

Токарева Е.В., Туев А.В., Хлынова О.В., Горовиц Э.С.

Состояние экскреторной функции поджелудочной железы и микробиоценоза толстой кишки у больных хроническим панкреатитом в зависимости от тяжести течения заболевания

ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера» Росздрава

Tokareva E.V., Tuev A.V., Khlynova O.V., Gorovits E.S.

Condition of the Excretory Function of Pancreas and Microbiocenosis of a Large Intestine in patients with Chronic Pancreatitis in the Dependence of Severity of the Course of the Disease

Резюме

Цель исследования – анализ экскреторной функции поджелудочной железы и микробиоценоза толстой кишки у больных алкогольным и билиарнозависимым хроническим панкреатитом в зависимости от степени тяжести заболевания. Проведено комплексное обследование 96 больных. Использованы традиционные клинико-лабораторные методы, изучена также экскреторная функция и микробиоценоз кишечника. В соответствии с бальной шкалой оценки M-ANNHEIM у больных алкогольным хроническим панкреатитом преобладали умеренная и средняя степени тяжести заболевания, с билиарнозависимым – минимальная. Снижение уровня эластазы-1 в кале и повышение - амилазы в моче чаще наблюдали при тяжелом течении. Дисбиотические нарушения выявили в 92,3 % случаев. Результаты бактериологического обследования как правило совпадали с данными газожидкостной хроматографии. Алкогольная форма хронического панкреатита отличалась более тяжелым течением. Между степенью тяжести и уровнем эластазы-1 установлена обратная умеренная коррелятивная связь, - амилазы в моче – умеренная прямая. Дисбиотические нарушения более выражены на фоне тяжелого течения.

Ключевые слова: хронический панкреатит, степень тяжести заболевания, экскреторная функция поджелудочной железы, микробиоценоз кишечника

Summary

The aim of the research is the analysis of the excretory function of pancreas and microbiocenosis of a large intestine in patients with alcoholic and biliary chronic pancreatitis in the dependence of severity of the course of the disease. 96 patients were examined during the research work. Traditional clinical laboratory methods were used, and the excretory function and the microbiocenosis of the intestine were studied. According of the M-ANNHEIM mark scale, patients with alcoholic chronic pancreatitis had a moderate and medium severity degree of the disease, patients with biliary chronic pancreatitis had a minimal severity. The decrease of the level of elastase-1 in the feces and the amylase in the urine were in patients with severe course of the disease. The invert moderate correlation was set between the severity degree and the level of elastase-1 and the moderate direct connection was established between the severity degree and the level of the amylase in the urine. Disbiotic disorders were revealed in 92,3 % of patients. The results of bacteriologic research coincided with the data of gas-liquid chromatography test. Disbiotic disorders were more apparent in patients with the severe course of the disease.

Key words: chronic pancreatitis, disease severity degree, pancreatic excretory function, microbiocenosis of the intestine

Введение

Хронический панкреатит относится к числу распространенных патологий. На его долю приходится до 9-10 % от общего числа заболеваний органов пищеварения. Более того, в последние годы прослеживается тен-

денция к росту уровня заболеваемости [1,2, 3]. Отсюда понятен интерес к этой нозологии, что находит отражение в количестве соответствующих публикаций. В тоже время, несмотря на достигнутые успехи в области изучения патогенеза, клиники и лечения данного заболевания

целый ряд аспектов этой сложной проблемы остаётся недостаточно исследованными. В их числе особенности состояния микробиоты толстой кишки, активность экзокринной функции поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом в зависимости от тяжести заболевания. Это очевидно обусловлено тем, что четкие критерии оценки тяжести клинического течения были сформулированы лишь в 2007г [4].

Цель работы – изучить особенности экскреторной функции поджелудочной железы и микробиоценоза толстой кишки у больных первичным и вторичным хроническим панкреатитом в зависимости от степени тяжести заболевания.

