

# Особливості розвитку хронічного панкреатиту на тлі системних захворювань сполучної тканини (ревматичних захворювань)

Т. М. Христин<sup>1</sup>, Д. О. Гонцарюк<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, Кам'янець-Подільський, Україна

<sup>2</sup>Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

**Ключові слова:** гострий панкреатит, хронічний панкреатит, ревматоїдний артрит, склеродермія, вузликовий періартеріт, фосфоліпідний синдром, гігантоклітинний артеріт, аутоімунний панкреатит

Під терміном «ревматичні хвороби» (згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я) розуміють різні за походженням групи захворювань, які мають спільні риси і закономірності розвитку, що відносять до системних захворювань сполучної тканини (СЗСТ) з переважно імунологічним механізмом розвитку. До цієї групи хвороб, окрім ревматизму, належить системний червоний вовчак (СЧВ), системна склеродермія, дерматомиозит, системні васкуліти.

До СЗСТ при ревматичних хворобах відносять більшість системних васкулітів. *Системні васкуліти* — це група захворювань, в основі яких лежить генералізоване ураження судин із запаленням і некрозом судинної стінки, що призводить до ішемічних змін в органах та тканинах. Розрізняють *первинні та вторинні васкуліти*. До *первинних* віднесені такі васкуліти, які пов'язані з генералізованим ураженням судин імунного генезу і вважаються самостійними захворюваннями. *Вторинні* васкуліти розвиваються як реакція на інфекцію, інвазію гельмінтами, дію хімічних чинників, радіації та такі, що розвиваються при пухлинах. Крім того, вторинними васкулітами вважають і васкуліти при інших системних захворюваннях (СЧВ, ревматоїдному артриті — РА).

Якщо розглядати етіологічні чинники, то можна виокремити вірусні інфекції (особливо роль вірусів гепатиту В і С), бактеріальні інфекції (стрептококи, хламідії, сальмонели), гіперчутливість до деяких лікарських препаратів, до компонентів тютюну та генетичні чинники (наприклад, хвороба Такаясу).

При системних васкулітах уражаються судини крупного калібру (скроневи артеріт, хвороба Такаясу, неспецифічний аортоартеріт), судини середнього калібру (вузликовий періартеріт), судини дрібного калібру з відкладенням імунних комплексів (васкуліт Шенляйна — Геноха), судини дрібного

калібру без імунних комплексів (гранульоматоз Вегенера тощо).

Серед первинних системних васкулітів із розвитком судинних ускладнень розповсюдженими є васкуліти крупних судин — гігантоклітинний артеріт (ГКА) і хвороба Такаясу. Для них характерним є гранульоматозне ураження аорти або основних її гілок, із переважанням ураження сонних та хребцевих артерій, особливо в осіб віком 50 років і старше. Однак доволі часто скронева артерія уражається у поєднанні з ревматичною поліміалгією, формуванням сліпоти, атеросклерозу із ураженням інтракраніальних, коронарних та судин нижніх кінцівок. Слід підкреслити, що скроневи артеріт (ГКА Хортон) є найчастішим системним васкулітом у 50-річних осіб. Жінки хворіють у 1,5–6 разів частіше, ніж чоловіки.

Якщо про хворобу Такаясу ми отримуємо інформацію із студентського періоду навчання, то ГКА програмою не приділено належної уваги. Встановлено, що частіше за все ГКА перебігає на тлі ревматичної поліміалгії (яка проявляється проксимальним болем, скутістю у м'язах і суглобах плечового та тазового поясу). Це обмежує активні рухи у суглобах, але клінічні прояви швидко можуть зникнути завдяки застосуванню глюкокортикостероїдів (ГКС) (тому що призначається кумулятивна доза препаратів цієї групи). Надзвичайно важливі ГКА-асоційовані зорові порушення, які проявляються головним болем, диплопією або однобічною транзиторною сліпотою через васкуліт *a. ophthalmicae*. Ішемічну зорову нейропатію (ішемію *n. opticus*) виявляють внаслідок наявності зниження гостроти зору, дефектів полів зору, відносного аферентного знічного дефекту, оклюзії артерії сітківки.

При обстеженні таких хворих ми можемо спостерігати незрозумілу лихоманку або анемію, різний пульс на променевих артеріях, різницю пульсу на

артеріях стоп, різний артеріальний тиск на плечових артеріях (ураження правої та лівої підключичних артерій). Наявні переймоподібний біль у руках, судинні шуми (ураження грудних та стегнових артерій), шум аортальної регургіації.

До ускладнень ГКА належать мозкові інсульти (превалюють ішемічні), інфаркт міокарда, судинні аневризми (аневризма аорти спостерігається у кожного 5-го хворого, аневризма та її розшарування — у кожного 8-го хворого, а стенози діагностують у 8% випадків). Наявність аневризм виявилась у пацієнтів із гіперліпідемією та коронарною хворобою серця, а стенози частіше асоціювалися з головним болем, переймоподібним болем у щелепі і прискороною ШОЕ. За локалізацією аневризми аорти перше місце посідає аневризма черевної частини аорти (що може формувати ішемічний панкреатит), потім — грудної частини аорти з розшаруванням у 5,4% випадків (частіше у чоловіків). Серед інших ускладнень можна виділити кандидоз ротової порожнини, остеопороз, оперізуючий лишай, гіпокаліємію, розвиток цукрового діабету. Зважаючи на інформацію про розвиток цукрового діабету, можемо припустити, що у таких пацієнтів під впливом базисної терапії може розвинути лікарський панкреатит або недостатність зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (ПЗ) (попередньо перед цукровим діабетом), що визначається латентним перебігом хронічного панкреатиту (ХП). У таких пацієнтів може розвинути ХП, індукований лікуванням ГКС, оскільки застосування ГКС залишається основною ланкою лікування. При ГКС-терапії ускладнення спостерігаються майже в 90% випадків і включають цукровий діабет, остеопороз, глаукому, катаракту, серйозні інфекції, швидке прогресування атеросклерозу, неконтрольовану артеріальну гіпертензію. Медикаментозний панкреатит може викликати й застосування азатіоприну, метотрексату (синтетичний хіміопрепарат), тим більше, що їх застосовують разом із ГКС з метою зниження їхньої дози, ризику загострень самої хвороби.

