

Кишечная микробиота и заболевания поджелудочной железы

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, А. Е. Клочков¹, Г. М. Лукашевич¹, В. С. Рахметова², П. Г. Фоменко¹, Л. А. Ярошенко¹

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина

²Медицинский университет Астана, Республика Казахстан

Ключевые слова: острый панкреатит, хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, дисбиоз кишечника, кишечная проницаемость, лечение

Инфекционная концепция является постоянно действующим магнитом.
Академик Е. М. Тареев

Заболевания поджелудочной железы (ПЖ) приобретают все большее медико-социальное значение как в отношении сложности диагностики и лечения, их стоимости, так и временной и стойкой утраты трудоспособности больных, сокращения продолжительности их жизни. Среди факторов этиологии и патогенеза патологии ПЖ в последние годы возрастающий интерес вызывает кишечная микробиота [87].

Микробиота кишечника при остром панкреатите (ОП)

Выполнен систематический обзор, раскрывший потенциальную роль микробиоты пищеварительного тракта в возникновении патологии ПЖ [60]. В него вошло только одно исследование кишечной микробиоты при ОП [85]. Это многоцентровое исследование включало 108 участников (44 пациента с тяжелым ОП, 32 — с легким ОП и 32 здоровых). Не было значительной разницы в общем количестве фекальных бактерий в трех группах. Однако популяции *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus* были больше у всех пациентов с ОП по сравнению со здоровыми. Не было разницы между группами с тяжелым и легким ОП. Количество *Bifidobacterium* было ниже у всех пациентов с ОП по сравнению со здоровыми. При тяжелом ОП уровень эндотоксина и цитокинов в крови был выше, чем при легком ОП и у здоровых.

В последнем пересмотре международной классификации Atlanta выделяют две стадии ОП [19]: начальная стадия (первые 14 дней), когда есть риск развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и органной недостаточности при отсутствии бактериальной инфекции, и поздняя стадия (обычно после двух недель с момента появления симптомов), когда персистирующее системное воспаление сочетается с бактериальными инфекциями или локальными осложнениями [52].

Бактериальные осложнения, такие как инфицирование панкреатических жидкостных коллекторов, а также наличие ССВО и мультиорганной

дисфункции (МОДС), являются факторами, которые ассоциируются с высоким риском смерти пациента [92]. Риск смерти при инфицированном панкреонекрозе находится приблизительно на уровне 30% [20], но он выше у пациентов, у которых имеется колонизация кишечника грамотрицательными бактериями [16]. Недостаточность барьерной функции кишечника из-за повышенной кишечной проницаемости играет ключевую роль в возникновении септических осложнений ОП; это происходит в основном в результате нарушения микроциркуляции в стенке кишки, которое приводит к ишемии кишечника и его реперфузионному повреждению с выделением свободных кислородных радикалов [24]. В возрастании кишечной проницаемости имеет значение не только повреждение энтероцитов; системный оксидативный стресс приводит к нарушению функции слизистой оболочки, покрывающей энтероциты от бактериального повреждения [36]. Более того, бактериальная транслокация не только приводит к инфицированию участков некроза, но также может вызвать неинфекционное воспаление ПЖ вследствие активации ферментов ацинарных клеток через стимуляцию цитозольного белка NOD1 и последующей продукции медиаторов воспаления [90].

Метаанализ 18 проспективных клинических исследований показал, что у трех из пяти пациентов с тяжелой формой ОП развивается дисфункция кишечного барьера [96]. В некоторых исследованиях показана более высокая кишечная проницаемость при тяжелой форме ОП по сравнению с легкими формами [16, 51, 70]. M. G. Besselink et al. обследовали 731 пациента с ОП и получили, что бактериемия (в большинстве случаев исходящая из кишечника) значительно связана с высокой смертностью [21].

R. Senocak et al. исследовали роль бактерий толстой кишки при ОП. Они сравнили крыс, подвергшихся и не подвергшихся тотальной колэктомии, у которых был вызван экспериментальный ОП.

Колэктомия, которая привела к избыточному росту микрофлоры тонкой кишки (синдрому избыточного бактериального роста — СИБР), повышала вероятность панкреатической инфекции из-за транслокации бактерий [81].

I. D. Van Felius et al. исследовали влияние некротического ОП на СИБР, транслокацию бактерий и инфицирование панкреонекроза у экспериментальных животных. Был выявлен избыточный рост грампозитивных кокков, грамотрицательных и анаэробных микроорганизмов в двенадцатиперстной кишке животных с некротическим ОП в сравнении с контрольной группой без ОП. Имела место положительная корреляция между тяжестью течения панкреатита и СИБР в двенадцатиперстной кишке [91]. Эти данные доклинических исследований имеют некоторое соответствие с небольшим количеством клинических исследований, проведенных у пациентов с ОП.

Существуют весомые результаты доклинических и клинических исследований, подтверждающие ключевую роль дисфункции кишечного барьера, бактериальной транслокации и эндотоксемии как дополнительного фактора в развитии ССВО, МОДС и риска инфекции при некротическом ОП [52]. Употребление алкоголя может внести свой вклад в механизмы прогрессирования СИБР и нарушения кишечной проницаемости, которое приводит к избытку эндотоксина в кровотоке [46]. С этой точки зрения обоснована гипотеза о том, что стратегии лечения, которые концентрируются на восстановлении барьерной функции кишечника и его деконтаминации при ОП, особенно на его начальных стадиях, могли бы привести к сокращению инфицирования панкреатического некроза и летальности. Соответствующая инфузионная терапия при ОП ассоциируется с лучшим прогнозом, поскольку она поддерживает внутрисосудистый объем и сокращает вероятность ишемии кишечной стенки [94]. Энтеральное питание в начальной стадии ОП, когда имеет место прогноз тяжелого течения, может благоприятно сказаться на поддержании структурной целостности слизистой оболочки и уменьшить транслокацию бактерий из кишечника с сокращением смертности, МОДС и ССВО [71, 86], как это показано в метаанализе, в котором сравнивается энтеральное питание с полным парентеральным питанием [15]. В то время как соответствующая инфузионная терапия и энтеральное питание на ранних стадиях являются принятыми стратегиями лечения при тяжелой форме ОП, использование пробиотиков, которое могло бы казаться простым и безопасным для деконтаминации СИБР, коррекции недостаточности кишечного барьера, было ассоциировано с негативными последствиями и в настоящее время не рекомендуется (см. ниже). Однако исследования *in vitro* показали, что пробиотики помогают снизить как вероятность транслокации бактерий, так и тяжесть ОП [14, 64]. Их эффективность в сокращении частоты инфекционных осложнений и в улучшении общих клинических результатов у пациентов с ОП была также подтверждена небольшими клиническими

исследованиями *in vivo*, в которых использовались *Saccharomyces boulardii* и штаммы других бактерий [67, 75]. Более крупное многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование, которое называлось Probiotics in Pancreatitis Trial (PROPATRIA) — «Пробиотики в исследовании панкреатита», проводилось с участием 150 пациентов с прогнозируемой тяжелой формой ОП, которым назначали пробиотик или плацебо на протяжении 72 часов от начала заболевания [21]. Пациентам основной группы назначали мультивидовую пробиотическую смесь, которая включала приблизительно одинаковые количества двух разных видов *Bifidobacterium*, трех разных видов *Lactobacillus*, одного вида *Lactococcus* с общей дневной дозой 10^{10} КОЕ. Исследование показало более высокий уровень смертности в группе, в которой лечение проводилось пробиотиками, в основном из-за мезентериальной ишемии. У пациентов с тяжелой формой ОП наблюдалось увеличение кишечной проницаемости и МОДС. Авторы пришли к выводу, что побочные эффекты пробиотиков были связаны с повышенной кишечной проницаемостью при тяжелом ОП, которая могла усугубиться при применении очень большой дозы пробиотической смеси [21].

Некоторые авторы предположили, что причиной негативных результатов исследования PROPATRIA могли быть большое количество сбрасываемых углеводов в рационе пациентов, а также неправильная доза и позднее применение пробиотиков [23]. Более тщательно проведенное исследование должно быть сфокусировано на этой теме с использованием специальных штаммов и доз пробиотиков. В недавно проведенном системном обзоре и метаанализе клинических исследований по использованию пробиотиков при ОП, включая и программу PROPATRIA, не выявлено ни положительного, ни отрицательного суммарного влияния пробиотиков на течение ОП. Очевидна неоднородность исследований в отношении применяемых видов и штаммов пробиотиков, их концентрации и длительности лечения [40].

