

Сучасний погляд на ряд етіологічних причин та механізмів розвитку й прогресування хронічного панкреатиту

Д. О. Гонцарюк, В. С. Поп'юк, В. І. Кухарчук, К. В. Яковенко, Д. Ю. Димченко
Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, етіологія, патогенез, дисбактеріоз, корткостероїди, жирні кислоти.

Сучасне розуміння хронічного панкреатиту

На сучасному етапі ми розглядаємо хронічний панкреатит (ХП) як персистуюче запальне захворювання підшлункової залози (ПЗ), яке супроводжується безперервним руйнуванням паренхіми з розвитком фіброзу і протокових структур, а також з виникненням екзокринної й ендокринної недостатності ПЗ. Вважається, що фіброз, який формується внаслідок хронічного системного запалення, є характерною ознакою ХП, але його необхідно диференціювати з діабетичною панкреатопатією і старінням.

Етіологія та патогенез ХП

Стосовно етіології ХП, то дослідники акцентують увагу на таких причинах, як тютюнопаління й надмірне споживання алкоголю. Тим не менш, лише у незначній кількості пацієнтів при тривалому його вживанні розвивається ХП. Цей факт свідчить про необхідність шукати й інші чинники. Щодо куріння сигарет, то воно є дозозалежним фактором ризику розвитку ХП [8]. Однак у поєднанні надлишкове вживання алкоголю і тютюнопаління обумовлюють прогресування захворювання (мабуть, завдяки сумарній дії цих факторів) [20]. Обструктивний ХП виникає при стриктурах головної панкреатичної протоки (як результат травм, злоякісних новоутворень, вроджених аномалій, які викликають розділення протоки, а також внаслідок дисфункції сфінктера Одді). Причиною аутоімунного ХП є захворювання, яке відносять до IgG4-залежних [11].

Не можна виключити й генетичні причини, зокрема, значення надається гену катіонного трипсиногену (*PRSSI*), інгібітору серин-пептидази типу Kazal 1 (*SPINK1*), гену муковісцидозного регулятора провідності (*CFTR*), мутації хімотрипсину С тощо.

Стосовно патогенезу ХП, то увага акцентується на теорії обструкції проток. Згідно з цією теорією розвиток кальцифікатів у ПЗ спричиняє обструкцію проток. У виникненні кальцифікатів важливу роль відіграє наявність дисбалансу білків, бікарбонатів (що формує утворення пробок, багатих білком). У результаті в панкреатичних протоках утворюються камені. Якщо порушення відтоку панкреатичного

вмісту носить хронічний характер, то персистуюче запалення призводить до розвитку фіброзу, атрофії ПЗ і виражених змін у протоковій системі (із формуванням стриктур). Через 5–10 років від початку захворювання саме прогресуючий фіброз і атрофія залози викликають зовнішньосекреторну та ендокринну недостатність. Значенню зовнішньосекреторної недостатності ПЗ приділяється велика увага, про що свідчить Європейська настанова з діагностики та терапії зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози: доказові положення Об'єднаної європейської гастроентерологічної асоціації (UEG), Європейського клубу панкреатологів (EPC), Європейського товариства хірургії органів травлення (EDS), Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN), Європейського товариства онкології органів травлення (ESDO) та Європейського товариства первинної гастроентерологічної допомоги (ESCPG) (European guideline for the diagnosis and therapy of pancreatic exocrine insufficiency: UEG, EPC, EDS, ESPGHAN, ESDO, and ESPCG evidence-based statements; 2023 р). У документі відображено загальні положення, які стосуються визначення зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, її патогенезу, діагностики та лікування, а також особливості перебігу при гострому та ХП, раку ПЗ, цукровому діабеті (ЦД), муковісцидозі, після оперативних втручань та іншій патології.

