

Оцінка мікробіоценозу товстої кишки при хронічному панкреатиті залежно від наявності супутнього цукрового діабету

Л. С. Бабінець, К. Ю. Кицай

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Майже 15% осіб віком від 40 до 75 років страждають на хронічний панкреатит (ХП) у поєднанні з метаболічним синдромом (МС). У таких хворих діагностують порушення толерантності до глюкози або цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, абдомінальне ожиріння, дисліпідемію, артеріальну гіпертензію, гіперурикемію, мікроальбумінурію тощо. **Мета дослідження:** визначення стану мікробіоценозу (МБК) товстої кишки при ХП залежно від наявності супутнього ЦД 2-го типу.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 137 амбулаторних пацієнтів із ХП та з/без ЦД 2-го типу. До групи дослідження увійшли 112 хворих на ХП поза загостренням з коморбідним ЦД 2-го типу (стадія компенсації/субкомпенсації). До групи порівняння включено 25 пацієнтів з ізольованим ХП поза загостренням.

Пацієнтам проводили бактеріологічне дослідження випорожнень з підрахунком кількості колоній лакто- і біфідобактерій, умовно-патогенної мікрофлори, кишкової палички, гемолітичних та інших патологічних мікроорганізмів (стафілококи, дріжджові грибки тощо) за сучасною модифікацією методики Р. В. Епштейн–Литвак та Ф. Л. Вільшанської.

Результати. У групі хворих із ХП дисбіотичні розлади фіксували у 72,0% пацієнтів, а при коморбідності ХП та ЦД 2-го типу – у 84,8% пацієнтів. За коморбідності дисбактеріоз товстої кишки був глибшим, ніж при ізольованому ХП: дисбактеріоз кишечника I ступеня зареєстровано у 56,3% пацієнтів проти 48,0%, а дисбактеріоз кишечника II ступеня – у 28,5% хворих проти 24,0%.

Доведено, що наявність супутнього ЦД 2-го типу поглибило ступінь дисбактеріозу кишечника в 1,83 раза. Результати оцінки стану порушення параметрів мікрофлори товстої кишки і вираженість дисбіозу кишечника свідчать про обтяжувальний характер коморбідного ЦД 2-го типу при ХП.

Висновки. У 72,0% пацієнтів з ХП встановлено дисбіотичні розлади товстої кишки I–II ступеня, у той час як при поєднаному перебігу ХП та ЦД 2-го типу – у 84,8%. За наявності коморбідності дисбактеріоз товстої кишки був глибшим, ніж при ізольованому ХП: дисбактеріоз кишечника I ступеня зафіксовано у 56,3% пацієнтів проти 48,0% відповідно, а дисбактеріоз кишечника II ступеня – у 28,5% хворих проти 24,0%.

Доведено, що наявність супутнього ЦД 2-го типу поглибило ступінь дисбактеріозу кишечника в 1,83 раза ($p < 0,0001$). Водночас спостерігали достовірне зниження на 1 порядок вмісту лакто- і біфідобактерій, збільшення кількості кишкової палички та лактозонегативної кишкової палички в 1,52 і 2,59 раза відповідно, а також збільшення вмісту дріжджів, золотистого стафілококу, гемолітичних та умовнопатогенних мікроорганізмів – у 2,56; 2,50; 2,69 і 2,94 раза відповідно.

Ключові слова: хронічний панкреатит, мікробіоценоз, цукровий діабет.

Assessment of Gut Microbiota in Chronic Pancreatitis depending on the presence of Diabetes Mellitus

L. S. Babinets, K. Yu. Kytsai

Almost 15% of persons from 40 to 75 years old suffer from chronic pancreatitis (CP) in combination with metabolic syndrome (MS). Such patients are diagnosed with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus (DM), abdominal obesity, dyslipidemia, arterial hypertension, hyperuricemia, microalbuminuria, etc.

The objective: to determine the state of microbiocenosis (MBC) of the colon in CP depending on the presence of concomitant type 2 DM.

