

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-195-11-52-59>

Коррекция нарушений микробиоты кишечника при хроническом панкреатите

Ардатская М.Д., Масловский Л.В., Зверков И.В.

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, 121359, Маршала Тимошенко ул., 19, строение 1А, Россия

Для цитирования: Ардатская М.Д., Масловский Л.В., Зверков И.В. Коррекция нарушений микробиоты кишечника при хроническом панкреатите. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;195(11): 52–59. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-195-11-52-59

✉ Для переписки:

**Ардатская
Мария Дмитриевна**
ma@uni-med.ru

Ардатская Мария Дмитриевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры гастроэнтерологии

Масловский Леонид Витальевич, д.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии

Зверков Игорь Владимирович, д.м.н., профессор, профессор кафедры гастроэнтерологии

Резюме

Частота нарушений баланса индигенной микробиоты кишечника у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) крайне высока и может достигать 97%. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) и синдром повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП), развивающиеся на фоне экскреторной недостаточности поджелудочной железы, влияют на выраженность клинической картины заболевания, снижают эффективность проводимой ферментозаместительной терапии и в целом способствуют дальнейшему прогрессированию ХП.

В статье представлено современное воззрение на механизмы формирования СИБР и СПЭП при ХП. Показано их отягощающее влияние на течение заболевания и усугубление нарушения процессов пищеварения и всасывания, которыми они сопровождаются.

Для проведения деконтаминации условно-патогенной и патогенной флоры, повышения численности и метаболической активности индигенной микрофлоры у пациентов с ХП эффективно применение невсасывающегося антибиотика широкого спектра действия рифаксими́на. В целях восстановления барьерной функции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта препаратом выбора является ребамипид — универсальный цитопротектор, влияющий на все три уровня защиты эпителиальных тканей (преэпителиальный, эпителиальный и субэпителиальный).

Заключение. ХП отличается сложностью этиологии и патогенеза. Существенную роль в развитии воспалительных изменений поджелудочной железы играют бактериальные факторы, в частности, СИБР и СПЭП. В комплексной терапии ХП целесообразно проведение мероприятий, направленных на коррекцию нарушений кишечной микробиоты.

Ключевые слова: микробиота, короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), хронический панкреатит, синдром избыточного бактериального роста (СИБР), синдром повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП), рифаксимин, ребамипид

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-195-11-52-59>



Is it necessary to correct the intestinal microbiota disorders in chronic pancreatitis?

M. D. Ardatskaya, L. V. Maslovskii, I. V. Zverkov

Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, 19, building 1A, Marshal Timoshenko st., Moscow, 121359, Russia

For citation: Ardatskaya M.D., Maslovskii L.V., Zverkov I.V. Is it necessary to correct the intestinal microbiota disorders in chronic pancreatitis? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;195(11): 52–59. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-195-11-52-59

Maria D. Ardatskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Gastroenterology, Professor of the Department; ORCID: 0000-0001-8150-307X

✉ Corresponding author:

Maria D. Ardatskaya
ma@uni-med.ru

Leonid V. Maslovsky, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Associate Professor of the Department; ORCID: 0000-0002-5111-8127

Igor V. Zverkov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Gastroenterology, Professor of the Department

Summary

The frequency of intestinal microbiota disorders in patients with chronic pancreatitis (CP) is extremely high and can reach 97%. The bacterial overgrowth syndrome (SIBO) and the syndrome of increased epithelial permeability (SPEP), developing against the background of excretory insufficiency of the pancreas, affect the severity of the clinical picture of the disease, reduce the effectiveness of enzyme replacement therapy and generally contribute to the further progression of CP.

The article presents a modern view on the mechanisms of the formation of SIBO and SPEP in CP. There is their aggravating effect on the course of the disease and the aggravation of disorders of the digestive and absorption processes that accompany them is shown and analyzed in the article.

For decontamination of conditionally pathogenic and pathogenic flora, increasing the number and metabolic activity of indigenous microflora in patients with CP, the use of a non-absorbable broad-spectrum antibiotic rifaximin is effective. In order to restore the barrier function of the gastrointestinal mucosa, the drug of choice is rebamipid, a universal cytoprotector that affects all three levels of epithelial tissue protection (preepithelial, epithelial and subepithelial).

Conclusion. CP is characterized by the complexity of its etiology and pathogenesis. Bacterial factors, in particular, SIBO and SPEP, play an essential role in the development of inflammatory changes in the pancreas. In the complex therapy of CP, it is advisable to take measures aimed at correcting disorders of the intestinal microbiota.

Keywords: microbiota, short chain fatty acids (SCFAs), chronic pancreatitis, bacterial overgrowth syndrome (SIBO), syndrome of increased epithelial permeability (SPEP), rifaximin, rebamipid

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Современные представления о хроническом панкреатите

В последние годы обеспокоенность специалистов вызывает растущая (более чем в 2 раза) распространённость хронического панкреатита (ХП), все чаще затрагивающая наиболее трудоспособную часть населения (до 39 лет) [1, 2].