*Вторинні васкуліти* відіграють значну роль у патогенезі СЗСТ, вони супроводжуються запаленням судинної стінки [1]. Ключову роль при цьому відіграють підвищена експресія молекул адгезії із активацією лейкоцитів та ендотеліальних клітин, депонування циркулюючих імунних комплексів у стінці судин, вироблення антитіл до ендотеліальних клітин, базальних мембран капілярів [12]. Тому частим проявом є васкулітна нейропатія. Вона характеризується гострим/підгострим болем, який носить характер пульсуючого або ниючого, слабкістю, парестезіями, втратою чутливості у місці іннервації. Поступово розвивається мультифокальна нейропатія або множинний мононеврит. Це відбувається поряд із такими симптомами, як міалгії, артралгії, втрата маси тіла, респіраторні порушення, гематурія, висипні елементи, абдомінальний біль [20].

У зв'язку з тим, що часто клінічні прояви не є специфічними через латентний перебіг ХП, практичні лікарі недостатньо знайомі з особливостями симптоматики, що заважає своєчасній діагностиці і призводить до ускладнень і летального результату.

Основою патогенезу панкреатиту при СЗСТ також вважають васкуліт ПЗ [29]. Найбільша кількість випадків артеріїту судин ПЗ при колагенозах була описана Т. Yoshimine (1987). Так, при вузликовому періартеріїті частота некротизуючого артеріїту панкреатичних судин досягає 60%. К. Suda виявляв зміни інтрапанкреатичних артерій дрібного і середнього калібру у 71% випадків. При СЧВ, за даними різних авторів, частота артеріїту дуже різнилась: показники варіюють від 6,2%, 7,4% до 53% [23]. При РА частота артеріїту судин ПЗ досягає 50%, при системній склеродермії — 17% [28].

У клінічній картині при системних васкулітах спостерігаються певні симптоми (симптоми хронічного системного запалення — лихоманка, слабкість, нездужання, прискорення ШОЕ), швидко прогресуюче порушення функції внутрішніх органів, анемія, тромбоцитоз, гострі неврологічні симптоми, психози. Крім того, характерними є ураження судин дрібного калібру, сечовий синдром, геморагічні висипки, кровохаркання, задишка.

Так, для васкуліту Шенляйна — Геноха характерні симетрична петехіальна висипка/пурпура, яка локалізується частіше на ногах, артралгії або артрити, абдомінальний больовий синдром, сечовий, іноді нефротичний синдроми.

Гранульоматоз Вегенера частіше характеризується ураженням ЛОР-органів і нижніх дихальних шляхів, легенів (інфільтрати з розпадом), нирок (гломерулонефрит).

За наявності абдомінального болю часто виникає необхідність виключення панкреатитів, хоча (за літературними даними) бувають вони не так часто. Тим не менш недостатність уваги до їх виникнення може призвести до летального результату. Тому ми зупинимось на деяких механізмах розвитку панкреатитів за системних васкулітів.

Морфологічні зміни при вузликовому періартеріїті стосуються розвитку деструктивно-продуктивного або продуктивного панваскуліту середніх і дрібних артерій, формування дрібних аневризм мезентеріальних судин. Це призводить до мікроінфарктів тканини ПЗ. Не виключається розвиток геморагічного панкреатиту внаслідок деструктивних і деструктивно-продуктивних васкулітів і тромбоваскулітів [16]. Можливий розрив цих аневризм, кровотечі з панкреатичних судин. Однак частіше основним механізмом патогенезу і гострого панкреатиту, і ХП при вузликовому періартеріїті є ураження дрібних і середніх артерій ПЗ. У стромі залози визначаються вогнищеві інфільтрати, переважно з лімфоцитів і макрофагів, а також із плазмочитів. Цікаво, що на тлі атрофії і фіброзу ацинарної тканини острівці Лангерганса нерідко залишаються збереженими (припускається, що завдяки оптимальній васкуляризації). З розвитком атрофії ПЗ може спостерігатися навіть гіперплазія і гіпертрофія клітин острівців.

Клінічна картина панкреатиту при вузликовому періартеріїті класична. Деякі автори зазначають можливість зміни симптомів основного захворювання за типом калейдоскопа, коли більш-менш часті епізоди панкреатичних атак змінюються домінуванням

симптомів ураження інших органів і систем, розвитком панкреатогенного діабету [30]. У деяких випадках клінічна картина панкреатиту взагалі маскується під ураження інших органів і систем, а в 45% випадків він перебігає субклінічно. Симптоми панкреатичної атаки зазвичай розвиваються за високої активності основного захворювання, тоді як в неактивній фазі спостерігаються явища недостатності зовнішньосекреторної функції ПЗ.

При *гранульоматозі Вегенера* в ПЗ виявляють судинно-гранульоматозні зміни, внаслідок яких утворюються екстравазати, некротичні фокуси, вогнища атрофії, поля склерозу. У тяжких випадках поряд із васкулітами і тромбоваскулітами дрібних і найдрібніших артерій і вен виявляють деструктивні і деструктивно-продуктивні капілярити, які призводять до геморагічної інфільтрації і некрозу тканини ПЗ. Вкрай рідко зміни набувають поширеного характеру, розвивається деструкція паренхіми залози. Зазвичай процес у ПЗ виражений слабо, функція залози не порушується, клінічна картина ХП розвивається рідко.

При *хворобі Шенляйна – Геноха* вважається, що зміни у структурі ПЗ мінімальні або спостерігаються поодинокі дрібні підкапсульні геморагії. Рідше можливі вогнищеві васкуліти (венуліти і капілярити). Найчастіше ураження перебігає субклінічно. Рідко формуються поширені деструктивні і деструктивно-продуктивні мікрovasкуліти, які призводять до розвитку тяжкого панкреатиту. Диференційна діагностика у цих випадках складна, оскільки біль у животі, лихоманка, лейкоцитоз, прискорення ШОЕ взагалі характерні для абдомінальної форми хвороби Шенляйна – Геноха.

Слід зазначити, що при тромботичній тромбоцитопенічній пурпурі в ПЗ рідко розвиваються геморагічні і вогнищево-некротичні зміни. В усіх відділах виявляють мікроангіотромбози і тромбомікрovasкуліти. Рідше знаходять ангіотромбози, деструктивно-продуктивні та продуктивні васкуліти і тромбоваскуліти дрібних артерій і вен.

Клінічно можливий розвиток симптомів цукрового діабету, ХП. При розвитку гострого панкреатиту проводять загальноприйнятну терапію цього захворювання.

