

## Функциональная недостаточность поджелудочной железы и метаболическая активность микробиоты у взрослых больных муковисцидозом

Л.В. ВИНОКУРОВА<sup>1</sup>, Г.Е. БАЙМАКАНОВА<sup>1</sup>, С.А. КРАСОВСКИЙ<sup>2</sup>, С.Ю. СИЛЬВЕСТРОВА<sup>1</sup>, Е.А. ДУБЦОВА<sup>1</sup>, Г.Г. ВАРВАНИНА<sup>1</sup>, Д.С. БОРДИН<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Для оптимизации проводимой терапии оценивались функциональное состояние поджелудочной железы (ПЖ) и особенности метаболической активности кишечной микробиоты у взрослых больных муковисцидозом (МВ).

**Материалы и методы.** Обследовано 14 больных муковисцидозом в возрасте от 20 до 34 лет, 7 мужчин, 7 женщин. У 8 пациентов диагноз подтвержден в первый год жизни на основании клинических данных, положительной потовой пробы, у 5 имелось генетическое подтверждение. У 4 больных диагноз установлен в возрасте 8–13 лет и у двух пациентов – в возрасте 18 и 27 лет. В этой группе генетическое подтверждение имелось у 4 исследуемых. Помимо общеклинических исследований проводилось определение уровня С-пептида в крови, эластазы кала и концентрации короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в копрофильтрах.

**Результаты и обсуждение.** Концентрация эластазы кала у 9 больных составила  $5,5 \pm 4,7$  мкг/г, т. е. выявлялась тяжелая экзокринная недостаточность ПЖ, и у 5 пациентов уровень эластазы оказался в норме и составил  $402 \pm 124$  мкг/г. Развернутая клиническая картина сахарного диабета отмечалась у 3 больных. Метаболическая активность микрофлоры толстой кишки в целом снижена, сумма концентрации КЖК ( $\Sigma Cn$ ) составила  $6,03 \pm 4,11$  мг/г при норме  $10,61 \pm 5,11$  ( $p < 0,05$ ). При этом у части больных (группа 1;  $n=9$ ), находящихся на момент исследования на терапии антибиотиками, значение  $\Sigma Cn$  равнялось  $3,32 \pm 0,33$  мг/г, а у пациентов, получавших пробиотические препараты (группа 2;  $n=5$ ), активность микрофлоры не отличалась от нормы ( $\Sigma Cn = 11,03 \pm 2,01$  мг/г). Выявлена корреляционная зависимость отношения суммарной доли изокислот у больных МВ к показателям в норме и уровня фекальной эластазы ( $r = -0,46$ ;  $p = 0,049$ ).

**Заключение.** У большинства обследованных больных МВ (64%) диагностирована внешнесекреторная недостаточность ПЖ тяжелой степени по результатам анализа эластазы кала. Активность фекальной эластазы коррелирует с показателями микробиоценоза, что указывает на необходимость коррекции не только функциональной недостаточности ПЖ, но и состояния микробиоты.

*Ключевые слова:* муковисцидоз, поджелудочная железа, эластаза кала, внешнесекреторная недостаточность, короткоцепочечные жирные кислоты, микробиота.

## Functional insufficiency of the pancreas and the metabolic activity of the microbiota in cystic fibrosis adults patients

L.V. VINOKUROVA<sup>1</sup>, G.E. BAIMAKANNOVA<sup>1</sup>, S.A. KRASOVSKY<sup>2</sup>, S.Yu. SILVESTROVA<sup>1</sup>, E.A. DUBTSOVA<sup>1</sup>, G.G. VARVANINA<sup>1</sup>, D.S. BORDIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.S.Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

In order to optimize the therapy, the functional state of the pancreas (P) and the peculiarities of metabolic activity of intestinal microbiota in adults with cystic fibrosis (CF) were assessed.

**Materials and methods.** 14 CF patients (20–34 years, 7 men, 7 women) were enrolled. In 8 patients, the diagnosis was confirmed in the first year of life on the basis of clinical data, positive sweat test, 5 had genetic confirmation. In 4 patients, the diagnosis was confirmed at the age of 8–13 years and 2 patients aged 18, 27 years. In this group, genetic confirmation was in 4 subjects. In addition to general clinical studies, the level of C-peptide in blood, elastase and the concentration of short chain fatty acids in feces was determined.

