кишечнике, тормозит активность желчного пузыря, предотвращает чрезмерную продукцию гормонов, регулирующих функции желудочно-кишечного тракта. Следует отметить, что секреция поджелудочной железы усиливается инсулином, гастрином, а тормозят выделение поджелудочного сока гликоген, соматостатин.

Кровоснабжение. Кровоснабжение головки поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки осуществляется, в основном, за счет четырех ветвей поджелудочно-двенадцатиперстной артерии, отходящей от общей печеночной артерии; тело и хвост за счет ветвей, отходящих от селезеночной и верхней брыжеечной артерий. Вены сопровождают одноименные артерии.

Лимфоотток. Внутриорганные лимфатические сосуды железы слагаются из большого количества лимфатических капилляров паренхимы долек. Внеорганные лимфатические сосуды берут начало в коллекторах передней и задней поверхностей железы и сливаются в регионарные лимфатические узлы. Зоны оттока лимфы железы соответствуют зонам венозного оттока от этого органа. Лимфа от передней и задней поверхности головки поджелудочной железы оттекает в привратниково-поджелудочные лимфоузлы, от тела и хвоста – в поджелудочно-селезеночные лимфоузлы, располагающиеся по ходу селезеночных сосудов. В последующем лимфа оттекает в область чревных, верхнебрыжеечных сосудов, включая парааортальные лимфатические узлы. Пути лимфогенного метастазирования рака головки поджелудочной железы являются лимфатические коллекторы в печеночно-двенадцатиперстной связке и вдоль общей печеночной артерии, ворот печени, а тела и хвоста – в лимфатические узлы, расположенные вдоль селезеночной артерии до ворот селезенки, в узлы у корня чревного ствола.

Иннервация поджелудочной железы осуществляется за счет солнечного сплетения и ветвями блуждающих нервов. Сдавление или прорастание солнечного сплетения опухолью поджелудочной железы вызывает интенсивную боль, поэтому больной находит вынужденное положение “на четвереньках” или наклонившись вперед, прижимая обе голени к животу, тем самым уменьшая давление на солнечное сплетение. Секреция поджелудочной железы стимулируется, в основном, блуждающим нервом, гормонами антрального отдела желудка (гастрин). Раздражение блуждающего нерва вызывает усиление секреции панкреатических ферментов ацинарной тканью.

16.2 Заболеваемость раком поджелудочной железы

Среди злокачественных новообразований рак поджелудочной железы занимает 13-е место в мире. Ежегодно в мире регистрируется более 200 тыс. новых случаев. В 2000 году в мире диагноз рака поджелудочной железы установлен у 216368 больных, умерло 213462 больных. Вызывает большую тревогу высокий уровень заболеваемости раком поджелудочной железы практически во всех индустриально развитых странах.

Среди 45 стран мира в 2000 году *наибольший* уровень заболеваемости по мировому стандарту наблюдался в США ($21,1\text{‰}$), Чехии ($17,9\text{‰}$), Польше ($16,8\text{‰}$), Латвии ($16,8\text{‰}$), Эстонии ($16,4\text{‰}$), Японии ($15,3\text{‰}$), *низкий* – в Уганде ($2,1\text{‰}$), Вьетнаме ($2,8\text{‰}$), Мали ($3,2\text{‰}$), Индии ($4,1\text{‰}$). В том же году среди ряда республик СНГ, в частности, в России, Белоруссии, Армении, Кыргызстане, Казахстане показатели заболеваемости колебались в пределах $3,8\text{--}6,5\text{‰}$.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Казахстане на протяжении последних 15 лет (1990–2005 гг.) доля рака поджелудочной железы составила соответственно $5,7\%$ и $6,3\%$ и он стабильно занимает 9-ое ранговое место. В 2005 году заболеваемость в Республике Казахстан составила $6,1\text{‰}$.

Наибольший уровень заболеваемости отмечен в Павлодарской – $10,9\text{‰}$, Акмолинской ($10,2\text{‰}$), Восточно-Казахстанской ($8,1\text{‰}$), Карагандинской ($7,4\text{‰}$), *наименьший* – в Южно-Казахстанской ($3,2\text{‰}$), Алматинской ($3,0\text{‰}$), Жамбылской ($5,3\text{‰}$), Актюбинской ($5,1\text{‰}$) областях.

Возрастно-половые особенности. Рак поджелудочной железы редко возникает в возрасте до 30 лет, а в последующем частота его прогрессивно возрастает, достигая максимума к 70–80 годам. Риск развития его повышен в возрасте 60–70 лет, хотя и не редки случаи заболевания в возрасте 40–60 лет. В большинстве стран мира у мужчин рак поджелудочной железы встречается чаще в 1,5–2 раза, чем у женщин. Так, в Словакии заболеваемость среди мужчин составляет $10,7\text{‰}$, а у женщин – $5,4\text{‰}$, Польше – соответственно $10,6$ и $6,2\text{‰}$, США – $11,8$ и $9,3\text{‰}$, в России – $8,8$ и $4,6\text{‰}$, Казахстане – $7,2$ и $4,8\text{‰}$.

16.3 Этиология рака поджелудочной железы

Справедливо считают В.А.Кубышкин, В.А.Вишневецкий (2003), что в настоящее время невозможно серьезно обсуждать вопросы этиологии рака поджелудочной железы, так как наши знания в этой области остаются все еще в большей степени гипотетическими. Однако целый ряд статистически доказанных, целый ряд предрасполагающих факторов в развитии этого заболевания заслуживает внимания. Среди таких предрасполагающих факторов приоритетную роль отводят следующим:

1. Курение табака. Табак и его дым не имеет органной тропности и оказывает разностороннее воздействие. Присутствующие в табаке специфические нитрозоамины, содержащие компоненты, вызывают экспериментальный рак у животных в двух органах – легких и поджелудочной железе (Rivenson A. et al., 1988). Канцерогенные метаболиты табака попадают в панкреатический сок, увеличивают концентрацию липидов, вызывая гиперпластические процессы в протоках железы. Еще более демонстративен другой показатель. Исследование на протяжении 40 лет, проведенное среди 34 тысяч английских врачей, которые выкуривали 25 и более сигарет в день, доказало риск заболевания раком поджелудочной железы, в три раза превышающий его у некурящих лиц (Doll R. et al., 1994).

2. Характер питания. Повышенную частоту рака поджелудочной железы в развитых странах связывают с особенностями питания, в частности, избыточным потреблением яиц, животного протеина и сахара (Armstrong B., Doll R., 1975). Среди регулярно употребляющих алкоголь рак в 2 раза больше, чем непьющих (К.Иши с соавт., 1988). Установлена обратная корреляция частоты развития этого заболевания

с достаточным или избыточным потреблением аскорбиновой кислоты, ретиноидов и клетчатки (Howe G.R., Burch J.D., 1996).

3. Хронический часто рецидивирующий панкреатит. Предполагают, что свойственные хроническому панкреатиту сужение протоков и застой секрета, способствуют продолжительному воздействию канцерогенов на эпителий протоков, в результате чего происходит атипичная протоковая гиперплазия и протоковая дисплазия. Известно, что дисплазия имеет высокий потенциал малигнизации.

4. Сахарный диабет. Риск заболеть раком поджелудочной железы у лиц, страдающих сахарным диабетом, увеличивается в два, а по некоторым данным в 7 раз и более. J.Фраумени (1995) отмечает, что у 15% больных раком поджелудочной железы обнаруживают сопутствующий диабет. У больных диабетом почти всегда находят гиперплазию эпителия протоков железы.

5. Болезни желчного пузыря. Выявлена прямая корреляция между частотой холестериновых камней желчного пузыря и раком головки поджелудочной железы. Кроме того, отмечено, что после холецистэктомии рак поджелудочной железы возникает чаще. На этом основании выдвинута гипотеза о том, что одним из способствующих факторов возникновения рака является содержащиеся в желчи и попадающие в панкреатический проток вторичные желчные кислоты. По мнению А.А.Шайн (2000), вторичные желчные кислоты являются причинами повышенной частоты рака головки по сравнению с раком тела и хвоста поджелудочной железы.

6. Половые гормоны. Greenway B. et. al., (1981), в клетках рака поджелудочной железы обнаружили рецепторы эстрогенов, андрогенов и прогестинных, причем рецепторы андрогенов в большинстве исследованных опухолей. Выяснилось, что половые гормоны оказывают влияние на метаболические процессы в эпителии протоков железы и на этом основании высказано предположение о возможной роли гормонов в возникновении рака. В подтверждении этого, авторы ссылаются на повышенную заболеваемость раком поджелудочной железы у мужчин, чем у женщин. Тем не менее твердо утверждать, что гормоны имеют значение в возникновении рака поджелудочной железы преждевременно (А.А.Шайн, 2000).

7. Генетические нарушения. Хотя большинство случаев рака поджелудочной железы возникает на спорадической основе, в последние десятилетия настойчиво утверждается наследственно-генетическая теория развития рака поджелудочной железы. В пользу ее имеются многочисленные данные о кратном повышении риска этого заболевания у лиц, имевших его у родственников. Согласно обследованию 179 пациентов с раком поджелудочной железы в Канаде Ghadirian P. et. al., (1991) сообщили, что у 7,8% из них имелось такое заболевание у прямых родственников.

Прогресс молекулярной биологии позволил более уверенно утверждать генетические механизмы развития рака поджелудочной железы. При раке поджелудочной железы в соке железы и стуле в 80-90% случаях находят мутации онкогена K-ras и в 70-80% случаях супрессорные гены P-53 и P-16 (Almoguera C. et. al., 1988). Известно, что ген K-ras – кодирует белки, контролирующие рост клеток. Мутация этого гена приводит к нарушению его функции и ускорению роста и размножения клеток. Супрессорные гены P-53 и P-16 – тормозят прохождение клетки через клеточный цикл. Мутация этих генов снимает контролирующее влияние на клеточный цикл. По предположению, мутация вышеуказанных генов приводит к генетическим нарушениям на молекулярном уровне и способствует к неконтролируемой пролиферации клеток эпителия протоков и возникновению рака поджелудочной железы (Bartsch et. al., 1995, Hruban R.H., 1998).

16.4 Предраковые заболевания поджелудочной железы, тактика их ведения и лечение

К предраковым заболеваниям поджелудочной железы относятся хронический панкреатит, доброкачественные опухоли, кисты.

1. Хронический панкреатит. В результате длительно протекающего воспалительного процесса с явлениями аутолиза (самопереваривания) и дегенеративных процессов происходит склерозирование и развитие соединительной ткани как в самой ткани поджелудочной железы, так и в его протоках, приводящие к затруднению отток секретов железы. В усугублении процесса большую роль играет злоупотребление алкоголем. Клиническая картина проявляется следующими признаками:

1. Боль, главным образом, из-за растяжения протоков железы повышенным давлением. Чаще постоянная, усиливается после приема пищи, особенно той, которая увеличивает секрецию поджелудочной железы (жиры, жареные блюда, алкоголь). Локализация – верхняя часть живота. Боли склонны к опоясыванию и иррадиации вверх.

2. Диспептические проявления в виде урчания, вздутия кишечника, неустойчивого стула, чаще поносы, тошноты и иногда рвоты. Они обусловлены расстройством пищеварения в силу нарушения внешнесекреторной деятельности железы.

3. Снижение массы тела и астенизация, как следствие дефицита белка, микроэлементов.

4. При нарушении внутрисекреторной деятельности железы появляются признаки сахарного диабета.

Установлению диагноза помогают:

- Клинические проявления;
- Результаты непосредственного обследования больного;
- Обложенность языка;
- Наличие “рубиновых капелек” на коже груди, живота;
- Болезненность проекции поджелудочной железы;
- Наличие следующих симптомов: *френикус-симптом* слева, *Воскресенского* – исчезновение пульсации брюшной аорты, *Грота*-атрофия подкожно-жировой клетчатки передней брюшной стенки слева от пупка, *Грюнвальда* – экхимозы и петехии вокруг пупка и в ягодичных областях, как следствие поражения периферических сосудов; *Кача* – нарушение мышечной защиты, выявленное при пальпации;

• Лабораторно-технические данные:

А) повышение активности дастазы в моче и амилазы в крови;

Б) наличие на капрограмме – стеатореи (нейтрального жира), креатореи (непереваренные мышечные волокна), амилорея (наличие зерен крахмала);

В) рентгенологически – могут быть явления обызвествления поджелудочной железы, неоднородность стриктуры;

Г) УЗИ позволяет с большей точностью выявлять размеры, форму железы, различные изменения в тканях, а также состояние вирсунгова протока.

Лечение хронического панкреатита:

- В целях улучшения оттока секрета железы применяется спазмолитики;
- При выраженной клинической картине – голод на 2-4 дня с последующим назначением диеты – стол № 5П;

- Антиферментная терапия – контрикал или трасилол по 10-25 тыс. ед. на протяжении 10-12 дней;
- Антибактериальная терапия;
- Заместительная терапия пищеварительными ферментами, главным образом, такими, которые содержат трипсин и липазу (панкреатин по 0,5-1,0 раза в день, фестал 1-2 драже 3-4 раза в день, панзинорм, мезим форте и т.д.);
- Физиотерапия (электрофорез, магнитотерапия) без тепловых процедур, ибо они усиливают аутолиз.

2. Доброкачественные опухоли поджелудочной железы возникают из эпителиальной, соединительной, сосудистой ткани, а также из эндокринной части железы (инсулома, гастринома, глюкагонома, соматостатиннома). Эпителиальные опухоли возникают из эпителия слизистой оболочки выводных протоков. Они имеют вид извилистых папилломатозных разрастаний, которые по мере роста могут нарушить нормальное поступление секрета железы в кишечник. Опухоли из эпителия железистых элементов поджелудочной железы представляют собой различной величины одно- или многокамерные кисты, заполненные светлой серозной жидкостью, содержащие муцин. Выраженная гиперсекреция лежит в основе характерного эндоскопического признака: вытекание слизи из Фатерова соска при гастродуоденоскопии.

Соединительно-тканые опухоли (фибромы, липомы) встречаются очень редко, равно как опухоли из сосудистой ткани (гемангиомы и лимфангиомы).

Кистозные опухоли растут экспансивно, достигают больших размеров, сдавливая и смещая при этом окружающие органы (желудок, поперечно-ободочную кишку). Преимущественной локализацией являются тело и хвост железы.

Гормонопродуцирующие опухоли АРУД – системы в 80-90% случаев являются солитарными и хорошо отграниченными. Они исходят из гормонопродуцирующих элементов железы и в основном (70-75%) представлены опухолью из бета – клеток инсуломой, которая характеризуется повышенной продукцией гормона инсулина, вызывающая гипогликемическое состояние. Гастринома, развивающаяся из альфа-клеток, проявляется синдромом Золлингера-Эллисона (гиперсекреция соляной кислоты, пептические рецидивирующие язвы желудка, диарея в результате повышенной продукции гастрина). Среди гормонопродуцирующих опухолей ее удельный вес 20-25%.

Доброкачественные опухоли поджелудочной железы характеризуется медленным ростом, длительное время клинически себя не проявляют. Внутрипротоковые папилломы, аденомы, развивающиеся в вирсунговом протоке, вызывают медленно прогрессирующие боли в эпигастральной области со склонностью к опоясыванию, похудание, кишечные расстройства с наличием в кале нейтрального жира, мышечных волокон, зерен крахмала, вторичный сахарный диабет. Опухоли, расположенные вдали от выводных протоков, в толще железы при маленьких размерах не сопровождаются клиническими проявлениями, поэтому прижизненная диагностика крайне трудна, они обнаруживаются только во время аутопсии.

При инсуломе и при голодании часто наблюдается гипогликемическая кома, из которой быстро выводится внутривенным введением 40% раствора глюкозы или приемом сахара. Ретенционные кисты поджелудочной железы диагностируется обычно поздно из-за скудности клинической картины.

Доброкачественные опухоли в 10-15% случаях могут трансформироваться в рак, поэтому они подлежат оперативному лечению.

