

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке и воспалительный, интоксикационный синдромы у пациентов с сочетанием хронического панкреатита и хронической обструктивной болезни легких

Н.Е. Моногарова, Т.В. Закомолдина, К.Н. Бородий, Ю.В. Забазнова, А.В. Юрьева

Syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine and inflammatory intoxication syndromes in patients with a combination of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease

N.E. Monogarova, T.V. Zakomoldina, K.N. Borodiy, Yu.V. Zabaznova, A.V. Yuryeva

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», г. Донецк, Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, г. Донецк

Ключевые слова: хронический панкреатит, хроническая обструктивная болезнь легких, синдром избыточного бактериального роста, воспалительный синдром, эндогенная интоксикация

Резюме

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке и воспалительный, интоксикационный синдромы у пациентов с сочетанием хронического панкреатита и хронической обструктивной болезни легких

Н.Е. Моногарова, Т.В. Закомолдина, К.Н. Бородий, Ю.В. Забазнова, А.В. Юрьева

Хронический панкреатит (ХП) — одна из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии, что объясняется высокой частотой встречаемости этого заболевания, сложностью его диагностики и лечения, значительной вероятностью развития осложнений и инвалидизации. При сочетании ХП с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), по данным литературы,

Моногарова Надежда Егоровна — д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. проф. А.Я. Губергрица, Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», г. Донецк, 283099, пр. Ильича, 16. E-mail: Kaf_vnutr_med@mail.ru

Закомолдина Татьяна Владимировна — врач-ординатор пульмонологического отделения Донецкого клинического территориального медицинского объединения, г. Донецк, 283099, пр. Ильича, 14. E-mail: zaktanya1981@icloud.com

Бородий Ксения Николаевна — к. мед. н., доцент кафедры факультетской терапии им. проф. А.Я. Губергрица, Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», г. Донецк, 283099, пр. Ильича, 16. E-mail: ksunka0101@yandex.ru

Забазнова Юлия Владимировна — ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. А.Я. Губергрица, Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», г. Донецк, 283099, пр. Ильича, 16. E-mail: yulia.2019.07.26@gmail.com

Юрьева Алина Викторовна — врач-ординатор гастроэнтерологического отделения Донецкого клинического территориального медицинского объединения, г. Донецк, 283099, пр. Ильича, 14. E-mail: Kaf_vnutr_med@mail.ru

течение обоих заболеваний утяжеляется, т.к. происходит переплетение целого ряда звеньев патогенеза.

Материал и методы. Под наблюдением находились 128 больных ХП в стадии обострения на фоне ХОБЛ в стадии нерезкого обострения. В контрольную группу вошли 30 практически здоровых лиц. Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) диагностировали путем проведения водородного дыхательного теста с лактулозой. Определение уровня средних молекул (СМ) в крови для оценки выраженности метаболической интоксикации осуществляли спектрофотометрическим методом. Уровень интерлейкинов — ИЛ-4 и ИЛ-8 в крови определяли с использованием наборов Cytimmune (США).

Результаты. СИБР был диагностирован у 112 (87,5%) больных: у 68 пациентов с алкогольным ХП и у 44 больных с билиарным ХП. Уровень ИЛ-4 и ИЛ-8 в крови обследованных пациентов был резко повышен — соответственно до $112,3 \pm 2,2$ пг/мл (в 6,90 раза) и до $125,2 \pm 2,6$ пг/мл (5,05 раза) — в обоих случаях по сравнению с нормой $p < 0,05$. Кратность роста концентрации СМ у обследованных больных составляла 7,26 раза по сравнению с данными контрольной группы ($p < 0,05$). Особенно высоким был уровень СМ крови при алкогольном ХП — повышение в 8,12 раз по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Выводы. При выполнении водородного дыхательного теста СИБР диагностирован в 83,0% случаев билиарного ХП и в 90,7% случаев алкогольного ХП на фоне ХОБЛ. У больных с сочетанными заболеваниями существенно повышены уровни нитратов/нитритов, ИЛ-4 и ИЛ-8, а также СМ в крови. Особенно высоким был уровень СМ крови при алкогольном ХП в сочетании с ХОБЛ. Наличие и выраженность СИБР, воспалительного и интоксикационного синдромов следует учитывать при разработке тактики лечения больных с сочетанием ХП и ХОБЛ.

