



Христич Т.М.¹ , Гонцарюк Д.О.² 

¹ Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, м. Чернівці, Україна

² Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Хронічний панкреатит: про деякі ускладнення, особливості патогенезу та перебігу

For citation: *Gastroenterologia*. 2021;55(4):263-269. doi: 10.22141/2308-2097.55.4.2021.247920

Резюме. В оглядовій статті наведена сучасна інформація щодо ускладнень панкреатиту, які мають значення для тактики та стратегії ведення пацієнтів як на стаціонарному, так і на амбулаторному етапі спостереження. Метою огляду було підкреслити важливість ускладнень для перебігу і життя пацієнтів із хронічним панкреатитом. Автори звертають увагу інтерністів на перебіг таких ускладнень, як синдром стискання сусідніх органів, тромбоеморагічний, холестатичний синдроми, панкреатичний асцит, панкреатична енцефалопатія (гостра та хронічна). Детально обговорюється симптоматика ускладнень хронічного панкреатиту, що важливо для проведення диференційної діагностики з відповідними захворюваннями. До таких ускладнень автори віднесли утворення ерозивно-виразкових ушкоджень, варикозне розширення вен стравоходу, кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка, синдром портальної гіпертензії з панкреатичним асцитом та хронічну панкреатичну енцефалопатію, ідіопатичну нециротичну портальну гіпертензію, рак підшлункової залози. Автори наголошують на необхідності уваги до аналізу певної симптоматики, яка свідчить про можливий розвиток ускладнень, про їх негативний перебіг при кожному рецидивуванні або загостренні хронічного панкреатиту, оскільки питання стосується прогнозу та життя пацієнта.

Ключові слова: хронічний панкреатит; тромбоеморагічний синдром; гастродуоденальні кровотечі; портальна гіпертензія; панкреатичний асцит; панкреатична енцефалопатія; рак підшлункової залози; огляд

Вступ

Перебіг панкреатитів часто залежить від ускладнень, що є обтяжуючим чинником захворювання. До них відносять порушення відтоку жовчі, дуоденальний стеноз, інфекційні та запальні ускладнення (холангіт, абсцеси підшлункової залози (ПЗ), парапанкреатити, паранефрити, ерозивний езофагіт, пневмонія, плевральний випіт, гострий респіраторний дистрес-синдром, гостра ниркова недостатність, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром) тощо). Крім того, кісти, псевдокісти підшлункової залози і портальна гіпертензія також є дуже суттєвими ускладненнями для прогнозу життя пацієнта.

Метою огляду було підкреслити важливість ускладнень для перебігу і життя пацієнтів із хронічним панкреатитом (ХП).

Ускладненнями при хронічному рецидивуючому та хронічному панкреатиті вважаються цукровий діабет 2 типу; рак підшлункової залози; жовтяниця; ретенційні кісти та псевдокісти ПЗ; панкреонекроз; реактивний плеврит, гепатит; анемія. До системних ускладнень відносять: ДВЗ-синдром, дихальну, ниркову, печінкову недостатність, енцефалопатію (за умови рецидивуючого перебігу). Тривалий перебіг хронічного панкреатиту ускладнюється стеатореєю, розвитком (а в низці випадків — прогресуванням) мальдигестії та мальабсорбції (що спричиняє гіповітаміноз, гіпоальбумінемію, залізодофіцитну анемію, саркопенію, остеопороз тощо), формуванням стенозу дванадцятипалої кишки (ДПК), енцефалопатії тощо.

До ускладнень хронічного панкреатиту, із якими клініцисти зустрічаються доволі часто, відносять *синдром стискання сусідніх органів*. Він виникає не тільки

при панкреатитах, але й при раку ПЗ, псевдокістах, кільцеподібній ПЗ (аномалія розвитку). Цей синдром включає і синдром біліарної гіпертензії.

Синдром біліарної гіпертензії є одним із тих, що проявляється патологією фатерова сосочка (запалення, стеноз, спазм), холестазом, жовтяницею і холангітом.

Холестатичний синдром — це клініко-лабораторний синдром, що характеризується підвищенням білірубину та речовин, які виділяє жовч у кров внаслідок порушення утворення або відтоку жовчі. Він є складовою синдрому стискання сусідніх органів при гострому та хронічному панкреатиті. Причиною є стискання термінального відділу холедоха, процес розвивається повільно. Симптоматика біліарної гіпертензії характеризується тупим болем із локалізацією у правому підребер'ї, помірним підвищенням білірубину та лужної фосфатази у крові, деякою дилатацією жовчних проток із зниженням функції жовчного міхура.

Синдром може виникати при панкреатитах, раку ПЗ із локалізацією у голівці залози, абсцесу та при кістах підшлункової залози, за наявності обструкції гелмінтами, при післятравматичних стриктурах. Причиною можуть бути папіліти або пухлини фатерова сосочка ДПК. При вираженому набряку голівки ПЗ, розвитку «головчастого» панкреатиту утруднюється відтік із панкреатичної та жовчної проток, внаслідок чого виникає механічна жовтяниця або навіть часткова підпечінкова непрохідність. Гострі або хронічні вірусні гепатити є причиною необструктивного холестатичного синдрому, що не виключає розвиток вірусного панкреатиту.