Группа повышенного риска по раку поджелудочной железы и тактика их ведения

К группе повышенного риска для возникновения рака поджелудочной железы относятся люди:

- Страдающие предраковыми заболеваниями;
- Постоянно употребляющие в обильном количестве продукты с высоким содержанием жиров животного происхождения и яиц;
- Интенсивно курящие и регулярно употребляющие крепкие спиртные напитки;
- Страдающие сахарным диабетом, сопровождаемый алиментарным ожирением, а также хроническими заболеваниями желчных путей и пузыря;

Больных с предраковыми заболеваниями поджелудочной железы выявляют среди лиц, перенесших острый панкреатит, страдающих сахарным диабетом, хроническим алкоголизмом и наркоманией, скрининг методом с применением УЗИ и ставят их на диспансерный учет по I "б" клинической группе проводят им по показаниям консервативное или оперативное лечения вплоть до полного выздоровления.

Первичную профилактику рака поджелудочной железы можно рассчитывать при отказе от курения, злоупотребления алкоголем и использовании рациональной диеты с включением значительного количества овощей и фруктов и ограничения жиров животного происхождения. Это особенно важно учитывать больным с хроническим панкреатитом и сахарным диабетом.

16.5 Патологическая анатомия рака поджелудочной железы

Локализация. Рак поджелудочной железы может иметь самую различную локализацию – диффузно поражать всю железу, головку, тело или же хвост. Чаще всего поражает головку (60-70%), значительно реже тело (20-30%), и хвост (5-10%) железы. Тотальные поражения органа наблюдается у 2-5% заболевших. У одних больных опухоль располагается поверхностно, у других – глубоко, и поражает весь орган.

Формы роста. По характеру роста различают узловые (экзофитные) и диффузные формы. Преобладают узловые формы. Они представляют собой бугристые, плотные образования различных размеров, диаметром в среднем 5,0-8,0 см. Рак головки железы никогда не бывает большим, но он сдавливает протоки железы, дистальный отдел общего желчного протока вплоть до полного их блока. Большие размеры опухоли бывают при раке тела и хвоста железы, при этом железа становится плотнее обычного за счет хронического панкреатита.

Гистологическое строение. Рак поджелудочной железы в 80% случаев развивается из эпителия протоков, реже – из ацинарных клеток и клеток панкреатических островков Лангерганса.

Рак поджелудочной железы обычно имеет строение аденокарциномы, развивающаяся из эпителия выводных протоков, реже встречается медуллярный рак, возникающий из эпителия ацинозной части железы. Изредка встречается плоскоклеточный, недифференцированный и другие варианты опухоли.

Международная гистологическая классификация опухолей поджелудочной железы (Kloppel G. et. al, 1996)

1. Эпителиальные опухоли

А. Доброкачественные:

- аденома (внутрипротоковая папиллярная муцинозная);
- цистоаденома (серозная, муцинозная);
- солидно-псевдопапиллярная опухоль.

Б. Злокачественные:

- протоковая тяжелая дисплазия (карцинома in situ);
- протоковая аденокарцинома;
- цистоаденокарцинома (серозная, муцинозная);
- внутрипротоковый папиллярно-муцинозный рак;
- ацинарноклеточный рак;
- плоскоклеточный рак;
- недифференцированный рак.

2. Опухоли из клеток панкреатических островков:

- инсулома;
- гастринома;
- глюконома;
- соматостинома.

3. Соединительно-тканые опухоли:

- фиброма;
- липома;
- сосудистые и лимфоидные опухоли;
- метастатические опухоли.

Распространение рака поджелудочной железы происходит очень рано и совершается различными путями. Н.И. Лепорский (1951) различает следующие пути распространения:

- 1) непосредственное распространение по железе и в соседние органы (на общий желчный проток, желудок, двенадцатиперстную кишку, кишечник, печень);
- 2) лимфогенное метастазирование с поражением перипанкреатических, пери- и парааортальных, мезентеральных и около чревных лимфатических узлов;
- 3) гематогенное метастазирование по системе воротной вены, в первую очередь, в печень, затем в легкие и кости;
- 4) по периневральным пространствам.

При раке головки поджелудочной железы почти всегда бывает желтуха, протекающая по типу механической, в результате прорастания опухоли в общий желчный проток. При этом постепенно прекращается поступление желчи в кишечник. Продукцируемая печенью желчь накапливается в системе внутри- и внепеченочных желчных протоков и вызывает желчную гипертензию. Наиболее ярким проявлением последней является желтуха, обусловленная накоплением в крови и тканях пигмента желто-красного цвета – билирубина. Билирубин образуется из гема, освобождающегося при распаде молекулы гемоглобина. В норме ежедневно образуется около 500 мл билирубина. Образующийся билирубин токсичен, связан со своим переносчиком альбумином, но не связан с другими соединениями, дает непрямую реакцию с диазореактивом. Из-за этих особенностей такой билирубин называют *непрямым, свободным или неконъюгированным*. Содержание свободного билирубина в крови увеличивается при нарушении функции печени и при повышенном распаде гемоглобина. Это наблюдается при *гемолитической желтухе*. При этой болезни непрямым свободный билирубин поступает из плазмы крови в гепатоциты печени, теряя при этом связь с альбу-

мином, но соединяясь (конъюгируясь) с глюконовой кислотой, образует, так называемый, *конъюгированный билирубин* и его называют *связанным или прямым*, так как дает прямую реакцию с диазореактивом. Прямой билирубин не токсичен, он легко проникает через почечный фильтр в мочу. Прямой билирубин выделяется в желчные капилляры и через желчные протоки поступает в кишечник. В кишечнике, под влиянием ферментов бактерий, он превращается в стеркобилиноген, а затем в стеркобилин и выделяется с каловыми массами, окрашивая их в коричневый цвет.

При закупорке желчных протоков билирубин не поступает в кишечник, а через печеночные капилляры всасывается в кровь и выделяется с мочой, поэтому кал обесцвечивается, а моча приобретает цвет темного пива.

16.6 Клиническая классификация стадий распространения рака поджелудочной железы

Основными факторами, определяющими исход заболевания и прогноз жизни больных, является стадия развития опухоли.

В настоящее время в качестве основной классификации для определения стадии рака поджелудочной железы принята Международная классификация по факторам TNM, одобренная всеми национальными комиссиями по классификации заболеваний (Sobin L.H., Wittekind Ch, 1997). Согласно этой классификации символы обозначают:

T_1 – опухоль в пределах поджелудочной железы, размеры которой не превышают 2 см в наибольшем измерении.

T_2 – опухоль в пределах поджелудочной железы, размеры которой превышают 2 см в наибольшем измерении.

T_3 – распространение опухоли на двенадцатиперстную кишку, желчный проток, парапанкреатические ткани (заврашинную клетчатку, брыжейку тонкой и поперечно-ободочной кишок, малый и большой сальник и брюшину).

T_4 – распространение опухоли на желудок, селезенку, толстую кишку, крупные сосуды (воротную вену, чревный ствол, верхнюю брыжеечную артерию, общую печеночную артерию, кроме селезеночных сосудов).

N_0 – отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах;

N_1 – наличие метастазирования в регионарные лимфоузлы;

N_{1a} – солитарный метастаз в одном регионарном лимфатическом узле;

N_{1b} – метастазы в нескольких регионарных лимфатических узлах;

M_0 – отсутствие отдаленных метастазов;

M_1 – наличие отдаленных метастазов.

Для уверенного послеоперационного суждения о степени распространения опухоли гистологическому исследованию должно быть подвергнуто не менее 10 удаленных лимфатических узлов.

Международная классификация стадии распространения рака поджелудочной железы, одобренная UICC (Union Internationale Contre le Cancer) в 1997 году:

Стадия I – $T_{1-2} N_0 M_0$;

Стадия II – $T_2 N_0 M_0$;

Стадия III – $T_{1-3} N_{1a} M_0$;

Стадия IV “а” – $T_{1-3} N_{1b} M_0$ или $T_4 N_{0-1} M_0$;

Стадия IV “в” – $T_{1-4} N_{0-1} M_1$.

16.7 Клиническая картина рака поджелудочной железы

Клиническая картина рака поджелудочной железы чрезвычайно разнообразно по своему спектру и зависит от локализации опухоли, ее размеров, топографо-анатомического взаимоотношения с окружающими органами и тканевыми структурами, локорегионарного и отдаленного метастазирования, а также от длительности заболевания.

Начало заболевания обычно выражено мало заметно. Однако рак поджелудочной железы отличается быстрым развитием и относительно короткой продолжительностью. При этом от начала явного проявления болезни до момента наступления смерти проходит приблизительно 7 месяцев (Н.И. Леперский, 1951). Для рака поджелудочной железы характерны ряд достаточно известных симптомов, которыми являются:

1. **Боль в верхней половине живота** – самый ранний симптом, который наблюдается у 70-80% больных. Он возникает в результате прорастания или сдавления опухолью нервных окончаний и рецепторного аппарата, находящихся в капсуле железы, реже при закупорке вирсунгова протока с внутрипротоковой гипертензией или перитонеальными явлениями из-за обострения сопутствующего панкреатита, а также при прорастании опухоли в солнечное сплетение в забрюшинном пространстве. Локализация боли зависит от расположения опухоли. При раке головки железы боль ощущается в правом подреберье или надчревной области, а рак тела и хвоста характеризуется болью в левом подреберье и надчревной области. Диффузному поражению свойственна разлитая боль в верхней половине живота. При опухолях, закупоривающих вирсунгов проток и сопровождающихся панкреатитом, возникает приступообразная, опоясывающая боль, иррадирующая вверх: в плечо, ключицу.

Характер и интенсивность боли может быть разнообразными. В начале заболевания боли имеют характер периодического эпигастрального дискомфорта, распирания в правом подреберье, чувства тяжести в эпигастрии. По мере роста опухоли, как правило, боли становятся постоянными, тупыми и ноющими. При запущенных случаях, чаще при раке тела и хвоста железы с глубокой инвазией в ретроперитонеальное пространство с прорастанием опухолью солнечного сплетения, боли становятся чрезвычайно интенсивными, нестерпимыми, могут приобретать опоясывающий характер. Болевой синдром в такой ситуации отягощается в положении лежа на спине, когда происходит наиболее сильное давление опухоли на солнечное сплетение. Нередко вследствие этого больные принимают вынужденное положение – сидя, согнувшись впереди в положении “на корточках” или лежа на боку, прижимая обе голени к животу. В этом положении давление опухоли на солнечное сплетение уменьшается, и интенсивность боли снижается.

2. **Прогрессивное похудание** также является наиболее ранним симптомом рака поджелудочной железы, причем развивается необычайно быстро и наблюдается в подавляющем большинстве (80-90%) случаев заболевания. Причиной быстро прогрессирующего похудания может служить отсутствие аппетита и нарушение процессов пищеварения, возникающее вследствие недостаточного поступления ферментов и гормонов железы в 12-перстную кишку или его полного отсутствия, обусловленного обтурацией опухоли главного вирсунгова протока железы.

3. **Диспептические явления** в виде анорексии, тошноты, рвоты, отрыжки, кишечного расстройства, проявляющиеся метеоризмом, поносами и запорами. Они возникают вследствие нарушения экзокринной и эндокринной функции железы. Стул бывает обильный, серо-глинистого цвета с неприятным зловонным запахом. На капрограм-

мах находят нейтральный непереваренный жир (стеаторея), мышечные волокна (креаторея), зерен крахмала (амилорея).

4. **Желтуха** – наиболее яркий симптом рака головки поджелудочной железы, которая встречается у 70-80% больных, причем она возникает через 1-5 месяцев после появления боли. Отсутствие желтухи у больных раком головки поджелудочной железы может наблюдаться при небольших размерах опухоли, при локализации опухоли в крючковидном отростке, а также в тех случаях, когда общий желчный проток не проходит через ткань железы, т.е. при локализации рака в нижней части головки железы. Желтуха обусловлена сдавлением или прорастанием опухолью общего желчного протока (холедоха) и застоем желчи в желчевыводящей системе, т.е. желтуха носит механический характер, развивается постепенно, интенсивность ее неуклонно возрастает на протяжении нескольких дней или недель. Вначале кожа имеет ярко желтый цвет с красноватым оттенком, обусловленным накапливающимся билирубином. В дальнейшем по мере окисления билирубина в биливердин желтуха приобретает зеленоватый оттенок. Желтуха сопровождается изменением цвета мочи и кала, причем моча приобретает темно-коричневую окраску, по цвету напоминая пиво, а кал обесцвечивается.

5. **Кожный зуд** обычно возникает после появления желтухи, чаще при высоком содержании билирубина в крови. Он обусловлен раздражением кожных рецепторов желчными кислотами. Кожный зуд значительно ухудшает самочувствие больных, не дает им покоя, вызывает бессонницу и повышенную раздражительность, часто приводит к многочисленным расчесам, следы которых видны на коже.

6. **Прощупывание опухолевидного образования в проекции поджелудочной железы и напряженного растянутого желчного пузыря (симптом Курвуазье)**. При пальпации живота нередко удается определить довольно большую опухоль тела поджелудочной железы плотной консистенции, с бугристой и болезненной поверхностью. При раке головки железы со значительной компрессией общего желчного протока в дистальной его части желчь накапливается в желчном пузыре, растягивая ее просвет. В таких случаях через переднюю брюшную стенку в правом подреберье удается определить увеличенную печень и напряженный большой желчный пузырь, т.е. положительный симптом Курвуазье.

7. **Неукротимая рвота съеденной пищей** наблюдается при прорастании рака головки поджелудочной железы в стенку двенадцатиперстной кишки со стенозированием ее просвета. Нередко у таких больных распадающаяся запущенная опухоль осложняется кишечным кровотечением, сопровождаемым лихорадкой, достигая от субфебрильных цифр до 38 и более градусов.

8. **Тромбозы кровеносных сосудов (симптом Труссо)** часто возникают при раке тела поджелудочной железы. Их рассматривают как паранеопластический синдром. Причина тромбозов не ясна. Существует мнение, что склонность к тромбозам зависит от повышенной выработки тромбоцитозина – фермента, продуцируемого поджелудочной железой и способствующего свертыванию крови. Тромбирование сосудов может быть распространенным и вовлекать различные венозные стволы: нижнюю полую, селезеночную, воротную, брыжеечные и др. Так, при тромбозе селезеночной вены нередко наблюдается спленомегалия.

9. **Асцит** – развивается при диссеминации опухолевого процесса по брюшине, метастазировании в лимфатические узлы гепатодуоденальной связки и ворот печени, а также тромбозе воротной вены.

10. Обморочное состояние и сосудистой коллапс наблюдаются у больных с редко встречаемой формой рака поджелудочной железы, возникающих из бета-клеток островков Лангерганса, продуцирующих гормон инсулин. Клиническая картина, характерная для данной формы рака: на первый план выступают явления гиперинсулинемии, выражающиеся в общей резкой слабости, ощущения постоянного голода, дрожи, потливости, бледности кожных покровов и слизистых, обморочным состоянием. В тяжелых случаях бывает бред, коллапс и потеря сознания.

Таким образом, подводя итог симптоматики рака поджелудочной железы можно заключить, что в клинической картине рака поджелудочной железы ведущими симптомами являются **боль, желтуха, потеря веса**. В целом симптомы рака поджелудочной железы являются следствием трех клинических феноменов: *обтурации, компрессии и интоксикации*.

Феномен обтурации объясняет симптомы, возникающие при сдавлении или закупорке растущей опухолью общего желчного и панкреатического протоков, 12-перстной кишки. Он характерен для рака головки железы.

Феномен компрессии проявляется болевыми ощущениями в результате прорастания или сдавления опухолью нервных рецепторов капсулы железы и нервных стволов солнечного сплетения. Он характерен для рака тела железы.

Феномен интоксикации проявляется похуданием, снижением аппетита и общей слабостью, которые обусловлены не только влиянием самой опухоли, но и нарушением экзокринной и эндокринной функции железы, проявляющимся ухудшением кишечного переваривания.

Клиническое течение рака поджелудочной железы

В клиническом течении рака головки поджелудочной железы различают *дожелтушный и желтушный периоды*.

Дожелтушный период продолжается 3-6 месяцев. В это время больные могут предъявлять жалобы на боль и чувство тяжести в правом подреберье, похудание, тошноту, слабость, повышенную утомляемость, нарушение стула, которые возникают в результате нарушения пассажа гормонов и ферментов железы в кишечник.