В клиническом плане ХП представляет собой динамичную, плохо поддающуюся диагностированию болезнь, эволюция которой определяется причиной, вызывающей панкреатит, состоянием окружающих органов, влияющих на функциональную активность поджелудочной железы (ПЖ), наличием и темпом развития фиброза, от которых зависит темп прогрессирования болезни, активность, стадия, эффективность лечебных и профилактических мероприятий [3].

Выделяют следующие стадии развития ХП: начальную, характеризующуюся наличием периодов

обострения и ремиссии, и стадию внешнесекреторной недостаточности ПЖ (как правило, после 10 лет течения), проявляющуюся желудочно-кишечным диспептическим симптомокомплексом [4].

Основными патогенетическими факторами ХП считаются:

- повышение давления в протоковой системе, приводящее к тканевому повреждению и запускаящее каскад реакций активизирующих ферментов ПЖ;
- отложение белковых преципитатов в мелких протоках ПЖ, которые по мере накопления ведут к мелкокистозному перерождению ПЖ;
- вирусный механизм.

Основными патогенетическими теориями развития ХП являются: теория оксидативного стресса,

токсико-метаболическая теория, камни и теория протоковой обструкции, теория соотношения некроза и фиброза, SAPE-гипотеза (Sentinel Acute Pancreatitis Event).

Лечение ХП направлено на устранение боли, коррекцию экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ. Стабилизация клинической ситуации достигается созданием функционального покоя ПЖ с постепенным выходом ПЖ к функциональным нагрузкам. Функциональный покой ПЖ обеспечивается сочетанием антисекреторных и ферментных препаратов.

На ранних стадиях развития ХП ферментные препараты назначаются курсами, главным образом в период рецидива, на поздних стадиях – рекомендована постоянная заместительная терапия с использованием высоких доз ферментных препаратов. Ферментная терапия направлена на достижение следующих целей:

- купировании болей (через механизм «обратной связи»);
- коррекции внешнесекреторной недостаточности;

- антифибротический эффект (снижение концентрации трансформирующего фактора роста (TGF- β), который стимулирует пролиферацию фибробластов, снижает секрецию коллагеназы и стромолизина, стимулирует образование соединительной ткани).

Однако на практике эффективность адекватной заместительной ферментной терапии в примерно половине случаев остается на низком уровне [5, 6, 7], то есть далеко не всегда удается преодолеть экскреторную недостаточность ПЖ (ЭНПЖ). Как правило, основная причина этого связана с недостаточной дозой ферментных средств или выбором малоэффективного препарата. Другой серьезной причиной упорного течения ЭНПЖ и низкой, на первый взгляд, эффективности ферментной терапии при ХП исследователи считают нарушения микробиоценоза кишечника, которые проявляются, в частности, развитием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) и синдрома повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП).

Особенности нарушений микробиоты кишечника при ХП

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека заселен разнообразными анаэробными и аэробными микроорганизмами, эволюционно сложившаяся взаимосвязанная совокупность которых обеспечивает биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие, необходимое для поддержания здоровья макроорганизма. В каждом отделе ЖКТ обитают свойственные ему определенные виды микроорганизмов. В норме верхние отделы ЖКТ заселены бактериальной флорой крайне мало. Количество бактерий увеличивается в дистальном направлении. При этом наибольшее их количество приходится на толстую кишку. Благодаря таким свойствам, как видовое разнообразие, стабильность и функциональная избыточность, состав и численность сбалансированной микробиоты мало изменяется в течение всей жизни.

Представители филумов Firmicutes и Bacteroidetes являются наиболее распространенными микробными популяциями кишечника, составляющими в совокупности 80–90% всей микробиоты. Как минимум, половина родов, занимающих ключевые позиции в кишечном гомеостазе, относятся к бутират-продуцирующим микроорганизмам, остальные являются продуцентами еще двух основных короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) – ацетата и пропионата, а также важнейших интермедиатов микробного метаболизма – лактата, сукцината и формиата [8].

Специфические изменения в составе кишечной микробиоты при ХП еще недостаточно хорошо изучены. Остается неясным, является ли дисбиоз кишечника причиной или следствием патологических состояний при ХП.

В некоторых исследованиях показано увеличение количества патогенных бактерий из семейства Enterobacteriaceae и Firmicutes и уменьшение количества полезных Bacteroidetes и Lactobacillales при остром панкреатите на фоне возникающего

воспаления [9]. Gerritsen et al. (2011) на животной модели наблюдали замену нормальной кишечной микрофлоры «микробиотой, ассоциированной с острым панкреатитом (ОП)» [10].