Материалы и методы

Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 96 больных хроническим панкреатитом, в том числе 42 проспективно, госпитализированных в связи с обострением заболевания в 2009 – 2010гг. в Пермскую краевую клиническую больницу. Из них 31 человек с алкогольным панкреатитом - 1 группа и 65 – с билиранозависимым - 2 группа. Среди больных 1 группы преобладали мужчины (83%), средний возраст $40,5 \pm 5,4$ лет, во 2 группе преобладали женщины (67,6%), средний возраст – $47,9 \pm 9,0$ лет. Комплексное клиничко-лабораторное обследование включало сбор анамнеза, традиционные клиничко-лабораторные методики, а также изучение экскреторной и инкреторной функций поджелудочной железы. В качестве инструментальных методов использовали УЗИ органов брюшной полости, по показаниям – компьютерную томографию. Для изучения микробиоценоза кишечника проводили классическое бактериологическое обследование в соответствии с протоколом ведения больных с дисбактериозом [5]. На основе этого же положения определяли степень тяжести дисбиотических изменений. В ряде случаев параллельно применяли метод газожидкостной хроматографии, позво-

ляющий определять продукты метаболизма микрофлоры, колонизирующей кишечник [6]. Базируясь на критериях бальной оценки Маннгейма [4], при сборе анамнеза акцентировали внимание на особенностях болевого синдрома, а также на наличие в анамнезе оперативных вмешательств на поджелудочной железе и осложнений со стороны органов гепатобилидуоденальной зоны. О состоянии экскреторной функции судили по уровню эластазы-1 в кале, а также концентрации амилазы в моче и сыворотке крови. Анализировали также результаты копрограмм, как косвенного показателя внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Инкреторную активность оценивали по уровню глюкозы в крови, при его повышении дополнительно определяли гликозилированный гемоглобин. Полученные данные обработаны статистически с использованием компьютерной программы STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

Анализ частоты встречаемости того или иного признака, предусмотренного шкалой бальной оценки степени тяжести показал, что у больных обеих групп практически с одинаковой частотой регистрировали болевой синдром, структурные изменения железы и экскреторную недостаточность (табл.1).

Гораздо реже отмечали такие показатели, как наличие хирургического лечения, осложнений хронического панкреатита и эндокринной недостаточности. При этом у больных выделенных групп выявлены существенные различия между частотой указанных критериев встречаемости и степенью выраженности. У пациентов 1 группы они были достоверно чаще и выше. Как следствие суммарные цифровые значения индекса тяжести у этих больных составили $10,4 \pm 3,9$ против $5,43 \pm 1,96$ % во 2 группе. У первых преобладали умеренная и средняя степени тяжести заболевания (89,2 %), тогда как у 80% пациентов 2 группы отмечали минимальную степень. Та-

Таблица 1. Оценка степени тяжести клинического течения хронического панкреатита в соответствии с критериями с бальной шкалой

Основные критерии тяжести	Процент встречаемости признака и бальная оценка *		Достоверность различий между группами
	1 группа (n=31)	2 группа (n=65)	
Боль	$93,3 \pm 4,7$ %	$98,5 \pm 1,5$ %	$p = 0,297$
	$3,14 \pm 0,9$	$2,98 \pm 0,41$	$p > 0,05$
Хирургическое лечение	$33,3 \pm 8,9$ %	$2,9 \pm 2,0$ %	$p = 0,001$
	$1,33 \pm 1,9$	$0,12 \pm 0,7$	$p < 0,05$
Экзокринная недостаточность **	$93,3 \pm 4,7$ %	$82,4 \pm 4,6$ %	$p = 0,105$
	$1,11 \pm 0,4$	$0,88 \pm 0,5$	$p > 0,05$
Эндокринная недостаточность	$20,0 \pm 7,6$ %	$5,9 \pm 2,9$ %	$p = 0,084$
	$0,74 \pm 1,6$	$0,24 \pm 0,9$	$p > 0,05$
Структурные изменения поджелудочной железы	$93,3 \pm 4,7$ %	$90,0 \pm 3,7$ %	$p = 0,586$
	$2,89 \pm 1,12$	$1,10 \pm 0,73$	$p > 0,05$
Осложнения со стороны внутренних органов	$43,3 \pm 9,4$ %	$2,9 \pm 2,0$ %	$p = 0,001$
	$0,88 \pm 1,0$	$0,06 \pm 0,3$	$p < 0,05$
Индекс тяжести	$10,4 \pm 3,9$	$5,43 \pm 1,96$	$p < 0,05$

Примечание: * - в числителе приведен процент встречаемости показателя, в знаменателе – бальная оценка;

