

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-66-72>

Клинико-функциональное состояние поджелудочной железы, печени, кишечной микробиоты после холецистэктомии у больных хроническим билиарнозависимым панкреатитом

Фаизова Л. П., Федоров С. В., Сатаев В. У., Хидиятов И. И., Федорова А. С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ленина, 3, г. Уфа, Республика Башкортостан, 4500057, Россия
ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г. Г. Куватова, Уфа, Россия

Для цитирования: Фаизова Л. П., Федоров С. В., Сатаев В. У., Хидиятов И. И., Федорова А. С. Клинико-функциональное состояние поджелудочной железы, печени, кишечной микробиоты после холецистэктомии у больных хроническим билиарнозависимым панкреатитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;209(1): 66–72. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-66-72

✉ Для переписки:

Фаизова

Лариса Петровна

ofaizov@yandex.ru

Фаизова Лариса Петровна, д.м.н., профессор кафедры терапии и ОВП с курсом гериатрии ИДПО
Федоров Сергей Владимирович, д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО

Сатаев Валерий Уралович, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии с курсом ИДПО

Хидиятов Ильдар Ишмурзович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии

Федорова Анастасия Сергеевна, студентка 5 курса педиатрического факультета

Резюме

Цель исследования: Оценить клинико-функциональное состояние поджелудочной железы, печени и кишечной микробиоты у больных хроническим билиарнозависимым панкреатитом (ХБЗП) после холецистэктомии.

Материалы и методы. Обследовано 110 больных ХБЗП, которые были распределены в 2 группы: 1 группа — 58 больных (ХБЗП) с холецистэктомией в анамнезе. 2 группа — 52 больных ХБЗП с сопутствующей ЖКБ. Контрольную группу составили 35 практически здоровых людей. Пациенты ХБЗП с сохранным желчным пузырем составили группу сравнения с основной группой. Холецистэктомия выполнялась по ургентным показаниям в большинстве случаев, но в ряде случаев была выполнена «профилактически» при бессимптомной ЖКБ.

Всем больным проведены:

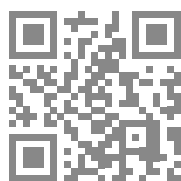
- ультразвуковая эластометрия печени на аппарате “FibroScan” (“EchoSens”, Франция).
- исследование способности клеток к продукции цитокинов — ФНО-α и TGF-β определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) и фирмы “R&D systems” (США).
- исследование концентрации панкреатической эластазы-1 в кале методом ИФА с использованием тест-систем фирмы “ScheBo Biotech” (Германия).
- определение абсолютного и относительного содержания КЖК (C2-C4) методом газожидкостного хроматографического анализа в сыворотке крови и фекалиях на хроматографе «Кристал 2000 М».

Заключение. У больных ХБЗП с холецистэктомией в анамнезе наблюдаются более значимые нарушения метаболической активности микрофлоры кишечника, липидного обмена, показателей фиброза печени, выраженности внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВСН ПЖ), что сопровождается повышением уровней цитокинов: TGF-β и ФНО-α, повышением абсолютного содержания короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в сыворотке крови и кале и разнонаправленными изменениями их спектра, зависящими от тяжести ВСН ПЖ, стадии стеатоза печени, уровня холестерина по сравнению с показателями больных ХБЗП с сохранным ЖП.

Ключевые слова: панкреатит, холецистэктомия, микробиота цитокины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: IKJUKM





Clinical and functional state of the pancreas, liver, and intestinal microbiota in patients with chronic biliary-dependent pancreatitis after cholecystectomy

L. P. Faizova, S. V. Fedorov, V. U. Sataev, I. I. Khidiyatov, A. S. Fedorova

Bashkir State Medical University, 3 str. Lenina, Ufa, 450000, Russia

Republican Clinical Hospital named after G. G. Kuvatov, Ufa, Russia

For citation: Faizova L. P., Fedorov S. V., Sataev V. U., Khidiyatov I. I., Fedorova A. S. Clinical and functional state of the pancreas, liver, and intestinal microbiota in patients with chronic biliary-dependent pancreatitis after cholecystectomy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;209(1): 66–72. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-66-72

