

А.В. Кравченко

Я.М. Сусак

Е.А. Крючина

*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца  
Киевский центр хирургии печени,  
желчных путей и поджелудочной  
железы, Киев, Украина*

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования, острый панкреатит.

## ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

**Резюме.** Представлен обзор литературы и проанализированы результаты лечения 174 больных с острым панкреатитом, развившимся на фоне злокачественной опухоли, которые находились на лечении в Киевском центре хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы (1992–2000 гг.) и в Киевской городской онкологической больнице (1962–2000 гг.).

В настоящее время выделяют около 8 этиологических причин острого панкреатита (ОП), который проявляется однотипными морфологическими изменениями в поджелудочной железе (ПЖ) [1, 2]. Основными этиологическими факторами развития ОП являются желчнокаменная болезнь (от 41,3 до 80% в разных странах) и алкогольная интоксикация (от 5 до 80%) [1–3]. К редким по встречаемости относят ОП беременных и рожениц, вирусный ОП, токсический ОП, ишемический ОП.

ОП при злокачественных новообразованиях (ЗН) описан лишь в единичных работах. Группу ОП, развивающихся при ЗН любой локализации, мы объединили под термином «параканкрозный панкреатит» (ПКП). Наибольшее количество работ посвящено описанию ОП при опухолях ПЖ [4–6]. Рак ПЖ выявляют у 1–2% больных с ОП [7]. Предложен термин «канцерогенный ОП», под которым понимают острые деструктивно-дегенеративные изменения в непораженной ЗН ткани ПЖ с развитием характерных для ОП отека, кровоизлияния, паренхиматозных и жировых некрозов, который может возникнуть как при первичном, так и вторичном (метастатическом) раке ПЖ [3, 4]. Возможными механизмами развития ОП являются: нарушение оттока панкреатического секрета [7]; разрушение паренхимы ПЖ опухолевым процессом с выделением тканевой цитокиназы и местной активацией панкреатических ферментов на фоне стимуляции экзокринной функции ПЖ; нарушение кровообращения в ПЖ, вызванное сдавлением, тромбозом или прорастанием опухолью вне- или внутриорганных кровеносных сосудов [3, 4]. ОП может быть первым проявлением периапулярных опухолей [7, 8]. Поскольку большинство этих опухолей являются злокачественными, у больных с неалкогольным панкреатитом при отсутствии холелитиаза всегда надо исключить ЗН. Отмечено, что в ряде случаев интрадуктальные папиллярные опухоли могут дебютировать как острый рецидивирующий панкреатит [9, 10]. Описаны случаи возникновения ОП при более редких опухолях ПЖ — нейроэндокринных [11, 12], неходжкинской лимфоме [13], муцинозных [24].

Значительное количество работ посвящено описанию лекарственно-индуцированного ОП, который возникает на фоне химиотерапии. К препаратам, которые могут индуцировать развитие ОП, относят цитарабин [15, 16], ифосфамид [17], такролимус [18], L-аспарагиназу [19], циклоспорин [18], ретиноевую кислоту [20], азатиоприн [21],  $\alpha$ -интерферон [22]. В отдельную группу можно выделить параканкрозные ОП, механизмом возникновения которых является гиперкальциемия [23]. Последнюю наблюдают при ЗН, синтезирующих паратиреоидгормоноподобный пептид (рак бронхов, некоторые нейроэндокринные опухоли, Т-клеточная лимфома) [24], метастатическом поражении костей (рак молочной железы, бронхов, почек, щитовидной железы), первичном гиперпаратиреоидизме, наиболее частой причиной которого являлась аденома, реже — рак паращитовидных желез [25]. Патогенез ОП при гиперкальциемии до конца неясен. Предполагается, что высокий уровень кальция в крови оказывает тромбогенное действие, вызывая микротромбоз сосудов ПЖ. Высказывается мнение о роли ионов кальция как фактора аутокаталитической активации трипсина [2]. Данные о роли гиперлипидемии и гиперлипопротеинемии в развитии ОП на фоне ЗН противоречивы. Существуют работы [26], в которых отмечается, что тамоксифен, вызывая гиперлипопротеинемию, может быть фактором развития ОП.