Останнім часом пропонується гіпотеза некроз-фіброзу. Вона постулює, що напади гострого панкреатиту з некрозом, які повторюються, відіграють ключову роль у патогенезі ХП. У таких пацієнтів у процесі відновлення некротична тканина замінюється фіброзною. Це спричиняє розвиток ХП. Слід підкреслити, що на основі цієї гіпотези сформулася гіпотеза сигнального нападу гострого панкреатиту (гіпотеза SAPE). Згідно з нею припускають, що початковий епізод гострого панкреатиту призводить до гіперчутливості ПЗ [20]. Сенсibiliзована ПЗ є більш чутливою до малопомітних стресових чинників (алкоголь, тютюн), які можуть викликати рецидивні напади гострого панкреатиту з подальшим

розвитком ХП [18]. Оскільки у розвитку ХП значна роль належить хронічному системному запаленню низьких градацій, то *теорія про роль хронічного системного запалення низьких градацій імунного генезу* має право на існування. М. Уоо та співавтори (2005) вважають, що оксидативний стрес є пусковим механізмом такого запалення, що послаблює захисну функцію антиоксидантної системи [21]. На висоті загострення (запалення) провідна роль захисту від оксидативного стресу належить *плазмовим компонентам* антиоксидантної системи, зокрема церулоплазміну. Він набуває здатності нейтралізувати перекиси, що в надлишку накопичуються в умовах гострофазової відповіді, і корелює з рівнем інших гострофазових маркерів (С-реактивний білок, інтерлейкін (ІЛ)-6). *Мембранні антиоксиданти* також беруть участь у регуляції процесу пероксидації, але на другій лінії захисту (у період зниження запального процесу) [15]. *Третя лінія захисту* представлена глутатіон-залежними ферментами. Запалення при цьому має латентний перебіг і морфологічно відповідає моноцитарно-інфільтративному типу [1]. Важливо, що і в період загострення, і в ремісії мононуклеари виділяють фібронектин, внаслідок чого фіброзувальний процес перситує. Мабуть, підтвердженням тому є численні проспективні клінічні дослідження, які вказують на те, що за 10–14 років перебігу ХП больовий синдром еволюціонує від наростаючого до стабільного і навіть може повністю зникнути [17].

Роль цитокинового механізму імунної відповіді полягає в розвитку перситуючого перебігу ХП (що відіграє неабияку роль як у загостренні, так і в латентному перебігу захворювання). С. І. Іващук з співавторами (2017) у хворих при загостренні ХП було досліджено залежність рівня клітинної реактивності, ступеня тяжкості інтоксикації від поліморфізму генів (*CFTR* (dF508, rs 113993960), *PRSS1* (R122H, rs111033565), *IL-4* (C-590T, rs 2243250) *ITNF-a* (G-308A, rs 1800629)). Встановлено суттєве значення NN-генотипу гена *CFTR* для рівня клітинної реактивності (її активації) та нейтралізації токсичних речовин. Це може формувати несприятливий перебіг і засвідчувати початок деструктивного процесу. Як NN-генотип, так і NM-генотип впливають на деалергізацію організму, але більшого значення набуває NM-генотип (він був активнішим інгібітором гіперчутливості системи імунітету, ніж NN-генотип). Важливо, що у носіїв GA-генотипу гена *PRSS1* спостерігається ефективніше підвищення клітинної реактивності у відповідь на бактеріальні токсини та продукти розпаду клітин ПЗ. При цьому алергічні реакції розвиваються слабо. У носіїв TT-генотипу гена *IL-4* відзначався найтяжчий ступінь інтоксикації за гіпореактивності та максимальної лімітації гіперчутливості імунної системи до екзо- та ендотоксинів [5]. Отримані результати можуть пояснювати ті або інші клінічні прояви та прогноз перебігу захворювання, а також визначати тактику лікування.