✉ **Corresponding author:**

Larisa P. Fayzova
ofaizov@yandex.ru

Larisa P. Fayzova MD, Department of Therapy and OVP with the course of Geriatrics of IAPE, Professor, MD

Sergei V. Fedorov, Department of Surgery with a course of endoscopy of IAPE, Professor, MD; *ORCID: 0000-0002-6106-0301*

Valery U. Sataev, Department of Pediatric Surgery with a course of endoscopy of IAPE, Professor, MD; *ORCID: 0000-0001-8641-7875*

Ildar I. Khidiyatov MD, Head of the Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Professor, MD;

ORCID: 0000-0003-1749-795X

Anastasia S. Fedorova, fifth-year student of the Faculty of Pediatrics

Summary

The purpose of the study: To evaluate the clinical and functional state of the pancreas, liver and intestinal microbiota in patients with chronic biliary-dependent pancreatitis (CKD) after cholecystectomy.

Materials and methods. 110 patients with CKD were examined, who were divided into 2 groups: group 1–58 patients (CKD) with a history of cholecystectomy. Group 2–52 patients with CKD with concomitant GI. The control group consisted of 35 practically healthy people. Patients with CKD with preserved gallbladder formed a comparison group with the main group. Cholecystectomy was performed according to urgent indications in most cases, but in some cases it was performed “pro-phy lactically” with asymptomatic GI.

All patients underwent:

- ultrasound elastometry of the liver on the device “FibroScan” (“EchoSens”, France).
- the study of the ability of cells to produce cytokines — TNF-a and TGF-b was determined by the enzyme immunoassay using test systems manufactured by the company “Cytokine” (St. Petersburg) and the company “R&D systems” (USA).
- study of the concentration of pancreatic elastase-1 in feces by ELISA using test systems of the company “ScheBo Biotech” (Germany).
- determination of the absolute and relative content of FGC (C2-C4) by gas-liquid chromatographic analysis in blood serum and faeces on the Crystal 2000 M chromatograph.

Conclusion. In patients with CKD with a history of cholecystectomy, there are more significant violations of the metabolic activity of the intestinal microflora, lipid metabolism, liver fibrosis indicators, the severity of external secretory pancreatic insufficiency (VSN pancreas), which is accompanied by an increase in cytokine levels: TGF-b and TNF-a, an increase in the absolute content of short-chain fatty acids (FFA) in blood serum and feces and multidirectional changes in their spectrum, depending on the severity of the pancreatic VSN, the stage of liver steatosis, cholesterol levels compared with those of patients with CKD with preserved LC.

Keywords: pancreatitis, cholecystectomy, microbiota cytokines

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Хронический панкреатит (ХП) представляет собой болезнь, прогрессирование которой определяется часто причиной, ее вызвавшей, и состоянием окружающих органов, анатомически и физиологически связанных с поджелудочной железой [1].

По данным разных авторов, частота развития хронического билиарнозависимого панкреатита (ХБЗП) у больных желчнокаменной болезнью составляет от 24 до 70%. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ), связанная с ней холецистэктомия и хро-

нический билиарнозависимый панкреатит представляют самое распространенное сочетание [5].

Анализируя ближайшие и отдаленные последствия холецистэктомии у больных хроническим панкреатитом (ХП), ряд авторов отмечают возникновение или усугубление дуоденогастрального рефлюкса, атрофии слизистой оболочки желудка и 12-ти перстной кишки, дисплазии 1–2 степени, стеатоза печени, прогрессирование внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы [2, 3].

Выявлена существенно более высокая распространенность ЖКБ среди лиц с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) (47%). При этом НАЖБП оказалась независимым предиктором холелитиаза [5].

В настоящее время появились экспериментальные и клинические данные о связи холецистэктомии с прогрессированием НАЖБП [4].