** - наличие недостаточности определяли на основании комплекса признаков.

Таблица 2. Частота встречаемости отклонений показателей от нормативных значений у больных хроническим панкреатитом

Группы больных	Количество больных с измененным уровнем фермента		
	эластаза-1 в кале	амилаза крови	амилаза мочи
1 (n = 18)	34,4 % ± 11,67%*	18,2 % ± 9,35 %	36,4 % ± 11,4 %*
2 (n = 24)	10,5 % ± 5,25%*	21,1 % ± 7,0 %	15,8 % ± 6,25 %

Примечание: * - статистически достоверно - $p < 0,05$

Таблица 3. Частота изменений основных показателей ГЖХ – анализа, характеризующих ферментативную активность микрофлоры кишечника

Группы больных	Частота встречаемости отклонений показателей ГЖХ - анализа от нормативных		
	∑ ЛЖК	∑ Изо Сп	Анаэробный индекс
1 (n = 18)	25,0% ± 16,3%	62,5% ± 18,2%	75,0% ± 16,3% *
2 (n = 24)	57,0% ± 18,7%	64,3% ± 13,3%	35,0% ± 13,2% *

* - разница между группами больных статистически достоверна ($p < 0,05$)

ким образом, алкогольный хронический панкреатит отличался более тяжелым клиническим течением.

Известно, что изменение экзокринной функции поджелудочной железы является важным клиническим признаком хронического панкреатита [7,8]. В качестве её основного показателя принято считать изменение уровня эластазы-1 кале, фермента который по- существу не претерпевает изменений в процессе выделения из организма. Нами изучены уровни эластазы -1 в кале, амилазы в моче и сыворотки крови, а также копроцитологическая картина в процессе проспективных наблюдений у 42 больных хроническим панкреатитом (табл. 2).

Как следует из представленных данных, у больных 1 группы уровень эластазы-1 в кале ниже нормативных значений регистрировали достоверно чаще, чем у пациентов 2 группы - $36,4 \pm 11,27\%$, против $10,5 \pm 5,25\%$. Аналогичные закономерности выявлены в отношении изменения концентрации амилазы в моче. Она была повышена у $36,4 \pm 11,4\%$ больных 1 группы, в сравнении с $15,8 \pm 6,25\%$ пациентов 2 группы.

При анализе копрограмм установлено, что у больных 1 группы чаще обнаруживали патологические изменения – наличие нейтрального жира, зерен крахмала, в большом количестве переваренных мышечных волокон. Таким образом, три из четырех изученных показателя свидетельствовали о более выраженном нарушении экскреторной функции у пациентов с алкогольным хроническим панкреатитом. У больных с более тяжелым течением заболевания (умеренная и средняя степени в соответствии со значениями балльной шкалы), особенно 1 группы чаще наблюдали низкие значения эластазы-1 в кале (коэффициент корреляции, $r = -0,44$, $p = 0,02$) и более высокие значения амилазы в моче ($r = 0,47$, $p = 0,01$). Таким образом, между степенью тяжести заболевания и уровнем эластазы-1 в кале установлены умеренные обратные корреляции, а между концентрацией амилазы мочи и тяжестью заболевания - прямая умеренная связь.

Поскольку при хроническом панкреатите в патологический процесс в той или иной степени вовлекают

ся различные органы пищеварения, то происходят изменения и микрофлоры толстой кишки. В результате бактериологического обследования различные изменения микробиоценоза обнаружены у 92,3 %. Прежде всего, они касались уменьшения количества облигатной, как анаэробной, так и аэробной микрофлоры. Уровень бифидо- и лактобактерий был снижен более чем у половины больных до концентрации 107 – 108 КОЕ/г и 106 – 107 КОЕ/г (соответственно). У 50,2 % больных обнаружили уменьшение количества типичных эшерихий. При этом выявлены лактозонегативные культуры (11,1%) и эшерихии с гемолитическими свойствами (28,5%). Условно-патогенные микроорганизмы в количестве, превышающие нормативные значения, обнаружены у 28,5% больных. В основном это были представители семейства энтеробактерий (цитробактер, клебсиеллы, морганеллы). Для оценки состояния микробиоценоза кишечника параллельно использовали метод газожидкостной хроматографии. В табл. 3 приведены результаты изучения основных показателей, наиболее полно отражающих физиологическую активность практически всего спектра облигатной и факультативной популяций микрофлоры кишечника.

