



Патогенетические основы комплексной терапии больных хроническим панкреатитом

Гриневиц В.Б. • Сас Е.И. • Кравчук Ю.А. • Щербина Н.Н.

Гриневиц Владимир Борисович – д-р мед. наук, профессор, заведующий 2-й кафедрой терапии (усовершенствования врачей)¹

Сас Евгений Иванович – д-р мед. наук, профессор, 2-я кафедра терапии (усовершенствования врачей)¹
✉ 191036, г. Санкт-Петербург, Суворовский пр., 63, Российская Федерация. Тел.: +7 (812) 271 87 28. E-mail: doctorsas@rambler.ru

Кравчук Юрий Алексеевич – канд. мед. наук, профессор, 2-я кафедра терапии (усовершенствования врачей)¹

Щербина Николай Николаевич – канд. мед. наук, доцент 2-й кафедры терапии (усовершенствования врачей)¹

Актуальность. Для хронического панкреатита характерен дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, отражающий наличие хронического системного воспаления. Его выраженность определяет функциональное состояние микробно-тканевого комплекса кишечника. Восстановление нормального функционирования микробно-тканевого комплекса кишечника уменьшает выраженность воспалительных изменений поджелудочной железы.

Цель – изучить клиническую эффективность комплексной терапии хронического панкреатита с применением средств коррекции функционального состояния микробно-тканевого комплекса кишечника.

Материал и методы. Анализируемая выборка включала 117 пациентов с хроническим панкреатитом с умеренным болевым синдромом, умеренными экзокринными и эндокринными нарушениями, без осложнений. Средний возраст составил $43,9 \pm 11,6$ года ($40,9 \pm 13,5$ года – у мужчин, $48,6 \pm 11,7$ года – у женщин). Больные хроническим панкреатитом были разделены на 2 группы; в основной группе пациентов в стандартную схему терапии дополнительно включен пребиотический комплекс Эубикор по 6 г в день.

Результаты. На фоне комплексной терапии хронического панкреатита с применением средств коррекции функционального состояния микробно-тканевого комплекса кишечника отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение представительства патогенной и условно-патогенной микрофлоры кишечника при значимом росте главной микрофлоры кишечника, уменьшение показателей цитокинов TNF- α ($c 74,32 \pm 11,22$ до $31,34 \pm 8,92$ нг/мл) и IL-1 β ($c 25,32 \pm 4,36$ до $10,52 \pm 3,52$ нг/мл), статистически значимое снижение уровня кортизола ($c 456,53 \pm 68,99$ до $382,61 \pm 60,24$ нмоль/л). Положительная клиническая динамика, улучшение качества жизни наблюдались на фоне достоверной коррекции метаболических изменений.

Заключение. Терапевтическая тактика при хроническом панкреатите должна включать применение препаратов, восстанавливающих функционирование микробно-тканевого комплекса кишечника и положительно влияющих на метаболический и гормональный балансы.

Ключевые слова: хронический панкреатит, микробно-тканевой комплекс кишечника, принципы консервативного лечения, пребиотическая терапия, полиферментная терапия, селективная холинолитическая терапия.

¹ ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»; 194015, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, Российская Федерация



Широкая распространенность хронического панкреатита (ХП) и его склонность к развитию осложнений определяют высокую актуальность этой медико-социальной проблемы и, как следствие, нарастающее количество исследований, посвященных изучению основных звеньев патогенеза заболевания [1]. Тем не менее ХП все еще трудно поддается медикаментозному лечению [2, 3, 4]. Сегодня в научной литературе происходит переоценка роли основных этиологических и патогенетических факторов развития заболевания [5, 6]. Установлено, например, что панкреатит неалкогольного генеза обычно развивается исподволь, на фоне липоматоза поджелудочной железы, а также перидуктального и перилбулярного фиброза [4, 7, 8].

Одним из факторов, инициирующих воспалительные изменения в поджелудочной железе, выступает дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, отражающий наличие хронического системного воспаления [9, 10]. Повышение содержания в поджелудочной железе таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкины 1 (IL-1) и 6 (IL-6), фактор некроза опухоли α (TNF- α), ассоциировано с увеличением зоны некроза панкреатоцитов, а также с выраженностью клинической симптоматики. Длительная цитокиновая агрессия сопровождается увеличением сосудистой проницаемости, лейкоцитарной инфильтрацией с последующим повреждением панкреатоцитов и развитием их функциональной недостаточности [11].

Важным фактором, определяющим выраженность хронического системного воспаления в целом и при ХП в частности, следует считать функциональное состояние микробно-тканевого комплекса кишечника (МТКК). На сегодняшний день все большее количество исследований свидетельствуют о том, что дисбиотические нарушения МТКК во многом определяют формирование и выраженность воспалительного процесса в поджелудочной железе и хронического системного воспаления [9, 11, 12]. Кроме того, установлена прямая связь между уменьшением количества патогенных и условно-патогенных бактерий в кишечнике и снижением концентрации в плазме крови липополисахарида, а также бактериально-эндоксина [9, 13].

Ассоциация высокого уровня эндоксина в крови с клинической симптоматикой при заболеваниях панкреатобилиарной системы позволяет рассмотреть вариант воздействия на МТКК как наиболее перспективный и безопасный метод

метаболической терапии [9, 14]. В этой связи крайне перспективным является детальное изучение многопланового влияния МТКК на основные гомеостатические процессы организма человека.

Согласно современным представлениям, эффективность терапии ХП основывается на обеспечении двух основных задач: тактической – создание функционального покоя поджелудочной железы – и стратегической – нивелирование цитокиновой агрессии. Принцип создания функционального покоя достигается использованием мощных современных антисекреторных препаратов – ингибиторов протонной помпы [2, 15]. Снижая желудочную секрецию, они «обрывают» секретинный и гастриновый механизмы стимуляции поджелудочной железы, что позволяет снизить внутрипротоковое давление и эффективно купировать болевые проявления [16]. С этой же целью используются современные полиферментные препараты. Регуляция выработки собственных ферментов поджелудочной железой осуществляется по механизму обратной связи: снижение их концентрации в просвете двенадцатиперстной кишки приводит к повышению секреторной активности поджелудочной железы [17, 18, 19]. Следовательно, клиническим проявлением эффективности полноценной полиферментной терапии служит торможение секреторной активности поджелудочной железы по механизму «отрицательной обратной связи» [20, 21]. Восстановление секреторных нарушений при полноценной полиферментной терапии способствует нормализации работы МТКК, что принято рассматривать как одну из точек приложения полиферментной терапии.