З точки зору залежності від місця знаходження блока виділяють гепатоцелюлярний, каналцевий і протоковий холестази. Для клінічної практики за механізмом розвитку доцільно оцінювати холестази із точки зору надпечінкового, печінкового та підпечінкового характеру. Якщо розглядати процес на рівні органів, то виділяють позапечінковий і печінковий холестази, а залежно від терміну розвитку й вираженості клініки — гострий і хронічний.

Тактика інтерпретації білірубінемії при цьому повинна мати таку послідовність: гіпербілірубінемія є ізольованою (якщо так, то виникає необхідність визначити, показники якого білірубину підвищилися — кон'югованого (прямого) чи некон'югованого (непрямого)); далі слід вирішити питання про внутрішньопечінковий або обтураційний холестази і, нарешті, встановити, чи присутні інші порушення функції печінки, функціональні білірубінемії [1]. Найчастіше у клінічній практиці таких білірубінемій зустрічається синдром Жильбера, синдром Мейленграхта, Дабіна — Джонсона, рідше — синдром Ротара тощо. Збираючи анамнез, звертаємо увагу на непереносимість алкоголю у таких пацієнтів, диспептичні розлади, зниження апетиту, слабкість. У пацієнтів із синдромом Жильбера підвищена частота жовтокам'яної хвороби. Зауважимо, що синдром проявляється зниженням осмотичної стійкості еритроцитів, ретикулоцитозом, у 30 % випадків синдром характеризується підвищенням показників гемоглобіну (понад 160 г/л) (мабуть, завдяки його надмірному синтезу в крові та тканинах при підвищеному рівні білірубину). Поряд із цим можемо виявити

спленомегалію, гепатомегалію, темний колір сечі, підвищення показників холестерину, АЛТ, лужної фосфатази, прямого білірубину.

В анамнезі необхідно звертати увагу на зловживання алкоголем, наркотиками, приймання певних груп ліків. Повинні викликати насторогу татування, частота відражень (особливо у райони, епідемічні щодо гепатиту, малярії), проживання з людиною, у якої в анамнезі була жовтяниця. Слід уточнити характер статевих контактів. Запитати про контакт із тваринами (особливо зі щурами), про родинний гемохроматоз, гіпербілірубінемію. На значне підвищення білірубину вказують наявність свербежу, слідів розчосів. Підвищення показників більше 30–40 ммоль/л відзначається жовтяницею склер, підвищення білірубину більше 50–60 ммоль/л — жовтяницею шкірних покривів, а показники, більші за 70–80 ммоль/л, викликають свербіння шкіри. Жовтяниця разом з інтенсивним абдомінальним болем із локалізацією у правому підребер'ї, лихоманкою, ознобом може свідчити про напад жовчної колики в результаті наявності жовтокам'яної хвороби та холангіту [2].

До клінічних проявів підпечінкової жовтяниці відносять ахолічний кал, ксантоми, гіперпігментацію шкіри, порушення всмоктування жирів, стеаторею, гіповітамінози А, D, E, K (завдяки порушенню всмоктування жирів). Вираженість стеатореї відповідає інтенсивності жовтяниці. Колір випорожнень є надійним індикатором ступеня обструкції жовчовивідних шляхів (інтермітуючий або розв'язуючий характер обструкції).

Недостатністю вітаміну К, аскорбінової кислоти і токсичною дією жовчних кислот, розвитком ДВЗ-синдрому можна пояснити появу геморагій. Наявність мозочкової атаксії, периферичної нейропатії, дегенеративних змін у сітківці ока засвідчують у таких хворих дефіцит вітаміну Е. Можуть з'явитися ознаки курячої сліпоти (завдяки недостатності вітаміну А). Усе це потребує відповідної корекції додатково до вирішення тактики щодо основного синдрому. Важливим для прогнозу є те, що за наявності каменів, а також після операції часто приєднується бактеріальний холангіт, який проявляється болем у правому підребер'ї, лихоманкою до 39,5 °С з ознобом та жовтяницею (тріада Шарко) [3].

Такі симптоми, як інтенсивний абдомінальний біль, симптом Курвуаз'є, прояви холангіту, збільшення голівки ПЗ, частіше за все засвідчують механічний характер холестазу. Якщо при ультразвуковому дослідженні (УЗД) виявляється надстенотичне розширення жовчних проток (біліарна гіпертензія), показана ендоскопічна холангіопанкреатографія (при ній можна виконати сфінктеротомію).

У плазмі крові підвищуються показники білірубину та жовчних кислот. Концентрація кон'югованого білірубину зростає у перші 3 тижні, при розрешенні процесу показники знижуються поступово у зв'язку з утворенням біліальбуміну (білірубину, який пов'язаний з альбуміном). Рівень холестерину у термінальній (септичній) стадії знижується. Це важливий прогностичний показник. Підвищення активності трансаміназ не є значимим, але значно підвищуються показники лужної фосфатази та гамма-глутамілтранспептидази. За на-

явності гострої обструкції магістральних проток АСТ, АЛТ можуть перевищити норму у 10 разів. Характерно, що у разі відсутності кофакторів лужної фосфатази (V_{12} , цинку, магнію) її показники не перевищують такі у нормі. За наявності уражень ПЗ у периферичній крові формується гіперферментемія (значимо підвищуються показники амілази та трипсину), причому амілазурія високого ступеня за даними сечі виявляється на початку процесу (при довготривалому перебігу показники діастази значимо знижуються, частіше за все в зв'язку з фіброзом ацинарної тканини). Але таке може засвідчувати і некротичний характер ураження залози і вважається негативною прогностичною ознакою при рецидивуючому перебігу ХП [4, 5].