У большинства больных хроническим панкреатитом независимо от этиологии заболевания чаще всего отмечали статистически достоверные изменения общего содержания изоформ монокарбоновых жирных кислот, что свидетельствовало об избыточном росте аэробной как облигатной, так и условно-патогенной микрофлоры. Известно, что анаэробный индекс позволяет судить об инфраструктуре микробиоценоза и степени анаэробноза. У 75,0% больных 1 группы этот показатель превышал нормативные значения, тогда как у пациентов 2 группы подобные изменения регистрировали гораздо реже - лишь у 35,0% обследованных. Следовательно, при хроническом алкогольном панкреатите окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды гораздо чаще смещается в сторону более отрицательных значений, что свидетельствует о дисбалансе анаэробной

и аэробной популяций бактерий за счет увеличения роста и активности последней с угнетением строгих анаэробов. Также выявлено снижение (чаще у пациентов 2 группы) суммарного содержания ЛЖК, которые отражают преимущественно сахаролитическую активность анаэробной микрофлоры, что свидетельствовало о недостаточной ферментативной активности анаэробной популяции микроорганизмов. При сопоставлении использованных методов определения дисбиотических нарушений установлено, что их результаты в значительной степени соответствовали друг другу. При определении коэффициента корреляции между степенью тяжести заболевания и выраженностью дисбиотических изменений у больных алкогольным хроническим панкреатитом установлена прямая слабая связь, цифровые значения $r = 0,27$, $p = 0,05$. У больных 2 группы подобная зависимость не определена.

Выводы

1. На основании бальной оценки степени тяжести обнаружено, что алкогольный хронический панкреатит отличался более тяжелым клиническим течением в сравнении с билиранозависимым. Индекс тяжести у этих больных составил $10,4 \pm 3,9$, против $5,43 \pm 1,96$.

2. Установлена умеренная обратная коррелятивная связь ($r = -0,44$, $p = 0,02$) между тяжестью течения алкогольного хронического панкреатита и показателями уровня эластазы-1 в кале, а также умеренная прямая ($r = 0,47$, $p = 0,01$) в отношении амилазы мочи. У боль-

ных билираным хроническим панкреатитом такая связь не выявлена.

3. Показано, что степень выраженности дисбиотических изменений в определенной мере определяется тяжестью клинического течения заболевания. Чем выше индекс тяжести в соответствии с бальной оценкой, тем более выражены дисбиотические нарушения. Так, у больных алкогольным хроническим панкреатитом коэффициент корреляции r составил $0,27$, $p = 0,05$, что свидетельствует о прямой слабой зависимости. ■

Токарева Е.В. - заочный аспирант кафедры госпитальной терапии №1 ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера» Росздрава, г. Пермь; *Туев А.В.* - д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой госпитальной терапии №1 ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера» Росздрава, г. Пермь; *Хлынова О.В.* - д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера» Росздрава, г. Пермь; *Горовиц Э.С.* - д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой микробиологии и вирусологии ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера» Росздрава, г. Пермь; Автор, ответственный за переписку - *Токарева Елена Васильевна*, 614002 Пермь, ул. Чернышевского 23-91, тел.: 89519272239, e-mail: tokareva-el@mail.ru

Литература:

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. М.: Медицина; 2008.
2. Циммерман Я.С. Актуальные проблемы клинической гастроэнтерологии. П.: Пресстайм; 2008.
3. Banks P. Conwell D. Toskes P. The management of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology & Hepatology* 2010; 2 (6): 1-16.
4. Schneider A., Lühr J.M., Singer M.V. Новая международная классификация хронического панкреатита (2007) М – ANNHEIM. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2010; 8: 3-16.
5. «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». Отраслевой стандарт 91 500.11. 0004. 2003; 1 -70.
6. Ардатская М.Д, Мияушова О.Н. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции. *Гастроэнтерология, приложение к журналу Consilium Medicum* 2006; 2(8): 52 – 6.
7. Dominguez-Munoz J.E. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr.Gastroenterol Rep.* 2007; 9(2): 116-122.
8. Draganov P. Pancreatic function testing: Here to stay for the 21st century/J. Lieb, P. Graganov// *World Journal of Gastroenterology* 2008; 28 (14): 3149 - 58