**Results and discussion.** Of elastase feces in 9 patients was  $5.5 \pm 4.7$  icg/g, that is revealed severe exocrine insufficiency of the pancreas and in 5 patients the elastase level was normal and amounted to  $402 \pm 124$  icg/g. Deployed the clinical picture of diabetes mellitus was observed in 3 patients. Metabolic activity of the colon microflora as a whole was reduced, the sum of the concentration of short-chain fatty acids ( $\Sigma Cn$ ) was  $6.03 \pm 4.11$  mg/g at a rate of  $10.61 \pm 5.11$  ( $p < 0.05$ ). At the same time, in some patients (group 1,  $n=9$ ), who were at the time of the study on antibiotic therapy, the value of  $\Sigma Cn$  was  $3.32 \pm 0.33$  mg/g, and in patients receiving probiotic drugs (group 2,  $n=5$ ), the activity of microflora did not differ from the norm ( $\Sigma Cn = 11.03 \pm 2.01$  mg/g). The correlation dependence of the ratio of the total iso-acids fraction in patients with MV to the normal values and the level of fecal elastase ( $r = -0.46$ ,  $p = 0.049$ ) was revealed.

**Conclusion.** Most patients with CF (64%) diagnosed with exocrine pancreatic insufficiency severe according elastase stool. The activity of faecal elastase correlated with parameters of microbiocenosis, which indicates the necessity of correction is not only functional insufficiency of the pancreas, but also the state of the microbiota.

*Keywords:* cystic fibrosis, pancreas, elastase of feces, exocrine insufficiency, short-chain fatty acids, microbiota.

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИМТ – индекс массы тела

КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

МВ – муковисцидоз

ПЖ – поджелудочная железа

СГКС – системные глюкокортикостероиды

СИБР – синдром избыточного бактериального роста

В настоящее время отмечается значительный рост числа взрослых больных муковисцидозом (МВ). По прогнозам, продолжительность жизни рожденных в настоящее время лиц с этим заболеванием будет достигать более 40 лет [1]. Диагностика МВ в настоящее время проводится на основании потовой пробы и результатов генетических исследований. МВ взрослых больных можно разделить на две группы: заболевшие в раннем детстве, дожившие до взрослого возраста и больные с поздней манифестацией. Наиболее распространенной мутацией гена *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) является делеция трех нуклеотидов в 10-м экзоне, приводящая к потере остатка фенилаланина в 508-м положении молекулы белка (F508). Около 45% всех больных МВ в мире являются гомозиготами по мутации F508del. Генетический полиморфизм заболевания обуславливает фенотипическое разнообразие МВ от тяжелых до стертых форм [1, 2]. Основные проблемы расстройства пищеварения у больных МВ связаны с развитием экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ) на фоне хронического панкреатита. Иммуногистологические исследования указывают на локализацию *CFTR* в апикальной части ацинарных клеток. Установлена четкая зависимость между недостаточностью внешнесекреторной функции ПЖ у больных МВ и мутациями в гене *CFTR* [4]. Мутации разделены на «тяжелые» и «мягкие» в соответствии со степенью нарушения внешнесекреторной функции ПЖ у больных МВ [5]. К «тяжелым» относятся мутации I, II, III классов, при которых белок *CFTR* практически полностью отсутствует на апикальной мембране. Мутации V класса относятся к «мягким», при которых сохраняется остаточная функция хлорного канала [3]. Экзокринная недостаточность ПЖ развивается у 85–90% у больных МВ и связана с обструкцией протоков, повреждением ацинарной ткани, замещением ПЖ фиброзной и жировой тканью. Экзокринная недостаточность чаще развивается при ранней манифестации заболевания. В этих случаях нередки эпизоды острого панкреатита [6, 7]. Вследствие фиброза и атрофии ткани ПЖ развивается эндокринная недостаточность (30–50%) [8–10].

Частым осложнением МВ является синдром дистальной кишечной обструкции, обусловленный взжимым содержимым илеоцекального отдела кишечника. В развитии синдрома важное значение имеют следующие факторы: дегидратация, панкреатическая недостаточность, сопровождаемая снижением объема панкреатического сока, бикарбонатной секреции, быстрое повышение дозы ферментов, вязкая кишечная секреция, нарушение инте-

стинального водного и электролитного транспорта, снижение дуоденального pH, нарушение перистальтики кишечника, развитие синдрома избыточного бактериального роста [3]. В связи с тем что больные МВ в настоящее время живут дольше, то и злокачественные новообразования в толстой кишке встречаются чаще [11].