Желтушный период наступает после прорастания или сдавления опухолью общего желчного протока. Он характеризуется стойкой и интенсивной механической желтухой, кожным зудом, появлением обесцвеченного кала и темно-коричневой окраски мочи, увеличением размеров печени и желчного пузыря, вызванными застоем желчи. Чем ближе располагается к протоку опухоль, тем раньше наступает желтуха. Наряду с желтухой у больных нарастает интенсивность боли, наступает анорексия. При прорастании опухоли в 12-перстную кишку появляется чувство переполнения желудка и неукротимая рвота съеденной пищей. Возникает и постепенно прогрессирует печеночная, а в дальнейшем присоединяется почечная недостаточность.

Клиническое течение рака тела и хвоста поджелудочной железы определяют два симптома: быстрое прогрессирующее похудание, сильная постоянная, изредка приступообразная боль в надчревной области. Чаще, чем при раке головки, в теле и хвосте железы поджелудочной железы наблюдаются тромбозы вен. Желтухи не бывает, а если возникает, то поздно, лишь при распространении опухоли на головку или при сдавлении желчных протоков метастазами.

16.8 Диагностика рака поджелудочной железы

Клинический минимум обследования при подозрении на рак поджелудочной железы у **больных с желтухой** в амбулаторных условиях включают: опрос, физикальное обследование, клинический и биохимический анализ крови, исследование мочи и кала на желчные пигменты, ультразвуковое исследование печени и поджелудочной железы, релаксационная дуоденография. **При отсутствии желтухи** вместо релаксационной дуоденографии проводят рентгенологическое исследование желудка, акцентируя внимание на контуры желудка и дуоденального окна.

Опрос. При наличии болевого синдрома без желтухи выясняют локализацию и характер болевых ощущений, их продолжительность и динамику развития, обращают внимание на наличие жалоб на похудание, общую слабость, снижение аппетита, диспептические явления.

У желтушного больного выясняют время и продолжительность появления, а также динамику развития желтухи. Устанавливают особенности в состоянии больного в дожелтушном периоде: наличие и характер болевых ощущений, жалоб на потерю в весе, ухудшение общего самочувствия, диспептические явления, кожный зуд. Опрашивают его о наличии в прошлом кратковременной желтухи, предшествовавших заболеванию контакт с больным инфекционным гепатитом (болезнью Боткина), гемотрансфузией или другими внутривенными инъекциями. Выясняют, не заметил ли больной изменения цвета мочи и кала, если да, то на протяжении какого времени, а также не страдает ли больной калькулезным холециститом, сахарным диабетом.

“Сигналы тревоги” по раку поджелудочной железы

У *желтушных больных* подозрение на рак должно быть высказано, если:

- механическая желтуха появилась у человека без острого приступа болевых синдромов в правом подреберье;
- желтуха имеет стойкий или постепенно нарастающий характер, ей предшествовала или она сопровождается потерей массы тела, ухудшением общего самочувствия и тупой болью постоянного характера в эпигастральной области, склонной к опоясыванию;
- при пальпации живота у желтушного больного положителен симптом Курвуазье (увеличенный безболезненный напряженный желчный пузырь);
- желтуха не сопровождается симптомами раздражения брюшины.

При отсутствии желтухи рак поджелудочной железы следует заподозрить, если:

- в течение последнего времени наблюдается постоянная боль в верхней части живота, сопровождающаяся заметным похудением, и эти симптомы не связаны с патологией в желудке;
- у больного сахарным диабетом возникли стойкие болевые ощущения в эпигастральной области или быстрое похудание;
- резко ухудшилось клиническое течение диабета, сахароснижающая терапия таблетированными препаратами стала малоэффективной.

Осмотр. Во время осмотра нужно обратить внимание на цвет склер, видимых слизистых оболочек, обложенность языка, состояние тургора кожи. При наличии желтухи определяют интенсивность и оттенок желтушного окрашивания кожи, слизистой оболочки, склер. При длительной закупорке желчных протоков опухолью желтуха приобретает зеленоватый оттенок, на коже обнаруживают следы расчесов.

При пальпации органов брюшной полости выясняют состояние печени, поджелудочной железы, желчного пузыря и селезенки, наличие асцита. Нормальную поджелудочную железу прощупать не удастся. Опухоли значительных размеров пальпируются в виде плотного образования, нередко выявляют положительный симптом Воскресенского (исчезновение пульсации брюшной аорты в эпигастральной области в результате увеличения поджелудочной железы, либо опухолью, либо отеком ее при сопутствующем хроническом панкреатите). Уточняют локализацию боли и ее характер, и интенсивность в зависимости от положения тела.

Печень при желтухе, вызванной опухолью головки поджелудочной железы, равномерно увеличена, выступает из-под края реберной дуги на 2-4 см и более. Увеличение вызвано переполнением внутривенных протоков желчью. Печень имеет плотнo-эластическую консистенцию, закругленный край. При пальпации слегка болезненна из-за растяжения глиссоновой ее капсулы. Поверхность печени гладкая, но при наличии метастазов может определяться бугристость.

Увеличение желчного пузыря, вызванное застоем желчи, называют симптомом Курвуазье. Этот симптом характерен для рака головки поджелудочной железы. При закупорке общего желчного протока камнем он почти не встречается из-за потери эластичности стенки в результате хронического воспалительного процесса и непроходимостью обтурации протока. Увеличенный желчный пузырь прощупывается в правом подреберье или на уровне пупка в виде безболезненного округлого образования эластической или плотноватой консистенции диаметром от нескольких сантиметров до головки новорожденного ребенка, напоминая ретенционную кисту поджелудочной железы.

Селезенка при раке поджелудочной железы обычно не увеличена. Только при тромбозе или сдавлении опухолью селезеночной вены возникает спленомегалия. В таких случаях при раке тела и хвоста поджелудочной железы возможны кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

Лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства, пораженные метастазами, прощупать не удается. Метастазы в периферические лимфатические узлы, в том числе надключичные, подмышечные встречаются крайне редко.

Перкуторно определяют нижнюю границу печени, наличие асцита, вздутие газом кишечника. При нарушении экскреторной и инкреторной функции поджелудочной железы наблюдается усиленное образование газов в кишечнике, которое проявляется тимпанитом разлитого характера.

Лабораторные исследования играют важную роль в распознавании рака поджелудочной железы.

- *Общий анализ крови.* Анемия встречается реже, чем при опухолях желудочно-кишечного тракта. Типичным является повышенная СОЭ, наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз и тромбоцитоз.

- *Анализ мочи.* При закупорке общего желчного протока моча приобретает темно-коричневый цвет, содержит большое количество билирубина, уробилин в ней отсутствует. Независимо от наличия желтухи нередко обнаруживают повышенное содержание диастазы в моче, иногда наблюдается гликозурия.

- *Анализ кала.* Стул при раке поджелудочной железы характеризуется обильными каловыми массами с пенистым характером, при желтухе они обесцвечены, глинистого характера. При исследовании кала отмечается стеаторея, креаторея, амилорея,

да наблюдается положительная реакция на скрытую кровь. Глинисто-серый цвет ловлен закупоркой желчных протоков и отсутствием желчных пигментов в каломассах (стеркобилина). Креаторея, стеаторея, амилорея связаны с нарушением печеночного переваривания из-за скудного или отсутствия поступления в кишечник ферментов поджелудочной железы. Скрытая кровь в кале появляется при прорастании и распадающейся опухоли в двенадцатиперстную кишку.

Биохимическое исследование крови. При отсутствии желтухи наибольшее значение имеет гипергликемия и повышение содержания в крови липазы. У больных с желтухой выявляются выраженные нарушения функциональных проб печени. Для рака поджелудочной железы, особенно ее головки, высокий уровень общего и прямого билирубина, холестерина, значительное повышение активности щелочной фосфатазы, умеренное повышение активности трансферазы, фруктозофосфатальдезазы, лактодегидрогеназы, а также снижение уровня амилазы, мальтозы, трипсина, инсулина, белков плазмы за счет мелкодисперсного компонента и концентрации протромбина.

Иммунологическое исследование направлено на определение опухолеассоциированных антигенов. В сыворотке крови радиоиммунологическим методом удается обнаружить специфические антигены, которые отсутствуют или встречаются в очень малых концентрациях при неопухолевых заболеваниях.

При раке поджелудочной железы обнаруживают высокую концентрацию *карбогидратного антигена СА-19-9* у 80% больных, тогда как при раке печени у 67%, желудка – у 60%. Метод технически прост, но неспецифичен. Его применяют для суждения о прогнозе и о появлении рецидива после радикальной операции по поводу рака вышеуказанных органов. Концентрация антигена бывает повышенной при большом объеме первичной опухоли и при наступлении рецидива.

Специальные методы обследования

Специальными методами обследования, предназначенными для выявления опухолей поджелудочной железы служат комплексное ультразвуковое исследование, компьютерная томография, ядерно-магнитная резонансная томография, релаксационная дуоденография, фибродуоденоскопия с эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией, лапароскопия с ультразвуковым исследованием, ангиография чревной артерии и сцинтиграфия, чрезкожная тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем УЗИ или КТ.

Рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки производят с целью выявления патологии в них и выяснения особенностей их расположения. При раке поджелудочной железы больших размеров со стороны желудка могут наблюдаться деформация контура, сужение просвета и ригидности стенки пилоро-антрального отдела желудка, замедленный пассаж контрастного вещества (сернокислого бария) в двенадцатиперстную кишку, при преимущественной локализации опухоли в головке железы – расширение дуоденального окна, изменение контура просвета 12-перстной кишки за счет сдавления или прорастания опухолью. Детальный осмотр возможен при дуоденографии с управляемой гипотонией с помощью медикаментозных средств, предложенной в 1955 году аргентинским хирургом Д.Лиотта. Используют внутримышечное введение 2 мл 0,1% раствора метацина, внутривенное введение 1,0 мл 0,1% раствора атропина совместно с 4-5 мл 10% раствора хлорида кальция или пероральный прием азрона. Различают *зондовую и беззондовую дуоденографию*.

При зондовой релаксационной дуоденографии контрастную взвесь в 12-перстную кишку вводят через дуоденальный зонд по истечении 15 минут после инъекции лекарственных препаратов. Получают тугое заполнение просвета, изучают контуры, форму и расположение кишки. При сдавлении и прорастании опухоли на пораженном участке кишки отмечаются сужение просвета и исчезновение перистальтики. Затем барьевую взвесь аспирируют через этот же зонд, после чего появляется возможность выяснить характер изменения рельефа слизистой оболочки.

Беззондовая дуоденография технически проста. Предварительно производят рентгеноскопию желудка. Затем больной принимает 2 таблетки аэрона. Аэрон замедляет перистальтику желудка, приводит к гипотонии 12-перстной кишки. Через 30-60 минут дают барьевую взвесь и выполняют рентгенологическое исследование.

Ультразвуковые методы исследования являются наиболее доступными в первичной диагностике рака поджелудочной железы, и они входят в обязательный клинический минимум обследования больных.

В настоящее время на основании данных УЗИ выработан алгоритм обследования пациентов, страдающих раком поджелудочной железы:

- **УЗИ** начинается с проведения чрескожного исследования в В-режиме в реальном масштабе времени;

- дуплексное сканирование с использованием режимов цветного доплеровского картирования (ЦДК) или энергии отраженного доплеровского сигнала (ЭОДС) дает информацию о характере взаимоотношений структур обследуемой области с сосудами – о степени вовлечения в процесс или интактном состоянии прилежащих магистральных сосудов системы воротной вены, нижней полой вены, а также аорты и ее ветвей;

- дуплексное исследование или исследование в В-режиме в сочетании с использованием двуокси углерода (микропузырьков CO_2) в качестве контрольного вещества позволяют изучить кровоток внутри опухоли для уточнения характера очагового поражения на основании оценки степени васкуляризации;

Если диагноз окончательно не установлен, то на основании результатов комплексного УЗИ принимается решение о выборе необходимого дополнительного метода исследования или их сочетанного использования. К ним относят:

- *Эндоскопическое ультразвуковое исследование;*
- *Ультразвуковое внутрипротоковое исследование;*
- *Чрескожная аспирационная пункционная биопсия* патологического очага поджелудочной железы под контролем УЗИ.

Ультразвуковое интраоперационное исследование позволяет уточнить вид и объем операции.

Диагностика рака поджелудочной железы при помощи УЗИ основывается на прямых и косвенных признаках.

К *прямым признакам* относятся выявление солитарного очага или полости неоднородной плотности с наличием линии демаркации между опухолью и паренхимой железы. Опухолевая перестройка паренхимы поджелудочной железы – это основной прямой признак наличия опухоли. Выделяют три варианта экзогенности опухоли: пониженная, повышенная и смешанная.

Возможности диагностики опухоли зависят от их локализации и размеров. Опухоли головки и тела железы определяются на более ранних стадиях, поскольку эти отделы более доступно УЗ исследованию. При использовании УЗ приборов с высокой разре-

шающей способностью удастся визуализировать опухоли размером 1,0-2,0 см и более. Опухоли хвоста поджелудочной железы на ранней стадии в ряде случаев трудно визуализировать из-за особенностей расположения данного отдела железы.

Косвенные ультразвуковые признаки рака поджелудочной железы:

- при обструкции опухолью просвета желчного протока отмечают расширение проксимальных участков общего протока, увеличенный размер желчного пузыря;
- при обструкции главного панкреатического протока в области его перехода в ампулу протоки и ацинусы, расположенные дистальнее участка обструкции, расширяются, иногда разрывы их приводят к появлению очагов некроза. В дальнейшем ацинарная ткань замещается фиброзной тканью;
- для рака, исходящего из крючковидного отростка, характерна дилатация общего желчного протока, главного панкреатического протока и развитие желтухи.

С помощью УЗИ определяют распространение опухоли за пределы поджелудочной железы, состояние лимфатических узлов в области гепатодуоденальной связки, в парапанкреатическом пространстве, по ходу аорты, нижней полой и воротной вены, метастазы в печени, асцит.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ) осуществляют с применением эндоскопа с высокочастотным ультразвуковым датчиком, который вводится через рот, пищевод и желудок в двенадцатиперстную кишку. ЭУЗИ дает возможность детально исследовать структуру поджелудочной железы, состояние фатерова сосочка. Далее датчик вводят ретроградно, транспапиллярно, что позволяет визуализировать главный панкреатический проток, желчные протоки от фатерова сосочка до бифуркации, желчный пузырь, близлежащие к поджелудочной железе магистральные сосуды, состояние панкреатических лимфатических узлов (Ю.М. Панцирев с соавт., 1999, Taro Hara et. al., 2002).

Компьютерная томография (КТ) является золотым стандартом диагностики рака поджелудочной железы, позволяющая выявить опухоль размерами 1,5 см и более. На снимках рак имеет вид бугристого овального образования, по плотности превышающего плотность паренхимы железы. В головке поджелудочной железы опухоль часто выявляется в сочетании с расширением общего желчного или панкреатического протока. Обрастание и инвазия соседних сосудов видна как обрыв или неровность контуров просвета, утолщение стенки или окружающих мягких тканей. Наличие коллатералей также подтверждает инвазию сосудов. КТ позволяет выявить увеличение лимфатических узлов, инвазию в соседние органы и метастазирование в печень, определить даже малое количество асцитической жидкости. Необходимо использовать тонкие срезы и малое поле обзора. Следует отметить, что рак поджелудочной железы в большей и меньшей степени “гиповаскулярен”, чем нормальная паренхима железы. Внутривенное введение контрастного вещества (Омнипак-300 в объеме 100 мл в кубитальную вену со скоростью 3 мл/секунд) и выполнение двух фаз сканирования после введения контрастного вещества- артериальной – через 20 секунд после начала введения контрастного вещества и венозной – через 80 секунд, позволяет получить более дифференцированную картину изменений в поджелудочной железе. Так, после контрастного усиления паренхима нормальной поджелудочной железы существенно накапливает контрастное вещество, а опухоль не накапливает, что облегчает ее визуализацию и более четко очерчивать ее контуры. КТ применяется в качестве метода уточняющей диагностики, при ее помощи часто осуществляют чрезкожную пункционную биопсию.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) применяется как альтернатива КТ, поджелудочной железы чаще всего применяют с методикой подавления жиров. При МРТ поджелудочной железы чаще всего применяют ДТРА. Внутривенное введение этого парамагнитного контрастного вещества увеличивает дифференциацию интенсивности сигналов от нормальной ткани поджелудочной железы и менее васкуляризованной ткани опухоли. На МРТ протоковый рак поджелудочной железы виден как зона низкой интенсивности сигнала на томограмме №1. Если имеется жировая инфильтрация поджелудочной железы, опухоль будет прекрасно видна на этом фоне. После внутривенного введения ДТРА зона опухоли, имеющая исходную низкую интенсивность сигнала, становится более заметной. На томограммах T2 – поджелудочная железа может быть видна как зона высокой интенсивности сигнала. Опухоль, не видимая при КТ, может видна на МРТ.