Желчный пузырь является важным звеном связи печени, кишечника, поджелудочной железы, поддерживая метаболический гомеостаз холестерина

и триглицеридов, регулируя энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот, метаболическую активность микробиома, осуществляя двигательную функцию, а его удаление нарушает метаболические процессы организма в целом. Холецистэктомия, проведенная по четко разработанным показаниям, не вызывает вопросов, но выполненная, «профилактически», без достаточных оснований, пациентам с бессимптомной ЖКБ вероятно нецелесообразна [4].

Оценка данных факторов является актуальной с целью возможности оптимизации диагностики клиничко-функциональных изменений состояния поджелудочной железы, печени, микробиоты у больных ХП после холецистэктомии, их взаимосвязи и выработки тактики терапии.

Цель исследования: Оценить клиничко-функциональное состояние поджелудочной железы, печени и кишечной микробиоты у больных хроническим билиарнозависимым панкреатитом (ХБЗП) после холецистэктомии.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 110 больных ХБЗП, среди них мужчин было 62, женщин 58, средний возраст – 49,5 ± 2,5 года. Средняя длительность анамнеза составила 5,73±0,78 лет. Больные были распределены в 2 группы. 1 группа – 58 больных (ХБЗП) с холецистэктомией в анамнезе, 2 группа 52 больных ХБЗП с сопутствующей ЖКБ. Время от проведения холецистэктомии от 3 до 5 лет. Холецистэктомия проведена по ургентным показаниям 37 больным, 29 пациентам выполнена «профилактически» при бессимптомной ЖКБ.

Контрольную группу, сопоставимую по полу и возрасту ($p > 0,05$), составили 35 практически здоровых людей. Пациенты с ХБЗП 2-й группы с сохранным желчным пузырем составили группу сравнения с основной группой.

Диагноз устанавливался в соответствии со стандартами диагностики и лечения болезней органов пищеварения.

В дополнение к общепринятым методам обследования больных ХП проведено:

- ультразвуковая эластометрия печени для диагностики наличия и степени фиброза на аппарате “FibroScan” (“EchoSens”, Франция). Размах значения в кПа: F0 1,5–5,8; F1 5,9–7,2; F2 7,3–9,5; F3 9,6–12,5; F4 более 2,5.

- способность клеток к продукции цитокинов – ФНО-а и TGF- β определяли в супернатантах клеточных культур крови иммуноферментным методом с использованием тест-систем производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) и фирмы “R&D systems” (США).
- исследование концентрации панкреатической эластазы-1 в кале пациентов методом ИФА с использованием тест-систем фирмы “ScheBo Biotech” (Германия).
- определение абсолютного и относительного содержания КЖК (C2-C4) методом газожидкостного хроматографического анализа в сыворотке крови и фекалиях на хроматографе «Кристал 2000 М».
- статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением компьютерной программы “Statistica 6,0” фирмы Stat. Soft. Применялись параметрические и непараметрические статистические методы: описательная статистика, сравнение номинальных признаков с использованием критерия Х², сравнение средних величин с расчетом t-критерия Стьюдента. За пороговый уровень статистической значимости было принято $p < 0,05$.

Результаты исследования

Показатели индекса массы тела у 32 (55,2%) больных 1 группы и у 12 (23,1%) 2 группы были в пределах 20–25 кг/м², что свидетельствовало о нормальной массе тела. У 26 (44,8%) больных 1 группы и 40 (76,9%) больных 2 группы индекс массы тела был в пределах 25–29,9 кг/м², что соответствовало показателю избыточной массы тела.

Среди больных большинство указывало на несистематическое, но частое употребление алкоголя в дозах не превышающих безопасные. Среди лиц 1

группы отмечалось курение табака у 47% больных, 2-й группы – у 38%.

По данным УЗИ печени стеатоз 1 степени (очаговый стеатоз-единичные участки жировой инфильтрации в виде гиперэхогенных образований) выявлен у 6 (10,3%) 1 группы и у 31 (59%) пациента 2 группы. Стеатоз 2 степени (отдельные крупные участки жировой инфильтрации в виде полей, занимающих иногда целую долю печени, с сохранением больших зон неизменной паренхимы)

Таблица 1. Распределение больных ХП по степени выраженности экзокринной недостаточности по уровню эластазы-1 в кале

Экзокринная недостаточность ПЖ	нет	умеренная	тяжелая
Уровень Фекальной эластазы-1	более 200 мкг/г	100–199 мкг/г	менее 100 мкг/г
Больные ХБЗП 1 группа (n =58)		32 (55,2%)	26 (43,1%)
Больные ХБЗП 2 группа (n=52)		52(100%)	

Таблица 2. Биохимические показатели липидного спектра крови больных хроническим панкреатитом (ммоль/л, M±m)

Примечание: * p< 0,05 при сравнении с нормой; • p< 0,05 при сравнении между группами.