При таких ревматичних захворюваннях, як СЧВ, системна склеродермія, РА, необхідним є дослідження зовнішньосекреторної функції залози, наприклад за допомогою фекального еластазного тесту (з огляду на атрофію паренхіми і фіброз ПЗ).

Більшість авторів підкреслюють, що при ревматичних захворюваннях уражаються переважно артерії головки ПЗ у порівнянні із судинами тіла і хвоста залози. Зазвичай навколо ураженої артерії визначаються дрібні некрози і крововиливи, можливий тромбоз артерій, але масивний некроз паренхіми ПЗ не розвивається. Хронічний вовчаковий панкреатит, як і банальний, супроводжується кальцифікацією ПЗ, формуванням псевдокіст [19]. При цьому прогресує зовнішньосекреторна панкреатична недостатність, тому доцільно визначати показники фекального еластазного тесту і призначати оптимальну замісну ферментну терапію (Креон), нерідко у високих дозах.

При СЧВ можливі кілька варіантів ураження ПЗ (якщо розглядати з погляду на етіологічні моменти). Це може бути специфічний вовчаковий (аутоімунний) гострий панкреатит або ХП, лікарський панкреатит (викликаний кортикостероїдами, азатіоприном, 6-меркаптопурином або тіазидними діуретиками), вірусний панкреатит (зокрема цитомегаловірусний), банальний панкреатит (алкогольний, біліарний та ін.). Можливі інфаркти ПЗ внаслідок тромбозів у рамках антифосфоліпідного синдрому [31].

Гострий вовчаковий панкреатит може бути першим проявом СЧВ або розвиватися впродовж першого року після встановлення діагнозу (в 44% випадків панкреатит діагностують саме в ці терміни). Частота гострого вовчакового панкреатиту становить 4,5–12,5%. Вік пацієнтів — 12–56 років (в середньому 24–27 років); можливий розвиток панкреатиту при ювенільному СЧВ [10, 14, 32]. Співвідношення чоловіків і жінок дорівнює 3:26 (88% жінок). Зазвичай панкреатит розвивається за високої активності СЧВ (84% випадків). Крім високої активності СЧВ, розвиток панкреатиту асоціюється з паротитом [18], гіпертригліцеридемією, психічними порушеннями, плевритом і анемією [17].

У клінічній картині найчастішим симптомом панкреатиту є абдомінальний біль (88%), рідше блювання (67%). Майже в усіх хворих спостерігається «ухилення» ферментів у кров (97%). Особливістю вовчакового панкреатиту є низька інформативність ультразвукового дослідження (всього 45%) і комп'ютерної томографії (КТ) (24%) [21]. Можливий тяжкий перебіг панкреатиту, розвиток ускладнень — формування рідинних колекторів, псевдокіст з їх розривом, псевдоаневризми із кровотечами [9, 20].

Летальність при гострому вовчаковому панкреатиті при призначенні кортикостероїдів — 20%, а без них — 61% [21]. Отже вкрай важливо розібратися, чи є панкреатит вовчаковим (у цьому випадку необхідно призначати кортикостероїди) або лікарським (тоді необхідно пам'ятати, що кортикостероїди можуть бути його причиною). Слід зауважити, що кортикостероїди й азатіоприн відносяться до I класу лікарських препаратів, які можуть викликати розвиток лікарського панкреатиту [27] (за ймовірністю виникнення). Тобто ризик медикаментозного панкреатиту при СЧВ високий.

Стосовно перебігу панкреатиту у пацієнтів із РА, то він має класичну картину. Крім класичного, буває аутоімунний панкреатит (АІП), який вперше був описаний саме при даному захворюванні.

Хоча при РА артерії інтрапанкреатичних судин спостерігається у половині випадків, частота зниження рівня фекальної еластази 1 становить лише 4%. При використанні більш чутливих тестів для оцінки зовнішньосекреторної функції ПЗ частота панкреатичної недостатності виявляється вище. Так, A. D'Ambrosi et al. (1998) при виконанні у хворих секретин-церулейнового тесту виявили зниження його результатів у 30% випадків, а при поєднанні основного захворювання з вторинним синдромом Шегрена — у 58,3% випадків. Вторинний синдром Шегрена поєднується з АІП у чверті випадків, але не є його

причиною [22, 24]. При вторинному синдромі Шегрена можливе підвищення рівня панкреатичних ферментів і СА-19-9 в крові. Виявлено поєднання вторинного синдрому Шегрена зі склерозуючим холангіопанкреатитом і ретроперитонеальним фіброзом, інтерстиційною пневмонією [4].

За хвороби Шегрена морфологічні зміни у ПЗ вивчені більш детально. К. J. Bloch et al. (1965) проаналізували 62 випадки цих змін [18]. Найбільш типовими були атрофія і дезорганізація паренхіми залози, ділянки заміщення ацинарної тканини васкуляризованою сполучною тканиною, виражена клітинна інфільтрація, онкоцитарні зміни в частині ацинусів [11]. R. Nakamura et al. (1981) при дослідженні шести ПЗ, отриманих при аутопсії у пацієнтів з хворобою Шегрена, також описали атрофію ацинусів, онкоцитарні зміни ацинарних і протокових клітин, інтерстиційний фіброз ПЗ, ектазію ацинусів із формуванням еозинофільних «корків», жирову інфільтрацію паренхіми. Показано, що при хворобі Шегрена формуються антитіла до карбоангідрازی II, яка міститься в цитоплазмі протокового епітелію багатьох екзокринних залоз [8]. Хвороба Шегрена часто поєднується зі склерозуючим холангіопанкреатитом, що останнім часом вважається основним симптомом АІП [18]. Але варто зауважити, що нейропатичні симптоми можуть бути першими, що ускладнює діагностику. Нейропатична симптоматика випереджає клінічні симптоми хвороби Шегрена у 40% випадків. Існують різні форми периферичної нейропатії (сенсорна атаксична, больова сенсорна без сенситивної атаксії, нейропатія трійчастого нерву, множинні черепні нейропатії, радикуло-нейропатії тощо). Ці симптоми супроводжуються поступово наростаючою м'язовою слабкістю у згиначах і розгиначах стоп, часто спостерігається пурпурна висипка, високий ризик виникнення лімфоми [26].