Синдром стискання ДПК викликає дуоденальний стаз, який сприяє переходу запалення з ретродуоденальної частини ПЗ на стінку кишки. Це проявляється клінічною картиною високої непрохідності кишечника (блювання, яке не полегшує загальний стан, вміщає їжу, що була прийнята попередньо, хворі скаржаться на відрижку тухлим). Достатньо швидко розвивається обезводнення, електролітні розлади та трофологічна (білково-енергетична) недостатність. Діагноз, ступінь та рівень стенозу встановлюють при контрастному рентгенологічному та гастродуоденальному ендоскопічному обстеженні шлунка.

Синдром стискання селезінкової та портальної вени зустрічається при псевдотуморозних панкреатитах, псевдокістах (можливо, завдяки стисканню вен кістами), але найбільш типовою є спленомегалія.

Синдром стискання портальної вени характеризується підпечінковою портальною гіпертензією з розвитком асцитів та варикозним розширенням вен стравоходу. Диференційна діагностика із цирозом печінки у таких випадках значно утруднена, оскільки клінічна картина однотипна.

Панкреатичний асцит є одним із проявів ураження селезінкової та печінкової вени, хоча у більшості випадків клініцисти зв'язують такий стан із цирозом печінки, або з правошлунковою недостатністю кровообігу, або з карциномою очеревини. Панкреатичний асцит при гострому панкреатиті чи за тяжкої атаки хронічного панкреатиту може бути результатом випітного процесу в черевну порожнину. Причиною виникнення панкреатичного асцитів може бути тромбоз у системі портальної вени, який розвивається як ланка ДВЗ-синдрому. Частіше за все тромбується селезінкова, рідше — мезентеріальна і портальна вени. До панкреатичного асцитів можуть призвести фіброз ПЗ, рубцеві зміни, великі кісти із стисканням судин, парапанкреатити із порушенням лімфатичного відтоку від заочеревинних лімфовузлів і гіпертензією в грудній лімфатичній протоці, тромбоз і стискання ворітної вени. До речі, на тлі декомпенсації цирозу печінки при наростанні ознак портальної гіпертензії панкреатичний випіт може реалізуватися в асцит, який у даному випадку характеризує захворювання печінки (але у такому випадку провести диференційну діагностику дуже важко).

Патогенез *панкреатичного асцитів та панкреатичного гідротораксу* близькі за своєю суттю, особливо у випадку розриву псевдокісти або протоки ПЗ (частіше

в тілі і хвості). Диференційними ознаками локалізації розриву можуть слугувати такі «малі» симптоми, як надходження рідини в черевну порожнину з формуванням панкреатичного асцитів спереду. При розриві позаду формується панкреатичний гідроторакс.

Клініка панкреатичного асцитів неспецифічна. Пацієнти скаржаться на метеоризм, розлитий абдомінальний біль, на прогресуюче зниження маси тіла після лапароцентезу. Нудота, блювання турбують рідко. Розрізняють два варіанти клінічного перебігу. *Перший варіант* характеризується накопиченням асцитичної рідини на тлі або після больового приступу (панкреанекроз, пошкодження протоки, розрив псевдокісти з формуванням нориці у черевну порожнину). *Другий варіант* характеризується повільним накопиченням рідини у черевній порожнині при пошкодженні малої ділянки псевдокісти ПЗ на тлі латентного перебігу ХП.

При регіональній портальній гіпертензії пацієнти вказують на гастродуоденальні кровотечі, діагностується спленомегалія, варикозне розширення вен стравоходу, дилатація портальної вени (при супутньому цирозі печінки). Супутніми для асцитів часто є плевральний і перикардальний випіт, особливо при портальній гіпертензії, гіпертензії грудної лімфатичної протоки, трофологічній (білково-енергетичній) недостатності. При білково-енергетичній недостатності накопичення рідини в черевній порожнині може відбуватися завдяки порушенню онкотичного тиску в плазмі крові, гіпоальбуміємії та зниженню ферментної функції ПЗ [6].

Об'єм рідини у черевній порожнині може досягати 10–15 літрів, що визначається за лапароцентезом. Колір її жовтуватий, може бути хильозний, геморагічний, превалують лімфоцити, білок (більше 30 г/л), висока активність амілази, ліпази (у багато разів більша, ніж у сироватці крові). Слід наголосити, що повторно проводити лапароцентез недоцільно, тому що ця процедура погіршує клініку білково-енергетичної недостатності завдяки масивному виділенню білка з асцитичною рідиною.

Діагностувати панкреатичний асцит допомагають такі методи, як УЗД, комп'ютерна томографія (КТ), рентген-дослідження органів грудної клітки [7].

Синдром портальної гіпертензії характерний не тільки для хвороб печінки (гепатит, цироз тощо), захворювань вен черевної порожнини, але й може формуватися при хронічному рецидивуючому панкреатиті, що утруднює процес диференційної діагностики.