Materials and methods. 137 outpatient patients with CP and with/without type 2 DM participated in the study. The study group included 112 patients with CP without exacerbation and with comorbid type 2 DM (compensation/subcompensation stage). The comparison group included 25 patients with isolated CP without exacerbation.

Patients underwent bacteriological examination of stool with counting of the number of lacto- and bifidobacteria colonies, opportunistic microflora, Escherichia coli, hemolytic and other pathological microorganisms (staphylococci, fungi, etc.) according to a modern modification of the R. V. Epshtein-Litvak and F. L. Vilshanska method.

Results. In the group of patients with CP, dysbiosis disorders were found in 72.0% of patients, and with comorbidity of CP and type 2 DM – in 84.8% of patients. In case of comorbidity, colon dysbiosis was deeper than in isolated CP: intestinal dysbiosis of degree I was determined in 56.3% of patients versus 48.0%, and intestinal dysbiosis of degree II was found in 28.5% of patients versus 24.0%.

It has been proven that the presence of concomitant type 2 DM aggravated the degree of intestinal dysbiosis by 1.83 times. The results of assessing the state of disorders of colon microflora parameters and the severity of intestinal dysbiosis indicate the aggravating nature of comorbid type 2 DM in CP.

Conclusions. In 72.0% of patients with CP, dysbiotic disorders of the large intestine of I–II degree were established, while in cases of combined CP and type 2 DM – in 84.8%. In the presence of comorbidity, colon dysbiosis was deeper than in isolated CP: I degree of intestinal dysbiosis was found in 56.3% of patients versus 48.0%, respectively, and II degree of intestinal dysbiosis was determined in 28.5% of patients versus 24.0%.

It has been proven that the presence of concomitant type 2 DM aggravated the degree of intestinal dysbiosis by 1.83 times ($p < 0.0001$). At the same time, there was a significant decrease by 1 order of magnitude in the content of lacto- and bifidobacteria, an increase in the amount of *E. coli* and lactose-negative *E. coli* by 1.52 and 2.59 times, respectively, as well as an increase in the content of *Candida*, *Staphylococcus aureus*, hemolytic and opportunistic microorganisms – by 2.56; 2.50; 2.69 and 2.94 times, respectively.

Keywords: chronic pancreatitis, microbiocenosis, diabetes mellitus.

Хронічний панкреатит (ХП) наявний у 15% осіб середньої вікової групи [1–4]. У разі поєднання ХП з метаболічним синдромом (МС) у пацієнтів фіксують порушення толерантності до глюкози або цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, артеріальну гіпертензію, абдоминальне ожиріння, порушення ліпідного обміну, гіперурикемію, мікроальбумінурію тощо [3–5].

Завдяки поєднанню екзокринної та ендокринної функцій підшлункова залоза (ПЗ) бере участь у важливих фізіологічних процесах [6, 7]. ПЗ продукує гормони, що є протилежні за дією, взаємопов'язані та утримують гомеостаз [8, 9]. Отже, хвороби ПЗ та ХП – захворювання, які пошкоджують екскреторні та інкреторні відділи ПЗ, що в подальшому спричиняє порушення гомеостазу, метаболічні порушення та розвиток ЦД [1, 3, 5].

Мікрофлора товстої кишки (МФТК) забезпечує гармонійне травлення, впливаючи на розщеплення і засвоєння основних харчових речовин в організмі людини [10–12].

У хворих на ХП часто виявляють дисбіоз кишечника, а саме товстої кишки (ДБК), що клінічно проявляється порушенням кишкової моторики та випорожнення, метеоризмом, мальдигестією та мальабсорбцією та входить до поняття «ентеропанкреатичний синдром» [4, 11–20].

Особливості МФТК при ХП визначають характер порушення всмоктування, розладів дефекації (діареї, закрепку та ін.), мальнутриції, що призводить до імунодефіциту. Ознаками ДБК при ХП є не тільки порушення процесів травлення, а й ослаблення детоксикаційної здатності травного тракту, імовірність інфекційних ускладнень, атопії та алергічних реакцій, збільшення канцерогенної активності [4, 12, 17, 18].