Ключевые слова: хронический панкреатит, хроническая обструктивная болезнь легких, синдром избыточного бактериального роста, воспалительный синдром, эндогенная интоксикация

Abstract

Syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine and inflammatory intoxication syndromes in patients with a combination of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease

N.E. Monogarova, T.V. Zakomoldina, K.N. Borodiy, Yu.V. Zabaznova, A.V. Yuryeva

Chronic pancreatitis (CP) is one of the most pressing problems of modern gastroenterology, which is explained by the high incidence of this disease, the complexity of its diagnosis and treatment, and high risk of complications and disability. When CP is combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), according to the literature, the course of both diseases is aggravated, because a number of pathogenetic links are intertwined.

Materials and methods. We examined 128 patients with CP in the stage of exacerbation in combination with COPD in the stage of mild exacerbation. The control group included 30 apparently healthy individuals. Bacterial overgrowth syndrome (SIBO) was diagnosed by performing a hydrogen breath test with lactulose. Determination of the level of middle molecules (SM) in the blood to assess the severity of metabolic intoxication was carried out by the spectrophotometric method. The level of interleukins — IL-4 and IL-8 in the blood was determined using Cytimmune kits (USA).

Results. SIBO was diagnosed in 112 (87,5%) patients: in 68 patients with alcoholic CP and in 44 patients with biliary CP. The level of IL-4 and IL-8 in the blood of the examined patients was sharply increased — up to $112,3 \pm 2,2$ pg / ml (6,90 times) and up to $125,2 \pm 2,6$ pg / ml, respectively (5,05 times) — in both cases compared with the norm $p < 0,05$. The multiplicity of the growth of the CM concentration in the examined patients was 7,26 times compared with the data of the control group ($p < 0,05$). The level of CM in blood was especially high in alcoholic CP — an increase of 8,12 times compared with the control ($p < 0,05$).

Conclusions. When performing a hydrogen breath test, SIBO was diagnosed in 83.0% of cases of biliary CP and in 90.7% of cases of alcoholic CP associated with COPD. Patients with concomitant diseases have significantly increased levels of nitrates / nitrites, IL-4 and IL-8, as well as CM in the blood. The level of CM blood was especially high in alcoholic CP in combination with COPD. The presence and severity of SIBO, inflammatory and intoxication syndromes should be taken into account when developing treatment tactics for patients with a combination of CP and COPD.

Key words: chronic pancreatitis, chronic obstructive pulmonary disease, bacterial overgrowth syndrome, inflammatory syndrome, endogenous intoxication

Хронический панкреатит (ХП) — длительно протекающее воспалительное заболевание поджелудочной железы, которое проявляется необратимыми морфологическими изменениями, сопровождающимися развитием болевого синдрома и/или стойким снижением функции данного органа [1, 2]. На протяжении последних десятилетий практически во всем мире наблюдается отчетливая тенденция к росту заболеваемости панкреатитом, как острым, так и хроническим: в течение 30 лет частота встречаемости этой патологии увеличилась более чем в 2 раза [2, 3]. На сегодняшний день в Европе распространенность ХП составляет в среднем 25,0-26,4 случая на 100 тыс. населения, в России этот показатель достигает 27,4-50,0 случаев на 100 тыс. населения [2, 3]. Первичная инвалидизация наступает у 15% больных ХП [2, 4, 5]. Средний уровень летальности при ХП — 11,9%; при этом после первичной постановки диагноза частота летального исхода составляет около 20% в течение первых 10 лет болезни и свыше 50% через 20 лет. Согласно статистике, 15-20% пациентов погибают от осложнений, которые возникают во время обострений ХП, другие — вследствие вторичных нарушений процесса пищеварения и инфекционных осложнений [4, 5, 6, 7, 8, 9].

Диагностика и лечение ХП, несмотря на развитие современных медицинских технологий и наличие международных рекомендаций, остаются сложными [10, 11], особенно принимая во внимание фактор коморбидности. Нередко в качестве сопутствующей патологии у пациентов с ХП имеют место хронические заболевания органов дыхания и, в частности, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), которой, согласно данным GOLD 2021, страдают около 384 млн человек во всем мире. При этом нередко официальная статистика во многих странах на порядок ниже реальных показателей, т. к. представляемые сведения основаны, главным образом, на учете именно клинически выраженных стадий ХОБЛ и не учитывают лиц с минимальными проявлениями заболевания, не обращающихся за медицинской помощью. В частности, в Российской Федерации, по данным Министерства здравоохранения и социального развития, распространенность ХОБЛ составляет 1,7% (около 2,4 млн человек), в то время как фактическое число больных может превышать 11 млн человек [12]. Сочетание ХП и ХОБЛ вносит определенные девиации в клиническую картину, что с точки зрения синтропических, интерференционных модификаций и транснологических, трансиндромальных механизмов усугубляет течение данных заболеваний [13, 14].