Еще одним неотъемлемым звеном в терапии хронического панкреатита является использование спазмолитических препаратов для разрешения дисфункции сфинктера Одди и гипертензии главного панкреатического протока. Препаратом выбора в данном случае следует рассматривать гиосцина бутилбромид. Обладая селективным M_3 -холинолитическим свойством, гиосцина бутилбромид при приеме внутрь вызывает быстрый спазмолитический эффект, который и обуславливает быстрое наступление клинического эффекта [21]. Низкое всасывание из желудочно-кишечного тракта определяет отсутствие побочных нейротропных и системных антихолинергических действий (даже в дозах, превышающих лечебную) [22]. При этом наличие секретолитического эффекта позволяет препарату влиять на секретинный и гастриновый механизмы регуляции

функциональной активности поджелудочной железы. Не менее важной представляется способность гиосцина бутилбромида опосредованно через M_3 -холинорецепторы регулировать секрецию инсулина, оказывая положительное метаболическое влияние [23].

Для восстановления функции МТКК при ХП имеются широкие возможности использования пребиотиков, содержащих поли- и олигосахариды. Безопасность применения в условиях повышения проницаемости кишечного барьера, а также акцент на стимуляцию роста собственной сапрофитной флоры обеспечивают широкие перспективы использования данной группы препаратов в комплексной терапии больных ХП.

Таким образом, практическая реализация принципов комплексной терапии ХП – создание условий функционального покоя и воздействие на цитокиновую агрессию путем нормализации функционального состояния МТКК (стратегическая задача), а также оценка клинической эффективности такой терапии легли в основу нашего исследования.

Цель – оценить клиническую эффективность комбинированной терапии ХП, включающей спазмолитические, антисекреторные, полиферментные и пребиотические препараты.

Материал и методы

Основываясь на результатах многоцентровых исследований, проведенных в течение последних лет, мы рассмотрели возможность применения при ХП комплексного варианта терапии, представляющего собой комбинацию стандартной схемы (спазмолитические, антисекреторные и полиферментные препараты) со средством пребиотического действия (Эубикор компании «НПК «Базовый Индивидуальный Комплекс» по 2 пакетика 3 раза в день в течение 4 недель).

В состав анализируемой выборки было привлечено 117 пациентов с ХП, средний возраст которых составил $43,9 \pm 11,6$ года ($40,9 \pm 13,5$ года – у мужчин, $48,6 \pm 11,7$ года – у женщин). В зависимости от проводимой терапии все больные были разделены на 2 группы. Основную группу (ХП1) составили 58 пациентов, в комплексной терапии которых в дополнение к стандартному лечению (спазмолитический препарат гиосцина бутилбромид – 10 мг 3 раза в день до еды, антисекреторный препарат омепразол – 20 мг 2 раза в день до еды, полиферментные препараты 75000 Ед по липазе) включено пребиотическое средство (Эубикор по 2 пакетика (6 г) 3 раза в день); длительность

терапии составила 4 недели. В группе сравнения (ХП2), включившей 59 пациентов, терапия была стандартной (спазмолитический препарат дротаверин – 20 мг 3 раза в день до еды, антисекреторный препарат омепразол – 20 мг 2 раза в день до еды, полиферментные препараты 75000 Ед по липазе). Соотношение лиц мужского и женского пола в обеих группах было сопоставимо: ХП1 – 37 (63,8%) мужчин и 21 (36,2%) женщины, ХП2 – 33 (55,9%) и 26 (44,1%) соответственно.

Все больные проходили стационарное обследование и лечение в клинике 2-й кафедры терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург).

У всех пациентов в динамике проводились следующие диагностические мероприятия:

- оценка выраженности клинических проявлений болевого абдоминального и диспептического синдромов (путем самонаблюдения с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) при значениях: «0 баллов» – отсутствие симптома, «5 баллов» – максимальная его выраженность);
- биохимическое исследование крови (аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, билирубин, щелочная фосфатаза, γ -глутаматтранспептидаза, амилаза, глюкоза, калий);
- фенотипирование липопротеидов сыворотки крови (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин липопротеидов высокой плотности, коэффициент атерогенности);
- выявление нарушений углеводного обмена и гормонального дисбаланса (определение уровня кортизола и инсулина с последующим вычислением индекса инсулинорезистентности (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR) по формуле: $[\text{инсулин натощак (мЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}] / 22,5$ (конкурентный твердофазный хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с использованием реактивов Compound F, Cortisol, Hydrocortisone (Cape Code, США) и твердофазный хемилюминесцентный иммуноферментный анализ (сэндвич-метод) с использованием реактивов Immunoreactive Insulin, Insulin (Cape Code, США));
- определение цитокинов TNF- α и IL-1 β (сэндвич-методом твердофазного иммуноферментного анализа на основе моноклональных антител с помощью анализатора ELISA Processor II (Behring GmbH, Германия));



- ультразвуковое исследование органов брюшной полости;
- исследование психологического статуса;
- исследование состава кишечной флоры (методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров);
- определение уровня эндотоксина в сыворотке крови (при помощи геле-тромб теста с использованием реактивов Limulus Amebocyte Lysate теста (Cape Code, США));
- оценка качества жизни по опроснику «Краткая форма оценки здоровья» (Medical Outcomes Study – Short Form – MOS SF-36).

Критериями исключения больных из исследования послужили: 1) наличие выраженной сопутствующей патологии: декомпенсация сахарного диабета, прогрессирующая стенокардия, хроническая обструктивная болезнь легких с проявлениями дыхательной недостаточности, хроническая почечная недостаточность, хронические гепатиты различной этиологии, хроническая печеночная недостаточность; 2) наличие тяжелой сопутствующей гастроэнтерологической патологии или осложнений заболеваний органов пищеварения, например, осложнений язвенной болезни (признаки кровотечения из желудочно-кишечного тракта, перфорация или пенетрация, стеноз антрального отдела желудка или пилорородуоденальной зоны, малигнизация), органических поражений кишечника (опухоли, дивертикулез), воспалительных заболеваний кишечника (острые кишечные инфекции, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит и пр.) на момент включения в исследование; 3) системные заболевания соединительной ткани; 4) беременность; 5) другая сопутствующая патология различных систем и органов; 6) наличие аллергических реакций на компоненты препаратов, используемых в исследовании; 7) наличие психических (эндогенных) расстройств (генерализованное тревожно-фобическое расстройство, рекуррентное депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрения).