Группы больных	Холестерин	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП	ТГ	КА
Контроль (n=35)	4,80±0,32	1,40±0,07	2,81±0,22	1,30±0,11	2,4±0,12
2-я гр. (n=52)	6,38±0,31*	1,16±0,06*	4,25±0,46*	1,87±0,12*	4,6±0,21*
1-я гр. (n=58)	6,79±0,32**	1,00±0,09**	4,66±0,56**	2,51±0,14**	5,8±0,39**

Таблица 3. Биохимические показатели функционального состояния печени больных хроническим панкреатитом (ммоль/л, M±m)

Примечание: * p< 0,01 при сравнении с контролем; • p< 0,05 при сравнении между подгруппами.

Показатели	Контроль (n=35)	1 гр. (n=58)	2 гр. (n=52)	Норма
АЛТ	12,5±3,2	78,4±2,3*	68,4±2,4**	5,0–32,0
АСТ	10,2±2,3	115,6±11,6*	58,3±4,2**	5,0–31
ГГТП	21,0±3,2	132,2±13,5*	81,2±10,5**	11,0–49,0
ЩФ	120,2±4,3	274,4±11,3*	292,4±10,3**	100,0–270,0
Билирубин	12,5±1,9	15,4±4,3	16,4±4,1**	5,0–19,0

выявлен у 42(72,5%) больных 1 группы и у 21(40,4%) 2 группы. Диффузный стеатоз печени (дистрофические изменения захватывают практически всю паренхиму печени с различной степенью интенсивности) установлен только – у 10 (17,2%) больных 1 группы. Наиболее выраженные изменения эхографической картины печени отмечены в 1 группе больных.

По данным УЗИ поджелудочной железы у всех больных отмечалось неравномерное повышение эхогенности железы, неотчетливость внутренней структуры органа (уменьшение внутренней зернистости), смазанность контуров.

Результаты ультразвуковой эластометрии (УЗЭ) печени показали, что среди больных обеих групп доминировал умеренный фиброз, соответствующий критериям F2. Фиброз печени, соответствующий критериям F3, установлен только у 12 больных 1 группы.

Больные обеих групп предъявляли жалобы на периодические тяжесть или умеренные ноющие боли в животе – в эпигастрии, в верхней половине живота, метеоризм, изжогу, отрыжку воздухом или съеденной пищей, периодическую горечь во рту, тошноту, периодически неустойчивый стул. Больные 1 группы в дополнении к данным жалобам отмечали постоянный кашицеобразный стул от 3-х до 6 раз в сутки.

У большей части больных отмечалась умеренно-выраженная (ВСН ПЖ). Распределение больных ХП по степени выраженности экзокринной недостаточности по уровню эластазы-1 в кале представлено в таблице 1.

Результаты исследования показали изменения липидного метаболизма у больных ХП (таблица 2), что может свидетельствовать о сопутствующем нарушении функционального состояния печени. Уровень дислипидемии был достоверно более выражен у больных 1 группы.

Исследование биохимических показателей функционального состояния печени показало, отклонения от нормы показателей функционального состояния печени, более выраженные у больных 1 группы (таблица 3). Коэффициент Деритиса (АСТ/АЛТ) составил 2,19 у больных 1 группы, что более характерно для алкогольного поражения печени, и 0,83 – во 2 группе больных. У 26(43,1%) больных 1 группы наблюдалась картина стеатогепатита.

