

## **Хронический панкреатит: некоторые аспекты проблемы**

*Белорусский государственный медицинский университет*

Представлен анализ данных литературы, посвященных изучению влияния активации панкреатических звездчатых клеток на течение и прогрессирование хронического панкреатита. Приведены данные о возможностях фармакологической блокады функции данных клеток.

Ключевые слова: хронический панкреатит, панкреофиброз, панкреатические звездчатые клетки, окислительный стресс, цитокины.

На сегодняшний день наряду с увеличением количества больных острым панкреатитом наблюдается высокий процент рецидивов заболевания после перенесенных острых приступов, которые составляют 40-60% [1]. По данным Шалимова А.А. и соавт. (1990) [6] у 10 % больных после первого приступа и 70 % больных при повторных приступах острый панкреатит принимает хроническое течение. По мнению Кузина М.И. и соавт. (1985) [2] следует говорить не об остром и хроническом панкреатите, а о едином воспалительно-дегенеративном процессе в поджелудочной железе (ПЖ). Этот хронический процесс протекает фазово, с чередованием обострений, сопровождающихся деструкцией ткани железы, и периодов относительного благополучия, когда отмечается замещение поврежденной паренхимы органа соединительной тканью, а также постепенно нарастающая гибель и атрофия паренхимы, склероз (фиброз) стромы. Данные изменения являются необратимыми и имеют тенденцию к прогрессированию. Последнее подразумевает не только усугубление вышеназванных процессов фиброза ПЖ, но и развитие острых приступов, имеющих, как известно, условно неблагоприятный прогноз.

Панкреатический фиброз – характерная гистопатологическая черта хронического панкреатита, особенно алкогольной этиологии [14]. На сегодняшний день механизмы развития панкреатического фиброза изучены недостаточно. Определенный свет на патогенез данной проблемы проливают данные, полученные различными исследователями, о возможном участии в данном процессе панкреатических звездчатых клеток (ПЗК) или панкреатических миофибробластов [7, 9, 36]. Сообщается также, что данные клетки по аналогии с печеночными звездчатыми клетками (главными клетками, ответственными за развитие печеночного фиброза) могут играть главную роль в развитии панкреофиброза [18, 24], за счет увеличения продукции компонентов экстрацеллюлярного матрикса, таких как коллаген и фибронектин. В ПЖ здорового человека данные клетки составляют около 4% всех клеток органа и располагаются периацинарно.

Какие же факторы могут быть активирующими для ПЗК в плане увеличения продукции ими коллагена, фибронектина и др.? Среди таких факторов называется:

- 1) окислительный стресс [8];
- 2) ростовые факторы;
  - фактор роста фибробластов – FGF – повышает активность фибробластов, стимулирует синтез экстрацеллюлярного матрикса ПЗК [38];
  - тромбоцит-производный фактор роста – PDGF – стимулирует пролиферацию ПЗК [16, 28, 38];

· трансформирующий фактор роста-b – TGF-b – активирует ПЗК и усиливает ими синтез экстрацеллюлярного матрикса, включая коллаген I и III типов. Кроме того, данный цитокин ингибирует деградацию экстрацеллюлярного матрикса за счет снижения активности специфических металлоферментов. [16, 32, 38];

· трансформирующий фактор роста-a – TGF-a [38];

3) некоторые провоспалительные цитокины-интерлейкины IL-1b, IL-6 [32] и a-фактор некроза опухоли (TNF-a) [25, 28] – также увеличивают синтез коллагена ПЗК, либо повышают экспрессию ростовых факторов в ПЖ (например, TGF-b), которые уже в свою очередь активируют ПЗК.