Усе наведене вище спонукало до вивчення стану МФТК при ХП і проведення порівняння з таким при поєднанні ХП і ЦД 2-го типу, адже вивчення складу мікробіоти є важливим у розробленні стратегії менеджменту пацієнтів із коморбідністю ХП і ЦД 2-го типу, а також має місце у профілактиці та прогресуванні цих патологій [21, 22].

Мета дослідження: оцінювання мікробіоценозу товстої кишки (МБК) при ХП залежно від наявності ЦД 2-го типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджено і проліковано 137 амбулаторних пацієнтів із ХП та з/без ЦД 2-го типу на базі Центру первинної медико-санітарної допомоги м. Тернополя. Вивчали «Медичні карти амбулаторного хворого» (ф. 025/о).

Слід зазначити, що матеріали статті щодо проведення обстежень, лабораторних та наукових досліджень, а також лікування пацієнтів відповідають нормам біоетики, що засвідчено висновком Етичного комітету Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 6 від 02.03.2021 р.). Дослідження проводили відповідно до вимог Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження».

Учасників дослідження було розподілено на дві групи:

- група дослідження – 112 хворих на ХП поза загостренням з коморбідним ЦД 2-го типу (стадія компенсації/субкомпенсації);
- група порівняння – 25 пацієнтів з ізольованим ХП поза загостренням.

Отже, вивчали вплив супутнього ЦД 2-го типу на перебіг клінічних проявів ХП.

Групи були співставними за статтю, віком, тривалістю і складом комплексного лікування ХП на попередніх етапах.

Критерії включення до дослідження:

- особи чоловічої та жіночої статі віком понад 18 років,
- верифікований ізольований ХП, а також ХП у коморбідності із ЦД 2-го типу за сучасними протоколами,
- можливість хворого виконувати всі інструкції відповідно до дизайну цього дослідження;
- наявність інформованих згод.

Критерії виключення з дослідження:

- наявність гострого або загострення хронічного захворювання,
- стани суб- або декомпенсації життєво важливих органів і систем (гострий інфаркт міокарда, порушення ритму, прогресуюча ішемічна хвороба серця), декомпенсований ЦД, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт,
- гостра хірургічна патологія,
- аневризма черевного відділу аорти,
- хронічна ниркова недостатність III–IV стадій,
- вірусні гепатити в активній фазі,
- вагітність,
- артеріальна гіпертензія 3-го ступеня,
- патологія щитоподібної залози,
- онкологічні, гематологічні та психічні захворювання,
- відмова брати участь у проведенні наукового дослідження.

Середній вік пацієнтів з ізольованим ХП становив $49,33 \pm 11,54$ року, а хворих з ХП та ЦД 2-го типу – $55,18 \pm 7,33$ року ($p > 0,05$). Середня тривалість коморбідного перебігу ХП і ЦД 2-го типу становила $8,93 \pm 0,60$ року, а у пацієнтів з ізольованим ХП – $9,33 \pm 2,04$ року ($p > 0,05$).

Діагноз ХП встановлювали відповідно до клініко-статистичної класифікації, запропонованої ДУ «НДІ гастроентерології НАМН України» 2003 р., а також згідно з Наказом МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті». Діагноз ЦД 2-го типу верифікували відповідно до Наказу МОЗ України від № 1118 від 21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2-го типу».

При проведенні оцінки стану МБК здійснювали бактеріологічне дослідження випорожнень пацієнтів з підрахунком кількостей колоній лакто- і біфідобактерій, умовнопатогенної мікрофлори (УПМ), кишкової палички, гемолітичних та інших патологічних мікроорганізмів (стафілококи, дріжджові грибки та ін.) за сучасною модифікацією методики Р. В. Епштейн-Литвак та Ф. Л. Вільшанської [23, 24].

Оцінювання результатів дослідження і глибини ДБК проводили за сучасною адаптованою загальноприйнятною класифікацією І. Б. Куваєвої, К. С. Ладодо [25]:

I ступінь – зниження кількості біфідобактерій, лактобактерій та *E. coli* на 1–2 порядки;

II ступінь – зменшення кількості біфідо- та лактобактерій на 3–4 порядки, збільшення кількості УПМ (стафілококів, протей), УПМ з гемолітичними властивостями;

III ступінь – виражене зниження вмісту біфідо- і лактобактерій – до 10^5 – 10^6 , поступове збільшення аеробів, УПМ з вираженими агресивними властивостями.