Результаты исследования абсолютного и относительного содержания короткоцепочечных жирных кислот, с числом углеродных атомов C2–C4 в сыворотке крови больных ХБЗП, показали значимое повышение суммарного абсолютного содержания КЖК в 1 группе больных ХБЗП по сравнению с показателями во 2 группе пациентов и в контрольной группе (p< 0,05) (таблица 4).

При сопоставлении данных изменений уровня пропионовой кислоты с уровнем сывороточного холестерина коэффициент корреляции составил –0,78 (p<0,05), что может свидетельствовать о нарушении функционального состояния гепатоцитов.

Результаты анализа суммарного абсолютного содержания КЖК в кале больных ХП показали (таблица 5) повышение абсолютной суммарной концентрации КЖК у больных ХП до 12,3±1,94 мг/г

Таблица 4. Абсолютное и относительное содержание КЖК в сыворотке крови у больных хроническим панкреатитом (мг/мл, $M \pm m$)

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении с нормой, • $p < 0,05$ при сравнении между подгруппами. В числителе – абсолютные показатели, в знаменателе относительные.

Группы больных	C2 (уксусная)	C3 (пропионовая)	C4 (масляная)	E(C2+C3+C4)
Контроль (n=35)	0,164±0,01 0,902±0,06	0,013±0,004 0,071±0,003	0,005±0,001 0,027±0,002	0,182±0,01 1
1-я группа (n=58)	0,272±0,005* 0,920±0,008*	0,011±0,007 0,064±0,003*	0,004±0,001 0,016±0,002*	0,287±0,01* 1
2-я группа (n=52)	0,230±0,01** 0,935±0,007**	0,011±0,003 0,043±0,004**	0,005±0,001 0,022±0,002**	0,246±0,01** 1

Таблица 5. Абсолютное и относительное содержание C2-C4 в кале у больных хроническим панкреатитом (мг/мл, $M \pm m$)

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении с нормой, • $p < 0,05$ при сравнении между подгруппами. В числителе – абсолютные показатели, в знаменателе – относительные.

Группы больных	C2 (уксусная)	C3 (пропионовая)	C4 (масляная)	E (C2+C3+C4)
Контроль (n=35)	5,88±0,62 0,626±0,011	1,79±0,55 0,191±0,011	1,72±0,55 0,183±0,011	9,39±1,55 1
1-я группа (n=58)	7,27±0,68* 0,520±0,009*	2,721±0,34* 0,230±0,011*	3,31±0,59* 0,250±0,011*	12,3±1,94* 1
2-я группа (n=52)	6,084±0,51 0,547±0,009**	3,031±0,51* 0,225±0,011*	2,57±0,61 0,228±0,011	11,687±1,94 1

Таблица 6. Уровень продукции TGF- β , ФНО- α у больных ХП (пг/мл, $M \pm m$)

Примечание: * $p < 0,05$ -статистическая значимость различий с данными контрольной группы; • p - степень достоверности показателей между различными группами.

Показатели	Контроль (n=35)	1-я группа (n=58)	2-я группа (n=52)
TGF- β , пг/мл	794,8±126,0	2694,4±107,3*	1021,4±97,3**
ФНО- α , пг/мл	290,01±16,67	823,84±21,93*	547,42±16,8**

(в контрольной группе $9,39 \pm 1,55$ мг/г, $p < 0,05$), что отражает измененную активность и численность различных популяций микроорганизмов толстокишечной микрофлоры. Профиль кислот с числом углеродных атомов C2-C4 свидетельствовал о снижении доли уксусной кислоты и повышении пропионовой и масляной кислот.

Выявленные изменения наиболее выражены у больных ХП 1-й группы с установленным стеатогепатитом. Снижение уксусной кислоты в кале указывает на снижение метаболической активности бифидо- и лактобактерий, а повышение уровня пропионовой и масляной кислот – об активизации строгих анаэробов (бактероидов, фузобактерий, клостридий) и выраженности микробиоэкологических нарушений в кишечнике.

Обсуждение

По данным разных авторов, частота развития (ХБЗП) у больных желчнокаменной болезнью составляет от 24 до 70%. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ), связанная с ней холецистэктомия и хронический билиарнозависимый панкреатит представляют самое распространенное сочетание [2, 3].