Возникновение синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) связано с необходимостью постоянного применения антибактериальных препаратов с последующим назначением про- и пребиотиков. Подобная длительная, а порой и пожизненная терапия не может не сказаться на состоянии кишечного микробиоценоза у этих больных. Как известно, микробы, населяющие пищеварительный тракт человека, наибольшего своего количества достигают на слизистой оболочке толстой кишки. Бактерии, участвуя в пищеварении и обеспечении организма-хозяина веществами, необходимыми для энергетических и пластических процессов, образуют своеобразный метаболический реактор. Среди прочих биологически активных бактериальных метаболитов особое место занимают короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) – главные анионы содержимого толстой кишки. КЖК – это низкомолекулярные насыщенные карбоновые кислоты с длиной цепи от 2 до 6 атомов углерода, такие как уксусная, пропионовая, масляная, валеариановая, капроновая, являющиеся метаболитами сахаролитической микрофлоры, и их изоаналоги: изомасляная, изовалеариановая, изокапроновая – метаболиты протеолитических бактерий. Доказано, что эти продукты ферментации микрофлоры могут служить интегральной характеристикой ее состояния [12, 13]. Необходимо отметить, что в норме толстокишечная микрофлора продуцирует КЖК в определенных количествах и соотношениях, необходимых для обеспечения процессов, протекающих в макроорганизме. При этом любые количественные и качественные изменения этих параметров будут свидетельствовать о нарушениях полостного пищеварения.

Цель исследования – изучить состояние экзокринной и эндокринной функций ПЖ и особенности метаболической активности микрофлоры толстой кишки у взрослых больных МВ для определения дальнейшей тактики их ведения.

## Материалы и методы

Обследовано 14 больных МВ в возрасте от 20 до 34 лет, средний возраст – 27,1±4,6 года, 7 мужчин и 7 женщин. У 8 пациентов диагноз подтвержден в первый год жизни на основании клинических данных, положительной потовой пробы, у 5 имелось генетическое подтверждение. У 4 больных диагноз установлен в возрасте 8–13 лет и у двух пациентов – в возрасте 18 и 27 лет. В этой группе генетическое подтверждение имелось у 4 человек.

Исследование носило открытый одномоментный характер. Критериями включения стали подтвержденный диагноз МВ на основании характерной клинической картины, положительного потового теста и/или обнаружения двух мутаций в гене МВ. Критериями исключения явились нежелание пациентов участвовать в исследовании, не подтвержденный диагноз МВ.

Все больные получали базисное лечение МВ согласно современным рекомендациям: муколитики, гепатопротек-

### Сведения об авторах:

*Баймаканова Гульсара Есенгельдиевна* – д.м.н., зав. отд. пульмонологии МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ

*Красовский Станислав Александрович* – к.м.н., с.н.с. лаб. муковисцидоза НИИ пульмонологии

*Сильвестрова Светлана Юрьевна* – к.б.н., с.н.с. лаб. лекарственного метаболизма МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ

*Варванина Галина Григорьевна* – д.м.н., с.н.с. лаб. научно-диагностических исследований МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ

*Дубцова Елена Анатольевна* – д.м.н., зав. отд. патологией поджелудочной железы и желчных путей МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ

*Бордин Дмитрий Станиславович* – д.м.н., зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, проф. каф. общей врачебной практики (семейной медицины) ФДПО, интернатуры и ординатуры Тверского ГМУ, ученый секретарь «Панкреатологического клуба»

### Контактная информация:

*Винокурова Людмила Васильевна* – д.м.н., в.н.с. отд. патологии поджелудочной железы и желчных путей МКНЦ им. А.С. Логинова; тел.: +7(903)762-22-60; e-mail: vinokurova52@mail.ru

**Таблица 1. Характеристика пациентов с МВ (n=14)**

Параметры	Значение
Пол, м/ж	7/7
Средний возраст, годы	27,6±4,7
Частота обострений в год	3,6±1,6
Частота госпитализаций в год	2,7±1,1
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	17,9±3,5
ЧДД, мин <sup>-1</sup>	20,3±2,0
SpO <sub>2</sub> , %	90,3±3,9
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	103,5±8,5
АДс, мм рт. ст.	115,0±6,5
АДд, мм рт. ст.	74,3±7,6
Одышка по шкале MRC, баллы	2,6±0,8
Одышка по шкале Borg, баллы	1,8±0,9

*Примечание.* ЧДД – частота дыхательных движений, SpO<sub>2</sub> – насыщение артериальной крови кислородом по пульсоксиметру, ЧСС – частота сердечных сокращений, АДс – систолическое артериальное давление, АДд – диастолическое артериальное давление.