При ХП ряд авторов также наблюдали изменение соотношения основных микробных популяций: увеличение количества Firmicutes при относительном уменьшении количества Bacteroidetes [11], являющихся источником липополисахаридов (ЛПС), которые, в свою очередь, являются мощным медиатором воспаления. Фактически, связывая TLR4, ЛПС могут активировать продукцию провоспалительных цитокинов, связанных с NF- κ B [12]. При этом у больных ХП отмечаются более высокие уровни ЛПС и эндотоксина (ЭТ), коррелирующие с длительностью заболевания. ЛПС может вызывать нарушение бета-клеток поджелудочной железы, что еще более ухудшает метаболизм глюкозы [13].

В исследовании Jandhyala, et al. зафиксировано зависимое от продолжительности заболевания сокращение комменсальных бактерий *Faecalibacterium prausnitzii*, которые способствуют гомеостазу кишечного эпителия, выработке муцина и синтезу белка плотного соединения, индуцируют продукцию противовоспалительного цитокина IL-10 и регулируют Т-клеточные реакции кишечника. Поэтому наблюдаемое у больных ХП прогрессирующее снижение *Faecalibacterium prausnitzii* свидетельствует о длительном нарушении целостности слизистой оболочки (СО) кишечника вследствие хронического воспаления. Кроме того, уровень *Faecalibacterium prausnitzii* отрицательно коррелировал с уровнем ЭТ в плазме крови, а повышение уровня ЭТ было связано с нарушением метаболизма глюкозы. Следовательно, отмеченное у пациентов с ХП снижение *Faecalibacterium prausnitzii* может быть дополнительным фактором, способствующим развитию сахарного диабета или ухудшающим его течение.

Кроме того, Jandhyala et al. сообщили о снижении *Ruminococcus bromii* у пациентов с ХП, которые играют важную физиологическую роль в расщеплении крахмала в толстой кишке, что также связывают с нарушением барьера СО кишечника и изменением метаболизма глюкозы [11, 14].

В 2017 году отечественными учеными отмечались следующие изменения в составе кишечной микробиоты у пациентов с ХП: снижение количества бифидобактерий и лактобактерий, пролиферация энтерококков, клостридий, бактероидов, наличие гемолитических штаммов *E. coli* [1, 2]. При этом у всех пациентов независимо от этиологии ХП колличественное содержание цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 в СОТК было увеличено ($p < 0,05$).

Нами было проведено исследование содержания метаболитов кишечной микрофлоры у пациентов ХП. При изучении количественного и качественного содержания КЖК в кале у больных ХП выявлено повышение их суммарного содержания сравнению с нормой. В профиле КЖК отмечается повышение относительного количества пропионовой и масляной кислот. Значения окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды, выраженного величиной анаэробного индекса резко смещены в область отрицательных значений. Суммарное относительное содержание изокислот и отношение изокислот к кислотам с неразветвленной цепью резко повышено. Полученные результаты мы связали с увеличением метаболической активности кишечной микрофлоры вследствие повышенного содержания недопереваренных пищеварительных субстратов – белков, жиров и углеводов. Повышение суммарной

концентрации КЖК, по нашему мнению, может быть связано с экзокринной недостаточностью ПЖ. В профиле С2—С4 кислот у больных ХП происходит увеличение относительного содержания пропионовой и масляной кислот. Последние являются продуктами брожения углеводов сахаролитическими анаэробными микроорганизмами, которые активизируются с развитием панкреатической недостаточности. Анализ результатов изучения АИ (исходное отклонение значений в резкоотрицательную область) также свидетельствует об увеличении активности анаэробных популяций микрофлоры. Повышение содержания изомеров кислот сопряжено с наличием внешнепанкреатической недостаточности ПЖ [15].

Таким образом, нарушения видового состава и метаболической активности индигенной микрофлоры в сочетании с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ при ХП сопровождаются повышением внутрикишечного давления, нарушениями моторики тонкой и толстой кишки, аномальным образованием химуса в просвете тонкой кишки, снижением панкреатического синтеза антимикробных пептидов, снижением зашлачивания вследствие уменьшения секреции богатого бикарбонатами сока ПЖ, вследствие чего развивается патологическое состояние, получившее название синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР, в англоязычной литературе – Bacterial overgrowth syndrome). В основе СИБР лежит повышенное заселение тонкой кишки, преимущественно фекальной микрофлорой, сопровождающееся хронической диареей и мальабсорбцией, в первую очередь жиров и витамина B_{12} [16, 17].

