

УДК 616.37-002



БАБІНЕЦЬ Л.С., КОЦАБА Ю.Я., ДЕНЕФІЛЬ О.В.  
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

## ЕНТЕРОПАНКРЕАТИЧНИЙ СИНДРОМ І ЙОГО ВПЛИВ НА ТРОФОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

**Резюме.** При дослідженні мікрофлори товстого кишечника у хворих на хронічний панкреатит у 72 % випадків був знайдений дисбіоз різного ступеня вираженості. Було виявлено, що дисбіотичні зміни спричинюють збільшення загального рівня білка крові, м'язової маси плечей та індексу маси тіла. Вони також призведуть до формування й збільшення вторинної імунної недостатності внаслідок підвищення кількості Т- і В-лімфоцитів. Був виявлений вірогідний прогностичний вплив мікрофлори товстого кишечника у хворих із хронічним панкреатитом на формування й прогресування анемії на підставі вірогідної кореляції між рівнями гемоглобіну й еритроцитів крові та кількістю лакто- і біфідобактерій (R у межах 0,3–0,6), а також умовно-патогенних організмів і загальної кількості *E.coli* (R у межах (-0,3) – (-0,6)).

### Вступ

У ролі предиктора формування полінутриєнтної недостатності (ПН) та порушень трофологічного статусу (ТС) при хронічному панкреатиті (ХП), на нашу думку, доцільно розглядати наявність дисбіозу кишечника (ДБК), який виникає при ХП вторинно до зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗСН ПЗ). ДБК у хворих на ХП є проявом ентеропанкреатичного синдрому, що включає в себе також порушення кишкової моторики та випорожнення, метеоризм, мальдигестію та мальабсорбцію, які розвиваються при ЗСН ПЗ [1, 2]. Як відомо, за нормою 95,0 % мікрофлори товстої кишки (МФК) становлять анаероби: біфідобактерії й бактероїди — основна флора. Аероби представлені кишковою паличкою, лактобактеріями, ентерококами — це супутня флора. Рідше в незначній кількості виявляють стафілококи, стрептококи, клебсієли, протей, клостридії, дріжджові гриби, що є залишковою флорою [3, 4]. Коли рівновага в стані мікроорганізмів (еубіоз) порушується, формується дисбіоз. ДБК — це кількісна (зниження вмісту корисної й підвищення патогенної мікрофлори) та якісна (зміна біологічних

властивостей МФК, ослаблення корисних функцій і посилення токсичності, вірулентності) зміна МФК. Провідна роль у формуванні ДБК належить порушенню популяційного рівня біфідо-, лакто- й еубактерій [3, 5]. Збільшення умовно патогенних мікроорганізмів (УПМ) у товстій кишці викликає порушення всмоктування вуглеводів, жирних кислот, амінокислот, азоту, вітамінів. УПМ конкурують з мікроорганізмами корисної флори за участь у ферментації й засвоєнні харчових речовин їжі. Продукти метаболізму (індол, скатол, сірководень та ін.) і токсини, які продукуються УПМ, знижують детоксикаційну здатність печінки, посилюють інтоксикацію, пригнічують регенерацію слизових, сприяють утворенню пухлин, пригнічують перистальтику й обумовлюють розвиток диспептичного синдрому [6, 7]. Таким чином, проявами ДБК при ХП є: порушення процесів травлення, зниження детоксикаційних можливостей ШКТ, ризик виникнення інфекційних

© Бабінець Л.С., Коцаба Ю.Я., Денефіль О.В., 2013  
© «Гастроентерологія», 2013  
© Заславський О.Ю., 2013

ускладнень, сенсibilізація (алергічні реакції), онкогенна активність (виникнення й розвиток пухлин) [8, 7]. Є повідомлення про вплив супутнього ДБК на клінічний перебіг різних соматичних нозологій, формування під його впливом анемічного синдрому, остеомалачії та остеопорозу, астенізації ЦНС та імунodefіциту [8]. Однак літературних джерел стосовно впливу ДБК у хворих із ХП на формування і прояви ПН недостатньо. Вищенаведене мотивувало проаналізувати стан мікробіоценозу товстої кишки (МБК) та його вплив на виникнення і глибину ПН і порушення ТС.

Мета дослідження — на основі аналізу даних бактеріологічного дослідження копрокультури хворих із хронічним панкреатитом встановити вплив стану мікробіоценозу кишечника на параметри трофологічного статусу.

