

Захворювання підшлункової залози та тромботичні, тромбоемболічні ускладнення

Т. М. Христин¹, Д. О. Гонцарюк²

¹Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, Кам'янець-Подільський, Україна

²Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: гострий панкреатит, хронічний панкреатит, спадковий панкреатит, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, тромбоз ілеофemorального сегмента, тромбоемболія легеневої артерії

Протягом останніх років у багатьох країнах світу спостерігається підвищення захворюваності на рак підшлункової залози (ПЗ). Стандартизований за віком показник (age standardized rate — ASR), світовий стандарт, визначає, що найвищі рівні захворюваності у 2018 р. було зафіксовано в Ізраїлі й Угорщині. В Україні захворюваність становила 7,3 на 100 тис. населення [3]. Частіше хворіють чоловіки [17]. Вік пацієнтів у середньому становить 60–65 років [1].

Професіоналізм медичного персоналу, онкологічна настороженість, можуть позитивно вплинути на виживаність таких хворих, покращення якості життя. При цьому важливо враховувати фактори ризику розвитку раку ПЗ. Їх наявність може сприяти вирішенню питання про можливість виникнення цього захворювання. Використовуючи анамнестичні дані, можна виявити фактори ризику (паління тютюну, зловживання алкоголем, спадковість тощо). Літературні джерела вказують на те, що у 30% випадків з палінням пов'язана карцинома ПЗ (ризик розвитку захворювання підвищується в два рази). Зловживання алкоголем також є суттєвим фактором ризику у 20% випадків. У хворих на цукровий діабет (ЦД) вірогідність виникнення раку ПЗ підвищується в два рази. Вважається, що хронічний панкреатит (ХП) за патогенетичними механізмами, прогресуванням системного хронічного запалення низьких градацій та спадковістю спричиняє формування активації плазматичних клітин ПЗ, що в результаті призводить до пухлинних процесів у залозі [11, 19]. Вести таких пацієнтів із ХП потрібно надзвичайно уважно, тим більше, що у разі загострення (гострої атаки на тлі хронічного перебігу) часто виникають тромботичні та тромбоемболічні ускладнення.

Тромботичні ускладнення у хронічній формі при захворюваннях ПЗ відмічаються нерідко, але симптоми їх перебігу часто пропускають як самі пацієнти, так і медичні працівники. Такі ускладнення супроводжують перебіг не тільки раку ПЗ, а й гострого панкреатиту (ГП), ХП, спадкового панкреатиту, неалкогольного стеатопанкреатиту (метаболічно асоційованого при ожирінні, ЦД, ішемічній хворобі серця, при розвитку абдомінальної ішемічної

хвороби) [13], при васкулітах різної етіології та є результатом оперативних втручань на ПЗ (особливо при хірургічному лікуванні раку ПЗ). Тому знання механізмів їх формування необхідні для діагностики та оптимального лікування, профілактики і реабілітації (особливо у післяопераційний період).

Якщо в якості причин виникнення тромботичних проявів розглядати панкреатити, то при ГП часто *тромботичні ускладнення* асоціюються з симптоматикою шоку і за механізмом є результатом певних стадій синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдрому), який у літературі має назву тромбогеморагічного синдрому при ГП. Характерним для нього є утворення фібринових, еритроцитарних, гіалінових дисемінованих тромбів у судинах мікроциркуляторного русла в поєднанні з відсутністю згортання крові. Від його стадійності залежить клінічна картина та тактика лікування. Механізмом виникнення вважають гіперферментемію (потрапляння панкреатичних ферментів у кров). Розрізняють три типи перебігу ДВЗ-синдрому: гострий, підгострий та хронічний. У клінічній картині виділяють стадії: гіперкоагуляції, гіпокоагуляції без генералізованої активації фібринолізу, гіпокоагуляції з генералізованою активацією фібринолізу і повне незгортання крові.

Стадія гіперкоагуляції асоціюється з клінікою ГП. Тромбогеморагічний синдром проявляється у вигляді генералізованого тромбозу, гіповолемії, порушення метаболізму. Залежно від тяжкості перебігу ГП можуть спостерігатися клінічні ознаки гострого респіраторного дистрес-синдрому, починаючи від легких стадій і закінчуючи найтяжчими. Навіть застосування сучасних методів респіраторної підтримки не забезпечує адекватного газообміну в легенях. Наслідками гіперкоагуляції можуть бути: посилення анемії; розвиток дихальної недостатності за рахунок прогресування гострого респіраторного дистрес-синдрому; порушення гемодинаміки з розвитком симптомів централізації кровообігу; розвиток енцефалопатії. Активовані фактори тромбіну в крові призводять до скорочення часу згортання (проба Лі — Уайта), активованого часу згортання крові,

активованого часткового тромбінового часу, тромбінового часу, активованого часу рекальцифікації. До особливостей перебігу можна віднести той факт, що виникнення кровотечі у цій стадії не пов'язане з порушеннями згортання крові.