Саме при синдромі Шегрена був описаний АІП у хворого з РА. Це особлива форма панкреатиту, який клінічно часто проявляється механічною жовтяницею з морфологічними змінами структури ПЗ (що часто сприймається як пухлина органу), а також із гарною відповіддю на кортикостероїди. Характерною гістологічною картиною є лімфоплазмоцитарна інфільтрація з фіброзом залози. Виділяють два типи АІП. *Перший тип* є одним із варіантів маніфестації системної аутоімунної відповіді при IgG4-асоційованому захворюванні. Виявляється підвищення концентрації IgG4 у сироватці крові з одночасно перебігаючим фіброзним запальним процесом і в інших органах (жовчних шляхах, печінці, слинних і слізних залозах, заочеревинному просторі, аорті, органах середостіння, у нирках, сечовому міхурі, у щитоподібній залозі, легенях, центральній нервовій системі, передміхуровій залозі, лімфатичних вузлах). *Другий тип* є захворюванням, яке стосується тільки ПЗ.

Слід зауважити, що клінічна картина і першого, і другого типу часто є такою при раку ПЗ. Але при АІП частіше спочатку виникає безбольова жовтяниця, механічного генезу (у 30–50% випадків), вона зумовлюється компресією жовчних шляхів збільшеною голівкою або склерозуючим холангітом. Інтенсивність жовтяниці може змінюватися або вона може

зникати. Абдомінальний біль при цьому має слабку інтенсивність. Іноді пацієнти звертаються по медичну допомогу за наявності вираженої зовнішньосекреторної недостатності або цукрового діабету.

При лабораторному дослідженні встановлюють гіпербілірубінемію, підвищення рівня ферментів, які вказують на холестаза, гіпергаммаглобулінемію, підвищення рівня IgG або IgG4, СА 19-9 (особливо при ураженнях жовчних шляхів). Доволі часто виявляють аутоантитіла до карбоангідрازی II, лактоферину, гладких м'язів, антимітохондріальні, антинуклеарні антитіла, ревматоїдний фактор.

Візуалізуючі методи дослідження вказують на дифузні або вогнищеві зміни у ПЗ. При ультразвуковому дослідженні, КТ, магнітно-резонансній томографії (МРТ) дифузна форма характеризується збільшенням розмірів, порушенням архітекtonіки органу, що має назву «ковбасоподібна ПЗ». У 10–40% пацієнтів на КТ, МРТ виявляють тканину із зниженою щільністю (що визначається як сумка), яка розташована по краях залози. Цей симптом вважається специфічним для АІП. При динамічній КТ і МРТ виявляють уповільнення сигналу паренхіми ПЗ. Псевдокісти не характерні, трапляються кальцинати. Вогнищеву форму АІП важко диференціювати з раком залози. При ендоскопічній ультрасонографії разом із збільшенням розмірів, зменшенням ехогенності характерні гіперехогенні включення, які відповідають стиснутим протокам. За допомогою ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії виявляються множинні звуження вірсунгіанової протоки і невеликі (<5 мм) розширення протоки більш проксимально до місця звуження. Ці ознаки найменш характерні для раку залози. Диференційну діагностику також необхідно проводити з раком жовчних шляхів, первинним цирозом печінки, алкогольним ХП, лімфомами, метастазами раку нирки у ПЗ [5, 6].

Оскільки у даному інформаційному періоді АІП відносять до групи IgG4-залежних захворювань (IgG4-33), вважаємо доцільним надати невелику довідку. IgG4-33 виділено в окрему нозологічну одиницю близько 10 років тому. У 2012 р. прийнято уніфіковану номенклатуру IgG4-33, запропоновано діагностичні критерії [15, 25]. IgG4-33 уражає осіб середнього та старшого віку (50–70 років), хоча виникає й у дітей. Хворіють переважно чоловіки. Процес насамперед локалізується у панкреатобіліарній системі. Гендерні відмінності менш виражені у пацієнтів із залученням слинних залоз. Рівень IgG4-33 підвищений при синдромі Шегрена, СЧВ, РА (у 46%), причому підвищений рівень часто корелює з активністю захворювання. Підвищення рівня IgG4-33 буває також при раку ПЗ, еозинофільному гранульоматозі з поліангіїтом, саркоїдозі, а також у здоровій популяції [25].

Морфологічними ознаками IgG4-33 є щільний лімфоцитарний інфільтрат з високим вмістом IgG4<sup>+</sup>-плазматичних клітин, спіралеподібний фіброз, флебіт з облітерацією просвіту судин. Можливими є флебіт без облітерації з підвищеним вмістом еозинофілів. При кількісному визначенні IgG4<sup>+</sup>-плазматичних клітин їх повинно бути більше 10 або індекс IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup> повинен бути більшим за 40.

Хвороба вражає майже усі системи органів, приблизно у 40% вражається одна система. Існує перелік захворювань з клінічною та морфологічною картиною IgG4-33. Це злоякісні утворення (лімфома, саркома, рак ПЗ, холангіокарцинома), саркоїдоз, СЗСТ (СЧВ, РА), васкуліти (гранульоматоз із поліангіїтом, ГКА, артеріїт Такаясу), гістіоцитоз (лангергансоклітинний гістіоцитоз тощо) [7].

Симптоматика варіює залежно від локалізації, починається з набряку слинних та слізних залоз, лімфатичних вузлів, згодом розвивається обструкція проток ПЗ, сечоводів. Клінічна картина може проявлятися наявністю дисфункції органів (гіпофізарна недостатність, ниркова недостатність) і виникненням невідкладних станів (гострий аортальний синдром, пахіменінгіт, панкреатит).

Для остаточного підтвердження наявності IgG4-33 існують такі критерії, як рівень IgG4, гістологічне та імуногістохімічне дослідження, симптоматика порушень слізних та слинних залоз, паравертебральні м'якотканинні пучки у грудній клітці, дифузне збільшення ПЗ і капсулоподібний обідок зі зниженою щільністю, потовщення ниркової миски, м'яких тканин або їх поєднання. У заочеревинному просторі слід виділити такі критерії: дифузне потовщення стінки черевної частини аорти, м'якотканинні структури навколо клубових артерій або аорти нижче відходження ниркових артерій. Для встановлення діагнозу необхідно набрати щонайменше 19 балів [7].