МРТ превосходит КТ при диагностике интрапанкреатического рака и в оценке перипанкреатического распространения опухоли, сосудистой инвазии, в том числе поражения вен воротной системы, поражения двенадцатиперстной кишки (Vellet D.A. et. al, 1992).

Таким образом, КТ и МРТ позволяют определить, локализуется ли опухоль только в пределах поджелудочной железы, имеются ли метастазы в печень или локальные лимфоузлы, имеются ли метастазы в печень или локальные лимфоузлы, имеется ли инвазия в окружающие сосуды. Эти данные позволяют дооперационно оценить операбельность опухолевого процесса.

Чрезкожную аспирационную пункционную биопсию осуществляют под контролем УЗИ и КТ, которая позволяет верифицировать морфологические изменения и гистологические формы рака поджелудочной железы. Осуществлять ее возможно только при условии нормальных показателей свертывающей системы крови и эвакуации асцита. Диагностические пункции поджелудочной железы выполняют из эпигастрального доступа, реже из подреберья. Главным условием успешного выполнения процедуры является отсутствие на трассе пункционной иглы крупных кровеносных сосудов и/или желчных протоков. Для получения материала для цитологического исследования используют иглу Chiba калибра от 20 до 25G, для гистологического исследования – более толстые иглы калибра 16-18 G, в том числе с применением пункционного пистолета. Чувствительность метода в диагностике рака поджелудочной железы составляет 72% (David A. et. al., 2001). Отрицательный ответ еще не позволяет полностью исключить наличие рака. Обнаружение в пунктате пролиферирующих и диспластических процессов при наличии на УЗИ очагового уплотнения свидетельствуют о возможном наличии злокачественной опухоли (Кунцевич Г.И., 2003).

Дуоденоскопию производят с помощью гастродуоденоскопа. Аппарат через рот вводят в двенадцатиперстную кишку и осматривают слизистую оболочку. Хорошо различимы опухолевидные образования и изъязвления в двенадцатиперстной кишке, вызванные раком фатерова сосочка или прорастающей в кишку опухоли головки поджелудочной железы. При обнаружении патологических изменений берут материал для гистологического и цитологического исследования.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография производится при дуоденоскопии. После осмотра двенадцатиперстной кишки в отверстие фатерова сосочка вводят тонкий тифлоновый катетер и его продвигают в проток поджелудочной железы. В течение 5 минут проток опорожняют от секрета, затем медленно и осторожно вводят контрастное вещество. На рентгенограммах в месте расположения опухоли может быть видна культя, сужение или отеснение протока. Процедуру соче-

тают со взятием мазков для цитологического исследования на атипические клетки. Метод высоко информативен, позволяет выявить опухоль любых размеров, связанную с протоком поджелудочной железы. Чувствительность, специфичность и точность метода колеблются в пределах 85-100% (В.А. Кубышкин с соавт., 2003).

Лапароскопическая диагностика на протяжении длительного времени при раке поджелудочной железы была очень ограниченной и сводилась к выявлению косвенных признаков опухоли и подтверждению или опровержению генерализации рака по брюшине, выявлению метастазов в печени. Это было связано с забрюшинным расположением железы.

За последние годы ситуация изменилась кардинальным образом. Используя малоинвазивные технологии, разработаны следующие новые методы, такие, как *лапароскопическое ультразвуковое исследование (ЛУЗИ) с интрокорпоральным введением датчика и бурсоскопии* (Ю.Г. Старков с соавт., 2003).

Современная диагностическая лапароскопия включает: визуальную, инструментальную и оперативную (бурсоментоскопия, адгезиолиз) ревизию; УЗИ с интрокорпоральным введением датчика, использующее необходимые режимы сканирования; различные варианты биопсии очаговых образований (щипковая, пункционная и глубокая щипковая) под ультразвуковым контролем; краевые резекции органов со срочным и плановым гистологическим и цитологическим исследованиями.

Лапароскопическую диагностику с УЗИ начинают с *визуальной и инструментальной ревизии органов брюшной полости*. Вначале производится обзорная визуальная ревизия. Затем взятие смывов и выпота на цитологию, далее инструментальная ревизия печени, желчного пузыря, желудка, тонкой и толстой кишки, селезенки, малого и большого сальника. Следующим этапом обследования является *лапароскопическое ультразвуковое исследование*. Вначале выполняют обзорное УЗИ печени, желчных путей и поджелудочной железы, магистральных сосудов. Следом выполняются детальное исследование поджелудочной железы, пораженных патологическим процессом с целью прецензионного определения объема поражения, выявления характерных эхографических признаков очаговых образований, оценки вовлеченности в патологический процесс органных и магистральных сосудов.

Оперативная ревизия – следующий этап, при котором вскрывается сальниковая сумка на протяжении 5-15 см, что позволяет провести полноценный ее осмотр и взять биопсию. Если опухоль контурируется в проекции малого сальника, производится его рассечение, т.е. бурсоскопия через малый сальник. Вскрытие сальниковой сумки производят после проведенного лапароскопического УЗИ только при неясном диагнозе – опухоль или панкреатит, при необходимости к биопсии из поджелудочной железы.

Благодаря лапароскопическому ультразвуковому исследованию значительно расширились возможности лапароскопии в диагностике метастатического поражения различных групп регионарных лимфатических узлов и выявлении интрапаренхиматозных метастазов малых размеров в печени. Стало возможным установление морфологической верификации опухоли и распространенности опухоли на соседние органы, магистральные и органные сосуды, тем самым удается дать окончательную оценку возможности радикального хирургического лечения при раке поджелудочной железы.

Диагностическая лапароскопия с ультразвуковым исследованием и бурсоскопия показана практически во всех случаях неясного диагноза, когда арсенал неинвазивных методов диагностически уже исчерпан.

Цилиакография – это технически сложный метод, чем предыдущие методы. Водорастворимое контрастное вещество вводят в брюшную артерию через рентгеноконтрастный катетер по методике Сельдингера. Для катетеризации пунктируют бедренную артерию под пауперной связкой и по специальной струне-проводнику под контролем рентгеновского экрана проводят катетер по брюшной аорте до устья брюшной артерии и ее ветвей, вводят контрастное вещество и тут же производят серии рентгенограмм, в которых при раке поджелудочной железы могут быть видны культы сосудов в железе, участки повышенной и пониженной васкуляризации, нарушение сосудистого рисунка. Поскольку метод связан с внутрисосудистыми манипуляциями, чреватыми осложнениями, его использует редко, чем УЗИ и КТ.

Радиоизотопные исследования поджелудочной железы производят с помощью селенметметионина-75, меченного технецием 99 (Тх), который избирательно накапливается в большом количестве нормальной ткани поджелудочной железы, чем в печени и других органах. Исследование позволяет обнаруживать образования размером более 3 см, но не дает возможности отличить опухоль от кистозного поражения. Другим недостатком метода, ограничивающим его применение, является длительный период полураспада радиоактивного технеция-99.

16.9 Дифференциальная диагностика рака поджелудочной железы

В условиях практической работы дифференциальный диагноз при подозрении на рак поджелудочной железы проводится на основании данных клиники, лабораторных и специальных методов обследования.

Поскольку поводом для обращения больного к врачу являются боли в эпигастриальной области и желтуха, приходится проводить дифференциальную диагностику рака поджелудочной железы с различными заболеваниями, характеризующимися этими симптомами и прежде всего с панкреатитом, калькулезным холециститом, инфекционными гепатитами и опухолями желчных протоков и фатерова сосочка.

1. Панкреатит – специфическое заболевание, в основе которого лежат процессы аутолиза (самопереваривания), воспалительно-дегенеративных изменений, в случаях хронического течения – фиброзирование и развитие соединительной ткани с нарушением внутри- и внешнесекреторной функций поджелудочной железы.

Клиническая картина проявляется следующими признаками:

- *Сильные боли*, чаще в эпигастриальной области опоясывающего характера с иррадиацией влево, спину, позвоночник. Боль усиливается после приема пищи, особенно той, которая увеличивает секрецию поджелудочной железы (жиры, жареные блюда, алкоголь). Боли обусловлены повышением гидростатического давления в протоках железы, воспалительным процессом в паренхиме железы.

- *Диспептические проявления*, обусловленные расстройством пищеварения в силу нарушения и затруднения оттока панкреатического сока из-за вирсунгова протока воспалительным отеком. Они проявляются в виде урчания в животе, вздутия кишечника, неустойчивого стула, чаще поносов, тошноты и иногда рвоты.

- *Признаки сахарного диабета* из-за нарушения внутрисекреторной деятельности железы;

- *Резкая астенизация* и слабость как следствие нарушения всасывания (дефицит белка, микроэлементов, витаминов, и т.д.);

Установлению диагноза панкреатита помогают:

- Клинические проявления;
- Результаты непосредственного обследования больного:

- обложенность языка;
- может быть иктеричность (особенно в тех случаях, когда блокируется и холедох);
- болезненность в проекции поджелудочной железы;
- наличия выраженного френикус-симптома слева, симптома Коча – нарушение мышечной защиты, Воскресенского – исчезновение пульсации брюшной аорты в эпигастральной области в результате отека поджелудочной железы.

Лабораторные анализы:

а) повышение активности диастазы в моче и амилазы в крови;

б) характерная картина капрограммы:

- стеаторея (наличие нейтрального жира);
- креаторея (непереваренные мышечного волокна);
- амилорея (наличие зерен крахмала);
- нейтрофильный лейкоцитоз.

Результаты специальных методов исследования:

- при обзорной рентгенографии брюшной полости отмечается скопление газа в кишечнике, исчезновение контура левой поясничной мышцы, высокое стояние левого купола диафрагмы, плотная тень поджелудочной железы;

- при компьютерной томографии: неровность контуров железы, исчезновение структуры, постепенное, без обрыва, сужение общего желчного и вирсунгова протоков, внутривисцеральная и паренхиматозная кальцификация;

- УЗИ позволяет с большой точностью выявлять размеры, контуры, форму железы, различные изменения в тканях, а также состояние вирсунгова протока. Так, при остром панкреатите железа умеренно увеличена, контуры ее ровные, четкие, эхоструктура однородная, гипозоногенная, за счет лейкоцитарной инфильтрации. При геморрагическом панкреонекрозе размеры железы значительно увеличены, эхоструктура представлена гипозоногенными и анэхогенными участками деструкции неправильной формы от мелкоочаговых до крупноочаговых на фоне эхоплотной железы, отмечается наличие выпота в сальниковой сумке, скорость кровотока в аорте и ее крупных ветвях значительно увеличивается. При хроническом паренхиматозном панкреатите регистрируется незначительное увеличение железы, контуры ее неровные, четкие, эхоструктура однородная, скорость кровотока в аорте почти в норме. При псевдотуморозном панкреатите наблюдается локальное увеличение головки железы разной степени, контуры железы в этой области полициклические, наблюдается расширение протока, скорость кровотока в аорте увеличена. Лечение консервативное.

2. Калькулезный холесцистит – острое хирургическое заболевание, который характеризуется появлением острейших болей режущего характера в правом подреберье, обусловленный спастическим сокращением гладкой мускулатуры растянутого желчного пузыря или желчных путей в результате ущемления камня в пузырном или в другом отрезке желчевыводящих путей, нарушая отток желчи.

Приступ болей зачастую провоцируется обильной жирной едой, употреблением алкоголя, острых приправ, физической нагрузкой, тряской при езде и т.д. Боли появляются внезапно, они мучительные, из-за них больные беспокойные, стонут, не лежат в одном положении, мечутся в постели. Боль иррадирует в правое плечо, ключицу. Резко поло-

жительны пузырьные симптомы: а) Ортнера-Грекова – болезненность при поколачивании локтевой стороной ладони по реберной дуге справа; б) Френикус (Мюсси) – болезненность при надавливании на диафрагмальный нерв между ножками грудино-ключично-сосцевидной мышцы справа; в) Мерфи – внезапное прерывание вдоха с усилением болезненности при прикосновении к желчному пузырю; г) Кера – усиления болезненности при пальпации желчного пузыря на вдохе; д) Боасса – болезненность при надавливании около позвоночника на уровне IX-X грудных позвонков, на 3 см правее позвоночника; е) слабовыраженный симптом Щеткина-Блюмберга из-за раздражения брюшины.

Наблюдаются тошнота и рвота с примесью желчи, не приносящая больному облегчения. Живот вздут, задержка кала и газов. Дыхание учащено, выраженная бледность кожных покровов, холодный пот. Язык обложен грязным налетом. Иногда наблюдается повышенная температура, нейтрофильный лейкоцитоз, ускоренная СОЭ. Для закупорки камнем общего желчного протока характерно появление **желтухи** в течение суток после начала приступа болей, и это временная зависимость имеет большое дифференциально-диагностическое значение. Застой желчи, как правило, приводит к холециститу и восходящему холангиту, поэтому для камней общего желчного протока характерна триада: боль, желтуха, лихорадка.

При калькулезном холецистите приступы колик могут прекратиться, если восстановится проходимость желчевыводящих путей (соскальзывание ущемленного камня в шейке пузыря обратно в желчный пузырь, проталкивание камня желчной пробкой в кишечник), причем так же внезапно, как и начинаются, а на следующий день самочувствие больного может быть уже вполне удовлетворительным. В отличие от опухоли, длительная закупорка камнем редко бывает полной, поэтому реакция на уробилиновые тела и билирубин в моче, стеркобилиноген в кале может быть попеременно, то положительной (вне болевого приступа), то отрицательной (во время приступа). Длительная закупорка камнем обычно бывает неполной, поэтому билирубин сыворотки, хотя и достигает высоких значений, но редко превосходит 170 мкмоль/л (10 мг%). Активность щелочной фосфатазы, аминотрансферазы повышена, показатели тимоловой пробы нормальные.

Для окончательного установления диагноза решающее значение имеет проведение ультразвукового исследования, которое позволяет определить наличие камня в желчном пузыре и в дистальных отделах общего желчного протока, состояние печени, желчного пузыря, холедоха, головки поджелудочной железы. Лечение – хирургическое.

3. Инфекционные гепатиты – являются наиболее массовой инфекцией человека. Они относятся к строгим антропонозам и инфицирование происходит парентерально, перорально. Существует множество форм инфекционного гепатита, из них наиболее распространенными формами являются гепатит А, В, С.

При всех гепатитах нет патогномичных клинических признаков, поэтому диагностика их обосновывается на так называемых опорных критериях, наиболее информативных симптомах, которые в своей совокупности позволяют установить синдром острого гепатита.

При сборе эпиданамнеза необходим целенаправленный распрос больного о эпидокружениях с учетом всех возможных источников инфекции и путей передачи.

Клиническая картина острого вирусного гепатита имеет 4 периода – инкубационный, преджелтушный (продромальный), желтушный, реконвалесценции.

Инкубационный период при гепатите А продолжается от 2 до 4 недель, минимальный 7 дней, а гепатите В – от 2 до 4 месяцев, минимальный – 6 недель, максимальный – 6 месяцев.

Преджелтушный период гепатита А характеризуется внезапным появлением озноба с высокой температурой (38°C выше), головной болью, разбитостью, ломотой, катаральными явлениями (боль в горле, кашель, насморк). Диспептические синдромы развиваются в короткий срок (тошнота, нередко рвота, частый понос или запор). Появляется чувство тяжести в правом подреберье, реже – боль. При осмотре обнаруживают обложенный язык, вздутие живота, увеличение печени, чувствительной при пальпации. В периферической крови отмечается небольшая лейкопения без изменения в лейкоцитарной формуле. Активность аминотрансфераз в сыворотке крови повышена в течение всего преджелтушного периода (5-7 дней). Нарушение пигментного обмена наступает лишь в конце этого периода. При этом моча становится концентрированной, темной (цвета пива). Кал обесцвечивается, приобретает глинистый вид. Появление иктеричности склер свидетельствует о переходе болезни в желтушный период.