### Матеріали та методи досліджень

Об'єктом дослідження МБК були 36 хворих на ХП із наявним ентеропанкреатичним синдромом після 10–14 днів лікування в гастроентерологічному або поліклінічному відділенні. Вік хворих становив від 17 до 67 років, чоловіків було 19, жінок — 17. Діагноз ХП верифікували згідно із загальноприйнятими в клініці критеріями [8]. Всім обстеженим проводили дослідження копрокультури на ДБК за методикою Р.В. Епштейн-Литвак і Ф.Л. Вільшанської (1977). Ступінь тяжкості ДБК встановлювали згідно із загальноприйнятою класифікацією (Г.І. Кузнецова, 1975; І.Б. Куваєва, К.С. Ладі, 1991) [5]. До контрольної групи увійшли 20 здорових осіб. ТС і ПН оцінювали за допомогою антропометричних і лабораторних показників. Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою (1):

$$ІМТ = М/Р^2, \quad (1)$$

де М — маса тіла, кг; Р — ріст, м. За норму вважали ІМТ від 18,5 до 24,9 [1, 8].

Білковий статус організму оцінювали за станом соматичного та вісцерального пулів білка. Про соматичний пул робили висновок за окружністю м'язів плеча (ОМП), що визначали за формулою (2):

$$ОМП = ОП - 0,314 \times ШЖСТ, \quad (2)$$

де ОМП — окружність м'язів плеча, см; ОП — окружність плеча, см; ШЖСТ — шкірно-жирова складка над трицепсом, мм. За норму вважали ОМП не менше 23 см у чоловіків і 21 см у жінок.

Про вісцеральний пул білків робили висновок за рівнем загального білка сироватки крові, а також визначали кількість загальної популяції Т-лімфоцитів — CD3, зрілих В-лімфоцитів — CD72 [8]. Популяції лімфоцитів визначали за реакцією непрямой імунofлюоресценції, використовуючи панелі моноклональних антитіл до лейкоцитарних антигенів. Анемічний синдром оцінювали за кількістю еритроцитів у крові, гемоглобіну, вмістом заліза в сироватці крові (ЗС), визначеними за загальноприйнятими методиками.

### Результати та їх обговорення

За отриманими даними можна стверджувати, що в копрокультурі хворих на ХП спостерігалось вірогідне зниження росту цукролітичної флори — бифідо- й лактобактерій, вірогідне підвищення росту *E.coli* за рахунок збільшення форм її зі зміненими ферментативними властивостями, в тому числі лактозонегативних, та інших УПМ (ентеро- й цитробактеру та ін.), патогенної флори (золотистого стафілококу, дріжджових грибів, гемолітичних мікроорганізмів).

Серед 36 обстежених хворих на ХП 10 пацієнтів (27,78 %) не мали ДБК, у 17 хворих на ХП (47,22 %) виявлено ДБК I ступеня згідно із загальноприйнятою класифікацією (Г.І. Кузнецова, 1975; І.Б. Куваєва, К.С. Ладі, 1991), у 7 хворих (19,44 %) — ДБК II ступеня, в 2 — ДБК III ступеня (5,56 %) (рис. 1). Пацієнти з ДБК II і III ступенів були об'єднані в одну групу у зв'язку з невеликою їх кількістю).

Необхідно зазначити, що в усіх виділених групах хворих на ХП спостерігалось вірогідне стосовно загальноприйнятих нормативів зниження росту цукролітичної анаеробної флори — бифідо- й лактобактерій, вірогідне підвищення росту *E.coli* та інших УПМ (ентеро- й цитробактеру, бактероїдів, протею та ін.). Особливо необхідно зазначити наявність тенденції до збільшення форм *E.coli* зі зміненими ферментативними властивостями, в тому числі лактозонегативних форм *E.coli* (в групах хворих на ХП із ДБК рівень цього показника перевищував нормативно допустимий — 106).