Портальна гіпертензія за патогенезом може бути і судинною патологією. Частіше у терапевтичній практиці ми почали зустрічатися з *ідіопатичною нециротичною портальною гіпертензією*. Класифікують її як *передпечінкову, печінкову та післяпечінкову* (залежно від місця виникнення перешкодження кровотоку). *Печінкову*, у свою чергу, поділяють на *пресинусоїдальну, власне синусоїдальну та післясинусоїдальну* [8, 9].

Критерії ідіопатичної нециротичної портальної гіпертензії (їх можна вважати диференційними) затвердила Європейська асоціація з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver (EASL)) у 2015 році. З метою верифікації діагнозу всі вони є обов'язковими.

До них віднесено: спленомегалію/гіперспленізм; варикозне розширення вен стравоходу; асцит (не злоякісний); мінімальне підвищення градієнту венозного тиску в печінці (УЗД); портовенозні колатералі (як клінічні ознаки). При цьому достатньо будь-якого симптому з перелічених: а) відсутність ознак цирозу при біопсії печінки; б) виключення хронічного захворювання печінки, яке могло б викликати цироз (хронічний вірусний гепатит В/С; неалкогольний стеатогепатит/алкогольний стеатогепатит; автоімунний гепатит; спадковий гемохроматоз; первинний біліарний цироз); в) виключення таких захворювань, як вроджений фіброз печінки; саркоїдоз; шистосомоз; г) наявність прохідності портальних і печінкових вен (за доплерівським УЗД і КТ).

Непечінкова обструкція портальної вени є іншим захворюванням, яке викликає портальну гіпертензію. Це самостійне захворювання, що виникає у дитячому віці та характеризується довготривалою блокадою кровотоку у портальній вені, що сприяє розвитку портальної гіпертензії на тлі відносно збереженої функціональної активності печінки [7]. Для цього захворювання характерні два вікових піки маніфестації хвороби. Вважається, що перший виникає у 3 роки (захворювання виникає внаслідок катетеризації пупкової вени або пупкового сепсису). Стосовно другого піку, то частіше він приходиться на 8 років (значення у механізмі формування приділяють інтраабдомінальним інфекціям або патогенетичним ланкам самої хвороби, що характерні для самостійного розвитку, але поки що вони невідомі). Іноді маніфестація приходиться на початок дорослого життя.

Розвитку *портальної гіпертензії* сприяє також *тромбоз селезінкової вени*. Він характеризується абдомінальним болем у лівому підбер'ї, що трактується як типова для панкреатиту локалізація болю. Поява інтенсивного болю у лівій половині живота, виражена задишка, здуття живота засвідчують чергову атаку гострого рецидивуючого панкреатиту, яка купірується довше звичайного. Лікарські маніпуляції спрямовуються на купірування больового синдрому. У подальшому через кілька місяців у пацієнта виявляють спленомегалію без ознак наявності активного патологічного процесу в печінці. Як правило, зовнішньосекреторна функція ПЗ при цьому знижена, періодично виявляється гіперглікемія [10]. Пацієнту часто виставляється діагноз хронічного гепатиту, ґрунтуючись на наявності спленомегалії, асциту, варикозного розширення вен стравоходу, яке часто супроводжується кровотечею.

Портальна гіпертензія розвивається і за інфаркту селезінки, що характеризується атаками абдомінального болю у лівому верхньому квадранті живота. Збільшення розмірів селезінки з порушенням її функції (гіперспленізм) часто перебігає безсимптомно. Асцит виникає у 10–34 % випадків. Розміри печінки майже не змінюються, жовтяниця та печінкова енцефалопатія розвиваються рідко (біля 2 % випадків).

Характерними ускладненнями ХП є *кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу* (які легко переносяться), супроводжуються тривалою спленомегалією, анемією. У дітей може затримуватися ріст. Слід відзна-

чити, що в низці випадків кровотеча з вен стравоходу супроводжується підвищенням температури тіла до субфебрильних цифр.

Найбільшу небезпеку викликають профузні кровотечі, основними симптомами при цьому вважаються блювання кров'ю або за типом «кавової гущі», мелена, гостра постгеморагічна анемія, гіповолемія аж до геморагічного шоку. Слід підкреслити, що кровотечі з варикозно розширених вен при ідіопатичній нециротичній портальній гіпертензії менш агресивні, ніж при цирозі печінки [9].

Особливістю лікарської тактики при варикозному розширенні вен, що зумовлено стисканням її кісткою, є *дренування кістки* (це може не тільки сприяти зупинці кровотечі, але й призвести до зникнення варикозних змін).

Для визначення характеру перебігу, прогнозу й життя пацієнта при ХП необхідно пам'ятати про *хронічну форму ДВЗ-синдрому* (на що ми звертаємо недостатньо уваги або зовсім не враховуємо). Особливістю перебігу є довготривала хвилеподібна фібринація з персистуванням тромбінемії, з вираженою симптоматикою порушень в органах-мішенях. Крім того, можлива моноорганна геморагічна симптоматика з одночасним виникненням тромбозів магістральних вен. Тобто для хронічного ДВЗ-синдрому характерними є тривала гіперкоагуляція, рецидивуючі тромбози вен, але у будь-який час може бути перехід у тяжкий гострий ДВЗ-синдром із гіпокоагуляцією та геморагічним синдромом. Хронічний перебіг ДВЗ-синдрому триває місяці, роки. Особливістю можна вважати те, що при загостренні ХП, наростанні його тяжкості симптоматика синдрому посилюється. Розвивається геморагічний синдром (не дуже значні та нетривалі носові, десневі, шлунково-кишкові, маткові кровотечі, шкіряні геморагічні висипи). Зниження рівня фібриногену часто корелює з кровоточивістю.

