

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-125-133>



Хронический панкреатит и микробиом кишечника у взрослых и детей: не только СИБР, но и дисбиоз толстой кишки имеет клиническое значение

Ситкин С. И.^{1,2,3}, Первунина Т. М.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

Для цитирования: Ситкин С. И., Первунина Т. М. Хронический панкреатит и микробиом кишечника у взрослых и детей: не только СИБР, но и дисбиоз толстой кишки имеет клиническое значение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;196(12): 125–133. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-196-12-125-133

Ситкин Станислав Игоревич, канд. мед. наук, зав. НИГ эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса; ведущий научный сотрудник научной группы «Метаболомика неинфекционных заболеваний»

✉ Для переписки:

Ситкин Станислав Игоревич
drsitkin@gmail.com

Первунина Татьяна Михайловна, д-р мед. наук, директор Института перинатологии и педиатрии

Резюме

Хронический панкреатит сопровождается как синдромом избыточного бактериального роста, так и дисбиозом микробиоты толстой кишки. Наиболее типичными изменениями микробиоты толстой кишки при хроническом панкреатите являются уменьшение микробного разнообразия, увеличение представленности Proteobacteria, снижение представленности Bacteroidetes, Actinobacteria и Firmicutes, особенно бутират-продуцирующих бактерий, таких как *Faecalibacterium*, значимая связь с инфекционными путями (анализ по KEGG), сопутствующими метаболическими заболеваниями (сахарный диабет) и экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Изменения микробиоты толстой кишки у детей с хроническим панкреатитом аналогичны таковым у взрослых пациентов и характеризуются снижением α -разнообразия и уменьшением относительной численности продуцентов короткоцепочечных жирных кислот: бутират-продуцирующих *Faecalibacterium*, *Subdoligranulum* и *Eubacterium*, пропионат-продуцирующей *Phascolarctobacterium*, ацетат- и лактат-продуцирующей *Collinsella*, а также пробиотических бактерий рода *Bifidobacterium*. Дисбиотические изменения микробиома, в том числе снижение представленности комменсальных симбионтов, значимо связаны с тяжестью хронического панкреатита. Важнейшим фактором, влияющим на микробиоту кишечника, является внешнесекреторная функция поджелудочной железы, снижение которой сопровождается переключением с энтеротипа 1 (с преобладанием *Bacteroides*) на энтеротип 2 (с преобладанием *Prevotella*) и уменьшением «филогенетического разнообразия» (индекс α -разнообразия). Модуляция дисбиотической микробиоты кишечника может осуществляться с помощью пробиотиков, пребиотиков, бактериальных метаболитов, таких как бутират, ферментов поджелудочной железы и должна стать полноправной терапевтической опцией у пациентов с хроническим панкреатитом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-125-133>

Chronic pancreatitis and the intestinal microbiome in adults and children: Not only SIBO but also gut dysbiosis has clinical significance

S. I. Sitkin^{1,2,3}, T. M. Pervunina¹¹ Almazov National Medical Research Centre, Akkuratova St., 2, St. Petersburg, 197341, Russia² North-Western state medical University named after I. I. Mechnikov, Kirochnaya St., 41, St. Petersburg, 191015, Russia³ Institute of Experimental Medicine, Akad. Pavlov St., 12, St. Petersburg, 197376, Russia

For citation: Sitkin S. I., Pervunina T. M. Chronic pancreatitis and the intestinal microbiome in adults and children: Not only SIBO but also gut dysbiosis has clinical significance. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;196(12): 125–133. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-196-12-125-133

✉ **Corresponding author:****Stanislav I. Sitkin**E-mail: drsitkin@gmail.com**Stanislav I. Sitkin**, Ph.D., Dr.med., Head of the Epigenetics & Metagenomics Research Group of the Institute of Perinatology and Pediatrics; Associate Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Dietetics n.a. S. M. Ryss; Leading Researcher, Non-Infectious Disease Metabolomics Group; *Scopus ID: 6603071466, ORCID: 0000-0003-0331-0963***Tatiana M. Pervunina**, Ph.D., Dr. Med.Sc., Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics; *ORCID: 0000-0001-9948-7303*

