

# Хронічний панкреатит, ожиріння та рак підшлункової залози: загальні механізми розвитку

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

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

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

**Ключові слова:** хронічна низькоінтенсивна запальна реакція, хронічний панкреатит, ожиріння, цукровий діабет, рак підшлункової залози.

Відповідно до прогнозу Міжнародного агентства онкологічних досліджень (International Agency for Research on Cancer — IARC) ВООЗ, до 2025 р. в світі буде виявлено 19 млн нових випадків онкопатології, а до 2030 р. показник захворюваності у світі подвоїться [6]. На думку деяких експертів, при цьому серед хворих збільшиться частка осіб молодого віку, що буде зумовлено мутаціями в драйверних генах канцерогенезу та збільшеним впливом екзогенних факторів ризику розвитку новоутворень антропогенного генезу.

Стосовно раку підшлункової залози (РПЗ), то він є одним із частих онкологічних захворювань, яке пізно діагностується і для якого характерною є низька виживаність [7, 32]. РПЗ є четвертою за значенням причиною смерті [35].

Щодо держав Європейського союзу, то РПЗ займає 10-те місце серед онкологічних захворювань, що становить 2,6% від усіх злоякісних утворень. Захворюваність прогресивно підвищується з віком, особливо після 65 років. У родичів першої лінії хворих на РПЗ ризик розвитку цієї патології підвищується у 18 разів [17] і характеризується майже 100% летальністю. На момент маніфестації захворювання тільки 10–20% пацієнтів можуть бути прооперованими і менше 20% виживають упродовж 5 років після резекції підшлункової залози (ПЗ) [12]. РПЗ формується або з епітелію залозистої тканини, або з проток залози. Частіше вражається головка (50–60% випадків), потім тіло (10%) і хвіст (8%). Серед загальної популяції поширеність РПЗ коливається від 8 до 12 випадків на 100 000 населення. Вважається, що причиною негативного прогнозу є резистентність клітин аденокарциноми до променевої і хіміотерапії [29].

У ранній період розвитку РПЗ дуже складно діагностувати, оскільки здатність звичайних рентген-радіологічних методів візуалізації є низькою. Так, наприклад, мультиспіральна комп'ютерна томографія і магнітно-резонансна томографія мають

свої обмеження у визначенні туморозних вогнищ, діаметр яких менше 3 мм [24, 46]. За необхідності хворим виконують комп'ютерну томографію або ендоскопічну ультрасонографію з тонкогोलковою біопсією, а в окремих випадках (за показаннями) проводять ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію [16]. Успіхи в розумінні канцерогенезу ПЗ та мікрооточення пухлини дозволили ідентифікувати біомаркери, які здатні визначити субпопуляції ракових клітин і можуть бути використані для скринінгу, діагностики й прогнозування терапевтичної відповіді. Кількісне визначення таких білків, як S 100P, MUC1, MUC5AC, у плазмі, крові характеризується недостатньою точністю. Так, мутації, відсутність або надлишкове метилювання промотора p16NK4A було виявлено у 80–95% випадків РПЗ. Ефект відсутності p16NK4A при раку виникає у разі втрати p16 на ранній стадії канцерогенезу ПЗ (наприклад при панкреатичній інтеріепітеліальній неоплазії (pancreatic intraepithelial neoplasia — PanIN) та внутрішньопротоковій папілярній муцинозній неоплазмі ПЗ (intraductal papillary mucinous neoplasms — IPMN). K-ras-мутації спостерігаються на початку канцерогенезу ПЗ, у тому числі PanIN і IPMN [31]. За даними літератури, у 17% випадків РПЗ мутації геномів SMAD4 (DPC4), LKB1 (STK11) і BRCA2 виявляють менше ніж у половини хворих. У свою чергу, визначення скринінгових маркерів у крові, плазмі і калі є ускладненим [16, 33]. Дослідження дуоденального вмісту можна вважати перспективним скринінговим методом, оскільки дуоденальний сік збирається легше, ніж панкреатичний, і вміщує матеріал, пов'язаний з патологією ПЗ. При цьому немає необхідності канюлювати протоку ПЗ. У жовчі, взятій з устя загальної жовчної протоки, концентрація субклітинних частинок — того ж порядку, що й у плазмі, або перевищує плазмову концентрацію. При надходженні жовчі в дванадцятипалу кишку субклітинні структури піддаються атаці протеїназ та нуклеаз, що виробляються ПЗ