Для клінічної практики інтерес представляє доповідь британських учених «Системне запалення

та його вплив на якість життя», яка прозвучала на 49-й зустрічі Європейського клубу панкреатологів (European Pancreatic Club — EPC; 2017). Автори вивчали зв'язок рівня прозапальних цитокинів у крові з різними симптомами захворювання та якістю життя у 220 пацієнтів. Було визначено, що високі показники ІЛ-6 у крові асоціювалися з інтенсивністю болю, зниження рівня ІЛ-8 поєднувалося з погіршенням фізичного та соціального функціонування, порушенням когнітивних здібностей. Із частотою нудоти, блювання, зниження апетиту асоціювалося підвищення показника ІЛ-16. Відмічено, що низький індекс маси тіла асоціювався з достовірним погіршенням загального стану здоров'я. Алкогольна етіологія корелювала з підвищенням почуття провини [8]. Важливо, що на пізніх стадіях ХП внаслідок розвитку гіпертрофії нейронних оболонок і перинервального запалення формується хронічний абдомінальний біль [3, 9].

Роль ентеропанкреатичного синдрому та мікробіоти

У патогенезі перситування хронічного системного запалення низьких градацій при ХП важливе значення надається наявності *ентеропанкреатичного синдрому*, який виникає на тлі дисбіозу товстої кишки та зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (вона вважається одним з тригерів формування цього синдрому). Ферментна недостатність залози, тонкої кишки спричиняє недостатність гідролізу харчових нутрієнтів. При цьому порушення глибини травлення у дванадцятипалій кишці, інших відділах тонкої кишки зумовлює надходження до товстої кишки недостатньо перетравлених білків. Внаслідок цього активується протеолітична мікрофлора. Крім того, відбувається активація процесів гниття, утворення великої кількості токсичних речовин (аміаку, меркаптопуринів, індолу, скатолу). При цьому не тільки розвивається хронічне низькоінтенсивне запалення, а й знижується противірусний та протипухлинний імунітет. У пацієнтів із ХП зниження апетиту, нудота, закрепи зумовлюються гіповітамінозом В₁ і В₆. Неврологічна симптоматика включає головний біль, дратівливість, ослаблення пам'яті, сонливість.

Крім того, у частини хворих на ХП (наприклад при ХП алкогольного генезу) *підвищується проникність кишки*, що спричиняє транслокацію ліпополісахариду грамотригативних ентеробактерій у загальний кровоплин. Слідом за цим ушкоджується тканина печінки та легень. Підтвердженням такого висновку є експериментальні дослідження, які засвідчують утворення крупних везикул, наявність незрілих зимогенних гранул, різке розширення ендоплазматичного ретикулуму ацинарних клітин [7].

Порушення у функціонуванні кишкового бар'єру відбувається внаслідок впливу коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК). КЛЖК утворюються сахаролітичною мікробіотою [4]. До них відносять оцтову, масляну, валеріанову, пропіонову кислоти. Роль КЛЖК не є однозначною. Визначено, що бутират, пропіонат і ацетат становлять 95% біологічно значущих КЛЖК. У практично здорових осіб

клітини кишечника використовують бутират у якості первинного джерела енергії. Важливою є дія бутирату залежно від концентрації — за низького рівня (2 ммоль) він оптимізує бар'єрну функцію, а високі концентрації, навпаки, знижують кишкову проникність. Пропіонат після того, як потрапив у портальну циркуляцію, використовується печінкою у глюконеогенезі. Ацетат систематично циркулює в різних периферичних тканинах. У процесі порушення кишкового бар'єру при ХП відповідну роль відіграють не тільки КЛЖК, а й мікробіота кишечника. При цьому зовнішньосекреторна недостатність прогресує.

Функцію бар'єру виконують і слизова оболонка кишки, і шар пристінкових ендосимбіотичних бактерій [6]. Пристінкові бактерії утворюють мікроколонії, які фіксуються (адгезуються) на зовнішній мембрані епітеліоцитів завдяки лектинам (особливим білковим сполукам, до складу яких входять глікопротеїни). Від негативних впливів колонії захищені біоплівкою. Біоплівка складається з муцину (секрету келихоподібних клітин і екзополісахаридів мікробного походження). Вона забезпечує обмін речовин між вмістом кишечника та пристінковими мікроколониями бактерій. Крім пристінкової, існує мікрофлора, яка знаходиться в порожнині кишки. Її кількість є в 6 разів меншою порівняно з пристінковою.