Встановлено, що для всього досліджуваного на предмет стану МБК контингенту хворих із ХП були притаманними не такі часті і значні зміни, пов'язані з патогенною МФК, як значимі порушення сапрофітної та умовно-патогенної МФК. Відбувалось стрімке зниження вмісту притаманних для здорового організму анаеробних бифідо- і лактобактерій, в той час як прогресивно збільшувалась кількість *E.coli*, яка при перевищенні порогу в 108 КУО/г набуває патогенних властивостей (таким був цей показник у групі з ДБК II–III ст.). Особливо небезпечним є виявлене вірогідне збільшення форм *E.coli* зі зміненими ферментативними властивостями, які не спроможні забезпечити гомеостаз кишечника хворих на ХП. Також відбувалось наростання вмісту УПМ, який у групах хворих із супутнім

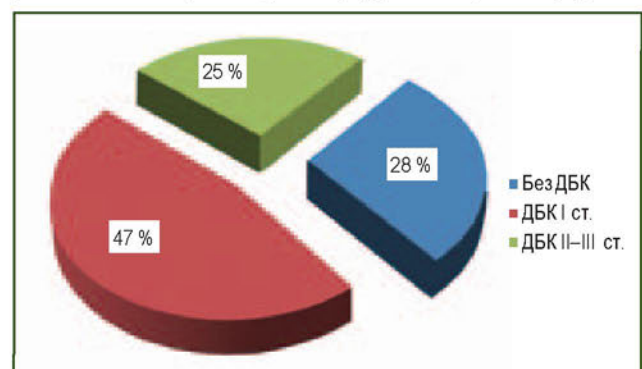
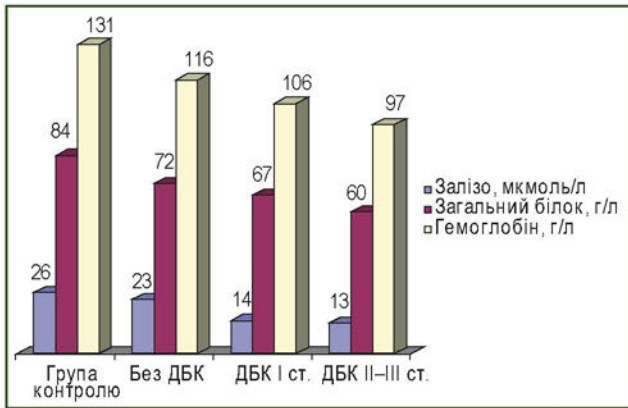


Рисунок 1 — Розподіл хворих за ступенем дисбіозу товстої кишки при хронічному панкреатиті



**Рисунок 2 — Рівень анемічних показників залежно від ступеня дисбіозу товстої кишки у хворих на хронічний панкреатит**

ДБК вірогідно перевищував нормативні показники, стаючи етіотропним патогенним фактором для формування супутніх ентероколітів. Всі вищезазначені факти є підставою для прогнозування формування і поглиблення ПН при ХП.

У табл. 1 наведені показники ТС хворих на ХП у групах порівняння за станом МБК. Констатовано зниження рівня загального білка сироватки крові в групах хворих на ХП у міру прогресування ДБК. У групі супутнього ДБК II–III ст. показник загального білка знижувався до рівня гіпопротеїнемії, що свідчило про вірогідне збіднення вісцерального пулу білка при ХП за поглиблення ДБК. Аналогічний висновок було

зроблено стосовно соматичного пулу білка (скелетна мускулатура) за зменшенням антропометричного параметра ОМП у міру прогресування дисбіотичних змін кишечника в пацієнтів із ХП. За зниженням ІМТ у групах хворих на ХП з різним станом ДБК, що досяг рівня, нижчого від нормативного, — 18,5 у групі з ДБК II–III ст., можна зробити висновок щодо залежності як білкового, так і ліпідного статусу хворих на ХП від супутніх порушень МФК.

Про вираженість ПН при ХП можна судити за станом показників анемії. За параметрами еритроцитів і гемоглобіну крові в обох групах із ДБК було виявлено вірогідне їх зниження, яке було більш глибоким у групі з ДБК II–III ст. і досягло рівня анемії середнього ступеня тяжкості. Про залізодефіцит вірогідно можна було стверджувати лише в групі ДБК II–III ст., хоча тенденція зниження рівня заліза сироватки крові в межах норми відбувалась у міру поглиблення дисбіотичних змін. Констатування анемічного синдрому при ХП, особливо значимого при супутньому ДБК, стало яскравим проявом наявності ПН, пов'язаної з недостатністю таких нутрієнтів, як білок і залізо (рис. 2).