(секретована ДНКазою I) [1]. L. Archibugi та співавтори (2022) [8] показали, що зміни мікробіоти порожнини рота та дванадцятипалої кишки у пацієнтів з РПЗ є можливими діагностичними та прогностичними біомаркерами. При порівнянні метаболізму сироватки крові, випорожнень та сечі для прогнозування ризику розвитку РПЗ було констатовано, що метаболізм сироватки крові мав значно вищий позитивний передбачуваний рівень, ніж аналізи калу та сечі. Прогностична здатність аналізу газів сироватки крові була високою і простою для виконання. На думку авторів, це відбувалося завдяки трансляційному потенціалу. Дослідники виконували щіткову цитологію для оцінки мікробіому дванадцятипалої кишки, що можна здійснити на практиці (у тому числі й швидко). Щоб правильно інтерпретувати результати, необхідно пам'ятати, що існує альфа-різноманітність і бета-різноманітність мікробіому. *Альфа-різноманітність — різноманітність усередині спільноти, бета-різноманітність — різноманітність між спільнотами.* Так, було встановлено, що пацієнти з РПЗ мають більш низьку альфа-різноманітність мікробіому в дванадцятипалій кишці порівняно зі здоровими особами (що можна вважати за діагностичний біомаркер). Крім того, виявлено, що при РПЗ у дванадцятипалій кишці альфа-різноманітність мікробіому є нижчою, ніж у слині, а бета-різноманітність мікробіому значно різниться у дванадцятипалій кишці і слині. До того ж існує специфічна сигнатура (особливості складу) мікробіому, що передбачає виживання при РПЗ (це можна вважати за прогностичний біомаркер) [9].

Факторами ризику розвитку РПЗ вважають зловживання алкогольними напоями, куріння [5], чоловічу стать, вік старше 65 років, приймання протизапальних препаратів більше 2 років, хронічний панкреатит (ХП) за умов динамічного спостереження за пацієнтами [13], метаболічний синдром [3], ожиріння [14], цукровий діабет, цироз печінки. Куріння, зловживання алкоголем, пептична гастродуоденальна виразка в анамнезі вірогідно пов'язані з прогресуванням IPMN і малігнізацією. S. Naudin та співавтори (Франція, США) проаналізували дані 25 когортних досліджень і встановили, що вживання алкоголю позитивно пов'язане з ризиком виникнення РПЗ. Позитивні асоціації спостерігалися у чоловіків і жінок, а серед тих, хто ніколи не курив, — тільки у жінок [4, 8].

Зв'язок між хронічним запаленням і розвитком злоякісних новоутворень було прослідковане ще німецьким патологом Рудольфом Вірховим у 1863 р. Встановлена ним лейкоцитарна інфільтрація пухлинної тканини дозволила висловити думку про взаємозв'язки між запаленням і раком. У 1913 р. В. John припустив, що РПЗ може виникати на тлі хронічного запалення ПЗ. У 1993 р. в клінічних центрах 6 країн мультицентрове рандомізоване когортне дослідження з вірогідністю виявило, що ризик розвитку РПЗ є в 16,5 раза вищим у хворих із ХП (у порівнянні із загальною популяцією) і не залежить від статі, держави та етіології панкреатиту [28]. Дослідження включало 2015 пацієнтів

з діагнозом ХП. Взаємозв'язок ХП з РПЗ також було підтверджено в ряді інших випробувань [24]. Так, у 1995 р. Р. Banzal і А. Sonnesberg з Міністерства у справах ветеранів США (United States Department of Veterans Affairs — VA) підтвердили ці висновки, використовуючи ретроспективний аналіз історій хвороби стосовно діагнозу під час виписки (в період з 1970 до 1994 р.).

ХП характеризується незворотними морфологічними і функціональними змінами: запалення і репаративні процеси відбуваються одночасно, у результаті утворюється фіброзна тканина [41].