Микробиота кишечника при аутоиммунном панкреатите (АИП)

Возможна роль микробиоты кишечника в патогенезе АИП. Была предложена гипотеза участия кишечных бактерий в патогенезе, так как в эксперименте на животных воздействие авирулентных бактерий, таких как *Escherichia coli* после нагревания, вызывает повреждение ПЖ типа АИП из-за дисрегуляции генетически детерминированной иммунной системы [45]. Симбиотические бактерии, которые обычно являются безвредными, могут при определенных обстоятельствах, таких как особенности основного комплекса гистосовместимости (МНС), активировать ассоциированную с патогеном молекулярную структуру (РАМР) или непатогенные микроорганизмы, ассоциированные с молекулярными структурами (МАМР), определяющими прогрессирование в АИП, возможно, при помощи имитирующего молекулу антигена с развитием

специфической аутоантигенной Т-клетки и антителигенеза [44].

Предполагается участие в патогенезе АИП *Helicobacter pylori* (Hр) через молекулярную мимикрию [87]. Доказана гомология между α -карбоангидразой Hр и карбоангидразой II ПЖ [42], а также между плазминогенсвязывающим белком Hр и человеческим п-распознающим убиквитин-протеиновым компонентом Е3 лигазы рецептором 2 (UBR2) [54]. Эти белки соответственно представлены в протоковых и ацинарных клетках ПЖ. Кроме того, гомологичные сегменты α -карбоангидразы Hр включают в себя компонент HLA, который ассоциируется с высоким риском развития АИП [48]. Необходимы дальнейшие исследования роли микробиоты, в частности Hр, в патогенезе и развитии АИП [52].

Микробиота кишечника при хроническом панкреатите (ХП)

Лечение ХП является сложной проблемой для врача. В этом лечении одной из важных целей является компенсация внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ). Частым фактором, препятствующим достижению этой цели, является СИБР [5, 26, 33]. Именно это, прежде всего, вызывает интерес к причинам, патогенезу, последствиям и лечению СИБР при ХП [68, 69].

Какова частота СИБР при ХП? По данным различных авторов, она колеблется от 0% до 92% [30, 41, 57].

В исследовании типа случай — контроль, в которое вошли 43 пациента с ХП (без предшествующего хирургического лечения) и 43 практически здоровых, СИБР диагностировали с помощью водородного теста с глюкозой. Было получено, что при ХП частота СИБР составляет 21%, а в контроле — 14% ($p=0,57$) [84]. Возможно, такой результат связан с недостаточным количеством обследованных. Обращает на себя внимание тот факт, что авторы обнаружили связь между наличием СИБР у больных ХП и сниженными показателями витамина D в крови, что, возможно, обусловлено микробной деконъюгацией желчных кислот и более выраженной мальабсорбцией жира при СИБР. Кроме того, был отмечен повышенный уровень фолатов в крови при ХП и СИБР, чем при ХП без СИБР. Вероятно, это объясняется бактериальной ферментацией субстрата в просвете тонкой кишки с соответствующей повышенной продукцией фолатов. Этот феномен ранее был описан при СИБР [41].

Интересно, что Ю. Я. Коцаба с соавт. (2016) обнаружили при СИБР у больных ХП дефицит витаминов В₁ и В₆ [5].

В другом проспективном одноцентровом исследовании типа случай — контроль обследованы 31 больной ХП и 40 практически здоровых, которым выполняли водородный дыхательный тест с лактулозой. Частота СИБР при ХП оказалась достоверно выше (37,8%), чем в контроле (2,5%; $p<0,01$). Интересно, что СИБР существенно чаще выявляли при ХП у женщин, чем у мужчин (соответственно 66,6% и 27,3%; $p<0,01$) [88].

В нашем исследовании диагностика СИБР проводилась у 33 больных ХП и 30 практически здоровых путем бактериологического исследования аспирата из начальных отделов тощей кишки. У больных ХП микробная флора в еюнальном содержимом выявлялась чаще (66,7%), чем у здоровых (13,3%; $p<0,001$). Средние показатели количества микроорганизмов в секреторном химусе из тонкой кишки у обследованных больных также были увеличены до $162,6 \times 10^3/\text{мл} \pm 32,1 \times 10^3/\text{мл}$ (у здоровых этот показатель составил $160,0 \pm 21,0/\text{мл}$; $p<0,001$). Число видов микроорганизмов в содержимом тонкой кишки достоверно отличалось ($p<0,05$) от контрольной группы. Так, при ХП количество видов бактерий достигало $1,03 \pm 0,17$, а у здоровых — $0,14 \pm 0,09$. Кроме того, важно, что у здоровых в тонкокишечном содержимом выявляли только один вид микроорганизмов — энтерококки, а у больных ХП один вид микроорганизмов выявляли только в 45,5% случаев. С частотой 9,1% определялись 2 вида, а с частотой 12,1% — 3 вида микроорганизмов [43].

Мы проанализировали частоту выявления различных видов бактерий в тонкой кишке при ХП: в $39,4\% \pm 8,5\%$ — кишечные палочки, в $21,2\% \pm 7,1\%$ — стафилококки, в т. ч. в $6,1\% \pm 4,1\%$ — гемолизующие стафилококки, в $15,2\% \pm 6,2\%$ случаев определялись энтерококки, в $3,0\% \pm 2,9\%$ — *B. faecalis alcaligenes*, в $3,0\% \pm 2,9\%$ — паракишечные палочки. В $18,2\% \pm 6,7\%$ случаев у больных ХП в тонкокишечном содержимом были обнаружены дрожжевые и дрожжеподобные грибки [43].

В другом исследовании мы провели водородный дыхательный тест с лактулозой 124 больным ХП и диагностировали СИБР у 80% пациентов с билиарным ХП и у 92,5% пациентов с алкогольным ХП [12].

Н. М. Ní Chonchubhair et al. выполнили водородный дыхательный тест с глюкозой 35 больным ХП. Было показано, что частота СИБР при ХП составляет 15%, причем она достоверно выше при ВНПЖ, сахарном диабете, злоупотреблении алкоголем и при приеме ингибиторов протонной помпы [65].

Интересные результаты получены в исследовании F. Frost et al. Авторы обследовали 1795 здоровых добровольцев, не имеющих симптомов заболеваний ПЖ. Выполняли полимеразную цепную реакцию для идентификации микроорганизмов в кале, фекальный эластазный тест и секретинный тест для оценки функции ПЖ. Снижение показателей фекальной эластазы 1 сильно отрицательно коррелировало с разнообразием кишечных микроорганизмов. Эта корреляция была более выраженной, чем связь разнообразия с возрастом, индексом массы тела, полом, курением, употреблением алкоголя, особенностями пищевого рациона. Отмечены значительные изменения в численности 30 таксонов, таких как увеличение *Prevotella* и уменьшение *Bacteroides*, что указывало на сдвиг от первого энтеротипа ко второму. Изменение результатов секретинного теста также коррелировало с изменениями микробиоты, но в меньшей мере [38].

В 2016 г. опубликованы результаты метаанализа, в который вошли 9 рандомизированных исследований (336 больных ХП) [25]. Отбирались исследования, в которых СИБР диагностировали с помощью водородных дыхательных тестов (с глюкозой, галактозой, сахарозой или ксилозой) и/или бактериологического исследования аспирата из тонкой кишки. Это были исследования типа случай — контроль или перекрестные исследования. Частота СИБР при ХП составила 36% (95% доверительный интервал (ДИ) 17–60%). Относительный риск СИБР при ХП по сравнению с контролем составил 4,1 (95% ДИ 1,6–10,4). Более высокая частота СИБР при ХП определялась в тех исследованиях, в которые были включены и оперированные, и неоперированные пациенты, по сравнению с исследованиями, включавшими только неоперированных пациентов. Авторы отметили более высокую частоту диагностики СИБР при использовании дыхательного теста с лактулозой, чем с глюкозой и другими субстратами (нужно учесть, что дыхательный тест с лактулозой может давать ложноположительные результаты [10]). Принципиально важно, что лечение СИБР при ХП рифаксимом, как и лечение СИБР вследствие других заболеваний, ассоциировалось с уменьшением выраженности мальабсорбции и симптомов панкреатита [82].

По результатам метаанализа 2017 г. больным ХП свойственны количественные и качественные изменения состава кишечного микробиома: уменьшение количества *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* и увеличение численности *Enterobacteriaceae*. Наличие сопутствующих заболеваний сказывалось на составе микробиоты: у больных без сахарного диабета количество *Bacteroidetes* уменьшалось, а численность *Bifidobacteria* возрастала при отсутствии ВНПЖ. Важно, что лечение СИБР при ХП рифаксимом (Альфа Нормиксом) ассоциировалось с уменьшением выраженности мальабсорбции и симптомов панкреатита [60].