Цели работы:

Исследовать частоту встречаемости синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) при ХП на фоне ХОБЛ.

Оценить выраженность эндогенной интоксика-

ции при сочетанных заболеваниях.

Изучить цитокиновый профиль крови при комбинации ХП и ХОБЛ.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 128 больных ХП в стадии обострения на фоне ХОБЛ в стадии нерезкого обострения. Обследование и лечение пациентов проводилось в гастроэнтерологическом отделении Донецкого клинического территориального медицинского объединения, которое является клинической базой кафедры факультетской терапии им. проф. А.Я. Губергрица Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького». В соответствии с МКБ 10-го пересмотра, ХП имеет шифр K86.1, ХОБЛ — J41.0.

Среди обследованных нами пациентов преобладали больные с алкогольной этиологией ХП, что является одной из причин, почему количество мужчин, включенных в исследование, составило 72 человека (56,2%), в то время как женщин было лишь 56 человек (43,8%). Действительно, среди пациентов с алкогольной этиологией ХП (75 человек) оказалось 63 мужчины и 12 женщин, что составило соответственно 84,0% и 16,0% от всех случаев наблюдаемого алкогольного ХП. Среди больных с билиарной этиологией панкреатита (53 пациента) было 44 женщины (83,0%) и 9 мужчин (17,0%). Вторая причина, по которой в нашем исследовании преобладают пациенты мужского пола — более высокая распространенность ХОБЛ среди мужчин. Средний возраст больных составил от 36 до 70 лет. Давность ХП — от 5 до 16 лет, ХОБЛ — от 4 до 15 лет.

В контрольную группу вошли 30 практически здоровых лиц, в т. ч. 12 мужчин (40,0%) и 18 женщин (60,0%), возраст которых составил от 30 до 65 лет. Распределение практически здоровых по полу и возрасту соответствовало этому распределению среди больных.

У всех пациентов были подробно проанализированы жалобы, анамнез заболевания и жизни, проведено объективное и лабораторно-инструментальное обследование. Выраженность субъективных признаков и пальпаторной болезненности до и после лечения оценивалась с помощью показателя средней степени тяжести (ССТ) [15, 16]. При этом использовалась полуколичественная шкала, согласно которой: 0 баллов — проявления отсутствуют; 1 балл — проявления минимальные; 2 балла — проявления умеренные; 3 балла — проявления выраженные либо очень выраженные. С учетом данной шкалы производилось вычисление ССТ различных клинических проявлений по формуле: $ССТ = (a + 2b + 3c) / (a + b + c + d)$, где a — количество пациентов с выраженностью симптомов в 1 балл; b — количество пациентов с выраженностью симптомов в 2 балла; c — количество пациентов с выраженностью

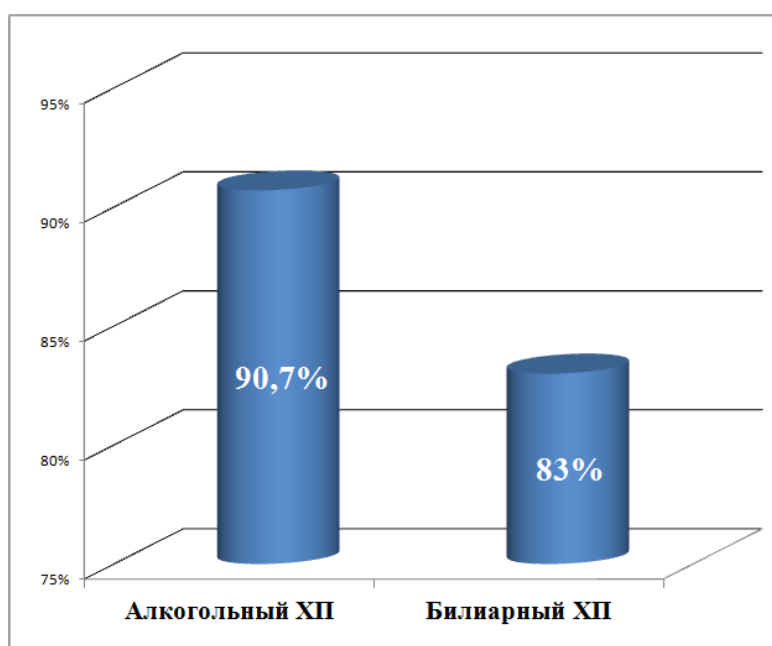


Рис. 1. Частота выявления СИБР по результатам водородного дыхательного теста у больных ХП различной этиологии в сочетании с ХОБЛ

симптомов в 3 балла; d — количество пациентов, у которых симптомы отсутствуют.

