

Ранcreas divisum та інші можливі причини обструктивного хронічного панкреатиту: коли і як їх лікувати?

О. В. Цис

МЦ «Інститут клінічної медицини», Київ, Україна

Ключові слова: *pancreas divisum*, ідіопатичний панкреатит, обструктивний панкреатит, причини, мутації, лікування.

Вступ

Обструкція панкреатичної протоки вважається однією з найбільш частих причин хронічного панкреатиту (ХП), що пов'язано з наявністю постійної або тимчасової перешкоди для відтоку панкреатичного соку в дванадцятипалу кишку та призводить до підвищення тиску всередині протокової системи підшлункової залози (ПЗ). У багатьох випадках неясно, чи є обструктивний фактор безпосередньою причиною панкреатиту, чи ж етіологія захворювання залишається ідіопатичною. У нашій статті розглядається поняття ідіопатичного панкреатиту (ІП), а також обговорюються можливі причини обструктивного ХП. Ці причини поділяються на вроджені анатомічні аномалії біліопанкреатичної протокової системи та набуті обструктивні зміни на рівні великого / малого сосочка. Основна увага приділяється розгляду нормального анатомічного варіанта — розділеної ПЗ (*pancreas divisum* — PD). Інші теми обговорюються більш коротко (табл. 1). У більшості випадків обструктивного панкреатиту загальноприйнятним підходом до лікування є ендоскопічна або хірургічна корекція виявленої патології. Короткий виклад та рекомендації для клінічної практики наведено в табл. 2.

Ідіопатичний панкреатит

ІП визначається як панкреатит, не пов'язаний з відомими етіологічними факторами ГП та / або ХП. Деякі фактори асоційовані лише з ГП (жовчні камені, підвищений рівень тригліцеридів, кальцію та застосування певних ліків); інші можуть бути пов'язані і з ГП, і з ХП (травма, алкоголь, куріння, онкопатологія, аутоімунні захворювання, целиакія, генетичні мутації). Важливо підкреслити, що діагноз ІП встановлюється тільки після виключення всіх відомих причин ГП і ХП, при цьому його слід розглядати як форму ХП (на ранніх стадіях у пацієнта можуть виникати напади панкреатиту, але при тривалому спостереженні розвиваються типові ознаки ХП).

Таким чином, термін «ідіопатичний панкреатит» охоплює як ідіопатичний ГП, так і ідіопатичний ХП.

В епоху до можливості проведення генетичних тестів та ендоскопічного ультразвукового дослідження (ендоУЗД) справжній ІП виявляли нерідко. За даними одного тривалого проспективного дослідження за участю пацієнтів із ХП (1976–1982 рр.), приблизно у 18% хворих причина залишалася невідновленою [38]. Інші дані підтверджують цю статистику. Після першого нападу ГП у 10–20% пацієнтів у ході стандартного обстеження не виявляється причина [24]. Однак у 80% з них ендоскопічне дослідження дозволяє встановити етіологію [76]. Отже, приблизно у 2–4% хворих після першого нападу панкреатиту причину так і не виявляють — вони можуть бути віднесені до групи ІП. Згідно з іншими дослідженнями, повторний напад виникає менш ніж у 20% таких пацієнтів [1, 35, 65, 78]. У більшості з них згодом вдається встановити причину: це так званий гострий рецидивний панкреатит (ГРП) [19–22, 26, 30, 70, 79]. У небагатьох причина, як і раніше, залишається незрозумілою, і їх можна віднести до категорії пацієнтів з ІП. У ряді випадків за результатами візуалізації ПЗ розвиваються ознаки ХП, тобто хронічного рецидивного панкреатиту (ХРП).

Для точної діагностики ІП необхідним є тривалий та ретельний клінічний моніторинг. На жаль, проспективне спостереження та обстеження таких пацієнтів виконується рідко. Тим не менш, результати трьох проведених досліджень з тривалим спостереженням [26, 30, 79] показали, що у 50% хворих, яких спочатку було віднесено до групи ІП, згодом вдалося виявити причину захворювання, що призвело до встановлення діагнозу ХРП внаслідок мікролітіазу. Аналогічні дані отримано і в більш ранніх, хоча й неконтрольованих дослідженнях [39, 61], а рандомізоване контрольоване дослідження, проведене у Фінляндії, показало, що біліарні причини ІП недооцінюються [56]. Емпірична холецистектомія при ІП

Таблиця 1. Потенційні обструктивні причини ХП [17, 19, 22]

<p>Анатомічні вроджені аномалії біліопанкреатичної протокової системи:</p> <ul style="list-style-type: none"> • розділена ПЗ (+ кіста протоки Санторіні (Santorinicele)); • аномальне з'єднання панкреатичної та загальної жовчної проток; • холедохоцеле; • кісти холедоха; • дуплікація дванадцятипалої кишки; • періампулярні дивертикули
<p>Набуті обструктивні зміни на рівні великого / малого сосочка:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>preneoplastичні та неопластичні причини:</i> <ul style="list-style-type: none"> • рак ПЗ; • аденома / пухлина фатероного сосочка; • внутрішньопотокова папілярна муцинозна неоплазія (intraductal papillary mucinous neoplasms — IPMN): змішаний варіант або головної протоки; • неопластичні кісти; ■ <i>ненеопластичні причини:</i> <ul style="list-style-type: none"> • періампулярний дивертикул; • стриктури дванадцятипалої кишки на рівні фатероного сосочка: <ul style="list-style-type: none"> – застосування нестероїдних протизапальних препаратів; – хвороба Крона; – целиакія; – радіаційний вплив; – ятрогенні (викликані медичним втручанням); • стриктура головної панкреатичної протоки: <ul style="list-style-type: none"> – посттравматична; – після некротичного панкреатиту; – післяопераційна стриктура (на рівні анастомозу протоки та кишечника)

Примітка: ця таблиця не включає дисфункцію сфінктера Одді та кільцеподібну ПЗ (pancreas anulare) через відсутність переконливих даних або їх вкрай рідкісну розповсюдженість.

знижувала частоту повторних нападів з 50 до 20% за медіани спостереження 36 міс. У більшості видалених жовчних міхурів було виявлено камені та біліарний сладж. Пацієнтів, яким потрібно було провести операцію, щоб запобігти одному рецидиву, було 5.

Термінологія панкреатиту може викликати плутанину, проте вона стає зрозумілішою за використання наступних чотирьох понять, запропонованих раніше [18]: ГРП, ІП, ХРП [12–14] та встановлений ХП [2, 38]

ІП має дві фенотипічні форми [38, 51]: 1) ранній початок — середній вік 23 роки; 2) пізній початок — середній вік 62 роки. Природний перебіг ідіопатичного ХП з раннім початком, який наразі часто вдається пояснити наявністю генетичних мутацій (і в такому разі він уже не вважається ІП), характеризується повторюваними нападами болю зі змінними інтервалами від кількох місяців до кількох років. При цьому на ранніх стадіях відсутні явні ознаки ХП [38, 51].

