



Л. А. Ярошенко

Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького

Особенности патогенеза и лечения синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных хроническим панкреатитом в сочетании с хроническим бронхитом

Цель — изучить особенности синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) при хроническом панкреатите (ХП) и установить взаимосвязь между выраженностью СИБР и дефицитом магния.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 64 больных ХП в стадии обострения в сочетании с хроническим бронхитом вне обострения. Больных распределили на две группы. Пациентам основной группы назначали традиционное лечение ХП (антисекреторные средства, инфузионная терапия, при необходимости — антибиотики, анальгетики, «Креон») и «Энтерожермину» по одному флакону 3 раза в сутки между приемами пищи (через равные промежутки времени) в течение 3 нед, больные группы сравнения получали только традиционное лечение. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по соотношению полов и возрасту с группой больных.

Результаты. По результатам изучения еюнального содержимого и водородного дыхательного теста установлена высокая частота СИБР. Установлено низкое содержание магния в волосах. У больных уровень магния в крови составил $(0,85 \pm 0,14)$ моль/л, а у здоровых лиц — $(0,82 \pm 0,11)$ моль/л ($p > 0,05$). Выявлена корреляционная связь между степенью дефицита магния и выраженностью избыточного бактериального роста. После лечения СИБР диагностирован у 8 (23,5%) больных основной группы и у 18 (60,0%) — группы сравнения. Разница в результатах лечения связана с тем, что больные основной группы получали «Энтерожермину» и «Креон», а больные группы сравнения — только «Креон».

Выводы. У большинства больных ХП в сочетании с хроническим бронхитом формируется СИБР, нарушается местный иммунитет, но не снижается достоверно уровень лизоцима в тонкой кишке. Для больных ХП характерен дефицит магния вследствие внешнесекреторной недостаточности ПЖ. «Энтерожермина» — эффективный препарат для лечения СИБР при ХП в сочетании с хроническим бронхитом.

Ключевые слова: хронический панкреатит, синдром избыточного бактериального роста, патогенез, диагностика, лечение.

За последние 10 лет в Украине распространенность гастроэнтерологической патологии выросла на 24,7%, заболеваемость — на 8,7%, смертность — на 14,0%.

Эпидемиологические показатели заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) в Украине также значительно ухудшились за последние годы, а доля этой патологии в структуре заболеваний органов пищеварения достигает 10,5%. Отмечено увеличение частоты хронического

панкреатита (ХП) среди лиц молодого возраста и детей [9, 14], частоты сочетанной патологии, непрерывно рецидивирующее течение заболевания, резистентность к медикаментозной терапии. Болевой синдром и прогрессирующая функциональная недостаточность ПЖ нередко приводят к инвалидизации пациентов [2, 3, 5, 7, 9, 16].

ХП значительно ухудшает качество жизни [4], что обусловлено как тяжестью клинических проявлений заболевания, снижением функционального состояния ПЖ, так и повышенным

риском трансформации в онкологическую патологию [1, 8, 11, 12].

При ХП отмечена высокая частота осложнений, которые нередко приводят к летальному исходу [15, 19].

Закономерным последствием ХП является развитие функциональной недостаточности ПЖ. Из-за внешнесекреторной панкреатической недостаточности не полностью переваренные нутриенты, поступая в тонкую кишку, подвергаются гниению и брожению. Результат — метеоризм, флатуленция. На фоне уменьшения содержания панкреатических ферментов в двенадцатиперстной кишке снижается ее барьерная функция, что приводит к формированию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР). Питательная среда в виде недостаточно гидролизированных компонентов химуса также способствует увеличению количества бактерий. СИБР в свою очередь вносит свой вклад в кишечную диспепсию.

Важное звено патогенеза СИБР при ХП — нарушение общего и местного иммунитета при дефиците панкреатических ферментов, который сопровождается белково-энергетической недостаточностью [18]. Местный иммунитет при ХП изучен недостаточно. Это связано с трудностями биопсии органа и протеолизом иммуноглобулинов ферментами в полученном образце панкреатического секрета. Результаты исследования концентрации иммуноглобулинов в панкреатическом секрете неоднозначны, как и при их определении в крови. С одной стороны, есть данные о практически полном отсутствии в панкреатическом секрете секреторного IgA. С другой, учитывая существенное повышение его содержания при обострении ХП, предлагают использовать этот показатель как диагностический критерий [17].