Для стадії гіпокоагуляції без генералізованої активації фібринолізу характерні ознаки поліорганної дисфункції та блокади системи мікроциркуляції паренхіматозних органів, геморагічні прояви (петехіально-пурпурний тип кровоточивості). Клінічна картина характеризується різноманітністю. Петехіальний тип кровоточивості, відстрочена за часом кровоточивість з місць ін'єкцій, післяопераційної рани вважаються початковими розладами в системі гемокоагуляції. У цій стадії кров згортається швидко, але згусток дуже крихкий за рахунок великої кількості у ньому продуктів деградації фібрину (ПДФ), які мають антикоагулянтні властивості і швидко лізуються.

Стадія гіпокоагуляції з генералізованою активацією фібринолізу характеризується гострою дихальною, серцево-судинною, печінковою, нирковою недостатністю, парезом кишечника, метаболічними порушеннями (гіпокаліємія, гіпопротейнемія), геморагічним синдромом (петехії, гематоми, кровоточивість зі слизових оболонок, масивні гастродуоденальні, легеневі, внутрішньопечінкові кровотечі, крововиливи в життєво важливі органи). Розвивається тромбоцитопенія з тромбоцитопатією. Механізмом гіпокоагуляції при цьому вважається блокування переходу фібриногену в фібрин (через велику кількість ПДФ).

Стадія повного незгортання крові вважається, як правило, незворотною. У зв'язку із синдромом поліорганної недостатності стан хворих є вкрай тяжким або термінальним із симптоматикою олиго- або анурії на тлі масивної кровотечі та коматозного стану. Характерна кровоточивість змішаного типу (профузна кровотеча з тканин, шлунково-кишкового тракту, трахеобронхіального дерева, макрогематурія). Відновлення функцій органів і систем відбувається за 3–6 місяців (за позитивного перебігу ДВЗ-синдрому).

Стосовно особливостей перебігу ДВЗ-синдрому за наявності ХП, то він набуває хронічної форми. Характерними є тривала гіперкоагуляція, рецидивні тромбози вен (частіше нижніх кінцівок), але у будь-який час може статися перехід у тяжкий гострий ДВЗ-синдром з гіпокоагуляцією та геморагічним синдромом. Слід зауважити, що хронічний перебіг ДВЗ-синдрому продовжується місяцями, роками, при загостренні ХП, наростанні його тяжкості вираженість симптомів посилюється. Розвиваються не дуже значні та нетривалі носові, десневі, шлунково-кишкові, маткові кровотечі, шкіряні, геморагічні висипки. Така симптоматика властива для геморагічного синдрому. Зниження рівня фібриногену часто корелює з кровоточивістю.

Перебіг ХП значно погіршують загострення ДВЗ-синдрому, призводячи до розвитку фіброзних, склеротичних процесів, прогресування зовнішньосекреторної та ендокринної недостатності ПЗ.

Можуть розвиватися прояви хронічного запалення в інших внутрішніх органах (наприклад пієлонефрити, нефрити, гепатити тощо). У пацієнтів із ХП часто виникають рецидивні пневмонії (через рецидивування тромбозів малих гілок легеневих артерій). Загострення хронічного ДВЗ-синдрому спричиняє виникнення інфарктів міокарду, ПЗ, нирок, мозку [12].

Особливість латентного перебігу ДВЗ-синдрому полягає лише у змінах лабораторних показників. До таких відносять тромбоцитопенію, подовження протромбінового часу, тромбінового часу, зниження фібриногену (як прояв фази споживання факторів згортання), підвищення ПДФ (що засвідчує й активацію трипсину, а відтак і загострення ХП). При хронічному ДВЗ-синдромі час кровотечі за Дюком часто є коротким, вміст у крові тромбоцитів нормальний або підвищений. Крім того, виявляється спонтанна гіперагрегація (пооява дрібних пластівців у плазмі). На увагу заслуговує підвищення гематокриту, гемоглобіну (160 г/л і більше), еритроцитів (більше $5 \times 10^{12}/\text{л}$), зниження показників швидкості осідання еритроцитів (менше 5 мм/г) [14].