Загострення ДВЗ-синдрому значно погіршує перебіг ХП, у ПЗ розвиваються фіброзні, склеротичні процеси, прогресує зовнішньосекреторна та ендокринна недостатність. Можуть розвиватися прояви хронічного запалення в інших внутрішніх органах (наприклад, піелонефрити, нефрити, гепатити тощо). Часто рецидивуючі пневмонії виникають завдяки рецидивуванню тромбозів дрібних гілок легеневої артерії. Загострення хронічного ДВЗ-синдрому у пацієнтів із ХП сприяє виникненню інфарктів міокарда, інсульту.

Латентно перебігаючий ДВЗ-синдром може характеризуватися лише змінами у лабораторних показниках, що важливо враховувати при веденні пацієнтів в амбулаторних умовах. До таких відносять: тромбоцитопенію, подовження протромбінового, тромбінового часу, зниження фібриногену (як прояв фази споживання факторів згортання), підвищення продуктів деградації фібрину (що засвідчує й активацію трипсину, а відтак і загострення ХП). При хронічному ДВЗ-синдромі час кровотечі за Дюке часто короткий, вміст у крові тромбоцитів нормальний або підвищений. Крім того, часто виявляється спонтанна гіперагрегація (поява дрібних пластівців у плазмі). На увагу заслуговує підвищення

гематокриту, гемоглобіну (160 г/л і більше), еритроцитів (більше 5×10^{12} /л), зниження показників швидкості осідання еритроцитів (менше 5 мм/г) [7].

У клінічній практиці часто при ХП діагностують *ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту*, які у більшості пацієнтів перебігають безсимптомно, дуже рідко розвиваються масивні кровотечі. Частіше проявляються меленою, яка з'являється через добу після початку кровотечі. Характерно, що кровотеча може тривати й від 3 до 20 діб після розвитку панкреатичної деструкції. Найчастіше ерозії та виразки локалізуються в ділянці дна та тіла шлунка, ніж у дванадцятипалій кишці. Стосовно гострих виразок, то вони частіше бувають множинними, факторами ризику їх розвитку можуть бути панкреатогенний перитоніт при гострому панкреатиті, літній вік, печінкова недостатність із енцефалопатією, дихальна недостатність із тяжкою гіпоксемією при супутньому хронічному обструктивному захворюванні легень, ішемічній хворобі серця, хронічній абдомінальній ішемії тощо.

Головним методом діагностики вважається ендоскопічний [11].

До патогенетичних механізмів відносять порушення мікроциркуляції слизової шлунка, дванадцятипалій кишки (що сприяє ішемії), активацію токсичних жовчних кислот і лізолецитину, гіперсекрецію шлункового соку, надмірну активацію пепсиногену, зовнішньосекреторну недостатність підшлункової залози (завдяки недостатньому олужненню у дванадцятипалій кишці та виникненню дуоденогастрального рефлюксу). До розвитку кровотеч призводять місцеві порушення мікроциркуляції разом із дефіцитом факторів згортання. Тому у комплекс лікування включають гемостатичну терапію, інгібітори протонної помпи (езомепразол, пантопразол), цитопротектори, препарати, які покращують мікроциркуляцію та репарацію. При інтенсивних кровотечах використовують синтетичні аналоги сандостатину, Ю-Тріп (улінастатин). Оперативне лікування гострих виразок показане при тривалій або рецидивуючій кровотечі, незалежно від доступності всіх заходів гемостазу (місцевих, системних та ендоскопічних).

Останнім часом почали приділяти увагу такому ускладненню, як *панкреатична енцефалопатія*. Причинами панкреатичної енцефалопатії є: захворювання гепатобіліарної системи, виразка, яка пенетрує у голівку ПЗ, алкогольна інтоксикація, тривалий прийом психотичних засобів, гострий ішемічний панкреатит на тлі тривалих травматичних родів. Гіпертонічний криз, тромбоз брижових судин, атеросклеротична оклюзія черевного стовбура, післяопераційне порушення кровообігу, особливо при пересадці печінки, можуть також бути причиною ішемічного гострого панкреатиту з розвитком енцефалопатії.

Відомо, що панкреонекроз, некротичний панкреатит, рецидивуючий панкреатит, атеросклероз судин ПЗ часто супроводжуються головкружінням, порушенням свідомості, вегетативними порушеннями, нападами епілепсії, когнітивними порушеннями та полінейропатіями. У низці випадків швидко розвивається деменція.