Окислительный стресс представляет собой состояние, при котором имеет место резкая активация свободно-радикальных процессов на фоне депрессии или недостаточности естественных антиоксидантных систем. Впервые на роль оксидантного стресса в патогенезе хронического панкреатита указали Rose P. и соавт. (1986) [34]. Целый ряд экспериментальных исследований свидетельствует о связи последнего с развитием фиброза в различных органах [13, 33, 35], в том числе и в ПЖ [8, 15, 26]. Многочисленными последующими работами на клиническом материале продемонстрировано, что у больных хроническим панкреатитом имеет место дефицит антиоксидантов [11, 12, 15, 29], повышен уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в ткани ПЖ [37]. Последнее позволяет предполагать развитие панкреофиброза после перенесенного острого приступа не как исключение, а как правило. Установлено также, что процессы ПОЛ являются механизмом поддержания воспалительного процесса в ПЖ, который продолжает функционировать и после купирования основных клинических проявлений заболевания [3, 4, 40]. Последнее может свидетельствовать о том, что физиологический резерв антиоксидантной системы недостаточен для приостановки процессов ПОЛ, запущенных в период обострения заболевания [14], а, следовательно, и для предотвращения развития структурных изменений в виде панкреофиброза в ПЖ, которая, как известно, обладает наименьшей устойчивостью к окислительному стрессу по сравнению с другими органами [26]. Именно этот факт диктует необходимость включения в комплекс консервативной терапии препаратов антиоксидантного действия не только в остром периоде заболевания, но и в период реконвалесценции с целью предотвращения и/или приостановки дальнейшего прогрессирования изменений в ткани ПЖ склеротического характера. Подтверждением этому могут быть данные, свидетельствующие о том, что антиоксидантная поддержка в период ремиссии заболевания снижает потребность в анальгетиках и частоту рецидивных приступов заболевания [11, 26, 41]. Снижения количества рецидивов панкреатита можно добиться, используя антиоксидантные препараты и в остром периоде заболевания [5]. Поскольку максимально ранняя коррекция процессов ПОЛ позволяет добиться выздоровления с минимальными морфологическими изменениями в ПЖ [12, 14] и уменьшить выраженность панкреофиброза [12].

Окислительный стресс выступает в роли своеобразного преактиватора ПЗК [28], что делает возможным дальнейший ответ этих клеток в виде увеличения продукции ими коллагена, усиления пролиферации и т. д. в ответ на интрапанкреатическое повышение концентрации провоспалительных цитокинов и ростовых факторов [30]. Возможные источники данных медиаторов в ПЖ – это активированные макрофаги и моноциты (клетки, мигрирующие в ПЖ в период

обострения панкреатита), секретирующие TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ; тромбоциты, секретирующие PDGF, TGF- $\beta$ ; ацинарные клетки ПЖ, продуцирующие провоспалительные цитокины IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  [19].

Немаловажно, что сами по себе активированные ПЗК способны синтезировать активирующие их цитокины, такие как TGF- $\beta$ 1 [39], активин А [31], IL-1 и IL-6 [28]. Последнее может свидетельствовать о возможности постоянной активации ПЗК и продукции ими коллагена, фибронектина и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса, обуславливая прогрессирование панкреофиброза. Таким образом, замыкается порочный круг. А именно каждое обострение хронического панкреатита будет запускать по сути дела два процесса:

- во-первых, вызовет появление очагов деструкции паренхимы ПЖ, которые в последующем (в случае благоприятного исхода) трансформируются в очаги панкреофиброза;

- во-вторых, будет способствовать поддержанию ПЗК в активированном состоянии, что также приведет к развитию упомянутого выше панкреофиброза.

Избыточные проявления последнего могут рассматриваться как субстрат, предрасполагающий к последующим обострениям заболевания и хронизации процесса [3, 4, 5]. Можно предположить, что степень выраженности склеротических изменений в ПЖ и вероятность возможного рецидива будут находиться в прямой зависимости от длительности протекания процессов ПОЛ в ПЖ и продолжительности локального интрапанкреатического повышения концентрации провоспалительных цитокинов и ростовых фактов, упомянутых выше. Немаловажно, что отмеченные выше изменения происходят в период реконвалесценции после перенесенного острого приступа, не сопровождаясь клинической симптоматикой и обуславливая необратимые патологические изменения в ПЖ [3, 4].