Останнім часом увага панкреатологів зосереджена на вивченні патогенетичних ланок *спадкового панкреатиту*, тому що спадковість має значення у розвитку раку ПЗ (у 5–10% випадків) [6]. Обумовлюють його виникнення такі хвороби, як аденоматозний поліпоз, неполіпозний колоректальний рак, що відносять до спадкових станів. Пацієнти зі спадковим панкреатитом схильні до високого ризику розвитку аденокарцином, які можуть ускладнюватися тромбоемболічними процесами. Встановлено, що у пацієнтів із спадковим панкреатитом, які палять, рак ПЗ розвивається в середньому на 20 років раніше, ніж у некурців. Характерно, що у віці від 50 до 75 років імовірність виникнення хвороби підвищується з 10 до 54% [24]. У патогенезі значення надається мутації генів *PRSS1*, *SPINK1* та *CFTR*, які є найпоширенішими дефектами, що викликають спадковий панкреатит, а в ряді випадків пухлинні захворювання ПЗ. Ген *PRSS1* кодує фермент трипсин 1 (катіонний трипсиноген), його мутації призводять до дефекту утворення трипсину 1. Мутації *SPINK1*, *CTRC* (ген хімотрипсину С) та *CFTR*, кодуючи молекули інгібіторів, захищають ПЗ від активного трипсину, попереджаючи запальні та некротичні зміни паренхіми залози. *SPINK1* необхідний організму тільки в тому разі, коли виникає повторювана активація трипсину. Він діє як модифікатор захворювання, знижуючи ризик розвитку панкреатиту внаслідок генетичних або екологічних факторів. Він експресується в ацинарних клітинах ПЗ під час запального процесу, за якого завдяки його дії пригнічується секреція трипсину. Ген МВ-регулятора трансмембранної проникності (*CFTR*) є найбільш поширеним геном, який, поєднуючись зі *SPINK1*, призводить до спадкового панкреатиту. Він кодує білки, що утворюють канали для транспортування натрію та бікарбонатів. Значення каналів полягає в регуляції необхідного рівня секреції/активації ферментів ПЗ, які допомагають доставляти метаболічні речовини до клітин проток ПЗ. *Ризик розвитку*

панкреатиту виявляють лише за наявності мутацій у генах *CFTR* чи *SPINK1*. Найбільш поширеною мутацією, що спричиняє розвиток ХП у дорослих, є *G60G*. Ще три мутації генів можуть призводити до спадкового панкреатиту. Це мутації гена *STRC*, генів клаудину 2 (*CLDN2*) та карбоксипептидази А1 (*CPA1*). Мутації генів *CLDN2* та *CPA1* пов'язані з розвитком рецидивного ГП та ХП. Мутації гена *CLDN2* можуть викликати хронічний алкогольний панкреатит у пацієнтів, які зловживають алкоголем, отже, ризик для чоловіків переважає. Карбоксипептидаза А1 є другим найбільш поширеним ферментом серед усіх, що продукуються ПЗ, після трипсिनогену. Мутації гена *CPA1* призводять до виникнення хронічного неалкогольного панкреатиту. Встановлено, що розвиток панкреатиту внаслідок мутації гена *CPA1* залежить від активності трипсину [11, 16].

Спадковий панкреатит у подальшому спричиняє розвиток ангіогенезу, фіброзу, проліферації зірчастих клітин ПЗ. Ці клітини прискорюють проліферацію, прогресію, процеси міграції та інвазії епітеліальних ракових клітин, метастазування клітин пухлин та погіршують відповідь на променевию і хіміотерапію. Фундаментальне значення має жорсткість позаклітинного матриксу, що обумовлює подальшу активацію панкреатичних зірчастих клітин (ПЗК). У процесі туморогенезу ПЗК трансформуються в активні міофібробластоподібні фенотипи. Саме вони створюють відповідне мікрооточення, що спричиняє інвазію і прогресування раку ПЗ. ПЗК виділяють металопротеїнази (matrix metalloproteinases – MMP), при активації MMP ці клітини демонструють диференційовану експресію декількох генів (включаючи висхідну регуляцію MMP-3 і 2,25-кратну низхідну регуляцію компонента базальної мембрани). Такий механізм може обумовлювати реструктуризацію ПЗК, його білків і безліч інших факторів, які впливають на канцерогенез. Волокнисті білки (колаген, ламінін, фібронектин) і неколагенові білки (глікопротеїни, протеоглікани, глікозаміноглікани) оточують острівцеві ракових клітин і становлять 50–80% об'єму пухлини [14].

Часто в клінічній практиці пухлинам ПЗ передують *паранеопластичні симптоми*, які об'єднуються в синдром. *Паранеопластичні синдроми* (ПНС) – це порушення, спричинені пухлинним процесом і такі, що з'явилися на відстані від пухлини та її метастазів [8]. Цим терміном прийнято позначати клініко-лабораторні прояви, зумовлені не локальним зростанням первинної або метастатичної пухлини, а неспецифічними реакціями з боку різних органів та систем або ектопічною продукцією біологічно активних речовин саме пухлиною. Описано понад 60 ПНС. Частота їх виникнення при різних пухлинах значно варіює, що дозволяє говорити про нозологічну специфічність ПНС [5]. Частіше в *патогенезі* ПНС мають значення реакції імунної системи у відповідь на наявність пухлинного імунологічно чужорідного антигена. Іншим механізмом ПНС є ектопічна продукція пухлинними клітинами біологічно активних речовин (до прикладу, гормони,

інтерлейкіни), які формують ті чи інші прояви (синдром Кушинга, лихоманку, еритроцитоз, у ряді випадків – кахексію, де значення надається інтерлейкінам). Прояви з боку шкіри, суглобів часто трактуються як самостійні захворювання шкіри, суглобів, нирок тощо. Це, з одного боку, може призводити до невиправданої терапії, а з іншого – до затримки онкологічного пошуку та запізненого розпізнавання пухлини [8].