Повторні пошкодження та регенерація тканини ПЗ, що виникають при ХП, відбуваються внаслідок впливу високоактивних у хімічному відношенні форм кисню й азоту. Вони вивільняються з клітин, які підтримують запалення (з лейкоцитів та інших фагоцитарних клітин, що знаходяться в місці запалення) [2], взаємодіючи з ДНК епітеліальних клітин ПЗ. При цьому виникають постійні геномні зміни, які призводять до точкових мутацій, запускаючи онкогенез [11]. Типи генетичних аберацій включають мутації в координувальних і регуляторних генах, зміни в плоідності та числі геномних копій, в утворенні додаткових копій ділянок хромосомної ДНК, гомозиготної деліції, втраті гетерозиготності. Клітинний геном зазнає впливу численних генотоксичних з'єднань і ушкоджень ниток ДНК [42]. Серед індукованих активними формами кисню з'єднань найбільш небезпечним є 7,8-дигідро-8-оксогуанін (охоG). ОхоG під час реплікації ДНК призводить до трансверсії. Такі ж трансверсії виявлені при РПЖ, вони поширені в мутаційному спектрі гена — супресора пухлин р53 [32]. Патогенез и прогресування ХП визначається сполученням персистуючих у тканині залози таких цитокінів, як фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$  — TNF- $\alpha$ ), інтерлейкін (ІЛ)-6, ІЛ-8, фактор росту тромбоцитів (platelet-derived growth factor — PDGF), трансформувальний фактор росту  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$  — TGF- $\beta$ ) [19]. Каскад хемокінів при ХП, що у значному ступені секретуються клітинами, які підтримують запалення, є одним зі шляхів промоції онкогенезу запаленням [37]. Макрофаги, що диференціюються з моноцитів, вважаються при цьому клітинами, які відіграють важливу роль у процесі запалення в тканинах, а значна представленість на гістологічних зрізах злоякісної пухлини ПЗ підтверджує їх значимість у цьому механізмі онкогенезу [39]. Після активації макрофаги є головним джерелом факторів росту і цитокінів, що інтенсивно впливають на клітини ендотелію, епітеліальні та мезенхімальні клітини в локальному мікрооточенні. Деякі з наведених хемокінів у підвищеній концентрації виявляють й у пухлинній тканині ПЗ [35]. Відомо, що TNF- $\alpha$  секретується макрофагами і відіграє важливу роль на початкових етапах хронічного запалення й формування пухлин. Крім того, TNF- $\alpha$  регулює PDGF, викликаючи посилення стимуляції панкреатичного фіброгенезу, а ІЛ-8 посилює онкогенні та метастатичні ефекти пухлинних клітин ПЗ людини. Одним з біологічних ефектів TNF- $\alpha$  є інгібування апоптозу

ракових клітин ПЗ [40]. Встановлено, що підвищення ІЛ-1, ІЛ-8, епідермального фактору росту (epidermal growth factor — EGF), інсуліноподібного фактору росту 1 (insulin like growth factor 1 — IGF-1), TGF- $\beta$ 1 також спричиняє стимулювальну дію на ангіогенез і клітинну проліферацію. Суттєвим є те, що хронічне запалення у ПЗ характеризується секрецією ІЛ-6. Він зсуває попередників мієлоїдного ряду у напряму попередників макрофагів, а TGF- $\alpha$  спричиняє прогресування фіброзу [35]. Цей механізм було описано опосередковано через активацію ядерного фактору транскрипції NF- $\kappa$ B, який значною мірою експресується на поверхні епітеліальних клітин як при РПЗ, так і при ХП, здійснюючи регуляцію транскрипції генів (основну свою функцію) [45]. Тобто, активація NF- $\kappa$ B може відігравати суттєву роль в ініціації рецидивного запального процесу в тканині ПЗ, контролюючи транскрипцію запальних генів [43]. Сполучення фактора NF- $\kappa$ B послідовно в строго специфічних ділянках ДНК, де розташовані промоутери генів, є ключовою подією в регуляції процесу транскрипції. Регулювальний вплив фактора NF- $\kappa$ B також призводить до інгібування апоптозу і стимуляції індукованої форми оксиду азоту (iNOS) і циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). Вони, як відомо, є ключовими медіаторами запального процесу [23, 45].

У хворих із ХП і РПЗ концентрації ЦОГ-2 та фактора NF- $\kappa$ B у тканині залози є підвищеними в порівнянні з нормальною тканиною здорових людей [23]. ЦОГ-2 бере участь у перетворенні арахідонової кислоти на простагландини, які викликають запальні реакції в ушкоджених тканинах [22]. ЦОГ-2, крім того, перетворює хімічні канцерогени на мутагенні сполуки, що індукують проліферацію й ангіогенез, пригнічують апоптоз, визначають морфологічні зміни, які включають дисплазію і порушення нормальної структури тканини, її редиференціацію.

Серед факторів ризику виникнення РПЗ знаходиться і спадковий панкреатит [26]. До речі, на логотипі Середньозахідної багатоцентрової групи з дослідження підшлункової залози (Midwest Multicenter Pancreatic Study Group), яка має за мету вивчення спадкової патології ПЗ, вказані такі три хвороби, як спадковий рак, спадковий панкреатит і муковісцидоз. Нині розрізняють дві основні форми спадкового панкреатиту: ХП з раннім і пізнім початком. Кожна з них зумовлюється різними генетичними механізмами. Відомі мутації *CFTR* — гена трансмембранного регулятора кістозного фіброзу. Ця мутація та мутація *SPINK 1* розвиваються за аутосомно-рецесивним типом. За наявності мутації *CFTR* виникає муковісцидоз або генетично детермінований гіпоферментний панкреатит. Цей варіант є можливим і за недостатності синтезу і порушення активації трипсिनогену. Оскільки в достатньо великої кількості пацієнтів не вдається виявити зміни онкогенів або генів-супресорів, то значення у таких випадках надається активності хронічного системного запалення та його тривалості [18].