Про формування і поглиблення ПН під час прогресування порушень МБК при ХП свідчить прогресування імунodefіциту (ІД) за показниками Т- і В-лімфоцитів у всіх групах хворих на ХП із різним ступенем порушень МБК у міру їх посилення. У групі ХП без ДБК ми констатували наявність Т-лімфоцитопенії I ст., а в групах із ДБК — Т-лімфоцитопенію II ст. Вияв-

**Таблиця 1 — Показники ТС хворих на ХП у групах порівняння за станом МБК**

Показник ТС	Групи порівняння			
	Група контролю (n = 20)	Хворі на ХП без ДБК (n = 10)	Хворі на ХП із ДБК I ст. (n = 17)	Хворі на ХП із ДБК II ст. (n = 9)
Загальний білок, г/л	84,33 ± 2,58	71,75 ± 1,58*	67,07 ± 1,49* p <sub>1</sub> < 0,05	59,74 ± 0,85* p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,001
ОМП, см	32,78 ± 1,61	18,32 ± 1,72*	18,16 ± 1,15*	14,69 ± 0,55* p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,001
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,98 ± 1,71	22,09 ± 0,71*	19,32 ± 0,48* p <sub>1</sub> < 0,001	17,38 ± 0,77* p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,001
Залізо, мкмоль/л	26,45 ± 1,21	22,76 ± 0,95*	14,02 ± 0,63* p <sub>1</sub> < 0,001	13,62 ± 0,73* p < 0,5 p <sub>1</sub> < 0,001
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	4,22 ± 0,41	3,23 ± 0,07*	3,06 ± 0,06* p <sub>1</sub> < 0,05	2,70 ± 0,11* p < 0,01 p <sub>1</sub> < 0,001
Гемоглобін, г/л	131,25 ± 2,81	116,25 ± 3,39*	106,24 ± 3,20* p <sub>1</sub> < 0,001	97,38 ± 2,65* p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,001
CD3, %	65,21 ± 2,80	46,14 ± 1,53*	40,60 ± 0,95* p <sub>1</sub> < 0,001	36,00 ± 3,04* p < 0,2 p <sub>1</sub> < 0,001
CD72, %	10,99 ± 1,04	9,86 ± 0,34	9,60 ± 0,72 p <sub>1</sub> < 0,5	8,00 ± 0,33* p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,001

**Примітки:** p — вірогідність різниць стосовно хворих на ХП із ДБК I ст.; p<sub>1</sub> — вірогідність різниць стосовно хворих на ХП без ДБК; \* — вірогідність різниць стосовно групи контролю (p < 0,05).

лено зниження вмісту В-лімфоцитів при прогресуванні порушень МБК у хворих на ХП. Наявність ІД можна пояснити не тільки зниженням вісцерального пулу білків при ХП, а й порушенням засвоєння багатьох вітамінів та мікроелементів, які, за даними літератури, є значимими для формування та нормальної діяльності імунної системи, зокрема вітамінів Е, А, D<sub>3</sub>, цинку, селену, магнію та ін. [1].

Наступним етапом дослідження було виявлення можливих кореляційно-регресійних взаємозв'язків між параметрами ТС і виділеними для аналізу показниками МБК при ХП. Отримані дані наведені в таблиці 2. Аналіз коефіцієнтів кореляції між параметрами МБК і показниками загального білка, ОМП та ІМТ вірогідно засвідчив наявність помірних прямих кореляційних (крім такого між рівнем загального білка і вмістом біфідобактерій) зв'язків між показниками вмісту анаеробних цукролітичних бактерій і рівнями загального білка та вищеназваними антропометричними параметрами хворих на ХП, а також помірних обернених — із показниками вмісту кишкової палички та УПМ. Це підтверджує зроблений вище висновок стосовно предикторного впливу змін МБК на формування білкової недостатності і порушення ТС. Збіднення МФК хворих із ХП на біфідо- та лактобактерії вірогідно призводило до зниження рівня загального білка сироватки крові, а також зменшення показників ОМП та ІМТ. Наростання вмісту УПМ та загальної кількості *E.coli* призводило до вірогідного зниження вищеназваних показників ТС хворих на ХП.