Роль СИБР в патогенезе и течении ХП

По данным литературы при ХП частота регистрации СИБР колеблется от 30–40% до 97% [2, 18, 19]. ХП и СИБР связывает ряд патогенетических механизмов. В результате дефицита панкреатического секрета и ферментов и последующей несостоятельности дуоденального антибактериального барьера с нарушением полостного пищеварения в просвете кишки накапливаются непереваренные нутриенты, в первую очередь, жиры, являющиеся субстратом для бактериальной ферментации. Микробные токсины через цАМФ-зависимый механизм стимулируют секрецию воды и электролитов в просвет кишки, вызывая секреторную диарею. Высокая осмолярность непереваренного кишечного содержимого приводит к осмотической диарее. Еще одним следствием контаминации тонкой кишки является ранняя деконъюгация желчных кислот (ЖК), нарушение их энтерогепатической циркуляции, увеличение пула свободных желчных кислот в кале и развитие билиарной недостаточности. СИБР также играет существенную роль в нарушении функциональной активности иммунокомпетентных клеток, в частности, Т-лимфоцитов-хелперов, продуцирующих цитокины. СИБР способствует повышенной продукции и транслокации ЭТ грамотрицательной микрофлоры толстой кишки. ЭТ оказывает прямое повреждающее действие на

ацинарные клетки, нарушает баланс между про- и противовоспалительными цитокинами, участвует в активации перекисного окисления липидов, процесса апоптоза, активирует звездчатые клетки, липоциты, фактор роста TGF $\beta 1$. Описанные процессы усугубляют повреждение и способствует усилению процессов фиброза ткани ПЖ. Таким образом, СИБР становится патогенетическим фактором прогрессирования ХП и усугубляет его клинические проявления.

Клинические проявления СИБР неспецифичны, поэтому применяются многочисленные лабораторно-инструментальные методы диагностики, приоритетными из которых являются: бактериологическое исследование, дыхательные тесты, определение метаболитов микрофлоры.

СИБР диагностируется в случае, если количество бактерий превышает 10^5 КОЕ/мл.

Выделяют три степени выраженности СИБР в зависимости от характера и количества микрофлоры в тонкой кишке [20]:

I степень – при наличии увеличения аэробной нормальной кишечной микрофлоры ($> 10^5$ – 10^6 КОЕ/г);

II степень – при наличии увеличения аэробной нормальной микрофлоры кишечника и появления анаэробных бактерий ($> 10^6$ – 10^7 КОЭ/г);

III степень – преобладание анаэробной флоры (обсемененность на уровне 10^9 КОЕ/г и более).

В виду высокой технической трудоемкости бактериологического метода и длительности периода ожидания результата широкое распространение в научной и клинической практике получили не прямые методы исследования на основе исследования метаболитов микрофлоры – дыхательные тесты (ВДТ) с углеводородсодержащими субстратами (лактоулоза, глюкоза, ксилоза) [21]. ВДТ с глюкозой позволяет оценить избыточный рост только в проксимальных отделах тонкого кишечника, ВДТ с лактулозой предоставляет неограниченный доступ дисахарида к бактериям всех отделов пищеварительного тракта. Преимуществами данных методов являются хорошая корреляция между скоростью продукции водорода в пищеварительном тракте и скоростью выделения водорода легкими, а также четкое отграничение метаболической активности бактерий и их хозяина. Однако ВДТ не дают информации о родовом составе исследуемых микроорганизмов.

Наиболее информативным методом исследования метаболитов кишечной микрофлоры считается исследование КЖК фракции С2-С6 методом газожидкостной хроматографии [22]. Данный метод позволяет быстро (в течение 30 минут) и точно оценивать состояние кишечного микробиоценоза, обладает большей чувствительностью и специфичностью исследования, воспроизводимостью результатов по сравнению с бактериологическим методом, обеспечивают высокую точность в оценке аэробных, и главное, анаэробных популяций микроорганизмов. Диагностическим критерием СИБР в тонкой кишке является повышение концентрации КЖК более

0,078 мг/г и изменение их качественного состава, свидетельствующее об активации тех или иных родов микроорганизмов [23].

Лечебно-профилактические мероприятия при выявлении СИБР у пациентов с ХП включают:

1. диетические мероприятия;
2. лечение основной патологии ХП;
3. деконтаминация условно-патогенной и патогенной флоры.

При выраженных симптомах СИБР лечение начинают с деконтаминационной терапии с использованием:

- кишечных антисептиков или невсасывающихся антибиотиков широкого спектра действия (нитрофураны в комбинации с метронидазолом, фторхинолоны, *рифаксимин*);
- системных антибактериальных средств (метронидазол, ципрофлоксацин, неомицин, доксицилин, амоксицилина клавулат);
- культур бактерий с антагонистической активностью (средства из апатогенных представителей рода *Bacillus*, лиофилизированных дрожжей *Saccharomyces boulardii*) или препаратов, содержащих активные метаболиты *B. Subtilis*;
- энтеросорбции и энтеропротекции.

В настоящее время при верифицированном СИБР препаратом выбора для проведения селективной деконтаминации патогенной микрофлоры кишечника является невсасывающийся кишечный антибиотик рифаксимин. Преимущества данного препарата заключаются в высокой клинической эффективности, предотвращении бактериальной транслокации, эубиотическом действии и противовоспалительной активности.