Одним з небезпечних ризиків спадкового панкреатиту є розвиток РПЗ у хворих після 40 років, а у віці

70 років він вражає 40–70% пацієнтів. Частіше такий панкреатит розвивається в сім'ях із мутаціями R122H, N291, а може виникнути без мутацій при фенотипі спадкового панкреатиту [9]. У ряді досліджень вказується, що РПЗ розвивається при спадковому панкреатиті внаслідок мутації онкогена *K-ras*, який виявляють у клітинах пухлин і тканин, що знаходяться поряд, а також у зонах гіперплазії епітелію проток [31]. Панкреатична гіперплазія є передраковим станом (для її верифікації потрібно провести ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію з біопсією клітин панкреатичної протоки). Розрізняють 3 ступені внутрішньопанкреатичної неоплазії (PanIN):

- PanIN I — інтраепітеліальна протокова гіперплазія;
- PanIN II — дисплазія низького ступеня;
- PanIN III — дисплазія високого ступеня, або карцинома *in situ*.

Достатньо інформативним методом діагностики є також ендоскопічна ультрасонографія (ендоУЗД) (при цьому ознаками панкреатичної дисплазії вважають гетерогенність паренхіми, гіперехогенні фокуси або гіпоехогенні вузлики). Симптоми дисплазії протокового епітелію ПЗ, характерні при ендоУЗД і ендоскопічній ретроградній холангіопанкреатографії (ЕРХПГ), представлені в таблиці.

**Таблиця.** Симптоми, характерні для протокової дисплазії підшлункової залози (Durie P. et al., 2002)

| ЕндоУЗД                                                      | ЕРХПГ                                                   |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| ↓                                                            | ↓                                                       |
| Гетерогенність паренхіми                                     | Нерівномірність просвіту головної панкреатичної протоки |
| Гіперехогенні фокуси в паренхімі                             | Нерівномірність просвіту бокових проток                 |
| Збільшення ехогенності стінок головної панкреатичної протоки | Розширення бокових проток                               |
| Гіпоехогенні вузлики                                         | Мішкоподібні розширення панкреатичних проток            |
| Вогнищеві зміни паренхіми                                    |                                                         |

Відтак, очевидно, що ХП має потужний вплив на розвиток РПЗ і в ряді важливих досліджень розглядається як незалежний фактор ризику, як привабливе морфологічне середовище для росту пухлини, що спричиняє нестабільність геному, стимуляцію ангіогенезу. Клітини, які підтримують патологічну відповідь імунного захисту, хронічне системне запалення при ХП, обумовлюють спотворення регуляції росту, міграції та диференціації всіх типів клітин, у тому числі й пухлинних, фібробластів й ендотеліальних клітин, які знаходяться в мікрооточенні пухлини [36].

#### Ожиріння та РПЗ

Як показали результати аналізу літератури, ХП характеризується персистуванням низькоінтенсивної генералізованої хронічної запальної реакції, яка може

бути патогенетичним механізмом розвитку і метаболічного синдрому [15], і цукрового діабету, і РПЗ [22, 27]. Важливим є той факт, що цукровий діабет II типу і тяжкий генералізований атеросклероз виявляють значно частіше у пацієнтів, ПЗ котрих містить більше 25% жиру [30], а також зі значним підвищенням тригліцеридів. А гіпертригліцеридемія та гіперхолестеринемія [20] є можливими причинами стеатозу ПЗ [17]. Необхідно враховувати, що поєднання дисліпідемії, ліпотоксичності та інсулінорезистентності також є ключовим механізмом у розвитку стеатозу ПЗ і реалізується внаслідок апоптозу  $\beta$ -клітин [20].

Раніше стеатоз ПЗ діагностували як синдром при цукровому діабеті, ожирінні, гіпертригліцеридемії вродженого генезу, при вірусних інфекціях, у похилому віці [21]. При ожирінні стеатоз погіршує клінічний перебіг ХП внаслідок порушення співвідношення продукції різних адипоцитокінів, які відносять до цитокінів, що регулюють перебіг хронічного системного запалення при ожирінні [38].

В останні роки ожиріння стали розглядати з точки зору самостійного етіологічного фактора розвитку і формування ХП і РПЗ [46]. Так, аналіз більше 10 000 випадків РПЗ показав, що ожиріння з індексом маси тіла (ІМТ)  $>25$  кг/м<sup>2</sup> є фактором ризику розвитку РПЗ порівняно з ІМТ  $<25$  кг/м<sup>2</sup>. Встановлено, що молоді люди, у яких діагностовано ожиріння у віці 13–19 років, на 60% частіше хворіють РПЗ, ніж їхні більш стрункі однолітки. Пацієнти з надмірною масою тіла у віці 20–40 років хворіють у 2–3 рази частіше худорлявих, а у осіб, які набирають масу тіла на п'ятому десятилітті життя, ризик РПЗ не відрізняється від людей того ж віку з нормальною масою [24]. Ряд епідеміологічних досліджень підтверджує, що ожиріння є причиною близько 20% випадків смерті від раку у жінок і 14% — у чоловіків [40]. Зв'язок між ожирінням і ризиком РПЗ виявив аналіз 14 когортних досліджень. При цьому в осіб з ожирінням ризик підвищується на 47% [10, 25].

