

Алымбаев И.Т., Каримов М.Б.

КУРЧ ПАНКРЕАТИТТИН ЭТИОПАТОГЕНЕТИКАЛЫК ӨНУГҮҮ ӨЗГӨЧӨЛҮКТӨРҮ

Алымбаев И.Т., Каримов М.Б.

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

I. Alymbaev, M. Karimov

ETIOPATHOGENETIC FEATURES OF ACUTE PANCREATITIS DEVELOPMENT

УДК: 61.616.37-008.6

Курч панкреатиттин оорусу дүйнө жүзү боюнча өсүүнү улантууда жана өнүккөн өлкөлөрдө ооруканага жатуунун эң кеңири таралган ичеги-карын ооруларынын себептеринин бири болуп саналат. Акыркы он жылдын ичинде курч панкреатиттин патофизиологиялык механизмдерин түшүнүүдө олуттуу жетишкендиктер болду. Суюктуктун топтолушу жана/же некроз менен коштолгон орточо оор курч панкреатит организмде олуттуу стрессти жаратат, ал эми организм туруктуу иштебей турган оор оорусу калктын жогорку өлүмүнө алып келет. Курч панкреатит, уйку безинин сезгенүү оорусу, бейтаптардын 80%ында татаалдашуусуз жана 20% бейтаптарда өлүм менен коштолгон кыйынчылыктар менен өтөт. Бирок, курч панкреатиттин патогенези дагы эле талаштуу, бирок курч панкреатиттин мүмкүн болгон механизмдерин түшүндүргөн бир нече теориялар бар. Бул адабияттарды карап чыгууда интерлейкин (IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, IL-33) жана TNF- α сыяктуу бир нече сезгенүүгө каршы цитокиндердин катышуусу талкууланат, ошондой эле панкреатиттин механизмдерин изилдөөдө маанилүү ролду ойногон бир нече эксперименталдык жаныбарлардын моделдеринин маанилүүлүгүн баса белгилейт. Курч панкреатиттин ар кандай себептерин эске алуу менен, курч панкреатиттин ар бир себеби белгилүү бир патогенезге туура келеби же курч панкреатиттин ар кандай этиологиялары чындыгында жалпы патогенезге ээби деген суроого жооп бериши керек.

Негизги сөздөр: курч панкреатит, патогенез, уйку бези, сезгенүү, интерлейкиндер, некроз, эксперименталдык моделдер.

Заболеваемость острым панкреатитом продолжает расти во всем мире и это одна из наиболее частых желудочно-кишечных причин госпитализации в развитых странах. За последнее десятилетие были достигнуты значительные успехи в понимании патофизиологических механизмов острого панкреатита. Умеренно тяжелый острый панкреатит с скоплениями жидкости и/или некроза вызывает значительное расстройство в организме, а тяжелое заболевание со стойкой органной недостаточностью приводит к высокой смертности среди популяции. Острый панкреатит, воспалительное заболевание поджелудочной железы, протекающий без осложнений у 80% пациентов и с осложнениями сопутствующими летальному исходу у 20% больных. Однако патогенез острого панкреатита до сих пор остается дискуссионным, но существуют несколько теорий объясняющие возможные механизмы острого панкреатита. В этом литературном обзоре обсуждается участие нескольких провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, IL-33) и TNF- α в патогене-

зе заболевания, а также подчеркивается значимость нескольких экспериментальных моделей на животных, которые играют важную роль в изучении механизмов развития панкреатита. Учитывая различные причины острого панкреатита, необходимо ответить на вопрос, соответствует ли каждая причина острого панкреатита определенному патогенезу или же разная этиология острого панкреатита действительно обладают общим патогенезом.

Ключевые слова: острый панкреатит, патогенез, поджелудочная железа, воспаление, интерлейкины, некроз, экспериментальные модели.

The incidence of acute pancreatitis continues to increase worldwide and is one of the most common gastrointestinal causes of hospitalization in developed countries. Over the past decade, significant advancements have been made in understanding the pathophysiological mechanisms of acute pancreatitis. Moderately severe acute pancreatitis with fluid collections and/or necrosis causes significant distress in the body, and severe disease with persistent organ failure leads to high mortality in the population. Acute pancreatitis, an inflammatory disease of the pancreas, occurs without complications in 80% of patients and with complications associated with death in 20% of patients. However, the pathogenesis of acute pancreatitis is still controversial, but there are several theories explaining the possible mechanisms of acute pancreatitis. This literature review discusses the involvement of several pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines such as interleukin (IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, IL-33) and TNF- α in the pathogenesis of disease, and also highlights the importance of several experimental animal models that play an important role in studying the mechanisms of pancreatitis. Given the various causes of acute pancreatitis, the question must be answered whether each cause of acute pancreatitis corresponds to a specific pathogenesis or whether the various etiologies of acute pancreatitis actually share a common pathogenesis.

