



Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, А. Н. Агибалов<sup>2</sup>, Н. В. Беляева<sup>1</sup>,  
А. Е. Клочков<sup>1</sup>, К. Ю. Линеvская<sup>3</sup>, П. Г. Фоменко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Донецкий национальный медицинский университет, Лиман

<sup>2</sup> «ВитаЦентр», Запорожье

<sup>3</sup> Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

## Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке при хроническом панкреатите: причины и последствия

Многочисленные ассоциации микробов, населяющие кишечник человека, в значительной мере определяют его духовное и физическое здоровье.

*И. И. Мечников*

Проанализированы частота и патогенез синдрома избыточного бактериального роста при хроническом панкреатите. Приведены собственные данные и результаты доказательных исследований по данной проблеме. Особое внимание уделено лечению. Наиболее эффективным препаратом при синдроме избыточного бактериального роста является рифаксимин («Альфа Нормикс»). Описаны преимущества препарата, обоснована целесообразность назначения.

**Ключевые слова:** синдром избыточного бактериального роста, хронический панкреатит, частота, диагностика, лечение, рифаксимин.

В мире наблюдается тенденция к росту эпидемиологических показателей заболеваний поджелудочной железы (ПЖ), в том числе острого и хронического панкреатита (ХП), рака ПЖ [26].

В Украине общая распространенность болезней ПЖ за период 2009–2015 гг. возросла на треть. В нашей стране удельный вес патологии ПЖ в структуре заболеваний органов пищеварения в 2015 г. составил 13,8%, в структуре впервые установленных диагнозов — 9,8%. Это вторая по значимости патология после заболеваний билиарной системы [10].

Заболевания ПЖ могут сопровождаться тяжелыми осложнениями (как непосредственными, так и постепенно прогрессирующими), которые приводят к снижению качества жизни пациентов и повышению риска рака ПЖ. Заболевания ПЖ, в том числе ХП, являются важной медико-социальной проблемой [14, 24, 30, 32].

Лечение ХП — сложная проблема для врача. Одной из важных целей лечения является ком-

пенсация внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ). Частый фактор, препятствующий достижению этой цели, — синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке [5, 17, 21]. Именно это вызвало наш интерес к причинам, патогенезу, последствиям и лечению СИБР при ХП.

Состояние «дисбиоз кишечника» — это клинико-лабораторный синдром, характеризующийся качественным и/или количественным изменением нормальной флоры кишечника, появлением отсутствующих в норме микроорганизмов, в результате чего могут развиваться метаболические и иммунологические нарушения с возможным появлением кишечных расстройств и других клинических проявлений. Один из вариантов дисбиоза кишечника — увеличение количества бактерий в тонкой кишке (СИБР).

По данным разных авторов, частота СИБР при ХП составляет от 0 до 92% [19, 22, 28].

В исследовании типа случай-контроль с участием 43 пациентов с ХП (без предшествующего хирургического лечения) и 43 практически здоровых лиц СИБР диагностировали с помощью

водородного теста с глюкозой. Установлено, что при ХП частота СИБР составляет 21 %, а в контрольной группе — 14 % ( $p = 0,57$ ) [40]. Возможно, такой результат связан с недостаточным количеством обследованных лиц. Обращает внимание тот факт, что авторы обнаружили связь между наличием СИБР у больных ХП и сниженным уровнем витамина D в крови, что, возможно, обусловлено микробной деконъюгацией желчных кислот и более выраженной мальабсорбцией жира при СИБР. Кроме того, отмечен больший 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 [22].

Интересно, что Ю. Я. Коцаба с соавт. (2016) обнаружили при СИБР у больных ХП дефицит витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub> [5].

В другом проспективном одноцентровом исследовании типа случай — контроль были обследованы 31 больной ХП и 40 практически здоровых лиц. Всем им провели водородный дыхательный тест с лактулозой. Частота СИБР при ХП оказалась достоверно выше (37,8 %), чем в контрольной группе (2,5 %;  $p < 0,01$ ). Интересно, что СИБР существенно чаще выявляли при ХП у женщин, чем у мужчин (соответственно 66,6 и 27,3 %;  $p < 0,01$ ) [41].

В нашем исследовании диагностика СИБР проведена у 33 больных ХП и 30 практически здоровых лиц путем бактериологического исследования аспирата из начальных отделов тощей кишки. У больных ХП микробная флора в еюнальном содержимом выявлялась чаще (66,7 %), чем у здоровых лиц (13,3 %;  $p < 0,001$ ). Среднее количество микроорганизмов в секреторном химусе из тонкой кишки у обследованных больных было выше —  $(162,6 \pm 32,1) \cdot 10^3$ /мл (у здоровых —  $(160,0 \pm 21,0)$  /мл,  $p < 0,001$ ). Количество видов микроорганизмов в содержимом тонкой кишки достоверно отличалось ( $p < 0,05$ ) от такого в контрольной группе. Так, при ХП количество видов бактерий достигало  $1,03 \pm 0,17$ , а у здоровых лиц —  $0,14 \pm 0,09$ . Важно, что у здоровых лиц в тонкокишечном содержимом выявляли только один вид микроорганизмов — энтерококки. У больных ХП один вид микроорганизмов выявлен только в 45,5 % случаев, 2 вида — в 9,1 %, 3 вида — в 12,1 % [23].