Серед багатьох проявів ПНС ми в цій статті акцентуємо увагу на тих, які впливають на формування тромботичних і тромбоемболічних процесів. Сюди можна віднести ДВЗ-синдром, тромбоцитоз, поліміозит (він свідчить про рак не тільки ПЗ, але й жовчного міхура, прямої кишки), біль у кістках, поліартралгію з еозинофілією і значним підвищенням рівня ліпази (залозистий рак ПЗ). Ектопічна продукція гормонів, наприклад, адренкортикотропного гормону, асоціюється з раком ПЗ.

ПНС при раку ПЗ часто характеризується мігруючим тромбофлебітом як симптомом, що виникає у числі перших і затримує діагностику раку [18].

Тромбоцитоз вважається найтипівішим гематологічним ПНС при раку ПЗ (а також шлунка, кишечнику). Він є фактором ризику розвитку тромботичних ускладнень у пацієнтів через порушення гемостазу зі схильністю до гіперкоагуляції та розвитку тромботичних ускладнень [8]. Приблизно у третини хворих на *рак тіла та хвоста ПЗ при автотпсії* виявляють *флеботромбози*. Паранеопластичні флеботромбози вирізняються мігруючим характером, рецидивним перебігом, стійкістю до антикоагулянтної терапії, нерідко супроводжуються розвитком легневих емболій [1, 9]. Подібна клінічна ситуація потребує проведення заходів, які б сприяли пошуку раку ПЗ.

Тромбози у хворих є багатофакторним процесом і можуть бути пов'язані з наявністю самої пухлини, з лікуванням (хірургічне втручання, хіміотерапія тощо), з особливостями пацієнта (вік, коморбідність захворювань, лікування тощо) [21]. Найбільший інтерес у цієї категорії пацієнтів становлять механізми безпосереднього впливу злоякісної пухлини на розвиток тромбозів. Особливо це стосується випадків, коли пухлина клінічно не проявляється, хворі не отримують лікування і при цьому виключені інші причини та фактори ризику тромбозів.

Тромбоцитоз вважається основним у тромботичних процесах, які відбуваються при раку ПЗ [25]. Певна роль належить також продукції фібринопептиду А (маркер пухлини), кількість якого може бути пропорційна розміру пухлини. Активація системи гемостазу реалізується за зовнішнім механізмом згортання, тобто шляхом впливу тканинного тромбопластину на фактори VII і X. Багато пухлинних клітин продукують велику кількість тромбопластину, а також особливого «ракового прокоагулянту», які здатні активувати фактори VII і X. У багатьох онкологічних хворих відзначається значне підвищення вмісту в плазмі крові тканинного тромбопластину та активованого фактора VII [5]. У разі своєчасного радикального видалення пухлини

можливе стійке виліковування від рецидивних тромбозів [23]. Необхідним є ретельне дослідження у разі появи чи почастишанні тромбозів, особливо за наявності інших проявів, які можуть мати паранеопластичний характер (лихоманка, артралгії, екзематозні симптоми).

В основі *паранеопластичної тромбофілії* лежить активація коагуляційної та судинно-тромбоцитарної ланок згортання крові, порушення структурної цілісності та функціональної стабільності судинного ендотелію пухлинними клітинами та цитокинами (у тому числі значення має фактор некрозу пухлин), активація тромбоцитів пухлинними клітинами, що призводить до їх підвищеної адгезії та агрегації. До механізмів виникнення відносять і синтез прокоагулянтів та інгібіторів фібринолізу пухлинними клітинами, прокоагулянтну активність пухлиноасоційованих макрофагів та моноцитів периферичної крові [20].

При *тромбозах глибоких вен* (ТГВ) часто не відмічають виражених клінічних симптомів (у тому числі у разі раку ПЗ). У 90% випадків вони розвиваються у м'язах гомілок та залишаються не діагностованими. Нелікований тромбоз гомілок у 25% хворих прогресує, вражаючи проксимальні вени ніг. Серед симптомних тромбозів 80% становлять проксимальні ТГВ. Часто в клінічній практиці *тромбоз вен ілеофemorального сегмента* проявляється болем внизу живота, перитонеальними симптомами, незначним підвищенням температури тіла та лейкоцитозом. Така закономірність пов'язана з підвищенням венозного тиску у венах таза, зниженням тону венних стінок (унаслідок зміни гормонального фону), розвитком стазу, часто компресією пухлинними масами. Тромбоз в ілеофemorальному сегменті асоціюється з вищим ризиком розвитку тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), ніж ТГВ. Характерним є той факт, що ТГВ (як дистальних, так і проксимальних) є причиною ТЕЛА.