Коефіцієнти кореляції між досліджуваними параметрами анемії та МБК знаходились на рівні помірних прямих зв'язків із показниками вмісту лакто- і біфідобактерій та обернених — із такими щодо УПМ та загальної кількості *E.coli* (крім коефіцієнтів кореляції між вмістом заліза сироватки крові та біфідо-, лактобактерій і *E.coli*, які були статистично невірогідними). Це підтвердило зроблений вище висновок стосовно вірогідної прогностичної ролі стану МБК хворих із ХП на формування і прогресування анемії як прояву ПН.

Встановлено наявність вірогідних, в основному помірних, взаємозв'язків між показниками МБК і рівнями Т- і В-лімфоцитів крові пацієнтів із ХП (коефіцієнти кореляції між CD3 і вмістом лактобактерій, а також між CD72 і вмістом УПМ були значними). Це дозволило вірогідно стверджувати, що пригнічення росту лакто- і біфідобактерій у товстій кишці хворих на ХП, а також збільшення загальної кількості кишкової палички, і особливо УПМ, призводило до формування і поглиблення вторинного імунодефіциту за рівнями вмісту Т- і В-лімфоцитів.

### ВИСНОВКИ

1. Ентеропанкреатичний синдром характеризується змінами МФК хворих на ХП, а саме вірогідне зниження росту цукролітичної флори — біфідо- й лактобактерій, вірогідне підвищення росту *E.coli* внаслідок збільшення її форм зі зміненими ферментативними властивостями, в тому числі лактозонегативних, та інших УПМ (ентеро- й цитробактеру тощо), патогенної флори (золотистого стафілококу, дріжджоподібних грибів, гемолітичних мікроорганізмів).

**Таблиця 2 — Матриця кореляційних зв'язків між показниками МБК і параметрами ТС у хворих на ХП**

Пари в регресійному аналізі	Біфідобактерії	Лактобактерії	<i>E.coli</i>	УПМ
Загальний білок, г/л	0,240 p < 0,1 n = 27	0,318 p < 0,05 n = 27	-0,457 p < 0,02 n = 27	-0,518 p < 0,001 n = 27
ОМП, см	0,327 p < 0,05 n = 27	0,319 p < 0,05 n = 27	-0,399 p < 0,05 n = 27	-0,508 p < 0,01 n = 27
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,301 p < 0,1 n = 27	0,302 p < 0,1 n = 27	-0,384 p < 0,05 n = 50	-0,502 p < 0,01 n = 27
Залізо, мкмоль/л	0,295 p < 0,1 n = 20	0,299 p < 0,1 n = 20	-0,224 p < 0,2 n = 20	-0,445 p < 0,05 n = 20
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	0,300 p < 0,2 n = 20	0,372 p < 0,1 n = 20	-0,462 p < 0,05 n = 20	-0,600 p < 0,001 n = 20
Гемоглобін, г/л	0,421 p < 0,05 n = 20	0,469 p < 0,05 n = 20	-0,368 p < 0,05 n = 20	-0,624 p < 0,001 n = 20
CD3, %	0,444 p < 0,05 n = 20	0,648 p < 0,001 n = 20	-0,475 p < 0,02 n = 20	-0,502 p < 0,02 n = 20
CD72, %	0,298 p < 0,2 n = 20	0,529 p < 0,01 n = 20	-0,455 p < 0,02 n = 20	-0,705 p < 0,001 n = 20

**Примітки:** n — кількість пар у кореляційно-регресійному аналізі;  
p — ступінь вірогідності кореляційної залежності.

2. Серед обстежених хворих на ХП у 47,22 % виявлено ДБК I ст., у 19,44 % — ДБК II ст., у 5,56 % — ДБК III ст., 27,78 % пацієнтів не мали ДБК.

3. Доведено, що збіднення МФК хворих із ХП на біфідо- та лактобактерії вірогідно призводило до зниження рівня загального білка сироватки крові, а також зменшення показників ОМП та ІМТ, а зростання вмісту УПМ та загальної кількості *E.coli* викликало вірогідне зниження вищезазначених показників ТС хворих на ХП.

4. Констатовано наявність вірогідної прогностичної ролі стану МБК хворих із ХП на формування і прогресування анемії на основі вірогідних кореляцій між рівнями гемоглобіну і еритроцитів крові та вмістом лакто- і біфідобактерій (R у межах 0,3–0,6) та УПМ і загальної кількості *E.coli* (R у межах (–0,3) – (–0,6)).