Таблиця 2. Короткий виклад та рекомендації для клінічної практики [17, 19, 22]

<p>ІП</p> <p>Термін «ідіопатичний панкреатит» використовується тільки після виключення всіх відомих причин гострого панкреатиту (ГП) та ХП</p>
<p>Pancreas dividuum та панкреатит</p> <ul style="list-style-type: none"> • На сьогодні недостатньо доказів, щоб вважати PD причиною панкреатиту. Це твердження ґрунтується на чотирьох критеріях: <ol style="list-style-type: none"> а) поширеність PD є подібною у пацієнтів з панкреатитом і без нього; б) у більшості хворих з PD немає дилатації дорсальної протоки; в) патологічні зміни не обмежуються дорсальною протокою (захворювання зазвичай має більш генералізований характер); г) немає переконливих даних про те, що дренаж протоки Санторіні знижує частоту або тяжкість рецидивів панкреатиту. • Якщо PD та панкреатит виявлені одночасно, розгляньте можливість наявності генетичних мутацій (наприклад <i>CFTR</i>) як причини захворювання. • У разі виявлення генетичних мутацій у пацієнтів з панкреатитом та PD — направте на генетичне консультування. • Не проводьте ендотерапію або хірургічне втручання на сфінктері Одді у пацієнтів з панкреатитом та PD. • Ендоскопічна терапія може викликати панкреатит та пов'язана з іншими ускладненнями. • Наразі проводиться рандомізоване контрольоване дослідження, спрямоване на оцінку ефективності ендотерапії додаткового (акцесорного) сфінктера
<p>Інші «обструктивні» причини панкреатиту</p> <ul style="list-style-type: none"> • Періампулярна обструкція як причина панкреатиту трапляється рідко, але описана при злоякісних, передракових та вроджених станах. • Набуті причини обструкції фатероного сосочка включають: злоякісні пухлини періампулярної ділянки, тривале застосування нестероїдних протизапальних препаратів, хворобу Крона, встановлення ентеральних стентів. • Лікування має бути індивідуалізованим і може включати хірургічні, медикаментозні або ендоскопічні методи залежно від причини обструкції, проте є мало даних про довгострокові результати, що ускладнює вибір оптимальної терапії

Існують також два фенотипи ХП:

1) ХРП — у пацієнта спостерігаються повторювані больові епізоди, проте клінічно діагноз ХП не встановлений, незважаючи на наявність патологічних змін ПЗ [12–14]. Цей стан може виникати як за наявності відомих причин або факторів ризику (наприклад вживання алкоголю, генетична схильність, куріння, перенесений некротичний панкреатит), так і без них;

2) встановлений ХП — цей фенотип відповідає як мінімум 4 із 16 діагностичних пунктів, необхідних для підтвердження діагнозу ХП згідно зі шкалою оцінки ХП Клініки Мейо (Mayo Clinic) [38, 55, 57].

Pancreas divisum

Розуміння відмінностей між ГРП, ПП та різними фенотипами ХП, такими як ХРП та встановлений ХП, має важливе значення під час оцінки пацієнтів з панкреатитом та PD. До 53% хворих на панкреатит та PD мають ознаки ХП [15, 19, 40, 58, 74]. У значній частині таких пацієнтів виявляють генетичні мутації. Ці випадки слід розглядати як ХП, обумовлений генетичними причинами.

Ще у XVII ст. анатоми почали описувати нормальні анатомічні варіанти протокової системи ПЗ. Серед них — PD, яка визначається як відсутність злиття дорсальної та вентральної проток ПЗ під час ембріонального розвитку. Як писав С. D. Stern [68], першим повідомив про цей анатомічний варіант Regnier de Graaf у 1664 р., J. F. Meckel пояснив походження цього стану у 1812 р., а Joseph Hyrtl пізніше зобразив PD і в 1859 р. ввів термін «*pancreas divisum*» [29].

На другому місяці внутрішньоутробного розвитку ПЗ формується внаслідок повороту кишечника та злиття її дорсального та вентрального зачатків. За наявності PD дві протоки не зливаються. У результаті дорсальна протока зберігається і відводить більшу частину панкреатичного соку через малий сосочок, тоді як коротка вентральна протока дренує нижню частину головки ПЗ.

У 1970-х роках, із поширенням ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ), стали все частіше діагностувати PD, що викликало питання: чи може вона бути причиною панкреатиту (рис. 1), проте однозначної відповіді на нього так і не було знайдено.

Було висунуто припущення, що якщо PD є причиною панкреатиту, то мають бути дотримані чотири критерії (див. табл. 2). Проаналізуємо ці критерії детальніше.

Критерій 1: поширеність PD має бути більшою при панкреатиті, ніж у загальній популяції (рис. 2).

Раніше було визначено поширеність PD у пацієнтів з панкреатитом і без нього, проаналізовано 79 досліджень, які були розподілені за чотирма категоріями: аутопсія (n = 23), ЕРХПГ (n = 41), магнітно-резонансна холангіопанкреатографія (МРХПГ) (n = 8) та МРХПГ із секретиновою стимуляцією (n = 7) [19]. Дані для аналізу були доступні з 54 досліджень (n = 25 872 пацієнти). Поширеність PD варіювала залежно від методу дослідження. У дослідженнях на основі аутопсії та МРХПГ поширеність становила 8% у групі без панкреатиту. Навпаки, поширеність в ЕРХПГ-дослідженнях відповідала показнику 4% у групі без панкреатиту та 8% у групі з панкреатитом. Ці дані свідчать про те, що зв'язку між PD та панкреатитом немає, а дані ЕРХПГ обумовлені недооціненістю кількості випадків PD у загальній популяції.

Критерій 2: якщо є функціонально значуща обструкція, то має бути розширена дорсальна протокова система.

У більшості осіб з PD не відмічають розширення дорсальної протоки [47, 62, 63, 71, 77], навіть якщо виявлено панкреатит та PD [33]. Це порушує

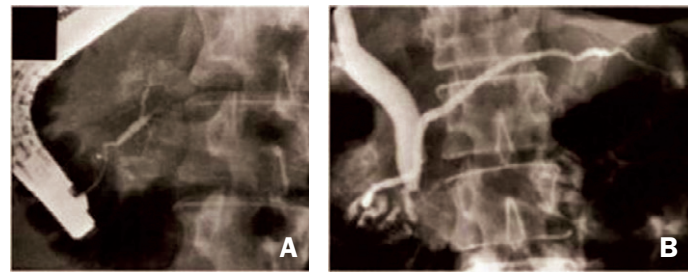


Рис. 1. Панкреатограма при розділеній ПЗ [19]: А — панкреатограма показує вкорочену, проте нормального вигляду вентральну протоку при PD; В — дорсальна протока, що виглядає нормально, у того ж самого пацієнта