В патогенезе СИБР при ВНПЖ имеют значение несколько механизмов. У больных изменяется гастроинтестинальная моторика (как вследствие ВНПЖ, так и при применении опиатов; в ряде случаев нарушение моторики обусловлено диабетическим гастропарезом) и билиопанкреатическая секреция в межпищеварительный период. У пациентов с ХП нарушен параллелизм между межпищеварительной моторикой и панкреатической секрецией. Учитывая, что эта секреция снижена, подобные нарушения могут способствовать развитию СИБР [3, 33, 72]. Этому же благоприятствует назначение ингибиторов протонной помпы, подавляющих желудочную секрецию [8, 55].

При ВНПЖ недорасщепленные нутриенты, поступающие в тонкую кишку, подвергаются гниению и брожению, создавая питательную среду для бактерий в виде недостаточно гидролизированных компонентов химуса. На фоне этих процессов из-за накопления в двенадцатиперстной кишке газообразных продуктов жизнедеятельности бактерий формируется дуоденальная гипертензия, замедляется эвакуация химуса.

Дуоденальная гипертензия приводит к нарушению оттока желчи и панкреатического секрета, что усугубляет панкреатит, снижает степень эмульгирования жиров и усиливает стеаторею [1].

Все это происходит на фоне нарушения местного иммунитета и продукции секреторного IgA [66]. В случае билиарного панкреатита имеет также значение дефицит желчных кислот, обладающих антимикробным действием, и снижение пула свободных жирных кислот, образующихся при гидролизе липидов и тоже обладающих бактерицидной функцией [1].

СИБР способствует стимуляции местного иммунитета, проникновению сывороточных Ig в кишечный просвет для обеспечения контакта между антигенами и антителами в месте их проникновения. Повышенная проницаемость кишечной стенки является причиной абсорбции недостаточно гидролизированных макромолекул. Это — фон для формирования гиперчувствительности немедленного типа к пищевым аллергенам [4]. Кроме того, липополисахарид (эндотоксин) — компонент наружной мембраны большинства грамотрицательных бактерий, всасываясь в кровь, вызывает интоксикацию, усугубляет воспаление паренхимы ПЖ и участвует в патогенезе стеатогепатита [3, 43].

Выше уже шла речь не только о патогенезе СИБР при ВНПЖ, но и о негативном влиянии СИБР на ПЖ и ее внешнесекреторную функцию. Отметим еще некоторые важные механизмы «обратной стороны медали», когда сформировавшийся вследствие ВНПЖ СИБР усугубляет нарушения пищеварения.

Попадание в толстую кишку остатков недостаточно переваренной пищи в связи с дефицитом панкреатических ферментов стимулирует в ней пролиферацию бактериальной флоры, за счет которой происходит их расщепление (прогрессирование дисбиоза толстой кишки) с возможным последующим ретроградным проникновением соответствующей бактериальной флоры в тонкую кишку, в норме содержащую незначительное количество микроорганизмов, через баугиниеву заслонку. Формированию цекоилеального рефлюкса способствует повышение давления в полости толстой кишки в связи со скоплением в ней газообразных продуктов расщепления недостаточно усвоенной пищи [2, 6].

Эти газы (индол, скатол, фенол, крезол, сероводород, углекислый газ, водород, аммиак и др.) и эндотоксины бактерий могут повышать перистальтическую активность кишечника с ускорением пассажа пищи по нему, что уменьшает время контакта панкреатических ферментов с пищевыми веществами в сфере полостного и мембранного пищеварения, усиливает диарею. В результате ухудшается переваривание компонентов химуса (энтерогенная панкреатическая недостаточность). Продукты бактериального расщепления пищи в кишечнике могут вести к органическим изменениям его слизистой оболочки (дистрофия, воспаление), в результате чего может ухудшаться всасывание конечных продуктов расщепления пищевых веществ под влиянием ферментов ПЖ и тонкой кишки. Этому также

способствуют образующиеся в избытке при бактериальном обсеменении начальных отделов тонкой кишки деконъюгированные желчные кислоты, которые оказывают повреждающее действие на ее слизистую оболочку [2, 6, 11].

Еще один важнейший аспект СИБР при ХП — уменьшение эффективности ферментных препаратов на фоне микробного обсеменения тонкой кишки, на что мы указывали выше. Низкий pH в дуоденальном просвете приводит к инактивации эндогенной, а также экзогенной липазы, если она принимается пациентом в составе безоболочечных ферментных препаратов. Кроме того, закисление дуоденального просвета препятствует высвобождению липазы из ферментных препаратов с энтеросолюбильной оболочкой в проксимальных отделах тонкой кишки, приводит к преципитации желчных кислот, их преждевременной микробной деконъюгации и всасыванию. В результате уменьшается пул желчных кислот, участвующих в эмульгировании жиров. Снижение pH в просвете тонкой кишки ведет и к инактивации энтерокиназы, что также вносит свой вклад в формирование мальдигестии [3, 7, 33].

Выше уже указывалось, что, по данным метаанализа, в лечении СИБР при ХП эффективен рифаксимин. Такие же результаты получили E. Trespi et al. (1999). Они провели водородный дыхательный тест с глюкозой 35 больным ХП и выявили СИБР в 34% случаев. Этим пациентам назначали рифаксимин по 400 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней. Курсы лечения повторяли 3 месяца подряд. Лечение СИБР оказалось эффективным во всех случаях и способствовало уменьшению выраженности мальабсорбции [89].

Эффективность и безопасность рифаксими́на (Альфа Нормикса) при СИБР подтверждены в ряде доказательных исследований и при других заболеваниях (в т. ч. при синдроме раздраженной кишки) у детей [78] и взрослых [32, 50, 73, 77].

Приводим пример эффективного устранения СИБР по результатам двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования M. Di Stefano et al. (2000) [32]. Были обследованы 26 пациентов с СИБР, диагностированным с помощью водородного дыхательного теста с глюкозой. Больные были разделены на 2 группы: получавшие рифаксимин по 400 мг 3 раза в сутки 7 дней и получавшие хлортетрациклин по 333 мг 3 раза в сутки 7 дней. Результаты представлены на рис. 1. Положительные результаты дыхательного теста, т. е. наличие СИБР, после лечения достоверно реже имели место в группе рифаксими́на (27%), чем в группе хлортетрациклина (70%; $p < 0,01$). Рифаксимин также достоверно уменьшал выраженность клинических проявлений (диарея, метеоризм и др.), чего не наблюдалось в группе хлортетрациклина.

Доказано, что рифаксимин в 87% случаев устраняет СИБР, вызванный приемом ингибиторов протонной помпы [55], что особенно важно при ХП.

P. Meyrat et al. (2012) обследовали 106 пациентов с синдромом раздраженной кишки с диареей и СИБР (проводили дыхательный водородный тест

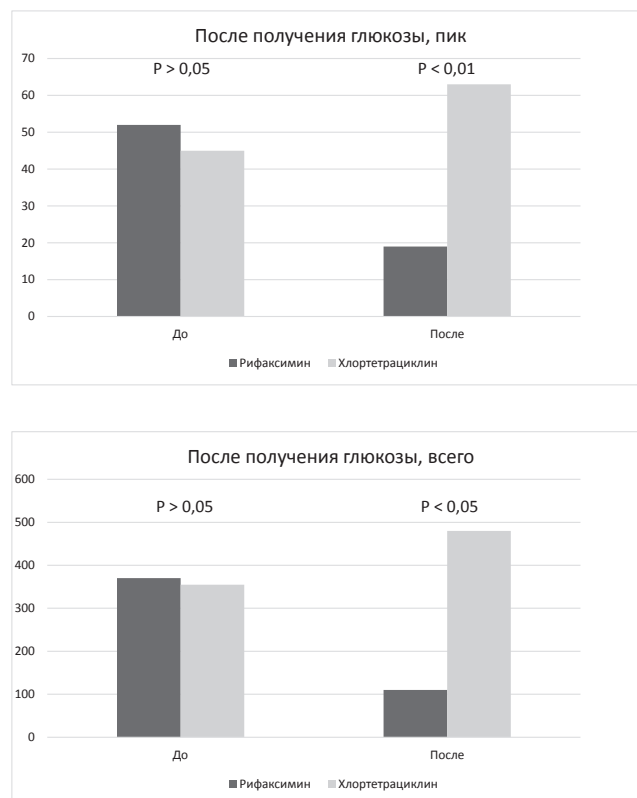


Рис. 1. Выделение H_2 в выдыхаемом воздухе при проведении дыхательного теста с глюкозой (пм/мин) до и после лечения (по M. Di Stefano et al. (2000) [32])

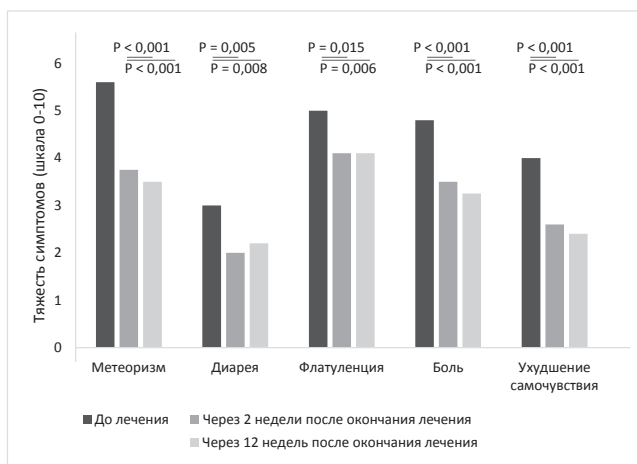


Рис. 2. Динамика симптомов СРК с СИБР под влиянием лечения рифаксими́ном (по P. Meyrat et al. (2012) [61])

с лактулозой) [61]. Больные получали рифаксимин по 200 мг 4 раза в сутки 14 дней. Результаты представлены на рис. 2. Важно, что улучшение сохранялось минимум 3 месяца после лечения.

