

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ: МИКРОБНО-ТКАНЕВОЙ КОМПЛЕКС КИШЕЧНИКА И СИСТЕМНАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ

Гриневич В.Б., Сас Е.И., Денисов Н.Л., Ефимов О.И.

ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Гриневич Владимир Борисович

Тел.: 8 (812) 271 2165

E-mail: nach-med@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В последние годы в Российской Федерации наряду с неуклонным ростом заболеваемости хроническим панкреатитом отмечается значительное увеличение доли больных с низкой чувствительностью к проводимой консервативной терапии (более 20% госпитализированных), а также увеличение частоты возникновения осложнений, требующих хирургического лечения. Зачастую это обусловлено неэффективностью традиционных схем лечения хронического панкреатита в отношении нивелирования воспалительных процессов в поджелудочной железе и недооценкой роли дисбиотических нарушений и системной воспалительной реакции в патогенезе данного заболевания. Исследования последних лет свидетельствуют, что выраженность и характер воспалительного процесса в поджелудочной железе напрямую зависит от баланса про- и противовоспалительных цитокинов, нарушение соотношения которых в рамках хронического системного воспаления связано с повышением концентрации патогенных и условно патогенных микроорганизмов в содержимом кишечника на фоне повышенной его проницаемости.

Выполнена оценка клинической эффективности комплексной схемы лечения хронического панкреатита (секретолитическая, спазмолитическая, полиферментная заместительная и пребиотическая терапия) и ее влияния на выраженность хронического системного воспаления. Установлено, что эффективность современной комбинированной терапевтической стратегии во многом основана на нивелировании хронического системного воспаления, а пребиотические средства существенно потенцируют восстановление микробно-тканевого комплекса кишечника и уменьшение выраженности системной воспалительной реакции.

Ключевые слова: хронический панкреатит; микробно-тканевой комплекс кишечника; дисбиоз; хроническое системное воспаление; цитокиновый статус; пребиотическая терапия.

SUMMARY

Today in Russian Federation, we observe significant growth of the chronic pancreatitis incidence with the depression of its therapy efficiency (more than 20% of the patients) and complications rate growth. In many respects given tendency is associated with the inefficiency of traditional medications combination in the context of inflammation process reduction, gut dysbiosis correction and chronic inflammation reaction depression. Present-day studies indicates, that the grade and character of inflammation in the pancreas depends on the pro- and anti-inflammatory cytokines balance, which is associated with the elevation of the pathogenic microbiota concentration and permeability of the gut.

We estimate clinical efficacy of complex treatment regimen (PPI, spasmolytic, multienzyme and prebiotic therapy) in the patients with chronic pancreatitis and its effect on chronic system inflammation. We established that efficacy of modern complex treatment regimen depends on its influence on chronic system inflammation and that prebiotics addition potentiates correction of dysbiotic changes in the gut microbial-tissular complex and reduces grade of system inflammation.

Keywords: chronic pancreatitis; gut microbial-tissular complex; dysbiosis; chronic system inflammation; cytokines status; prebiotic therapy.



Изменения окружающей среды, технологий пищевой промышленности, стиля жизни и пищевого поведения являются причиной неуклонного роста заболеваемости хроническим панкреатитом (ХП) в Российской Федерации [1]. Так, в Санкт-Петербурге только в период с 2005 по 2010 год число впервые зарегистрированных случаев ХП у взрослого населения увеличилось в 1,5 раза [2].

ХП неизбежно приводит к прогрессирующей функциональной недостаточности поджелудочной железы, снижению качества жизни, изменению социального статуса и инвалидизации большого числа больных молодого и среднего возраста. Все четче проступает связь между ХП и раком поджелудочной железы [3; 4]. Ранняя диагностика заболевания по-прежнему затруднена, в особенности легких и скрытых форм ХП, при которых иммунологические, метаболические и патоморфологические нарушения в ткани железы компенсированы, клинические синдромы заболевания стерты или практически не проявляются, а результаты лечения не всегда эффективны [5].