Summary

Chronic pancreatitis is accompanied by both small intestinal bacterial overgrowth and dysbiosis of the gut microbiota. The most typical changes in the gut microbiota in chronic pancreatitis are a decrease in microbial diversity, an increase in the abundance of Proteobacteria, a decrease in the abundance of Bacteroidetes, Actinobacteria, and Firmicutes, especially butyrate-producing bacteria such as *Faecalibacterium*, a significant association with infectious pathways (KEGG analysis), concomitant metabolic disorders (diabetes mellitus) and exocrine pancreatic insufficiency. Changes in the gut microbiota in children with chronic pancreatitis are like those in adults and are characterized by a decrease in α -diversity and the loss of short-chain fatty acid producers: butyrate-producing *Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*, and *Eubacterium*, propionate-producing *Phascolarctobacterium*, acetate- and lactate-producing *Collinsella*, and probiotic *Bifidobacterium*. Dysbiotic changes in the gut microbiome, including a decrease in the abundance of commensal symbionts, are significantly associated with the severity of chronic pancreatitis. The most important factor influencing the intestinal microbiota is the pancreatic exocrine function, a decrease which leads to a switch from enterotype 1 (*Bacteroides* predominance) to enterotype 2 (*Prevotella* predominance) and a decrease in phylogenetic diversity (α -diversity index). Modulation of the dysbiotic gut microbiota can be carried out with probiotics, prebiotics, bacterial metabolites such as butyrate, pancreatic enzymes and should become a full-fledged therapeutic option in patients with chronic pancreatitis.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Поджелудочная железа – важнейший орган не только пищеварительной, но и эндокринной систем организма, принимающий участие как в процессах пищеварения, так и в регуляции основных видов обмена веществ. Рост заболеваемости и распространенности заболеваний поджелудочной железы, таких как острый и хронический панкреатит, сахарный диабет и рак поджелудочной железы, связан не только с неблагоприятными изменениями характера питания и образа жизни и воздействием факторов окружающей среды, но и с дисбиотическими изменениями микробиоты желудочно-кишечного тракта [1].

Роль синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), отражающего дисбиотические изменения в тонкой кишке на фоне экзокринной недостаточности поджелудочной железы, и возможности коррекции СИБР при хроническом панкреатите достаточно хорошо изучены [2, 3, 4] и подробно освещены в статье М. Д. Ардатской и соавт., опубликованной в предыдущем номере журнала [5]. Значение же дисбиоза толстой кишки при хроническом панкреатите, до недавнего времени недооценивалось, хотя целый ряд исследований, как клинических, так и экспериментальных, продемонстрировал значимую связь между хроническим панкреатитом и состоянием микробиоты толстой кишки [6, 7, 8, 9].

Дисбиоз толстой кишки у взрослых пациентов с хроническим панкреатитом

Типичными изменениями микробиоты толстой кишки при хроническом панкреатите являются уменьшение микробного разнообразия, увеличение доли Proteobacteria, снижение Bacteroidetes и бутират-продуцирующих бактерий (БПБ), таких как *Faecalibacterium*, значимая связь

с инфекционными путями (по данным анализа с использованием Киотской энциклопедии генов и геномов [KEGG]), сопутствующими метаболическими заболеваниями (сахарный диабет) и эндокринной недостаточностью поджелудочной железы [10] (рис. 1).



Рисунок 1. Дисбиотические изменения микробиоты толстой кишки при хроническом панкреатите; триггеры/факторы риска развития хронического панкреатита: длительное употребление алкоголя, курение, метаболические и сосудистые расстройства, аутоиммунные заболевания, генетические нарушения [6, 8, 9, 10] (в модификации).

Проспективное клиническое исследование в Германии показало наличие выраженного дисбиоза толстой кишки у пациентов с хроническим панкреатитом, характеризовавшегося значимым снижением микробного разнообразия по Шеннону и Симпсону ($p < 0,001$), повышением численности условно патогенных микроорганизмов, таких как *Enterococcus*, *Streptococcus* и *Escherichia/Shigella*, и снижением численности продуцентов бутирата, важнейшего защитного метаболита для эпителия кишечника, таких как *Faecalibacterium* [8].