Следует подчеркнуть следующие преимущества Альфа Нормикса (рифаксими́на) [79]:

- оказывает бактерицидное действие — ингибирует синтез бактериальной РНК, т. к. необратимо связывается с бактериальной ДНК-зависимой РНК-полимеразой;
- широкий антибактериальный спектр действия — большинство грампозитивных и грамотрицательных бактерий, как аэробных, так и анаэробных;

- практически не всасывается в кровь при пероральном введении (<1%), достигает высокой концентрации в слизистой оболочке пищеварительного тракта (>8,0 мкг/г);
- концентрация рифаксими́на в крови ничтожно мала даже при лечении больных с повреждением слизистой оболочки кишки (при шигеллезе и неспецифическом язвенном колите);
- превосходный профиль безопасности благодаря незначительному всасыванию в кишечнике;
- за 6 лет FDA было зафиксировано только 9 обращений по поводу нежелательных реакций, и только 3 были определены как серьезные;
- селективное действие только в просвете кишки;
- поскольку рифаксимин не абсорбируется, то его применение не приводит к развитию резистентных штаммов в других органах (например, в легких);
- резистентность к рифаксими́ну формируется в хромосомных генах и, соответственно, не передается другим бактериям, резистентные штаммы нестабильны и неспособны колонизировать пищеварительный тракт;
- высокая концентрация рифаксими́на в кишечнике препятствует развитию резистентных штаммов;
- резистентные штаммы быстро выводятся из кишечника после прекращения лечения.

Рифаксимин имеет и другие (кроме антимикробного) потенциальные механизмы действия [73]. В исследовании профилей цитокинов при СРК J. Cheng et al. (2012) обнаружили, что рифаксимин может снижать экспрессию провоспалительных цитокинов (например, фактора некроза опухоли α) путем связывания с прегнан-Х-рецептором [29].

Рифаксимин может также влиять на функцию кишечных бактерий, изменяя бактериальную адгезию к слизистой оболочке, метаболизм или вирулентность бактерий. Рифаксимин способен подавлять взаимодействие бактерий с макроорганизмом и активацию иммунного ответа [73].

Альфа Нормикс не просто действует селективно на патогенную микрофлору, но и модулирует микробиоту, т. е. после его применения еще и увеличивается рост полезных (бифидо-, лакто-) бактерий, т. е. фактически он работает как эубиотик [74, 98].

В исследовании эффектов рифаксими́на на конечные продукты метаболизма бактерий назначение препарата в дозе 550 мг 2 раза в сутки привело к увеличению уровня насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, а также продуктов метаболизма углеводов. Изменение метаболической функции бактерий может оказывать благотворное влияние на различные симптомы заболеваний пищеварительного тракта [18].

Вероятным механизмом действия рифаксими́на считают влияние на моторику кишечника [73].

В развитии СИБР при ХП имеет значение злоупотребление алкоголем, о чем уже было указано выше. A. Vonlaufen et al. сделали обзор о роли алкоголя в увеличении кишечной проницаемости и пришли к выводу как о его прямом токсическом

влиянии на слизистую оболочку кишечника, так и о непрямом влиянии через бактериальный метаболизм этанола в ацетальдегид с последующим повреждением эпителиальных связей [93]. Это ведет к росту уровня в сыворотке крови эндотоксина, исходящего из бактерий, в корреляции с фиброзом ПЖ и полиорганной недостаточностью. В этом сценарии бактериальный эндотоксин липополисахарид являетсяотягчающим ХП фактором.

Микробиота кишечника при раке ПЖ

Лучшее понимание факторов риска и потенциальных возможностей профилактики рака ПЖ могли бы в перспективе открыть возможности улучшения эпидемиологических показателей этого почти фатального заболевания. Главными факторами риска рака ПЖ в настоящее время считают табакокурение, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет, ожирение и ХП [53, 87]. Что есть общего для всех этих факторов риска? Это их провоспалительная активность. Важно, что на животных с экспериментальным раком ПЖ показано, что воспаление способно активировать карциногенные пути, в основном через KRAS и NF- κ B с их эффекторами [99]. Существуют тесные взаимосвязи между иммунной системой и микробиотой, их устойчивость является принципиально важной для нормального состояния иммунной системы [80]. Дисбиоз связан с хронической активацией врожденного иммунитета и, в свою очередь, с хроническим воспалением при многих заболеваниях [31, 63].

Распознавание микробиотических профилей толл-подобными рецепторами (TLR) является мощным провоспалительным стимулом, а связывание этими рецепторами MAMPs способствует развитию раковых опухолей. В этом контексте выдвинута гипотеза, что симбиотическая микробиота кишечника, возможно, играет роль в развитии «провоспалительного» состояния, а следовательно, благоприятствует карциногенезу ПЖ. Примечательно, что изменения микробиоты кишечника ассоциируются с другими заболеваниями, которые являются *per se* факторами риска рака ПЖ, например с сахарным диабетом и ожирением. Доказано, что сахарный диабет 2-го типа ассоциируется с дисбиозом кишечника [49].

Накоплена доказательная база, подтверждающая взаимосвязь между микробиотой кишечника и ожирением [52]. Более низкие уровни *Bacteroidetes* у пациентов с ожирением по сравнению с контрольными группами являются одним из примеров многочисленных вариаций, обнаруженных при повышенном индексе массы тела [17, 83].

Однако еще не были исследованы более специфические взаимосвязи между кишечной микробиотой и раком ПЖ. Интересные данные отражают взаимосвязи между оральной микробиотой и раком ПЖ. Были проведены исследования для выяснения связи определенных бактерий, например участвующих в возникновении периодонтита, с раком ПЖ. Обоснованность этих исследований связана с предыдущими данными о повышении риска многих опухолей, таких как рак ротовой полости

и желудочно-кишечного тракта, у пациентов с периодонтитом, в то время как рак легких, простаты, крови и другие виды рака с ним ассоциируются в меньшей степени [37]. В проспективном исследовании D. S. Michaud et al. обследовали группу мужчин — медицинских работников и наблюдали их в течение 16 лет. На протяжении исследования было диагностировано 216 новых случаев рака ПЖ. После анализа связи с возрастом, табакокурением, сахарным диабетом и индексом массы тела оказалось, что мужчины, болеющие периодонтитом, имели повышенный риск рака ПЖ по сравнению с теми, у которых периодонтит обнаружен не был (относительный риск 1,64, 95% ДИ 1,19–2,26). Более того, у тех, кто никогда не курил, но болел периодонтитом, вдвое увеличивался риск рака ПЖ, что исключает возможность того, что взаимосвязь была искажена фактором курения [62].

Взаимосвязь между периодонтитом и риском рака ПЖ была подтверждена и другими исследованиями [27], а также метаанализом [58]. Биологические механизмы взаимосвязи между периодонтитом и раком ПЖ являются перспективным полем для исследований. Поскольку периодонтит вызывается конкретными видами бактерий, последующие исследования были направлены на выяснение, существует ли взаимосвязь между изменениями микрофлоры полости рта и раком ПЖ.