Все клинические и лабораторно-инструментальные показатели, зарегистрированные у больных ХП, были подготовлены для математической обработки: изучаемые переменные и их кодовые наименования были занесены в дескрипторный словарь, который в расширенном варианте включал адаптированные к дескриптору жалобы больных, анамнестические данные, результаты объективного исследования, лабораторных, инструментальных, микробиологических исследований. Для каждого обследованного из состава выборки была произведена регистрация всех

Таблица 1. Средние показатели клинических проявлений хронического панкреатита, оцененные по визуальной аналоговой шкале, до лечения в разных группах исследования

Показатель	ХП1	ХП2
Самочувствие, баллы	3,2	3,03
Активность, баллы	3,24	3,08
Боль в животе, баллы	2,95	3,05
Изжога, баллы	1,14	1,25
Отрыжка, баллы	1,15	1,56
Вздутие живота, баллы	2,3	2,23
Частота стула, раз в день	3,04	1,42
Внешний вид кала, баллы*	3,8	3,18
Тошнота, баллы	0,7	0,69
Чувство горечи во рту, баллы	1,2	1,27
Аппетит, баллы	3,1	3,3

ХП1 – пациенты (n=58), получавшие в течение 4 недель в дополнение к стандартной терапии пребиотическое средство (Эубикор); ХП2 – пациенты (n=59), получавшие стандартную терапию

* 1 – плотный, 2 – овечий, 3 – нормальный, 4 – кашицеобразный, 5 – жидкий

показателей, закодированных в дескрипторном словаре. Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами многомерного статистического анализа с применением непараметрических методов статистики (критерии Манна – Уитни и Колмогорова – Смирнова) с помощью пакета StatSoft Statistica 8.0, устанавливалась достоверность различий (*p*).

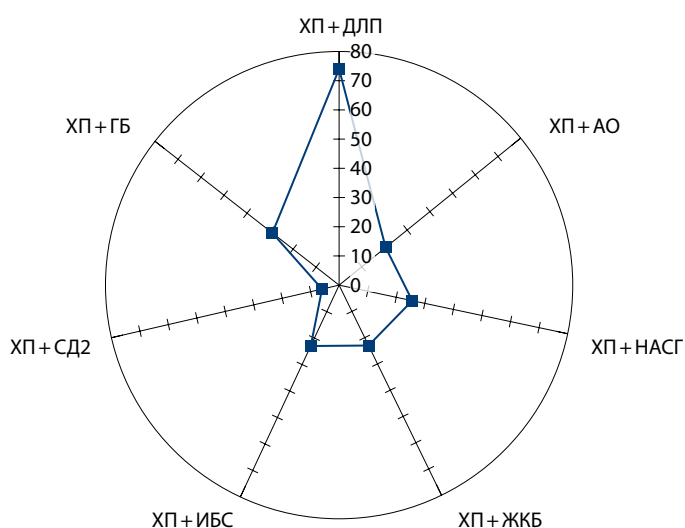


Рис. 1. Частота встречаемости сопутствующей патологии при хроническом панкреатите (ХП), %; ДЛП – дислипотеинемия атерогенного профиля, АО – абдоминальное ожирение, НАСГ – неалкогольный стеатогепатоз, ЖКБ – желчнокаменная болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД2 – инсулиннезависимый сахарный диабет, ГБ – гипертоническая болезнь

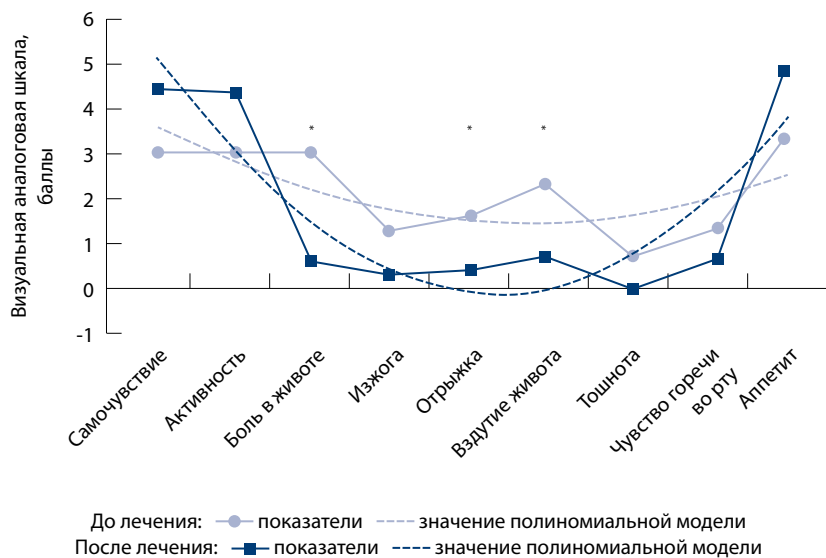


Рис. 2. Динамика клинических проявлений хронического панкреатита в группе пациентов, получавших в течение 4 недель в дополнение к стандартной терапии пребиотическое средство (Эубикор); * различия статистически значимы ($p < 0,05$)