Мы проанализировали частоту выявления разных видов бактерий в тонкой кишке при ХП: в  $(39,4 \pm 8,5)$  % случаев — кишечные палочки, в  $(21,2 \pm 7,1)$  % — стафилококки, в том числе в

$(6,1 \pm 4,1)$  % случаев — гемолизирующие стафилококки, в  $(15,2 \pm 6,2)$  % — 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 грибы [23].

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 % — с алкогольным ХП [13].

Осенью 2016 г. опубликованы результаты мета-анализа, в который вошли 9 рандомизированных исследований (336 больных ХП) [16]. 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 установлена в тех исследованиях, в которые были включены как и оперированные, так 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 другими субстратами (следует учесть, что дыхательный тест с лактулозой может давать ложноположительные результаты [11]). Принципиально важно, что лечение СИБР при ХП рифаксимином, как и лечение СИБР вследствие других заболеваний, ассоциировалось с уменьшением выраженности мальабсорбции и симптомов панкреатита [39].

В патогенезе СИБР при ВПЖ имеют значение несколько механизмов. У больных изменяется гастроинтестинальная моторика (как вследствие ВПЖ, так и применения 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, 21, 33]. Этому же благоприятствует назначение ингибиторов протонной помпы, подавляющих желудочную секрецию [8, 27].

При ВНПЖ недорасщепленные нутриенты, поступая в тонкую кишку, подвергаются гниению и брожению, создавая питательную среду для бактерий в виде недостаточно гидролизованных 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 [31]. В случае билиарного панкреатита имеет также значение дефицит желчных кислот, обладающих антимикробным действием, а также снижение пула свободных жирных кислот, образующихся при гидролизе липидов и обладающих бактерицидной функцией [1].

СИБР способствует стимуляции местного иммунитета, проникновению сывороточных иммуноглобулинов в кишечный просвет для обеспечения контакта между антигенами и антителами в месте их проникновения. Повышенная проницаемость кишечной стенки является причиной абсорбции недостаточно гидролизованных макромолекул. Это фон для формирования гиперчувствительности немедленного типа к пищевым аллергенам [4, 9]. 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, 23].

Выше упоминалось о патогенезе СИБР при ВНПЖ и 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 баугиниевую 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 при полостном и мембранном пищеварении, усиливает диарею. В результате ухудшается переваривание компонентов химуса (энтерогенная панкреатическая недостаточность). Продукты бактериального расщепления пищи в кишечнике могут вызывать органические изменения его слизистой оболочки (дистрофия, воспаление), в результате этого 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, 12].

Еще один важнейший аспект СИБР при ХП — уменьшение эффективности ферментных препаратов на фоне микробного обсеменения тонкой кишки, на что мы указывали выше. Низкая рН 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 рН в просвете тонкой кишки ведет также к инактивации энтерокиназы, что также вносит свой вклад в формирование мальдигестии [3, 7, 21].

Как указано выше, в лечении СИБР при ХП, по данным метаанализа, эффективен рифаксимин. Сходные результаты получили E. Trespi и соавт. (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 мес подряд. Лечение СИБР оказалось эффективным во всех случаях и способствовало уменьшению выраженности мальабсорбции [42].

Эффективность и безопасность рифаксими́на («Альфа Нормикс») при СИБР подтверждены в ряде доказательных исследований и при других заболеваниях (в том числе при синдроме раздраженной кишки (СРК)) у детей [35] и взрослых [20, 25, 34, 36].

Приводим пример эффективного устранения СИБР по результатам двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования М. DiStefano и соавт. (2000) [20]. Были обследованы 26 пациентов с СИБР, диагностированным с помощью водородного дыхательного теста с глюкозой. Больные были распределены на две группы: получавшие рифаксимин по 400 мг

3 раза в сутки в течение 7 дней и получавшие хлортетрациклин по 333 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней. Результаты представлены на рис. 1. Положительный дыхательный тест, то есть наличие СИБР, после лечения достоверно реже выявляли в группе рифаксими́на (27%), чем в группе хлортетрациклина (70%;  $p < 0,01$ ). Рифаксимин также достоверно уменьшал выраженность клинических проявлений (диарею, метеоризм и др.), чего не наблюдали в группе хлортетрациклина.