При вирусном гепатите В преджелтушный период, в отличие от гепатита А, характеризуется постепенным началом, обычно с диспептических явлений (понижение аппетита, тошнота, часто рвота, запор, сменяющийся поносом) и астеноневротического синдрома (вялость, апатия, нарушение сна). Только через несколько дней после начала заболевания возникают боли в правом подреберье или эпигастральной области. Печень увеличивается, наступает лейкопения, повышается активность альдолазы, аминотрансферазы, появляется спонтанная фруктозурия. Длительность этого периода – от 1 до нескольких недель.

Желтушный период представляет разгар болезни. Наиболее постоянный его симптом – желтуха, интенсивность которой не всегда соответствует тяжести болезни. Желтуха редко бывает интенсивной. Сначала желтушная окраска появляется на склерах, твердом небе, затем ее уже легко обнаружить на всех кожных покровах и видимых слизистых оболочках. Стойкая интенсивная желтуха с охряным оттенком указывает на развитие массивных некрозов в печени и возможную предкому и кому. У значительной части больных сохраняются лихорадка, диспептические нарушения, появляется кожный зуд, возможны геморрагические явления (кровотечения из десен, носа). При пальпации живота отмечается болезненность в правом подреберье, увеличенная в преджелтушном периоде печень продолжает увеличиваться, поверхность ее гладкая, консистенция уплотненная. Наблюдается увеличение селезенки, брадикардия, иногда появляются внепеченочные знаки – печеночные ладони и сосудистые звездочки. В периферической крови обнаруживается лейкопения, реже число лейкоцитов нормально, однако наблюдается лимфоцитоз, иногда моноцитоз. Гипербилирубинемия умеренна и непродолжительна: повышается преимущественно содержание связанной фракции пигмента (непрямой билирубин), в то время как при обтурационной желтухе значительно повышается концентрация общего билирубина почти исключительно за счет прямой его фракции. Характерны глубокие нарушения синтетической функции печени: гипопротеинемия, снижение уровня альфа-липопротеидов, протромбина, холестерина. Повышается активность альдолазы, аминотрансферазы, АЛТ. Желтушный период длится 7-15 дней.

Период рековалесценции характеризуется медленным исчезновением клинических и биохимических признаков гепатита, причем при гепатите этот период более длителен, чем при гепатите А. При гепатите А симптомы интоксикации сравнительно быстро подвергаются обратному развитию, чем при гепатите В. Кожи и слизистые оболочки принимают нормальную окраску, уменьшается печень, снижается активность ферментов, нормализуются функциональные пробы печени, содержания билирубина в сыворотке крови. Критерием достоверной диагностики гепатита В считают обнаружение антигена HBsAg в сыворотке крови. Этот антиген появляется в крови задолго до клинических признаков болезни и определяется в первые дни желтухи.

При гепатитах более информативным является определение активности аланин-аминотрансфераз (АЛТ), степень повышения аспартат-аминотрансферазы (АСТ). АЛТ – чисто цитоплазматический фермент, содержащийся исключительно в гепатоцитах, АСТ – включает изоэнзим, локализующийся в митохондриях. Соотношение АЛТ и АСТ в норме близко 1:1. Значительное снижение этого коэффициента рассматривается как индикатор тяжелого повреждения паренхимы печени. Определение стеркобилина в кале также имеет значение для выяснения характера желтухи. При обтурационной желтухе стеркобилин в кале отсутствует, при гепатитах – его содержание увеличено.

Ультразвуковое исследование проводят в начале больным с желтухой неясного происхождения, она играет существенную роль как отсеивающий метод в разграничении внепеченочного и внутripеченочного холестаза.

Лечение – консервативное в инфекционной клинике.

4. Опухоли большого дуоденального (фатерова) сосочка исходят из следующих отделов сосочка: а) из эпителия слизистой оболочки 12-перстной кишки в области выводного протока сосочка; б) из эпителия слизистой оболочки самой ампулы; в) из эпителия дистальных отделов вирсунгова и общего желчного протока. В этой области возникают как доброкачественная опухоль (аденома), так и злокачественная (аденокарцинома).

Макроскопически первые две локализации растут экзофитно, имея вид папилломы, полипа, чаще напоминая цветную капусту мягкой консистенции, нередко с изъязвлением, а третья – эндофитно или смешанным типом роста, имея вид плоского округлого узла, не выступающего в просвет кишки, консистенция твердая. Клинические проявления зависят от анатомического отношения опухоли к выводным протокам поджелудочной железы и внепеченочным желчным протокам. Если опухоль начинает закрывать вирсунгов проток наблюдается постепенно нарастающая боль в эпигастриальной области, похудание, нарушение переваривания пищи, проявляющегося кишечным расстройством и вторичным диабетом. Для дифференциальной диагностики рака фатерова сосочка и поджелудочной железы большое значение имеет исследование панкреатических ферментов в дуоденальном содержимом. При раке головки поджелудочной железы вследствие обтурации панкреатического протока опухолью панкреатические ферменты (липаза, амилаза, лактаза, мальтаза, трипсин) и гормоны (инсулин, глюкагон) в дуоденальном содержимом могут отсутствовать, или их концентрация бывает значительно пониженной, тогда как при раке фатерова сосочка отделение панкреатических ферментов и гормонов не нарушается или изменяется значительно меньше, чем при раке головки железы. Если опухоль захватывает внепеченочный желчный проток – желтуха, которая носит ремитирующий характер, вследствие некроза опухоли и/или периодического уменьшения перифокального воспаления. Неред-

ко желтуха сопровождается ознобами, гипертермией, кожным зудом. Отмечается увеличение печени и желчного пузыря (положительный симптом Курвуазье), потемнение цвета мочи, обесцвечивание кала, стабильная билирубинемия до 500 мк моль/л (30%) за счет прямой фракции. Во многих случаях отмечается дегтеобразный стул или положительная реакция на кровь в кале из-за микро- или макрокровотечения из распадающейся опухоли.

Наиболее информативными методами обследования являются дуоденография с управляемой гипотонией, эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией. О протяженности опухоли можно судить при помощи эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, а о распространенности опухоли в окружающие ткани, крупным сосудом в регионарные лимфатические узлы – эндоскопическим ультразвуковым исследованием. Лечение – хирургическое.

При раке, ограниченном большим дуоденальным сосочком или сфинктером Одди (T_1) производят клиновидную резекцию Фатерова сосочка, при доброкачественной папилломе – трансдуоденальную папиллэктомию. Если опухоль прорастает в стенку 12-перстной кишки (T_2), производят циркулярную резекцию части 12-перстной кишки и части поджелудочной железы и сшивание 12-перстной кишки конец в конец с реинплантацией общего желчного и панкреатического протоков в 12-перстную или тонкую кишку по методике Холстеда (1898).

При опухоли, распространяющейся в поджелудочную железу на глубину не более 2 см (T_3) осуществляют дуоденэктомию с регионарной лимфаденэктомией или панкреатодуоденальную резекцию с регионарной лимфодиссекцией. При неоперабельности опухоли накладывают билиодегистивные анастомозы.

5. Опухоли внепеченочных желчных протоков редко встречаются, они возникают из любого отдела желчевыводящих путей, начиная от печеночных протоков до дистального отдела общего желчного протока, чаще всего в периапулярной области. По внешнему виду они бывают полиповидный, ворсинчато-папиллярный, в виде плотного тяжа или массивного конгломерата. Опухоль преимущественно растет интрадуктально, циркулярно суживая просвет желчного протока. Рано прорастает в окружающие ткани, в том числе в паренхиму печени, воротную вену и головку поджелудочной железы. Часто метастазирует в перипортальные лимфатические узлы и печень.

По гистологическому строению бывают: 1) доброкачественные (сосочковая аденома); 2) злокачественные (аденокарцинома, плоскоклеточный и недифференцированный рак); 3) редкие формы рака (эмбриональная рабдомиосаркома, карциносаркома, смешанные опухоли и др.).

Ранним и ведущим клиническим проявлением является нарастающая механическая желтуха (в 97%), проявляющаяся без предшествующих болевых приступов. Желтуха нередко носит ремитирующий характер, обусловленная распадом опухоли и сопровождающаяся изнуряющим кожным зудом (в 87%), похуданием и лихорадкой. Симптом Курвуазье положительный при локализации опухоли дистальнее впадения пузырного протока. Печень и селезенка чаще не увеличена, со стороны лабораторных анализов наблюдается значительная билирубинемия (20-30 мг %), за счет прямой фракции, отсутствует в моче уробилиноген, в кале стеркобилиноген, содержание холестерина нормальное или несколько повышенное, активность щелочной фосфатазы резко повышена, показатели тимоловой пробы в ранних стадиях – нормальные, позже – повышены.

Решающее диагностическое значение имеет эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, чрескожная чреспеченочная холангиография. В обеих процедурах аспирируют желчь для цитологического исследования. В последние годы стали применять ультразвуковое внутрипротоковое исследование с целью определения распространенности опухоли за пределы протока.

Лечение хирургическое. Объем радикального вмешательства зависит от места локализации опухоли. При небольшой опухоли в начальной части общего печеночного протока производят высокую резекцию желчного протока с наложением гепатикоеюноанастомоза. При локализации опухоли в средней части общего желчного протока осуществляют резекцию пораженной части протока с желчным пузырем, дистальный конец холедоха ушивается наглухо. А проксимальный конец печеночного протока анастомозируется с одним из участков либо 12-перстной кишки, либо желудком, либо тонкой кишкой.

При локализации рака в дистальном отделе холедоха методом выбора является панкреатодуоденальная резекция с регионарной лимфодиссекцией.

При неоперабельных, обтурирующих просвет желчного протока, опухолях, локализованных в проксимальном отделе, формируется наружный печеночный свищ путем чрескожной чреспеченочной пункцией расширенных крупных внутрипеченочных желчных протоков или производится реканализация магистральных желчных протоков со стентированием.

16.10 Лечение рака поджелудочной железы

Все современные методы лечения рака поджелудочной железы можно подразделить на радикальные и паллиативные.

Наиболее эффективным методом лечения является радикальная операция. Лучевая, химиолучевая и полихимиотерапия применяются только с паллиативной целью или как дополнение к радикальной операции.

Хирургическое лечение. Основными видами хирургических операции при раке поджелудочной железы, в зависимости от локализаций, являются:

- При локализации опухоли в области головки и периампулярной части железы применяются проксимальная или гастропанкреатодуоденальная резекция (операция Whipple) в стандартном и расширенном вариантах;
- При локализации опухоли в области дистального отдела тела и хвоста железы производится дистальная или корпорокаудальная субтотальная резекция с регионарной лимфодиссекцией;
- При раке тела поджелудочной железы с распространением как в сторону головки, так и в сторону хвоста, выполняют тотальную панкреатодуоденэктомию;
- В последние годы при раке поджелудочной железы применяют криодеструкцию опухоли тела и хвоста поджелудочной железы.

Стандартную и расширенную гастропанкреатодуоденальную резекцию выполняют, помимо рака головки поджелудочной железы, при раке большого дуоденального сосочка, двенадцатиперстной кишки и дистальной части общего желчного протока. При выполнении этой операции единым блоком удаляются головка поджелудочной железы, выходной отдел желудка с малым сальником и правой половины большого сальника, дистальная часть общего желчного протока, вся двенадцати-

ная кишка, селезенка, проксимальная часть тощей кишки и регионарные лимфические узлы. Последующее восстановление непрерывности пищеварительной ки осуществляется наложением анастомозов, соединяющие культы желудка, желудочной железы и общего желчного протока с тощей кишкой. Дополнительно накладывают межпетельный анастомоз по Брауну на приводящие и отводящие ее тощей кишки.

Стандартная проксимальная гастропанкреатодуоденальная резекция включает пересечение железы в области шейки, приблизительно в 1 см дальше от опухоли, лестоэктомии и пересечение общего желчного протока выше впадения пузырного, резекция желудка на границе его двух третей или двенадцатиперстной кишки, ниже привратника на 1,5-2,0 см. Дистальной границей резекции является первая петля тощей кишки, что позволяет подвести ее к культе поджелудочной железы без натяжения. В дальний комплекс включают следующие группы лимфатических узлов:

- Лимфатические узлы правой стороны гепатодуоденальной связки – верхние и нижние лимфоузлы общего желчного протока и лимфоузлы вокруг пузырного протока;
- Задние панкреатодуоденальные лимфатические узлы;
- Лимфатические узлы правой стороны верхней брыжеечной артерии от ее устья у аорты до уровня нижней панкреатикодуоденальной артерии;
- Передние панкреатикодуоденальные лимфатические узлы;
- Дополнительно иссекаются лимфоузлы передне-верхней области общей печеночной артерии.

Расширенная радикальная гастропанкреатодуоденальная резекция с регионарной лимфодиссекцией отличается от стандартной полным удалением клетчатки и лимфатических узлов по передней поверхности аорты от диафрагмы, с диссекцией вокруг чревного ствола и общей печеночной артерии, до дифуркации брюшной аорты.

Столь сложная одномоментная операция осуществима только у физически крепких больных при опухолях, классифицируемых по системе TNM как T₁₋₂ N₀₋₁ M₀.

В последнее десятилетие широкое распространение получила **панкреатодуоденальная резекция с сохранением привратника**. Что явилось поводом для сохранения привратника при панкреатодуоденальной резекции?

Это прежде всего было связано со следующими недостатками резекции дистального отдела желудка:

- риск развития постгастрорезекционных синдромов (прежде всего демпинг-синдрома и пептических язв);
- высокая вероятность развития щелочного рефлюкс-гастрита при выполнении всех анастомозов на одной петле тощей кишки;
- снижение возможности желудочной компенсации внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы;
- сравнительно большая продолжительность операции;
- снижение качества жизни больных, связанные с алиментарными расстройствами.

С учетом вышеуказанных недостатков гастропанкреатодуоденальной резекции, в 1944 году английский хирург Kennet Watson впервые выполнил панкреатодуоденальную резекцию с сохранением привратника и одного дюйма двенадцатиперстной кишки при раке ампулы большого дуоденального сосочка.

В последние годы эту операцию стали широко применять при раке головки поджелудочной железы небольших размеров, когда отсутствует распространение опу-

холи на желудок и на луковицу двенадцатиперстной кишки, а также при отсутствии у больного сопутствующей язвенной болезни желудка. При выполнении этой операции принципиален вопрос об уровне пересечения двенадцатиперстной кишки, поскольку частота многих осложнений после панкреатодуоденальной резекции с сохранением привратника тесно связана с тем, на каком расстоянии от привратника пересечена двенадцатиперстная кишка. Этот этап операции связан и с выполнением адекватной лимфаденэктомии интрапилорических лимфоузлов. По мнению ряда ведущих специалистов (Ю.И.Патютко, 1998, В.А.Кубышкин с соавт., 2003, Grace P.A. et. al., 1990, Reith H.V. et. al., 1996, Takada T. et. al., 1997), наилучшим уровнем является пересечение двенадцатиперстной кишки не более 1,5 см от привратника, что позволяет, с одной стороны, уменьшить вероятность развития гастростаза, с другой стороны, обеспечивает техническую возможность удаления подпривратниковых лимфатических узлов.

Следует подчеркнуть, что реконструктивный этап панкреатодуоденальной резекции является ключевым при выполнении этой обширной операции и фактически определяет функцию желудочно-кишечного тракта и осложнения в послеоперационном периоде. Наиболее распространенная схема реконструкции после панкреатодуоденальной резекции с сохранением привратника является создание последовательно на одной петле тощей кишки панкреатоеюноанастомоза, гепатикоеюноанастомоза “конец в бок” и дуоденоанастомоза. Этот вариант реконструкции, предложенный еще Traverso L.W. Longmire W.R. (1978), до сих пор является основной модификацией панкреатодуоденальной резекции с сохранением привратника.