Известно, что при внешнесекреторной недостаточности ПЖ развивается дефицит магния [8]. Связь этого дефицита с развитием СИБР при ХП не изучена.

Цель исследования — изучить особенности СИБР при ХП и установить патогенетические взаимосвязи между выраженностью СИБР и дефицитом магния.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 64 больных ХП в стадии обострения в сочетании с хроническим бронхитом вне обострения. Обследование и лечение проводили в гастроэнтерологическом отделении Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения.

Среди обследованных преобладали женщины — 56 (87,5%). Возраст больных — от 36 до 64

лет. Распределение пациентов по возрасту было следующим: от 36 до 45 лет — 16 (25,0%) пациентов, от 46 до 55 лет — 21 (32,8%), 56 лет и старше — 27 (42,2%) пациентов.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по соотношению полов и возрасту с группой больных.

У 33 больных взяты пробы содержимого тонкой кишки утром натощак (после 12–14 ч воздержания от приема пищи) на расстоянии 15–20 см за дуоденоюнальной связкой с помощью зонда Ц. Г. Масевича, предназначенного для аспирационной биопсии слизистой оболочки желудка, но более длинного (до 150 см). Положение капсулы зонда перед биопсией контролировали рентгеноскопически.

Активность лизоцима в секреторном химусе тощей кишки оценивали турбодиметрическим методом.

Для изучения микробной флоры в секреторном химусе тощей кишки проводили посев на питательные среды Эндо, Сабуро, бактагар Плоскирева, кровяной и солевой агар с последующим выделением чистых культур для идентификации и подсчета количества микробных тел в 1 мл секреторного химуса.

Уровень IgG и IgM изучали автоматизированным методом на биохимическом анализаторе Копе (Финляндия) [13], IgA — в дуоденальном содержимом с помощью антисывороток «Биомед» (РФ) методом радиальной иммунодиффузии.

Всем больным и здоровым лицам до лечения определяли уровень магния в крови с помощью наборов Lachema (Чехия) на биохимическом фотометрически-кинетическом анализаторе АБХФк-02-«НПП-ТМ» (РФ). Содержание магния в волосах устанавливали методом атомно-абсорбционной спектроскопии на анализаторе Thermo electron (США).

Для диагностики СИБР в тонкой кишке до и после лечения проводили водородный дыхательный тест (микро-Н₂-анализатор; Micro Medical Ltd, Великобритания). Пациенты принимали 10 г лактулозы утром натощак после обработки полости рта антисептиком. Выдыхаемый водород измеряли перед проведением теста и через 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150 и 180 мин.

При выявлении СИБР необходимо назначить препарат, обладающий свойствами кишечного антисептика. Наше внимание привлекла «Энтерожермина» — препарат с антимикробными и пробиотическими свойствами. Содержащийся в препарате *Bacillus clausii* вырабатывает энзимы, которые улучшают процесс пищеварения. Таким образом, можно избежать назначения двух по-

следовательных препаратов (кишечного анти-септика и пробиотика) и ввести в пищеварительный тракт микробные ферменты, стабильные в кислой среде. Важное значение имеет толерантность бактериальной липазы не только к кислой среде желудка пациента, но и к закислению дуоденального содержимого при снижении продукции бикарбонатов ПЖ в случае выраженной внешнесекреторной панкреатической недостаточности [5]. Для бактериальных ферментов характерны широкая субстратная специфичность, стойкость к протеазам, снижающим активность липазы, и к ингибиторам ферментов ПЖ человека и животных, отсутствие угнетения собственной панкреатической секреции пациента и стимулирующее влияние на нее. *Bacillus clausii* синтезирует витамин В₂ и аминокислоты (в том числе незаменимые: треонин, глутаминовую кислоту, аланин, валин, тирозин, гистидин, орнитин и др.), что необходимо при панкреатической недостаточности [10].

Больных распределили на две группы. В основную группу вошли 34 (53,1 %) пациента, в группу сравнения — 30 (46,9 %). Больным основной группы назначали традиционное лечение ХП (антисекреторные средства, инфузионная терапия, при необходимости — антибиотики, анальгетики, «Креон») и «Энтерожермину» по одному флакону 3 раза в сутки между приемами пищи (через равные промежутки времени) в течение 3 нед. Больные группы сравнения получали только традиционное лечение.

Вычисляли среднюю арифметическую (M), ее ошибку (m), среднее квадратичное отклонение (s). Для оценки степени возможной взаимосвязи между двумя выборками определяли коэффициент линейной (r) и непрямой (η) корреляции. Достоверность отличий средних величин двух выборок оценивали с помощью критерия Стьюдента (t) [6].