На наш взгляд разработка вариантов консервативной терапии, воздействующих на такие звенья патогенеза острого панкреатита как продукция провоспалительных цитокинов и ПОЛ, могла бы решить существующую на сегодняшний день проблему увеличения больных хроническим панкреатитом. Использование антиоксидантов при остром и хроническом панкреатите достаточно хорошо изложено как в отечественной, так и в зарубежной литературе [2, 3, 11, 17, 29, 34, 40, 41]. Возможности же подавления продукции провоспалительных цитокинов и ростовых факторов, способных активировать ПЗК находятся еще в стадии разработки, а работы, посвященные этой проблеме, носят в основном экспериментальный характер. Различные варианты антицитокиновой блокады с целью подавления функции активированных ПЗК приведены ниже.

- Блокада TGF- $\beta$  нейтрализующими антителами может полностью прекратить синтез коллагена ПЗК [39]. Кроме того, при этом отмечено повышение активности специфических металлоферментов, ответственных за деградацию экстрацеллюлярного матрикса.

- Фоллистатин (Follistatin) – эндогенный протеин, связывающий активин А (по своей молекулярной структуре, относящийся к суперсемейству TGF- $\beta$ ). Активин А способен активировать ПЗК и повышать секрецию ими коллагена, действуя как агонист TGF- $\beta$ . В культуре ПЗК *in vitro* было продемонстрировано, что фоллистатин блокировал эти эффекты активина А и снижал выброс TGF- $\beta$  звездчатыми клетками [31].

· Использование перорального синтетического ингибитора сериновых протеаз – camostat mesilate [16] позволяло дозозависимо подавлять продукцию TNF-а моноцитами и снизить уровень экспрессии в поджелудочной железе провоспалительных цитокинов IL-1b, IL-6, TNF-а и некоторых ростовых факторов TGF-b и PDGF, способных активировать ПЗК. Данный препарат также подавлял пролиферацию ПЗК. Тем не менее он не влиял на продукцию и деградацию коллагена ПЗК.

· Трапидил (Trapidil) – антагонист PDGF, известен как дилататор коронарных артерий. Также сообщается, что он способен подавлять пролиферацию фибробластов [23] и ПЗК [20] *in vitro*. Данных об использовании его у больных хроническим панкреатитом в клинических условиях нет.

· Сообщается о снижении пролиферации и уменьшении количества активированных ПЗК и угнетении синтеза коллагена в культуре клеток *in vitro* при добавлении интерферонов-b и-g (INF-b, INF-g) [10].

· Использование кандесартана (Candesartan) – антагониста рецепторов ангиотензина II – уменьшало степень выраженности хронического воспаления в ПЖ в эксперименте у крыс (самцы Wistar Bonn/Kobori), что проявлялось увеличением массы ПЖ, снижением миелопероксидазной активности (показатель инфильтрации ПЖ гранулоцитами), уменьшением содержания гидроксипролина в ПЖ (показатель отложения коллагена в ПЖ) [42]. Высокие дозы данного препарата снижали экспрессию TGF-b ПЖ и количество активированных ПЗК. Практически аналогичные результаты были получены при использовании ингибитора ангиотензин-превращающего фермента лизиноприла (Lisinopril) [22]. При этом комбинация двух групп препаратов приводила к усилению их ингибирующего влияния на функцию ПЗК [43].

· Использование Ловастатина (ингибитора фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А редуктазы) – препарата снижающего синтез холестерина, в эксперименте *in vitro* приводило к снижению пролиферации ПЗК крыс, стимулированного PDGF, и увеличению количества ПЗК, подвергшихся апоптозу [21].