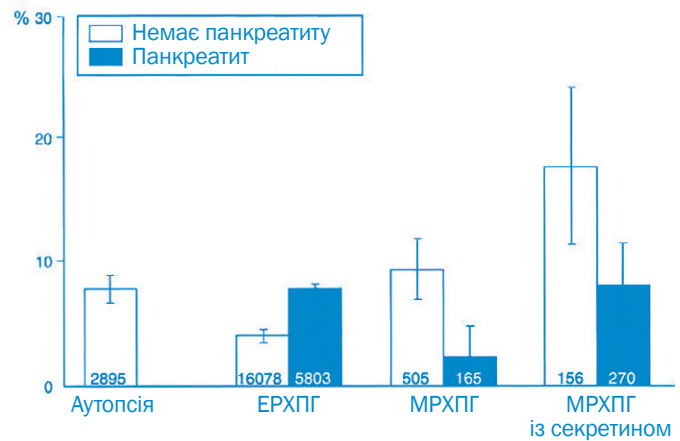


Рис. 2. Поширеність PD у пацієнтів з панкреатитом не перевищує таку в осіб без панкреатиту [19]. Для кожної із чотирьох груп наведено середню поширеність і 95% довірчий інтервал для PD. Підгрупи без панкреатиту (білий стовпчик) та з панкреатитом (сірий стовпчик) представлені для кожної із чотирьох груп, за винятком групи аутопсій, у якій була відсутня підгрупа з панкреатитом (переважно тому, що ці дослідження були спрямовані на класифікацію нормальних варіацій проток і структур ПЖ)

причинно-наслідковий зв'язок. Можливе, але помилкове пояснення полягає в тому, що швидкість потоку панкреатичного соку знижується, а внутрішньопротоковий тиск підвищується, але недостатньо, щоб спричинити розширення протоки [19].

Інша проблема полягає в тому, що тести є неспецифічними для виявлення функціональної обструкції дорсальної протоки [19]. В одному неконтрольованому хірургічному дослідженні припускали, що зниження тиску в протоці та сфінктері після сфінктеропластики передбачає хороший результат [48]. Навпаки, секретин-стимульоване ультразвукове дослідження [27, 45] та МРХПГ [49, 54] викликали стійке розширення протоки, але це не є специфічним, оскільки спостерігалось у 50% контрольної групи [45], при цьому була відсутня різниця між пацієнтами з PD і без нього [27, 45, 49, 54]. Аналогічно S. D. Klein та співавтори в огляді, заснованому на доказах, зазначили, що даних манометрії малого сосочка мало, а у пацієнтів з ПП та PD результати щодо відмінностей між вимірюваннями в малому та великому сосочку є суперечливими [16, 33, 66].

У німецькому дослідженні на базі популяції з 927 добровольців було встановлено, що екзокринна функція ПЗ не знижена в осіб з PD [6]. Учасники проходили секретин-стимульовану МРХПГ та магнітно-резонансну томографію всього тіла; у 10% було виявлено PD, що схоже на результати метааналізу М. J. DiMagno та співавторів [19]. Дослідники повідомили, що об'єм виділення панкреатичного соку (вимірний при секретин-стимульованій МРХПГ) був однаковим у осіб з PD та зі звичайною протоковою анатомією. Це послаблює аргументи на користь обструкції відтоку при PD. Аналогічно не було значущої різниці у трьох морфологічних ознаках, які можуть бути пов'язані із ХП.

Критерій 3: патологічні зміни мають розвиватися лише в дорсальній протоці.

Щодо пацієнтів з PD та панкреатитом (сумарні дані з досліджень з використанням ЕРХПГ, магнітно-резонансної томографії та аутопсій) [19], то у 61% з них протоки нормальні (або дані не представлені), у 23% панкреатит локалізований у дорсальній частині ПЗ, у 12% захворювання зачіпає дорсальну та вентральну частини, і у 4,2% патологія є лише у вентральній частині. В останній категорії у багатьох хворих із часом розвивається запалення дорсальної протоки. Висновок полягає в тому, що наявність запалення як у вентральній, так і в дорсальній частинах ПЗ вказує на те, що причиною панкреатиту є фактори, відмінні від PD (і це свідчить про поширене захворювання ПЗ). Слабким аргументом є припущення, що панкреатит починається в дорсальній протоці і поширюється на вентральну частину, оскільки це не пояснює, чому в деяких пацієнтів панкреатит обмежений лише вентральною протокою.

Критерій 4: дренажування протоки Санторіні має знижувати частоту та / або тяжкість рецидивних нападів панкреатиту.

Основна проблема під час інтерпретації даних з ендоскопічної терапії панкреатиту при PD полягає в тому, що складно оцінити реальну відповідь на медикаментозне, ендоскопічне та хірургічне лікування у пацієнтів із захворюваннями ПЗ без наявності контрольної групи з плацебо / імітацією процедури. Для оцінки ефективності дренажних втручань було розглянуто коментарі консенсусу Національних інститутів охорони здоров'я США (National Institute of Health – NIH, USA) [11], систематичний огляд [32], одне рандомізоване контрольоване дослідження J. I. Lans і співавторів [36], а також аналіз реакції на плацебо [9].

Консенсус NIH 2002 р. [11, 19] «... припускав, що лікування ЕРХПГ зі стентуванням або сфінктеротомією знижує частоту рецидивного... панкреатиту та зменшує вираженість болю... одне дослідження підтверджує це... але необхідні подальші дослідження». Одним з проблемних моментів є ускладнення ЕРХПГ, які значно частіше відмічають у пацієнтів з PD, включаючи пост-ЕРХПГ-панкреатит у 18% випадків (148 з 818), рестеноз сосочка у 11% (66 із 619), кровотечі у 1% (10 із 734), а також потенційні зміни проток ПЗ, викликані стентуванням [32].

Таблиця 3. Ендоскопічна терапія при панкреатиті й PD: систематичний огляд [32]

Група	n	Середня відповідь на терапію, %	Діапазон, %
ГРП	314	76	43–100
ХП	173	42	21–80
Хронічний абдомінальний біль	97	33	11–55

Цих ускладнень можна уникнути, якщо не виконувати ЕРХПГ без необхідності.

У систематичних оглядах Z. Liao і співавторів [43], а також R. Kanth та співавторів [32] було оцінено 22 дослідження, присвячені ендоскопічній терапії PD при ПЗ, з використанням трьох категорій панкреатиту (табл. 3). Основний висновок: чисельно відповідь на ендотерапію є вищою в групі з ГРП порівняно з іншими групами, хоча звіт щодо діапазонів, а не довірчих інтервалів вказує на відсутність значущої різниці. Крім того, систематичний огляд обмежений аналізом лише одного рандомізованого контрольованого дослідження з плацебо / імітацією [36] та включає гетерогенних хворих, методи лікування та визначення.