При таких захворюваннях, як РА, системна склеродермія та СЧВ, виробляються антитіла, які можуть атакувати фосфоліпіди клітинних мембран (особливо при СЧВ — у 70% випадків). На тканини організму ці антитіла впливають токсично. Крім того, приєднуючись до стінок судин, тромбоцитів, вони сприяють тромбозам. У 1994 р. цей синдром було названо антифосфоліпідним, а на честь англійського ревматолога Х'юза, який вперше його описав, назвали синдром його ім'ям (синдром Х'юза).

Слід вказати, що *антифосфоліпідний синдром* частіше спостерігається при СЧВ, як асоційований з іншими хворобами. Він може бути первинним (не асоційованим із іншими захворюваннями). Часто синдром розвивається, але не виявляється (тоді він діагностується як серонегативний). Основним патогенетичним механізмом вважається протромботична дія антифосфоліпідних антитіл, а саме вовчакового антикоагулянта, антикардіоліпідних антитіл до  $\beta_2$ -глікопротеїну. Тим не менш антитіл до фосфоліпідів є багато, серед них, наприклад, є антитіла до факторів згортання крові, антитіла до протикоагулянтів тощо.

Клінічна картина антифосфоліпідного синдрому різноманітна, вона залежить від розміру уражених судин, швидкості тромбозу судин, функціонального призначення (артерії, вени), місця розташування (легені, серце, печінка, ПЗ, нирки тощо). Для тромбозів дрібних судин характерний легкий перебіг, симптоми проявляються повільно, імітуючи хронічні захворювання (гепатит, хворобу Альцгеймера). Зі свого боку, при швидкому процесі відриву тромбу розвивається катастрофічний перебіг, який має летальний результат. Отже катастрофічний антифосфоліпідний

синдром розвивається швидко впродовж декількох днів або тижня, включає лихоманку, задуху, біль у животі, периферичні набряки, пурпурні висипки на шкірі, порушення свідомості, дихальну, серцеву, ниркову недостатність. Може діагностуватися гемолітична анемія, тромбоцитопенія та інші прояви синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Смертельні випадки реєструються у 50%.

Таким чином, симптомокомплекс, разом із клінічною картиною панкреатиту, включає рецидивуючі тромбози (як венозні, так і артеріальні), акушерську патологію (синдром втрати плоду). Переважає венозний тромбоз нижніх кінцівок, значно рідше — вен шиї, верхніх кінцівок або вісцеральних вен. Щодо артеріального тромбозу, то він частіше локалізується у судинах головного мозку. Тромбоз судин внутрішніх органів може перебігати безсимптомно або малосимптомно.

Якщо процес відбувається у легеневому руслі, то виникає легенева емболія, легенева гіпертензія тромботичного генезу, тромбоз дрібних судин. Якщо уражується серце, то відбувається потовщення і порушення функцій клапанів (мітрального, рідше — аортального), можуть бути наявними вегетації на клапанах (що свідчить про бактеріальний ендокардит, який викликає цереброваскулярні ускладнення), тромбоз коронарних судин. Із органів травлення пошкоджується стравохід, шлунок, кишечник (через ішемічні процеси), виникають тромбози селезінки, ПЗ, наднирників.

Тромбоз у печінковому руслі може перебігати у вигляді синдрому Бадда — Кіарі або тромбозу дрібних вен. Якщо процес локалізується у ниркових судинах, то виникає інфаркт нирки, злоякісна артеріальна гіпертензія, виражена протеїнурія, еритроцитурія та невисока концентрація креатиніну у плазмі крові. Крім того, зауважимо, що може бути тромбоз очних судин, шкірні прояви аж до виразок і некротичних змін, симптоми змін опорно-рухового апарату (рідко — асептичний некроз кістки). Але часто у жінок в анамнезі виявляють неможливість виношування дитини, прееклампсію, плацентарну недостатність, затримку росту плода та хибнопозитивну реакцію Вассермана [3].

Критеріями, які можуть допомогти лікарю у діагностиці на першому етапі, будуть вік (до 40 років при тромбозах у анамнезі або інфаркт міокарда у чоловіка), якщо у молодої жінки було два і більше викиднів, а гінекологи не можуть встановити причину. До критеріїв можна віднести виявлення симптомів тромбозу кишечника, які виникають після прийому значної за об'ємом їжі (характеризуються вони стискаючим болем у животі). Крім того, значення має тромбоцитопенія без наявності гематологічної хвороби.

ХП також має певні особливості при склеродермії. *Системна склеродермія* (системний склероз) — це аутоімунний розлад, який характеризується високою захворюваністю та смертністю. Найпоширенішим місцем ураження вважається шлунково-кишковий тракт, причому гастроінтестинальні ураження часто є маркером несприятливого прогнозу і ризику смерті, особливо за синдромом мальабсорбції [2]. Симптоми

включають ураження стравоходу, формування гастропарезу, синдрому надлишкового бактеріального росту, порушення моторики усієї травної трубки аж до нетримання калу. Патогенетичні ланки залишаються недостатньо вивченими. У літературних джерелах вказують припущення щодо впливу наявності антитіл до 3-го типу мускаринових рецепторів (МЗР – антиміоентеральні нейрональні антитіла), анти-U3 RNP і анти-U11/U12 RNP.

Загальноприйнято, що при системній склеродермії ураження шлунково-кишкового тракту проявляються змінами у судинному руслі, порушенням клітинного імунітету і надмірним фіброзуванням. Судинний механізм полягає в ушкодженні ендотеліальних клітин, що сприяє вивільненню молекул адгезії та продукції активних радикалів кисню. Пригнічується вазодилатація, а вазоконстрикція при цьому сприяє ішемії, накопиченню запальних клітин і макрофагів M2 (які індують фібротичний процес у позаклітинному матриці). Порушення вродженого та адаптивного імунітету завдяки специфічним аутоантитілам формують легеневу гіпертензію, порушують моторику шлунково-кишкового тракту (через недостатність ацетилхолінового механізму скорочення гладком'язових клітин) та ушкоджують нирки. Відповідну роль у патогенезі змін моторики шлунково-кишкового тракту відіграє вироблення патогенних антитіл (антиміоентеральних нейрональних антитіл проти МЗР). При системній склеродермії ці аутоантитіла сприяють нейронним та міогенним дисфункціям (зокрема з боку сфінктера Одді, що може бути причиною виникнення гострого перебігу ХП через дисфункцію сфінктера). Клітинно-опосередковані імунні прояви залежать від цитокін-опосередкованої активації фібробластів, асоційованих з інтерлейкіном 4 та 13, та інтерферону-гамма. При цьому CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцити та Th2-хелпери індують фіброз через звільнення профібротичних цитокінів, а також мають прямий вплив на фібробласти. Фібробласти перетворюються на міофібробласти. Міофібробласти починають виробляти надлишкову кількість колагену I та III типів. Кінцевим результатом є порушення процесу поширення нервового сигналу і скорочення тканин. При цьому виникають вегетативні дисфункції і порушення моторики травного тракту, формується больовий синдром або зовнішньосекреторна недостатність ПЗ.