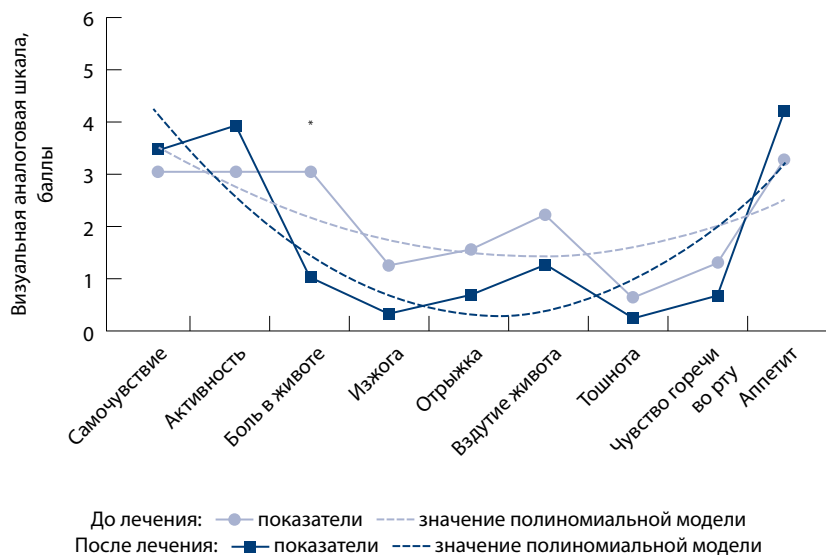


Рис. 3. Динамика клинических проявлений хронического панкреатита в группе пациентов, получавших стандартную терапию; * различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Результаты

В клинической картине больных ХП превалировал болевой абдоминальный синдром: средний балл по ВАШ составил 3,05 (табл. 1). Среди диспепсических проявлений доминировали вздутие живота, послабление и учащение стула – 2,3, 3,8 и 3,01 балла соответственно. Выраженность таких симптомов, как чувство горечи во рту и тошнота, была незначительной (средний балл по ВАШ – 1,27 и 0,69 соответственно). Частота

встречаемости сопутствующей патологии, патогенетически преимущественно связанной с проявлениями метаболического синдрома, представлена на рис. 1.

Результаты оценки выраженности феномена «уклонения ферментов в кровь» продемонстрировали достоверную ($p < 0,05$) или близкую к достоверной ($p = 0,05$) взаимосвязь с содержанием полостной микрофлоры кишечника. При этом обращает на себя внимание, что повышение показателей главной микрофлоры кишечника (бифидобактерии, лактобактерии), а также снижение представленности бактероидов и гемолизирующей кишечной палочки сопровождалось нивелированием увеличения сывороточных ферментов (амилаза, липаза, трипсин) и ростом содержания в сыворотке крови ингибитора трипсина. Напротив, рост условно-патогенной и патогенной микрофлоры кишечника (лактозонегативная кишечная палочка, стафилококки, дрожжеподобные грибы) был сопряжен с повышением уровня ферментов поджелудочной железы в сыворотке крови.

Изучение липидного обмена у пациентов с ХП демонстрирует значительные нарушения фактически всех показателей липидограммы (табл. 2). Так, содержание общего холестерина было выше референтных величин и составило у пациентов в группе ХП1 $6,6 \pm 1,4$ ммоль/л и у больных из группы ХП2 $6,3 \pm 1,8$ ммоль/л. Коэффициент атерогенности при этом отражал динамику показателя общего холестерина: $4,8 \pm 1,2$ и $4,9 \pm 1$ в группах ХП1 и ХП2 соответственно. Уровень триглицеридов сыворотки крови был максимальным у пациентов из группы ХП1 ($2,7 \pm 0,6$ ммоль/л), в то время как у больных в группе ХП2 он достигал значений $2,2 \pm 1,0$ ммоль/л. В обеих группах исследования наблюдался прогрессирующий рост показателей холестерина липопротеидов низкой плотности – значительно выше нормы ($6,6 \pm 1,1$ и $6,8 \pm 1,2$ ммоль/л соответственно). Анализ динамики показателей, характеризующих липидный обмен, на фоне проводимой терапии позволил выявить у больных обеих групп снижение уровня как общего холестерина, так и его атерогенных фракций. Однако у пациентов из группы ХП1 зарегистрировано более значимое снижение уровня общего холестерина ($p < 0,03$), а также тенденция к снижению уровня холестерина липопротеидов низкой плотности ($p < 0,05$).

На фоне проведенного лечения отмечались изменения клинических проявлений ХП (рис. 2, 3). Регрессия болевого абдоминального синдрома у больных наступала уже к 3–4-м суткам терапии, а его полное и стойкое купирование – на

**Таблица 2.** Динамика показателей липидограммы и уровня кортизола на фоне терапии у больных хроническим панкреатитом

Показатель	ХП1		ХП2	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общий холестерин, ммоль/л	6,6±1,4	4,4±0,8*	6,3±1,8	5,8±1,1
Триглицериды, ммоль/л	2,7±0,6	1,7±0,8	2,9±0,7	1,9±0,8
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,0±0,5	1,2±0,4	1,1±0,4	0,9±0,3
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	5,7±1,0	4,3±1,1	5,6±1,1	5,2±1,2
Липопротеиды очень низкой плотности, ммоль/л	1,3±0,3	1,1±0,3	1,3±0,3	1,4±0,3
Коэффициент атерогенности	4,8±0,8	3,9±0,6	4,9±1,0	5,1±1,1
Кортизол, нмоль/л	456,53±68,99	382,61±60,24	482,09±23,95	399,54±35,93*

ХП1 – пациенты (n = 58), получавшие в течение 4 недель в дополнение к стандартной терапии пребиотическое средство (Эубикор); ХП2 – пациенты (n = 59), получавшие стандартную терапию. Данные представлены как среднее значение (М) и стандартная ошибка среднего (± m). *Различия статистически значимы (p < 0,05).

6–8-е сутки лечения. Диспепсические жалобы нивелировались на 6-й день лечения.

При оценке динамики показателей качества жизни, которые изначально были снижены практически у всех пациентов, в обеих группах отмечалось статистически значимое (p < 0,05) улучшение таких характеристик, как интенсивность боли и общее состояние здоровья. У больных из группы ХП1 отмечено также достоверное улучшение по показателю «жизненная активность», а в группе ХП2 – «психическое здоровье» (рис. 4).

Положительная клиническая динамика, улучшение качества жизни наблюдались на фоне коррекции метаболических изменений, что выразилось в статистически значимом уменьшении индекса НОМА-IR (рис. 5). Следовательно, можно говорить о снижении риска развития инсулинорезистентности в результате лечения.

Предложенная комплексная терапия в течение 4 недель приводила к достоверному снижению уровня кортизола в группе ХП1. Учитывая, что уровень кортизола повышается при таких ситуациях, как боль, эмоциональный и психический стресс, его уменьшение, сопровождающееся положительной клинической динамикой (прежде всего купированием болевого абдоминального синдрома), можно расценить как физиологическую реакцию организма на устранение стрессорных факторов (см. табл. 2).