Проаналізувавши склад кишкової мікробіоти у хворих на ХП, вчені констатували виражений дисбіоз зі значним зниженням мікробної різноманітності, збільшенням чисельності факультативних патогенних мікроорганізмів та значним зменшенням кількості *Firmicutes*, збільшенням *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* та *Verrucomicrobia* [19]. При ХП *Enterococcus faecalis* також може бути залучений до прогресування пошкодження ПЗ, спричиняючи розвиток раку ПЗ [14]. Такі дані знайшли підтвердження в систематичних оглядах та метааналізах. За результатами метааналізу 13 досліджень, у яких взяли участь хворі на ХП (n=518), поширеність синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР) у цій популяції становила 38,6% (95% довірчий інтервал (ДІ) 25,5–53,5), при цьому явища зовнішньосекреторної недостатності ПЗ виявляли у 54% пацієнтів. Автори відмічають, що ймовірність розвитку СНБР

у хворих на ХП може спричиняти прогресування супутнього ЦД (відносний ризик (ВР) 2,1; 95% ДІ 1,2–3,5) та зовнішньосекреторної недостатності (ВР 2,5; 95% ДІ 1,3–4,8) [10].

При активації фіброгенезу в ПЗ продемонстровано збільшення чисельності *Streptomyces*, *Turicibacter*, *Methylobacterium*, *Enterococcus*, *Candidatus Paenicardiniummore* (за даними експериментального дослідження, які нещодавно було опубліковано). При цьому збільшується кількість CD3+ Т-клітин, макрофагальна інфільтрація тканини ПЗ, що свідчить про імунну активацію фібротичних змін ПЗ [13]. Ці дані підтверджено в іншому метааналізі, у якому було показано, що наявність СНБР є типовою для хворих на ХП та асоціюється з коморбідним, тяжким, перебігом ЦД, низьким рівнем цинку та застосуванням опіатів [12].

У ряді експериментальних досліджень підкреслено позитивний вплив замісної ферментної терапії на стан мікробіоти та нівелювання явищ кишкового дисбіозу шляхом зменшення кількості патогенів, збільшення чисельності бактерій, здатних відновлювати кишковий бар'єр. Це *Akkermansia muciniphila* та *Lactobacillus reuteri* [16].

Роботи останніх десятиліть показали, що кишкові бактерії при ХП можуть ініціювати ожиріння, інсулінорезистентність внаслідок активності ліпополісахариду, що може викликати запальний процес шляхом утворення комплексу CD14 з толл-рецепторами, а саме з TLR4. Зниження рівня TLR4 зменшує вираженість ожиріння, зумовленого інсулінорезистентністю. У цьому процесі бере участь і TLR2, його дефіцит спричиняє розвиток діабетичної нефропатії, діабетичних васкулопатій [2].

Висновки

Таким чином, наведений аналіз літературних джерел свідчить про те, що розвиток і прогресування ХП, зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, дисбіозу тонкої й товстої кишки зумовлюються прогресуванням хронічного системного запалення низьких градацій імунного генезу. Хронічне системне запалення спричиняє персистуючий перебіг патології, фіброз або стеатоз тканини залози, що обумовлює погіршення якості життя, ускладнення і відповідний прогноз.