При системній склеродермії розвивається фіброз ПЗ із васкулітом дрібних артерій або зміни по типу підгострого панкреатиту з наявністю крововиливів, вогнищевих некрозів (у половині випадків). Характерним вважається виражений фіброз і атрофія паренхіми ПЗ, перидуктальний фіброз з лімфоплазмозитарною інфільтрацією і пошкодженням еластичних волокон стінок панкреатичних проток [13]. Водночас деякі автори вважають, що для системної склеродермії фіброз ПЗ не є характерною ознакою [2].

Склеродермічний панкреатит перебігає з мінімальною інтенсивністю болю або взагалі без нього, замість того домінує симптоматика ферментної панкреатичної недостатності. Недостатність може бути

дуже тяжкою і вимагати призначення високих доз Креону. Через відсутність або слабку вираженість больового синдрому панкреатит при системній склеродермії часто діагностують лише на секції. Але є інший варіант перебігу у вигляді гострого панкреатиту. Больові напади при цьому супроводжуються ферментною недостатністю або постійним неухильним зниженням екзокринної функції, діарейним синдромом при кожній новій атаці (у 33–61% випадків), мальабсорбцією. Такі ускладнення, як панкреонекроз, гострий геморагічний панкреатит, ХП, при системній склеродермії частіше за все зумовлені ураженнями сфінктера Одді, його стенозом.

Доведено тісний зв'язок між мультифокальним склерозом і АП. Так, Т. Kamisawa et al. (2003) провели імуногістохімічне дослідження шести ПЗ, отриманих при її резекції, а також однієї ПЗ, отриманої при аутопсії. Для порівняння були досліджені ПЗ десяти хворих з алкогольним ХП (операційний матеріал). В усіх випадках був АП із стенозом екстрапанкреатичної частини загальної жовчної протоки, дифузною лімфоплазматичною інфільтрацією, фіброзом, атрофією паренхіми ПЗ, облітеруючим флебітом панкреатичних вен, залученням порталльної вени. Клітини, що входять в інфільтрат, були переважно CD4- або CD8-позитивними Т-лімфоцитами і IgG4-позитивними плазматичними клітинами. В аналогічний запальний процес були залучені також перипанкреатична тканина, екстрапанкреатична частина загальної жовчної протоки, жовчний міхур, слинні залози, лімфатичні вузли. У жодному разі при алкогольному панкреатиті подібних змін не було [13].

Отже при склеродермії залучення ПЗ може проявлятися як гострим панкреатитом, так і ХП без болю, але із наростаючою зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ або ХП із вираженим абдомінальним болем.

При *ревматизмі* зміни ПЗ вивчалися лише у поодиноких роботах. При дослідженні панкреатичної секреції у більшості хворих на ревматизм концентрація ферментів у дуоденальному вмісті зазвичай була нормальною. Порушення стосувалися головним чином ферментної активності у крові. Так, патологічні показники секреції трипсину були виявлені у 29% хворих. Найчастіше були змінені показники ліпази (у 54% випадків вони виявилися патологічними), що відповідало зниженню концентрації ферменту. Незначні порушення були виявлені при дослідженні продукції амілази, причому найчастіше спостерігалось тривале зниження концентрації ферменту.

В активній фазі ревматизму, особливо за високої активності ферментів, можливий розвиток типової панкреатичної атаки. У неактивній фазі ревматизму були виявлені зміни показників ліпази (у 10–11% випадків), а показники продукції бікарбонатів, трипсину, амілази мало відрізнялися від таких у практично здорових осіб. Показники ферментної активності після лікування змінювалися значно рідше. Зазначена фазність цих змін залежала від активності основного захворювання, тобто спочатку спостерігалася гіперсекреція, яка потім змінювалася на гіпосекрецію із подальшою нормалізацією екзокринної функції ПЗ у неактивній фазі захворювання. В активній фазі був

наявний феномен «ухилення» ферментів у кров. У деяких випадках спостерігався розвиток зовнішньо-секреторної недостатності ПЗ. При повторних ревматичних атаках страждала й ендокринна функція (у 15% випадків — частіше при яскраво вираженому суглобовому синдромі). Безпосередньо після лікування порушення ендокринної функції ПЗ виявлялися значно рідше, а у неактивній фазі захворювання вони не виявлялися взагалі [6].

У літературі обговорюється можливість існування ревматичного діабету. За даними деяких авторів, ревматизм може бути провокуючим фактором, який сприяє більш значному прояву наявного раніше компенсованого цукрового діабету. Слід враховувати також роль застосування кортикостероїдів у маніфестації цукрового діабету за ревматичної атаки. Якщо ж

гіперглікемія, навпаки, зменшується при лікуванні кортикостероїдами, то слід думати про ревматичні ураження ендокринних структур ПЗ. Метаболічні порушення бувають при багатьох ревматичних захворюваннях. Так, знижена толерантність до глюкози спостерігається у 7–74% пацієнтів, гіперхолестеринемія та тригліцеридемія — у 50–75% осіб, артеріальна гіпертензія — у 25–50% випадків [4].

Таким чином, діагностика панкреатиту при СЗСТ дуже складна. Його прояви маскуються ураженням інших органів. Наявність більш чутливих методів діагностики, їх доступність може надати можливість виявляти симптоми панкреатиту раніше, що сприятиме призначенню оптимального лікування, поліпшить прогноз, якість життя та виживаність таких пацієнтів.