Дистальная или корпокаудальная субтотальная резекция применяется при локализации опухоли в ее хвосте и/или теле. Такая локализация встречается у 15-25% больных раком поджелудочной железы. Отличительной особенностью этой локализации является поздняя диагностика, вследствие скудных клинических проявлений и низкая резектабельность ко времени выявления.

В соответствии с закономерностями локорегионального распространения рака тела и хвоста поджелудочной железы при нем осуществляется дистальная резекция железы с обязательным удалением селезенки. Удаление селезенки производят из-за интимных сосудистых связей с поджелудочной железой и возможных метастазов в лимфатические узлы ворот селезенки. При стандартной дистальной резекции железы, дополненная спленэктомией, пересекается ткань железы, справа от верхней брыжеечной и воротной вены, селезеночная артерия у ее устья с удалением лимфатических узлов следующих групп:

- вокруг чревного ствола;
- в воротах селезенки;
- вдоль селезеночной артерии;
- по нижнему краю тела и хвоста железы.

При расширенной дистальной резекции иссекаются в блоке следующие группы лимфатических узлов:

- вдоль общей печеночной артерии;
- вдоль верхней брыжеечной артерии и вены;
- от верхнего края чревного ствола до нижнего края левой печеночной вены;
- от верхнего края левой почечной вены до верхнего края устья нижней брыжеечной артерии.

Левосторонняя адреналэктомия не обязательна.

Тотальная панкреатэктомия – достаточно редкое оперативное вмешательство, которая применяется при многофокусном или тотальном поражении.

Показания к ее выполнению:

- а) мультицентричное опухолевое поражение железы;
- б) значительная инвазия в дистальном направлении опухоли головки железы;
- в) инвазия головки поджелудочной железы опухолью тела и хвоста железы.

Следует отметить, что при таком поражении опухолевый процесс редко носит локализованный характер, часто имеет метастатическое распространение и, как правило, неректабелен. Тем не менее существует мнение о целесообразности такого оперативного вмешательства как с онкологической точки зрения, так с точки зрения полного риска осложнений со стороны панкреатодигестивного анастомоза. Поэтому в отдельных случаях к тотальной панкреатэктомии прибегают и как к мере профилактики прогрессирующих тяжелых осложнений при панкреонекрозе в культе железы и несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза. Но тотальная панкреатэктомия может рассматриваться, безусловно, как стойко инвалидизирующая и в превентивных целях не нашла большого числа сторонников. Почти непреодолимым препятствием к тотальной панкреатомии являются тяжелые последствия экзо- и эндогенной недостаточности, которые постоянно требуют заместительную терапию.

Взгляд отдельных хирургов на эту операцию как путь повышения радикализма оперативного вмешательства при раке не выдержал испытания временем (Moosa A.R. et. al., 1984).

Техника тотальной панкреатэктомии в основном повторяет этапы стандартной гастропанкреатодуоденальной и дистальной резекции поджелудочной железы. В целом, она менее сложна, чем гастропанкреатодуоденальная, так как не требует осуществления панкреатодигестивного анастомоза. При выполнении ее производится холецистэктомия и пересечение общего желчного протока, пересекается желудок и 12-перстная кишка ниже связки Трейтца и на последнем этапе – крючковидный отросток. Удаляется весь комплекс.

Криодеструкция опухоли тела и хвоста поджелудочной железы производится при нерезектабельной, из-за местного распространения, опухоли, т.е. при распространении опухоли внеоргано на крупные сосуды, при отсутствии отдаленных метастазов и асцита.

Методически (после лапаротомии и определения иноперабельности опухоли) определяются размеры опухоли (длина и ширина) и необходимые размеры зоны замораживания опухолевой ткани. Глубина опухоли устанавливается в предоперационном периоде с помощью РКТ. Установив размеры и геометрию предполагаемой зоны криодеструкции, хирург определяет кратность циклов криовоздействия, оценивает отношение опухоли к полым органам, намечает центры приложения криоинструмента. Затем по номограммам выбираются параметры температурного и временного режимов и необходимый размер криоаппликатора.

Криовоздействие на опухоль осуществляется с помощью аппарата “Криоэлектроника -4 (2)”. Криовоздействие выполняется прямым контактным способом – наложением криоаппликатора на переднюю поверхность опухоли. Температура его устанавливается в диапазоне от 170 до 190°С, время однократного воздействия составляет от 10 до 25 минут, диаметр криоаппликатора – от 20 до 35 см. Последние два пара-

метра выбираются в зависимости от объема опухоли. В ряде случаев криовоздействие осуществляется с двух или трех точек (полей). Оттаивание всегда спонтанное.

В целом криохирургический метод относительно легко переносится больными, хотя послеоперационная летальность может достигать 8% (Ю.И.Патютко, 2004).

Паллиативные операции при раке поджелудочной железы.

При трех наиболее тяжелых осложнениях рака поджелудочной железы выполняют паллиативные оперативные вмешательства, имеющих симптоматический смысл и облегчающих самочувствие и состояние больных:

- механической желтухе;
- дуоденальной непроходимости;
- нестерпимых (некупируемых) болях.

Механическая желтуха является основным клиническим проявлением поражения опухолью головки поджелудочной железы и она обусловлена сдавлением (прорастанием) дистальной части общего желчного протока. Установлено, что при неполном сдавлении опухолью общего желчного протока, уровень прямого билирубина в крови ежедневно увеличивается на 3, а при полной его обструкции – на 12-16 мкмоль/л ежедневно (Н.Ю.Коханенко, 2001).

В зависимости от уровня поражения желчных путей и их анатомических особенностей, в частности от уровня впадения пузырного протока в общий желчный, для обеспечения желчной декомпрессии применяют желчеотводящие анастомозы. Для выявления уровня блока во время операции необходимо выполнение холесцистохолангиографии.

Анастомозы с желчным пузырем наиболее просты и безопасны. Преимуществами этого вида соустья является то, что ткани не поражены опухолью, нет натяжения в зоне анастомоза, как правило, имеется хорошая визуализация. Однако формирование его может быть выполнено только при достаточно высоком (более 1 см опухолевой инвазии) уровне впадения пузырного протока в общий желчный.

Известны следующие виды этих анастомозов при раке поджелудочной железы:

- *холесцистогастроанастомоз* – дно желчного пузыря подшивают к передней стенке желудка, ближе к малой кривизне;

- *холесцистодуоденоанастомоз* – дно желчного пузыря подшивается к передней стенке нисходящей части 12-перстной кишки;

- *холесцистоюноанастомоз* – является наиболее стандартной операцией при раке головки поджелудочной железы;

- *холесцистогепатико-холесцистоэнтероанастомоз*, который накладывает при низком впадении пузырного протока в общий проток и высокое распространение опухоли головки поджелудочной железы по ходу последнего;

- *холедоходуоденоанастомоз* – для операции используется участок общего печеночного протока, расположенный выше пузырного протока и передне-боковая стенка нисходящей части 12-перстной кишки. Предварительно всегда следует мобилизовать 12-перстную кишку по Кохеру для ликвидации возможного натяжения сшиваемых органов;

- *гепатикоэнтероанастомоз* – наиболее стандартный вид соустья для внутреннего отведения желчи при резектабельном раке поджелудочной железы, когда невозможно формирование анастомоза с желчным пузырем, вследствие обтурации пузырного протока.

В редких случаях при неэффективности вышеуказанных оперативных вмешательств и развитии осложнений во время операции возникают показания к выполнению *наружного дренирования желчных протоков*.

Такой тип оперативного вмешательства крайне неблагоприятен у тяжелых больных, так как заведомо обрекает их на существование наружного желчного свища. Однако эта операция является возможным способом сохранения жизни больным. Наружное дренирование выполняется в виде:

- *холецистостомии;*
- *гепатикостомии;*
- *транспеченочного дренирования.*

Техника наложения *холецистостомии* проста, а для формирования *гепатикостомы* необходимо использовать Т-образный дренаж Керра, который устанавливается после выполнения холецистостомии либо выше, либо ниже культи пузырного протока. После наложения гепатикостомы выполняют бужирование правого и левого долевых протоков печени зондами Долиотти.

Транспеченочное дренирование желчных протоков чаще выполняется чрескожно под ультразвуковым или рентгенотелевизионным контролем.

В ряде случаев оказывается возможным паллиативное разрешение механической желтухи и путем эндоскопического ретроградного *стентирования* терминального отдела общего желчного протока.

Для *устранения непроходимости двенадцатиперстной кишки* используют передний впередиободочный гастроэнтероанастомоз.

Для купирования сильного болевого синдрома при неоперабельном раке поджелудочной железы применяют *метод химической невротомии*. С этой целью во время операции используют инъекционное введение в область чревного ствола 6% раствора фенола (Flanigon D., 1978) или 50% раствора этанола (White T., 1978).

Минимальноинвазивные вмешательства для разрешения механической желтухи при раке поджелудочной железы в последние годы вытесняют традиционные шунтирующие операции или методы наружного дренирования.

Видеоэндоскопические операции при осложненном нерезектабельном раке поджелудочной железы выполняются лапаро- или торакоскопическим доступом или эндоскопически через большой дуоденальной сосочек. Используются эти методики, в основном, с целью лечения механической желтухи и купирования болевого синдрома.

Лапароскопический холесцистоеюноанастомоз впервые выполнена J. Moşoi в 1992 г. Обязательным условием выполнения операции функционирующий желчный пузырь и верифицированный диагноз нерезектабельного рака поджелудочной железы, осложненного механической желтухой.

Торакоскопическая симпатспланхнэктомия выполненная впервые С. Lin в 1994 г., применяется для купирования боли при раке поджелудочной железы. В условиях интратрахеального наркоза с применением двухлегочной интубационной трубки в 5 межреберье по среднеключичной линии вводят 10 миллиметровый троакара для торакоскопа. Два дополнительных 5- миллиметровых троакара вводят под контролем зрения в 6 и 7 межреберье по передней и задней аксилярным линиям. После коллабирования одного легкого отводят к перикарду, освобождая доступ к симпатическому стволу и его ветвям. Электроножом рассекают медиастинальную плевру, иссекают оба чревных симпатических нерва и их ветви, расположенные в глубине

кардиодиафрагмального угла, прилегающие к полу- или непарной вене. Такое малоинвазивное видеоэндоскопическое хирургическое вмешательство позволяет прервать доступ болевых импульсов от поджелудочной железы к чувствительным проводящим путям спинного мозга.

Эндоскопические операции через большой дуоденальный сосочек применяются в тех случаях, когда опухоль на небольшом (до 1,5 см) участке перекрывает интрапанкреатическую часть общего желчного или главного панкреатического протоков, вызывая механическую желтуху или болевой симптом, обусловленный панкреатической гипертензией. Выполнение эндоскопической папиллосфинктеротомии с последующим эндотезированием через опухоль участка желчного или панкреатического протока, специальными стентами, обеспечивает удовлетворительное качество жизни пациентам малотравматичным способом.

Комбинированное и комплексное лечение больных раком поджелудочной железы

При протоковом раке головки поджелудочной железы применяется лучевая терапия до операции, во время и после операции.

При небольших размерах рака головки железы применяется дистанционная гамма-терапия интенсивно-концентрированным методом в режиме крупного фракционирования дозы до СОД 12-30 Гр. перед гастропанкреатодуоденальной резекцией, которая по сравнению с одним хирургическим лечением улучшает 5-летнюю выживаемость на 4-10% (А.И. Барканов с соавт., 1995, Macdonald J.S. 1996).

В Японии при протоковом раке головки железы после интраоперационного облучения быстрыми электронами до СОД 15-30 Гр. производят расширенную гастропанкреатодуоденальную резекцию. Такое применение лучевого метода не мешает выполнению хирургического удаления опухоли. Далее, в конце операции внутривенно или внутриаартериально вводят 10 мг митомидина С. При этом в течение первого года после лечения у 86% больных не отмечено рецидивов заболевания, 5-летняя выживаемость – 16,8% (Hiraoka T. et. al., 1998).

При раке $T_{2-3} N_{1A} M_0$ после гастропанкреатодуоденальной резекции проводится тормозное излучение с энергией 18-25 МэВ расщепленным курсом мелкими фракциями до СОД 40-60 Гр. на ложе опухоли, зоны регионарного метастазирования.

Комбинированное лечение рака тела и хвоста поджелудочной железы осуществляется в двух вариантах:

а) дистальная или корпорокаудальная субтотальная резекция в стандартном и расширенном варианте, после операции – лучевая терапия расщепленным курсом до СОД 50-60 Гр.;

б) комбинирование криохирургического и лучевого лечения (СОД 50-70 Гр. расщепленным курсом мелкими фракциями).

Ретроспективный анализ роли адъювантной химиолучевой терапии рака поджелудочной железы показал, что она заметно снижает частоты местных рецидивов.

Первая серьезная работа в этом направлении была выполнена под эгидой Gastrointestinal Tumor Study Group в 1985 году. В этом рандомизированном исследовании дистанционная гамма-терапия в дозе 40 Гр. применена совместно с 5-фторурацилом после радикальной операции. После завершения лучевого лечения (40 Гр.) больным еженедельно вводили 5-фторурацил в течение двух лет. В контрольной группе больным выполняли только операцию. Анализ результатов лечения показал,

что медиана выживаемости в контрольной группе составляла лишь 11 месяцев по сравнению с 20 месяцами в группе больных, которым проводилась адьювантная терапия. Пятилетняя выживаемость наблюдалась в 5% и 19% случаях соответственно. Несколько скромные результаты от адьювантной химиолучевой терапии получены Whittington R. et al., 1991, Yeo C.J., 1995, J.Klinkenbijn et al., 1992 и др.

Лучевая терапия больных раком поджелудочной железы применяется при местнораспространенном нерезектабельном раке поджелудочной железы в арсенале паллиативных методов.

В настоящее время используются различные варианты: дистанционная гамма-терапия открытыми полями либо через решетчатые диафрагмы, тормозное излучение с энергией 18-25 МэВ, а также сочетанное облучение тормозным и электронными пучками. Использование пучков электронов и протонов позволяет проводить облучение достаточно высокими дозами (60-80 Гр.) с расщепленным курсом, что заметно улучшает результаты лечения. Наиболее эффективно применение сочетанного облучения расщепленным курсом, при котором две трети дозы проводится с 2-х противоположных полей высокоэнергетическим тормозным излучением, а одна треть общей дозы, после двухнедельного перерыва, электронным пучком с переднего поля.

Такая методика, во-первых, уменьшает вероятность возникновения лучевого энтерита и общей лучевой реакции, во-вторых, позволяет в 70-80% случаях получить положительный непосредственный эффект, причем у 15-18% больных достигается выраженная регрессия, у 60-65% – частичная регрессия опухоли, а средняя продолжительность составляет 18-25 месяцев. Одногодичная выживаемость составляет 50-57%, три года переживают 25% больных. Следует отметить, что проведение средней СОД 17,5 Гр. приводит к уменьшению, 42 Гр. – к исчезновению болевого синдрома.

Хороший субъективный эффект от лучевой терапии отмечен при проведении ее на фоне гипертермии.

Представляет практический интерес внутритканевая радиотерапия нерезектабельного рака поджелудочной железы методом интраоперационной имплантации в опухолевую ткань зерен радиоактивных изотопов ^{198}Au , ^{222}Ra , ^{192}Ir , ^{125}I .

Возможно подведение источника излучения к опухоли через наружную холангиостому. Метод позволяет увеличить дозу лучевого воздействия на опухолевую ткань, однако при этом возрастает риск поражения близлежащих органов, в первую очередь 12-перстной кишки.

Комплексная химиолучевая терапия более эффективна, чем одна лучевая терапия. При лучевой терапии по радикальной программе в СОД 60 Гр. и химиотерапии 5-фторурацилом 2-летняя выживаемость больных составляет 10%.

Лекарственное лечение рака поджелудочной железы

Успехи лекарственной терапии рака поджелудочной железы пока остаются весьма скромными из-за чрезвычайной резистентности его существующим противоопухолевым препаратам. Тем не менее, по данным V.Glimelius et al., (1996), сравнивших результаты применения симптоматического лечения химиотерапии у 90 больных раком поджелудочной железы, было отмечено, что больные, получавшие лишь симптоматическое лечение, в среднем прожили 2,5 месяца, а больные подвергнутые химиотерапии, прожили 6 месяцев. При этом в последней группе качество жизни пациентов было лучше.