На цій стадії виявляють грибки *Candida*, протей, клемсієлу, ентеробактерії, стафілококи та ін. у значній кількості;

IV ступінь – виражене зниження кількості лактобактерій і *E. coli*, а також відсутність біфідобактерій. Спостерігають накопичення ентеро- і цитотоксинів, виражені зміни кількісних співвідношень облигатних і факультативних мікроорганізмів, а також наявну значну активізацію УПМ.

При проведенні оцінки глибини проявів ДБК враховували кількісні співвідношення між *E. coli* і УПМ наступним чином:

- I ступінь – до 25% вміст УПМ,
- II ступінь – до 50% УПМ,
- III ступінь – до 75% УПМ,
- IV ступінь – до 100%.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері Acer X193W з використанням електронних таблиць Microsoft Excel та програми «STATISTICA for Windows 10» (Stat Soft Inc, ліцензійний № BXXR303F737429FA-8), використовуючи критерій Стьюдента (t). Достовірно вважали імовірність $p \geq 95,0\%$ (0,95), тобто ризик похибки становив менше 5,0% (0,05).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

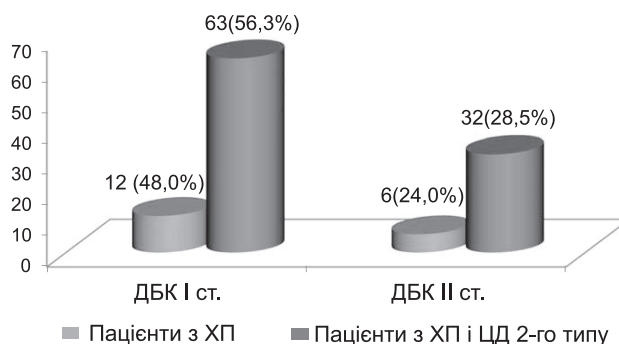
При обстеженні пацієнтів з ізольованим ХП на наявність ДБК прояви дисбіозу різного ступеня вираженості спостерігали у 72,0% пацієнтів даної групи, а при ХП та супутньому ЦД 2-го типу – у 84,8%. У досліджуваних пацієнтів спостерігали ДБК I–II ст., оскільки вони були поза загостренням ХП. ДБК I ст. фіксували у 63 (56,3%) хворих із ХП та ЦД 2-го типу проти 12 (48,0%) пацієнтів з таким станом МФТК групи хворих з ізольованим ХП ($p < 0,05$) (рис. 1). У 32 (28,5%) пацієнтів із ХП та ЦД 2-го типу зафіксовано ДБК II ст. проти 6 (24,0%) хворих на ХП без супутнього ЦД 2-го типу ($p < 0,05$).

Отже, зазначені результати свідчать про обтяжливий вплив супутнього ЦД 2-го типу на глибину дисбіозу у пацієнтів із ХП.

Під час проведення оцінки результатів посівів фекальних мас у хворих із ХП та ЦД 2-го типу виявлено статистично значущу відмінність досліджуваних параметрів щодо таких у групі контролю ($p < 0,05$). Слід відзначити, що формування ДБК у досліджуваних хворих відбувалося переважно за рахунок:

- зниження кількості біфідо- та лактобактерій – $(2,43 \pm 0,79) \times 10^5$ lg КУО/г і $(2,66 \pm 0,85) \times 10^4$ lg КУО/г проти $(1,18 \pm 0,47) \times 10^8$ lg КУО/г і $(4,75 \pm 0,99) \times 10^6$ lg КУО/г відповідно,
- збільшення кількості дріжджових грибків на 2 порядки – $(7,43 \pm 0,85) \times 10^4$ lg КУО/г проти $(7,30 \pm 0,94) \times 10^2$ lg КУО/г, кишкової палички і лактозонегативної кишкової палички на 2 і 3 порядки відповідно – $(4,10 \pm 0,64) \times 10^8$ lg КУО/г і $(3,07 \pm 0,34) \times 10^6$ lg КУО/г проти $(1,06 \pm 0,49) \times 10^6$ lg КУО/г і $(2,70 \pm 0,84) \times 10^3$ lg КУО/г відповідно, золотистого стафілококу на 1 порядок $(6,10 \pm 0,92) \times 10^3$ lg КУО/г проти $(1,45 \pm 0,30) \times 10^2$ lg КУО/г, УМП на 4 порядки $(3,79 \pm 0,50) \times 10^6$ lg КУО/г проти $(3,70 \pm 0,95) \times 10^2$ lg КУО/г;
- наявність / збільшення гемолітичних мікроорганізмів на 1 порядок $(2,77 \pm 0,76) \times 10^3$ lg КУО/г проти $(0,33 \pm 0,10) \times 10^2$ lg КУО/г.

Також було встановлено, що наявність коморбідного ЦД 2-го типу спричинило поглиблення ступеня вираженості ДБК в 1,83 разу – $0,95 \pm 0,07$ ст. проти



Порівняльний аналіз груп пацієнтів із ХП залежно від наявності ЦД 2-го типу (за кількістю і відсотковим складом пацієнтів із ДБК)

1,74±0,09 ст. ($p < 0,0001$) у пацієнтів із ХП. Водночас спостерігали:

- достовірне зменшення кількості лакто- і біфідобактерій на 1 порядок ($2,66 \pm 0,85$) $\times 10^4$ Іг КУО/г і ($2,43 \pm 0,79$) $\times 10^5$ Іг КУО/г проти ($3,61 \pm 0,40$) $\times 10^5$ Іг КУО/г і ($3,69 \pm 0,40$) $\times 10^6$ Іг КУО/г відповідно,

- збільшення кишкової палички і лактозонегативної кишкової палички – у 1,52 і 2,59 рази відповідно ($4,10 \pm 0,64$) $\times 10^8$ Іг КУО/г і ($3,07 \pm 0,34$) $\times 10^6$ Іг КУО/г проти ($1,69 \pm 0,25$) $\times 10^8$ Іг КУО/г і ($1,20 \pm 0,16$) $\times 10^6$ Іг КУО/г відповідно; золотистого стафілококу – у 2,50 рази ($6,10 \pm 0,92$) $\times 10^3$ Іг КУО/г проти ($2,44 \pm 0,39$) $\times 10^3$ Іг КУО/г; УМП – в 2,94 рази ($3,79 \pm 0,50$) $\times 10^6$ Іг КУО/г проти ($1,29 \pm 0,20$) $\times 10^6$ Іг КУО/г; дріжджів – у 2,56 рази ($7,43 \pm 0,85$) $\times 10^4$ Іг КУО/г проти ($2,90 \pm 0,41$) $\times 10^4$ Іг КУО/г, гемолітичних мікроорганізмів – у 2,69 рази ($2,77 \pm 0,76$) $\times 10^3$ Іг КУО/г проти ($1,03 \pm 0,25$) $\times 10^3$ Іг КУО/г ($p < 0,05 - 0,0001$).

Результати проведеного дослідження (порушення параметрів МФТК і глибина ДБК) свідчать про обтяжувальний характер поєданого перебігу ХП та ЦД 2-го типу, що необхідно враховувати при формуванні програм комплексного лікування, а також під час проведення аналізу ефективності нових програм лікування щодо впливу на виявлені порушення МФТК.

За даними деяких дослідників, при поєданому перебігу ХП та ЦД 2-го типу відзначали зменшення на 40% вмісту кишкової палички. Наше дослідження продемонструвало відсутність значущої кількості лактозонегативної і гемолітичної форм кишкової палички, що свідчить про дисбіоз I–II ступеня за такої

коморбідності. Відсутня значуща кількість патогенних мікроорганізмів не потребує етіотропного бактеріального впливу.

Отже, отримані результати обґрунтовують доцільність включення симбіотичних препаратів до протокольного лікування таких пацієнтів [23, 24].