В настоящее время активную дискуссию вызывает патогенез ХП. По мнению ряда отечественных и зарубежных авторов, в основе хронизации воспалительного процесса в поджелудочной железе лежит дисбаланс между активностью про- и противовоспалительных цитокинов, отражающий наличие длительно существующего хронического системного воспаления (ХСВ) [6–8]. Известно, что цитокины образуют в организме универсальную биологическую коммуникационную систему, инициирующую и регулирующую воспалительные, иммунные, пролиферативные процессы, а также формирование фиброза. У больных ХП даже в период ремиссии отмечается многократное повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α), потенцирующее некроз и апоптоз панкреатоцитов. Длительная цитокиновая агрессия сопровождается увеличением генерализованной сосудистой проницаемости, миграцией лейкоцитов, развитием функциональной недостаточности и повреждением панкреатоцитов [9].

Нарушения иммунного и цитокинового статуса пациента во многом определяют течение и исход заболевания, интенсивность репаративных процессов, сроки наступления и длительность ремиссии. Однако остаются не до конца изученными первопричины развития ХСВ, а также иммунологические механизмы цитокиновых взаимодействий у больных ХП. Предпринимаемые попытки избирательной блокады отдельных специфических провоспалительных цитокинов у больных с ХП не сопровождаются улучшением исхода заболевания. Таким образом, требуется разработка и внедрение комплексных терапевтических стратегий с широким антицитокиновым спектром [10].

В связи с этим особый интерес представляют данные различных авторов о широкой

распространенности дисбиотических нарушений у больных ХП. В частности, у 65–100% больных ХП диагностируется дисбиоз кишечника и/или синдром избыточного бактериального роста [11]. С другой стороны, все больше исследований свидетельствуют о том, что формирование, персистенция и выраженность ХСВ во многом определяются имеющимися дисбиотическими нарушениями кишечной микрофлоры [12; 13]. При этом установлена прямая связь между уменьшением количества патогенных и условно патогенных бактерий в толстой кишке и снижением концентраций бактериального липополисахарида и провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β) в плазме крови [14].

Наиболее перспективным подходом к изучению иммуномодулирующей функции кишечной микрофлоры является ее рассмотрение в составе единой системы — микробно-тканевого комплекса кишечника (МТКК). МТКК объединяет кишечную микрофлору, пищевые волокна, слизь, гликокаликс, эпителий, клеточные элементы и компоненты межклеточного матрикса стромы слизистой оболочки кишечника с питающими ее сосудами, лимфоидными фолликулами, клетками APUD-системы и окончаниями сплетений энтеральной нервной системы [15].

Коррекция состояния МТКК во всех случаях должна базироваться на следующих основных принципах: во-первых, гармонизации эмоционально-волевой сферы, во-вторых, нивелировании моторно-эвакуаторных и секреторных нарушений желудочно-кишечного тракта в целом и, в-третьих, собственно коррекции дисбиотических нарушений [16]. Реализация указанных терапевтических стратегий сопровождается оптимизацией качественного и количественного состава кишечной микрофлоры и восстановлением ее модулирующего влияния на продукцию цитокинов.

Целью данного исследования стала оценка клинической эффективности и изучение влияния комплексной схемы лечения ХП (секретолитическая, спазмолитическая, полиферментная заместительная и пребиотическая терапия) на выраженность хронического системного воспаления.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 60 пациентов с хроническим панкреатитом, 38 мужчин и 22 женщины, средний возраст $38,8 \pm 6,4$ года. Выборка больных формировалась в результате их целенаправленного отбора и наблюдения. Все пациенты проходили стационарное обследование и лечение во 2-й клинике терапии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

В исследование не включались пациенты при наличии у них тяжелой сопутствующей патологии органов пищеварения и/или эпизода антибиотикотерапии за последние 3 месяца.

Комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование включало оценку жалоб (балльная оценка по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)), анамнеза болезни и жизни, характера сопутствующей патологии, данных объективного обследования, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Лабораторные исследования выполнялись по общепринятым методикам и включали общеклинический анализ крови и мочи, контроль биохимических показателей сывотки крови (глюкоза натощак, общий холестерин, триглицериды, АСТ, АЛТ, общий билирубин, ЩФ, ГГТП). Исследование иммунологических показателей крови (С-реактивный белок и цитокиновый профиль: ФНО- α и ИЛ-1 β) выполнялось методом иммуноферментного анализа. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости осуществлялось при помощи ультразвукового аппарата *Acuson Sequoia 512*, оснащенного линейным датчиком с частотой 7,0 МГц. Исследование качественного и количественного состава кишечного микробиоценоза проводили путем бактериологического анализа микрофлоры содержимого толстой кишки с применением анаэробной техники и специальных питательных сред.

Результаты проведенных в течение последних лет многоцентровых исследований позволяют представить комплексный вариант терапии ХП, основанный на комбинировании стандартной схемы (секретолитические, спазмолитические и полиферментные препараты) и препаратов с пребиотическим действием. Соответственно в данном исследовании пациенты с ХП были распределены в две терапевтические группы. Стандартная схема лечения пациентов первой терапевтической группы, всего 40 человек (25 мужчин и 15 женщин), средний возраст $38,6 \pm 5,2$ года, предполагала прием секретолитика (эзомепразол 20 мг два раза в сутки), спазмолитика (мебеверина гидрохлорид 200 мг два раза в сутки), полиферментного препарата (панкреатин 300 мг (липаза 25000 ЕД ЕФ) три раза в день). Пациенты второй терапевтической подгруппы, всего 20 человек (13 мужчин и 7 женщин),

средний возраст $36,3 \pm 5,6$ года, помимо стандартной схемы лечения получали обладающее пребиотическим эффектом средство (пребиотический комплекс, включающий экстрадированные пищевые волокна, а также биомассу продуктов жизнедеятельности и цитоскелеты инактивированной дрожжевой культуры *Saccharomyces cerevisiae*) по 6 г три раза в день. Продолжительность терапии в обеих группах составила 21 сутки. Распределение больных на группы проводилось с соблюдением правила релевантности переменных, что обеспечивало сопоставимость наблюдаемых случаев по полу, возрасту, тяжести основного заболевания, сопутствующей патологии и другим характеристикам.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходно в клинической картине больных ХП превалировал болевой абдоминальный синдром (средний балл — 3,05 по ВАШ), среди диспепсических проявлений доминировали вздутие живота, послабление и учащение стула (средний балл по ВАШ — 2,3; 3,8 и 3,01 соответственно). Выраженность таких симптомов, как чувство горечи во рту, тошнота, была незначительной (средние баллы по ВАШ — 1,27 и 0,69 соответственно).

На фоне проводимой терапии в обеих терапевтических группах отмечалась статистически значимая положительная динамика по основным клиническим проявлениям ХП, в частности болевому абдоминальному и диспепсическому синдромам. Регрессия болевого абдоминального синдрома в обеих терапевтических группах наступала уже к 3–4-м суткам терапии, а полное и стойкое купирование — на 6–8-е сутки лечения. Диспепсические жалобы нивелировались на 6-й день лечения.

Указанная положительная динамика клинической картины заболевания сопровождалась уменьшением выраженности основных ультразвуковых признаков ХП (табл. 1).

Таблица 1

ДИНАМИКА УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ХП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ТЕРАПИИ				
Ультразвуковые признаки	Стандартная терапия		Стандартная терапия + пребиотический комплекс	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Размер головки поджелудочной железы, мм	23,7 \pm 6,4	22,7 \pm 7,6	24,2 \pm 2,2	19,3 \pm 1,2*
Размер тела поджелудочной железы, мм	20,6 \pm 6,7	19,2 \pm 2,2	19,5 \pm 2,6	16,6 \pm 1,5
Размер хвоста поджелудочной железы, мм	22,5 \pm 5,3	21,7 \pm 3,2	22,7 \pm 2,2	21,3 \pm 2,4
Контурные железы неровные, % пациентов	80	67	87	47*
Отечность поджелудочной железы, % пациентов	84	73	82	40*

Примечание: * — различие по сравнению с соответствующим показателем в подгруппе стандартной терапии достоверно ($p < 0,05$).