5. Доведено, що пригнічення росту лакто- і біфідобактерій у товстій кишці хворих на ХП, а також збільшення загальної кількості *E.coli*, й особливо УПМ, призводило до формування і поглиблення вторинного імунodefіциту за рівнями вмісту Т- і В-лімфоцитів.

### Перспективи подальших досліджень

Вважаємо за доцільне розробку та наукове обґрунтування програм корекції ентеропанкреатичного синдрому при хронічному панкреатиті.

### Список літератури

1. Буклис Э.Р. Трофологическая недостаточность при болезнях органов пищеварения / Э.Р. Буклис // *Клин.*

*перспективы гастроэнтер., гепатол.* — 2004. — № 2. — С. 10–15.

2. Дука Р.В. Стан травлення у хворих з ускладненими формами хронічного панкреатиту / Р.В. Дука // *Медицинские перспективы.* — 2004. — № 1. — С. 57–60.

3. Бабінець Л.С. Дисбактеріоз кишечника як предиктор ускладнення клінічного перебігу хронічного панкреатиту / Л.С. Бабінець, Д.В. Гаврилюк // *Український мед. альманах.* — № 5. — 2005. — С. 11–13.

4. Бабінець Л.С. Предикторна роль дисбіозу товстої кишки у формуванні недостатності тіаміну та піридоксину при хронічному панкреатиті / Л.С. Бабінець, Ю.В. Коваль, Ю.Я. Коцаба // *Вісник наукових досліджень.* — 2011. — № 4. — С. 40.

5. Бабінець Л.С. Роль мікробіоценозу кишечника в формуванні полінутрієвності та трофологічної недостатності у хворих на хронічний панкреатит / Л.С. Бабінець // *Вісник наук. докл.* — 2006. — № 1. — С. 12–14.

6. Циммерман Я.С. Хронический панкреатит: современные проблемы. Ч 1. Дефиниция, распространенность, вопросы этиологии и патогенеза / Я.С. Циммерман // *Клин. медицина.* — 2007. — Т. 85, № 1. — С. 16–20.

7. Beger H.G. Diseases of the Pancreas / H.G. Beger, S. Matsuno, J.L. Cameron // *Springer-Verlag Berlin Heidelberg;* 2008. — P. 905.

8. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / За ред. Ю.М. Мостового. — 14-те вид., доп. і перероб. — Вінниця, 2012. — 576 с.

Отримано 01.10.13 □

Бабінець Л.С., Коцаба Ю.Я., Денефіль О.В.  
ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины»

Babinets L.S., Kotsaba Yu.Ya., Denefil O.V.  
Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky, Ternopil, Ukraine

### ЭНТЕРОПАНКРЕАТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ТРОФОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

**Резюме.** При исследовании микрофлоры толстого кишечника у больных хроническим панкреатитом в 72 % случаев был обнаружен дисбиоз разной степени выраженности. Было выявлено, что дисбиотические изменения становятся причиной увеличения общего уровня белка крови, мышечной массы плеч и индекса массы тела. Они также приводят к формированию и усугублению вторичной иммунной недостаточности за счет повышения количества Т- и В-лимфоцитов. Выявлено достоверное прогностическое влияние микрофлоры толстого кишечника у больных хроническим панкреатитом на формирование и прогрессирование анемии на основании достоверной корреляции между уровнями гемоглобина и эритроцитов крови и количеством лакто- и бифидобактерий (R в пределах 0,3–0,6), а также условно-патогенных организмов и общего количества *E.coli* (R в пределах (–0,3) – (–0,6)).

### ENTEROPANCREATIC SYNDROME AND ITS INFLUENCES ON TROPHIC DISTURBANCES IN PRESENCE OF CHRONIC PANCREATITIS

**Summary.** During the research of the large intestine microflora in patients with chronic pancreatitis the dysbiosis of different levels was revealed in 72 % of patients. It was revealed that dysbiotic changes causes the increasing of general level of blood protein, the increasing of shoulder muscles mass and body mass index. It also leads to the formation and aggravation of secondary immune insufficiency due to levels of T- and B-lymphocytes. It was determined the significant prognostic influence of the large intestine microflora in patients with chronic pancreatitis on formation and progression of anemia on the base of significant correlation between levels of haemoglobin and erythrocytes in the blood and quantity of lacto- and bifidobacteria (R within 0,3–0,6) and opportunistic pathogens and general quantity of *E.coli* (R within (–0,3) – (–0,6)).