Из химиопрепаратов 80-х годов в настоящее время для лечения рака поджелудочной железы активно используются: 5-фторурацил, митомицин С, доксорубин, эпирубицин, активность которых составляет 15-20%. В последние годы в арсенал онкологов вошли современные противоопухолевые химиопрепараты: гемцитабин, кселода, кампто, паклитаксел, доцетаксел, томудекс и др., у которых при применении в монорежиме результаты существенно выше при раке поджелудочной железы.

В Японском исследовании была отмечена стабилизация роста опухоли в 30% при применении доцетаксела в дозах 100 мг/м² 1 раз в 3 недели, всего 5-6 циклов (Okada S., Taguchi T. (1998), Andersen J.S., Munzone E., Louvet Alabiso O. et al, 1999).

В настоящее время наиболее эффективной схемой полихимиотерапии при диссеминированном раке поджелудочной железы являются следующие:

1. 5-фторурацил – 400 мг/м² в 1-й день струйно и капельно;
2-3 г/м² в течение 48 часов в 1 и 2 дни;
Гемцитабин 1000 мг/м² в 3 день;
Лейковорин – 400 мг/м² до 5-фторурацила.
2. Цисплатин – 20 мг/м² в/в в 1-5 дни;
5-фторурацил – 300 мг/м² в/в в 1-5 дни;
Лейковорин – 200 мг/м² в/в струйно до 5-фторурацила в 1-5 дни.
3. Гемцитабин – 1000 мг/м² в/в в 1,8,15 дни;
Доцетаксел – 100 мг/м² в 8-й день под защитой G-CSF –
150 мкг/м² п/к с 9 по 16 дни.

В последние годы при местнораспространенном нерезектабельном раке поджелудочной железы применяют внутриартериальную инфузионную полихимиотерапию (А.В. Гадский с соавт., 1996). При этом эндоваскулярное вмешательство осуществляется путем катетеризации панкреатодуоденальную артерию через бедренную артерию и чревного ствола по Сельдингеру, после чего в течение 3 часов проводится химиоинфузия с применением гемцитабина – 800 мг/м², 5-фторурацила – 750 мг/м² болюсно, цисплатин – 50 мг/м². Лечебную процедуру повторяют в каждые 4-5 месяцев. Об эффективности данной методики трудно судить, так как исследователи располагают небольшим количеством наблюдений.

Следует отметить, что полихимиотерапия проводится в условиях купированной механической желтухи любым методом.

Гормональная терапия больных эндокринным раком поджелудочной железы основана на том, что в опухолевых клетках обнаружены рецепторы стероидных гормонов. Кроме того, в пользу этого положения свидетельствуют половые отличия в частоте рака поджелудочной железы (у мужчин чаще, чем у женщин).

В эксперименте было показано, что тестостерон стимулирует рост опухолевых клеток, а эстроген – тормозит (Lhoste E.T. et al., 1987). При применении тамоксифена у многих больных женщин отмечалось снижение опухолевого маркера СА 19-9. Механизм эффекта пока не ясен. Тем не менее при назначении тамоксифена увеличивается выживаемость до 20-25% (Keating J.J. et al., 1989).

В рандомизированном исследовании было показано, что применение при раке поджелудочной железы комбинации сандостанина и тамоксифена у 12 больных привело к увеличению средней выживаемости до 12 месяцев (Allegretti A. et al., 1993).

Однако, в клинических условиях гормональные препараты апробированы на небольшом числе больных, поэтому об их эффективности однозначно судить пока не представляется возможным.

Несомненно, что молекулярно-биологические разработки генной терапии скажутся в будущем на возможности лечения рака поджелудочной железы.

16.11 Непосредственные и отдаленные результаты лечения рака поджелудочной железы

В настоящее время к критериям эффективности лечения рака поджелудочной железы относят не только послеоперационной летальности, который неуклонно снижается, но и качество жизни, а также ее продолжительность.

Если в 60-х годах прошлого века послеоперационная летальность после гастропанкреатодуоденальной резекции колебалась в пределах 30-50%, то в последние десятилетия в ряде специализированных клиник летальность не превышает 5% (В.А.Кубышкин с соавт., 2003, Beger J. 1994, Trede M. et. al., 1997, Yeo C.S. et. al., 2000).

Не менее важными показателями результатов лечения являются показатели выживаемости. По сводным данным в 4 высокоразвитых странах мира (Япония, Франция, Германия, США) в период с 1993 по 1997 гг. были произведены 963 радикальных операций при раке поджелудочной железы, при этом актуальная 5-летняя выживаемость составила от 10 до 21,8%.

По данным Yeo C.J. (1999), 5-летняя выживаемость (согласно классификации стадии рака поджелудочной железы японского панкреатического общества) после радикальной операции при I стадии колеблется от 35 до 45%, II стадии – 15-25%, III – стадии – 5-15%, IV стадии – 0-10%.

По данным Р.А.Алибегова с соавт. (2000), при размерах опухоли меньше 3 см 5-летняя выживаемость составила 11,3%. Однако, ни один больной с опухолями поджелудочной железы более 5 см не пережил даже двухлетний срок.

В ряде работ приведены результаты адьювантной полихимиотерапии и химиолучевого лечения после радикальной операции. Так, в США подвели итог рандомизированного исследования с использованием адриамицина, 5-фторурацила и митомицина С, в результате существенных различий выживаемости в группе больных, получивших адьювантную полихимиотерапию, и в контрольной группе получено не было. Так, 2-хлетняя выживаемость составила 43% и 32%, а 5-летняя 4% и 8% соответственно (Yeo C.J et. al., 1995).

J.Klinkenbijn et. al., (1997) сообщили о сравнительных результатах 218 больных раком поджелудочной железы, из них в I – группе (110 больных) после радикальной операции проводилось два курса лучевой терапии (по 20 Гр.), а также в/в вводился 5-фторурацил в средних терапевтических дозах. II группу составили 108 больных, которые лечились только оперативно. Медиана выживаемости составила 23,5 месяцев в группе пациентов, получавших адьювантное лечение, и 19,1 месяца – в контрольной группе.

Двухлетняя выживаемость отмечена в 50% и 42% соответственно.

Комбинация, при которой лучевая терапия в СОД 60 Гр., проведенная расщепленным курсом, сочеталась с FAP (5-фторурацил, доксорубин, цисплатин), обеспечила медиану выживаемости в 15 месяцев в группе из 32 больных с распространенным раком поджелудочной железы (De Branel F. et. al., 1999).

В Российском онкологическом научном центре им Н.Н.Блохина апробирована комбинация митомицина С (по 5 мг в/в в 1, 8, 15 дни) и гемзара (по 1000 мг/м² в/в 1, 8, 15 дни), при этом объективный эффект зарегистрирован у 28,5% пациентов, стабилизация опухолевого процесса отмечена в 50%, клиническое улучшение в 46,6% случаев (А.М.Гарин, И.С.Базин, 1999).

Таковы скромные результаты различных методов лечения рака поджелудочной железы.

16.12 Использованная литература

1. Агаджанян Н.А.; Тель Л.З.; Циркин В.И.; Чеснокова С.А. Физиология человека (курс лекций). СПб., СОРТИС; 1998, с. 144-146 и 343.
2. Алибегов Р.А.; Касумьян С.А.; Бельков А.В. Факторы прогноза выживаемости при раке поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции. Мат.тез. "Хирургия поджелудочной железы на рубеже веков", 2000, с. 5.
3. Блохин Н.Н.; Итин А.Б.; Клименков А.А. Рак поджелудочной железы и внепечёночных желчных путей. М., "Медицина", 1982, с. 270.
4. Гаврилин А.В. Чрезкожные лечебно-диагностические вмешательства под контролем ультразвукового исследования при хирургических заболеваниях гепатопанкреатобилиарной зоны. Дисс. – д.м.н.; М., 1999.
5. Гарин А.М.; Базин И. Рак поджелудочной железы. М., 1999.
6. Гурьевич Л.Е. Иммуногистохимическая диагностика опухолей поджелудочной железы. В рук-ве по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Под ред. С.В.Петрова; Н.Т.Райхлина. Казань, 2000, с. 190-213.
7. Кармазановский Г.Г.; Гузеева Е.Б.; Шипулева И.В. Спиральная компьютерная томография при заболеваниях органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. Анналы хирургической гепатологии. 1998, Т. 3 № 2, с.15-23.
8. Косицкий Г.И. Внутренняя секреция поджелудочной железы. В учебнике "Физиология человека", М., "Медицина"; 1985, с. 193-195.
9. Коханенко Н.Ю. Клиника; диагностика; хирургическое и комплексное лечение рака поджелудочной железы. Авт. дисс. д.м.н., СПб., 2001.
10. Кубышкин В.А.; Вишневский В.А. Рак поджелудочной железы. Москва; Медпрактика-М; 2003, с. 375.
11. Лепорский Н.И. Болезни поджелудочной железы. В главе XV: Опухоли поджелудочной железы. М., "Медгиз"; 1951.
12. Нигай Н.Г. Ультразвуковая диагностика острого и хронического панкреатита. Автореф. дисс. канд. мед. наук; Алматы; 2003, – 51с.
13. Патютко Ю.И.; Котельников А.Г.; Косырев В.Ю. и др. Современные данные о возможностях хирургического лечения больных раком поджелудочной железы и периапулярной зоны. //Современная онкология; 2000, № 1 Т. 2, с. 12-15.
14. Патютко Ю.И.; Котельников А.Г. Рак поджелудочной железы: диагностика и хирургическое лечение на современном этапе. Анналы хирургической гепатологии; 1998, Т.3. № 1, с. 96-111.
15. Саввина Т.В.; Скуба Н.Д. Опухоли поджелудочной железы. В кн: Патологоанатомическая диагностика опухолей человека под ред. Н.А.Краевского; А.В.Смольянникова; Д.С.Саркисова. М., "Медицина"; 1993, Т. 2, с. 114-136.
16. Справочник по онкологии под ред. Н.Н.Трапезникова и И.В.Поддубной. М., "Кап-па", 1996, с. 300-301.

17. Старков Ю.Г. Диагностическая лапароскопия с интракорпоральным ультразвуковым исследованием – новый уровень диагностики при очаговых поражениях поджелудочной железы и печени. //Медицинская визуализация, 2000, № 2, с. 19-24.
18. Старков Ю.Г. Лапароскопическое ультразвуковое исследование при очаговых заболеваниях печени и поджелудочной железы. Методика и техника. Анналы хирургической гепатологии, 2000, Т. 5 №1 с. 49-58.
19. Федоров В.Д.Цвиркун В.В. Дифференциальная диагностика новообразований забрюшинного пространства; печени; поджелудочной железы. Анналы хирургической гепатологии. 1996, Т. 1 №1 с. 8-14.
20. Энциклопедия клинической онкологии под ред. Акад. АН и РАМН; проф. М.И. Давыдова. М., 000 “РЛС – 2004”, 2004, с. 289-299.
21. Alabiso O.,Grasso M., Buobii R. et. al. Locoregional chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a phase I study. Proct. ASCD, 1999, ab. 1061.
22. Allegretti A.; Lionetto R., Saccomanno S. et. al.- LH-RH analogue treatment in adenocarcinoma of the pancreas. A phase II study. Oncol., 1993, 50: 77-80.
23. Ariyama I, Suyama M.; Sato K. Early pancreatis ductal adenocarcinoma: Difinition, diagnosis^ and prognosis. 1 Hep. Bil. Pancr. Surg, 1995, № 2 p. 387-394.
- 24.Berrozpe G., Schaeffer t^ Peinado M. et. al Comparative analysis of mutations in the p 53 and K-ras genes in pancreatic cancer. Int. tCancer, 1994 v. 58 r. 185-191.
25. De Brand F. Orlando L, Drecchia R. et. al. Combined modality treatment for loccally advanced pancreatic carcinoma ECF plus concomitant three dimensional radiotherapy. Pros. ASCD. 1999 ab. 1125.
26. Coley S.C.; Strickland N; Walker ID. et. al Spiral CT and the preoperative assess ment of pancreatic adenocarczinoma. Clin.Rodiol, 1997,52 p 24-30.
27. Flanigan D. Continuing experience with palliative chemical splanchnicectomy. Arch.Surg. 1978: 113: 509-511.
28. Grace P.A, Pitt H.A. Pancreatoduodenectomy with pylorus preservation for adenocarcinoma of the pancreas.Brit.ISung, 1990 vol. 77 p. 968-974.
29. Hiraoka T., Kanemittsu K. Combined treatment of resection with intraoperative radiotherapy. Jn The Pancreas, 1998, v. 2 p. 1085-1091.//I.
30. КоБан М, Matsunso S. Staging systems for pancreatic cancer: Differencers between the Japanese and ШСС systems, //I. Hep. Bil. Pancr. Surg. 1998 vol. 5 p 121-127.//I. Hep. Bil.
31. Keating I.I., Johnson PJ. Cochrane A. et al. A prospective randomized trial of Tamoxifen and cyproterone acetate in pancreatic carcinoma. BricJ.Cancer, 1989 60:789-792.
32. Klinkenbij H., Van der Schelling G.P., Hop W.C. et. al. The advantages of pylorus-preserving pancreatoduodenectomy in malingnaht disaese of the pancreas and periampullary region. Ann. Surg. 1992 vol 216 №2, p. 142-145.
33. Lhoste E.T., Roebuck B.D., Brinek T. et. al. Eeffect of castration and normal replacement on azaserin – induced pancreatic carcinogenesis in male and female Fisher rats. Carcinog, 1987, 8: 696-704.
- 34.Lin C.C., Mo R. L, Lin Y.M et. al. Bilateral lower sympathetic-splanchnicectomy for upper abdominal cancer pain. EurJ.Surg, 1994 v. 572 pp. 59-62.
- 35.Mason G.R. Pancreatogastrostomy as Reconstruction for Pancreatoduodenectomy: Reviev. Wored. J.Surg, 1999 v 23p. 221-226.
36. Mouioi I, Endolaparoscopic palliation of pancreatic cancer. Surg. Laparosc. Endoac, 1992, 2: 241-243.

37. Moossa A.R., Scott M.H., Levelle-Jones M. The place of total and extended total pancreatectomy in pancreatic cancer. *World J Surg*, 1984, № 8 p. 895-899.
38. Morungiah M. et. al. Early experience of laparoscopic ultrasonography in the management of pancreatic carcinoma. *Surg. Endosc.*, 1993, v 7, p. 177-181.
39. Munzone E., Note F., De Brand E., et. al. ECF in pancreatic carcinoma a promising approach. *Proc. ASCO*, 1997, ab. 1062.
40. Okada S., Taguchi T. Phase II trial of docetaxel as first-line chemotherapy in patients with metastatic pancreatic cancer: a Japanese cooperative study. *Proc. ASCO*, 1998, ab. 1019.
41. Reith H.B., Kozuschek W., Traverso L.W. Current indications for pylorus saving duodenopancreatic head resections in malignancy. *Langenbecks Arch. Chir*, 1996, Vol. 381, № 4, p.207-211.
42. Sobin L.H., Witteking Ch. *UICC TNM classification of malignant tumors*. 5-th edn.-New York. Wiley-Liss. incorporated, 1997p.87-90
43. Takada T., Yasuda H., Amano H. et. al. Results of a pylorus – preserving pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer: a comparison with results of the Whipple procedure. *Hepatogastroenterol.*, 1997 vol. 44. № 18, p. 1536-1540.
44. Traverso L.W., Longmire W.P. Preservation of the pylorus in pancreatoduodenectomy. *Surg. Gynecol. Obstet*, 1978, vol. 146 p. 959-962.
45. Whipple A.O. Present day surgery of (he pancreas. *Now. England J.Med*, 1942, 226: 515-526.
46. Yeo C.J., Cameron J.L., Lillmoie K.D.et. al. Pancreatoduodenectomy for Cancer of the Head of the Pancreas 210 patients. *Ann. Surg*, 1995, № 6, p. 721-733.