При этом у пациентов, получавших пребиотический комплекс, отмечалось достоверно более выраженное уменьшение размеров головки и отечности поджелудочной железы.

Особый интерес представляет динамика иммунологических показателей сыворотки крови пациентов с ХП в исследуемых группах. В частности, в обеих группах отмечалось статистически значимое уменьшение выраженности ХСВ, оцененной по уровню таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок и провоспалительные цитокины, но у пациентов, получавших пребиотический комплекс, оно было достоверно более выраженным (табл. 2).

Статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровней С-реактивного белка и провоспалительных

цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β) отмечалось только у пациентов, получавших пребиотический комплекс.

Закономерным объяснением уменьшения выраженности хронического системного воспаления у пациентов с ХП в обеих терапевтических группах являлось снижение концентрации патогенных и условно патогенных микроорганизмов по данным микробиологического исследования содержимого толстой кишки (табл. 3).

Через 21 день пребиотической коррекции состояния МТКК отмечалось статистически значимое снижение ($p < 0,05$) концентрации патогенных и условно патогенных микроорганизмов (лактозонегативные и гемолизирующие *E. coli*, стафилококки, дрожжеподобные грибы) и статистически значимое

Таблица 2

ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ, $M \pm m$				
Лабораторный показатель	Стандартная терапия		Стандартная терапия + пребиотический комплекс	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
С-реактивный белок, мг/дл	9,81 \pm 1,21	8,15 \pm 1,44	10,72 \pm 1,52	5,22 \pm 1,38*
ФНО- α , пкг/мл	82,33 \pm 9,27	64,26 \pm 8,32	86,1 \pm 10,2	47,73 \pm 8,67*
ИЛ-1 β , пкг/мл	59,83 \pm 7,12	44,22 \pm 7,18	60,4 \pm 7,2	34,54 \pm 6,81*

Примечание: * — различия достоверны по сравнению с соответствующим показателем в подгруппе стандартной терапии ($p < 0,05$).

Таблица 3

ДИНАМИКА РЕЗУЛЬТАТОВ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СОДЕРЖИМОГО ТОЛСТОЙ КИШКИ (СРЕДНЯЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ (lg КОЕ/г)) У ПАЦИЕНТОВ С ХП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ, $M \pm m$				
Группы микроорганизмов	Стандартная терапия		Стандартная терапия + пребиотический комплекс	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Бифидобактерии	6,4 \pm 0,4	7,4 \pm 0,2	6,1 \pm 0,4	8,3 \pm 0,4*
Лактобактерии	6,4 \pm 0,3	7,4 \pm 0,5	6,3 \pm 0,5	7,7 \pm 0,2*
Бактероиды	8,3 \pm 0,4	8,4 \pm 0,4	8,5 \pm 0,4	7,9 \pm 0,4
<i>E. coli</i> (lac+)	6,8 \pm 0,5	6,7 \pm 0,3	6,3 \pm 0,7	7,4 \pm 0,3*
<i>E. coli</i> (lac-)	1,7 \pm 0,1	1,5 \pm 0,1	1,6 \pm 0,1	0,4 \pm 0,1*
<i>E. coli</i> (гемолизирующие)	0,9 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	1,5 \pm 0,1	0 \pm 0*
Всего стафилококков	2,1 \pm 0,6	1,2 \pm 0,6	2,7 \pm 0,5	0 \pm 0*
Клостридии	1,9 \pm 0,9	1,9 \pm 0,8	1,2 \pm 0,8	1,4 \pm 0,8
Энтерококки	6,3 \pm 0,3	6,2 \pm 0,3	7,2 \pm 0,8	6,4 \pm 0,4
Дрожжеподобные грибы	1,0 \pm 0,2	0,5 \pm 0,1	1,8 \pm 0,3	0 \pm 0*
Аэробные бациллы	2,2 \pm 1,8	2,3 \pm 2,0	2,4 \pm 2,0	2,2 \pm 1,9
Эубактерии	1,2 \pm 3,7	1,3 \pm 3,5	1,3 \pm 3,5	1,5 \pm 3,2
Пептострептококки	2,3 \pm 3,56	2,34 \pm 3,52	2,46 \pm 3,49	2,60 \pm 2,89