Результаты и обсуждение

Изучение содержания лизоцима в секреторном химусе тощей кишки при ХП не выявило его снижения по сравнению со здоровыми лицами ((1,6 ± 0,2) и (2,60 ± 0,45) мкг/мл; p > 0,05).

У больных ХП микробную флору в еюнальном содержимом обнаруживали достоверно (p < 0,001) чаще, чем у здоровых лиц ((67,7 ± 8,2) и (13,3 ± 6,2) % случаев соответственно). Количество микроорганизмов в секреторном химусе из тощей кишки у больных также было статистически значимо (p < 0,001) увеличено до (162,6 ± 32,1) · 10³ мл⁻¹ (у здоровых лиц — (160,0 ± 21,0) мл⁻¹). Состав микроорганизмов в

содержимом тощей кишки отличался (p < 0,05) от такого в контрольной группе. Так, при ХП количество видов бактерий достигало 1,03 ± 0,17, а у здоровых лиц — 0,14 ± 0,09. У здоровых лиц в тонкокишечном содержимом обнаружили только один вид микроорганизмов — энтерококки, а у больных ХП один вид микроорганизмов выявлен в (45,5 ± 8,6) % случаев, 2 вида — в (9,1 ± 5,0) %, 3 вида — в (12,1 ± 5,7) % случаев. Анализ частоты разных видов бактерий при ХП показал, что кишечные палочки выявлены в (39,4 ± 8,5) % случаев, стафилококки — в (21,2 ± 7,1) % случаев, в том числе гемолизующие стафилококки — в (6,1 ± 4,1) % случаев, энтерококки — в (15,2 ± 6,2) % случаев, *B. faecalis alcaligenes* — в (3,0 ± 2,9) % случаев, паракишечные палочки — в (3,0 ± 2,9) % случаев, дрожжевые и дрожжеподобные грибы — в (18,2 ± 6,7) % случаев.

У больных ХП был достоверно повышен уровень IgG ((0,42 ± 0,04) г/л) и IgA ((0,25 ± 0,04) г/л) в тонкокишечном содержимом по сравнению со здоровыми лицами (соответственно (0,19 ± 0,06) и (0,07 ± 0,01) г/л). Достоверного отличия в содержании секреторного IgA в тонкокишечном содержимом у больных ХП и здоровых лиц не выявлено (соответственно (0,86 ± 0,04) и (0,68 ± 0,08) г/л; p < 0,95).

При анализе содержания магния в крови установлено, что показатели больных достоверно не отличаются от таких здоровых лиц — соответственно (0,85 ± 0,14) и (0,82 ± 0,11) моль/л (p > 0,05). Большую информацию мы получили при изучении содержания магния в волосах. У больных этот показатель был существенно снижен ((218,7 ± 20,9) против (293,5 ± 29,6) мкг/г у здоровых лиц; p < 0,05).

В основной группе СИБР был диагностирован у 30 (88,2 %) пациентов, а в группе сравнения — у 26 (86,7 %). После лечения СИБР диагностирован соответственно у 8 (23,5 %) и 18 (60,0 %) пациентов. Отличие в результатах лечения связано с тем, что больные основной группы получали «Энтерожермину» и «Креон», а больные группы сравнения — только «Креон», который, вероятно, способствовал снижению частоты СИБР вследствие уменьшения количества недостаточно гидролизованных компонентов химуса в тонкой кишке.

Обнаружена отрицательная корреляционная связь между степенью дефицита магния в волосах и количеством микробных тел в 1 мл еюнального содержимого (r = -0,42). Можно предположить, что панкреатическая недостаточность, одним из проявлений которой является дефицит магния, способствует развитию СИБР при ХП.

Сведений о микрофлоре тонкой кишки, содержания в секреторном химусе лизоцима у больных ХП в литературе мы не нашли. Состояние местного иммунитета при ХП недостаточно изучено.

Снижение уровня лизоцима в химусе тощей кишки согласуется с увеличением количества микроорганизмов и их видов в тощей кишке при ХП. Вероятно, уменьшение бактерицидных свойств кишечного содержимого как за счет снижения активности панкреатических ферментов, так и за счет уменьшения содержания в просвете тонкой кишки лизоцима объясняет развитие СИБР. Этому, возможно, способствует также отсутствие увеличения продукции IgA тонкокишечной слизистой оболочкой. Можно предположить, что проникновение в полость кишки сывороточных IgG и IgA для обеспечения контакта антител с антигена-

ми является результатом СИБР, но не влияет на вероятность его развития и выраженность.