**Таблица 2. Осложнения МВ**

Нозология	n (%)
Пневмоторакс в анамнезе	2 (14,3)
Кровохарканье/легочное кровотечение	3 (21,4)
Фиброателектаз	3 (21,4)
Легочная гипертензия	2 (14,3)
Сахарный диабет	3 (21,4)
Цирроз печени с портальной гипертензией	1 (7,1)
Желчнокаменная болезнь	2 (14,3)
Гипоплазия желчного пузыря	1 (7,1)
Синдром дистальной интестинальной обструкции	3 (21,4)

**Таблица 3. Лабораторные показатели больных МВ (n=14)**

Параметры	
Лейкоциты крови, × 10 <sup>9</sup> /л	9,0±3,8
Гемоглобин, г/л	125,8±15,2
Глюкоза крови, ммоль/л	6,5±4,3
Общий белок, г/л	78,1±7,0
Альбумин, г/л	36,7±5,7
Билирубин, мкмоль/л	10,6±5,4
Мочевина, ммоль/л	7,1±4,4
Креатинин, мкмоль/л	79,0±40,9
Мочевая кислота ммоль/л	346,6±103,8
Гамма-глутамилтранспептидаза, ЕД/ л	23,9±13,7
Щелочная фосфатаза, ЕД/ л	134,9±79,3
Сывороточный С-реактивный белок, мг/л	30,2±35,8
С-пептид, нг/мл	1,3±0,7
Эластаза кала, мкг/г	175,4±218,6

торы, по показаниям – панкреатические ферменты, поливитамины, противовоспалительные препараты, такие как макролиды в субтерапевтических дозах, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и/или системные глюкокортикостероиды (СГКС). Системные и ингаляционные антибиотики получали 11 (78,6%) и 10 (71,4%) пациентов соот-

ветственно. Небольшая часть пациентов принимали кардиотропные препараты, антациды, гемостатики. Большинство больных занимались кинезитерапией. По показаниям ряду пациентов проводились кислородотерапия и неинвазивная вентиляция легких.

У всех больных оценивались демографические показатели, индекс массы тела (ИМТ), симптомы и физикальные признаки, общая тяжесть состояния, общий и биохимический анализ крови, функция внешнего дыхания (петля поток-объем), сопутствующие заболевания, объем предшествующей терапии. Оценка диспноэ проводилась по русскоязычным версиям шкал Borg и MRC [14, 15]. Всем больным выполняли компьютерную томографию легких и органов брюшной полости. В первые сутки нахождения больных в стационаре проводили бактериологическое исследование мокроты, исследование панкреатической эластазы в кале, определение уровня С-пептида.

Определение панкреатической эластазы кала проводилось иммуноферментным методом с помощью стандартных наборов реактивов фирмы ScheBo Biotech (Германия), Уровень С-пептида исследовался иммунохемилюминесцентным методом с помощью стандартных наборов реактивов фирмы Siemens (Германия). Исследовалась метаболическая активность микрофлоры толстой кишки. В содержимом толстой кишки пациентов определялись концентрации КЖК: уксусной, пропионовой, масляной, валериановой, капроновой кислот и их изопродных (изомасляной, изовалериановой, изокапроновой) методом газо-жидкостной хроматографии [16].

Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета прикладных программ SPSS 13. Все численные данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (M ± SD) или медиана (Me) с 25–75% интерквартильным размахом (IQR). Достоверность различий одноименных количественных показателей между группами определялись при помощи непарного критерия Манна–Уитни (U-test), качественные различия между группами – при помощи Fisher's exact test. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Обследовано 14 госпитализированных больных с тяжелым течением МВ (табл. 1). Определена частота легочных и внелегочных осложнений (табл. 2). Уровень С-пептида колебался от 0,7 до 2,39 нг/мл, среднее значение – 1,30±0,72 нг/мл (табл. 3). Развернутая клиническая картина сахарного диабета наблюдалась только у трех больных. Концентрация эластазы кала у 9 больных колебалась от 0 до 12,5 мкг/г, среднее значение – 5,5±4,7 мкг/г, т. е. выявлялась тяжелая экзокринная недостаточность ПЖ. У 5 пациентов уровень эластазы составил 402±124 мкг/г.