J. J. Farrell et al. отобрали образцы слюны у пациентов с раком ПЖ, ХП, а также у здоровых. Результаты показали значительную вариабельность профилей микрофлоры; в частности у пациентов с раком ПЖ по сравнению со здоровыми значительно уменьшилось количество *Neisseria elongata* и *Streptococcus mitis*, в то время как количество *Granulicatella adiacens* в группе больных раком было повышено [35]. Эти данные могут быть связаны с периодонтитом. Во-первых, поскольку *S. mitis* считают протекторами относительно канцерогенных бактерий, утрата колоний *S. mitis* может быть связана с агрессивным периодонтитом. С другой стороны, *G. adiacens*, которая является условно-патогенным микроорганизмом, может ассоциироваться с персистирующим воспалением, которое в конце концов приведет к повышенному риску рака. Примечательно, что микробиологический профиль образцов слюны у пациентов с раком ПЖ и ХП отличается. Основным вопросом является, принимают ли участие эти изменения микрофлоры ротовой полости в канцерогенезе ПЖ, являются ли они вторичными по отношению к другим факторам, связанным с раком ПЖ, или же они являются следствием уже развившегося рака ПЖ [52].

В большом количестве исследований рассматривается взаимосвязь между инфекцией Нр и раком ПЖ. Были проведены исследования и несколько метаанализов, в которых исследовался коэффициент серопозитивной реакции на Нр и, в некоторых исследованиях, наличие Сaг А в случаях рака ПЖ и в контрольных группах. В двух недавних метаанализах были подведены итоги этих исследований. В первом метаанализе частота серопозитивной

реакции на Нр оказалась более высокой у пациентов с раком ПЖ, чем в контрольных группах. Однако это соотношение имело только пограничную достоверность, и оно проявлялось сильнее в исследованиях, проведенных в Европе и Восточной Азии, и было более низким в Северной Америке. Позитивная реакция на Сaг А, наоборот, не ассоциировалась с риском рака ПЖ [97]. По результатам второго метаанализа, который включал более поздние исследования, но исключал те из них, о которых шла речь в первом метаанализе, получен вывод, что инфекция Нр и позитивная реакция на Сaг А ассоциируются с уменьшением риска рака ПЖ у населения Азии, но не имеют значительных взаимосвязей в западноевропейских странах [95]. Эти противоречащие друг другу результаты, скорее всего, были получены из-за неоднородности рассматриваемых исследований, относительно небольшого количества включенных в них случаев, ретроспективного характера большинства из них и возможного искажения, касающегося взаимосвязи между инфекцией Нр и хорошо установленными факторами риска рака ПЖ.

На самом деле Нр ассоциируется с более низким социально-экономическим статусом, табакокурением, злоупотреблением алкоголем и такими сопутствующими заболеваниями, как ожирение и сахарный диабет, все из которых являются факторами риска для возникновения рака ПЖ [59], и не все исследования были откорректированы в соответствии с этими переменными [52].

В еще более недавнем проспективном исследовании была проанализирована взаимосвязь между Нр и раком ПЖ. В начальной точке исследования у 9506 мужчин и женщин в возрасте 50–75 лет исследовали антитела против Нр и Сaг А, а также пепсиноген I и II в сыворотке крови, контролировали динамику на протяжении 10 лет. На протяжении этого периода были диагностированы 46 случаев возникновения рака ПЖ, но взаимосвязи с Нр не было (отношение рисков 1,32; 95% ДИ 0,73–2,39), также как и с серопозитивной реакцией на Сaг А и с изменениями уровня пепсиногена [28].

В другом контролируемом исследовании проанализированы 448 случаев рака ПЖ и после корректировки наиболее возможных искажающих факторов получено, что серопозитивная реакция на Нр не была ассоциирована с раком ПЖ (отношение шансов (ОШ) 0,96; 95% ДИ 0,70–1,31), а также не было связи с серопозитивной реакцией на Сaг А (ОШ 1,07; 95% ДИ 0,77–1,48). Снижение уровня пепсиногена I, предполагающее наличие атрофического гастрита, только с пограничной достоверностью было ассоциировано с повышением риска рака ПЖ (ОШ 1,35; 95% ДИ 0,7–2,37), и этот риск был в особенности отмечен среди лиц с серонегативной реакцией как на Нр, так и на Сaг А (ОШ 5,66; 95% ДИ 1,59–20,19, Р взаимодействие <0,01) [47].

Механизмы, с помощью которых можно объяснить ассоциацию Нр с повышенным риском развития рака ПЖ, не ясны. Н. А. Risch et al. предположили, что гипотетическое канцерогенное влияние Нр

могло бы, в основном, объясняться колонизацией желудка, в результате чего возрастает выделение секрета, развивается повышенная желудочная и дуоденальная кислотность, как следствие возрастает продукция N-нитрозамина или N-нитрозамида, которые будут воздействовать в качестве потенциальных канцерогенов на ПЖ [76].

По результатам метаанализа 2017 г. для рака ПЖ в составе кишечной микробиоты характерно уменьшение численности *Neisseria elongate*, *Streptococcus mitis* и увеличение числа *Porphyromonas gingivalis* и *Granulicatella adiacens* [60]. Эти данные требуют дальнейшего объяснения и решения вопроса об их учете в лечении.

Следует принять во внимание результаты исследования L. T. Geller et al., которые обнаружили в ткани аденокарциномы ПЖ бактерии (наиболее вероятно транслокация из кишечника), продукты жизнедеятельности которых, возможно, являются причиной резистентности к одному из основных препаратов химиотерапии — гемцитабину [39].

Последние данные свидетельствуют о связи микробиоты ротовой полости, налета языка с аденокарциномой ПЖ. В популяционном исследовании типа случай — контроль обследован 361 пациент с раком ПЖ. Микробиоту ротовой полости изучали методом полимеразной цепной реакции. Обнаружено повышение риска заболевания при наличии в ротовой полости *Porphyromonas gingivalis* — ОШ присутствие/отсутствие 1,60, 95% ДИ 1,15–2,22; *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* — ОШ присутствие/отсутствие 2,20, 95% ДИ 1,16–4,18. Авторы сделали вывод, что микробиота ротовой полости может иметь значение в повышении риска рака ПЖ [34].

В другое исследование типа случай — контроль вошли 30 пациентов с раком ПЖ, 35 с гепатоцеллюлярной карциномой и 25 здоровых. Микробиота налета языка также исследовалась методом полимеразной цепной реакции. Получено, что при раке ПЖ имеет место избыток *Leptotrichia*, *Fusobacterium*, *Rothia*, *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Atopobium*, *Peptostreptococcus*, *Catonella*, *Oribacterium*, *Filifactor*, *Campylobacter*, *Moraxella* и *Tannerella* по сравнению со здоровыми. *Haemophilus*, *Porphyromonas*, *Leptotrichia* и *Fusobacterium* — есть при раке ПЖ, но отсутствуют у здоровых. *Streptococcus* и *Absconditabacteria* обнаружены при раке ПЖ, но не при гепатоцеллюлярной карциноме. Вывод: микробиота языка может иметь значение в ранней диагностике рака ПЖ и в дифференциальной диагностике с гепатоцеллюлярной карциномой [56].

Все механизмы, о которых шла речь выше, представлены в итоговой табл. 1 и на рис. 3.

Закончим изложение роли кишечной микробиоты при патологии ПЖ словами лауреата Нобелевской премии И. М. Мечникова: «Многочисленные ассоциации микробов, населяющие кишечник человека, в значительной мере определяют его духовное и физическое здоровье».



Рис. 3. Механизмы участия микробиоты кишечника в патогенезе основных заболеваний ПЖ (по V. S. Akshintala et al., 2019 [13])

Таблица 1

Возможные механизмы, связывающие микробиом кишечника человека с патогенезом и течением заболеваний ПЖ (по С. Loguerici, 2018 [52])

Заболевания	Роль микробиоты	Результат
ОП	Транслокация симбиотических бактерий кишечника	Панкреатические и системные инфекции
АИП	Гомология между антигенами <i>Helicobacter pylori</i> и протеинами, принимающими участие в нанесении вреда	Пусковой механизм для аутоиммунного ответа
ХП	Избыточный рост бактерий тонкой кишки	Ухудшение симптомов и статуса питания
Рак ПЖ	Дисбиоз кишечника, связанный с хроническим воспалением, сахарным диабетом и ожирением	Факторы, ассоциирующиеся с повышенным риском рака ПЖ
Рак ПЖ	Заболевание периодонтозом и связанные с ним изменения в микробиоме полости рта	Увеличивающийся риск рака ПЖ
Рак ПЖ	<i>Helicobacter pylori</i> -инфекция с фундальной атрофией и уменьшенным выделением кислоты или предыдущей резекцией желудка	Повышенный риск рака ПЖ из-за увеличения соединений N-нитрозо-(N-нитрозо-бутилэтиламина, N-нитрозо-N-этилвиниламина, N-нитрозодиизопропиламина, N-нитрозодипентиламина) и гастритина

Литература:

1. Агафонова Н. А. Патология билиарного тракта как причина внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и развития билиарного панкреатита. *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. 2012. № 2. С. 26–30.
2. Ардатская М. Д., Мишушкин О. Н. Синдром избыточного бактериального роста: определение, современные подходы к диагностике и лечебной коррекции. *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. 2012. № 2. С. 45–49.
3. Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М. Кто виноват в том, что ферментные препараты не всегда достаточно эффективны: врач, пациент или поджелудочная железа? *Вестник клуба панкреатологов*. 2013. № 3. С. 13–19.
4. Дегтярева И. И. Клиническая гастроэнтерология. М.: Мед. информ. агентство, 2004. 616 с.
5. Коцаба Ю. Я., Бабінець Л. С., Малярчук А. Р. Клініко-патогенетичні особливості ентеропанкреатичного синдрому у хворих на хронічний панкреатит та його корекція на амбулаторному етапі. *Вестник клуба панкреатологов*. 2016. № 4. С. 33–35.
6. Линевский Ю. В., Линевская К. Ю., Воронин К. А. Синдром мальассимиляции и его лечение у больных хроническим панкреатитом. *Вестник клуба панкреатологов*. 2009. № 1. С. 60–63.
7. Парфенов А. И. Полиферментная заместительная терапия в лечении заболеваний кишечника. *Справочник поликлинического врача*. 2008. № 4. С. 43–46.
8. Плотникова Е. Ю. Основная проблема длительного приема ингибиторов протонной помпы. *Вестник клуба панкреатологов*. 2015. № 4. С. 76–80.
9. Сапроненков П. И. Иммунология желудочно-кишечного тракта. Л.: Наука, 1987. 158 с.
10. Ткач С. М., Пучков К. С., Сизенко А. К. Кишечная микробиота в норме и при патологии: современные подходы к диагностике и коррекции кишечного дисбиоза. Киев: [Б. и.], 2014. 149 с.
11. Яковенко Э. П. Ферментные препараты в клинической практике. *Клин. фармакол. и тер.* 1998. № 1. С. 17–20.
12. Ярошенко Л. А. Патогенез и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных с сочетанием хронического панкреатита и хронического бронхита. *Вестник клуба панкреатологов*. 2014. № 2. С. 39–42.
13. Akshintala V. S., Talukdar R., Singh V. K., Goggins M. The gut microbiome in pancreatic disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 17, No 2. P. 290–295.
14. Akyol S., Mas M. R., Comert B., Ateskan U., Yasar M., Aydogan H. et al. The effect of antibiotic and probiotic combination therapy on secondary pancreatic infections and oxidative stress parameters in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2003. Vol. 26. P. 363–367.
15. Al-Omran M., Albalawi Z. H., Tashkandi M. F., Al-Ansary L. A. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. CD002837.
16. Ammori B. J. Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2003. Vol. 26. P. 122–129.
17. Armougom F., Henry M., Viallettes B., Raccach D., Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and *Methanogens* in anorexic patients. *PLoS One*. 2009. Vol. 4. e7125.
18. Bajaj J. S., Heuman D. M., Sanyal A. J. et al. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One*. 2013. Vol. 8. e60042.
19. Banks P. A., Bollen T. L., Dervenis C., Gooszen H. G., Johnson C. D., Sarr M. G. et al. Classification of acute pancreatitis — 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013. Vol. 62. P. 102–111.
20. Beger H. G., Rau B., Isenmann R. Natural history of necrotizing pancreatitis. *Pancreatology*. 2003. Vol. 3. P. 93–101.
21. Besselink M. G., van Santvoort H. C., Boermeester M. A., Nieuwenhuijs V. B., van Goor H., Dejong C. H. et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 2009. Vol. 96. P. 267–273.
22. Besselink M. G., van Santvoort H. C., Buskens E., Boermeester M. A., van Goor H., Timmerman H. M. et al. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2008. Vol. 152. P. 685–696.
23. Bongaerts G. P., Severijnen R. S. A reassessment of the PROPATRIA study and its implications for probiotic therapy. *Nat. Biotechnol.* 2016. Vol. 34. P. 55–63.
24. Capurso G., Zerboni G., Signoretti M., Valente R., Stigliano S., Piciocchi M. et al. Role of the gut barrier in acute pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2012. Vol. 46, Suppl. P. S46–51.
25. Capurso G., Signoretti M., Archibugi L. et al. Systematic review and meta-analysis: small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. *UEG Journal*. 2016. Vol. 4, No 5. P. 697–705.
26. Casellas F., Guarner L., Vaquero E. et al. Hydrogen breath test with glucose in exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreas*. 1998. Vol. 16. P. 481–486.
27. Chang J. S., Tsai C. R., Chen L. T., Shan Y. S. Investigating the association between periodontal disease and risk of pancreatic cancer. *Pancreas*. 2016. Vol. 45. P. 134–141.
28. Chen X. Z., Schottker B., Castro F. A., Chen H., Zhang Y., Holleczer B. et al. Association of *helicobacter pylori* infection and chronic atrophic gastritis with risk of colonic, pancreatic and gastric cancer: a ten-year follow-up of the ESTHER cohort study. *Oncotarget*. 2016. Vol. 7. P. 17182–17193.
29. Cheng J., Shah Y. M., Gonzalez F. J. Pregnane X receptor as a target for treatment of inflammatory bowel disorders. *Trends Pharmacol. Sci.* 2012. Vol. 33. P. 323–330.
30. Choung R. S., Ruff K. C., Malhotra A. et al. Clinical predictors of small intestinal bacterial overgrowth by duodenal aspirate culture. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 33, No 9. P. 1059–1067.

31. Crookshank J. A. Where genes meet environment – integrating the role of gut luminal contents, immunity and pancreas in type 1 diabetes. *Transl. Res.* 2017. Vol. 179. P. 183–98.
32. Di Stefano M., Malservisi S., Veneto G. et al. Rifaximin versus chlortetracycline in the short-term treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000. Vol. 14. P. 551–556.
33. Dominguez-Munoz J. E. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 26, Suppl. 2. P. 12–16.
34. Fan X., Alekseyenko A. V., Wu J., Peters B. A., Jacobs E. J. et al. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut.* 2018. Vol. 67, No 1. P. 120–127.
35. Farrell J.J., Zhang L., Zhou H., Chia D., Elashoff D., Akin D. et al. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut.* 2012. Vol. 61. P. 582–588.
36. Fishman J. E., Levy G., Alii V., Zheng X., Mole D. J., Deitch E. A. The intestinal mucus layer is a critical component of the gut barrier that is damaged during acute pancreatitis. *Shock.* 2014. Vol. 42. P. 264–270.
37. Fitzpatrick S. G., Katz J. The association between periodontal disease and cancer: a review of the literature. *J. Dent.* 2010. Vol. 38. P. 83–95.
38. Frost F., Kacprowski T., Rühlemann M., Bülow R., Kühn J.-P., Franke A. et al. Impaired exocrine pancreatic function associates with changes in intestinal microbiota composition and diversity. *Gastroenterology.* 2019. Vol. 156, No 4. P. 1010–1015.
39. Geller L. T., Barzily-Rokni M., Danino T., Jonas O. H., Shental N., Nejman D. et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science.* 2017. Vol. 357, No 6356. P. 1156–1160.
40. Gou S., Yang Z., Liu T., Wu H., Wang C. Use of probiotics in the treatment of severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Care.* 2014. Vol. 18. P. R57.
41. Gracey M. Intestinal absorption in the “contaminated small bowel syndrome”. *Gut.* 1971. Vol. 12. P. 403–410.
42. Guarneri F., Guarneri C., Benvenga S. Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J. Cell Mol. Med.* 2005. Vol. 9. P. 741–744.
43. Gubergrits N. B., Linevskiy Y. V., Lukashevich G. M. et al. Morphological and functional alterations of small intestine in chronic pancreatitis. *JOP.* 2012. Vol. 13, No 5. P. 519–528.
44. Haruta I., Shimizu K., Yanagisawa N., Shiratori K., Yagi J. Commensal flora, is it an unwelcomed companion as a triggering factor of autoimmune pancreatitis? *Front Physiol.* 2012. Vol. 3. P. 77.
45. Haruta I., Yanagisawa N., Kawamura S., Furukawa T., Shimizu K., Kato H. et al. A mouse model of autoimmune pancreatitis with salivary gland involvement triggered by innate immunity via persistent exposure to avirulent bacteria. *Lab. Invest.* 2010. Vol. 90. P. 1757–1769.
46. Hauge T., Persson J., Danielsson D. Mucosal bacterial growth in the upper gastrointestinal tract in alcoholics (heavy drinkers). *Digestion.* 1997. Vol. 58. P. 591–595.
47. Huang J., Roosaar A., Axell T., Ye W. A prospective cohort study on poor oral hygiene and pancreatic cancer risk. *Int. J. Cancer.* 2016. Vol. 138. P. 340–347.
48. Kloppel G., Luttges J., Lohr M., Zamboni G., Longnecker D. Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical, and immunological features. *Pancreas.* 2003. Vol. 27. P. 14–19.
49. Larsen N., Vogensen F. K., van den Berg F. W., Nielsen D. S., Andreasen A. S., Pedersen B. K. et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One.* 2010. Vol. 5. P. e9085.
50. Lauritano E.C., Gabrielli M., Lupascu A. et al. Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 22. P. 31–35.
51. Liu H., Li W., Wang X., Li J., Yu W. Early gut mucosal dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Pancreas.* 2008. Vol. 36. P. 192–196.
52. Loguericio C. Gut microbiota and gastrointestinal tract, liver and pancreas: from physiology to pathology. Torino: Edizioni Minerva Medica, 2018. 123 p.
53. Lohr J.-M., Heinemann V., Friess H. Pancreatic cancer. Bremen: Germany, Uni-Med, 2005. 160 p.
54. Lohr J. M., Faissner R., Koczan D., Bewerunge P., Bassi C., Brors B. et al. Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis: gene and protein expression profiling and immunoassays identify pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process. *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. P. 2060–2071.
55. Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 8, No 6. P. 504–508.
56. Lu H., Ren Z., Li A., Li J., Xu S., Zhang H. et al. Tongue coating microbiome data distinguish patients with pancreatic head cancer from healthy controls. *J. Oral Microbiol.* 2019. Vol. 11, No 1. P. 1563409.
57. Madsen J. L., Graff J., Philipsen E. K. et al. Bile acid malabsorption or disturbed intestinal permeability in patients treated with enzyme substitution for exocrine pancreatic insufficiency is not caused by bacterial overgrowth. *Pancreas.* 2003. Vol. 26. P. 130–133.
58. Maisonneuve P., Amar S., Lowenfels A. B. Periodontal disease, edentulism and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Ann. Oncol.* 2017. Vol. 28, No 5. P. 985–995.
59. Maisonneuve P., Lowenfels A. B. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int. J. Epidemiol.* 2015. Vol. 44. P. 186–198.
60. Memba R., Duggan S. N., Ni Chonchubhair H. M., Griffin O. M., Bashir Y., O'Connor D. B. et al. The potential role of gut microbiota in pancreatic disease: a systematic review. *Pancreatol.* 2017. Vol. 17, No 6. P. 867–874.
61. Meyrat P., Safroneeva E., Schoepfe A. M. Rifaximin treatment for the irritable bowel syndrome with a positive lactulose hydrogen breath test improves