Дослідження J. I. Lans і співавторів [36] було зосереджене на 19 пацієнтах із PD та панкреатичним болем (не обов'язково таким, що відповідає стандартним критеріям панкреатиту) і PD. Учасників було рандомізовано на групи ЕРХПГ та ЕРХПГ з встановленням стента в панкреатичну протоку на один рік. Група зі стентуванням показала кращі результати через рік за кількістю нападів та госпіталізацій, а також більша кількість пацієнтів цієї групи відзначила зменшення вираженості симптомів (оцінювалося за візуальною аналоговою шкалою). Суттєві обмеження дослідження є численними та викликають сумніви щодо інтерпретації даних, зокрема: 1) пацієнти не відповідали стандартним критеріям панкреатиту; 2) дослідження було несліпим (оцінку ефективності проводили ендоскопісти); 3) невеликий розмір вибірки та короткий термін спостереження – 1 рік.

У метааналізі з оцінкою реакції на плацебо у пацієнтів з абдомінальним болем при ХП вона становила 20 з 95% довірчим інтервалом від 10 до 36 [9]. Примітно, що цей показник реакції на плацебо є дуже близьким до такої ж реакції в багатоцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні з октреотидом [72, 73], опублікованому лише у вигляді абстракту, а також до реакції на ендоскопічну терапію на рівні 32% у рандомізованому контрольованому дослідженні, присвяченому пацієнтам з больовим ХП. Дані дослідження D. L. Sahen і співавторів [7, 8] вказують на те, що реакція на ендотерапію була викликана ефектом плацебо, а не лікуванням, тоді як 75% відповідей на модифіковану операцію C. V. Puestow пояснюється саме лікувальним впливом.

Необхідні рандомізовані контрольовані дослідження з достатнім розміром вибірки та тривалістю,

щоб визначити, чи корисною є ендотерапія або хірургія додаткового (акцесорного) сфінктера. На щастя, NIH виділили фінансування для такого дослідження під керівництвом доктора Gregory Cote та його команди, що отримало назву «Сфінктеротомія при ГРП» (SpHincterotomy for Acute Recurrent Pancreatitis – SHARP) (Clinicaltrials.gov NCT03609944).

Альтернативні генетичні пояснення панкреатиту та PD

Кілька досліджень з використанням генетичного тестування запропонували альтернативне пояснення ІП у пацієнтів з PD. Два дослідження показали, що мутації генів *SPINK1* та *CFTR* асоціюються з ІП незалежно від наявності PD. По-перше, Р. К. Garg і співавтори [25] повідомили, що поширеність мутацій *SPINK1* була приблизно однаково вищою у пацієнтів з ІП та PD (41,6%) та у пацієнтів з ГРП без PD (35,7%) порівняно зі здоровими особами контрольної групи (2%). С. Р. Choudari і співавтори [10] констатували схожу поширеність мутацій гена *CFTR* у хворих із ІП та PD (22%) порівняно з пацієнтами з ІП без PD (19%). Ці дані дозволяють припустити, що PD не є причиною панкреатиту, а у пацієнтів з PD та панкреатитом ХП розвивається через мутації *CFTR* або інших генів (*PRSS1*, *SPINK1*).

Інформація С. Vertin і співавторів про 114 пацієнтів з ІП або панкреатитом генетичної етіології підтверджує альтернативне генетичне пояснення панкреатиту, пов'язаного з PD [4]. Ці дані представлено в табл. 4. Перший важливий висновок: у 65% пацієнтів з панкреатитом виявлено мутації принаймні в одному з трьох генів, що підтверджує концепцію ХРП. Другий: частка пацієнтів з мутаціями генів збільшується більш ніж до 90% у підгрупі з панкреатитом та PD. Третій: у підгрупах із панкреатитом мутації *CFTR* відмічали частіше за наявності PD, ніж за його відсутності. Нарешті, дані можна інтерпретувати так, що PD та мутації *CFTR* можуть співіснувати при панкреатиті, але PD не є необхідною умовою для розвитку панкреатиту.

Інші потенційні причини обструктивного ХП Пренеопластичні та неопластичні причини

Анатомічні вроджені варіанти, що впливають на біліопанкреатичну протокову систему

У випадку холедохальних кіст кіста III типу (також відома як холедохоцеле) часто проявляється панкреатитом через обструкцію відтоку біліопанкреатичного вмісту, утворення каменів всередині кісти або зовнішнього здавлення ампули. Інші типи холедохальних кіст набагато рідше супроводжуються панкреатитом [37].

Дуплікаційні кісти – доброякісні вроджені аномалії, які можуть відмічатися в будь-якому відділі шлунково-кишкового тракту і складаються зі слизової оболонки та зовнішнього шару гладкої м'язової тканини. Періампулярні дуплікаційні кісти можуть здавлювати систему проток ПЗ, призводячи до панкреатиту. Традиційне лікування включає повне хірургічне видалення або часткове видалення у поєднанні з дренажуванням кісти [64], проте все частіше застосовуються ендоскопічні техніки підслизового розтину для розкриття та дренажування дуплікаційної кісти [46].

Таблиця 4. Частота мутацій *CFTR* у пацієнтів* з панкреатитом та PD порівняно з особами без PD [4, 21]

Панкреатит	PD	Мутації	Відсоток, %	n
Так	Усі пацієнти	<i>PRSS1</i> / <i>SPINK1</i> / <i>CFTR</i>	65	(74 / 114)
Так	Так	<i>PRSS1</i> / <i>SPINK1</i> / <i>CFTR</i>	91	(21 / 23)
		<i>PRSS1</i>	13	(3 / 23)
		<i>SPINK1</i>	17	(4 / 23)
		<i>CFTR</i>	61	(14 / 23)
Так	Ні	<i>PRSS1</i> / <i>SPINK1</i> / <i>CFTR</i>	58	(53 / 91)
		<i>PRSS1</i>	18	(16 / 91)
		<i>SPINK1</i>	23	(21 / 91)
		<i>CFTR</i>	18	(16 / 91)
Ні	Так	Відсутні	7	(3 / 45)

Примітка: *пацієнти з ІП або генетичною етіологією панкреатиту (2000–2008 рр.).

Набуті обструктивні стани

Кілька пухлинних причин обструкції панкреатичної протоки можуть призводити до панкреатиту: первинний рак ПЗ, ампулярні та панкреатичні нейроендокринні пухлини, аденокарцинома ампули, метастази в ПЗ та IPMN [17]. Незрозуміло, чому деякі пухлини викликають обструкцію панкреатичної протоки, але не призводять до панкреатиту; можливо, це пов'язано зі швидкістю розвитку обструкції або інфільтрацією пухлиною. Хоча це рідкість, панкреатит є відомим початковим проявом раку ПЗ. Тому нез'ясований панкреатит має стати приводом для проведення візуалізаційних досліджень у певних пацієнтів із факторами ризику, такими як вік старше 40 років [52]. IPMN проявляється ГП у 12–67% хворих у серіях хірургічних спостережень, при цьому явної різниці в частоті між доброякісними та злоякісними підтипами не спостерігається [75]. Незважаючи на суперечливі дані ранніх досліджень, нові серії хірургічних спостережень демонструють сильніший зв'язок ГП з кишковим епітеліальним підтипом IPMN головної протоки, який продукує високов'язкі глікопротеїни та викликає функціональну обструкцію панкреатичної протоки [50]. Клінічні рекомендації зазвичай передбачають хірургічне видалення у пацієнтів із симптоматичною IPMN.