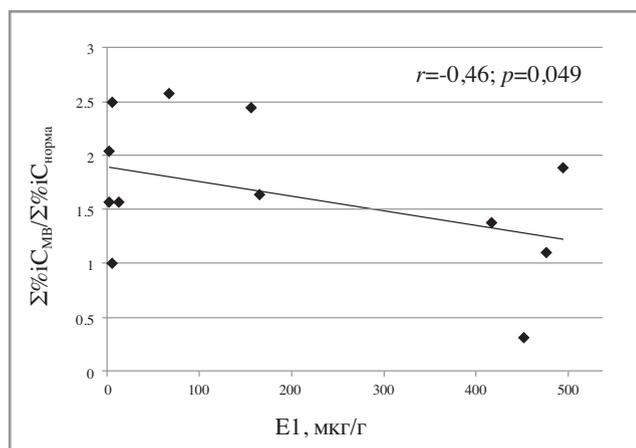
Величина суммарной продукции КЖК (ΣСп) колебалась в диапазоне 1,47–12,07 мг/г, составив в среднем 6,03±4,11 мг/г при норме 10,61±5,11 ( $p < 0,05$ ). Столь широкий ареал значений ΣСп объясняется тем, что части обследованных больных назначались про- и пребиотические препараты для компенсации негативных последствий применения антибиотиков. Учитывая последнее обстоятельство, все больные разделены на две группы: группа 1 – больные, находящиеся на антибиотикотерапии ( $n=9$ ); группа 2 – пациенты, получавшие про- и пребиотики после лечения антимикробными препаратами ( $n=5$ ). У пациентов, находящихся на антибиотикотерапии (группа 1), отмечалось значительное снижение суммарной концентрации КЖК по сравнению с нормой: 3,32±0,31 мг/г vs 10,61±5,11 мг/г

( $p < 0,001$ ). В структуре бактериальных метаболитов имело место преобладание уксусной кислоты и изомеров КЖК (табл. 4). Повышение доли уксусной кислоты может свидетельствовать об увеличении количества микроорганизмов рода *Clostridium difficile*, которые часто высеваются у лиц, прошедших курс лечения антибиотиками. Рост относительных концентраций изомасляной и изовалериановой кислот у 7 из 10 больных этой группы является результатом усиления протеолитической активности микробиоты. Метаболическая активность микрофлоры толстой кишки у больных группы 2 находилась в пределах нормы:  $9,26-12,07$  мг/г ( $11,03 \pm 2,01$  мг/г, норма –  $10,61 \pm 5,11$  мг/г;  $p = 0,91$ ). В копрофильтратах этих пациентов концентрации метаболитов строго анаэробной части сахаролитической микрофлоры – пропионата ( $C_3$ ) и бутирата ( $C_4$ ) – выше нормы в 1,5 раза, тогда как концентрация ацетата ( $C_2$ ) снизилась в 1,4 раза по сравнению с нормальными значениями, что отразилось и на величине анаэробного индекса:  $1,54 \pm 0,17$  (норма –  $0,75 \pm 0,15$ ), который характеризует степень выраженности дисбиотических изменений. Уровни изокислот в копрофильтратах больных этой группы превышали норму в 1,5–2 раза (см. табл. 4).

### Обсуждение

Выявленное в этом исследовании усиление активности условно-патогенной протеолитической микрофлоры может иметь целый ряд причин. В случае больных МВ повышение активности протеолитической части микрофлоры толстой кишки может быть следствием развития мальабсорбции белка и/или повреждения, десквамация эпителия. Белок, образующийся в результате этих процессов, попадает в дистальный отдел толстой кишки, где и разлагается сначала на пептиды и аминокислоты, а затем процесс бактериального расщепления приводит к образованию изопродуктов КЖК ( $i-C_n$ ) [17].