Key words: acute pancreatitis, pathogenesis, pancreas, inflammation, interleukins, necrosis, experimental models.

Панкреатит – заболевание, которое вызывает воспалительный процесс в поджелудочной железе и может возникнуть в острой или хронической форме. При панкреатите местный воспалительный процесс, инициируемый высвобождением про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов, вовлекает гранулоциты, моноциты и лимфоциты. В последние годы число больных острым панкреатитом снизилось, однако, несмотря на снижение общего количества больных, доля острого панкреатита в структуре забо-

леваний «острого живота» остается на довольно высоком уровне, занимает второе место и уступает только острому аппендициту. Глобальная заболеваемость составляет 30-40 случаев на 100 000 населения в год и более чем в два раза превышает этот показатель в некоторых регионах [1]. Так же если сравнить распространенность заболеваемости по полу, то мужчины в 1,5 раза чаще страдают хроническим панкреатитом чем женщины.

Известно, что этиология и патогенез острого панкреатита (ОП) интенсивно исследуются во всем мире, так в 1856 году Клод Бернар предположил, что рефлюкс желчи в общий проток поджелудочной железы может спровоцировать острый панкреатит. Несколько последующих исследований привели к появлению теорий, которые разжигали дебаты до 1901 года, когда Юджин Опи сообщил, что миграция желчных камней в общий желчный проток является основной причиной острого панкреатита. С тех пор было обнаружено множество других этиологических факторов панкреатита, но принято считать, что камни в желчном пузыре и злоупотребление алкоголем являются причиной около 90% всех случаев ОП. Роль холецистита очень важна в этиопатогенезе ОП и любой признак, указывающий на наличие желчных камней в желчном пузыре или желчевыводящих путях у больных ОП, может быть классифицирован, как причина заболевания. Алкогольный же панкреатит чаще встречается у людей молодого и среднего возраста, у которых идиосинкразическая чувствительность к алкоголю может существовать при уровне алкоголя, превышающем 80 г/дл. Другими предрасполагающими факторами могут быть уровень активности алкогольдегидрогеназы в слизистой оболочке желудка и печени.

В данное период времени с ОП связано большое количество лекарств. Хотя некоторые препараты, такие как диуретики, азатиоприн, сульфаниламиды, препараты, используемые для лечения синдрома приобретенного иммунодефицита, такие как диданозин и залцитабин, а также стероиды, могут вызывать ОП посредством прямого токсического эффекта, большинство случаев лекарственного панкреатита, вероятно, провоцируются индивидуальной чувствительностью. В крупных эпидемиологических исследованиях доказано, что потенциально панкреатотоксичные препараты не являются самостоятельными факторами риска развития ОП. Интервал от начала приема лекарств до развития ОП весьма вариабелен и колеблется от нескольких недель при лекарственной иммунологической реакции до нескольких месяцев, когда происходит накопление токсичных метаболитов (например, вальпровой кислоты, пентамина, диданозина), но механизм ОП при действии

многих из этих препаратов до сих пор неясен [2]. Выявлено, что 95% случаев некротического панкреатита связаны с жировым некрозом и панкреонекрозом, при этом изолированный панкреатический паренхиматозный некроз встречается менее, чем в 5% случаев [3]. При ожирении число адипоцитов в поджелудочной железе повышаются с увеличением ИМТ и распределяются довольно равномерно рядом с базолатеральными мембранами богатых липазой экзокринных ацинарных клеток поджелудочной железы. Хотя эти богатые триглицеридами адипоциты обычно не подвергаются липолизу из-за апикально-поляризованной секреции ацинарных клеток, этот гомеостаз нарушается во время острого панкреатита. Базолатеральный выброс пищеварительных ферментов, включая липазы, в адипоциты повреждает их и гидролизует их триглицерид, который составляет более 80% массы адипоцитов [4]. Данный процесс вызывает образование ненасыщенных жирных кислот из поврежденных жировых клеток, приводящий к гибели клеток поджелудочной железы за счет снижения функции митохондриальных структур. Этот липолитический поток провоцирует последующее повреждение функциональных единиц поджелудочной железы.