Нами проведено исследование клинко-функционального состояния окружающих органов, анатомически и физиологически связанных с поджелудочной железой у пациентов ХБЗП

Результаты исследования способности клеток крови к продукции ФНО- α и TGF- β у больных ХБЗП показали достоверное увеличение уровня продукции цитокинов по отношению к показателям в контрольной группе, наиболее значимое в 1-й группе больных (таблица 6).

Выявлены следующие корреляционные взаимосвязи: уровень продукции ФНО- α прямо коррелировал с активностью АЛТ ($r = 0,4$; $p < 0,05$) и АСТ ($r = 0,8$; $p < 0,05$). Отмечена обратная корреляционная зависимость уровня продукции TGF- β с показателями панкреатической эластазы-1 ($r = -0,43$; $p < 0,05$); прямая зависимость с уровнями холестерина ($r = 0,43$; $p < 0,05$), триглицеридов ($r = 0,84$; $p < 0,05$) и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) ($r = 0,6$; $p < 0,05$).

с сопутствующей ЖКБ и ХБЗП после проведенной холецистэктомии.

Результаты проведенного исследования по данным УЗИ выявили стеатоз поджелудочной железы в сочетании со стеатозом печени различной степени выраженности у всех обследованных пациентов ХБЗП

Наиболее выраженные изменения эхографической картины поджелудочной железы и печени отмечены в 1 группе больных.

Результаты ультразвуковой эластометрии (УЗЭ) печени показали, что среди больных обеих групп доминировал умеренный фиброз, соответствующий критериям F2. Фиброз печени, соответствующий критериям F3, установлен у 12 больных 1 группы.

У большей части больных отмечалась умеренно-выраженная (ВСН ПЖ) по результатам эластического теста. Тяжелая ВСНПЖ была выявлена у 26 (43,1%) пациентов 1 группы с ХБЗП.

Результаты исследования показали изменения липидного метаболизма у больных ХП, что может свидетельствовать о сопутствующем нарушении функционального состояния печени. Уровень дислипидемии был достоверно более выражен у больных 1 группы.

Исследование биохимических показателей функционального состояния печени показало, отклонения от нормы показателей функционального состояния печени, более выраженные у больных 1 группы. Коэффициент Деритиса (АСТ/АЛТ) составил 2,19 у больных 1 группы, что более характерно для алкогольного поражения печени, и 0,83 – во 2 группе больных.

Результаты исследования абсолютного и относительного содержания короткоцепочечных жирных кислот, с числом углеродных атомов C2-C4 в сыворотке крови больных ХБЗП, показали достоверное ($p < 0,05$) повышение суммарного абсолютного содержания КЖК в 1 группе больных ХБЗП по сравнению с показателями во 2 группе пациентов и в контрольной группе.

КЖК имеют кишечное происхождение и поступают в печень по системе воротной вены, определяясь в общем кровотоке, в норме в следовых количествах. Увеличение их концентрации в сыворотке крови у больных ХП с жировой дистрофией печени может быть объяснено снижением метаболической функции печени, которая не может использовать основные кислоты на метаболические потребности (5, 6, 7).

Результаты исследования установили, что при ХБЗП с жировой дистрофией печени в сыворотке крови происходит повышение доли уксусной кислоты при снижении долей пропионовой и масляной кислот. Известно, что пропионовая кислота является одним из промежуточных субстратов окисления жирных кислот, а масляная кислота вовлекается в бисинтез жирных кислот и холестерина [6, 7]. При сопоставлении данных изменений уровня пропионовой кислоты с уровнем сыровоточного холестерина коэффициент корреляции составил $-0,78$ ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о нарушении функционального состояния гепатоцитов.