Выводы

У большинства больных ХП в сочетании с хроническим бронхитом формируется СИБР, нарушается местный иммунитет, но не снижается достоверно уровень лизоцима в тонкой кишке.

Для больных ХП характерен дефицит магния вследствие внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

«Энтерожермина» — эффективный препарат для лечения СИБР при ХП в сочетании с хроническим бронхитом.

Перспективы исследования заключаются в более подробном изучении патогенетического значения дефицита магния при ХП и в разработке лечения этого дефицита.

Список литературы

1. Бабінець Л. С., Мігенько Л. М., Кузьменко І. В. та ін. Аналіз ліпідограми і параметрів трофологічного статусу хворих на хронічний панкреатит // Здобутки клін. і експерим. мед. — 2009. — № 1. — С. 22—24.
2. Бабінець Л. С. Математична модель прогнозування остеопорозу у хворих на хронічний панкреатит // Вісн. наук. досліджень. — 2008. — № 2. — С. 6—8.
3. Винокурова Л. В. Клинико-патологические механизмы развития внешне- и внутрисекреторной недостаточности при хроническом панкреатите // Междунар. эндокринолог. журн. — 2010. — № 4. — С. 57—64.
4. Григорьева И. Н. Физические и психические аспекты качества жизни у больных острым и хроническим панкреатитом // Вестн. клуба панкреатологов. — 2010. — № 3. — С. 54—56.
5. Губергриц Н. Б. Практическая панкреатология. — М.: 4ТЕ АРТ, 2008. — 319 с.
6. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морин, 2000. — 320 с.
7. Осипенко М. Ф., Венжина Ю. Ю. Клинические особенности различных вариантов секреторной недостаточности поджелудочной железы // Тер. архив. — 2009. — № 2. — С. 62—65.
8. Пальцев А. И. Историко-философские аспекты проблемы боли. Клиника, диагностика и принципы терапии абдоминальной боли // Новые СПб врачебные ведомости. — 2009. — № 4. — С. 11—17.
9. Римарчук Г. В., Тюрина Т. К., Васечкина Л. А. Диагностика и лечение хронического панкреатита у детей // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 8. — С. 92—97.
10. Скрыпник И. Н., Скрыпник И. Н., Маслова А. С. Роль и место современного пробиотика Энтерожермина в лечении заболеваний внутренних органов // Здоров'я України. — 2009. — № 11. — С. 216.
11. Ткач С. М. Современные подходы к лечению боли при хронических панкреатитах // Новости медицины и фармации. — 2008. — № 13—14. — С. 3—4.
12. Шульпекова Ю. Симптом висцеральной боли при патологии органов пищеварения // Врач. — 2008. — № 9. — С. 12—16.
13. Inui K., Yoshino J., Miyoshi H. et al. Chronic pancreatitis. 5. Treatment of complications with pancreatic stones // Nippon. Naika. Gakkai. Zasshi. — 2010. — Vol. 10, N 99. — P. 62—67.
14. Joergensen M., Brusgaard K., Crüger D. G. et al. Incidence, prevalence, etiology, and prognosis of first-time chronic pancreatitis in young patients: a nationwide cohort study // Dig. Dis. Sci. — 2010. — Vol. 55, N 10. — P. 2988—2998.
15. Nøjgaard C., Bendtsen F., Becker U. et al. Danish patients with chronic pancreatitis have a four-fold higher mortality rate than the Danish population // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 8, N 4. — P. 384—390.
16. Pickartz T., Mayerle J., Kraft M. et al. Chronic pancreatitis as a risk factor for the development of pancreatic cancer—diagnostic challenges // Med. Klin. (Munich). — 2010. — Bd. 105, H. 4. — S. 281—285.
17. Schmitz-Winnenthal H., Pietsch D. H., Schimmack S. et al. Chronic pancreatitis is associated with disease-specific regulatory T-cell responses // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 138, N 3. — P. 1178—1188.
18. Testoni P. A., Mariani A., Arcidiacono P. G. Acute and chronic pancreatitis: new concepts and evidence-based approaches. — Turin: Edizioni Minerva Medica S. p. A., 2013. — 193 p.
19. Vogt W. Chronic pancreatitis // Praxis (Bern). — 2010. — Vol. 15, N 99. — P. 1559—1564.