### Література:

1. Головач І. Ю., Єгудіна Є. Д. Васкулітна нейропатія: проблеми клініко-діагностичної верифікації при системних та несистемних васкулітах. *Український ревматологічний журнал*. 2019. № 1. С. 20–29.
2. Головач І. Ю., Єгудіна Є. Д. Ураження шлунково-кишкового тракту при системній склеродермії: діагностично-лікувальні аспекти. *Сучасна гастроентерологія*. 2019. № 2. С. 99–113.
3. Губергріц Н. Б., Беляєва Н. В., Клочков О. Є., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г. Гастроентерологія: важкі хворі. Київ: РедБіз Лабораторія Медичного Бізнесу, 2019. 492 с.
4. Коваленко В. М., Борткевич О. П. Коморбідність: визначення, можливі напрямки діагностики та лікування. *Український ревматологічний журнал*. 2019. № 3. С. 33–44.
5. Христин Т. М., Темерівська Т. Г., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку, лікування та медичну реабілітацію хворих на хронічний панкреатит: навч.-метод. посіб. Чернівці, 2018. 172 с.
6. Христин Т. М., Телекі Я. М., Гонцарюк Д. О., Оліник О. Ю., Жигульова Е. О. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості розвитку поєднання деяких захворювань та методи медикаментозної корекції (2-ге вид., перероб. та доп. Чернівці, 2022. 584 с.
7. Яременко О. Б., Коляденко Д. І., Петелицька Л. Б. IgG4-залежне захворювання: стан проблеми й опис клінічного випадку. *Український ревматологічний журнал*. 2019. № 1. С. 10–19.
8. Akahane S., Takei Y., Horiuchi A., Kawa S., Nishimori I., Ikeda S. A primary Sjogren's syndrome patient with marked swelling of multiple exocrine glands and sclerosing pancreatitis. *Intern. Med.* 2002. Vol. 41, No 9. P. 749–753.
9. Cairoli E., Pérez G., Briva A., Cancela M., Alonso J. Fatal acute pancreatitis complicated by pancreatic pseudocysts in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.* 2010. Vol. 30, No 5. P. 675–678.
10. Campos L. M., Omori C. H., Lotito A. P., Jesus A. A., Porta G., Silva C. A. Acute pancreatitis in juvenile systemic lupus erythematosus: a manifestation of macrophage activation syndrome? *Lupus*. 2010. Vol. 19, No 14. P. 1654–1658.
11. Fukui O., Okazaki K., Yoshizawa H., Ohashi S., Tamaki H., Kawasaki K., Matsuura M., Asada M., Nakase H., Nakashima Y., Nishio A. A case of autoimmune pancreatitis associated with sclerosing cholangitis, retroperitoneal fibrosis and Sjögren's syndrome. *Pancreatology*. 2005. Vol. 5, No 1. P. 86–91.
12. Jennette J. C. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin. Experim. Nephrol.* 2013. Vol. 65, No 1. P. 1–11.
13. Kamisawa T., Funata N., Hayashi Y., Tsuruta K., Okamoto A., Amemiya K., Egawa N., Nakajima H. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut*. 2003. Vol. 52, No 5. P. 683–687.
14. Kumagai K., Tamano M., Kojima K., Maeda C., Tomimaga K., Hashimoto T., Akima T., Nakano M., Sugaya T., Shimoda M., Kubota K. A case of acute pancreatitis with systemic lupus erythematosus. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 2010. Vol. 107, No 2. P. 278–284.
15. Lang D., Zwerina J., Pieringer H. IgG4-related disease: current challenges and future prospects. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2016. Vol. 12. P. 189–199.
16. Li L., Neogi T., Jick S. Giant cell arteritis and vascular disease — risk factors and outcomes: a cohort study using UK Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology*. 2017. Vol. 56, No 5. P. 753–762.
17. Makol A., Petri M. Pancreatitis in systemic lupus erythematosus: frequency and associated factors — a review of the Hopkins Lupus Cohort. *J. Rheumatol.* 2010. Vol. 37, No 2. P. 341–345.
18. Matsuda M., Hamano H., Yoshida T., Gono T., Uehara T., Kawa S., Ikeda S. I. Seronegative Sjögren syndrome with asymptomatic autoimmune sclerosing pancreatitis. *Clin. Rheumatol.* 2007. Vol. 26, No 1. P. 117–119.
19. Melamed N., Molad Y. Spontaneous retroperitoneal bleeding from renal microaneurysms and pancreatic pseudocyst in a patient with systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Rheumatol.* 2006. Vol. 35, No 6. P. 481–484.
20. Myung D. S., Kim T. J., Lee S. J., Park S. C., Kim J. S., Kim J. C., Yoon W., Lee S. S., Park Y. W.

- Lupus-associated pancreatitis complicated by pancreatic pseudocyst and central nervous system vasculitis. *Lupus*. 2009. Vol. 18, No 1. P. 74–77.
21. Neshet G., Breuer G. S., Temprano K., Moore T. L., Dahan D., Baer A., Alberton J., Izbicki G., Hersch M. Lupus-associated pancreatitis. *Semin. Arthritis Rheum*. 2006. Vol. 35, No 4. P. 260–267.
  22. Nishimori I., Tamakoshi A., Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J. Gastroenterol*. 2007. Vol. 42, Suppl. 18. P. 6–8.
  23. Odaira C., Koizumi M., Fujiwara A. A study of pancreatic injury in patients with SLE (in Japanese). *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 1987. Vol. 84. P. 2722–2730.
  24. Pickartz T., Pickartz H., Lochs H., Ockenga J. Overlap syndrome of autoimmune pancreatitis and cholangitis associated with secondary Sjögren's syndrome. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2004. Vol. 16, No 12. P. 1295–1299.
  25. Sebastian A., Sebastian M., Misterska-Skóra M., Donizy P., Halon A., Chlebicki A., Lipiński A., Wiland P. The variety of clinical presentations in IgG4-related disease in Rheumatology. *Rheumatol. Int*. 2018. Vol. 38, No 2. P. 303–309.
  26. Sène D., Jallouli M., Lefaucheur J. P., Saadoun D., Costedoat-Chalumeau N., Maisonobe T., Diemert M. C., Musset L., Haroche J., Piette J. C., Amoura Z. Peripheral neuropathies associated with primary Sjögren syndrome: immunologic profiles of nonataxic sensory neuropathy and sensorimotor neuropathy. *Medicine*. 2011. Vol. 90, No 2. P. 133–138.
  27. Singh S. Drug induced pancreatitis might be a class effect of statin drugs. *JOP*. 2005. Vol. 6, No 4. P. 380–381.
  28. Suda K. (ed.). *Pancreas — Pathological Practice and Research*. Basel, 2007. 318 p.
  29. Tian X. P., Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J. Gastroenterol*. 2010. Vol. 16, No 24. P. 2971–2977.
  30. Ungprasert P., Upala S., Sanguankeo A., Warrington K. J. Patients with giant cell arteritis have a lower prevalence of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Mod. Rheumatol*. 2016. Vol. 26, No 3. P. 410–414.
  31. Vyas A., Kadikoy H., Haque W., Abdellatif A. Catastrophic antiphospholipid syndrome presenting as ischemic pancreatitis in systemic lupus erythematosus. *JOP*. 2009. Vol. 4, No 5. P. 566–569.
  32. Xu D., Yang H., Lai C. C., Li P., Zhang X., Yang X. O., Zhang F. C., Qian J. M. Clinical analysis of systemic lupus erythematosus with gastrointestinal manifestations. *Lupus*. 2010. Vol. 19, No 7. P. 866–869.