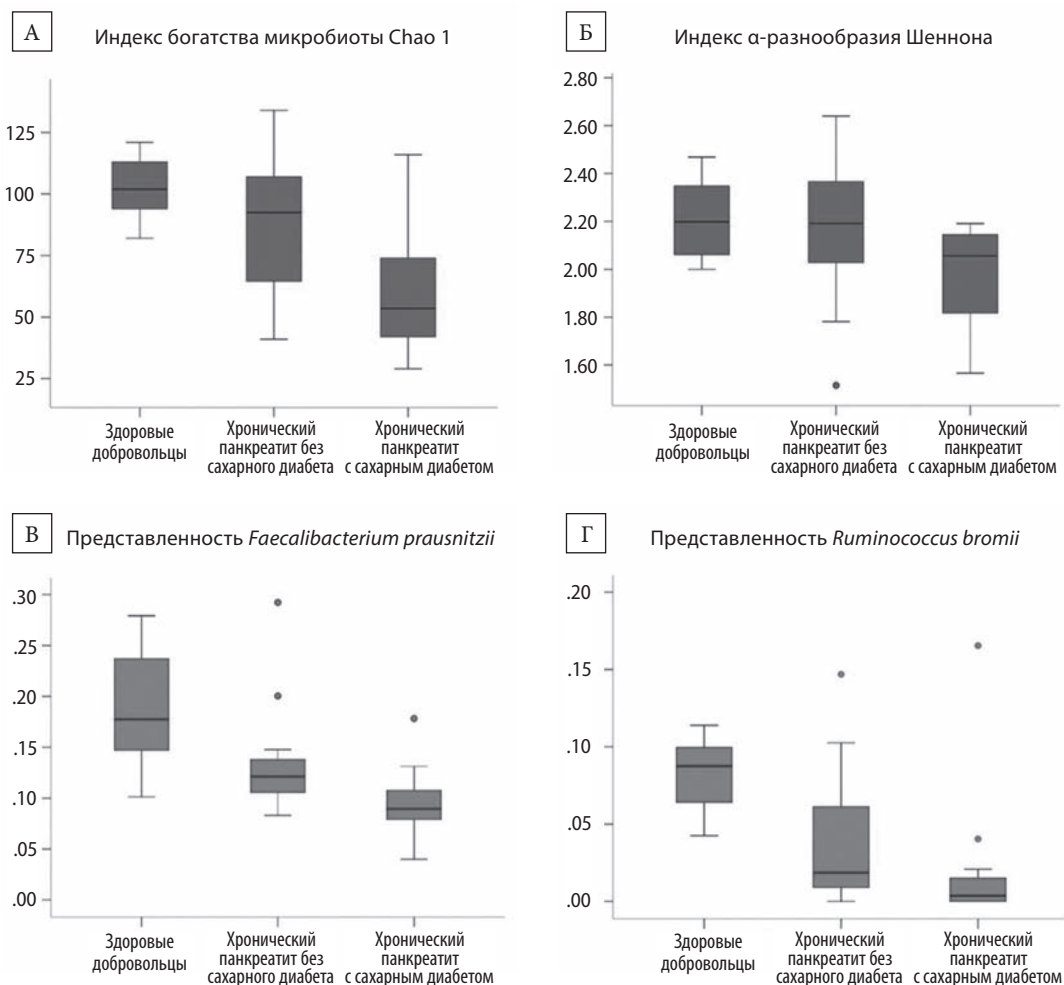
Аналогичные результаты были получены в китайском исследовании, продемонстрировавшим уменьшение относительной численности филумов Actinobacteria и Firmicutes, в том числе *Faecalibacterium*, и увеличение численности Proteobacteria, в том числе рода *Escherichia/Shigella*, у больных хроническим панкреатитом. Метаболические пути биосинтеза липополисахарида и бактериальной инвазии эпителиальных клеток (по KEGG) были обогащены в группе пациентов с хроническим панкреатитом. Наличие эндокринной недостаточности поджелудочной железы у больных значимо влияло на представленность *Fusobacteria* и *Eubacterium rectale* [9].