Список літератури

1. Гонцарюк Д. А. Хронический панкреатит: сочетание с заболеваниями гастродуоденальной зоны. Укр. журн. медицини, біології та спорту. 2015; 2(2): 48–52.
2. Гонцарюк Д. О., Христин Т. М. Роль мікробіоти у перебігу та розвитку метаболічних процесів при хронічному панкреатиті. Вісник клубу панкреатологів. 2017; 4(37): 22–26.
3. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Лукашевич Г. М. та ін. Новини європейської панкреатології (за матеріалами 51-ї зустрічі Європейського клубу панкреатологів). Вісник клубу панкреатологів. 2019; 4(45): 6–16. <https://doi.org/10.33149/vkr.2021.04.01>.
4. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Клочкова Е. Кишкова мікробіота і захворювання підшлункової залози. Вісник клубу панкреатологів. 2019; 4(45): 17–29.
5. Іващук С. І., Сидорчук Л. П., Коровенкова О. М. Рівень клітинної реактивності організму і ступінь тяжкості інтоксикації у хворих на гострий панкреатит із загостренням хронічного панкреатиту залежно від поліморфізму генів CFTR, PRSS1, IL-4 ITNF-а. Вісник клубу панкреатологів. 2017; 1(34): 29–33.
6. Фадєєнко Г. Д., Нікіфорова Я. В. Мікробіом людини: дані та клінічне значення еубіозу травного каналу. Сучасна гастроентерологія. 2019; 5(109): 65–74. <https://doi.org/10.30978/MG-2019-5-65>.
7. Христин Т. М., Гонцарюк Д. О., Телекі Я. М. Хронічний панкреатит і роль порушень метаболічного

- гемостазу. Здоров'я України. Гастроентерологія. Колопроктологія. 2017; 3(400): 2–4.
8. Христич Т. М., Гонцарюк Д. О. Етіологічні фактори, що формують хронічний панкреатит. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018; 3: 20–7. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.9221>.
 9. Христич Т. М., Гонцарюк Д. О. Диференційна діагностика абдомінального больового синдрому при хронічному панкреатиті. Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія. 2018; 1: 57–9.
 10. El Kurdi B., Babar S., El Iskandarani M. et al. Factors that affect prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019; 10(9): e00072. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000072>.
 11. Klöppel G., Detlefsen S., Chari S. et al. Autoimmune pancreatitis: the clinicopathological characteristics of the subtype with granulocytic epithelial lesions. *J Gastroenterol.* 2010; 45(8): 787–93. <https://doi.org/10.1007/s00535-010-0265-x>.
 12. Lee A., Baker J., Wamsteker E. et al. Small intestinal bacterial overgrowth is common in chronic pancreatitis and associates with diabetes, chronic pancreatitis severity, low zinc levels, and opiate use. *Am J Gastroenterol.* 2019; 114(7): 1163–1171. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000200>.
 13. Liu L., Zhang T., Sui Y. et al. Gut microbiota affects pancreatic fibrotic progression through immune modulation in chronic pancreatitis. *Microb Pathog.* 2023; 177: 106035. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106035>.
 14. Maekawa T., Fukaya R., Takamatsu S. et al. Possible involvement of Enterococcus infection in the pathogenesis of chronic pancreatitis and cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 506(4): 962–969. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.10.169>.
 15. Matsumura N., Ochi K., Ichimura M. et al. Study on free radicals and pancreatic fibrosis — pancreatic fibrosis induced by repeated injections of superoxide dismutase inhibitor. *Pancreas.* 2001; 22(1): 53–7. <https://doi.org/10.1097/00006676-200101000-00009>.
 16. Nishiyama H., Nagai T., Kudo M. et al. Supplementation of pancreatic digestive enzymes alters the composition of intestinal microbiota in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 495(1): 273–279. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.10.130>.
 17. Owyang C., DiMagno M. J. Chronic pancreatitis. Textbook of Gastroenterology. Ed. Tadataka Yamada. 5th ed. Blackwell Publishing; 2009: 1811–1852.
 18. Whitcomb D. C. Central role of the sentinel acute pancreatitis event (SAPE) model in understanding recurrent acute pancreatitis (RAP): Implications for precision medicine. *Front Pediatr.* 2022; 10: 941852. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.941852>.
 19. Wu C., Li M., Chen W. Characteristics of gut microbiota in cerulein-induced chronic pancreatitis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021; 14: 285–294. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S291822>.
 20. Yadav D., Hawes R., Brand R. et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med.* 2009; 169(11): 1035–45. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.125>.
 21. Yoo B., Oh T., Kim Y. et al. Novel antioxidant ameliorates the fibrosis and inflammation of cerulein-induced chronic pancreatitis in a mouse model. *Pancreatology.* 2005; 5(2–3): 165–76. <https://doi.org/10.1159/000085268>.