Оценка показателей, отражающих состояние МТКК, продемонстрировала статистически значимое снижение представительства патогенной и условно-патогенной микрофлоры при одновременном росте главной, «благородной» микрофлоры кишечника (табл. 3). Так, через 4 недели

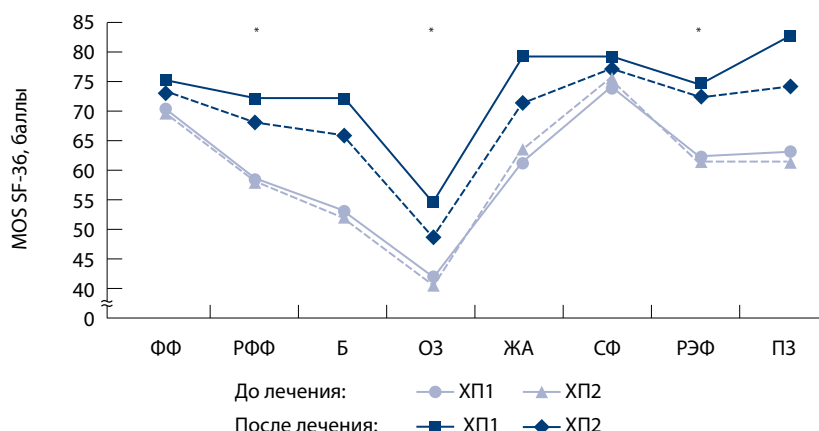


Рис. 4. Динамика показателей качества жизни, оцененного по опроснику MOS SF-36, у больных хроническим панкреатитом на фоне лечения; ХП1 – пациенты (n = 58), получавшие в течение 4 недель в дополнение к стандартной терапии пребиотическое средство (Эубикор); ХП2 – пациенты (n = 59), получавшие стандартную терапию; ФФ – физическое функционирование; РФФ – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; Б – интенсивность боли; ОЗ – общее состояние здоровья; ЖА – жизненная активность; СФ – социальное функционирование; РЭФ – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; ПЗ – психическое здоровье; * межгрупповые различия статистически значимы (p < 0,05)

лечения у пациентов группы ХП1 зарегистрировано достоверное увеличение уровня *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* и снижение *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus* и *Staphylococcus intermedius*. Эти изменения закономерно коррелировали с уровнем кишечного эндотоксина в крови (рис. 6). В группе ХП1 после комплексной терапии уровень эндотоксина статистически значимо (p < 0,05) уменьшился с 5,62±1,15 до 1,62±0,41 ЕУ/мл, а у пациентов из группы ХП2 изменения не имели достоверного характера (5,58±1,22 до лечения и 3,98±0,68 ЕУ/мл после лечения).

**Таблица 3.** Динамика состава кишечной флоры, исследованного методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров, на фоне терапии у больных хроническим панкреатитом

Микроорганизмы (референтные величины, кл/г × 10 ⁵)	ХП1		ХП2	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>Streptococcus pyogenes</i> (0–2392)	916,6 ± 41,4	154,4 ± 19,8*	846,3 ± 42,8	485,8 ± 81,1
<i>Ruminococcus</i> (80–280)	212,7 ± 38,6	51,7 ± 12,8	192,9 ± 38,7	121,9 ± 23,8
<i>Streptococcus mutans</i> (0–1310)	821,0 ± 94,5	231,2 ± 88,4*	783,1 ± 79,4	512,9 ± 38,3
<i>Staphylococcus</i> (0–116)	86,7 ± 9,5	26,3 ± 7,1*	69,6 ± 9,1	55,2 ± 9,2
<i>Staphylococcus intermedius</i> (0–573)	421,3 ± 44,3	91,1 ± 9,3*	411,3 ± 57,3	301,4 ± 41,3
<i>Bacillus megaterium</i> (0–628)	704,8 ± 51,8	593,9 ± 32,6	684,9 ± 48,1	652,1 ± 56,1
<i>Eubacterium moniliforme sbsp</i> (0–10)	6,6 ± 1,4	4,4 ± 0,8*	6,3 ± 1,8	5,8 ± 1,1
<i>Eubacterium / Clostridium coccoides</i> (9626–20230)	9842 ± 112	14673 ± 168	9634 ± 126	10672 ± 142
<i>Prevotella</i> (917–1299)	681,0 ± 49,5	942,2 ± 42,4	701,1 ± 38,4	783,9 ± 24,3
<i>Fusobacterium / Haemophilus</i> (16–79)	85,7 ± 11,0	24,3 ± 9,1	89,6 ± 7,1	65,2 ± 11,2
<i>Lactobacillus</i> (5511–32456)	10632 ± 523	22364 ± 462*	11293 ± 472	12538 ± 358
<i>Bifidobacterium</i> (5247–24824)	6725 ± 241	18364 ± 372*	7192 ± 294	9273 ± 316

ХП1 – пациенты (n = 58), получавшие в течение 4 недель в дополнение к стандартной терапии пребиотическое средство (Эубикор); ХП2 – пациенты (n = 59), получавшие стандартную терапию

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

* Различия статистически значимы (p < 0,05)

На фоне коррекции дисбиотических нарушений МТКК отмечались положительные результаты по решению стратегической задачи нормализации его функционального состояния. Это отразилось в снижении показателей цитокинов TNF-α и IL-1β (рис. 7, 8), причем статистически значимые изменения происходили именно при использовании терапии, включающей средства метаболической коррекции и восстановления МТКК.

Обсуждение

Априорное признание принципов холизма и гомеостатической обусловленности развития патологии зачастую вступает в противоречие с традиционными подходами, используемыми в лечении. При этом практические врачи, как правило, склонны предпринимать эмпирические или схематические попытки для того, чтобы повлиять на внешние признаки заболевания путем назначения симптоматической терапии, обладающей определенной нозоспецифичностью. Эти усилия, несмотря на ситуационную положительную эффективность, тем не менее в большинстве случаев являются паллиативными, поскольку не обеспечивают нивелирование стойких нарушений гомеостаза, сопровождающих развитие практически любого патологического процесса.