В другом исследовании также наблюдались значимые изменения: уменьшение индекса богатства микробиоты Chao 1 у пациентов с хроническим панкреатитом (как с сахарным диабетом, так и без такового), снижение индекса α -разнообразия

Шеннона у пациентов, страдающих хроническим панкреатитом с сахарным диабетом, увеличение соотношения Firmicutes/Bacteroidetes (характерно для метаболических расстройств) у всех пациентов с хроническим панкреатитом, увеличение относительного уровня метаболического пути синтеза липополисахарида у больных хроническим панкреатитом (с соответствующим повышением концентрации эндотоксина в плазме) и, что особенно важно, значимое снижение представленности у пациентов с хроническим панкреатитом (как с сахарным диабетом, так и без такового) двух доминирующих членов кишечной микробиоты – бутират-продуцирующей *Faecalibacterium prausnitzii* и пропионат-продуцирующего/крахмал-деградирующего ацетогена *Ruminococcus bromii* [6] (рис. 2). Связанное с последним фактом дисбиотическое уменьшение продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) бутирата, пропионата и ацетата, с нашей точки зрения, может нарушать трофическое взаимодействие основных представителей микробиоты (кроссфидинг), существенно ухудшать состояние кишечного барьера, нарушать иммунную модуляцию и приводить к развитию метаболических нарушений и осложнений, усугубляя течение хронического панкреатита. Действительно, исследования показали, что выраженные изменения микробиоты, в том числе снижение относительной численности комменсальных симбионтов, значимо связаны

Рисунок 2.

А. Уменьшение индекса богатства микробиоты Chao 1 у пациентов с хроническим панкреатитом (как с сахарным диабетом, так и без такового) ($p = 0,01$); Б. Уменьшение индекса α -разнообразия Шеннона у пациентов, страдающих хроническим панкреатитом с сахарным диабетом ($p = 0,04$); В, Г. Значимое снижение представленности *Faecalibacterium prausnitzii* ($p = 0,001$) и *Ruminococcus bromii* ($p = 0,001$) у пациентов с хроническим панкреатитом [6] (в модификации).



с тяжестью заболевания. По мнению некоторых исследователей, отсутствие явной связи между этиологией хронического панкреатита и изменениями микробиома при положительной корреляции между тяжестью заболевания и этими изменениями

позволяет предположить, что дисбиоз толстой кишки является скорее результатом хронического панкреатита, а не его причиной [8, 10]. Следует отметить, что дисбиоз толстой кишки, в свою очередь, может привести к развитию СИБР [8].

Особенности дисбиоза толстой кишки при хроническом панкреатите у детей

Дисбиотические изменения микробиоты толстой кишки у детей с хроническим панкреатитом в целом аналогичны таковым у взрослых пациентов и характеризуются снижением α -разнообразия и уменьшением относительной численности продуцентов КЖК – бутират-продуцирующих *Faecalibacterium*, *Subdoligranulum* и *Eubacterium*, пропионат-продуцирующей *Phascolarctobacterium*, ацетат- и лактат-продуцирующей *Collinsella*, а также пробиотических бактерий рода *Bifidobacterium* [11]. Функциональный анализ кишечной микробиоты (по KEGG) показал снижение активности рибосом, метаболизма порфирина и хлорофилла, метаболизма крахмала и сахарозы

и биосинтеза аминоксил-тРНК при обогащении метболических путей фосфотрансферной системы. Кроме того, ряд важных таксонов, таких как *Butyricoccus*, *Ruminococcaceae*, *Veillonella* и *Phascolarctobacterium*, были ассоциированы со специфическими функциональными генными мутациями у пациентов, связанными с развитием хронического панкреатита, тем самым подтверждая связь дисбиоза кишечника с патогенезом заболевания. Так, представленность пробиотического бутират-продуцирующего *Butyricoccus* была значимо снижена у пациентов с CFTR-мутациями в комбинации с мутациями в генах CASR, CTSSB, SPINK1 и/или PRSS1 [11].