Симптоми панкреатичної енцефалопатії при гострому панкреатиті розвиваються впродовж двох тижнів, частіше впродовж 2–5 діб і не залежать від етіології. Характерним є гострий початок, циклічне прогресування відповідно до змін періодів ремісій епізодами загострень. Повний регрес неврологічної симптоматики може відбуватися при стабілізації процесу в підшлунковій залозі. У пацієнтів віком понад 60 років стійкий когнітивний і вогнищевий неврологічний дефіцит може зберігатися [12].

До ураження паренхіми ПЗ призводить і травма живота, яка порушує кровопостачання паренхіми та проток залози з викидом великої кількості протеолітичних ферментів, що також є причиною енцефалопатії завдяки гіперферментемії. Це сприяє запальному процесу та автоімунному пошкодженню структур центральної і периферичної нервової системи. У такому випадку сенсibiliзовані Т-лімфоцити, цитокіни, трипсин, ліпаза, фосфоліпаза А2 та інші протеолітичні ферменти проникають через гематоенцефалічний бар'єр. Ушкоджуються фосфоліпідні шари мембрани нейронів, виникає цитотоксичний набряк клітин головного мозку, відбувається демієлінізація клітин мозку.

Довготривале голодування, перитонеальний гемодіаліз, шок різної етіології призводять до ішемічного гострого панкреатиту з подальшим розвитком фульмінантної панкреатичної енцефалопатії [12]. При цьому впродовж 48 годин розвивається артеріальна гіпоксемія (завдяки гіповолемії, блюванню, ексудації рідини у тканину ПЗ, міграції рідини у кишечник), у 58 % пацієнтів з тяжким перебігом розвивається «шокова легеня». Завдяки змінам реологічних властивостей крові та легеневої жировій емболії порушується церебральна мікроциркуляція. Гіпоксія погіршує ішемічні ушкодження, сприяє агресивному викиду прозапальних цитокінів, які справляють не тільки нейротоксичну, але й кардіотоксичну дію. Це посилює гіпоксію, замикаючи порочне коло. Певна роль належить метаболічному ацидозу, респіраторному алкалозу, що підвищують проникність гематоенцефалічного бар'єру, сприяють змінам у діяльності мозочку, змінам в обміні катехоламінів.

Клінічно це призводить до порушень орієнтації в місці та часі, бажання кудись бігти, викликає зорові та слухові галюцинації. У більшості пацієнтів виникає подразнення мозкових оболонок, з'являється менінгеальна симптоматика, клонічні та тоніко-клонічні судоми. Може виникнути дизартрія, афазія, гострий амавроз (завдяки ретробульбарному невриті або геморагічній ретинопатії). Летальність при гострій панкреатичній енцефалопатії становить 57 % і зумовлена шоком, кетоацидозом, жировою емболією головного мозку.

При *хронічній панкреатичній енцефалопатії* головний біль, порушення сну, емоційна лабільність, когнітивні порушення з помірними вегетативними симптомами типу тахікардії, акрогідрозу, лабільності артеріального тиску можуть завуальювати клініку загострення ХП. При цьому динаміка перебігу залежить від перебігу ХП [7]. Диференційна діагностика панкреатичної енцефалопатії утруднюється при поєднаному перебігу хронічного панкреатиту із захворюваннями гепатобіліарної системи [13].

Рак підшлункової залози також вважається ускладненням ХП, оскільки завдяки хронічному запаленню при ХП порушуються процеси диференціювання і розвитку клітин, що сприяє формуванню раку ПЗ [14, 15]. Взаємозв'язок між ХП і раком ПЗ підтверджений багатьма дослідниками [16, 17]. Було встановлено, що гострий і хронічний панкреатит можуть стати важливими факторами ризику раку ПЗ [18]. Тим не менш діагностувати рак ПЗ у ранньому періоді важко, тому що звичайних радіологічних методів недостатньо для того, щоб візуалізувати розмір пухлини від 1 до 3 см, особливо на тлі ХП [19].

У хворих із ХП, раком ПЗ спостерігається однотипна реакція концентрації циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) і фактора NF-каппа В (вони підвищені). Значимість ЦОГ-2 полягає у тому, що вона активує реакцію імунного захисту запаленням, бере участь у перетворенні хімічних канцерогенів у мутагени, індукуює проліферацію, ангиогенез, пригнічує апоптоз, сприяє розвитку дисплазії внаслідок її редиференціації [20].

Однією з ланок патогенезу онкогенезу запалення є каскад хемокінів, які значною мірою декретуються моноцитами, макрофагами (моноцити диференціюються у тканинах у макрофаги). Макрофаги — головне джерело факторів росту та цитокінів (інтерлейкін (IL)-8), які інтенсивно впливають на мезенхімальні, ендотеліальні, епітеліальні клітини, визначаючи локалізацію фіброзу, прогресування ХП [21, 22]. Такі цитокіни, як TNF- α , IL-6, IL-8, PDGF, TGF- β , персистуючи у тканині ПЗ, призводять до патологічної відповіді імунного захисту, сприяють неправильній регуляції росту, міграції та диференціюванню всіх типів клітин, у тому числі клітин пухлин. Це надає право низці дослідників припустити, що ХП є незалежним фактором ризику розвитку раку ПЗ і морфологічним середовищем для пухлинного росту [23].