Описано развитие ОП после операций на желудке (гастрэктомия, резекция желудка), ПЖ и других органах брюшной полости и забрюшинного пространства, основными патогенетическими механизмами которых являются механические повреждения ПЖ и нарушение сосудисто-нервных взаимоотношений между органами [1, 3, 7, 27]. Однако некоторые авторы [28] указывают, что при выполнении при раке желудка расширенной лимфаденэктомии, которая сопровождается удалением капсулы ПЖ, спленэктомией, мобилизацией головки, тела и хвоста ПЖ до верхних брыжеечных сосудов, ОП практически не наблюдается. Вероятно, в развитии ОП основную роль играют повреждение панкреатиче-

ских протоков и создание условий для застоя секрета в них (гипертензия в двенадцатиперстной кишке и приводящей петле). Панкреонекроз часто развивается при нарушении кровоснабжения ПЖ (перевязка гастродуоденальной и селезеночной артерии). Описано развитие острого рецидивирующего панкреатита при стриктуре приводящей петли в отдаленные сроки после гастрэктомии [29]. В то же время ОП возникает и после операций на других органах (спинном и головном мозге, легких и др.), что связывают с тяжелыми расстройством микроциркуляции [1, 3, 27]. Некоторые особенности имеют ОП, осложняющие операции, при которых проводят манипуляции на крупных лимфатических сосудах. Помимо интоксикации, обусловленной основным заболеванием, патогенетическим механизмом развития панкреонекроза являются и нарушения лимфоциркуляции [1]. Описан ОП как дебют или клиническое проявления ряда ЗН: гепатоцеллюлярного рака [30], рака легкого [31], злокачественной феохромоцитомы [32], лимфомы [33], миеломной болезни [34].

Наше исследование выполнено на базе Киевского центра хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы и Киевской городской онкологической больницы. Оценен удельный вес ПКП в общем количестве ОП, а также связь ОП с ЗН разной локализации и гистогенеза. В Киевском центре хирургии печени с 1992 по 2000 г. находился на лечении 1241 больной с ОП, частота ПКП составила 1,77% (22 больных). По механизмам развития ПКП больных распределяли следующим образом: послеоперационный панкреатит — 10 (гастрэктомия и резекция желудка — 7, дистальная резекция ПЖ со спленэктомией — 1, субтотальная колэктомия — 2), ПКП на фоне рака ПЖ — 6, на фоне нейроэндокринных опухолей ПЖ — 4, злокачественной лимфомы ПЖ — 1, гепатоцеллюлярной карциномы — 1. Степень тяжести ОП (по классификации В.С. Земскова, 1988) у всех больных была определена как 0,42–0,5 (С) и > 0,58 (D). Гнойный панкреатит развился у 20 (90,9%) больных. Прижизненный диагноз ЗН был установлен у всех больных с послеоперационным панкреатитом, у 2 больных, оперированных по поводу гнойного панкреатита, с нейроэндокринными опухолями (характер опухоли был установлен только при морфологическом исследовании), у 1 больного со злокачественной лимфомой ПЖ.

При послеоперационном панкреатите 4 больным были выполнены релапаротомии по поводу послеоперационного перитонита, у 4 панкреатит выявлен при аутопсии. У всех больных ОП развился в первые 3–4 сут после операции. Клинические проявления послеоперационного ПКП были неспецифичны и проявлялись в виде послеоперационного перитонита, прогрессирующей динамической кишечной непроходимости, резистентной к проводимой терапии, прогрессирующей олигоанурии,

соматогенного делирия, клиники псевдоТЭЛА или псевдоинфаркта миокарда.

Общая летальность при ПКП составила 72,7% (при послеоперационном панкреатите — 60%, при остальных формах — 83,3%). В ряде случаев при исследовании ПЖ и забрюшинной клетчатки больных, умерших от рака ПЖ без клинических признаков ОП, отмечались множественные мелкие очаги жирового некроза, при патоморфологическом исследовании (с использованием реакции MSB — Marcuis Scarlet Blue) во всех случаях определяли гиперкоагуляционную фазу ДВС-синдрома, которая проявлялась в виде внутрисосудистого свертывания крови, секвестрации ее в капиллярах (сладж-синдром) и микротромбообразования с блокадой микроциркуляторного русла.