Между тем организм человека обладает огромным энергетическим и адаптационно-компенсаторным потенциалом, мобилизация которого служит стержневым фактором в достижении положительного прогноза течения заболевания. В этой связи мы разделяем точку зрения о необходимости разработки новых методов лечения, имеющих метаболическую направленность и оказывающих положительное влияние на ключевые метаболические процессы, участвующие в поддержании гомеостаза.

Оптимальным методом нивелирования воспалительных изменений поджелудочной железы у больных с рецидивирующей формой ХП стало включение в состав базовой терапии пребиотических фармакологических средств.

Наш опыт использования у пациентов с ХП терапии, обогащенной пребиотическими средствами, позволяет говорить не только об адекватной коррекции состояния МТКК, улучшении функционального состояния гепато-билиарно-панкреатической зоны, но и статистически значимом снижении выраженности феномена «уклонения ферментов». Этот факт имеет огромное значение, особенно с учетом большой длительности терапии больных ХП, которая должна продолжаться после нормализации лабораторных показателей вплоть

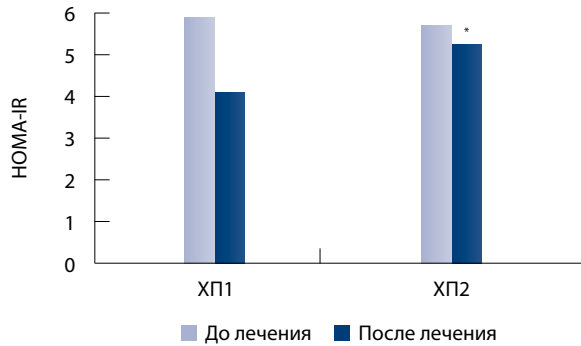


Рис. 5. Динамика индекса HOMA-IR у больных хроническим панкреатитом на фоне лечения; ХП1 – пациенты (n = 58), получавшие в течение 4 недель в дополнение к стандартной терапии пребиотическое средство (Эубикор); ХП2 – пациенты (n = 59), получавшие стандартную терапию; * межгрупповые различия статистически значимы (p < 0,05)

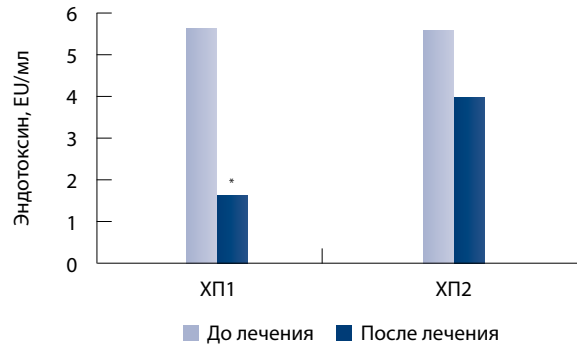


Рис. 6. Динамика уровня эндотоксина в крови у больных хроническим панкреатитом на фоне лечения; ХП1 – пациенты (n = 58), получавшие в течение 4 недель в дополнение к стандартной терапии пребиотическое средство (Эубикор); ХП2 – пациенты (n = 59), получавшие стандартную терапию; * межгрупповые различия статистически значимы (p < 0,05)

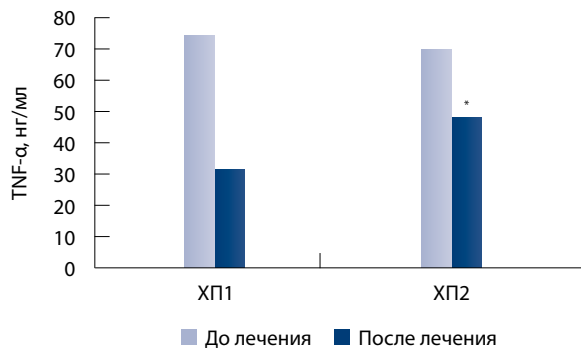


Рис. 7. Динамика TNF-α у больных хроническим панкреатитом на фоне лечения; ХП1 – пациенты (n = 58), получавшие в течение 4 недель в дополнение к стандартной терапии пребиотическое средство (Эубикор); ХП2 – пациенты (n = 59), получавшие стандартную терапию; * межгрупповые различия статистически значимы (p < 0,05)

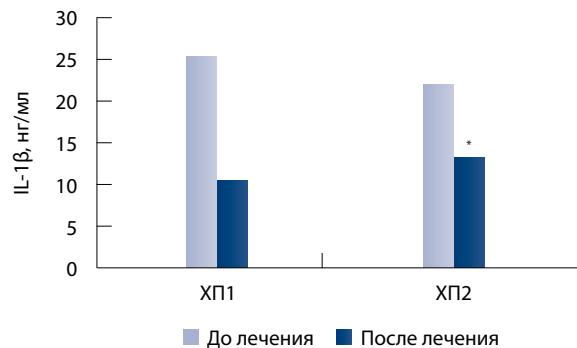


Рис. 8. Динамика IL-1β у больных хроническим панкреатитом на фоне лечения; ХП1 – пациенты (n = 58), получавшие в течение 4 недель в дополнение к стандартной терапии пребиотическое средство (Эубикор); ХП2 – пациенты (n = 59), получавшие стандартную терапию; * межгрупповые различия статистически значимы (p < 0,05)

до достижения регрессии воспалительно-липоматозных изменений в поджелудочной железе.

Заключение

Рассмотрение основных патогенетических механизмов развития ХП привело нас к заключению о многоуровневом вовлечении в процесс метаболических, гормональных и неврогенных нарушений, которые обуславливают не только резистентность к терапии, но и прогрессивность течения заболевания. Соответственно, и терапевтическая тактика должна включать применение препаратов со спазмолитической, секретолитической активностью, положительно влияющих на метаболический и гормональный балансы, а также на МТКК. Селективный M₃-холинолитик гиосцина

бутилбромид, сочетающий сразу несколько эффектов (спазмолитический, секретолитический и метаболический), может рассматриваться как перспективный препарат в терапии ХП.