Доказано, что рифаксимин в 87% случаев устраняет СИБР, вызванный приемом ингибиторов протонной помпы [27], что особенно важно при ХП. Р. Меурат и соавт. (2012) обследовали 106 пациентов с СРК с диареей и СИБР (проводили дыхательный водородный тест с лактулозой) [29]. Больные получали рифаксимин по 200 мг 4 раза в сутки в течение 14 дней. Результаты представлены на рис. 2. Важно, что улучшение сохранялось в течение как минимум 3 мес после лечения.

Преимущества «Альфа Нормикса» (рифаксимин) [38]:

- оказывает бактерицидное действие — ингибирует синтез бактериальной РНК, так как необратимо связывается с бактериальной ДНК-зависимой РНК-полимеразой;
- широкий антибактериальный спектр действия (большинство грамположительных и грамотрицательных бактерий, как аэробных, так и анаэробных);
- практически не всасывается в кровь при пероральном приеме ( $< 1\%$ ), достигает высокого уровня концентрации в слизистой оболочке пищеварительного тракта ( $> 8,0$  мкг/г);

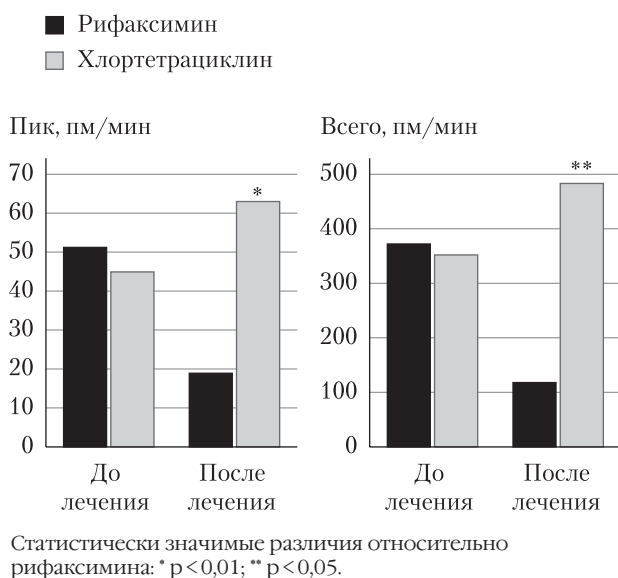


Рис. 1. Выделение H<sub>2</sub> в выдыхаемом воздухе при проведении дыхательного теста с глюкозой до и после лечения (по М. DiStefano и соавт. (2000) [20])

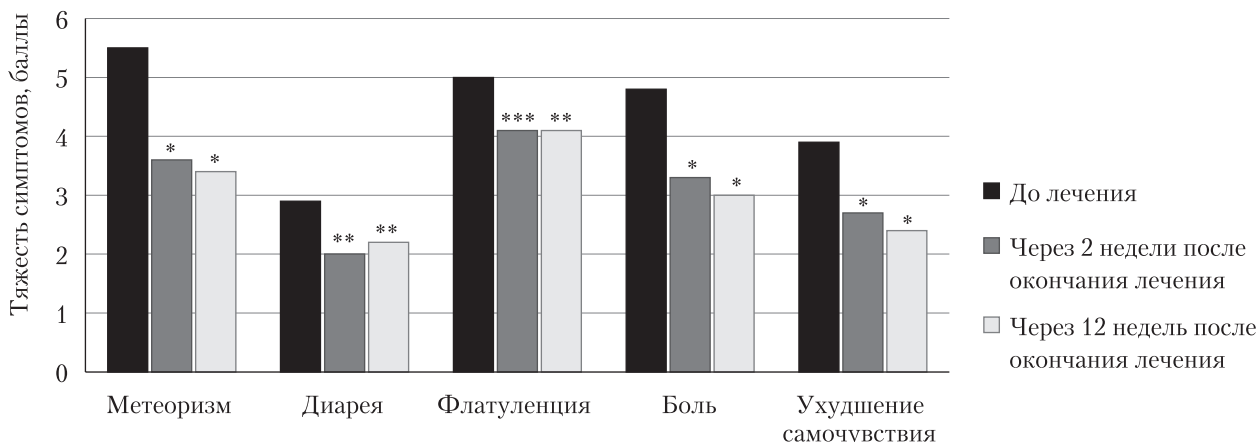


Рис. 2. Динамика симптомов синдрома раздраженного кишечника в сочетании с синдромом избыточного бактериального роста под влиянием лечения рифаксими́ном по 10-балльной шкале (по Р. Меурат и соавт. (2012) [29])

- концентрація рифаксими́на в крові ничтожно мала даже при ліченні больних с пошкодженням слизової оболонки кишки (при шигеллезі і неспецифічному язвенному коліті);
- превосходний профіль безпеки завдяки незначительному всасуванню в кишечнику;
  - за 6 років FDA зафіксовано тільки 9 звернень по приводу нежелательних реакцій, і тільки 3 були визначені як серйозні;
  - селективне дієвство тільки в просвіті кишки;
  - оскільки рифаксимін не абсорбується, то його застосування не призводить до появи резистентних штамів в інших органах (наприклад, в легенях);
  - резистентність до рифаксими́ну формується в хромосомних генах і, відповідно, не передається іншим бактеріям, резистентні штами нестабільні і неспроможні колонізувати траварильний тракт;
  - висока концентрація рифаксими́на в кишечнику перешкоджає виникненню резистентних штамів;
  - резистентні штами швидко виводяться з кишечника після припинення лічення.