Інші епітеліальні кісти ПЗ (муцинозні кістозні неоплазії, серозні цистаденоми, кістозні лімфангіоми) рідко описувалися як причини ГП [3, 53, 69].

У випадках панкреатиту під час візуалізації відзначалося здавлення головної панкреатичної протоки, яке призводило до часткової обструкції протоки, що вважається причиною панкреатиту.

Ненеопластичні причини

Періампулярна обструкція: дуоденальні дивертикули та інші причини періампулярної обструкції

Дуоденальні дивертикули виявляють у близько 7% пацієнтів, які проходять ЕРХПГ, і у 2–5% хворих при рентгенологічному дослідженні верхнього відділу шлунково-кишкового тракту [41], а також у приблизно 22% при аутопсії. Є небагато повідомлень про випадки, в яких періампулярні дивертикули розглядаються як причина ГП. Можливі механізми розвитку панкреатиту включають часткову обструкцію панкреатичної протоки на рівні ампулярного гирла та шийки дивертикула, загуслу їжу, що частково перекриває відтік з ампули, а також інші потенційні причини [60].

У ході ретельного огляду літератури нами виявлено кілька доброякісних та рідкісних причин обструкції на рівні ампули, які можуть призвести до обструктивного панкреатиту: тривале використання нестероїдних протизапальних препаратів, хвороба Крона, целиакія, променева терапія та ятрогенна ампулярна обструкція. Тривале застосування нестероїдних протизапальних засобів, хвороба Крона та целиакія можуть викликати обструктивний панкреатит за рахунок розвитку стриктур на рівні ампули [23, 59]. Основними методами лікування є припинення застосування таких ліків та медикаментозна терапія з приводу хвороби Крона і целиакії, проте дані обмежені. Відомо, що променева терапія може викликати як ГП, так і ХП [42], але ускладнення з боку ПЗ можуть бути зменшені за рахунок сучасних методів променевої терапії, що дозволяють знизити дозу опромінення на ПЗ. Компресія ампули паліативним дуоденальним стентом (при злоякісній обструкції) може викликати обструктивний ГП у 4,1% пацієнтів. Однак незрозуміло, чи призводить це до розвитку ХП, враховуючи обмежену тривалість життя цієї групи хворих [67]. Попереднє стентування жовчних проток до встановлення дуоденального стента дозволяє запобігти компресії ампули та знизити ризик виникнення обструктивного ГП.

Стриктурна головної панкреатичної протоки

Як проникаючі, так і тупі травми живота можуть призвести до травми ПЗ. Пізнім ускладненням панкреатичної травми вважається пошкодження головної панкреатичної протоки. У разі виходу панкреатичного секрету за межі протокової системи внаслідок пошкодження бічних гілок або часткового порушення цілісності головної панкреатичної протоки, ефективним методом лікування є ендоскопічне транспапільярне стентування. У разі повного розриву протоки показане хірургічне втручання [34, 44]. Пацієнтів з пошкодженням головної панкреатичної протоки без повного розриву також краще лікувати хірургічним шляхом [44]. Дані про довгострокові наслідки у осіб, які перенесли екстрене встановлення ендоскопічного стента, залишаються обмеженими.

Некротичний панкреатит є частою причиною часткової або повної обструкції панкреатичної протоки. У серіях хірургічних спостережень у 14–38% пацієнтів з некротичним панкреатитом розвивається або значна стриктура головної протоки, або її повне перекриття, що може спричинити розвиток рецидивного панкреатиту та формування псевдокіст ПЗ [28, 31]. Більшість цих пацієнтів отримують лікування у вигляді хірургічної резекції (при роз'єднаній панкреатичній протоці), встановлення ендоскопічного стента або дренажування скупчень панкреатичної рідини під контролем ендоУЗД.

Стриктурна панкреатичної протоки після операцій

Резекції ПЗ все частіше виконують як за доброякісної (наприклад ХП), так і за злоякісної патології. Зі збільшенням довгострокової виживаності після цих операцій все частіше розпізнаються та описуються пізні ускладнення у вигляді стриктур анастомозів. Згідно з даними недавнього систематичного огляду, частота стриктур панкреатоєюноанастомозу досягає 11,4% і може ускладнюватися хронічним абдомінальним боєм, ГРП та / або екзокринною й ендокринною недостатністю ПЗ [80]. Основними показаннями до лікування є біль та панкреатит. Пропонувалися ендоскопічне стентування та дилатація стриктури анастомозу, проте анатомічні особливості обмежують ефективність цих методів. Як останній крок може розглядатися хірургічна ревізія анастомозу.

Кишкова обструкція після операцій

Обструкція аферентної (привідної) петлі — ще одне хірургічне ускладнення, яке може призвести до обструкції панкреатичної протоки та ГП. З часом скупчення панкреатобілярного вмісту в аферентній (привідній) петлі може викликати холангіт та панкреатит. Це ускладнення найчастіше відзначають після тотальної гастректомії з реконструкцією за Ру, часткової гастректомії за Більротом II з реконструкцією за Ру та панкреатодуоденектомії зі звичайною або реконструкцією за Ру. Лікування є хірургічним, за винятком випадків, коли обструкція спричинена рецидивом злоякісного новоутворення, — у таких ситуаціях перевага надається встановленню ентрального стента [5].

Дисфункція панкреатичного сфінктера Одді

Цей аспект ми не розглядаємо через відсутність клінічних даних, що підтверджують роль дисфункції сфінктера Одді як етіологічного фактора ХП.

Висновки

1. Термін «ідіопатичний панкреатит» є діагнозом виключення і має використовуватися тільки після того, як аргументовано відкинуто всі відомі етіологічні фактори, включаючи генетичні, анатомічні та метаболічні. З розвитком інструментальної та молекулярної діагностики частка істинного ІП прогресивно зменшується.

2. PD являє собою анатомічний варіант будови протокової системи ПЗ, що відмічають у 5–10% популяції, і в більшості випадків не має клінічного значення. Сучасні дані не підтверджують прямий причинно-наслідковий зв'язок між PD та розвитком панкреатиту.

3. Генетичні фактори, зокрема мутації генів *CFTR*, *SPINK1* та *PRSS1*, відіграють ключову роль у патогенезі ХП, включаючи випадки, що поєднуються з РД. Наявність РД у таких пацієнтів, ймовірно, відображає випадкове поєднання, а не патогенетичну залежність.

4. Ендоскопічне та хірургічне лікування при РД не є стандартом ведення пацієнтів з панкреатитом і має розглядатися винятково в рамках клінічних досліджень. Більшість інтервенційних підходів не демонструють достовірного терапевтичного ефекту та пов'язані з ризиком виникнення ускладнень.