У разі раку ПЗ підвищується ризик розвитку тромбозів *атипової локалізації*: тромбоз вен головного мозку, тромбоз яєчникових вен, тромбоз печінкових вен (синдром Бадда — Кіарі), підключичних та яремних вен [4]. Клінічна картина часто при цьому є предметом діагностичних помилок. Найчастіше диференційну діагностику доводиться проводити з гострим апендицитом, нирковою колькою. Дуже важливою в такому разі є настороженість лікаря щодо можливості розвитку тромбозу.

Паранеопластичний тромбоемболічний, або абактеріальний бородавчастий ендокардит, розвивається на стулках мітрального або аортального клапанів та нерідко ускладнюється ТЕЛА, емболією коронарних або мозкових артерій, що спостерігається не тільки за наявності раку ПЗ, але й раку шлунка, прямої кишки та легені. Доволі часто клініцисти у своїй діяльності стикаються з ТЕЛА.

ТЕЛА — це оклюзія головного стовбура легеневої артерії або її гілок різного калібру тромбом, який первинно утворився у венах великого кола кровообігу і був перенесений в судинне русло легенів током крові, що призводить до гіпертензії

малого кола кровообігу і легеневого серця, часто декомпенсованого (швидкість розвитку декомпенсації залежить від клінічного перебігу ТЕЛА). При цьому підвищується легенево-судинний опір на тлі збільшення хвилинного об'єму правого шлуночка, він за короткий час збільшується в об'ємі, що спричиняє перевантаження і розвиток правошлуночкової недостатності.

Частіше за все до ТЕЛА призводять тромбози в нижніх кінцівках, малому тазі. При проведенні веннографії ТГВ у 75% пацієнтів із ТЕЛА спостерігається тромбоз проксимальних вен нижніх кінцівок. Рідше проксимальні тромбози виявляють у хворих із ТЕЛА дрібних гілок. У 25% випадків симптомна ТЕЛА діагностується клінічно, у 30% пацієнтів — при ультразвуковому дослідженні (УЗД). Про високу ймовірність наявності ТЕЛА у 40% пацієнтів свідчать дані сцинтиграфії легень [18]. Особливістю можна вважати тромботичні прояви геморагічного синдрому водночас зі значним збільшенням кількості тромбоцитів. Але у зв'язку з їх функціональною неповноцінністю процес згортання порушується [8]. Цим пояснюються повторні масивні ТЕЛА з кровотечами (залежно від стадійності ДВЗ-синдрому [2]). Розвиток ТЕЛА спричиняють не тільки тромбози в нижніх кінцівках, малому тазі, причиною яких можуть бути злоякісні пухлини, але і захворювання серцево-судинної системи (мітральний стеноз, фібриляція передсердь, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, тяжкі форми неревматичних міокардитів, інфекційний ендокардит, сифілітичний мезаортит). До етіологічних факторів відносять генералізований септичний процес, ЦД, системні захворювання сполучної тканини і системні васкуліти, переломи кісток, вроджену тромбоемболічну хворобу. Джерелом ембола частіше є процес у глибоких венах нижніх кінцівок, у правих порожнинах серця, рідше — у судинах легенів.

Розрізняють *клініко-анатомічні форми* тромбоемболічної обтурації: надмасивна (стовбурова) у межах 75–100%; масивна — 45–75%; немасивна (дольова) — у 15–45%; дрібна — менше 15%, найдрібніша (мікросудинна). За *клінічними* формами ТЕЛА поділяється на *блискавичну*, *гостру* з настанням смерті протягом кількох хвилин; *підгостру* з настанням смерті через декілька годин або днів; *хронічну* (характеризується прогресуванням правошлуночкової недостатності впродовж декількох років або місяців); *рецидивну*; *латентну*.

Якщо хворий одразу не помирає, то упродовж 24 год після обтурації судини формується інфаркт легень. Повний розвиток інфаркту легені триває 5–7 діб, у подальшому відбувається організація крайових ділянок. Інфаркт легені може закінчитися дрібними ателектазами (у 30% випадків), пневмонією (у 90% випадків), плевритом (у 35%), абсцедуванням, емпіємою (у 50% випадків). Частим ускладненням інфаркту легені є ексудативний плеврит, який розвивається впродовж 1–2 тижнів. Плеврит може бути серозно-фібринозним чи геморагічним.

У діагностиці гострого і підгострого перебігу ТЕЛА значення надають показникам тропоніну та

D-димеру, даним ехокардіограми (ознаки перевантажання, дилатації правого шлуночка, парадоксальному руху міжшлуночкової перегородки, тромбам у правих відділах серця, зниженню скоротливої функції правого шлуночка), даним доплера нижніх кінцівок. Рентгенологічна картина обтурації великих гілок легеневої артерії без розвитку інфаркту легені складається з ряду ознак. До них відносять вибухання легеневого конусу і розширення тіні серця вправо, різке розширення кореня легені (рідше двобічне), його обрубаність, деформація, фрагментація. Може виявлятися ампутація на рівні гирла дольової артерії, локальне просвітлення легеневого поля на обмеженій ділянці, поява дископодібних ателектазів у легені, високе стояння діафрагми на боці ураження.