Роль СПЭП в патогенезе ХП

СПЭП – один из базовых механизмов, обуславливающих развитие воспаления в организме и участвующих в патогенезе многих заболеваний пищеварительной, сердечно-сосудистой и других висцеральных систем, включая психические расстройства и заболеваний нервной системы. Распространенность СПЭП крайне высока [24].

Анализ литературных источников позволяет говорить о наличии трех механизмов нарушения эпителиальной проницаемости при панкреатитах:

- внутрипротоковое нарушение эпителиальной проницаемости;
- эндотелиальная дисфункция (ЭД) в капиллярах ПЖ;
- нарушения проницаемости кишечного барьера [25].

Нарушение проницаемости кишечного барьера – наиболее изученный механизм СПЭП при панкреатитах. Установлено, что 59% пациентов с ОП имели признаки повреждения кишечного барьера с повышенной проницаемостью СО кишечника, что приводило к бактериальной транслокации из кишечника, некрозу, инфицированию ткани ПЖ и возникновению синдрома полиорганной дисфункции [26, 27].

При ОП отмечается снижение экспрессии клаудина 4, в биоптатах 12-ПК ($P < 0,001$ для межклеточного соединения крипт и $P = 0,007$ для цитоплазмы крипт) [28]. Показатели кишечной проницаемости, при панкреатитах, коррелировали с уровнем ЭТ плазмы, сывороточного ФНО- α , ИЛ-6, СРБ и индексом тяжести, оцененным с помощью компьютерной томографии [24].

Некроз тканей ПЖ при ОП связан с транслокацией кишечных бактерий, обусловленной развитием СПЭП. В работе Schietroma M. et al. (2016) при обследовании 42 пациентов с легким вариантом ОП и 21 пациента с тяжелой формой заболевания изучались взаимосвязи между проницаемостью кишечного барьера и выраженностью эндотоксемии. Установлено, что у пациентов с тяжелым панкреатитом выраженность дисфункции кишечного барьера была выше, по сравнению с пациентами с легким панкреатитом ($p < 0,05$). Соответственно и концентрация системного ЭТ оказалась выше у пациентов с тяжелым панкреатитом по сравнению с легким панкреатитом ($p < 0,05$). На 7 день исследования у пациентов с легким и тяжелым панкреатитом наблюдалась значимая корреляция

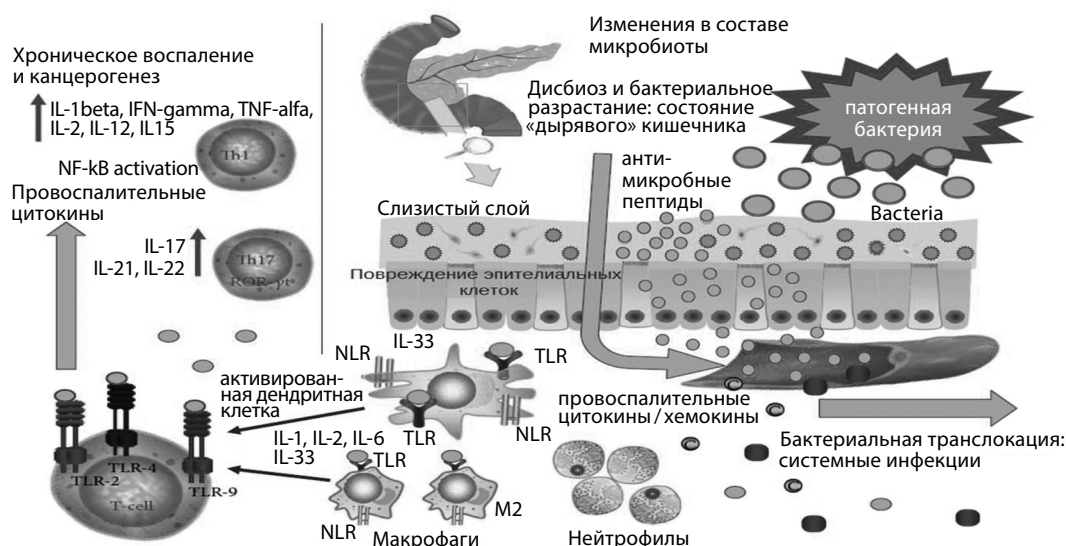


Рисунок 1.
Роль повышенной проницаемости в воспалении ПЖ и канцерогенезе.

между максимальной системной концентрацией эндотоксина и кишечной проницаемостью. В связи с этим сделан вывод о том, что у пациентов с ОП проницаемость кишечника повышена и коррелирует с тяжестью заболевания [29].

У пациентов с ХП ожидаемо повышен уровень ЭТ плазмы, зависящий от продолжительности заболевания и отрицательно коррелирующий с гликемическим статусом, что указывает на связь дисбиоза кишечника с метаболическими изменениями при ХП [11]. Развитие ЭНПЖ при ХП закономерно влечет за собой потенцирование нарушений структуры и функции кишечного барьера [7].