5. Серед інших причин обструктивного ХП слід враховувати широкий спектр вроджених та набутих станів: холедохоцеле, кісти холедоха, дуплікаційні кісти, дивертикули фатерового сосочка, пухлинні та

запальні ураження, а також ятрогенні зміни. Тактику лікування слід визначати індивідуально, з урахуванням анатомічних та функціональних особливостей.

6. Оптимальне ведення пацієнтів із ХП потребує комплексного персоналізованого підходу, що включає детальну візуалізаційну оцінку, функціональне тестування та обов'язкове генетичне обстеження у разі наявності підозри на спадкову схильність.

Таким чином, РД слід розглядати не як самостійну причину ХП, а як анатомічний варіант, який у поєднанні з певними генетичними та середовищними факторами може спричиняти розвиток захворювання. Перспективним напрямком залишається подальше вивчення взаємодії анатомічних та молекулярних механізмів у патогенезі ХП.

Список використаної літератури

- Ahmed Ali U., Issa Y., Hagenaars J. C. et al. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14(5): 738–746. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.12.040>.
- Ammann R. W., Akovbiantz A., Largiader F. et al. Course and outcome of chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1984; 86(5 Pt 1): 820–828.
- Asciutti S., Kanninen T. T., Clerici G. et al. Acute pancreatitis with a mucinous cystadenoma of the pancreas in pregnancy. *Anticancer Res.* 2010; 30(3): 1025–1028.
- Bertin C., Pelletier A. L., Vullierme M. P. et al. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(2): 311–317. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.424>.
- Blouhos K., Boulas K. A., Tsalis K. et al. Management of afferent loop obstruction: reoperation or endoscopic and percutaneous interventions? *World J Gastrointest Surg.* 2015; 7(9): 190–195. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v7.i9.190>.
- Bulow R., Simon P., Thiel R. et al. Anatomic variants of the pancreatic duct and their clinical relevance: an MR-guided study in the general population. *Eur Radiol.* 2014; 24(12): 3142–3149. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3359-7>.
- Cahen D. L., Gouma D. J., Laramée P. et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2011; 141(5): 1690–1695. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.049>.
- Cahen D. L., Gouma D. J., Nio Y. et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med.* 2007; 356(7): 676–684.
- Capurso G., Cocomello L., Benedetto U. et al. Meta-analysis: the placebo rate of abdominal pain remission in clinical trials of chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2012; 41(7): 1125–1131. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318249ce93>.
- Choudari C. P., Imperiale T. F., Sherman S. et al. Risk of pancreatitis with mutation of the cystic fibrosis gene. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(7): 1358–1363. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30655.x>.
- Cohen S., Bacon B. R., Berlin J. A. et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: ERCP for diagnosis and therapy, January 14–16, 2002. *Gastrointest Endosc.* 2002; 56(6): 803–809. <https://doi.org/10.1067/mge.2002.129875>.
- Comfort M. W., Gambill E. E., Baggenstoss A. H. et al. Chronic relapsing pancreatitis: a study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastrointestinal tract (continued). *Gastroenterology.* 1946; 6: 376–408.
- Comfort M. W., Gambill E. E., Baggenstoss A. M. et al. Chronic relapsing pancreatitis: a study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastrointestinal tract. *Gastroenterology.* 1946; 6(4): 239–285.
- Comfort M. W., Steinberg A. G. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology.* 1952; 21(1): 54–63.
- Cotton P. B. Congenital anomaly of pancreas divisum as cause of obstructive pain and pancreatitis. *Gut.* 1980; 21(2): 105–114. <https://doi.org/10.1136/gut.21.2.105>.
- Cotton P. B. Pancreas divisum. *Pancreas.* 1988; 3(3): 245–247.
- Delhaye M., Matos C., Arvanitakis M. et al. Pancreatic ductal system obstruction and acute recurrent pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(7): 1027–1033. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.1027>.
- DiMagna E. P., DiMagna M. J. Chronic pancreatitis: landmark papers, management decisions, and future. *Pancreas.* 2016; 45(5): 641–650. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000599>.
- DiMagna M. J., DiMagna E. P. Idiopathic pancreatitis in patients with pancreas divisum and normal ducts: the case against endoscopic therapy. In: Fogel E. L., Toth T. G., Lehman G. A. et al. Does endoscopic therapy favorably affect the outcome of patients who have recurrent acute pancreatitis and pancreas divisum? *Pancreas.* 2007; 34(1): 21–45. <https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e31802ce068>.
- DiMagna M. J., DiMagna E. P. New advances in acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007; 23(5):