Развитие нарушений качественного и количественного состава микрофлоры кишечника, приводящих к повышению проницаемости кишечного барьера и способствующих развитию системной воспалительной реакции, обуславливает формирование метаболических и воспалительных изменений в поджелудочной железе. Таким образом, нивелирование дисфункции МТКК (восстановление состава кишечной микробиоты и нормализация проницаемости) должно лечь в основу патогенетически обоснованного подхода к комплексной терапии ХП. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи.



Литература

1. Буклис ЭР, Ивашкин ВТ. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006;16(6):79–86.
2. Ammann RW. Diagnosis and management of chronic pancreatitis: current knowledge. *Swiss Med Wkly.* 2006;136(11–12):166–74.
3. Banks PA. Classification and diagnosis of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2007;42 Suppl 17:148–51.
4. Seicean A, Tantău M, Grigorescu M, Mocan T, Seicean R, Pop T. Mortality risk factors in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2006;15(1):21–6.
5. Larsson SC, Permert J, Håkansson N, Näslund I, Bergkvist L, Wolk A. Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population-based cohorts. *Br J Cancer.* 2005;93(11):1310–5.
6. Lindley KJ. Chronic pancreatitis. *Indian J Pediatr.* 2006;73(10):907–12.
7. Lévy P, Barthelet M, Mollard BR, Amouretti M, Marion-Audibert AM, Dyard F. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006;30(6–7):838–44.
8. Ивашкин ВТ, Шифрин ОС, Соколина ИА. Хронический панкреатит, стеатоз поджелудочной железы и стеатопанкреатит. М.: Литтерра; 2014. 240 с.
9. Malmström ML, Hansen MB, Andersen AM, Ersbøll AK, Nielsen OH, Jørgensen LN, Novovic S. Cytokines and organ failure in acute pancreatitis: inflammatory response in acute pancreatitis. *Pancreas.* 2012;41(2):271–7. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182240552.
10. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Gujot Y, Everard A, Rottier O, Geurts L, Naslain D, Neyrinck A, Lambert DM, Muccioli GG, Delzenne NM. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut.* 2009;58(8):1091–103. doi: 10.1136/gut.2008.165886.
11. Schnellrdorfer T, Lewin DN, Adams DB. Reoperative surgery for chronic pancreatitis: is it safe? *World J Surg.* 2006;30(7):1321–8.
12. Tsukumo DM, Carvalho BM, Carvalho-Filho MA, Saad MJ. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(2):139–44.
13. DiMagno MJ, Dimagno EP. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006;22(5):487–97.
14. Membrez M, Blancher F, Jaquet M, Bibilini R, Cani PD, Burcelin RG, Corthesy I, Macé K, Chou CJ. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *FASEB J.* 2008;22(7):2416–26. doi: 10.1096/fj.07-102723.
15. Behrman SW, Mulloy M. Total pancreatectomy for the treatment of chronic pancreatitis: indications, outcomes, and recommendations. *Am Surg.* 2006;72(4):297–302.
16. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, Vilariño-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. *Gut.* 2006;55(7):1056–7.
17. Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Оганесян ТС, Москалева АБ, Трошина ИВ, Устинова НН, Куликовская НС. Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью. *Фарматека.* 2010;(15):98–104.
18. Маев ИВ, Свиридова АВ, Кучерявый ЮА, Гончаренко АЮ, Самсонов АА, Оганесян ТС, Устинова НН, Казюлин АН, Трошина ИВ, Москалева АБ. Длительная заместительная ферментная терапия различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. *Фарматека.* 2011;(2):32–9.
19. Шифрин ОС, Ивашкин ВТ. Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2009;(3):3–8.
20. Белоусова ЕА, Никитина НВ, Цодиков ГВ. Оптимизация схем лечения хронического панкреатита ферментными препаратами. *Фарматека.* 2008;(13):103–9.
21. Мишуровская ТС, Белоусова ЕА. Возможности применения гиосцина бутилбромидом (Бускопан) в лечении больных хроническим панкреатитом. *Фарматека.* 2009;(13):45–9.
22. Tytgat GN. Hyoscine butylbromide – a review on its parenteral use in acute abdominal spasm and as an aid in abdominal diagnostic and therapeutic procedures. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(11):3159–73. doi: 10.1185/03007990802472700.
23. Jindal RD, Keshavan MS. Critical role of M3 muscarinic receptor in insulin secretion: implications for psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(5):449–50.

References

1. Buklis ER, Ivashkin VT. Khronicheskiy pankreatit: etiologiya, patofiziologiya i konservativnaya terapiya [Chronic pancreatitis: etiology, pathophysiology and conservative therapy]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2006;16(6):79–86 (in Russian).
2. Ammann RW. Diagnosis and management of chronic pancreatitis: current knowledge. *Swiss Med Wkly.* 2006;136(11–12):166–74.
3. Banks PA. Classification and diagnosis of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2007;42 Suppl 17:148–51.
4. Seicean A, Tantău M, Grigorescu M, Mocan T, Seicean R, Pop T. Mortality risk factors in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2006;15(1):21–6.
5. Larsson SC, Permert J, Håkansson N, Näslund I, Bergkvist L, Wolk A. Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population-based cohorts. *Br J Cancer.* 2005;93(11):1310–5.
6. Lindley KJ. Chronic pancreatitis. *Indian J Pediatr.* 2006;73(10):907–12.
7. Lévy P, Barthelet M, Mollard BR, Amouretti M, Marion-Audibert AM, Dyard F. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006;30(6–7):838–44.
8. Ivashkin VT, Shifrin OS, Sokolina IA. Khronicheskiy pankreatit, steatoz podzheludochnoy zhelezy i steatopankreatit [Chronic pancreatitis, pancreatic steatosis and steatopancreatitis]. Moscow: Litterra; 2014. 240 p. (in Russian).
9. Malmström ML, Hansen MB, Andersen AM, Ersbøll AK, Nielsen OH, Jørgensen LN, Novovic S. Cytokines and organ failure in acute pancreatitis: inflammatory response in acute pancreatitis. *Pancreas.* 2012;41(2):271–7. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182240552.
10. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Gujot Y, Everard A, Rottier O, Geurts L, Naslain D, Neyrinck A, Lambert DM, Muccioli GG, Delzenne NM. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut.* 2009;58(8):1091–103. doi: 10.1136/gut.2008.165886.
11. Schnellrdorfer T, Lewin DN, Adams DB. Reoperative surgery for chronic pancreatitis: is it safe? *World J Surg.* 2006;30(7):1321–8.
12. Tsukumo DM, Carvalho BM, Carvalho-Filho MA, Saad MJ. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(2):139–44.
13. DiMagno MJ, Dimagno EP. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006;22(5):487–97.
14. Membrez M, Blancher F, Jaquet M, Bibilini R, Cani PD, Burcelin RG, Corthesy I, Macé K,