Наличие хронического воспаления у пациентов с ХП в сочетании с дисбиозом кишечника и повышенной транслокацией ЛПС на фоне СПЭП может приводить в отдаленной перспективе к развитию рака ПЖ. В недавних исследованиях показано, что хроническое воспаление определяется активацией иммунной системы через TLR2, TLR4 и TLR9, которые, в свою очередь, связаны с развитием рака ПЖ [30, 31, 32]. На рис. 1 показана роль повышенной проницаемости в воспалении ПЖ и канцерогенезе.

Таким образом, повышенная проницаемость СО – новая мишень для профилактики и терапии многих патологических состояний ЖКТ. Единный патофизиологический механизм и общность симптомов многих заболеваний ЖКТ свидетельствуют о том, что терапевтической целью в их лечении должна быть базисная патогенетическая терапия на уровне СО, направленная на восстановление ее барьерной функции слизистой оболочки во всех отделах ЖКТ.

Особая роль в восстановлении защитных механизмов СО ЖКТ принадлежит простагландинам. Непрерывная генерация простагландинов клетками СО ЖКТ является необходимым условием для обеспечения структурной целостности и защиты против ulcerогенных и некротизирующих факторов. Простагландины ингибируют желудочную секрецию, увеличивают кровоток, усиливают слизекарбонато-фосфолипидный барьер, ускоряют эпителиальную репарацию и заживление язв и эрозий,

восстанавливают нарушенные плотные контакты между эпителиальными клетками СО ЖКТ.

В настоящее время опубликован целый ряд исследований авторитетных отечественных ученых и порядка 500 зарубежных научных работ и результатов экспериментально-клинических исследований, посвященных ребамипиду, лекарственному средству, обеспечивающему защиту и восстановление СО на трёх структурных уровнях на всем протяжении ЖКТ (производное хинолина, первый и единственный индуктор синтеза простагландинов E2 и G12). Ребамипид устраняет повышенную проницаемость СО ЖКТ: снижает адгезию бактерий к слизи, увеличивает синтез слизи, восстанавливает плотные контакты, препятствует проникновению бактерий и токсинов, нормализует уровень медиаторов воспаления, способствует устранению боли и симптомов, связанных с нарушением моторики кишечника.

Данный препарат не проявляет системной активности и не имеет существенных побочных эффектов. Доказана безопасность применения ребамипида на протяжении года (стандартная схема: 100 мг 3 раза в день) [33].

Энтеропротективные свойства ребамипида объясняются его модулирующим воздействием на микробиоту. В исследовании Tanigawa T. et al. (2013) показано, что воздействие ребамипида на микробиоту происходит за счет повышения активности α -дефензина 5 [34]. На фоне применения препарата снижается до нормального уровня концентрация энтерококка и энтеробактерий в слизистой оболочке подвздошной кишки. Кроме того, уменьшается воспаление за счет супрессии гена, ответственного за экспрессию ФНО-альфа и Duox2 (двойная оксидаза, регулирующая секрецию слюнных желез и желез ЖКТ) [35].

В исследованиях подтверждается положительное влияние ребамипида на проницаемость СО кишечника: препарат уменьшает проницаемость эпителиальных клеток кишечника, улучшает барьерную структуру и способствует регенерации кишки за счет регулирования экспрессии ЦОГ-2 и накопления β -катенина [36].

Заключение

ХП отличается сложностью этиологии и патогенеза. Комплексное лечение пациентов с ХП традиционно включает следующие направления: купирование (подавление) активного воспаления в ткани поджелудочной железы, редукция (уменьшение) болевого синдрома и других клинических проявлений, компенсация функциональной недостаточности ПЖ,

достижение стойкой ремиссии и предупреждение развития или купирование осложнений заболевания. Имеющиеся научные и клинические данные свидетельствуют о необходимости включения в терапевтические схемы препаратов, действие которых направлено на коррекцию нарушений микробиоты (СИБР, СПЭП) и обеспечение цитопротекции.