Для диагностики СИБР в тонкой кишке применялся водородный дыхательный тест (Микро H₂-анализатор; Микро Медикал Лимитед, Великобритания). Согласно методике, пациенты принимали 10 г лактулозы утром натощак после предварительной обработки полости рта раствором антисептика. Вначале мы получали исходный образец выдыхаемого воздуха, затем осуществлялось количественное измерение водорода в течение 1,5 часов: на 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150 и 180-й минуте [17].

Определение уровня средних молекул (СМ) в крови с целью оценки выраженности метаболической интоксикации [18] осуществляли спектрофотометрическим методом [19]. В контрольной группе уровень СМ составил $0,52 \pm 0,02$ г/л.

Уровень интерлейкинов — ИЛ-4 и ИЛ-8 в крови оценивали с помощью наборов Cytimmune (США). Принцип метода заключается в иммуноферментном анализе, с помощью которого определяли свободные формы ИЛ-4, ИЛ-8. Для связывания человеческих ИЛ-4, ИЛ-8 в образце использовали поликлональные антитела кролика к человеческим ИЛ-4, ИЛ-8. Эти же поликлональные антитела кролика применяли для определения уже связанных ИЛ-4, ИЛ-8. Для визуализации результатов использовали конъюгат — стрептавидин-щелочную фосфатазу, и последующую реакцию с хромогеном. Количество ИЛ-4, ИЛ-8 в образце устанавливали при сравнении со стандартной кривой, отражающей прямую зависимость оптической плотности образца от концентрации цитокина в нем. Т. е., чем выше оптическая плотность, тем больше содержание ИЛ-4, ИЛ-8 в об-

разце. У здоровых показатели ИЛ-4 в крови составили $16,3 \pm 0,7$ пг/мл, а ИЛ-8- $24,8 \pm 1,1$ пг/мл [20].

Статистическая обработка полученных данных выполнялась на компьютере IBM PC Pentium III с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel. Вычислялись средняя величина (M) и ее ошибка (m). Достоверность полученных данных оценивалась с помощью критерия Стьюдента, с учетом которого вероятность (p) составляла не менее чем 95%. Для выявления однородных групп по определенным признакам применяли кластерный анализ. При изучении взаимосвязи между двумя выборками для оценки степени ее силы рассчитывали коэффициенты линейной (r) и нелинейной (η) корреляции [15, 16].

Результаты и обсуждение

С помощью водородного дыхательного теста с лактулозой СИБР был диагностирован у 112 (87,5%) пациентов. Несколько чаще СИБР наблюдался у больных с алкольным ХП — у 68 (90,7%) пациентов, у больных с билиарным ХП он встречался реже — у 44 (83,0%) пациентов (рисунок 1). Это, возможно, связано с наличием алкольного энтерита у части больных, а также с более выраженной внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы при алкольном ХП. Действительно, при сниженных результатах фекального эластазного теста частота СИБР составляла 93,9% (у 62 из 66 больных).

Уровень ИЛ-4 и ИЛ-8 в крови обследованных больных был резко повышен — до $112,3 \pm 2,2$ пг/мл и до $125,2 \pm 2,6$ пг/мл, соответственно (в обоих случаях по сравнению с нормой $p < 0,05$). Т. е. уро-

вень ИЛ-4 у обследованных пациентов повышен в 6,90 раза, а ИЛ-8 — в 5,05 раза. Учитывая, что цитокиновый профиль крови является отражением активности воспаления, изменения их содержания в крови отражают степень активности сочетанных заболеваний. При оценке наличия и выраженности синдрома метаболической интоксикации (СМИ) у обследованных больных мы нашли существенное повышение содержания СМ в крови при сочетанной патологии. СМИ — это патологическое состояние, связанное с накоплением в организме как естественных метаболитов, так и продуктов измененного (патологического) метаболизма, обусловленного нарушением обменных процессов, интенсивным распадом белков, активацией процессов ПОЛ на фоне истощения антиоксидантного потенциала крови, переключением энергетического метаболизма на менее эффективный путь анаэробного гликолиза [18].