УДК 616.37-002.2-036-02:616.018.2-002.77

doi: 10.33149/vkr.2024.03.06

## UA Особливості розвитку хронічного панкреатиту на тлі системних захворювань сполучної тканини (ревматичних захворювань)

**Т. М. Христич<sup>1</sup>, Д. О. Гонцарюк<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, Кам'янець-Подільський, Україна

<sup>2</sup>Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

**Ключові слова:** гострий панкреатит, хронічний панкреатит, ревматоїдний артрит, склеродермія, вузликовий періартеріїт, фосфоліпідний синдром, гігантоклітинний артеріїт, аутоімунний панкреатит

У статті автори висвітлили деякі етіологічні, патогенетичні ланки розвитку панкреатитів, морфологічних особливостей і симптоматики з боку підшлункової залози (ПЗ) на тлі ревматичних захворювань. Підкреслюється, що частіше за все гострий або хронічний панкреатит розвивається завдяки васкулітам. Представлено механізми розвитку при вузликовому періартеріїті (поліартеріїті), системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті. Вказана частота зустрічальності некротизуючого артеріїту панкреатичних судин при вузликовому періартеріїті (60%); при системному червоному вовчаку показники варіюють від 6,2–7,4% до 53%; при ревматоїдному артриті частота артеріїту судин ПЗ досягає 50%, при системній склеродермії — 17%. Зміни інтрапанкреатичних артерій дрібного і середнього калібру бувають в 71% випадків.

Представлено механізм розвитку та особливості симптоматики аутоімунного панкреатиту, його типів, діагностичного пошуку, диференційної діагностики. Особливістю перебігу є наявність як гострого, так і хронічного панкреатиту, вказується на можливість інфаркту ПЗ внаслідок тромбозів у рамках антифосфоліпідного синдрому.

Розбирається особливість уражень ПЗ при склеродермії, вона характеризується пошкодженням структури і функції багатьох органів і систем травлення. Відбувається це через зміни у судинному руслі, порушення клітинного імунітету і надмірне фіброзування за рахунок CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитів та Th2-хелперів (вони індукують фіброз через звільнення профібротичних цитокінів, а також справляють прямий вплив на фібробласти). При цьому виникають вегетативні дисфункції і порушення моторики травного тракту, значення має дисфункція сфінктера Одді. Формується больовий синдром або зовнішньосекреторна недостатність ПЗ.

Автори детально представили особливості морфологічних змін залози при вузликовому періартеріїті. Вони стосуються розвитку деструктивно-продуктивного або продуктивного панваскуліту середніх і дрібних артерій. У стромі залози визначаються вогнищеві інфільтрати, переважно з лімфоцитів і макрофагів, а також із плазмоцитів. Клінічна картина панкреатиту класична. Симптоми панкреатичної атаки зазвичай розвиваються за високої активності основного захворювання, тоді як в неактивній фазі спостерігаються явища функціональної недостатності ПЗ. Акцентується увага на значенні васкулітів крупних судин при гігантоклітинному артеріїті.

## EN Features of the onset of chronic pancreatitis associated with systemic connective tissue diseases (rheumatic diseases)

T. M. Hristych<sup>1</sup>, D. O. Hontsariuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kamyanets-Podilsky Ivan Ohienko National University, Kamyanets-Podilsky, Ukraine

<sup>2</sup>Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

**Key words:** acute pancreatitis, chronic pancreatitis, rheumatoid arthritis, scleroderma, periarteritis nodosa, antiphospholipid syndrome, giant cell arteritis, autoimmune pancreatitis

In the article, the authors outlined some etiological and pathogenetic links in the onset of pancreatitis, morphological features, and variants of symptoms of the pancreas associated with rheumatic diseases. It is emphasized that, more often than not, acute or chronic pancreatitis occurs in connection with vasculitis. We presented the mechanisms of development in periarteritis nodosa, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis. Necrotizing arteritis of pancreatic vessels occurs with a frequency of 60% in periarteritis nodosa, ranging from 6.2–7.4 to 53% in systemic lupus erythematosus, 50% in rheumatoid arthritis, and 17% in scleroderma. Changes in intrapancreatic arteries of small and medium caliber occur in 71% of cases.

We presented the mechanisms of development, symptoms, types, diagnostic search, and differential diagno-

sis of autoimmune pancreatitis. A feature of the course is the presence of both acute and chronic pancreatitis, indicating the possibility of pancreatic infarction due to thrombosis as part of the antiphospholipid syndrome.

We analyzed the unique characteristics of pancreatic injury in scleroderma, which include damage to the structure and function of multiple organs and digestive systems. Changes in the vascular bed, problems with cellular immunity caused by CD4<sup>+</sup> T lymphocytes and Th2 helper cells, and excessive fibrosis are all to blame. They cause fibrosis by releasing profibrotic cytokines and also have a direct effect on fibroblasts. In this case, dysfunctions and disturbances in the motility of the digestive canal occur; sphincter Oddi dysfunction is of great importance. This leads to the formation of pain syndrome or exocrine pancreatic insufficiency.

The authors revealed in detail the features of morphological changes in the pancreas in periarteritis nodosa. The changes are associated with either destructive-productive or productive panvasculitis of the medium and small arteries. Lymphocytes, macrophages, and plasma-cytes primarily determine focal infiltration in the gland's stroma. We observed a clinical picture of classic pancreatitis. Symptoms of pancreatic attack appear with high activity of the underlying disease, while in the inactive phase, functional failure of the pancreas occurs. Attention is focused on the significance of vasculitis of large vessels in giant cell arteritis.