- 494–501. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e-3282ba566d>.
21. DiMagno M. J., DiMagno E. P. Pancreas divisum does not cause pancreatitis, but associates with CFTR mutations. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(2): 318–320. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.430>.
 22. DiMagno M. J., Wamsteker E. J. Pancreas divisum. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011; 13(2): 150–156.
 23. DiMagno M. J. Exocrine pancreatic insufficiency and pancreatitis associated with celiac disease. In: *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base.* Ann Arbor, MI: Regents of the University of Michigan; 2018. Available at: <https://www.pancreapedia.org/>
 24. Draganov P., Forsmark C. E. “Idiopathic” pancreatitis. *Gastroenterology.* 2005; 128(3): 756–763.
 25. Garg P. K., Khajuria R., Kabra M. et al. Association of SPINK1 gene mutation and CFTR gene polymorphisms in patients with pancreas divisum presenting with idiopathic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2009; 43(9): 848–852. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181a4e772>.
 26. Garg P. K., Tandon R. K., Madan K. et al. Is biliary microlithiasis a significant cause of idiopathic recurrent acute pancreatitis? A long-term follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(1): 75–79. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.06.023>.
 27. Glaser J., Stienecker K. Ultrasound secretin test in patients with pancreas divisum: an aid in the diagnosis of papillary or dorsal duct stenosis? *Z Gastroenterol.* 1999; 37(7): 585–588.
 28. Howard T. J., Moore S. A., Saxena R. et al. Pancreatic duct strictures are a common cause of recurrent pancreatitis after successful management of pancreatic necrosis. *Surgery.* 2004; 136(4): 909–918. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2004.06.028>.
 29. Hyrtl J. Ein Pancreas accessorium und Pancreas divisum. *Math-Nat Classe d KAKad Wissenschaften (Wien).* 1865; 52: 275.
 30. Jacob L., Geenen J. E., Catalano M. F. et al. Prevention of pancreatitis in patients with idiopathic recurrent pancreatitis: a prospective nonblinded randomized study using endoscopic stents. *Endoscopy.* 2001; 33(7): 559–562. <https://doi.org/10.1055/s-2001-15314>.
 31. Jang J. W., Kim M. H., Oh D. et al. Factors and outcomes associated with pancreatic duct disruption in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Pancreatol.* 2016; 16(6): 958–965. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.09.009>.
 32. Kanth R., Samji N. S., Inaganti A. et al. Endotherapy in symptomatic pancreas divisum: a systematic review. *Pancreatol.* 2014; 14(4): 244–250. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.05.796>.
 33. Klein S. D., Affronti J. P. Pancreas divisum, an evidence-based review: part I, pathophysiology. *Gastrointest Endosc.* 2004; 60(3): 419–425. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(04\)01815-2](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(04)01815-2).
 34. Krige J. E. J., Kotze U. K., Navsaria P. H. et al. Endoscopic and operative treatment of delayed complications after pancreatic trauma: an analysis of 27 civilians treated in an academic Level 1 Trauma Centre. *Pancreatol.* 2015; 15(5): 563–569. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2015.06.008>.
 35. Lankisch P. G., Breuer N., Bruns A. et al. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(11): 2797–2805; quiz 2806. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.405>.
 36. Lans J. I., Geenen J. E., Johanson J. F. et al. Endoscopic therapy in patients with pancreas divisum and acute pancreatitis: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Gastrointest Endosc.* 1992; 38(4): 430–434. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(92\)70471-4](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(92)70471-4).
 37. Law R., Topazian M. Diagnosis and treatment of choledochoceles. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12(2): 196–203. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.037>.
 38. Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L. et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1994; 107(5): 1481–1487. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90553-3](https://doi.org/10.1016/0016-5085(94)90553-3).
 39. Lee S. P., Nicholls J. F., Park H. Z. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 1992; 326(9): 589–593. <https://doi.org/10.1056/NEJM199202273260902>.
 40. Lehman G. A., Sherman S. Diagnosis and therapy of pancreas divisum. *Gastrointest Endosc Clin North Am.* 1998; 8(1): 55–77.
 41. Leivonen M. K., Halttunen J. A., Kivilaakso E. O. Duodenal diverticulum at endoscopic retrograde cholangiopancreatography: analysis of 123 patients. *Hepatogastroenterology.* 1996; 43(10): 961–966.
 42. Levy P., Menzelxhiu A., Paillot B. et al. Abdominal radiotherapy is a cause for chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1993; 105(3): 905–909. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)90911-u](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90911-u).
 43. Liao Z., Gao R., Wang W. et al. A systematic review on endoscopic detection rate, endotherapy, and surgery for pancreas divisum. *Endoscopy.* 2009; 41(5): 439–444. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1214505>.
 44. Lin B. C., Liu N. J., Fang J. F. et al. Long-term results of endoscopic stent in the management of blunt major pancreatic duct injury. *Surg Endosc.* 2006; 20(10): 1551–1555. <https://doi.org/10.1007/s00464-005-0807-0>.
 45. Lowes J. R., Lees W. R., Cotton P. B. Pancreatic duct dilatation after secretin stimulation in patients with pancreas divisum. *Pancreas.* 1989; 4(3): 371–374. <https://doi.org/10.1097/00006676-198906000-00015>.
 46. Ma M. X., Awadie H., Bourke M. J. Treatment of large duodenal duplication cyst using endoscopic submucosal dissection knife. *VideoGIE.* 2017; 2(9): 223–224. <https://doi.org/10.1016/j.vgie.2017.05.004>.
 47. Madura J. A., Fiore A. C., O'Connor K. W. et al. Pancreas divisum. Detection and management. *Am Surg.* 1985; 51(6): 353–357.
 48. Madura J. A., Madura J. A. II, Sherman S. et al. Surgical sphincteroplasty in 446 patients. *Arch Surg.* 2005; 140(5): 504–511; discussion 511–513.

49. Matos C., Metens T., Deviere J. et al. Pancreas divisum: evaluation with secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc.* 2001; 53(7): 728–733. <https://doi.org/10.1067/mge.2001.114784>.
50. Morales-Oyarvide V., Mino-Kenudson M., Ferrone C. R. et al. Acute pancreatitis in intraductal papillary mucinous neoplasms: a common predictor of malignant intestinal subtype. *Surgery.* 2015; 158(5): 1219–1225. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.04.029>.
51. Mullhaupt B., Truninger K., Ammann R. Impact of etiology on the painful early stage of chronic pancreatitis: a long-term prospective study. *Z Gastroenterol.* 2005; 43(12): 1293–1301. <https://doi.org/10.1055/s-2005-858733>.
52. Munigala S., Kanwal F., Xian H. et al. Increased risk of pancreatic adenocarcinoma after acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12(7): 1143–1150. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.12.033>.
53. Orihara M., Kuroki M., Hiramoto K. et al. A case of serous cystic tumor, which recurred with severe acute pancreatitis. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 2010; 107(6): 923–929.
54. Petersein J., Reisinger W., Hamm B. Diagnostic value of secretin injections in dynamic MR pancreatography. *Rofo.* 2002; 174(4): 437–443. <https://doi.org/10.1055/s-2002-25119>.
55. Raimondo M., Imoto M., DiMagno E. P. Rapid endoscopic secretin stimulation test and discrimination of chronic pancreatitis and pancreatic cancer from disease controls. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003; 1(5): 397–403. [https://doi.org/10.1053/s1542-3565\(03\)00182-4](https://doi.org/10.1053/s1542-3565(03)00182-4).
56. Raty S., Pulkkinen J., Nordback I. et al. Can laparoscopic cholecystectomy prevent recurrent idiopathic acute pancreatitis? A prospective randomized multicenter trial. *Ann Surg.* 2015; 262(5): 736–741. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001469>.
57. Reddy N. G., Nangia S., DiMagno M. J. The Chronic Pancreatitis International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification Code 577.1 is inaccurate compared with criterion-standard clinical diagnostic scoring systems. *Pancreas.* 2016; 45(9): 1276–1281. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000631>.
58. Richter J. M., Schapiro R. H., Mulley A. G. et al. Association of pancreas divisum and pancreatitis, and its treatment by sphincteroplasty of the accessory ampulla. *Gastroenterology.* 1981; 81(6): 1104–1110.
59. Rivas J. M., Erim T., Berho M. E. et al. Crohn's disease of the common bile duct and ampulla causing obstructive jaundice and acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(4): 1053–1055. <https://doi.org/10.1038/ajg.2008.136>.
60. Rizwan M. M., Singh H., Chandar V. et al. Duodenal diverticulum and associated pancreatitis: case report with brief review of literature. *World J Gastrointest Endosc.* 2011; 3(3): 62–63. <https://doi.org/10.4253/wjge.v3.i3.62>.
61. Ros E., Navarro S., Bru C. et al. Occult microlithiasis in “idiopathic” acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology.* 1991; 101(6): 1701–1709. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90410-m](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90410-m).
62. Russell R. C., Wong N. W., Cotton P. B. Accessory sphincterotomy (endoscopic and surgical) in patients with pancreas divisum. *Br J Surg.* 1984; 71(12): 954–957.
63. Sahel J., Cros R. C., Bourry J. Clinico-pathological conditions associated with pancreas divisum. *Digestion.* 1982; 23(1): 1–8. <https://doi.org/10.1159/000198689>.
64. Salemis N. S., Liatsos C., Kolios M. et al. Recurrent acute pancreatitis secondary to a duodenal duplication cyst in an adult. A case report and literature review. *Can J Gastroenterol.* 2009; 23(11): 749–752. <https://doi.org/10.1155/2009/979431>.
65. Sankaran S. J., Xiao A. Y., Wu L. M. et al. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015; 149(6): 1490–1500. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.066>.
66. Satterfield S. T., McCarthy J. H., Geenen J. E. Clinical experience in 82 patients with pancreas divisum: preliminary results of manometry and endoscopic therapy. *Pancreas.* 1988; 3(3): 248–253. <https://doi.org/10.1097/00006676-198805000-00002>.
67. Shi-Yi L., Ai-Wu M., Yi-Ping J. et al. Placement of duodenal stents across the duodenal papilla may predispose to acute pancreatitis: a retrospective analysis. *Diagn Interv Radiol.* 2012; 18(4): 360–364. <https://doi.org/10.4261/1305-3825.DIR.5045-11.1>.
68. Stern C. D. A historical perspective on the discovery of the accessory duct of the pancreas, the ampulla “of Vater” and pancreas divisum. *Gut.* 1986; 27(2): 203–212. <https://doi.org/10.1136/gut.27.2.203>.
69. Tadic M. Lymphangioma as a rare cause of acute recurrent pancreatitis. *Endoscopy.* 2014; 46: E598–E599.
70. Tarnasky P. R., Hoffman B., Aabakken L. et al. Sphincter of Oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92(7): 1125–1129.
71. Thompson M. H., Williamson R. C., Salmon P. R. The clinical relevance of isolated ventral pancreas. *Br J Surg.* 1981; 68(2): 101–104. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800680212>.
72. Toskes P. P., Forsmark C. E., DeMeo M. T. et al. A multicenter controlled trial of octreotide for the pain of chronic pancreatitis [abstract]. *Pancreas.* 1993; 8(6): 774.
73. Toskes P. P., Forsmark C. E., DeMeo M. T. et al. An open-label trial of octreotide for the pain of chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1994; 106: A326.
74. Tulassay Z., Papp J. New clinical aspects of pancreas divisum. *Gastrointest Endosc.* 1980; 26(4): 143–146.
75. Venkatesh P. G., Navaneethan U., Vege S. S. Intraductal papillary mucinous neoplasm and acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2011; 45(9): 755–758.
76. Vila J. J., Vicuna M., Irisarri R. et al. Diagnostic yield and reliability of endoscopic ultrasonography in patients with idiopathic acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2010; 45(3): 375–381. <https://doi.org/10.3109/00365520903508894>.