У виникненні і розвитку аденокарциноми ПЗ значення мають типи генетичних аберацій, які включають мутації у координуючих і регуляторних генах, зміни у числі геномних копій, утворення додаткових копій ділянок хромосомної ДНК, гомозиготної делеції, втрату гетерозиготності. Клітинний геном зазнає дію численних генотоксичних сполучень та пошкоджень нитей ДНК. Одним із найнебезпечніших АФК-з'єднань вважається 7,8-дігідро-8-оксогуанін, який під час реплікації ДНК сприяє трансверсії. При раку ПЗ такі ж трансверсії знайдені у мутаційному спектрі гена-супресора пухлин p53 [24]. Вважається, що до порушення регуляції процесів поділу клітини і до розвитку пухлин ПЗ призводить нездатність p53 і p16 бути посередниками супресивної дії на пухлину й онкогена дія K-ras, що знаходиться у клітинах пухлин і тканин, які розташовані поряд, а також у зонах гіперплазії епітелію проток.

Таким чином, аналіз літературних даних дозволяє припустити, що локальний характер запальної реакції, хронічне системне запалення при ХП призводить до перситування та фіброзу у тканині ПЗ. Вони можуть бути як причиною, так і одним із механізмів розвитку раку ПЗ, оскільки формують патологічну імунну відповідь (у тому числі при ЦД 2 типу, метаболічному

синдромі). Значення у діагностиці надається розробці високоспецифічних та високочутливих маркерів генних мутацій.

Висновки

Отже, при хронічному панкреатиті (особливо при рецидивуючому) розвиваються ускладнення, які зумовлюють прогноз відносно перебігу хвороби, життя пацієнтів. Серед таких ускладнень заслуговують на увагу холестатичний синдром, синдром стискання сусідніх органів, тромбоеморагічний синдром із тромбозами печінкової та селезінкової вени, панкреатичний асцит, панкреатична енцефалопатія. До ускладнень хронічного панкреатиту можна віднести ще ерозивно-виразкові ушкодження, варикозне розширення вен стравоходу, кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка. Характерно, що при кожному рецидивуванні або загостренні хронічного панкреатиту наростає небезпека негативного перебігу захворювання завдяки формуванню ускладнень. Це забезпечує не тільки негативний прогноз перебігу ХП, але й негативний прогноз стосовно життя. Оскільки ХП є фактором ризику розвитку аденокарциноми підшлункової залози (як одного з ускладнень ХП), то включення хворих на ХП, ЦД 2 і 3 типу («панкреатогенний» ЦД) до групи динамічного спостереження є доцільним, тому що дозволить виявляти пухлину на ранній стадії розвитку.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Робота виконана самостійно, без додаткового фінансування.

Інформація про внесок кожного автора: Христич Т.М. — ідея, редагування; Гонцарюк Д.О. — збір інформації, написання статті.

References

1. Stepanov IuM. Intrahepatic cholestasis of pregnant women in the practice of a hepatologist. *Zdorov'ja Ukrainy. Gastroenterologija. Gepatologija. Koloproktologija*. 2011;(22):38-39. (in Russian).
2. Shcherbakov PL. On the question of pancreatitis. *Lechaschii Vrach*. 2011;(7):1-5. (in Russian).
3. Gubergrits NB, Linevskaia KIu, Byelyayeva NV. *Differentsial'naiia diagnostika v gastroenterologii (ot simptoma i sindroma k diagnozu i lecheniiu): prakticheskoe rukovodstvo [Differential diagnosis in gastroenterology (from symptom and syndrome to diagnosis and treatment): a practical guide]*. Kyiv: Trush EN; 2018. 624 p. (in Russian).
4. Gubergrits NB, Kabanets NS, Fomenko PG. Syndrome of jaundice in clinical practice. *Herald of Pancreatic Club*. 2009;(4):56-69. (in Russian).
5. Hontsariuk DA, Patratii MV. Complications of pancreatitis: features of the course and tactics of treatment. *Herald of Pancreatic Club*. 2020;(3):38-43. doi:10.33149/vkp.2020.03.06. (in Ukrainian).
6. Gubergrits NB, Byelyayeva NV, Fomenko PG. Pancreatic ascites: another one of many manifestations of pancreatitis. *Herald of Pancreatic Club*. 2016;(2):13-16. (in Russian).
7. Khristich TN. Chronic pancreatitis: what should be considered in diagnosis, treatment and prognosis. *Herald of Pancreatic Club*.

2020;(4):62-69. doi:10.33149/vkp.2020.04.07. (in Russian).

8. Gubergrits NB, Byelyayeva NV, Klochkov AE, Lukashevich GM, Fomenko PG. Gastroenterologiya: trudnye bol'nye [Gastroenterology: difficult patients]. Kyiv; 2019. 496 p. (in Russian).

9. Antonenko AV, Beregova TV. Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension and Budd - Chiari syndrome: focus on the problem. *Modern Gastroenterology*. 2019;(1):119-124. doi:10.30978/MG-2019-1-119. (in Ukrainian).

10. Desjateryk VI, Krykun MS, Francev VP. Definition of local complications of acute pancreatitis in the revised Atlanta classification and their impact on possible interventions. *Zdorov'ja Ukrai'ny. Gastroenterologija. Hepatologija. Koloproktologija*. 2017;(46):40-41. (in Ukrainian).