16.13 Иллюстрационный материал по раку поджелудочной железы

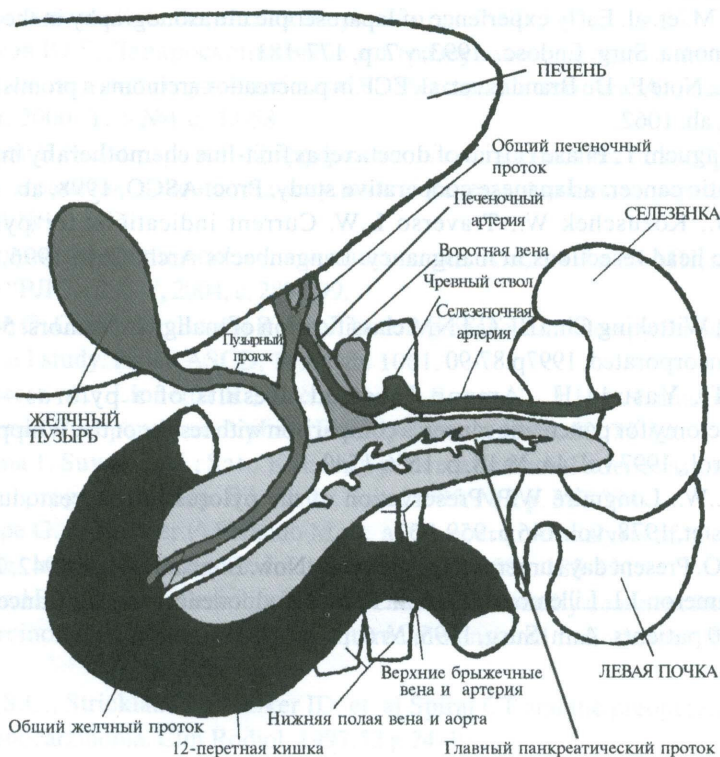


Рис. 1. Топографоанатомические взаимоотношения поджелудочной железы в гепаторанкреатодуоденальной зоне.

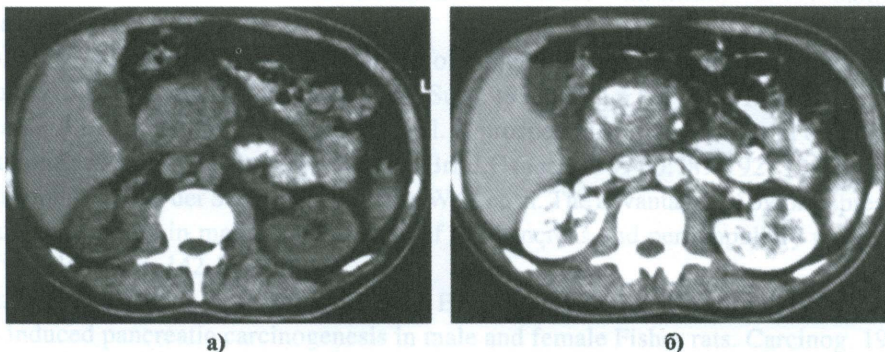


Рис. 2. Аденокарцинома головки поджелудочной железы.

А – увеличенная головка железы умеренно неоднородна, с нечетким и неровным контуром. Слабо выражены лимфангоиты;

Б – при контрастном усилении отчетливо видна неправильной формы гиподесная зона - опухоль – в заднемеридиальном квадранте головки поджелудочной железы. Жировая ткань между опухолью и верхнебрыжеечной артерией прослеживается, но инфильтрирована.



а)

б)

Рис. 3. Аденокарцинома тела поджелудочной железы. Асцит. Киста правой доли печени. а – выраженная деформация тела железы, железа тесно прилежит к сосудам; б – опухоль распространяется на чревный ствол и другие регионарные сосуды

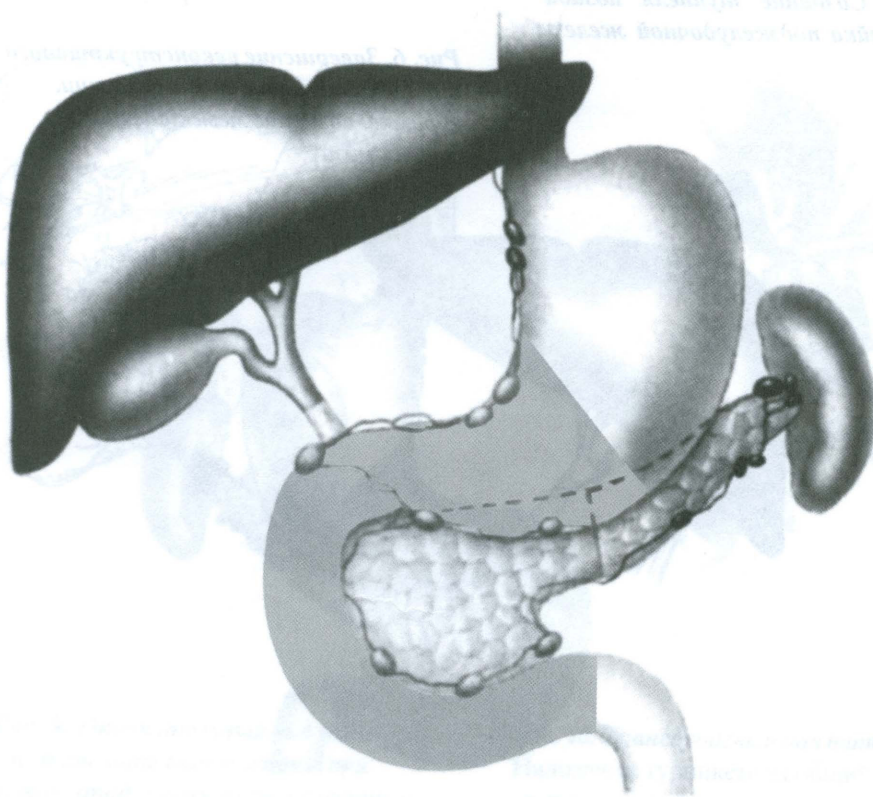


Рис. 4. Панкреатодуоденальная резекция. Блок тканей, подлежащий удалению

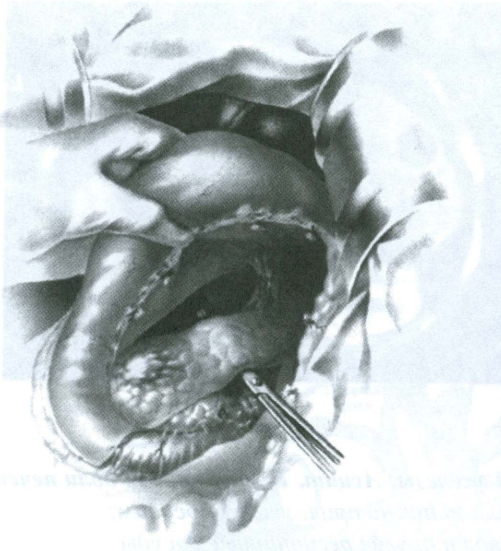
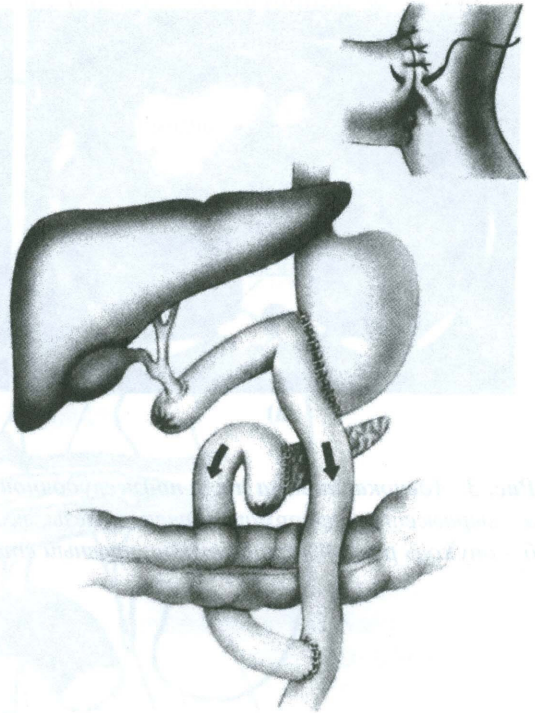
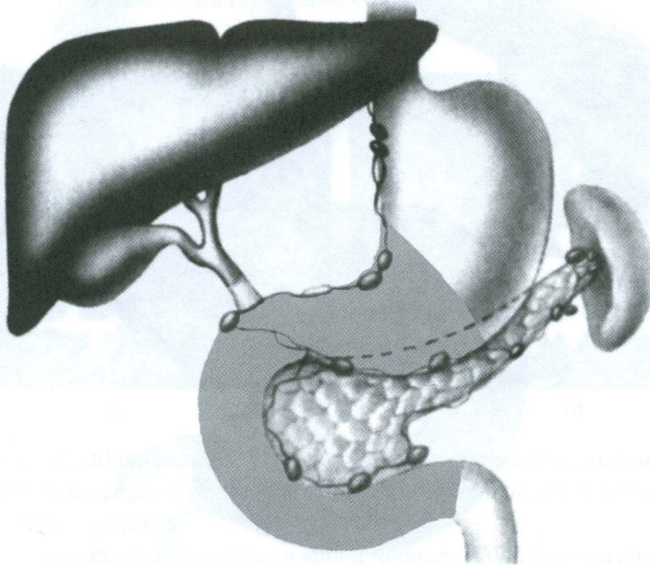


Рис. 5. Создание “туннеля” позади перешейки поджелудочной железы



*Рис. 6. Завершение реконструктивного этапа панкреатодуоденальной резекции.
В рамке: создание межкишечного анастомоза*



*Рис. 7. Тотальная панкреатодуоденэктомия.
Блок органов подлежащих удалению*

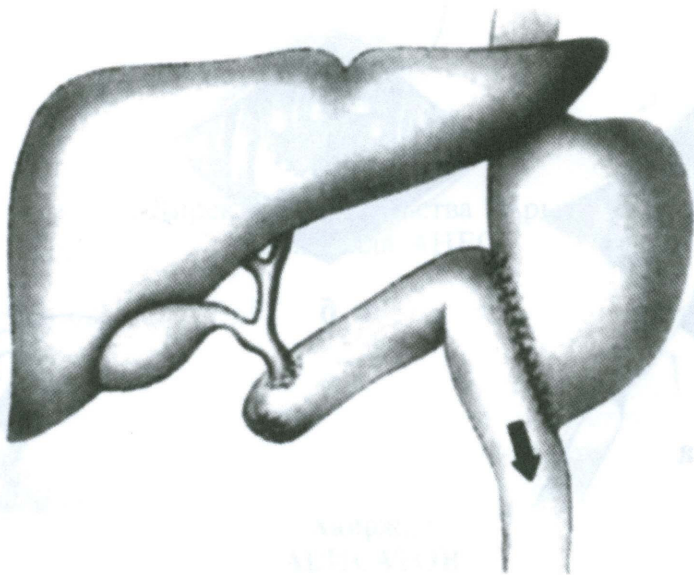


Рис. 8. Завершение реконструктивного этапа тотальной панкреатодуоденэктомии

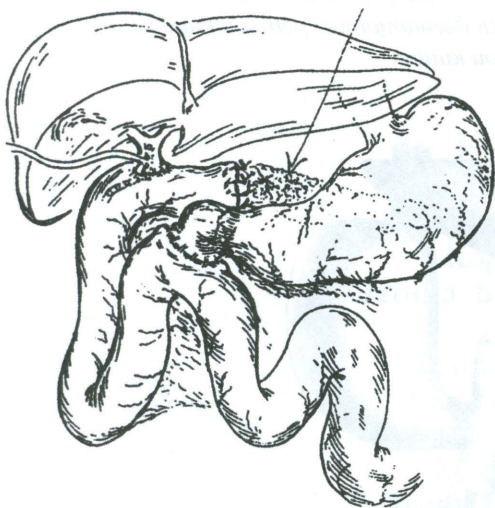


Рис. 9. Окончательный вид после восстановительного этапа при панкреатодуоденальной резекции с сохранением привратника

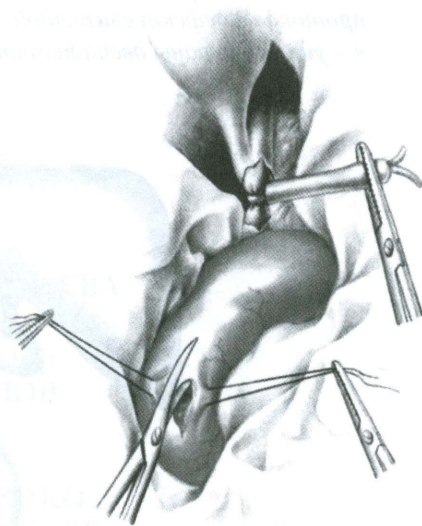


Рис. 10. Трансдуоденальная папиллэктомия. Наложение турникета на общий желчный проток, дуоденотомия

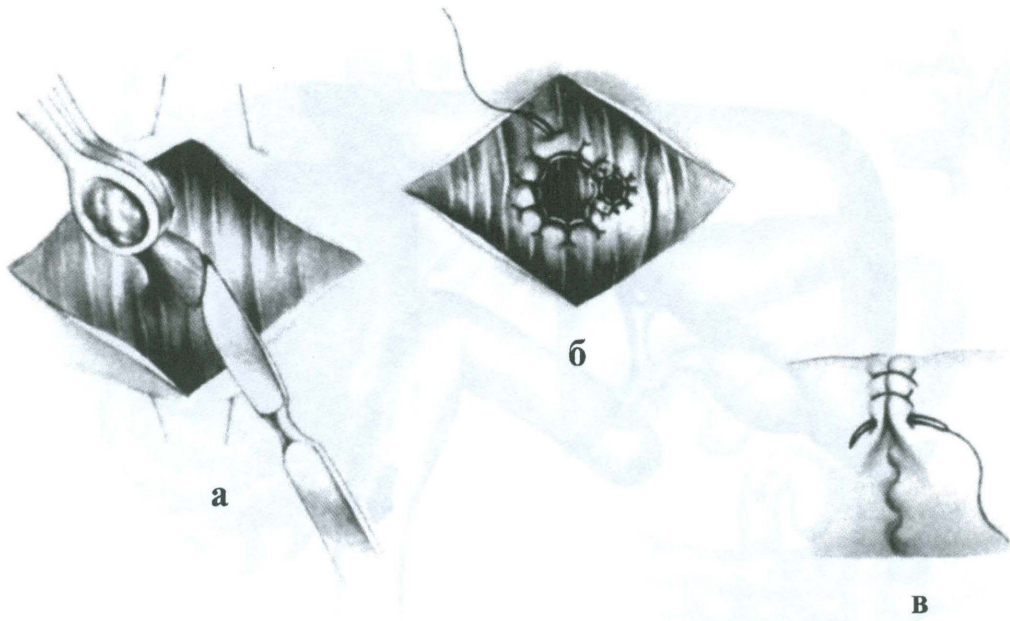


Рис. 11. Трансдуоденальная папилэктомия.

а – иссечение большого дуоденального сосочка с опухолью;

б – ушивание культи общего желчного и панкреатического протоков в дефект слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки;

в – ушивание раны двенадцатиперстной кишки;

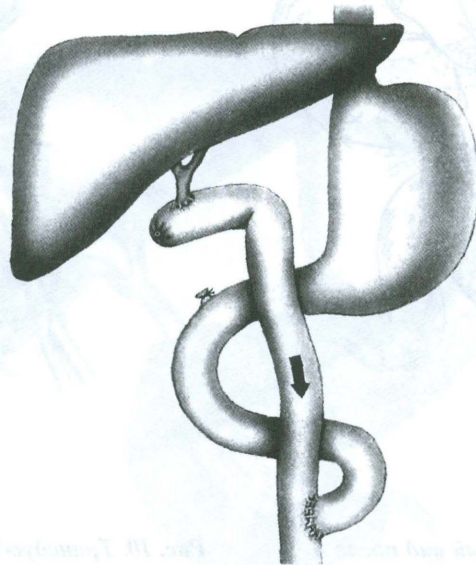


Рис. 12. Схема отведения желчи в кишечник после резекции протока