В Киевской городской онкологической больнице (абдоминальные хирургические отделения) за период с 1962 по 2000 г. находился 10961 больной. ПКП диагностирован у 152 (1,39%) из них. Все больные были оперированы по поводу ЗН различных локализаций: рака желудка — 47, рака ободочной кишки — 34, рака прямой кишки — 28, рака матки — 2, рака яичников — 1, рака ПЖ — 26, внеорганных опухолей забрюшинного пространства — 8, опухолей других локализаций (брюшной полости и забрюшинного пространства, за исключением опухолей почки) — 6 больных. Диагноз ОП по клинической симптоматике был установлен только у 12 (7,9%) больных, 17 были оперированы по поводу послеоперационного перитонита, у 7 была несостоятельность культи двенадцатиперстной кишки или анастомоза, у 5 — синдром приводящей петли. У остальных диагноз ОП был установлен при аутопсии. Гнойный панкреатит был у 126 (82,3%) больных. Развитие ОП отмечалось на 3-й–5-е сутки после операции. Умерли 94 больных (летальность — 61,8%). Клинические и морфологические проявления заболевания были аналогичны описанным выше. Ошибки хирургической техники, приводящие к развитию ОП, были установлены в 17 случаях: 5 — синдром приводящей петли, некорригированный даже во время релапаротомии (все больные умерли), 8 — механическая травма ПЖ при гастрэктомии и резекции желудка, 2 — перевязка гастродуоденальной артерии, 2 — иные ошибки.

Таким образом, анализ литературы и собственные наблюдения свидетельствуют о существовании такой этиологической группы ОП, как ПКП. Последняя может быть разделена на несколько подгрупп: ПКП, возникающие при раке и нейроэндокринных опухолях ПЖ или периапулярных опухолях; ПКП, возникновение которых связано с проведением химиотерапии ЗН; ПКП после оперативного лечения ЗН; гиперкальциемические панкреатиты; собственно ПКП (возникающие при наличии в организме ЗН любой локализации). ПКП характеризуются высокой частотой тяжелых форм, стертой клинической симптоматикой при послеоперационном панкреатите, ранним развитием

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

гнойных осложнений при опухолях ПЖ. Общим возможным фоновым механизмом развития ПКП является хронический ДВС-синдром, характерный для больных с ЗН.

### ЛИТЕРАТУРА

1. **Вашетко РВ, Толстой АД, Курыгин АА, Стойко ЮМ.** Острый анкреатит и травмы поджелудочной железы: руководство для врачей. СПб: Питер, 2000. 320 с.
2. **Коновалов ЕП.** Этиология и патогенез острого панкреатита: обзор литературы. *Анналы хирургической гепатологии* 1999; **5** (2): 48–53.
3. **Филин ВИ, Костюченко АЛ.** Неотложная панкреатология. СПб: Питер, 1994. 416 с.
4. **Филин ВИ, Петрова СМ.** Острый канцерогенный панкреатит. *Хирургия острого холецистита и панкреатита. В: Сб науч тр ЛНИИСП им ИИ Джанелидзе*, 1990: 88–94.
5. **Benitez Roldan A, Anglada Pintado JC, Herrero Gibaja MI, et al.** Acute recurrent pancreatitis and ampullary tumor: a case report. *Gastroenterol Hepatol* 1997; **20** (10): 497–99.
6. **Nakamura Y, Nakazawa S, Yamao K, et al.** A case of minute intraductal papillary adenoma in main pancreatic duct with acute pancreatitis as the first diagnostic clue. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1997; **94** (4): 310–4.
7. **The exocrine pancreas: biology, pathobiology, and diseases.** Ed. Go Vay Liang et al. Raven Press: New York, 1986. 900 p.
8. **Sato T, Konishi K, Kimura H.** Necrotizing acute pancreatitis caused by tiny carcinoma in adenoma in Vater's papilla. *Gastrointest Endosc* 1999; **50** (5): 672.
9. **Chung JP, Chi SW, Park YN, et al.** A case of minute intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas presenting with recurrent acute pancreatitis. *Yonsei Med J* 2000; **41** (4): 528–32.
10. **Kinoshita M, Nakamura Y, Yabune H, et al.** A case report of intraductal papillary adenoma with carcinoma in situ of the pancreas with a repeated history of acute pancreatitis. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1996; **93** (1): 64–7.
11. **Mao C, Howard JM.** Pancreatitis associated with neuroendocrine (islet cell) tumors of the pancreas. *Am J Surg* 1996; **171**: 562–4.
12. **Jamieson A, Connell JM.** Neuroendocrine pancreatic cancer: an unusual case of pancreatitis. *Scott Med J* 2000; **45** (2): 55–6.
13. **Mofredj A, Cadranel JF, Cazier A, et al.** Malignant pancreatic non-hodgkin's lymphoma manifesting as severe acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; **23** (4): 528–31.
14. **Sperti C, Pasquali C, Davoli C, et al.** Mucinous cystadenoma of the pancreas as a cause of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterol* 1998; **45** (24): 2421–4.
15. **McBride CE, Yavorski RT, Moses FM, et al.** Acute pancreatitis associated with continuous infusion cytarabine therapy: a case report. *Cancer* 1996; **77** (12): 2588–91.
16. **McGrail LH, Sehn LH, Weiss RB, et al.** Pancreatitis during therapy of acute myeloid leukemia: cytarabine related? *Ann Oncol* 1999; **10** (11): 1373–6.
17. **Izraeli S, Adamson PC, Blaney SM, Balis FM.** Acute pancreatitis after ifosfomide therapy. *Cancer* 1994; **75** (5): 1627–8.
18. **Nieto Y, Russ P, Everson G, et al.** Acute pancreatitis during immunosuppression with tacrolimus following an allogeneic umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; **26** (1): 109–11.
19. **Shimizu T, Yamashiro Y, Igarashi J, et al.** Increased serum trypsin and elastase-I levels in patients undergoing L-asparaginase therapy. *Eur J Pediatr* 1998; **157** (7): 561–3.