УДК 616.37-002-092:616.37-002.2

doi: 10.33149/vkp.2025.04.03

UA Сучасний погляд на ряд етіологічних причин та механізмів розвитку й прогресування хронічного панкреатиту

Д. О. Гонцарюк, В. С. Поп'юк, В. І. Кухарчук, К. В. Яковенко, Д. Ю. Димченко

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, етіологія, патогенез, дисбактеріоз, коротколанцюгові жирні кислоти.

У статті вказується на значення таких етіологічних чинників виникнення хронічного панкреатиту, як тютюнопаління, надлишкове споживання алкоголю та їх поєднана дія. Увагу приділено травмам, дисфункції сфінктера Одді, злякисним новоутворенням, вродженим аномаліям, IgG4-залежним захворюванням і генетичним чинникам (гену катіонного трипсिनогену (*PRSSI*), інгібітору серин-пептидази типу Kazal 1 (*SPINK1*), гену муковісцидозного регулятора провідності (*CFTR*), мутації хімотріпсину С.

Серед механізмів розвитку хронічного панкреатиту акцент зроблено на теорії обструкції проток, гіпотезі некроз-фіброзу (вона постулює, що напади гострого панкреатиту з некрозом, які повторюються, відіграють ключову роль у патогенезі ХП (внаслідок того, що некротична тканина замінюється фіброзною). Звертається увага й на гіпотезу сигнального нападу гострого панкреатиту (гіпотеза SAPE). Підкреслюється, що початковий епізод гострого панкреатиту призводить до гіперчутливості ПЗ і рецидивних нападів гострого панкреатиту з наступним розвитком хронічного панкреатиту.

Більше уваги автори приділяють розкриттю ролі хронічного системного запалення низьких градацій імунного генезу. Підкреслюється значення цитокинового механізму, дисбіозу тонкої і товстої кишки у розвитку хронічного панкреатиту, зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, а також у формуванні інсулінорезистентності й ожиріння. Автори вважають, що хронічне системне запалення спричиняє персистуючий перебіг патології, фіброз або стеатоз ацинарної тканини залози, що погіршує не тільки якість життя, а й відповідний прогноз (внаслідок ускладнень). Обговорюється значення підвищення проникності тонкої й товстої кишки, що обумовлює транслокацію ліпополісахариду грамнегативних ентеробактерій у загальний

кровоплин. Вони ушкоджують тканину печінки та легень, що підтримує персистування хронічного системного запалення і формує супутню патологію. Автори підкреслюють роль коротколанцюгових жирних кислот у функціонуванні кишкового бар'єру. Бутират, пропіонат і ацетат становлять 95% біологічно значущих коротколанцюгових жирних кислот. У практично здорових осіб клітини кишечника використовують бутират у якості первинного джерела енергії. Стосовно дії бутирату, то за низької концентрації (2 ммоль) він оптимізує бар'єрну функцію, а високі концентрації, навпаки, знижують кишкову проникність. Пропіонат використовується печінкою у глюконеогенезі. Ацетат систематично циркулює в різних периферичних тканинах. Він бере участь у багатьох біохімічних реакціях організму.