В настоящее время, механизм развития острого панкреатита остается до конца не изученным, что приводит к появлению этиопатогенетических теорий возникновения заболевания. К основным теориям возникновения острого панкреатита относятся: теория общего пути желчно-панкреатического протока, теория самопереваривания поджелудочной железы, теория миграции желчных камней, теория активации ферментов, теория активации систем кининов и комплемента, теория нарушений микроциркуляции, теория чрезмерной активации лейкоцитов, апоптоз ацинарных клеток поджелудочной железы и теория некроза, которые до сих пор вызывают споры [5]. Эти теории могут описать лишь механизм развития определенных случаев панкреатита, но в действительности не существует совершенной теории патогенеза острого панкреатита. Превалирующими теориями возникновения острого панкреатита принято считать теорию общего пути и теорию миграции желчных камней. Согласно данным теориям, основным фактором развития панкреатита является обструкция желчных путей, приводящая к повышению давления в протоках поджелудочной железы, а затем к обратному забросу желчи, активации трипсина и саморазрушению поджелудочной железы.

Возможно, что существует общий патогенетический путь, запускающий различные формы острого панкреатита. Единым же механизмом является то, что во время повреждения поджелудочной железы

атрофические ацинарные клетки активируют несколько ключевых элементов воспаления, таких как макрофаги и гранулоциты, которые выделяют ряд провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, IL-33) и TNF- α . Эти провоспалительные цитокины дополнительно активируют звездчатые клетки поджелудочной железы, способствуя развитию панкреатита [6]. Известны многочисленные сообщения, которые указывают, что повышенный уровень IL-1 β , IL-18, IL-33 в сыворотке крови связан с развитием острого панкреатита. Недавно было обнаружено, что IL-1 β может индуцировать активацию трипсина и снижать клеточную жизнеспособность ацинарных клеток поджелудочной железы [7]. Эти эффекты зависят от нарушения аутофагии за счет изменений внутриклеточного кальция. Передача сигналов Ca²⁺ может быть многообещающей терапевтической мишенью для лечения панкреатита. Кроме того, индуцированный уровень IL-18 также был зарегистрирован при остром панкреатите, вызванном таурохолевой кислотой и эндотоксином, у крыс [8]. Примечательно, что IL-18 играет важную роль в прогрессировании заболевания от острой стадии до хронической. В эксперименте было обнаружено, что IL-33 активирует провоспалительные пути ацинарных клеток и усугубляет острое воспаление поджелудочной железы у мышей [9]. Выявлено, что IL-33 модулирует экспрессию гена его рецептора в клетках Colo357, то есть клетках карциномы поджелудочной железы человека. IL-33 и его рецепторный комплекс составляют новую сигнальную систему и, следовательно, этот путь может иметь важное значение в развитии острого и хронического панкреатита.

Следующим представителем из группы цитокинов является IL-6. Некоторые исследования показали, что у пациентов с панкреатитом наблюдаются более высокие уровни IL-6 в сыворотке крови по сравнению со здоровыми людьми. Исследования *in vitro* установили, усиленную секрецию IL-6 периацинарными миофибробластами поджелудочной железы человека в присутствии нескольких медиаторов воспаления (т.е. TNF- α , IL-17, IL-1) и факторов роста, а также эти данные дополнительно подтверждают решающую роль IL-6 в патогенезе острого панкреатита [10]. Аномальная экспрессия и нарушение регуляции IL-6 при панкреатите позволяют предположить, что IL-6 служит ценным ранним маркером панкреатита. IL-8, известный как хемокиновый лиганд 8, действует как мощный хемоаттрактор нейтрофилов и влияет на функцию нейтрофилов во время возникновения воспалительных реакций, регулируя транспорт различных типов лейкоцитов посредством взаимодействия с трансмембранными рецепторами. IL-8 продуцируется несколькими типами клеток, такими

как моноциты/макрофаги и эпителиальные клетки [11]. Тяжесть острого панкреатита связана с полиморфизмом гена IL-8. Однако механизм IL-8-опосредованной тяжести острого панкреатита еще недостаточно изучен и требует дальнейшего изучения в этой области.

По данным литературы TNF- α является плеiotропным цитокином и действует как центральный регулятор воспаления. Он в основном секретируется моноцитами и макрофагами, но также высвобождается ацинозными клетками поджелудочной железы после воспалительного триггера. Исследование *in vitro* показывает, что культивируемые ацинарные клетки поджелудочной железы способны продуцировать, высвобождать и реагировать на TNF- α , что приводит к активации ядерного фактора каппа В (NF κ B). Известно, что ингибирование активности NF κ B снижает воспалительную реакцию во время экспериментального панкреатита [12]. Одно исследование показывает, что уровни TNF- α были выше при остром панкреатите по сравнению с хронической формой заболевания, но его концентрация не коррелировала с тяжестью заболевания.