Однією з гіпотез, які пояснюють патогенез ХП і РПЗ при ожирінні, є зниження чутливості до інсуліну та гіперінсулінемія. Відповідно до цієї гіпотези саме підвищені рівні інсуліну в сироватці крові визначають швидкість росту й підвищення агресивності РПЗ [23]. У групі інших когортних досліджень було показано пряму залежність між рівнем циркулюючого С-пептиду і РПЗ [31]. Зважаючи на те, що жирова тканина впливає на продукцію активних молекул-адипокінів, котрі регулюють чутливість до інсуліну, вуглеводний, ліпідний обмін, а також імунну відповідь й ангіогенез, виникло припущення про роль низькоінтенсивного хронічного запалення не тільки в розвитку ХП, а й РПЗ [44]. При ожирінні адипоцити гіпертрофуються, проліферують, інфільтруються макрофагами з наступним розвитком запальних реакцій, які змінюють метаболічну активність жирової тканини і адипокінів, які порушують баланс у бік підвищення вироблення греліну й

лептину (прозапальних адипокінів) та пригнічення адипонектину (протизапального цитокіну). Адипонектин подавляє експресію запальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , ІЛ-6), які беруть участь у регуляції енергетичного обміну й поділу клітин, в інгібуванні ангіогенезу шляхом активації PPAR- $\gamma$  й запуску каскаду каспаз. Хронічно підвищений рівень TNF- $\alpha$ , ІЛ-6 при ожирінні, метаболічному синдромі призводить до активації панкреатичних зірчатих клітин, порушуючи ліпідний спектр крові, особливо тригліцеролів, синтез білка позаклітинного матриксу, руйнуючи його, формуючи фіброз ПЗ, що є характерною ознакою ХП, з розвитком при цьому зовнішньосекреторної недостатності, спричиняючи в кінцевому результаті формування у ряду пацієнтів РПЗ [30].

На значущість низькоінтенсивної хронічної запальної реакції як у розвитку ХП, неалкогольної жирової хвороби ПЗ, так і РПЗ вказують ряд авторів. При цьому наголошується на ролі ліпоїдозу і стеатозу ПЗ як патогенетичних факторів формування стеатопанкреатиту (про нього можна вести мову, коли жирова дистрофія і / або ліпоїдоз поєднуються з атрофією чи фіброзом паренхіми ПЗ. Відповідно до гіпотези неалкогольної жирової хвороби залози призводить до неалкогольного стеатозу ПЗ, який прогресує з розвитком стеатопанкреатиту, а в подальшому й трансформації в РПЗ.

Отже, при ожирінні була запропонована наступна схема розвитку РПЗ: неалкогольна жирова хвороба ПЗ (неалкогольний стеатоз) — хронічний панкреатит (стеатопанкреатит) — рак (аденокарцинома) ПЗ [22].

Ще у 1986 р. D. J. Cohen висунув гіпотезу про те, що обструкція проток при РПЗ, у свою чергу, може викликати розвиток стеатозу залози, стеатопанкреатиту. В останні роки ряд авторів підтримує її [34], тож, можна говорити про існування й інших механізмів формування стеатопанкреатиту при РПЗ.

Таким чином, аналіз доступних літературних джерел дозволяє припустити, що хронічна низькоінтенсивна системна запальна реакція імунної системи є одним з провідних механізмів розвитку ХП, метаболічного синдрому (у широкому розумінні), ожиріння, цукрового діабету, неалкогольної жирової хвороби ПЗ, РПЗ (який став завершальним процесом патологічної імунної відповіді на пошкодження, що впливає і на процеси диференціювання клітин, проліферацію клітин пухлин ПЗ). Враховуючи вищесказане, перспективним напрямком сучасної панкреатології й онкопанкреатології є розробка високоспецифічних, високочутливих маркерів генних мутацій.

Оскільки РПЗ при неалкогольній жировій хворобі ПЗ має стадійність розвитку, включення до групи ризику пацієнтів із ХП, цукровим діабетом II і ІІс типу, хворих з метаболічним синдромом, ожирінням є доцільним у зв'язку з онконасторогою. Це дозволить виявляти РПЗ на ранніх стадіях його розвитку.