Позитивним моментом можна вважати деталізацію значення слизової оболонки кишки і шару пристінкових ендосимбіотичних бактерій у функціонуванні кишкового бар'єру при ХП. Пристінкові бактерії утворюють мікроколонії, які фіксуються (адгезуються) на зовнішній мембрані епітеліоцитів. Відбувається це завдяки лектинам (особливим білковим сполукам, до складу яких входять глікопротеїни). Від негативних впливів колонії захищені біоплівкою. Підкреслюється, що вона забезпечує обмін речовин між вмістом кишечника та пристінковими мікроколоніями бактерій. Увагу приділено як значенню пристінкової мікрофлори, так і складу мікробіоти, яка знаходиться в порожнині кишки. Її кількість є в 6 разів меншою порівняно з пристінковою. Так, при активації фіброгенезу у ПЗ продемонстровано збільшення чисельності *Streptomyces*, *Turicibacter*, *Methylobacterium*, *Enterococcus*, *Candidatus Paenicardinium* more.

EN A modern view on etiology causes and mechanisms of development and progression of chronic pancreatitis

D. O. Hontsariuk, V. S. Popyuk, V. I. Kuharchuk, K. V. Yarkovenko, D. Yu. Dymchenko

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, etiology, pathogenesis, dysbiosis, short-chain fatty acids.

The article highlights the significance of several etiological factors in the development of chronic pancreatitis, such as tobacco smoking, excessive alcohol consumption, and their combined effects. The role of trauma, sphincter of Oddi dysfunction, malignant neoplasms, congenital anomalies, IgG4-related diseases, and genetic factors is emphasized – including mutations in the cationic trypsinogen gene (PRSS1), serine protease

inhibitor Kazal type 1 (SPINK1), cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), and chymotrypsin C. In the mechanisms underlying chronic pancreatitis, attention is drawn to the ductal obstruction theory and the necrosis-fibrosis hypothesis, which postulates that repeated episodes of acute necrotizing pancreatitis play a central role in the pathogenesis of chronic pancreatitis by replacing necrotic tissue with fibrotic tissue. The SAPE hypothesis (Sentinel Acute Pancreatitis Event) is also emphasized, which suggests that an initial episode of acute pancreatitis leads to pancreatic hypersensitivity and recurrent acute episodes, ultimately resulting in chronic inflammation. The authors focus in particular on the role of chronic low-grade systemic inflammation of immune origin. The involvement of cytokine-driven mechanisms and dysbiosis of the small and large intestines is underlined in the development of chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, as well as in the formation of insulin resistance and obesity. The authors argue that chronic systemic inflammation contributes to persistent disease progression, fibrosis or steatosis of the acinar tissue, negatively affecting not only quality of life but also long-term prognosis due to complications. The article discusses the role of increased intestinal permeability, which facilitates lipopolysaccharide (LPS) translocation from Gram-negative enterobacteria into the systemic circulation. These LPS molecules damage liver and lung tissues, sustaining chronic inflammation and contributing to comorbid conditions. Particular attention is paid to the role of short-chain fatty acids (SCFAs) in maintaining the integrity of the intestinal barrier. SCFAs constitute 95% of biologically relevant fatty acids in the gut. In healthy individuals, intestinal cells use butyrate as the primary energy source. At low concentrations (2 mmol), butyrate enhances the barrier function, while higher concentrations may increase intestinal permeability. Propionate is utilized by the liver for gluconeogenesis, while acetate circulates throughout peripheral tissues and participates in numerous biochemical reactions. The article positively evaluates the detailed analysis of the role of the intestinal mucosa and the mucosa-associated layer of symbiotic bacteria in barrier function in chronic pancreatitis. These adherent bacteria form microcolonies that anchor to the epithelial cell membranes via lectins (special glycoprotein-containing proteins). These colonies are protected by biofilms, which mediate nutrient exchange between the intestinal lumen and adherent bacterial communities. The importance of both mucosa-associated microbiota and luminal microbiota is discussed – the latter being six times less abundant. In cases of pancreatic fibrogenesis, an increased abundance of species such as *Streptomyces*, *Turicibacter*, *Methylobacterium*, *Enterococcus*, and *Candidatus Paenicardinium* has been observed.