Факторы, оказывающие влияние на микробиоту кишечника при хроническом панкреатите

Важнейшим фактором, влияющим на состояние микробиоты кишечника, является внешнесекреторная функция поджелудочной железы. Анализ энтеротипов микробиоты толстой кишки выявил отчетливое переключение с энтеротипа 1 (с преобладанием *Bacteroides*) на энтеротип 2 (с преобладанием *Prevotella*) ($p < 0,0001$) и уменьшение «филогенетического разнообразия» (индекс α -разнообразия) ($p = 0,0024$) при снижении экзокринной функции поджелудочной железы [12] (рис. 3). Значимое увеличение относительной численности *Prevotella*,

связанной с развитием хронического воспаления, может способствовать дальнейшему снижению внешнесекреторной функции поджелудочной железы, а потеря «филогенетического разнообразия», в свою очередь, может снизить сопротивляемость организма к желудочно-кишечным инфекциям [12]. Кроме того, экзокринная недостаточность поджелудочной железы при хроническом панкреатите может влиять на состав и уровень микробных метаболитов в крови, напрямую способствуя развитию метаболических изменений в организме [8, 13].

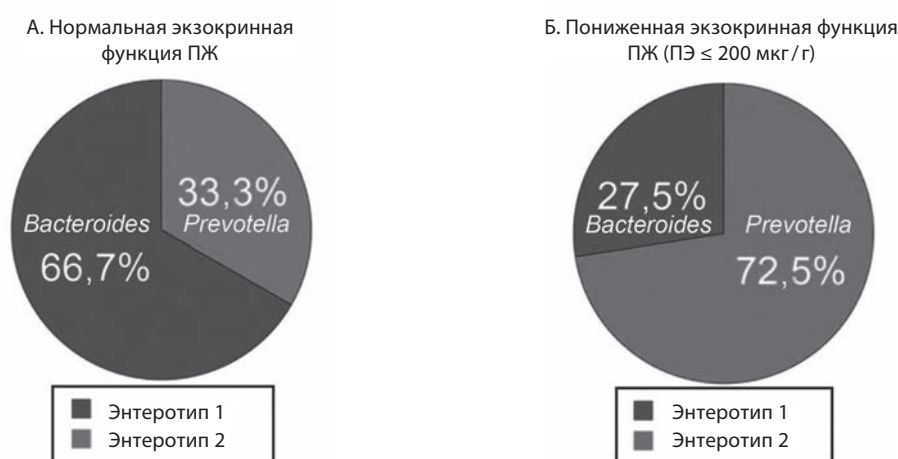


Рисунок 3. Переключение структуры микробиоты толстой кишки с энтеротипа 1 (преобладание *Bacteroides*) на энтеротип 2 (преобладание *Prevotella*) при снижении экзокринной функции поджелудочной железы (ПЭ ≤ 200 мкг/г стула); ПЖ – поджелудочная железа, ПЭ – панкреатическая эластаза [12] (в модификации).

Еще одним фактором, оказывающим существенное влияние на микробиоту и формирование иммунной системы кишечника, является продукция поджелудочной железой антимикробных пептидов (АМП), ограничивающих рост патогенных микроорганизмов [14]. Уменьшение синтеза и секреции АМП ацинарными клетками поджелудочной железы при хроническом панкреатите может способствовать развитию СИБР и дисбиоза толстой кишки, приводя к развитию воспаления в слизистой оболочке кишечника, нарушению целостности кишечного барьера, бактериальной транслокации и системной инфекции [14]. Транслокация провоспалительных бактерий и токсинов в поджелудочную железу приводит к активации макрофагов М2 и повреждению/апоптозу ацинарных клеток за счет высвобождения провоспалительных цитокинов TNF α , IL-6 и IL-1 β из макрофагов, инициируя

продукцию IL-33, IL-13 и TGF- β 1 и усугубляя атрофию ацинарных клеток и воспалительные изменения в поджелудочной железе [15].

Сопутствующие изменения энтерогепатической циркуляции желчных кислот при хроническом панкреатите, также способствуют развитию СИБР и дисбиоза толстой кишки, которые, в свою очередь, могут нарушить биотрансформацию желчных кислот микробиотой кишечника, усугубляя течение заболевания [16].

Таким образом, вне зависимости от характера и направленности причинно-следственной связи между хроническим панкреатитом и дисбиозом толстой кишки последний может значимо влиять на течение заболевания, приводя к развитию СИБР, метаболических расстройств и других осложнений, включая инфекционные, что, по нашему мнению, требует обязательной коррекции.