Результаты анализа суммарного абсолютного содержания КЖК в кале больных ХБЗП показали повышение абсолютной суммарной концентрации КЖК, что отражает измененную активность и численность различных популяций микроорганизмов толстокишечной микрофлоры. Профиль кислот с числом углеродных атомов C2-C4 свидетельствовал о снижении доли уксусной кислоты

и повышении пропионовой и масляной кислот. Выявленные изменения наиболее выражены у больных ХБЗП 1-й группы с установленным стеатогепатитом. Снижение уксусной кислоты в кале указывает на снижение метаболической активности бифидо- и лактобактерий, а повышение уровня пропионовой и масляной кислот свидетельствует об активизации бактериоидов, фузобактерий, клостридий и выраженности микрoэкологических нарушений в кишечнике [6, 7, 9, 10].

Результаты исследования способности клеток крови к продукции провоспалительного ФНО-а и профиброгенного TGF- β у больных ХБЗП показали достоверное увеличение уровня продукции цитокинов по отношению к показателям в контрольной группе, наиболее значимое в 1-й группе больных.

Выявлены следующие корреляционные взаимосвязи: уровень продукции ФНО-а прямо коррелировал с активностью АЛТ ($r = 0,4$; $p < 0,05$) и АСТ ($r = 0,8$; $p < 0,05$). Отмечена обратная корреляционная зависимость уровня продукции TGF- β с показателями панкреатической эластазы-1 ($r = -0,43$; $p < 0,05$); прямая зависимость с уровнями холестерина ($r = 0,43$; $p < 0,05$), триглицеридов ($r = 0,84$; $p < 0,05$) и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) ($r = 0,6$; $p < 0,05$).

Многие исследования продемонстрировали связь микробиоты кишечника и дисбиоза с воспалением поджелудочной железы. Некоторые составляющие микробиоты кишечника связаны с производством липополисахарида (ЛПС), который стимулирует воспалительный каскад и активирует Toll-подобный рецептор. ЛПС может также модулировать путь TGF- β 1, приводя к активации звездчатых клеток поджелудочной железы и последующему увеличению выработки коллагена, что приводит к фиброзу поджелудочной железы [7, 8, 9, 10].

Существует тесная физиологическая взаимосвязь желчного пузыря с функцией печени, кишечника, поджелудочной железы. Желчный пузырь поддерживает метаболический гомеостаз холестерина и триглицеридов, регулирует энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот, метаболическую активность микробиома, осуществляет двигательную функцию, а его удаление нарушает метаболические процессы организма в целом [4, 5].

Холецистэктомия, проведенная по четко разработанным показаниям, не вызывает вопросов, но выполненная, «профилактически», без достаточных оснований пациентам с бессимптомной ЖКБ вероятно нецелесообразна [4].

Микробиота кишечника может колонизировать паренхиму поджелудочной железы, поддерживать её длительное воспаление и способствовать возникновению заболевания. Связь между микробиотой и НАЖБП открывает перспективу для будущих исследований, оценивающих роль микрофлоры кишечника при неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы (НАЖБПЖ) [8–12].

Выводы

1. У больных ХБЗП с холецистэктомией в анамнезе наблюдаются выраженные сочетанные изменения структуры органов в виде стеатоза печени и поджелудочной железы, фиброза печени в сравнении с группой ХБЗП с сохранным желчным пузырем.
2. Повышение суммарного абсолютного содержания КЖК и разнонаправленные изменения профиля кислот с числом углеродных атомов C2–C4 сыворотке крови и кале свидетельствуют о нарушении метаболической активности микробиома кишечника в группе больных ХБЗП с холецистэктомией в анамнезе, более значимое, чем у пациентов ХБЗП с сохранным желчным пузырем.
3. Установлено достоверное увеличение способности клеток крови к продукции провоспалительного ФНО-а и профиброгенного TGF- β цитокинов у больных ХБЗП с холецистэктомией в анамнезе по сравнению с показателями у пациентов ХБЗП с сохранным желчным пузырем.