20. **Yutsudo Y, Imoto S, Ozuru R, et al.** Acute pancreatitis after all-trans retinoic acid therapy. *Ann Hematol* 1997; **74** (6): 295–6.
21. **Lankisch PG, Droge M, Gotterleben F.** Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut* 1995; **37** (4): 565–7.
22. **Eland LA, Rasch MC, Sturkenboom MJ, et al.** Acute pancreatitis attributed to the use of interferon alfa-2b. *Gastroenterol* 2000; **119** (1): 230–3.
23. **Tadeo Ruiz G, Ais Conde G, Vazquez Santos P, Manzaneres JJ.** Pancreatitis caused by hypercalcemia of malignant origin. *Rev Esp Enferm Dig* 1996; **88** (9): 640–2.
24. **Ono Y, Kimura T, Nakano I, et al.** Acute pancreatitis induced by hypercalcaemia associated with adult T-cell leukaemia: a case report. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; **11** (2): 193–5.
25. **Boneschi M, Erba M, Beretta L, et al.** Primary hyperparathyroidism and acute pancreatitis. A rare clinical association. *Minerva Chir* 1999; **54** (6): 451–4.
26. **Hozumi Y, Kawano M, Saito T, Miyata M.** Effect of tamoxifen on serum lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83** (5): 1633–5.
27. **Бойко ЮГ, Прокопчик ПИ.** Послеоперационный панкреатит. Минск, 1992. 97 с.
28. **Чернусов АФ, Богопольский ПМ, Курбанов ФС.** Хирургия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Руководство для врачей. М: Медицина, 1996. 256 с.
29. **Mithofer K, Warshaw A.** Recurrent acute pancreatitis caused by afferent loop stricture after gastrectomy. *Arch. Surg* 1996; **131** (5): 48–53.
30. **Hsu CL, Wang CH, Chen RJ, Chen TC.** Hepatocellular carcinoma presenting as jaundice, hemobilia, and acute pancreatitis: a case report. *Chang Keng I Hsueh Tsa Chih* 1998; **21** (2): 232–6.
31. **Kim KH, Kim CD, Lee SJ.** Metastasis-induced acute pancreatitis in a patient with small cell carcinoma of the lung. *J Korean Med Sci* 1999; **14** (1): 107–9.
32. **Perrier N., van Heerden JA, Wilson DJ, Wamer MA.** Malignant pheochromocytoma masquerading as acute pancreatitis — a rare but potentially lethal occurrence. *Mayo Clin Proc* 1994; **69** (4): 366–70.
33. **Castellanos G, Bas A, Pinero A, et al.** Anaplastic large cell lymphoma (CD30, p80) presenting as acute pancreatitis with subcutaneous nodules. *Eur J Haematol* 1999; **63** (3): 205–6.
34. **Debnath NB, Chowdhury A, Maitra S, et al.** Multiple myeloma presenting as acute pancreatitis. *Indian J Gastroenterol* 1999; **18** (3): 127–8.

### ACUTE PANCREATITIS IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS

*A.V. Kravchenko, Ya.M. Susak, E.A. Kriuchina*

**Summary.** *The paper reviews literature and analyzes results of treatment of 174 patients with malignant tumors and acute pancreatitis treated in the Kyiv Center for Liver, Biliary Ducts, and Pancreas Surgery (1992–2000) and in the Kyiv Oncological Center (1962–2000).*

**Key Words:** malignant tumors, acute pancreatitis.

**Адрес для переписки:**

Сусак Я.М.  
03039, Киев,  
просп. 40-летия Украины, 25, кв. 21