Кроме того, из-за быстрого течения панкреатита и относительной недоступности ткани поджелудочной железы для исследования, изучения механизмов, лежащих в основе этих патофизиологических процессов, затруднено. Учитывая эти препятствия, исследователи обратились к моделям острого панкреатита на животных, чтобы выявить молекулярные этапы, инициирующие патологические реакции и определить потенциальные цели для терапевтического вмешательства. Хотя точные механизмы, лежащие в основе острого панкреатита, вызванного алкоголем и камнями в желчном пузыре у людей, до конца не установлены, ключевые шаги в изучении процессов, которые определяют острый панкреатит, могут быть идентифицированы на животных моделях и использованы для разработки методов лечения, которые в конечном итоге могут быть протестированы при панкреатите у человека.

Наиболее широко используемая модель острого и хронического панкреатита, модель, индуцированная церулеином, является высоко воспроизводимой и экономичной моделью на крысах и мышах. Острый панкреатит может быть вызван внутривенной инъекцией церулеина (5 мг/кг в час у крыс и 50 мг/кг у мышей) несколько раз с часовыми интервалами, а повторные дозы церулеина могут вызвать хронический панкреатит [13]. Церулин является аналогом холецистокинина и индуцирует секрецию пищеварительных ферментов поджелудочной железы из ацинарных клеток поджелудочной железы, таких как амилаза и липаза. Лечение церулеином также

вызывает инфильтрацию воспалительных клеток в поджелудочной железе, отек поджелудочной железы и вакуолизацию ацинарных клеток, что сравнимо с острым панкреатитом у людей. Модель церулеин-индуцированного панкреатита рассматривается как репрезентативная модель острого панкреатита легкой степени тяжести у человека.

Первая экспериментальная модель острого билиарного панкреатита была создана Бернаром в 1856 году путем ретроградной инъекции желчи и оливкового масла в поджелудочную железу собаки. С тех пор установлены, что различные соли желчных кислот, такие как хенодесоксихолат натрия, таурохолат натрия, гликодесоксихолевая кислота натрия, тауродесоксихолат натрия и 3-сульфат тауролитохолевой кислоты, вызывают острый панкреатит на различных моделях животных. Среди этих желчных солей таурохолат натрия, конъюгированная с таурином, была наиболее широко используемым и наиболее изученным химическим веществом для индукции острого панкреатита [14]. Кроме того, модель диеты с дефицитом холина и добавлением этионина является еще одной признанной моделью для изучения патогенеза острого и хронического панкреатита.

В крысиной модели панкреатита рефлюкс желчи был впервые вовлечен в патогенез заболевания и назван билиарным панкреатитом. Билиарный панкреатит развивается в результате обструкции желчными камнями или рефлюкса желчи в проток поджелудочной железы, что вызывает индукцию острого панкреатита. Модель на крысах показывает, что из-за высокого давления в протоке поджелудочной железы панкреатический сок забрасывается в желчный проток при наличии обструкции ампулярного отверстия, что приводит к отеку поджелудочной железы, инфильтрации воспалительных клеток, увеличению продукции амилазы [15]. Со временем у этих мышей развивается хронический панкреатит, который включает атрофию, потерю ацинарных клеток и фиброз.

Алкоголь является еще одним ответственным фактором патогенеза панкреатита и его использовали для запуска хронического панкреатита на животных моделях. Известные ученые Lieber и DeCarli исследовали влияние этанола на несколько органов, многократно вводя этанол в рацион крыс и бабуинов, в результате чего у животных развилась жировая болезнь печени, алкогольный гепатит, а затем и цирроз печени. Сочетание алкоголя с различными агентами, такими как церулеин или липополисахарид, усугубляло панкреатит и приводило к фиброзу. Активация звездчатых клеток поджелудочной железы и фиброз наблюдались у крыс, получавших изокалорийную жидкую диету Lieber-DeCarli вместе с алкоголем в течение 10 недель и получавших 1 или 3 повторных

дозы липополисахарида [16]. Безусловно, злоупотребление алкоголем нарушает структуру поджелудочной железы через непрямые механизмы, стимулирующие высвобождение активных форм кислорода, а они в свою очередь, вызывают повреждение клеток органа и усиливая выработку панкреатических звездчатых клеток, приводит к разрастанию соединительной ткани.

Вывод. Таким образом, этиопатогенетические особенности развития острого панкреатита требуют дальнейшего изучения, так как остается множество существенных вопросов, на которые нет однозначного ответа. Большой прогресс в исследовании патофизиологических механизмов возникновения и развития острого воспаления поджелудочной железы достигнут благодаря моделированию на экспериментальных животных, что позволило выявить множество молекулярных механизмов повреждения органа. В связи с вышеизложенным, мы считаем, что новые исследования и анализ генетических, молекулярных, иммунологических механизмов развития острого панкреатита позволит улучшить раннюю диагностику, усовершенствовать как терапевтические, так и хирургические методы лечения больных с острым панкреатитом, а также проводить профилактику среди населения с возможными факторами риска развития заболевания.