Литература | References

1. Minnushkin O. N. Chronic pancreatitis: epidemiology, etiology, classification. *Pharmateca*. 2007;(2): 53–57. (in Russ.)
Минушкин, О. Н. Хронический панкреатит: эпидемиология, этиология, классификация. *Фарматека*. – 2007. – № 2. – С. 53–57.
2. Rybachkov V. V., Dubrivina D. E. Consequences of cholecystectomy. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2016; (8): 55–60. (in Russ.)
Рыбачков В. В., Дубровина Д. Е. Последствия холецистэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2016; (8): 55–60.
3. Kozlova I. V., Fedorov V. E., Graushkina E. V. Immediate results and long-term consequences of surgical treatment of cholelithiasis // *Bulletin of St. Petersburg State University*. 2010;(1): 11. (in Russ.)
Козлова И. В., Федоров В. Э., Граушкина Е. В. Ближайшие результаты и отдаленные последствия хирургического лечения желчнокаменной болезни. *Вестник СПбГУ*. – 2010. – вып. 1. – с. 11
4. Bueverov A. O. Cholecystectomy as a risk factor of non-alcoholic fatty liver disease progression. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):93–97. (in Russ.) doi: 10.26442/20751753.2019.8.190503.
Буеверов А. О. Холецистэктомия как фактор риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени // *Consilium Medicum*. – 2019. – Vol. 21. – № 8. – С. 93–97.
5. Krolevets T. S., Livzan M. A., Syrovenko M. I., Cherkashchenko N. A. Pathogenetic aspects of the comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis: a review and own data. *breast cancer. Medical review*. 2022; 6(5): 278–285. (in Russ.) doi: 10.32364/2587–6821–2022–6–5–278–285.
Кролевец Т. С., Ливзан М. А., Сыровенко М. И., Черкащенко Н. А. Патогенетические аспекты коморбидного течения неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни: обзор и собственные данные. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(5):278–285. doi: 10.32364/2587–6821–2022–6–5–278–285.
6. Osipenko Yu. V., Kuzmina T. N., Silvestrova S. Yu., Dubtsova E. A., Bordin D. S. Spectrum of short-chain fatty acids in chronic pancreatitis. *Effective pharmacotherapy*. 2021;17 (39) 54–58. (in Russ.) doi: 10.33978/2307–3586–2021–17–39–54–58.
Осипенко Ю. В., Кузьмина Т. Н., Сильвестрова С. Ю. Спектр короткоцепочечных жирных кислот при хроническом панкреатите. Эффективная фармакотерапия. – 2021. – т. 17, № 39. – С. 54–58. doi: 10.33978/2307–3586–2021–17–39–54–58.
7. Akhmedov V. A., Mamedova N. F. The Gut Microbiome in Pancreatic Disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(8):107–113. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-180–8–107–113.
Ахмедов В. А., Мамедова Н. Ф. Кишечный микробиом поджелудочной железы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;180 (8):107–113. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-180–8–107–113.
8. Kharitonova L. A., Grigoriev K. I., Borzakova S. N. Human microbiote: how a new scientific paradigm changes medical practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(1):55–63. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-161–1–55–63.
Харитонов Л. А., Григорьев К. И., Борзакова С. Н. // Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. № 1 (161). С. 55–63. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-161–1–55–63.
9. Kharitonova L. A., Grigoryev K. I., Borzakova S. N., Erminova N. I., Papyшева O. V. Human microbiota: science advances and medical practice. *Meditinskaya sestra*. 2018, 4(20): 40–46 (In Russ.) doi: 10.29296/25879979–2018–04–07.
Харитонов Л. А., Григорьев К. И., Борзакова С. Н., Ермилова Н. И., Папышева О. В. Микробиота человека: достижения науки и медицинская практика. *Медицинская сестра*. 2018. Т. 20. № 4. С. 40–46
10. Schepis T., De Lucia S. S., Nista E. C., et al. Microbiota in Pancreatic Diseases: A Review of the Literature. *J Clin Med*. 2021 Dec 17;10(24):5920. doi: 10.3390/jcm10245920.
11. Sun L., Xiu M., Wang S., Brigstock D. R., Li H., Qu L., Gao R. Lipopolysaccharide enhances TGF- β 1 signalling pathway and rat pancreatic fibrosis. *J Cell Mol Med*. 2018 Apr;22(4):2346–2356. doi: 10.1111/jcmm.13526.
12. Tang J., Xu L., Zeng Y., Gong F. Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Int Immunopharmacol*. 2021 Feb;91:107272. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107272.