- symptoms for at least 3 months. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 36, No 11–12. P. 1084–1093.
62. Michaud D. S., Joshipura K., Giovannucci E., Fuchs C. S. A prospective study of periodontal disease and pancreatic cancer in US male health professionals. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2007. Vol. 99. P. 171–175.
 63. Morris G., Berk M., Carvalho A. F., Caso J. R., Sanz Y., Maes M. The role of microbiota and intestinal permeability in the pathophysiology of autoimmune and neuroimmune processes with an emphasis on inflammatory bowel disease type 1 diabetes and chronic fatigue syndrome. *Curr. Pharm. Des.* 2016. Vol. 22. P. 6058–6075.
 64. Muftuoglu M. A., Isikgor S., Tosun S., Saglam A. Effects of probiotics on the severity of experimental acute pancreatitis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol. 60. P. 464–468.
 65. Ní Chonchubhair H. M., Bashir Y., Dobson M., Ryan B. M., Duggan S. N., Conlon K. C. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatology.* 2018. Vol. 18, No 4. P. 379–385.
 66. Ohshio G., Tanaka T., Suwa H., Imamura M. Immunoglobulin A secretion into pancreatic juice as a novel marker of local immune defense and exocrine pancreatic function. *Dig. Dis. Sci.* 2001. Vol. 46, No 10. P. 2140–2146.
 67. Olah A., Issekutz A., Belagyi T., Hajdu N., Romics L. Jr. Randomized clinical trial of techniques for closure of the pancreatic remnant following distal pancreatectomy. *Br. J. Surg.* 2009. Vol. 96. P. 602–607.
 68. Pancreatitis: medical and surgical management / Eds.: D. B. Adams et al. Chichester: Wiley Blackwell. 2017. 326 p.
 69. Pancreatology: a clinical casebook / Eds.: T. B. Gardner, K. D. Smith. Cham (Switzerland): Springer International Publishing AG. 2017. 193 p.
 70. Penalva J.C., Martinez J., Laveda R., Esteban A., Munoz C., Saez J. et al. A study of intestinal permeability in relation to the inflammatory response and plasma endocab IgM levels in patients with acute pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2004. Vol. 38. P. 512–517.
 71. Pezzilli R., Zerbi A., Di Carlo V., Bassi C., Delle Fave G. F., Working Group of the Italian Association for the Study of the Pancreas on Acute Pancreatitis. Practical guidelines for acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2010. Vol. 10. P. 523–535.
 72. Pieramico O., Dominguez-Munoz J. E., Nelson D. K. et al. Interdigestive cycling in chronic pancreatitis: altered coordination among pancreatic secretion, motility, and hormones. *Gastroenterology.* 1995. Vol. 109. P. 224–230.
 73. Pimentel M. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of irritable bowel syndrome with diarrhea. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016. Vol. 43, Suppl. 1. P. 37–49.
 74. Ponziani F. R., Scaldaferri F., Petito V. et al. The role of antibiotics in gut microbiota modulation. *Dig. Dis.* 2016. Vol. 34, No 3. P. 269–278.
 75. Qin H. L., Zheng J. J., Tong D. N., Chen W. X., Fan X. B., Hang X. M. et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* enteral feeding on the gut permeability and septic complications in the patients with acute pancreatitis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 62. P. 923–930.
 76. Risch H. A. Pancreatic cancer: *Helicobacter pylori* colonization, N-nitrosamine exposures, and ABO blood group. *Mol. Carcinog.* 2012. Vol. 51. P. 109–118.
 77. Scarpellini E., Gabrielli M., Lauritano C. E. et al. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 25. P. 781–786.
 78. Scarpellini E., Giorgio V., Gabrielli M. et al. Rifaximin treatment for small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome: a preliminary study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013. Vol. 17. P. 1314–1320.
 79. Scarpignato C., Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy.* 2005. Vol. 51, Suppl. 1. P. 36–66.
 80. Schwabe R. F., Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2013. Vol. 13. P. 800–812.
 81. Senocak R., Yigit T., Kilbas Z., Coskun A. K., Harlak A., Montes M. O. et al. The effects of total colectomy on bacterial translocation in a model of acute pancreatitis. *Indian J. Surg.* 2015. Vol. 77. P. 412–418.
 82. Shah S. C., Day L. W., Somsouk M. et al. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 38. P. 925–934.
 83. Shen J., Obin M. S., Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol. Aspects Med.* 2013. Vol. 34. P. 39–58.
 84. Signoretti M., Stigliano S., Valente R. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014. Vol. 48, Suppl. 1. P. S52–S55.
 85. Tan C., Ling Z., Huang Y., Cao Y., Liu Q., Cai T. et al. Dysbiosis of intestinal microbiota associated with inflammation involved in the progression of acute pancreatitis. *Pancreas.* 2015. Vol. 44, No 6. P. 868–875.
 86. Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Vege S. S. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. P. 1400–1415.
 87. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery / Ed. H. G. Beger, A. L. Warshaw, R. H. Hruban et al. Oxford: Willey Blackwell. 2018. 1173 p.
 88. Therrien A., Bouchard S., Sidani S., Bouin M. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth among chronic pancreatitis patients: a case-control study. *Canadian J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 2016. P. 1–7.
 89. Trespi E., Ferrieri A. Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis. *Curr. Med. Res. Opin.* 1999. Vol. 15, No 1. P. 47–52.
 90. Tsuji Y., Watanabe T., Kudo M., Arai H., Strober W., Chiba T. Sensing of commensal organisms by the intracellular sensor NOD1 mediates experimental pancreatitis. *Immunity.* 2012. Vol. 37. P. 326–338.
 91. Van Felius I. D., Akkermans L. M., Bosscha K., Verheem A., Harmsen W., Visser M. R. et al. Interdigestive small bowel motility and duodenal bacterial overgrowth in experimental acute pancreatitis. *Neurogastroenterol. Motil.* 2003. Vol. 15. P. 267–276.