Наличие синдрома избыточного бактериального роста у большей части больных МВ, развивающегося вследствие затруднений двигательной функции кишечника с формированием стаза его содержимого, который имеет в своем составе большое количество муцина, слизи, также вносит свой вклад в усиление протеолитической активности фекальной микрофлоры. В профиле микробных метаболитов это обстоятельство отразилось в том, что относительное содержание изокислот в копрофильтратах у 87% больных (12 из 14) превышали норму в 1,2–3,5 раза. Попытки проведения корреляционного анализа величины превышения нормальных значений активности протеолитической мик-



**Корреляция величины концентраций эластазы 1 и превышения нормальных значений относительных концентраций изокислот в кале больных муковисцидозом.**

рофлоры по данным отношения суммарной доли изокислот у больных МВ к показателям в норме ( $\Sigma\%iC_{МВ}/\Sigma\%iC_{норма}$ ) и уровня фекальной эластазы (E1) показали наличие умеренной корреляции ( $r = -0,46$ ,  $p = 0,049$ ; см. рисунок). Наличие выявленной корреляции свидетельствует о взаимосвязи нарушения внешнесекреторной функции ПЖ и особенностей бактериального метаболизма.

Известно, что ферментозаместительная терапия у больных МВ должна проводиться современными микрокапсулированными препаратами [18–20].

В нашем исследовании у 5 пациентов уровень фекальной эластазы находился в пределах референсных значений, и ферментные препараты в виде микросфер они получали в дозах 50–100 тыс. ЕД в сутки непостоянно. Этим больным диагноз МВ поставлен в возрасте 10 лет и старше. У остальных 9 больных с тяжелой экзокринной недостаточностью дозы ферментных препаратов колебалась от 300 тыс. до 500 тыс. ЕД в сутки, которые они принимали постоянно.

Уровень С-пептида составил в среднем  $1,3 \pm 0,7$  нг/мл, т. е. соответствовал нормальным значениям. Развернутая клиническая картина сахарного диабета развилась у трех больных МВ из 14. Все эти больные получали инсулин.

В зависимости от длительности применения антибиотиков проводилась постоянно или курсами пре- и пробиотическая терапия в дозах, превышающих рекомендуемые производителями, в два раза.

**Таблица 4. Абсолютные (мг/г) и относительные (% от  $\Sigma C_2 + C_3 + C_4$ ) концентрации КЖК в кале больных МВ (M $\pm$ SD)**

Показатель		$C_2$	$C_3$	$C_4$	$C_5$	$C_6$	$i-C_4$	$i-C_5$	$i-C_6$	$\Sigma C_n$	АИ
Норма	абс.	$5,81 \pm 1,46$	$1,77 \pm 0,46$	$1,47 \pm 0,62$	$0,33 \pm 0,09$	$0,14 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,12$	$0,41 \pm 0,14$	$0,002 \pm 0,001$	$10,61 \pm 5,11$	$0,75 \pm 0,15$
	отн.	$64,31 \pm 5,64$	$20,12 \pm 2,42$	$16,42 \pm 2,23$							
Группа 1 (n=9)	абс.	$1,99 \pm 0,18^{**\&}$	$0,61 \pm 0,03^{**\&}$	$0,33 \pm 0,06^{**\&}$	$0,01 \pm 0,01^{**\&}$	$0,01 \pm 0,003^{**\&}$	$0,13 \pm 0,018^{*\&}$	$0,19 \pm 0,03^{*\&}$	$0,004 \pm 0,003^*$	$3,32 \pm 0,31^{*\&}$	$0,66 \pm 0,06$
	отн.	$70,33 \pm 1,14^*$	$21,01 \pm 1,14$	$8,67 \pm 1,02^{**}$							
Группа 2 (n=5)	абс.	$3,81 \pm 0,17^{**}$	$2,10 \pm 0,40$	$2,13 \pm 0,69$	$0,36 \pm 0,11$	$0,12 \pm 0,069$	$0,49 \pm 0,049^*$	$0,73 \pm 0,027^*$	$0,008 \pm 0,002^*$	$11,03 \pm 2,01$	$1,55 \pm 0,13^*$
	отн.	$48,51 \pm 3,27^{**}$	$25,75 \pm 1,09$	$25,75 \pm 3,01^*$							

Примечание. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  по сравнению с нормой; & $p < 0,01$  при сравнении групп 1 и 2.