ВИСНОВКИ

1. У 72,0% пацієнтів з хронічним панкреатитом встановлено дисбіотичні розлади товстої кишки I–II ступеня, у той час як при поєданому перебігу ХП та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу – у 84,8%. Слід зазначити, що при коморбідності дисбактеріоз товстої кишки був глибшим, ніж при ізольованому ХП: дисбактеріоз кишечника I ступеня фіксували у 56,3% пацієнтів проти 48,0%, а дисбактеріоз кишечника II ступеня – у 28,5% хворих проти 24,0%.

2. Виявлено, що наявність супутнього ЦД 2-го типу збільшило ступінь дисбактеріозу кишечника в 1,83 рази ($p < 0,0001$). Водночас зафіксовано достовірне зниження на 1 порядок вмісту лакто- і біфідобактерій, збільшення кількостей кишкової палички та лактозонегативної кишкової палички в 1,52 і 2,59 рази відповідно, а також збільшення вмісту дріжджів, золотистого стафілококу, гемолітичних та умовнопатогенних мікроорганізмів – у 2,56; 2,50; 2,69 і 2,94 рази відповідно ($p < 0,05 - 0,0001$).

У перспективі подальших досліджень плануємо запропонувати і науково обґрунтувати програму корекції виявлених дисбіотичних порушень у пацієнтів із ХП у коморбідності з ЦД 2-го типу.

Відомості про авторів

Бабінець Лілія Степанівна – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. *E-mail: lilyababinets@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-0560-1943

Кицай Катерина Юрївна – д-р філософії, асистент, кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського; тел.: (097) 243-11-85. *E-mail: kateryna.kytsai@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-9729-2366

Information about the authors

Babinets Liliia S. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University. *E-mail: lilyababinets@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-0560-1943

Kytsai Kateryna Yu. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; tel.: (097) 243-11-85. *E-mail: kateryna.kytsai@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-9729-2366

ПОСИЛАННЯ

- Babinets L, Kytsai K. Comparative analysis of the structure and the function of the pancreas in patients with a combination of chronic pancreatitis and metabolic syndrome. *Rom J Diab Nutr Metabol Dis.* 2023;30(3):306-10. doi: 10.46389/rjd-2023-1341.
- Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017;5(2):153-99. doi: 10.1177/2050640616684695.
- Shimizu K, Ito T, Irisawa A, Ohtsuka T, Ohara H, Kanno A, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. *J Gastroenterol.* 2022;57(10):709-24. doi: 10.1007/s00535-022-01911-6.
- Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(3):322-39. doi: 10.14309/ajg.0000000000000535.
- Rodrigues-Pinto E, Caldeira A, Soares JB, Antunes T, Carvalho JR, Costa-Maia J, et al. Clube Português do Pâncreas Recommendations for Chronic Pancreatitis: Etiology, Natural History, and Diagnosis (Part I). *GE Port J Gastroenterol.* 2019;26(5):346-55. doi: 10.1159/000497388.
- Babinets LS, Kytsai KY, Kotsaba YY, Halabitska IM, Melnyk NA, Semenova IV, et al. Improvement of the complex medical treatment for the patients with chronic biliary pancreatitis. *Wiad Lek.* 2017;70(2):213-6.
- DiMagno EP, DiMagno MJ. Chronic Pancreatitis: Landmark Papers, Management Decisions, and Future. *Pancreas.* 2016;45(5):641-50. doi: 10.1097/MPA.0000000000000599.
- Dominguez-Munoz JE. Management of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(5):455-9. doi: 10.1097/MOG.0000000000000562.
- Chan TT, Tse YK, Lui RN, Wong GL, Chim AM, Kong AP, et al. Fatty Pancreas Is Independently Associated With Subsequent Diabetes Mellitus Development: A 10-Year Prospective Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(9):2014-22.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2021.09.027.
- Memba R, Duggan SN, Ni Chonchubhair HM, Griffin OM, Bashir Y, O'Connor DB, et al. The potential role of gut microbiota in pancreatic dis-