· Витамин А (ретинол) снижает пролиферацию ПЗК крыс в культуре клеток и ингибирует активацию ПЗК, синтез ими протеинов экстрацеллюлярного матрикса, в том числе индуцированный этанолом [27]. Витамин Е снижает образование коллагена при экспериментальном хроническом панкреатите [17].

Учитывая экспериментальный характер приведенных выше исследований дальнейшая разработка вопросов связанных с подавлением функции ПЗК, а также внедрением их результатов в клинику, представляется актуальной. Использование таких препаратов в клинической практике должно повысить, на наш взгляд, качество проводимого лечения. При этом, по-нашему мнению, качественно проведенное консервативное лечение должно позволить с одной стороны добиться выздоровления пациента без значительных морфологических изменений в ПЖ. С другой стороны – нормализовать биохимические и иммунологические нарушения, которые сопутствуют острому процессу в поджелудочной железе и, не будучи нормализованными, создают благоприятный фон для последующих обострений заболевания. Очевидно, выявление факторов, способных активировать ПЗК в течение длительного времени, позволит с одной стороны разработать новые направления терапии хронического панкреатита с целью прекращения

прогрессирования данного заболевания. С другой стороны представляется важным мониторинг за биохимическими (например, продукты ПОЛ – малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, ферменты антиоксидантной защиты) и иммунологическими (провоспалительные цитокины, факторы роста) показателями (как возможными активаторами ПЗК) в период реконвалесценции после перенесенного острого приступа с целью выявления среди них, не пришедших к норме после проведенного курса консервативной терапии. Именно такие показатели могли бы быть использованы с одной стороны как маркеры полноты выздоровления больных острым панкреатитом с целью суждения о достаточности проведенных лечебных мероприятий и необходимости дополнения лечебного комплекса антиоксидантными и антицитокиновыми препаратами. С другой стороны эти показатели могли бы служить мишенью для терапевтических воздействий, направленных на предотвращение прогрессирования заболевания.

### **Литература**

1. Гришин, И.Н., Аскальдович, Г.И., Мадорский, И.Л. Хирургия поджелудочной железы.-Минск: Выш. шк., 1993.-177с.
2. Кузин, М.И., Данилов, М.В., Благовидов, Д.Ф. Хронический панкреатит.-М.: Медицина, 1985.-368с.
3. Леонович, С.И., Ревтович, М.Ю., Чумаков, В.Н., Бескровная, В.Г., Попова, И.И. Динамика некоторых показателей перекисного окисления липидов у больных острым панкреатитом // Белорусский медицинский журнал.-2003.-№ 2.-С. 52-54.
4. Леонович, С.И., Ревтович, М.Ю. Критерии полноты выздоровления больных деструктивным панкреатитом / Материалы XII Международного Конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» (г. Ташкент, Узбекистан, 28-30 сентября 2005г.) // Анналы хирургич. гепатологии.-2005.-Т. 10, № 2.-С. 203.
5. Ревтович, М.Ю. Блокаторы цитокиногенеза в комплексе консервативной терапии деструктивного панкреатита // Рецепт.-2004.-№ 2.-С. 83-88.
6. Шалимов, С.А., Радзиховский, А.П., Нечитайло, М.Е. Острый панкреатит и его осложнения.-Киев: Наук. думка, 1990.-272с.
7. Apte, M.V., Haber, P.S., Applegate, T.L. et al. Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture // Gut.-1998.-Vol. 43, № 1.-P. 128-133.
8. Apte, M.V., Phillips, P.A., Fahmy, R.G. et al. Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells // Gastroenterology.-2000.-Vol. 118, № 4.-P. 780-794.
9. Bachem, M., Schneider, E., Grob H. et al. Identification, culture and characterisation of pancreatic stellate cells in rats and humans // Gastroenterology.-1998.-Vol. 115, № 2.-P. 421-432.
10. Baumert, J.-T., Sparmann, G., Emmrich, J. et al. Inhibitory effects of interferons on pancreatic stellate cell activation // World. J. Gastroenterol.-2006.-Vol. 12, № 6.-P. 896-901.
11. Braganza, J.M., Schofield, D., Snehalatha, C., Mohan, V. Micronutrient antioxidant status in tropical compared with temperate-zone chronic pancreatitis // Scand. J. Gastroenterol.-1993.-Vol. 28.-P. 1098-1104.
12. Byung-Moo Yoo, Tae-Young Oh, Young-Bae Kim et al. Novel Antioxidant Ameliorates the Fibrosis and Inflammation of Cerulein-Induced Chronic Pancreatitis in a Mouse Model // Pancreatology.-2005.-Vol. 5, № 2-3.-P. 165-176.