## Заключение

У большинства обследованных больных МВ (64%) диагностирована внешнесекреторная недостаточность ПЖ тяжелой степени по данным анализа эластазы кала. Показано, что активность фекальной эластазы в целом по всей

группе исследования коррелирует с показателями микробиоты. Последнее обстоятельство указывает на необходимость коррекции не только функциональной недостаточности ПЖ, но и состояния микробиоты.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Robertson MB, Choe KA, Joseph PM. Review of the Abdominal Manifestations of Cystic Fibrosis in the Adult Patient. *RadioGraphics*. 2006;26:679-690. doi: 10.1148/rg.263055101
- World Health Organization (WHO). The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. Report of a Joint Meeting of WHO. Genoa, Italy, 19 June 2002. *Human genetics programme*. 2004; 24 p. <http://www.who.int/iris/handle/10665/68702>
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. Москва: Медпрактика-М; 2014. 671 с. [Kapranov NI, Kashirskaya NYu. *Mukovistsidoz* [Cystic Fibrosis]. Moscow: Medpraktika-M; 2014. 671 p. (In Russ.)].
- Coffey MJ, Ooi ChY. Pancreatitis in Cystic Fibrosis and CFTR-Related Disorder. Available at: [www.intechopen.com](http://www.intechopen.com). doi: 10.5772/27861
- Koch C, Cuppens H, Rainisio M, et al. Investigators of the ERCF European Register of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31(1):1-12. doi: 10.1002/1099-0496(200101)31:1<1::AID-PPUL1000>3.0.CO;2-T
- Boat TF. Cystic fibrosis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 17<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2004. P. 1437-1450. NLM ID:101555489 [Book].
- Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielenski J, Durie P, Tullis DE. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest*. 2004;126:1215-1224. doi: 10.1378/chest.126.4.1215
- Lugo-Olivieri CH, Soyer PA, Fishman EK. Cystic fibrosis: spectrum of thoracic and abdominal CT findings in the adult patient. *Clin Imaging*. 1998;22:346-354. PMID: 9755398.
- Agrons GA, Corse WR, Markowitz RI, Suarez ES, Perry DR. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics*. 1996;16:871-893. doi: 10.1148/radiographics.16.4.8835977
- Gibson-Corley KN, Meyerholz DK, Engelhardt JF. Pancreatic pathophysiology in cystic fibrosis. *J Pathol*. 2016;238:311-320. doi: 10.1002/path.4634
- Chaun H. Colonic disorders in adult cystic fibrosis. *Can J Gastroenterol*. 2001;15:586-590. PMID: 11573101.
- Бабин В.Н., Минушкин О.Н., Дубинин А.В. и др. Молекулярные аспекты симбиоза в системе хозяин-микрофлора. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1998;(6):76-82 [Babin VN, Minushkin ON, Dubinin AV, et al. Molecular aspects of symbiosis in the host-microflora system. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 1998;(6):76-82 (In Russ.)].
- Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Прихно Н.И., Дубинин А.В. Летучие жирные кислоты и их диагностическое и прогностическое значение в гастроэнтерологической клинике. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2000;X(5):63-70 [Ardatskaya MD, Minushkin ON, Prikhno NI, Dubinin AV. Volatile fatty acids and their diagnostic and prognostic value in the gastroenterological clinic. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2000;X(5):63-70 (In Russ.)].
- Borg GAV. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-381. PMID: 7154893.
- American Thoracic Society. Dyspnea: mechanisms, assessment, and management: A Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:321-340. doi: 10.1164/ajrccm.159.1.ats898
- Иконников Н.С., Ардатская М.Д., Бабин В.Н., Минушкин О.Н. и др. Патент на изобретение РФ № 2145511 «Способ разделения смеси жирных кислот фракции C2–C7 методом газожидкостной хроматографии» от 09.04.1999 [Ikonnikov NS, Ardatskaya MD, Babin VN, Minushkin ON, et al. Patent for invention of the Russian Federation No. 2145511 "Method for separation of a mixture of fatty acids of the C2-C7 fraction by gas-liquid chromatography" dated 09.04.1999 (In Russ.)].
- Sekirov I, Rusel Sh, Caetano L, et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90:859-904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
- De Boeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem K. Pancreatitis Among Patients With Cystic Fibrosis: Corellation With Pancreatic Status and Genotype. *Pediatrics*. 2005;115:e463. doi: 10.1542/peds.2004-1764
- Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:Art. No.: CD008227. doi: 10.1002/14651858.CD008227.pub3
- Hunt B, Geddes DM. Newly diagnosed cystic fibrosis in middle and later life. *Thorax*. 1985;40:23-26. doi: 10.1136/thx.40.1.23

Поступила 24.01.2018