**Список літератури:**

- Александровская Н. И., Ванюшин Б. Ф. Эндонуклеазы и апоптоз у животных. Успехи биологической химии. 2012; 51: 28–37.
- Винокурова Л. В., Березина О. И., Дроздов В. Н. и др. Диагностическое значение оксида азота и малонового диальдегида в диагностике обострения хронического панкреатита. Вестник клуба панкреатологов. 2012; 3: 36–39.
- Гонцарюк Д. О., Христич Т. М. Роль мікробіоти у перебігу та розвитку метаболічних процесів при хронічному панкреатиті. Вестник клуба панкреатологов. 2017; 4(37): 22–26.
- Гонцарюк Д. О. Варіанти перебігу панкреатиту при цукровому діабеті (можливі патогенетичні механізми). Сучасна гастроентерологія. 2020; 2: 77–84. <https://doi.org/10.30978/MG-2020-2-77>.
- Григорьева И. Н. Никотин и поджелудочная железа. Вестник клуба панкреатологов. 2009; 4(5): 21–22.
- Губергріц Н. Б., Беляева Н. В. Новини американської панкреатології (за матеріалами Американського тижня захворювань органів травлення, Сан-Дієго, 21–24 травня 2022 р.). Вісник клубу панкреатологів. 2022; 4(57): 17–25.
- Губергріц Н. Б., Бондар В. Г., Васильев В. В., Кайряк О. В. Деякі аспекти реабілітації хворих на рак підшлункової залози та інших онкологічних хворих. Вісник клубу панкреатологів. 2022; 2: 16–20.
- Губергріц Н. Б., Беляева 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; 4(57): 4–16.
- Губергріц Н. Б., Беляева Н. В., Гомозова О. А., Рахметова В. С. Новини європейської панкреатології (за матеріалами 55-ї зустрічі Європейського клубу панкреатологів). Вісник клубу панкреатологів. 2023; 4(61): 5–15.
- Губергріц Н. Б., Можина Т. Л., Беляева Н. В. Новини світової панкреатології (за матеріалами об'єднаної зустрічі Європейського клубу панкреатологів та Латиноамериканської групи з вивчення підшлункової залози, Сантьяго де Компостела, Іспанія, 26–29 червня 2024 р.). Частина 1. Терапевтичні аспекти. Вісник клубу панкреатологів. 2024; 4(65): 14–23.
- Кайряк О. В. Кістковий мозок та метастазування пухлин: взаємодія «пухлина — організм». Вісник клубу панкреатологів. 2024; 2(63): 52–56.
- Клименко А. В., Клименко В. М. Сучасні тенденції діагностики та лікування гострого панкреатиту (за матеріалами 56-ї зустрічі Європейського клубу панкреатологів, Сантьяго де Компостела, Іспанія, 26–29 червня 2024 р.). Вісник клубу панкреатологів. 2024; 4(65): 29–32.
- Спесивцев В. Н., Калинин А. В. Факторы риска развития хронического панкреатита и рака поджелудочной железы. Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. 2008; 2: 44–47.
- Ткач С. М. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: естественное течение, патогенез, современные подходы к диагностике и лечению. Сучасна гастроентерол. 2012; 1(63): 127–132.
- Фадеев Г. Д., Просолёв К. А., Дубров К. Ю. Стеатоз поджелудочной железы в рамках метаболического синдрома: уравнение со многими неизвестными. Вестник клуба панкреатологов. 2010; 1: 21–25.
- Хомяк І. В., Ротар О. В., Губергріц Н. Б. Новини європейської хірургічної панкреатології (за матеріалами 54-ї зустрічі Європейського Клубу панкреатологів, Київ, 22–25 червня 2022 р.). Вісник клубу панкреатологів. 2022; 4(57): 26–34.
- Христич Т. Н., Кендзерская Т. Б. Поджелудочная железа при метаболическом синдроме. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 8: 83–91.
- Христич Т. Н. Персистенция хронической воспалительной реакции, её роль в развитии хронического панкреатита, ожирения и рака поджелудочной железы. Лікарська справа / Врачебное дело. 2014; II(1131): 3–10.
- Христич Т. Н. Хроническая системная воспалительная реакция в развитии хронического панкреатита и рака поджелудочной железы. IV съезд терапевтов Забайкальского края, сборник научных трудов, г. Чита, 17–18 марта 2016.: РИЦ ЧГМА. 2016: 62–68.
- Христич Т. Н. Хронический панкреатит и ожирение: механизмы развития и их прогностическое значение. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017; 2: 34–41.
- Христич Т. Н. Значимость гормонов висцеральной жировой ткани в развитии коморбидности хронического панкреатита и ожирения. Вестник клуба панкреатологов. 2017; 3(36): 30–35.
- Христич Т. М., Гонцарюк Д. О. Варіанти перебігу панкреатиту при цукровому діабеті (можливі патогенетичні механізми). Сучасна гастроентерологія. 2020; 2: 77–84. <https://doi.org/10.30978/MG-2020-2-77>.
- Христич Т. М., Телекі Я. М., Гонцарюк Д. О. та ін. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості розвитку поєднання деяких захворювань та методи медикаментозної корекції (друге видання, перероблене та доповнене). Чернівці; 2022. 584 с.
- Adams T. D., Gress R. E., Smith S.C. et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. N. Engl. J. Med. 2007; 357: 753–761.
- Basso D., Plebani M. Cytokines and exocrine pancreatic cancer: is there a link? JOP J. Pancreas (Online). 2000; 1: 19–23.
- Bensen G. P., Gardne T. B. Клінічне спостереження спадкового панкреатиту. Вісник клубу панкреатологів. 2023; 2(59): 44–48.
- Calle E. E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M. J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N. Engl. J. Med. 2003; 348(17): 1625–1638.
- Cascinu S., Falconi M., Valentini V., Jelic S. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow. Guidelines Working Group. Ann. Oncol. 2023; 21(5): 55–58.
- Chakraborty S., Baine M. J., Sasson A. R., Batra S. K. Current status of molecular markers for early detection of sporadic pancreatic cancer. Biochim. Biophys. Acta. 2011; 1815(1): 44–64.