У клінічній практиці використовують шкали, які допомагають з визначенням тактики лікування (Женевська шкала клінічної ймовірності ТЕЛА та шкала летальності PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) (стратифікація ризику)). *Женевська шкала клінічної ймовірності ТЕЛА* має такі пункти: ТЕЛА або ТГВ у минулому; частота серцевих скорочень — 75–94 удари або більше 95 ударів за 1 хвилину; хірургічні втручання або переломи кісток за останній місяць; кровохаркання; злаякісна пухлина, яка активно розпадається; біль у нижніх кінцівках; біль при пальпації однієї нижньої кінцівки, її набряк; вік більше 65 років. Усе перераховується у балах і робиться висновок про низьку ймовірність ТЕЛА (0–3 бали), проміжну (4–10 балів), високу (більше 11 балів). За шкалою ризику летальності PESI (стратифікація ризику) розрізняють відповідні класи (згідно з отриманими балами). До першого класу належать пацієнти, у яких кількість балів менша за 65 (це вважається дуже низьким ризиком). Другий клас характеризується наявністю від 65 до 85 балів, це низький ризик летальності; на помірний (третій) клас вказують значення від 86 до 105 балів. Четвертий клас — високий ризик — виставляється при коливанні балів від 106 до 125, і п'ятий клас діагностують, якщо показник є вищим за 126 балів (ризик летальності вважається дуже високим). Значення цієї шкали полягає в тактиці проведення лікувальних заходів. У разі низького ризику летальності лікування проводять амбулаторно, використовуючи антикоагулянтну терапію [15]. Якщо діагностується помірно низький ризик при проміжному варіанті, то пацієнта госпіталізують, визначають доцільність призначення тромболітизму, а у разі високого ризику проводять тромболітичну терапію і вирішують питання про доцільність хірургічного втручання.

Зважаючи на те, що *перебіг ТЕЛА* при раку ПЗ може бути блискавичним, гострим, підгострим, рецидивним, а також набувати хронічної, латентної форми, діагностика раку є ускладненою. Щоб запідозрити при цьому рак ПЗ, необхідно обов'язково

з'ясувати фактори ризику, прискіпливо поставитися до таких симптомів, як біль (з ірадіацією у спину або верхню частину лівого квадранта живота), жовтяниця, втрата маси тіла (це може спричинити зовнішньосекреторна недостатність ПЗ, мальдигестія зі стеатореєю). У половині випадків раку ПЗ нудота, блювання та відсутність апетиту часто зумовлені стискуванням шлунка і дванадцятипалої кишки. *Особливість розвитку раку при ХП* полягає в тому, що *клінічна картина не має чітких проявів пухлинного процесу* [10]. Чіткість симптоматики проявляється на пізніх стадіях, коли з'являються абдомінальний біль, інтенсивність якого наростає, жовтяниця, значне зменшення маси тіла, що прогресує, лихоманка, зниження або відсутність апетиту. Деякі пацієнти відмічають появу болю за декілька тижнів до жовтяниці. З метою точної верифікації раку ПЗ необхідно визначити такий онкомаркер, як СА-19-9, з інструментальних методів рекомендується спіральна комп'ютерна томографія з подвійним контрастуванням, пункційна біопсія під контролем комп'ютерної томографії або УЗД, використовують трансабдомінальну ультрасонографію, ендоскопічну ретроградну панкреатохолангіографію, ендоскопічне УЗД з аспіраційною біопсією і позитронно-емісійну томографію (з метою виключення можливого рецидиву хвороби).

Стосовно тактики та стратегії лікування, хірургічне втручання є основним методом терапії у разі раку ПЗ, тому що цей метод достовірно підвищує виживаність. Проводять панкреатодуоденальну резекцію, тотальну панкреатектомію з автотрансплантацією ostrivciv ПЗ (показанням є інтенсивність больового синдрому, зниження ризику розвитку аденокарциноми ПЗ). При обструкції дванадцятипалої кишки рекомендується ендоскопічне стентування. За необхідності (наприклад після панкреатодуоденальної резекції ПЗ) призначають хіміотерапію. Хіміотерапія та таргетна терапія є достатньо розповсюдженими методами лікування у сучасній онкологічній практиці [22]. Вважається, що вони сприяють істотному зменшенню больових відчуттів, але часто ускладнюються тромботичними і тромбоемболічними процесами. Застосування ендолімфатичної, внутрішньоартеріальної хіміотерапії дозволяє отримати позитивні результати щодо зменшення кількості ускладнень (у тому числі тромботичних і тромбоемболічних — частіше це ТЕЛА) [7]. За наявності серозитів ефективним методом лікування є використання внутрішньоплевральної, внутрішньочеревної хіміотерапії разом з ендолімфатичним способом хіміотерапії [10]. Важливим фактором, який забезпечує зниження токсичності променевої та хіміотерапії є ентеросорбція. Інші лікувальні підходи полягають у зменшенні вираженості окремих симптомів, тобто є симптоматичною терапією [1].