Литература:

1. Iannuzzi J.P., King J.A., Leong J.H., Quan J., Windsor J.W., Tanyingoh D., et al. Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2022. № 162. P. 122–134.
2. Chadalavada P., Simons-Linares C.R., Chahal P. Drug-induced acute pancreatitis: Prevalence, Causative agents, and Outcomes. *Pancreatology*. 2020. № 20. P. 1281–1286.
3. Bakker O.J., van Santvoort H., Besselink M.G., et al., Dutch Pancreatitis Study Group. Extrapancreatic necrosis without pancreatic parenchymal necrosis: a separate entity in necrotising pancreatitis? *Gut* 2013. № 62. P. 1475–1480.
4. Ren J., Dimitrov I., Sherry A.D., Malloy C.R. Composition of adipose tissue and marrow fat in humans by 1H NMR at 7 Tesla. *J Lipid Res*. 2008. № 49. P. 2055–2062
5. Mayerle J., Sandler M., Hegyi E., et al. Genetics, cell biology, and pathophysiology of pancreatitis. *Gastroenterology* 2019. № 15. P. 1951-1968.
6. Zhang H., Neuhöfer P., Song L., Rabe B., Lesina M., Kurkowski M.U., Treiber M., Wartmann T., Regner S., Thorlacius H., et al. IL-6 trans-signaling promotes pancreatitis-associated lung injury and lethality. *J Clin Invest*. 2013. № 123. P. 1019–1031.
7. Xu B., Bai B., Sha S., Yu P., An Y., Wang S., Kong X., Liu C., Wei N., Feng Q., et al. Interleukin-1 β induces autophagy by affecting calcium homeostasis and trypsinogen activation in pancreatic acinar cells. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014. № 7. P. 3620–3631.
8. Pastor C.M., Morel D.R., Vonlaufen A., Schiffer E., Lescuyer P., Frossard J.L. Delayed production of IL-18 in lungs and pancreas of rats with acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2010.

- № 10. P. 752–757.
9. Kempuraj D., Twait E.C., Williard D.E., Yuan Z., Meyerholz D.K., Samuel I. The novel cytokine interleukin-33 activates acinar cell proinflammatory pathways and induces acute pancreatic inflammation in mice. *PLoS One*. 2013. № 8. P. 568.
 10. Andoh A., Bamba S., Fujino S., Inatomi O., Zhang Z., Kim S., Takayanagi A., Shimizu N., Fujiyama Y. Fibroblast growth factor-2 stimulates interleukin-6 secretion in human pancreatic periacinar myofibroblasts. *Pancreas*. 2004. № 29. P. 278–283.
 11. Jundi K., Greene C.M. Transcription of Interleukin-8: How Altered Regulation Can Affect Cystic Fibrosis Lung Disease. *Biomolecules*. 2015. № 5. P. 1386-1398.
 12. Virlos I., Mazzon E., Serraino I., Genovese T., Di Paola R., Thiemerman C., Siriwardena A., Cuzzocrea S. Calpain I inhibitor ameliorates the indices of disease severity in a murine model of cerulein-induced acute pancreatitis. *Intensive Care Med*. 2004. № 30. P. 1645–1651.
 13. Yamaguchi T., Kihara Y., Taguchi M., Nagashio Y., Tashiro M., Nakamura H., Otsuki M. Persistent destruction of the basement membrane of the pancreatic duct contributes to progressive acinar atrophy in rats with experimentally induced pancreatitis. *Pancreas*. 2005. № 31. P. 365–372.
 14. Wan M.H., Huang W., Latawiec D., Jiang K., Booth D.M., Elliott V., Mukherjee R., Xia Q. Review of experimental animal models of biliary acute pancreatitis and recent advances in basic research. *HPB (Oxford)* 2012. № 14. P. 73–81.
 15. Ohshio G., Saluja A., Steer M.L. Effects of short-term pancreatic duct obstruction in rats. *Gastroenterology*. 1991. № 100. P. 196–202.
 16. Vonlaufen A., Xu Z., Daniel B., Kumar R.K., Pirola R., Wilson J., Apte M.V. Bacterial endotoxin: a trigger factor for alcoholic pancreatitis? Evidence from a novel, physiologically relevant animal model. *Gastroenterology*. 2007. № 133. P. 1293-1303.