30. Chang M., Chang Y. T., Su N. C. et al. Adiponectin as a potential differential marker to distinguish pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2010; 45: 742–749.
31. Delpu Y., Hanoun N., Lulka H. et al. Genetic and epigenetic alterations in pancreatic carcinogenesis. *Curr. Genomics*. 2011; 12: 15–24.
32. Imayama I., Ulrich C. M., Alfano C. M. et al. Effects of a caloric restriction weight loss diet and exercise on inflammatory biomarkers in overweight/obese postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Cancer Research*. 2012; 72(9): 2314–2326.
33. Gaduputi V. Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors. *World J. Oncol*. 2019; 10: 10–27.
34. Cavestro G. M., Comparato G., Nouvenne A. et al. The race from chronic pancreatitis to pancreatic cancer. *JOP*. 2003; 4(5): 165–8.
35. Gumbs A. A., Bessler M., Milone L. et al. Contribution of obesity to pancreatic carcinogenesis. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2008; 4: 186–193.
36. Howes N. Risk of pancreatic ductal adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *J. P. Neoptolemos Gut*. 2002; 51: 765–766.
37. Jemal A., Siegel R., Ward T. et al. Cancer statistics, 2007. *Cancer J. Clin.* 2007; 57(1): 43–66.
38. Hontsariuk D. O., Ferfetska K. V., Khrystych T. M. et al. Incides of C-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$ , adiponectin, leptin and resistin in the blood of patients suffering from chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus. *J. Med. Life*. 2020; 13(4): 568–571. <http://doi.org/10.25122/jml-2020-0153>.
39. Kokawa A., Kondo T., Gotoda H. et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 in human pancreatic neoplasms and potential for chemoprevention by cyclooxygenase inhibitors. *Cancer*. 2001; 91: 333–338.
40. Lowenfels A. B., Maisonneuve P., Cavallini G. et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1433–1447.
41. Maisonneuve P., Lowenfels A. B. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig. Dis.* 2002; 20: 32–37.
42. Sierro F., Tay S. S., Warren A. et al. Suicidal emperipolesis: a process leading to cell-in-cell structures, T cell clearance and immune homeo. *Curr. Mol. Med.* 2015; 15(9): 819–1827.
43. Smits M. M., van Geneen E. J. M. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 8: 169–177.
44. Talk P. P., Firestein G. S. NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases. *J. Clin. Invest.* 2001; 107: 7–11.
45. Toyama N. Pancreas head carcinoma with total fat replacement of the dorsal exocrine pancreas. *J. Gastroenterol.* 2004; 39: 76–80.
46. Tsugane S., Inoue M. Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence. *Cancer Science*. 2010; 101(5): 1073–1079.

УДК 616.37-002-092:616.36-006:616-056.57

doi: 10.33149/vkp.2023.02.05

## UA Хронічний панкреатит, ожиріння та рак підшлункової залози: загальні механізми розвитку

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

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

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

**Ключові слова:** хронічна низькоінтенсивна запальна реакція, хронічний панкреатит, ожиріння, цукровий діабет, рак підшлункової залози.

**Мета** огляду – проаналізувати основні дані про роль хронічної низькоінтенсивної запальної реакції як загальнобіологічного процесу в розвитку і прогресуванні хронічного панкреатиту, ожиріння та раку підшлункової залози (РПЗ).