77. Warshaw A. L., Richter J. M., Schapiro R. H. The cause and treatment of pancreatitis associated with pancreas divisum. *Ann Surg.* 1983; 198(4): 443–452. <https://doi.org/10.1097/00000658-198310000-00004>.
78. Yadav D., Lowenfels A. B. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas.* 2006; 33(4): 323–330. <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000236733.31617.52>.

УДК 616.373/.375-007-053.1
doi: 10.33149/vkr.2026.01.01

UA **Pancreas divisum та інші можливі причини обструктивного хронічного панкреатиту: коли і як їх лікувати?**

О. В. Цис

МЦ «Інститут клінічної медицини», Київ, Україна

Ключові слова: *pancreas divisum*, ідіопатичний панкреатит, обструктивний панкреатит, причини, мутації, лікування.

У статті наводяться сучасні літературні дані, які підтверджують, що ідіопатичний панкреатит залишається діагнозом виключення та може встановлюватися лише після того, як було відкинуто всі відомі етіологічні фактори ризику виникнення панкреатиту: анатомічні, метаболічні, інфекційні та генетичні. З розвитком візуалізаційних та молекулярних методів діагностики частка істинно ідіопатичного панкреатиту неухильно зменшується.

Особливу увагу приділено розділеній підшлунковій залозі (*pancreas divisum* — PD) — варіанту будови протокової системи, яку відзначають у 5–10% населення. Сучасні дослідження не підтверджують, що PD є самостійною причиною гострого чи хронічного панкреатиту. У більшості носіїв цього анатомічного варіанта захворювання не розвивається, а частота PD є однаковою в осіб з панкреатитом і без нього.

Окремий акцент зроблено на ролі генетичних факторів у патогенезі хронічного панкреатиту. Розглянуто значення мутацій генів *CFTR*, *SPINK1* та *PRSS1*, які підвищують схильність до запальних змін підшлункової залози. Їх виявлення у пацієнтів з PD та панкреатитом свідчить про те, що PD не є причинним фактором, а виступає випадковим анатомічним поєднанням.

Зазначено, що ендоскопічне чи хірургічне лікування при PD не має доведеної ефективності та його слід застосовувати винятково в рамках клінічних досліджень. Оптимальне ведення пацієнтів з такою патологією потребує комплексного персоналізованого підходу з урахуванням анатомічних, функціональних та генетичних особливостей.

79. Yusoff I. F., Raymond G., Sahai A. V. A prospective comparison of the yield of EUS in primary vs. recurrent idiopathic acute pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2004; 60(5): 673–678. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(04\)02018-8](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(04)02018-8).
80. Zarzavadjian Le Bian A., Cesaretti M., Tabchouri N. et al. Late pancreatic anastomosis stricture following pancreaticoduodenectomy: a systematic review. *J Gastrointest Surg.* 2018; 22(11): 2021–2028. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3859-x>.

EN **Pancreas divisum and other possible causes of obstructive chronic pancreatitis: when and how to treat them?**

O. V. Tsys

MC “Institute of Clinical Medicine”, Kyiv, Ukraine

Key words: *pancreas divisum*, idiopathic pancreatitis, obstructive pancreatitis, causes, mutations, treatment.

The article presents current literature data confirming that idiopathic pancreatitis remains a diagnosis of exclusion and can only be established after careful exclusion of all known aetiological factors of pancreatitis development: anatomical, metabolic, infectious, and genetic. With the development of imaging and molecular diagnostic methods, the proportion of truly idiopathic pancreatitis is steadily decreasing.

Particular attention is paid to the divided pancreas (*pancreas divisum* — PD) — a variant of the duct system structure that occurs in 5–10% of the population. Current research does not confirm that PD is an independent cause of acute or chronic pancreatitis. In most carriers of this anatomical variant, the disease does not develop, and the frequency of PD is the same in individuals with and without pancreatitis.

Particular emphasis is placed on the role of genetic factors in the pathogenesis of chronic pancreatitis. The significance of mutations in the *CFTR*, *SPINK1*, and *PRSS1* genes, which increase susceptibility to inflammatory changes in the pancreas, is considered. Their detection in patients with PD and pancreatitis indicates that PD is not a causal factor, but rather a coincidental anatomical association.

It is noted that endoscopic or surgical “treatment” of PD has no proven efficacy and should be used exclusively in clinical trials. Optimal management of such patients requires a comprehensive, personalized approach that takes into account anatomical, functional and genetic characteristics.