Рифаксимін має і інші (крім антимікробного) потенціальні механізми дії [34]. В дослідженні профілей цитокінів при СРК J. Cheng і співр. (2012) виявили, що рифаксимін може знижувати експресію провоспалительних цитокінів (наприклад, фактора

*Стаття опублікована при підтримці ООО «Сона-фарм».*

*Участво авторів: концепція і дизайн дослідження — Н. Г.; збір матеріала — К. Л.; обробка матеріала — А. А.; статистична обробка даних — А. К.; написання тексту — Н. Б.; редактування — П. Ф.*

Со списком літератури можна ознакомотися на сайті журналу.

Н. Б. Губергіц<sup>1</sup>, О. М. Агібалов<sup>2</sup>, Н. В. Беляєва<sup>1</sup>,  
О. Є. Ключков<sup>1</sup>, К. Ю. Ліневська<sup>3</sup>, П. Г. Фоменко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Донецький національний медичний університет, Лиман

<sup>2</sup> «ВітаЦентр», Запоріжжя

<sup>3</sup> Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

## Синдром надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці при хронічному панкреатиті: причини і наслідки

Проаналізовано частоту та патогенез синдрому надлишкового бактеріального росту при хронічному панкреатиті. Наведено власні дані та результати доказових досліджень з цієї проблеми. Особливу увагу приділено лікуванню. Найефективнішим препаратом при синдромі надлишкового бактеріального росту є рифаксимін («Альфа Нормікс»). Описано переваги препарату, обґрунтовано доцільність призначення.

**Ключові слова:** синдром надлишкового бактеріального росту, хронічний панкреатит, частота, діагностика, лікування, рифаксимін.

некроза опухолей  $\alpha$ ) путем связывания с прегнан-Х-рецептором [18].

Рифаксимін може також впливати на функцію кишечних бактерій, змінюючи бактеріальну адгезію до слизової оболонки, метаболізм або вирулентність бактерій. Рифаксимін спроможний подавляти взаємодієвство бактерій з макроорганізмом і активацію імунного відпові [34].

«Альфа Нормікс» не тільки дієвство селективно на патогенну флору, но і модулює мікробіоту, то є після його застосування збільшується ріст корисних (біфідо-, лакто-) бактерій, фактично він працює як еубіотик [35, 43].

В дослідженні ефектів рифаксими́на на кінцеві продукти метаболізму бактерій значення препарату в дозі 550 мг 2 рази в сутки сприяло збільшенню рівней насичених і ненасичених жирних кислот, а також продуктів метаболізму вуглеводів. Змієвство метаболічної функції бактерій може оказувати благотворне вплив на різні симптоми захворювань траварильного тракту [15].

Одним з віроєвтих механізмів дії рифаксими́на вважають також вплив на моторику кишечника [34].

Ми переконані, що в доповнення до «Альфа Норміксу», нашим пацієнтам необхідно також хороше настроєвство, вєдь «даже після невеликої улыбки в організмі обовязательно дохнет один маленький мікроб» (Ю. В. Нікулін).

N. B. Gubergrits <sup>1</sup>, O. M. Agibalov <sup>2</sup>, N. V. Byelyayeva <sup>1</sup>,  
A. Ye. Klotchkov <sup>1</sup>, K. Yu. Linevska <sup>3</sup>, P. G. Fomenko <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Donetsk National Medical University, Lyman

<sup>2</sup> VitaCenter, Zaporizhzhya

<sup>3</sup> O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

## The small intestine bacterial overgrowth syndrome at chronic pancreatitis: causes and consequences

The article presents analysis of incidence and pathogenesis of bacterial overgrowth syndrome at chronic pancreatitis. The data of own researches and results of evidence-based investigations of this problem have been presented. A special attention is paid to the treatment. Rifaximin (*Alfa Normix*) proved to be the most effective drug in the treatment of bacterial overgrowth syndrome. The advantages of this medicinal product have been described, and reasonability of its administration have been grounded.

**Key words:** bacterial overgrowth syndrome, chronic pancreatitis, frequency, diagnosis, treatment, rifaximin.

---

### Контактна інформація

Губерґріц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини №2

E-mail: profnbg@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 20 грудня 2016 р.