Л. О. Ярошенко

Донецький національний медичний університет імені Максима Горького

Особливості патогенезу та лікування синдрому надмірного бактеріального росту в тонкій кишці у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з хронічним бронхітом

Мета — вивчити особливості синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР) при хронічному панкреатиті (ХП) та виявити взаємозв'язок між вираженістю СНБР і дефіцитом магнію.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 64 хворих на ХП у стадії загострення у поєднанні з хронічним бронхітом поза загостренням. Хворих розподілили на дві групи. Пацієнтам основної групи призначали традиційне лікування ХП (антисекреторні засоби, інфузійна терапія, за потреби — антибіотики, анальгетики, «Креон») та «Ентерожерміну» по одному флакону тричі на добу між їдою (через рівні проміжки часу) протягом 3 тиж, хворі групи порівняння отримували лише традиційне лікування. До контрольної групи залучено 30 практично здорових осіб, порівнянних за співвідношенням статей і віком з групою хворих.

Результати. За результатами дослідження єюнального вмісту та водневого дихального тесту встановлено високу частоту СНБР. Виявлено низький вміст магнію у волоссі. У хворих рівень магнію в крові становив $(0,85 \pm 0,14)$ моль/л, а у здорових осіб — $(0,82 \pm 0,11)$ моль/л ($p > 0,05$). Виявлено кореляційний зв'язок між ступенем дефіциту магнію і вираженістю надлишкового бактеріального росту. Після лікування СНБР діагностовано у 8 (23,5%) хворих основної групи і у 18 (60,0%) — групи порівняння. Різниця в результатах лікування пов'язана з тим, що хворі основної групи отримували «Ентерожерміну» та «Креон», а хворі групи порівняння — лише «Креон».

Висновки. У більшості хворих на ХП у поєднанні з хронічним бронхітом формується СНБР, порушується місцевий імунітет та не знижується вірогідно рівень лізоциму в тонкій кишці. Для хворих ХП характерний дефіцит магнію внаслідок зовнішньосекреторної недостатності ПЖ. «Ентерожерміна» — ефективний препарат для лікування СНБР при ХП у поєднанні з хронічним бронхітом.

Ключові слова: хронічний панкреатит, синдром надлишкового бактеріального росту, патогенез, діагностика, лікування.

L. O. Yaroshenko

Donetsk National Medical University of Maxim Gorky

Pathogenesis and treatment of bacterial overgrowth syndrome in the small intestine in patients with chronic pancreatitis combined with chronic bronchitis

Objective — to study the peculiarities of the bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis (CP) and assess the possibility of a pathogenetic relationship of bacterial overgrowth and severity of magnesium deficiency.

Materials and methods. The observations involved 64 patients with CP at the acute stage in conjunction with chronic bronchitis (CB) without exacerbation. Patients were divided into 2 groups. Patients of the main group received standard CP treatment (antisecretory agents, infusion therapy, if necessary antibiotics, analgesics, as the enzyme preparation Creon), Enterogermina one ampule orally 3 times a day between meals (through equal intervals) for 3 weeks. Subjects from comparison group received only conventional treatment.

Results. With the help of jejunal contents examination and hydrogen breath test, the high rates of bacterial overgrowth have been established. The low magnesium content in hair has been found. The blood magnesium level in patients was 0.85 ± 0.14 mol/l vs 0.82 ± 0.11 mol/l ($p > 0.05$) in healthy controls. A correlation between the degree of magnesium deficiency and severity of bacterial overgrowth was shown. After the treatment, bacterial overgrowth was only in 8 (23.5%) of patients from the main group and in 18 (60.0%) patients from comparison group. This marked difference in treatment outcomes was related to the fact that the patients from the main group received Enterogermina and Creon, and patients from comparison group took Creon only.

Conclusions. The vast majority of patients with CP in conjunction with chronic bronchitis had bacterial overgrowth, violation of local immunity and reduction of lysozyme in the small intestine. CP patients had magnesium deficiency, resulted from the exocrine pancreatic insufficiency. Enterogermina proved to be effective agent in the treatment of the investigated patients.

Key words: chronic pancreatitis, bacterial overgrowth syndrome, pathogenesis, diagnosis, treatment.

Контактна інформація

Ярошенко Любов Олександрівна, аспірант

83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16. Тел. (62) 297-00-28. E-mail: sale49@yandex.ru

Стаття надійшла до редакції 14 липня 2014 р.