Примечание: * — различия достоверны по сравнению с соответствующим показателем в подгруппе стандартной терапии ($p < 0,05$).

увеличение ($p < 0,05$) содержания представителей облигатной микрофлоры бифидобактерии, лактобактерии, *E. coli* с нормальной ферментативной активностью) в обеих терапевтических группах, но у пациентов, получавших пребиотический комплекс, положительная динамика была достоверно более выраженной.

Таким образом, лечение больных ХП должно быть комплексным, учитывать степень выраженности клинической картины, обязательно включать секретолитическую, спазмолитическую, полиферментную заместительную и пребиотическую

составляющие. При этом эффективность современной комбинированной терапевтической стратегии во многом основана на нивелировании хронического системного воспаления и ассоциированной длительной цитокиновой агрессии. Средства пребиотической коррекции являются обязательным элементом комплексной терапии ХП, существенно потенцирующим восстановление микробно-тканевого комплекса кишечника и реализацию его саногенетического потенциала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И.В. и др. Билиарнозависимый панкреатит: от патологической физиологии к патогенетическому лечению // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2008. — № 3. — С. 3–16.
2. Отчет главного гастроэнтеролога Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга доктора мед. наук профессора Ткаченко Е.И., 2010.
3. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит: эпидемиология, этиология, классификация // Фарматека. — 2007. — № 2. — С. 53–56.
4. Lindley K.J. et al. Chronic pancreatitis // Indian J. Pediatr. — 2006. — Vol. 73, № 10. — P. 907–912.
5. Sunnarwar A. et al. Nonalcoholic, nonbiliary pancreatitis: cross-sectional imaging spectrum // AJR Am. J. Roentgenol. — 2010. — Vol. 195, № 1. — P. 67–75.
6. Варганов М.В. и др. Иммуноориентированная терапия в комплексном лечении тяжелого острого панкреатита // Анн. хир. гепатол. — 2008. — Т. 13, № 3. — С. 216.
7. Винокурова Л.В. и др. Роль нейромедиаторов и цитокинов в патогенезе хронического панкреатита алкогольной этиологии // Тер. арх. — 2008. — № 2. — С. 78–81.
8. Винокуров М.М. Прогностическое значение состояния прооксидантной и антиоксидантной систем организма у больных со стерильным панкреонекрозом // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. — 2010. — № 12. — С. 34.
9. Sabroe I. The role of TLR activation in inflammation // J. Pathol. — 2008. — Vol. 214, № 2. — P. 126–135.
10. Malmström M.L. Circulating cytokines and organ failure in acute pancreatitis // Gut. — 2010. — Vol. 59, Suppl. III. — A440.
11. Nair R.J. Chronic pancreatitis // Am. Family Physician. — 2007. — Vol. 76, № 11. — P. 40.
12. Cani P.D. et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability // Gut. — 2009. — Vol. 58. — P. 1091.
13. Tsukumo D.M. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment // Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. — 2009. — Vol. 53. — P. 139–144.
14. Membrez M. et al. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice // FASEB J. — 2008. — Vol. 136. — P. 2416.
15. Гриневич В.Б., Захарченко М.М. Современные представления о значении кишечного микробиоценоза человека и способы коррекции его нарушений // Новые СПб врачебные ведомости. — 2003. — № 2. — С. 13–20.
16. Гриневич В.Б. и др. Коррекция дисбиоза кишечника — фактор преодоления инсулинорезистентности // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 1, Приложение № 33. — С. 90.