- Chou CJ. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *FASEB J*. 2008;22(7):2416–26. doi: 10.1096/fj.07-102723.
15. Behrman SW, Mulloy M. Total pancreatectomy for the treatment of chronic pancreatitis: indications, outcomes, and recommendations. *Am Surg*. 2006;72(4):297–302.
 16. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, Vilarinho-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. *Gut*. 2006;55(7):1056–7.
 17. Maev IV, Kucheryavyy YuA, Oganeyan TS, Moskaleva AB, Troshina IV, Ustinova NN, Kulikovskaya NS. Farmakoeconomicheskaya effektivnost' zamestitel'noy terapii razlichnymi preparatami pankreatina u bol'nykh khronicheskim pankreatitom s ekzokrinnoy pankreaticheskoy nedostatochnost'yu [Pharmacoeconomic effectiveness of replacement therapy with different preparations of pancre-
 - atine in patients with chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency]. *Farmateka*. 2010;(15):98–104 (in Russian).
 18. Maev IV, Sviridova AV, Kucheryavyy YuA, Goncharenko AYU, Samsonov AA, Oganeyan TS, Ustinova NN, Kazyulin AN, Troshina IV, Moskaleva AB. Dlitel'naya zamestitel'naya fermentnaya terapiya razlichnymi preparatami pankreatina u bol'nykh khronicheskim pankreatitom s ekzokrinnoy nedostatochnost'yu podzheludochnoy zhelezy [Long-lasting enzyme replacement therapy with different pancreatin preparations in patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic insufficiency]. *Farmateka*. 2011;(2):32–9 (in Russian).
 19. Shifrin OS, Ivashkin VT. Rol' fermentnykh preparatov v lechenii patsientov s bolevooy formoy khronicheskogo pankreatita [The role of enzyme preparations in treatment of patients with painful form of chronic pancreatitis]. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2009;(3):3–8 (in Russian).
 20. Belousova EA, Nikitina NV, Tsodikov GV. Optimizatsiya skhem lecheniya khronicheskogo pankreatita fermentnymi preparatami [Optimization of enzyme treatment regimens in chronic pancreatitis]. *Farmateka*. 2008;(13):103–9 (in Russian).
 21. Mishurovskaya TS, Belousova EA. Vozmozhnosti primeneniya giostsina butilbromida (Buskopan) v lechenii bol'nykh khronicheskim pankreatitom [The use of hyoscine butylbromide (Buscopan) in the treatment of patients with chronic pancreatitis]. *Farmateka*. 2009;(13):45–9 (in Russian).
 22. Tytgat GN. Hyoscine butylbromide – a review on its parenteral use in acute abdominal spasm and as an aid in abdominal diagnostic and therapeutic procedures. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(11):3159–73. doi: 10.1185/03007990802472700.
 23. Jindal RD, Keshavan MS. Critical role of M3 muscarinic receptor in insulin secretion: implications for psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(5):449–50.

Pathogenetic rationale for combination therapy of patients with chronic pancreatitis

Grinevich V.B. • Sas E.I. • Kravchuk Yu.A. • Shcherbina N.N.

Background: Chronic pancreatitis is characterized by an imbalance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, reflecting the presence of chronic systemic inflammation. The functional state of microbial-tissue complex of the intestine determines the severity of chronic systemic inflammation. Restoration of normal microbial-tissue complex functioning of the intestine reduces the severity of inflammatory changes in the pancreas.

Aim: To study clinical efficacy of combination of chronic pancreatitis through correction of the functional state of intestinal microbial-tissue complex.

Materials and methods: The analyzed patient sample included 117 patients with uncomplicated chronic pancreatitis and moderate pain syndrome, moderate exocrine and endocrine, with their mean age of 43.9 ± 11.6 years (men, 40.9 ± 13.5 years and women, 48.6 ± 11.7 years). Patients with chronic pancreatitis were divided into 2 groups, with the main group of patients receiving additional treatment with a prebiotic complex (Eubicor) 6 grams daily.

Results: After combination therapy of chronic pancreatitis with the agent for correction of the functional state of intestinal microbial-tissue complex, there was a significant ($p < 0.05$) reduction in the representation of pathogenic and conditionally pathogenic microflora, with a significant increase in the primary intestinal flora, as well as a decrease in cytokines TNF- α (74.32 ± 11.22 ng/ml before treatment, 31.34 ± 8.92 ng/ml after treatment) and IL-1 β (25.32 ± 4.36 ng/ml before treatment, 10.52 ± 3.52 ng/ml after treatment), a significant decrease in cortisol (456.53 ± 68.99 nmol/ml before treatment, 382.61 ± 60.24 nmol/ml after treatment). The significant improvement of metabolic abnormalities was associated with positive clinical dynamics and improvement of quality of life.

Conclusion: Treatment strategies in chronic pancreatitis should include agents restoring the functioning of intestinal microbial-tissue complex and positively affecting metabolic and hormonal milieu.

Key words: chronic pancreatitis, intestinal microbial-tissue complex, conservative treatment, prebiotic therapy, multienzyme therapy, selective anticholinergic therapy.

Grinevich Vladimir Borisovich – MD, PhD, Head of Chair of Internal Disease No. 2 (Postgraduate Medical Training)¹

Sas Evgeniy Ivanovich – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Disease No. 2 (Postgraduate Medical Training)¹
 ✉ 63 Suvorovskiy prospekt, Saint Petersburg, 191036, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 271 87 28. E-mail: doctorsas@rambler.ru

Kravchuk Yuriy Alekseevich – PhD, Professor, Chair of Internal Disease No. 2 (Postgraduate Medical Training)¹

Shcherbina Nikolay Nikolaevich – PhD, Associate Professor, Chair of Internal Disease No. 2 (Postgraduate Medical Training)¹

¹S.M. Kirov Military Medical Academy; 6 Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194015, Russian Federation