Вероятно, рост уровня СМ в крови при сочетанной патологии связан с циркуляцией повышенной концентрации биологически активных веществ, пептидов, продуктов жизнедеятельности кишечных бактерий (мы выявили высокую частоту СИБР — см. выше), а также с увеличением проницаемости кишечной стенки и возможностью транслокации продуктов жизнедеятельности бактерий и самих микроорганизмов [21, 22], «обломков» разрушенных клеток. Нам удалось доказать наличие связи между выраженностью СМИ и феноменом «уклонения» ферментов в кровь. В частности, мы нашли положительную корреляцию между уровнем СМ и активностью панкреатической изоамилазы в крови ($r = + 0,46$). Связь между выраженностью СМИ и степенью «уклонения» других ферментов в кровь был слабее. На тяжесть СМИ влияла также степень внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, что было подтверждено обратной корреляцией между показателями СМ в крови и результатами фекального эластазного теста ($r = - 0,48$). Наличие и выраженность СМИ влияли и на клинические проявления сочетанных заболеваний. Так, имела место корреляционная зависимость между уровнем СМИ в крови и ССТ клинических проявлений интоксикации ($\eta = + 0,55$), ССТ астено-невротического синдрома ($\eta = + 0,39$).

Выводы

При выполнении водородного дыхательного теста СИБР диагностирован в 83,0% случаев билиарного ХП и в 90,7% случаев алкогольного ХП на фоне ХОБЛ.

У больных с сочетанными заболеваниями существенно повышены уровни нитратов/нитритов, ИЛ-4 и ИЛ-8, а также СМ в крови. Особенно высоким был уровень СМ крови при алкогольном ХП в сочетании с ХОБЛ.

Наличие и выраженность СИБР, воспалительного и интоксикационного синдромов следует учиты-

вать при разработке тактики лечения больных с сочетанием ХП и ХОБЛ.

Литература

1. Пивакин В. Т. Горизонты клинической гастроэнтерологии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1993; 1:4-12.
2. Ожлобыстин А. В., Кучерявый Ю. А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (Проект). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013; 23(1):66-87.
3. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С. Заместительная ферментная терапия экзокринной панкреатической недостаточности различными препаратами панкреатина: ретроспективное фармако-экономическое исследование. *Фарматека*. 2010; 10:68-75.
4. Jupp J., Fine D., Johnson C.D. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010; 24(3):219-231.
5. Shimizu K., Shiratori K. [Chronic pancreatitis. 1. Its epidemiology and symptoms]. *Nihon Naika Gakkaï zasshi. The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine*. 2010; 99(1):36-40.
6. DiMaggio M.J., DiMaggio E.P. Chronic pancreatitis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2010; 26(5):490-498.
7. Spanier B.W., Dijkgraaf M.G., Bruno M.J. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2008; 22(1):45-63.
8. Пивакин В. Т., Маев И. В., Ожлобыстин А. В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28(2):72-100. doi:10.22416/1382-4376-2018-28-2-72-100.
9. Пивакин В. Т., Маев И. В., Ожлобыстин А. В. и др. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 4:70-97.
10. Lohr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. et al. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterology Journal*. 2017; 5(2):153-199. doi:10.1177/2050640616684695.
11. Gardner T.B., Adler D.G., Forsmark C.E. et al. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2020; 115 (3):322-339.
12. Постникова А. Б., Костров В. А., Болдина М. В. и др. Распространенность хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре (Нижний Новгород). *Пульмонология*. 2011; 2:5-8. doi:10.18093/0869-0189-2011-0-2-5-8.
13. Железнякова Н. М., Пасешивили Т. М. Хронический панкреатит и хроническая обструктивная болезнь легких: клинические аспекты коморбидности. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016; 6(130):28-32.
14. Христинич Т. Н., Гонцарюк А. А. Патогенетические аспекты коморбидности хронического панкреатита и хронической обструктивной болезни легких. *Гастроэнтерология*. 2019; 53(1):54-61. doi:10.22141/2308-2097.53.1.2019.163459.
15. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel*. Киев: Морион, 2000. 320 с.
16. Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г., Хаменко В. Н. и др. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк: Папакица Е. К., 2006. 214 с.
17. Парфенов А. И. *Энтерология: рук. для врачей*. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ООО «Мед. информ. агентство», 2009. 880 с.
18. Гролашевская А. А. «Средние молекулы» как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме. *Лаб. диагност.* 1997; 1:11-16.
19. Николайчик В. В., Моин В. М., Кирковский В. В. и др. Способ определения средних молекул. *Лаб. дело*. 1991; 10:13-18.
20. Чулкин С. Н., Переяслов А. А. *Интерлейкины*. Львов: Лига-Пресс, 2005. 481 с.
21. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Лукашевич Г. М. и др. Кишечная микробиота и заболевания поджелудочной железы. *Вестник Клуба панкреатологов*. 2019; 4:17-29.
22. Loguericio C. *Gut Microbiota and Gastrointestinal Tract, Liver and Pancreas: from Physiology to Pathology*. Torino: Edizioni Minerva Medica, 2018. 123 p.