Литература | References

1. Bykova A.P., Kozlova I. V. Cytokines in large intestine mucosa and intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis. *Medical news of North Caucasus*. 2017;12(2): 157–160. (in Russian) doi: 10.14300/mnnc.2017.12044
Быкова А. П., Козлова И. В. Цитокины в слизистой оболочке толстой кишки и кишечная микробиота у пациентов с хроническим панкреатитом // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017. Т. 12. № 2. С. 157–160.
2. Loranskaya I.D., Mulukhova E. V. The state of microbioscenes of the small intestine with chronic pancreatitis. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2012;(5): 48–52. (in Russian)
Лоранская И. Д., Мулухова Э. В. Состояние микробиосцены тонкой кишки при хроническом панкреатите. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 7. С. 48–52.
3. Minushkin O.N. [Pancreatitis (presentations, epidemiology, etiology, classification)]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2008;(1):4–10. Russian. PMID: 19145848.
Минушкин О. Н. Панкреатиты (представления, эпидемиология, этиология, классификация). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008. № 1. С. 4–10.
4. Minushkin O. Chronic pancreatitis (definition, classification, pathogenesis, diagnosis, treatment). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2014;(7):20–25. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2014–7–20–25.
Минушкин О. Н. Хронический панкреатит (определение, классификация, патогенез, диагностика, лечение). Медицинский совет. 2014. № 7. С. 20–25.
5. Bordin D.S., Osipenko Y. V., Vinokurova L. V., Dubtsova E. A. The effect of bacterial overgrowth syndrome in the small intestine on the course of chronic pancreatitis. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2012;(7):43–47. (in Russian)
Бордин Д. С., Осипенко Ю. В., Винокурова Л. В., Дубцова Е. А. Влияние избыточного бактериального роста в тонкой кишке на течение хронического панкреатита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 7. С. 43–47.
6. Belousova E. A. Bacterial overgrowth syndrome in chronic pancreatitis. *Russian Medical Journal*. 2009;(5): 317–321. (in Russian)
Белюсова Е. А. Синдром избыточного бактериального роста при хроническом панкреатите // РМЖ. 2009. № 5. С. 317–321.
7. Zhou C.H., Meng Y. T., Xu J. J., et al. Altered diversity and composition of gut microbiota in Chinese patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2020 Jan;20(1):16–24. doi: 10.1016/j.pan.2019.11.013.
8. Rey F.E., Faith J. J., Bain J., Muehlbauer M. J., Stevens R. D., Newgard C. B., Gordon J. I. Dissecting the in vivo metabolic potential of two human gut acetogens. *J Biol Chem*. 2010 Jul 16;285(29):22082–90. doi: 10.1074/jbc.M110.117713.
9. Tan C., Ling Z., Huang Y., et al. Dysbiosis of Intestinal Microbiota Associated With Inflammation Involved in the Progression of Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2015 Aug;44(6):868–75. doi: 10.1097/MPA.0000000000000355.
10. Gerritsen J., Timmerman H. M., Fuentes S., et al. Correlation between protection against sepsis by probiotic therapy and stimulation of a novel bacterial phylo-type. *Appl Environ Microbiol*. 2011 Nov;77(21):7749–56. doi: 10.1128/AEM.05428–11.
11. Jandhyala S.M., Madhulika A., Deepika G., et al. Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: implications in diabetes and metabolic abnormalities. *Sci Rep*. 2017 Mar 3;7:43640. doi: 10.1038/srep43640.
12. Newton K., Dixit V. M. Signaling in innate immunity and inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012 Mar 1;4(3): a006049. doi: 10.1101/cshperspect.a006049.
13. Amyot J., Semache M., Ferdaoussi M., Fontés G., Poitout V. Lipopolysaccharides impair insulin gene expression in isolated islets of Langerhans via Toll-Like Receptor-4 and NF-κB signalling. *PLoS One*. 2012;7(4): e36200. doi: 10.1371/journal.pone.0036200. Epub 2012 Apr 27.
14. Ze X., Duncan S. H., Louis P., Flint H. J. Ruminococcus bromii is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon. *ISME J*. 2012 Aug;6(8):1535–43. doi: 10.1038/ismej.2012.4.
15. Minishkin O.N., Ardatskaya M. D., Sergeev A. V., Volkov M. Yu., Sinita A. V. Efficiency of use of Bactistatin in patients with chronic pancreatic. *Pharmacology: experiment and clinic*. 2006;(3):39–43. (in Russian)
Минушкин О. Н., Ардатская М. Д., Сергеев А. В., Волков М. Ю., Синица А. В. Опыт применения пробиотика «Бактистатин» в терапии хронического панкреатита. Фармакология: эксперимент и клиника. 2006. № 3. С. 39–43.
16. Mayev I.V., Kucheryavy Yu. A. Diseases of the pancreas. In 2 vol. Moscow. Medicine, Shiko Publ, 2008. 976 p. (in Russian)
Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Болезни поджелудочной железы. В 2-х т. М.: Медицина, Шико, 2008. 976 с.
17. Frost F., Kacprowski T., Rühlemann M., Bülow R., et al. Impaired Exocrine Pancreatic Function Associates With Changes in Intestinal Microbiota Composition and Diversity. *Gastroenterology*. 2019 Mar;156(4):1010–1015. doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.047.
18. Capurso G., Signoretti M., Archibugi L., Stigliano S., Delle Fave G. Systematic review and meta-analysis: Small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. *United European Gastroenterol J*. 2016 Oct;4(5):697–705. doi: 10.1177/2050640616630117.
19. Yevsikov A. E. Diagnosis of external secretory pancreatic insufficiency and its correction. Thesis paper. Moscow 2021. 105 p. (in Russian)