- ease: A systematic review. *Pancreatol.* 2017;17(6):867-74. doi: 10.1016/j.pan.2017.09.002.
11. Xu F, Yang C, Tang M, Wang M, Cheng Z, Chen D, et al. The Role of Gut Microbiota and Genetic Susceptibility in the Pathogenesis of Pancreatitis. *Gut Liver.* 2022;16(5):686-96. doi: 10.5009/gnl210362.
12. Schepis T, De Lucia SS, Nista EC, Manilla V, Pignataro G, Ojetti V, et al. Microbiota in Pancreatic Diseases: A Review of the Literature. *J Clin Med.* 2021;10(24):5920. doi: 10.3390/jcm10245920.
13. Frost F, Weiss FU, Sendler M, Kacprowski T, Rühlemann M, Bang C, et al. The Gut Microbiome in Patients With Chronic Pancreatitis Is Characterized by Significant Dysbiosis and Overgrowth by Opportunistic Pathogens. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(9):e00232. doi: 10.14309/ctg.000000000000232.
14. Zhang T, Gao G, Sakandar HA, Kwok LY, Sun Z. Gut Dysbiosis in Pancreatic Diseases: A Causative Factor and a Novel Therapeutic Target. *Front Nutr.* 2022;9:814269. doi: 10.3389/fnut.2022.814269.
15. Pulipati P, Talukdar R. Gut microbiome linked to pancreatitis. *Curr Opin Physiol.* 2021;(23):100470. doi: 10.1016/j.cophys.2021.100470.
16. Gubergrits NB, Mozhyta TL, Byelyayeva NV. Gut microbiota and pancreatic diseases: a microbiome-associated approach in the treatment of chronic pancreatitis. *Herald Pancreatic Club.* 2023;60(3):17-30. doi: 10.33149/vkp.2023.03.03.
17. Fernández-Millán E, Guillén C. Multi-Organ Crosstalk with Endocrine Pancreas: A Focus on How Gut Microbiota Shapes Pancreatic Beta-Cells. *Biomolecules.* 2022;12(1):104. doi: 10.3390/biom12010104.
18. El Kurdi B, Babar S, El Iskandarni M, Bataineh A, Lerch MM, Young M, et al. Factors That Affect Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(9):e00072. doi: 10.14309/ctg.0000000000000072.
19. Binda C, Gibiino G, Sbrancia M, Coluccio C, Cazzato M, Carloni L, et al. Microbiota in the natural history of pancreatic cancer: from predisposition to therapy. *Cancers.* 2022;15(1). doi: 10.3390/cancers15010001.
20. Liu L, Zhang T, Sui Y, Guanqun Li, Liwei Liu, Tianqi Lu, et al. Gut microbiota affects pancreatic fibrotic progression through immune modulation in chronic pancreatitis. *Microbial Pathogenesis.* 2023;177:106035. doi: 10.1016/j.micpath.2023.106035.
21. Schepis T, De Lucia SS, Nista EC, Manilla V, Pignataro G, Ojetti V, et al. Microbiota in Pancreatic Diseases: A Review of the Literature. *J Clin Med.* 2021;10(24):5920. doi: 10.3390/jcm10245920.
22. Zhang L, Zhan H, Xu W, Yan S, Ng SC. The role of gut mycobiome in health and diseases. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211047130. doi: 10.1177/17562848211047130.
23. Tkach SM, Yuzvenko TYu. Frequency and features of intestinal dysbiosis in patients with obesity and type 2 diabetes. *Clin Endokrynol Endocr Hir.* 2019;2:37-45. doi: 10.30978/CEES-2019-2-37.
24. Tkach SM. The role of probiotics in the correction of intestinal dysbiosis in functional intestinal diseases [Internet]. *Gastroenterol.* 2021;55(1). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/50550>.
25. Sirchak ES, Griga VI, Pichkar YI. Correction of colon dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. 2019;21(5):186-91. doi: 10.26693/jmbs04.05.186.

Стаття надійшла до редакції 29.02.2024. – Дата першого рішення 07.03.2024. – Стаття подана до друку 12.04.2024