11. Gridnev AE, Dubrov KIu. Gastrointestinal bleeding: features of the tactics of managing patients in Ukraine and abroad. *Zdorov'ja Ukrai'ny. Gastroenterologija. Hepatologija. Koloproktologija*. 2014;(33):40-41. (in Russian).

12. Damulin IV, Strutsenko AA, Ogurtsov PP, Mazurchik NV. Pancreatic encephalopathy: clinical, pathogenetic and diagnostic aspects. *Herald of Pancreatic Club*. 2017;(4):33-39. (in Russian).

13. Tsimmerman YS. Hepatic encephalopathy; definition, etiology, pathogenesis factors, clinical practice, diagnostic and treatment methods. *Herald of Pancreatic Club*. 2018;(1):42-49. (in Russian).

14. Liotta LA, Kohn EC. The microenvironment of the tumour-host interface. *Nature*. 2001 May 17;411(6835):375-379. doi:10.1038/35077241.

15. Potter JD. Pancreas cancer - we know about smoking, but do we know anything else? *Am J Epidemiol*. 2002 May 1;155(9):793-795; discussion 796-797. doi:10.1093/aje/155.9.793.

16. Malka D, Hammel P, Maire F, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut*. 2002 Dec;51(6):849-852. doi:10.1136/gut.51.6.849.

17. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis*. 2002;20(1):32-37. doi:10.1159/000063165.

18. Kirkegård J, Cronin-Fenton D, Heide-Jørgensen U, Mortensen FV. Acute Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Nationwide Matched-Cohort Study in Denmark. *Gastroenterology*. 2018 May;154(6):1729-1736. doi:10.1053/j.gastro.2018.02.011.

19. Rana SS, Gorski U, Gupta P, et al. Pancreatic cancer masked by acute pancreatitis as well as an unusual iatrogenic complication. *J Dig Endosc* 2018;9:88-91. doi:10.4103/jde.JDE_95_17.

20. Kokawa A, Kondo H, Gotoda T, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 in human pancreatic neoplasms and potential for chemoprevention by cyclooxygenase inhibitors. *Cancer*. 2001 Jan 15;91(2):333-338. doi:10.1002/1097-0142(20010115)91:2<333::aid-ncr1006>3.0.co;2-n.

21. Basso D, Plebani M. Cytokines and exocrine pancreatic cancer: is there a link? *JOP*. 2000;1(2):19-23. doi:10.6092/1590-8577/422.

22. Cavestro GM, Comparato G, Nouvenne A, Sianesi M, Di Mario F. The race from chronic pancreatitis to pancreatic cancer. *JOP*. 2003 Sep;4(5):165-168.

23. Vinokurova LV, Berezina OI, Drozdov VN, Petrakov AV, Nilova TV. Diagnostic value of nitrogen oxide and malon dialdehyde in diagnostics of excreting chronic pancreatitis. *Herald of Pancreatic Club*. 2012;(2):36-39. (in Russian).

24. Toyama N, Kamiyama H, Suminaga Y, Namai K, Ota M, Konishi F. Pancreas head carcinoma with total fat replacement of the dorsal exocrine pancreas. *J Gastroenterol*. 2004 Jan;39(1):76-80. doi:10.1007/s00535-003-1250-4.

Отримано/Received 28.10.2021

Рецензовано/Revised 10.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 17.11.2021 ■

Information about authors

T.N. Hristich, MD, PhD, Professor at the Department of physical culture and health, Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsy, Ukraine; e-mail: difess@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2822-2302>

D.A. Hontsariuk, PhD, Assistant Professor at the Department of internal medicine and infectious disease, Bukovinian State Medical University, Chernivtsy, Ukraine; e-mail: difess@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1828-5951>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Funding information. The work was individually performed, without additional funding.

Authors' contribution: Hristich T.N. — conception, reviewing; Hontsariuk D.O. — collection of information, writing the article.

T.N. Hristich¹, D.O. Hontsariuk²

¹ Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsy, Ukraine

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsy, Ukraine

Chronic pancreatitis: about some complications and features of their pathogenesis and course

Abstract. The review article provides up-to-date information on the complications of pancreatitis that are important for the tactics and strategy of patient management both at the inpatient and out-patient stages of observation. The purpose of the review was to emphasize the importance of complications for the course and life of patients with chronic pancreatitis. The authors draw the attention of internists to the course of such complications as pseudocysts, cysts, fistulas, thrombohemorrhagic, cholestatic syndromes, compression syndrome of adjacent organs, pancreatic encephalopathy (acute and chronic). The symptomatology of complications of chronic pancreatitis is discussed in detail, which is very important for differential diagnosis with the corresponding diseases. Such

complications include the formation of erosive and ulcerative lesions, varicose veins of the esophagus and bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach, portal hypertension syndrome with pancreatic ascites and chronic pancreatic encephalopathy, idiopathic non-cirrhotic portal hypertension, pancreatic cancer. The authors emphasize the need to analyze the corresponding symptoms, indicating the possibility of complications, negative consequences with each recurrence or exacerbation of chronic pancreatitis, since it concerns the prognosis and life of the patient.

Keywords: chronic pancreatitis; thrombohemorrhagic syndrome; gastroduodenal bleeding; portal hypertension; pancreatic ascites; pancreatic encephalopathy; pancreatic cancer; review