**Обговорення.** Висвітлено дані епідеміологічних досліджень, які доводять, що хронічний панкреатит, ожиріння є самостійними факторами ризику розвитку РПЗ незалежно від цукрового діабету. Обговорюється роль адипокінів як цитокінової ланки, яка регулює імунну запальну відповідь на пошкодження. При ожирінні адипоцити гіпертрофуються, проліферують, інфільтруються в макрофаги з наступним розвитком запальних реакцій, які змінюють метаболічну активність жирової тканини й адипокінів, що порушує баланс у бік підви-

щення синтезу греліну і лептину (прозапальних адипокінів) і пригнічення адипонектину (протизапального цитокіну). Адипонектин пригнічує експресію запальних цитокінів (фактора некрозу пухлини- $\alpha$ , інтерлейкіну-6), які беруть участь у регуляції енергетичного обміну й поділу клітин, у інгібуванні ангіогенезу шляхом активації PPAR- $\gamma$  і запуску каскаду каспаз. Хронічне підвищення рівня фактора некрозу пухлини- $\alpha$ , інтерлейкіну-6 при ожирінні призводить до активації панкреатичних зірчастих клітин, дисліпідемії, особливо гіпертригліцеридемії, до руйнування білка позаклітинного матриксу, з формуванням фіброзу підшлункової залози, що є характерною ознакою хронічного панкреатиту із зовнішньосекреторною недостатністю. У результаті в ряду пацієнтів формується РПЗ. Крім того, вказується, що виявлено пряму залежність між рівнем циркулюючого С-пептиду й РПЗ. Показано, що саме підвищення рівня інсуліну в сироватці крові визначає швидкість росту і підвищення агресивності РПЗ.

Звертається увага на стадійність розвитку РПЗ при ожирінні.

**Висновки.** Оскільки РПЗ при неалкогольній жировій хворобі підшлункової залози має стадійність розвитку (неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози (неалкогольний стеатоз) — хронічний панкреатит (стеатопанкреатит) — РПЗ (аденокарцинома)) включення в групу ризику хворих із хронічним панкреатитом, цукровим діабетом II і IIIc типу, хворих з метаболічним синдромом, ожирінням є доцільним у зв'язку з онко-насторогою. Це може дозволити виявляти РПЗ на ранніх стадіях його розвитку.

## EN Chronic pancreatitis, obesity, and pancreatic cancer: common development mechanisms

T. M. Hristich<sup>1</sup>, D. O. Hontsariuk<sup>2</sup>, E. O. Zhigulova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kamianets-Podilskyi Ivan Ohiienko National University, Kamianets-Podilskyi, Ukraine

<sup>2</sup>Bukovinian state medical university, Chernivtsy, Ukraine

**Key words:** chronic low-grade inflammatory response, chronic pancreatitis, obesity, diabetes mellitus, pancreatic cancer.

**Objective:** to analyze the main findings on the role of chronic low-grade inflammatory response as a general biological process in the development and progression of chronic pancreatitis, obesity, and pancreatic cancer.

**Discussion:** epidemiological research data highlight that chronic pancreatitis and obesity are independent risk factors for pancreatic cancer development, irrespective of diabetes mellitus. The role of adipokines is discussed as a cytokine-mediated pathway that regulates the immune-inflammatory response to tissue damage. In obesity, adipocytes undergo hypertrophy, proliferation, and macrophage infiltration, leading to inflammatory reactions. These reactions alter the metabolic activity of adipose tissue and adipokines, disrupting the balance by increasing the synthesis of ghrelin and leptin (pro-inflammatory adipokines)

while suppressing adiponectin (an anti-inflammatory cytokine). Adiponectin inhibits the expression of inflammatory cytokines (tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6) involved in regulating energy metabolism and cell division and suppresses angiogenesis by activating PPAR- $\gamma$  and triggering caspase cascades. Chronic elevation of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 levels in obesity activates pancreatic stellate cells, leads to dyslipidemia (especially hypertriglyceridemia), and causes extracellular matrix protein destruction, resulting in pancreatic fibrosis. This is a hallmark of chronic pancreatitis with exocrine insufficiency. Ultimately, some patients develop pancreatic cancer. Moreover, a direct correlation between circulating C-peptide levels and pancreatic cancer has been identified. Elevated serum insulin levels are shown to influence the growth rate and aggression of pancreatic cancer. Attention is drawn to the staged development of pancreatic cancer in the context of obesity.

**Conclusions:** since pancreatic cancer in non-alcoholic fatty liver disease progresses through distinct stages (non-alcoholic pancreatic steatosis  $\rightarrow$  chronic pancreatitis / steatopancreatitis  $\rightarrow$  pancreatic cancer / adenocarcinoma), it is advisable to include patients with chronic pancreatitis, type 2 and 3c diabetes mellitus, metabolic syndrome, and obesity in high-risk groups due to oncological vigilance. This approach may enable the detection of pancreatic cancer at earlier stages of its development.