92. Vege S. S., Chari S. T. Organ failure as an indicator of severity of acute pancreatitis: time to revisit the Atlanta classification. *Gastroenterology*. 2005. Vol. 128. P. 1133–1135.
93. Vonlaufen A., Spahr L., Apte M. V., Frossard J. L. Alcoholic pancreatitis: a tale of spirits and bacteria. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2014. Vol. 5. P. 82–90.
94. Wall I., Badalov N., Baradarian R., Iswara K., Li J. J., Tenner S. Decreased mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration. *Pancreas*. 2011. Vol. 40. P. 547–550.
95. Wang Y., Zhang F. C., Wang Y. J. Helicobacter pylori and pancreatic cancer risk: a meta-analysis based on 2,049 cases and 2,861 controls. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014. Vol. 15. P. 4449–4454.
96. Wu L.M., Sankaran S.J., Plank L. D., Windsor J. A., Petrov M. S. Meta-analysis of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 2014. Vol. 101. P. 1644–1656.
97. Xiao M., Wang Y., Gao Y. Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer development: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013. Vol. 8. P. e75559.
98. Xu D., Gao J., Gilliland M. et al. Rifaximin alters intestinal bacteria and prevents stress-induced gut inflammation and visceral hyperalgesia in rats. *Gastroenterology*. 2014. Vol. 146, No 2. P. 484–496.
99. Zambirinis C. P., Pushalkar S., Saxena D., Miller G. Pancreatic cancer, inflammation, and microbiome. *Cancer J.* 2014. Vol. 20. P. 195–202.

УДК 616.37:616.34-008.87

doi: 10.33149/vkp.2019.04.02

RU Кишечная микробиота и заболевания поджелудочной железы

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, А. Е. Клочков¹,
Г. М. Лукашевич¹, В. С. Рахметова², П. Г. Фоменко¹,
Л. А. Ярошенко¹

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина

²Медицинский университет Астана, Казахстан

Ключевые слова: острый панкреатит, хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, дисбиоз кишечника, кишечная проницаемость, лечение

В статье представлен подробный обзор литературы о роли дисбиоза кишечника, в т. ч. синдрома избыточного бактериального роста, а также повышения кишечной проницаемости в патогенезе основных заболеваний поджелудочной железы (ПЖ): острого и хронического панкреатита (ОП и ХП), аутоиммунного панкреатита, рака ПЖ.

Так, по результатам метаанализа, популяции *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus* были больше у всех пациентов с ОП по сравнению со здоровыми. Не было разницы между группами с тяжелым и легким ОП. Количество *Bifidobacterium* было ниже у всех пациентов с ОП по сравнению со здоровыми. При тяжелом ОП уровень эндотоксина и цитокинов в крови был выше, чем при легком ОП и у здоровых.

Предполагается участие в патогенезе аутоиммунного панкреатита *Helicobacter pylori* через молекулярную мимикрию. Кроме того, возможно некоторое значение *Helicobacter pylori* в развитии аденокарциномы ПЖ.

При ХП частота синдрома избыточного бактериального роста изучена в многочисленных исследованиях, т. к. дисбиоз препятствует реализации эффекта ферментных препаратов, приводит к усугублению клинических проявлений. По результатам метаанализа больным ХП свойственны количественные и качественные изменения состава кишечного микробиома: уменьшение количества *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* и увеличение численности *Enterobacteriaceae*. Авторы привели также и собственные данные.

Последние данные свидетельствуют о связи микробиоты ротовой полости, налета языка с аденокарциномой ПЖ. Для рака ПЖ характерно уменьшение численности *Neisseria elongate*, *Streptococcus mitis* и увеличение числа *Porphyromonas gingivalis* и *Granulicatella adiacens*. В последних докладах установлено, что микробиота ротовой полости может иметь значение в повышении риска рака ПЖ. Сделан вывод о перспективности изучения микробиоты кишечника при заболеваниях ПЖ и необходимости ее участия в патогенезе этой патологии.

УДК 616.37:616.34-008.87

doi: 10.33149/vkp.2019.04.02

UA Кишкова мікробіота і захворювання підшлункової залози

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, О. Є. Клочков¹,
Г. М. Лукашевич¹, В. С. Рахметова², П. Г. Фоменко¹,
Л. О. Ярошенко¹

¹Донецький національний медичний університет, Україна

²Медичний університет Астана, Казахстан

Ключові слова: гострий панкреатит, хронічний панкреатит, рак підшлункової залози, дисбіоз кишечника, кишкова проникність, лікування

У статті представлено детальний огляд літератури про роль дисбіозу кишечника, зокрема синдрому надлишкового бактеріального росту, а також підвищення кишкової проникності в патогенезі основних захворювань підшлункової залози (ПЗ): гострого і хронічного панкреатиту (ГП і ХП), аутоімунного панкреатиту, раку ПЗ.

Так, за результатами метааналізу, популяції *Enterobacteriaceae* і *Enterococcus* були більше у всіх пацієнтів із ГП у порівнянні зі здоровими. Не було різниці між групами з тяжким і легким ГП. Кількість *Bifidobacterium* була нижчою у всіх пацієнтів із ГП порівняно із здоровими. При тяжкому ГП рівень ендотоксину і цитокінів у крові був вищий, ніж при легкому ГП і у здорових.

Припускається участь у патогенезі аутоімунного панкреатиту *Helicobacter pylori* через молекулярну мимікрію. Крім того, можливе деяке значення *Helicobacter pylori* у розвитку аденокарциноми ПЗ.

При ХП частота синдрому надлишкового бактеріального росту вивчена у багатьох дослідженнях, тому що дисбіоз перешкоджає реалізації ефекту ферментних препаратів, призводить до посилення клінічних проявів. За результатами метааналізу хворим на ХП властиві кількісні та якісні зміни складу кишкового мікробіому: зменшення кількості *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* і збільшення чисельності *Enterobacteriaceae*. Автори навели також і власні дані.

Останні дані свідчать про зв'язок мікробіоти ротової порожнини, нальоту язика з аденокарциномою ПЗ. Для раку ПЗ характерно зменшення чисельності *Neisseria elongate*, *Streptococcus mitis* і збільшення числа *Porphyromonas gingivalis* і *Granulicatella adiacens*. У останніх доповідях встановлено, що мікробіота ротової порожнини може відігравати роль у підвищенні ризику раку ПЗ. Зроблено висновок про перспективність вивчення мікробіоти кишечника при захворюваннях ПЗ і необхідності її участі у патогенезі цієї патології.

EN Intestinal microbiota and pancreatic diseases

N. B. Gubergits¹, N. V. Byelyayeva¹, A. Ye. Klochkov¹, G. M. Lukashevich¹, V. S. Rakhmetova², P. G. Fomenko¹, L. A. Yaroshenko¹

¹Donetsk National Medical University, Ukraine

²Medical University Astana, Kazakhstan

Key words: acute pancreatitis, chronic pancreatitis, pancreatic cancer, intestinal dysbiosis, intestinal permeability, treatment

The article presents a detailed literature review on the role of intestinal dysbiosis, including bacterial overgrowth syndrome, as well as increasing intestinal

permeability in the pathogenesis of the main pancreatic diseases: acute and chronic pancreatitis (AP and CP), autoimmune pancreatitis, pancreatic cancer.

Thus, according to the results of meta-analysis, populations of *Enterobacteriaceae* and *Enterococcus* were larger in all patients with AP as compared with healthy. There was no difference between the groups with severe and mild AP. Number of *Bifidobacterium* was lower in all patients with AP as compared with healthy. In severe AP, level of endotoxin and cytokines in blood was higher than in mild AP and in healthy.

Participation of *Helicobacter pylori* in pathogenesis of autoimmune pancreatitis via molecular mimicry is assumed. In addition, *Helicobacter pylori* may have significance in development of pancreatic adenocarcinoma.

In CP, rate of syndrome of bacterial overgrowth has been studied in numerous studies, since dysbiosis halts the effect of enzyme preparations, causes worsening of clinical manifestations. According to the results of meta-analysis, patients with CP are characterized by quantitative and qualitative changes in the composition of intestinal microbiome: decrease of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*, and increase of *Enterobacteriaceae*. The authors also presented their own data.

Recent data suggest a connection between the oral microbiota, tongue plaque and pancreatic adenocarcinoma. Pancreatic cancer is characterized by decrease of *Neisseria elongate*, *Streptococcus mitis*, and increase of *Porphyromonas gingivalis* and *Granulicatella adiacens*. Recent reports have found that oral microbiota may be important in increasing the risk of pancreatic cancer. The conclusion is drawn on the prospects of studying the intestinal microbiota in pancreatic diseases and the need for its participation in the pathogenesis of this disease.