13. Casaril, M., Stanzial, A.M., Toguella P. et al. Role of iron load on fibrogenesis in chronic hepatitis C // *Hepatogastroenterology*.-2000.-Vol. 47, № 31.-P. 220-225.
14. De las Heras-Castaco G., Garcia-Unzueta M.T., Dominguez-Diez A. et al. Pancreatic Fibrosis in Rats and Its Response to Antioxidant Treatment // *J. Pancreas*.-2005.-Vol. 6, № 4.-P. 316-324.
15. Galli A., Pignalosa P., Grappone C. et al. Enhanced lipid peroxidation-derived aldehydes in chronic pancreatitis suggest a role in the pathogenesis // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol*.-1998.-Vol. 30.-Suppl. 2.-P. 147.
16. Gibo F., Ito T., Kawabe K. et al. Camostatate mesilate attenuates pancreatic fibrosis via inhibition of monocytes and pancreatic stellate cells activity // *Lab. Investigation*.-2005.-Vol. 85, № 1.-P. 75-89.
17. Gomez J.A., Molero X., Vaquero E. et al. Vitamin E attenuates biochemical and morphological features associated with the development of chronic pancreatitis // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*.-2004.-Vol. 287, № 1.-P. 162-169.
18. Haber P.S., Kech G.W., Apte M.V. et al. Activation of pancreatic stellate cells in human and experimental pancreatic fibrosis // *Am. J. Pathol*.-1999.-Vol. 155, № 4.-P. 1087 – 1095.
19. Jaster R. Molecular regulation of pancreatic stellate cell function // *Molecular Cancer*.-2004.-Vol. 3.-P. 26.
20. Jaster R., Sparmann G., Emmrich J., Liebe S. Extracellular signal regulated kinases are key mediators of mitogenic signals in rat pancreatic stellate cells // *Gut*.-2002.-Vol. 51, № 4.-P. 579-584.
21. Jaster R., Brock P., Sparmann G. et al. Inhibition of pancreatic stellate cell activation by the hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor lovastatin // *Biochem. Pharmacol*.-2003.-Vol. 65, № 8.-P. 1295-1303.
22. Kuno A., Yamada T., Masuda K. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor attenuates pancreatic inflammation and fibrosis in male Wistar Bonn/Kobori rats // *Gastroenterology*.-2003.-Vol. 124, № 4.-P. 1010 – 1019.
23. Knorr M., Dent P.O. Inhibitory effect of Trepidil on the proliferation of bovine corneal fibroblasts in vitro // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*.-1999.-Vol. 237, № 1.-P. 72-77.
24. Li D., Friedman S. Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: new insights and prospects for therapy // *J. Gastroenterol. Hepatol*.-1999.-Vol. 14, № 7.-P. 618-633.
25. Masamune A., Sakai Y., Kikuta K. Activated Rat Pancreatic Stellate Cells Express Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) in Vitro // *Pancreas*.-2002.-Vol. 25, № 1.-P. 78-85.
26. Matsumura N., Ochi K., Ichimura M. et al. Study on free radicals and pancreatic fibrosis induced by repeated injections of superoxide dismutase inhibitor // *Pancreas*.-2001.-Vol. 22, № 1.-P. 53-57.
27. McCarroll J.A., Phillips P.A., Santucci N. et al. Vitamin A inhibits pancreatic stellate cell activation: implications for treatment of pancreatic fibrosis // *Gut*.-2006.-Vol. 55, № 1.-P. 79-89.
28. Mews P., Phillips P., Fahmy R. et al. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis // *Gut*.-2002.-Vol. 50, № 4.-P. 535-541.
29. Morris-Stiff G.J., Bowrey D.J., Oleesky D. et al. The antioxidant profiles of

patients with recurrent acute and chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.*-1999.-Vol. 94.-P. 2135-2140.