Література:

- Бабінець Л. С., Галабіцька І. М., Хомин Г. О. Складне питання клінічної панкреатології — діагностика раку підшлункової залози: актуальність проблеми, реалії та перспективи. *Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія*. 2020. № 4. С. 18–19.
- Балуцький В. В., Литвиненко В. Д., Чепурний Ю. О., Байдуганов Е. О. Синдром Труссо у хворого на рак підшлункової залози: опис випадку. *Лікуючий лікар*. 2021. № 2. С. 16–19.
- Білинський Б. Т. Медичні помилки в онкології. Львів: Афіша, 2013. 324 с.
- Воробйов А. В., Макацарія А. Д., Бреннер Б. Синдром Труссо: забуте минуле чи актуальне сьогодні? *Акушерство та гінекологія*. 2018. № 2. С. 27–34.
- Губергріц Н. Б., Беляєва Н. В. Синдром Труссо — зловісна «маска» раку підшлункової залози. *Вісник клубу панкреатологів*. 2022. Т. 56, № 2–3. С. 28–35.
- Губергріц Н. Б., Беляєва Н. В., Рахметова В. С. Новини європейської панкреатології (за матеріалами 54-ї зустрічі Європейського Клубу панкреатологів, Київ, 22–25 червня 2022 р.). *Вісник клубу панкреатологів*. 2022. Т. 57, № 4. С. 4–16.
- Губергріц Н. Б., Бондар В. Г., Васильєв В. В., Кайряк В. О. Деякі аспекти реабілітації хворих на рак підшлункової залози та інших онкологічних хворих. *Вісник клубу панкреатологів*. 2022. Т. 56, № 2–3. С. 16–20.
- Дворецький Л. І. Паранеопластичні синдроми. *Довідник поліклінічного лікаря*. 2003. № 3. С. 3–7.
- Макацарія А. Д., Воробйов А. В., Біцадзе В. О. Злоякісні новоутворення, тромбофілія, тромбози. М.: Тріада-Х, 2008. 650 с.
- Хілько Д. А. Неоад'ювантна ендолімфатична поліхіміотерапія у комплексному лікуванні місцево-розповсюдженого раку молочної залози. *Новоутворення*. 2007. № 1. С. 110–113.
- Христин Т. М., Гонцарюк Д. О. Етіологічні фактори, що формують хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 3. С. 20–27.
- Христин Т. М., Гонцарюк Д. О. Які етіологічні, патогенетичні механізми та клінічні прояви слід врахувати у діагностиці хронічного панкреатиту. *Здоров'я України. Гастроентерологія, гематологія, колопроктологія*. 2021. № 1. С. 29–32.
- Христин Т. М., Кендзерська Т. Б. Абдомінальна ішемічна хвороба. *Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря*. 2008. Спецвип. С. 44–51.
- 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 Чернівці, 2022. 584 с.
- Akl E. A., Vasireddi S. R., Gunukula S., Barba M., Sperati F., Terrenato I., Muti P., Schünemann H. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011. Vol. 6. P. CD006649.
- Bensen G. P., Gardner T. B. Клінічне спостереження спадкового панкреатиту. *Вісник клубу панкреатологів*. 2023. Т. 59, № 2. С. 44–48.
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer Journal for Clinicians*. 2018. Vol. 68, No 6. P. 394–424.
- Chaturvedi S., Sidana S., Elson R., Khorana A. A., McCrae K. R. Symptomatic and incidental venous thromboembolic disease are both associated with mortality in patients with prostate cancer. *PLoS One*. 2014. Vol. 9, No 8. P. e94048.
- Cros J., Raffenne J., Couvelard A., Pote N. Tumor Heterogeneity in Pancreatic Adenocarcinoma. *Pathobiology*. 2018. Vol. 85, No 1–2. P. 64–71.
- Davila M., Robles-Carrillo L., Unruh D., Huo Q., Gardiner C., Sargent I. L., Adam M., Woodhams B. J., Francis J. L., Bogdanov V. Y., Amirkhosravi A. Microparticle association and heterogeneity of tumor-derived tissue factor in plasma: is it important for coagulation activation? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014. Vol. 12, Issue 2. P. 186–196.
- Ikushima S., Ono R., Fukuda K., Sakayori M., Awano N., Kondo K. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2016. Vol. 46, No 3. P. 204–208.
- Kulaylat A. S., Mirkin K. A., Hollenbeak C. S., Wong J. Utilization and trends in palliative therapy for stage IV pancreatic adenocarcinoma patients: a U.S. population-based study. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2017. Vol. 8, No 4. P. 710–720.
- Lyman G., Khorana A., Kuderer N., Lee A., Arcelus J., Balaban E. P., Clarke J. M., Flowers C. R., Francis C. W., Gates L. E., Kakkar A. K. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2013. Vol. 31, No 17. P. 2189–2204.
- Neoptolemos J. P., Palmer D. H., Ghaneh P., Psarelli E. E., Valle J. W., Halloran C. M., Faluyi O., O'Reilly D. A., Cunningham D., Wadsley J., Darby S. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017. Vol. 389, No 10073. P. 1011–1024.
- Prandoni P., Piccioli A. Thrombosis as a harbinger of cancer. *Current Opinion Hematology*. 2006. Vol. 13, No 5. P. 362–365.