- Евсиков А. Е. Диагностика внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и ее коррекция. Дисс. ...канд. мед. Наук. М., 2021. 105 с.
20. Kucheryavy Yu.A., Oganessian T. S. Bacterial overgrowth syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2010;(5):63–68. (in Russian)
Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С. Синдром избыточного бактериального роста // РЖГГК. 2010. № 5. С. 63–68.
 21. Denisenko T.L., Perfilova K. M., Yefimova E. I. et al. Bacteriological diagnosis of bacterial overgrowth syndrome in chronic pancreatitis. *Medical Almanac*. 2010;(2): 239–241. (in Russian)
Денисенко Т. Л., Перфилова К. М., Ефимова Е. И., Бокарев А. А. Бактериологическая диагностика синдрома избыточного бактериального роста при хронических панкреатитах // Мед. Альманах. 2010. № 2. С. 239–241.
 22. Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. Biochemical study of feces for “dysbacteriosis” (express analysis) – based on the determination of short-chain fatty acids in various biochemical substrates by gas-liquid chromatography. Registration certificate No. ФС-2006/030-by dated 17.03.2006.
Рег. удостоверение ФС-2006/030-у от 17.03.2006 г. МЗ и Соцразвития РФ.
 23. Ardatskaya M. D. Bacterial overgrowth syndrome and violation of the processes of digestion and absorption. *Polyclinic*. 2009;(2):38–40. (in Russian)
Ардатская М. Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания // Поликлиника. 2009. № 2. С. 38–40.
 24. Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis*. 2016 Oct;1(3):135–145. doi: 10.1159/000447252.
 25. Simanenkova V. I., Maev I. V., Tkacheva O. N., et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2021–2758
Симаненков В. И., Маев И. В., Ткачева О. Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. 20(1). С. 2758.
 26. Li X.Y., He C., Zhu Y., Lu N. H. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2020 May 14;26(18):2187–2193. doi: 10.3748/wjg.v26.i18.2187.
 27. Capurso G., Zerboni G., Signoretti M., Valente R., Stigliano S., Piciocchi M., Delle Fave G. Role of the gut barrier in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Oct;46 Suppl: S46–51. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182652096.
 28. Sonika U., Goswami P., Thakur B., Yadav R., Das P., Ahuja V., Saraya A. Mechanism of Increased Intestinal Permeability in Acute Pancreatitis: Alteration in Tight Junction Proteins. *J Clin Gastroenterol*. 2017 May/Jun;51(5):461–466. doi: 10.1097/MCG.0000000000000612.
 29. Schietroma M., Pessia B., Carlei F., Mariani P., Sista F., Amicucci G. Intestinal permeability and systemic endotoxemia in patients with acute pancreatitis. *Ann Ital Chir*. 2016;87:138–44. PMID: 27179282.
 30. Grimmig T., Moench R., Kreckel J., Haack S., Rueckert F., Rehder R., Tripathi S., Ribas C., Chandraker A., Germer C. T., Gasser M., Waaga-Gasser A. M. Toll Like Receptor 2, 4, and 9 Signaling Promotes Autoregulative Tumor Cell Growth and VEGF/PDGF Expression in Human Pancreatic Cancer. *Int J Mol Sci*. 2016 Dec 8;17(12):2060. doi: 10.3390/ijms17122060.
 31. Michaud D.S., Izard J. Microbiota, oral microbiome, and pancreatic cancer. *Cancer J*. 2014 May-Jun;20(3):203–6. doi: 10.1097/PPO.0000000000000046.
 32. Vétizou M., Pitt J. M., Daillère R., et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*. 2015 Nov 27;350(6264):1079–84. doi: 10.1126/science.aad1329.
 33. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jun;4(3):261–70. doi: 10.1586/egh.10.25.
 34. Tanigawa T., Watanabe T., Otani K., et al. Rebamipide inhibits indomethacin-induced small intestinal injury: possible involvement of intestinal microbiota modulation by upregulation of α -defensin 5. *Eur J Pharmacol*. 2013 Mar 15;704(1–3):64–9. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.02.010.
 35. Kurata S., Nakashima T., Osaki T., et al. Rebamipide protects small intestinal mucosal injuries caused by indomethacin by modulating intestinal microbiota and the gene expression in intestinal mucosa in a rat model. *J Clin Biochem Nutr*. 2015 Jan;56(1):20–7. doi: 10.3164/jcbn.14–67.
 36. Matysiak-Budnik T., Heyman M., Mégraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Jul;18 Suppl 1:55–62. doi: 10.1046/j.1365–2036.18.s1.6.x.
 37. Lai Y., Zhong W., Yu T., et al. Rebamipide Promotes the Regeneration of Aspirin-Induced Small-Intestine Mucosal Injury through Accumulation of β -Catenin. *PLoS One*. 2015 Jul 2;10(7):e0132031. doi: 10.1371/journal.pone.0132031.