30. Norman J., Franz M., Riker A. Rapid elevation of pro-inflammatory cytokines during acute pancreatitis and their origination within the pancreas // *Surg. Forum.*-1994.-Vol. 45.-P. 148-160.

31. Ohnishi N., Miyata T., Ohnishi H. et al. Activin A is an autocrine activator of rat pancreatic stellate cells: potential therapeutic role of follistatin for pancreatic fibrosis // *Gut.*-2003.-Vol. 52, № 10.-P. 1487-1493.

32. Phillips P.A., McCarroll J.A., Park S. et al. Rat pancreatic stellate cells secrete matrix metalloproteinases: implications for extracellular matrix turnover // *Gut.*-2003.-Vol. 52, № 10.-P. 275-282.

33. Poli G., Parola M. Oxidative damage and fibrogenesis // *Free Radic. Biol. Med.*-1997.-Vol. 22, № 1-2.-P. 287-300.

34. Rose P., Fraine E., Hunt L.P. et al. Dietary antioxidants and chronic pancreatitis // *Hum. Nutr. Clin. Nutr.*-1986.-Vol. 40.-P. 151-164.

35. Roum G., Borok Z., McEvancy N.G. et al. Glutathione aerosol suppresses lung epithelial surface inflammatory cell-derived oxidants in cystic fibrosis // *J. Appl. Physiol.*-1999.-Vol. 87, № 1.-P. 438-443.

36. Saotome T., Inoue H., Fujimya M. Et al. Morphological and immunocytochemical identification of periacinar fibroblast-like cells derived from human pancreatic acini // *Pancreas.*-1997.-Vol. 14, № 4.-P. 373-382.

37. Schoenberg M.H., Buchler M., Pietrzyk C. et al. Lipid peroxidation and glutathione metabolism in chronic pancreatitis // *Pancreas.*-1995.-Vol. 10, № 1.-P. 36-43.

38. Schneider E., Schmid-Kotsas A., Zhao J. Identification of mediators stimulating proliferation and matrix synthesis of rat pancreatic stellate cells // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*-2001.-Vol. 281, Issue 2.-C 532-C543.

39. Shek F.W., Benyon R.C., Walker F.M., et al. Expression of transforming growth factor-beta 1 by pancreatic stellate cells and its implications for matrix secretion and turnover in chronic pancreatitis // *Am. J. Pathol.*-2002.-Vol. 160, № 5.-P. 1787 – 1798.

40. Tsai K., Wang S.-S., Chen T.-S. et al. Oxidative stress: an important phenomenon with pathogenetic significance in the progression of acute pancreatitis // *Gut.*-1998.-Vol. 42, № 6.-P. 850-855.

41. Uden S., Bilton D., Nathan L. et. al. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: placebo-controlled trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.*-1990.-Vol. 4, № 4.-P. 357-371.

42. Yamada T., Kuno A., Masuda K. et al. Candesartan, an Angiotensin II Receptor Antagonist, Suppresses Pancreatic Inflammation and Fibrosis in Rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*-2003.-Vol. 307, № 1.-P. 17-23.

43. Yamada T., Kuno A., Ogawa K. et al. Combination Therapy with an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and an Angiotensin II Receptor Blocker Synergistically Suppresses Chronic Pancreatitis in Rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*-2005.-Vol. 313, № 1.-P. 36-45.