UA **Захворювання підшлункової залози та тромботичні, тромбоемболічні ускладнення****Т. М. Христич¹, Д. О. Гонцарюк²**¹Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, Кам'янець-Подільський, Україна²Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна**Ключові слова:** гострий панкреатит, хронічний панкреатит, спадковий панкреатит, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, тромбоз ілеофemorального сегмента, тромбоемболія легеневої артерії

У представленій роботі автори аналізують етіологічні, патогенетичні та клінічні варіанти тромботичних і тромбоемболічних ускладнень при хронічному панкреатиті, раку підшлункової залози. Увага акцентується на такому патогенетичному механізмі розвитку хронічного панкреатиту, спадкового панкреатиту, раку підшлункової залози, як участь у процесі системного хронічного запалення, активації плазматичних клітин, які прискорюють проліферацію, прогресію, процеси міграції та інвазії епітеліальних ракових клітин, метастазування клітин пухлин та погіршують відповідь на променеви і хіміотерапію. Обговорюється роль жорсткості позаклітинного матриксу, трансформації плазматичних клітин. Детально розглядається патогенез спадкового панкреатиту, висвітлюються генетичні особливості розвитку. Підкреслюється значення паранеопластичних симптомів, які об'єднуються у синдром, що часто проявляється тромботичними та тромбоемболічними ускладненнями (мігруючими тромбофлебитами, тромбозами, тромбоемболією різних гілок легеневих артерій). Акцентується увага на значенні тромбоцитозу, продукції фібриногену А (маркер пухлини), кількість якого може бути пропорційною розміру пухлини. Вказується на особливості перебігу тромбозів глибоких вен (без виражених клінічних симптомів, з локалізацією у м'язах гомілок, уражають проксимальні вени ніг, залишаючись при цьому не діагностованими). Стосовно тромбозу вен ілеофemorального сегмента обговорюється симптоматика і пояснюється механізм виникнення больового синдрому. Він зумовлюється підвищенням тиску у венах таза, зниженням тону веностінок (внаслідок зміни гормонального фону), розвитком стази, компресією пухлинними масами. Тромбоз в ілеофemorальному сегменті, у глибоких венах нижніх

кінцівок (як дистальних, так і проксимальних) є причиною тромбоемболії легеневих артерій (частіше з негативним прогнозом).

EN **Pancreatic diseases and thrombotic, thromboembolic complications****T. M. Hristych¹, D. O. Hontsariuk²**¹Kamyanets-Podilsky Ivan Ohienko National University, Kamyanets-Podilsky, Ukraine²Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine**Key words:** acute pancreatitis, chronic pancreatitis, hereditary pancreatitis, deep vein thrombosis of the lower extremities, thrombosis of the ileofemoral segment, pulmonary embolism

In this paper, the authors analyze the etiologic, pathogenetic, and clinical variants of thrombotic and thromboembolic complications in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. The authors concentrate on the pathogenetic mechanisms that contribute to the development of chronic pancreatitis, hereditary pancreatitis, and pancreatic cancer. These mechanisms include participation in systemic chronic inflammation, activation of plasma cells that accelerate proliferation, progression, migration, and invasion of epithelial cancer cells, metastasis of tumor cells, and a worsening of the response to radiation and chemotherapy. The discussion focuses on the role of extracellular matrix rigidity and the transformation of plasma cells. We consider the pathogenesis of hereditary pancreatitis in detail and highlight the genetic features of its development. We emphasize the importance of paraneoplastic symptoms, which combine to form a syndrome that often manifests as thrombotic and thromboembolic complications (migrating thrombophlebitis, thrombosis, and thromboembolism of different branches of the pulmonary arteries). The significance of thrombocytosis and the synthesis of fibrinogen A (a biomarker for tumors) is now under scrutiny. The level of fibrinogen A may be directly related to the size of the tumor. We indicate the peculiar course of deep vein thrombosis, which occurs in the muscles of the calves, impacts the proximal veins of the legs, and remains undetected. We discuss the symptoms of thrombosis in the veins of the ileofemoral segment and elucidate the mechanism behind pain syndrome. Increased venous pressure in the pelvic veins, a decrease in venous wall tone due to hormonal changes, the development of stasis, and tumor masses' compression are the causes. Thrombosis in the ileofemoral segment and deep veins of the lower extremities (both distal and proximal) is the cause of pulmonary embolism (usually with a negative prognosis).