Возможности коррекции дисбиоза кишечника у пациентов с хроническим панкреатитом

Модуляция дисбиотической микробиоты кишечника у пациентов с хроническим панкреатитом может осуществляться путем применения пробиотиков, препаратов бактериальных метаболитов, пребиотиков, ферментов поджелудочной железы и, по мнению некоторых авторов, трансплантации фекальной микробиоты [15, 17]. На сегодняшний

день возможности микробиом-модулирующей терапии при хроническом панкреатите ограничены, что связано, прежде всего, с крайне малым числом рандомизированных клинических исследований (РКИ). Тем не менее, результаты некоторых из них дают основание считать коррекцию дисбиоза толстой кишки перспективной терапевтической

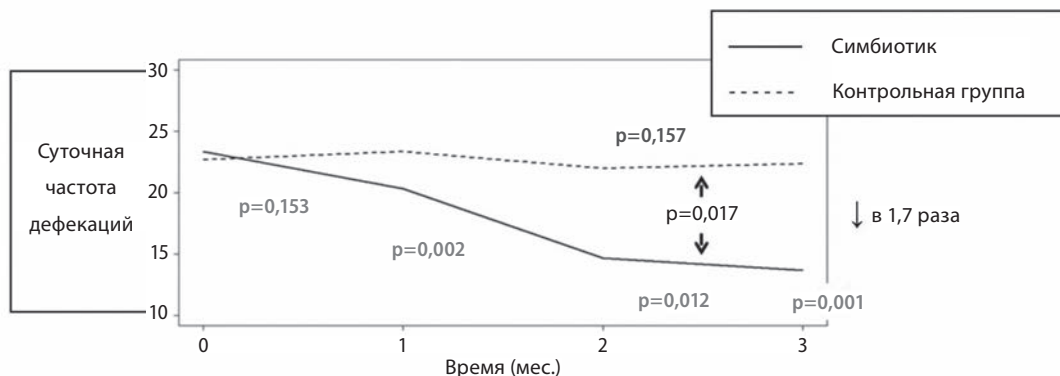
и профилактической стратегией у пациентов с хроническим панкреатитом [18, 19].

Так, двойное слепое проспективное контролируемое РКИ показало, что применение симбиотика на основе пробиотических штаммов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* (по 10^9 – 10^8 КОЕ на каждый штамм) в комбинации с фруктоолигосахаридами (ФОС) (6 г), ферментируемыми бактериями толстой кишки, а не ферментами поджелудочной железы, у пациентов с хроническим панкреатитом увеличивало сывороточные концентрации гемоглобина,

количество эритроцитов, гематокрит, общее количество лимфоцитов, уровни магния и альбумина, снижало уровень общего холестерина и значимо уменьшало частоту дефекаций (в среднем в 1,7 раза), способствуя лучшему клиническому исходу (рис. 4) [18]. На основании результатов РКИ авторы сделали вывод о том, что пробиотики в комбинации с ФОС могут быть эффективным вариантом дополнительной терапии при хроническом панкреатите ввиду их терапевтической эффективности, безопасности и относительно низкой стоимости.

Рисунок 4.

Значимое сокращение частоты дефекаций у пациентов с хроническим панкреатитом, получающих симбиотик на основе пробиотических штаммов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* (по 10^9 – 10^8 КОЕ на каждый штамм) в комбинации с фруктоолигосахаридами (6 г); контрольная группа получала мальтодекстрин (5,76 г) с мальтозой (0,18 г) и глюкозой (0,06 г) [18] (в модификации).



Простое слепое проспективное плацебо-контролируемое РКИ у пациентов с хроническим кальцифицирующим панкреатитом, подвергнутых операции Фрея (Frey's procedure), продемонстрировало эффективность периоперационного применения симбиотика (начало приема: за 5 дней до операции, окончание: через 10 дней после операции). Симбиотик, содержащий пробиотические штаммы *Streptococcus faecalis*, *Clostridium butyricum*, *Bacillus mesentericus* и *Lactobacillus sporogenes* в комбинации с ФОС, значимо снижал частоту послеоперационных инфекционных осложнений (более чем в 3 раза), продолжительность антибактериальной терапии и длительность пребывания в стационаре [19].

По нашему мнению, с учетом важности коррекции дисбиоза кишечника у больных хроническим панкреатитом, допустимо эмпирическое применение пробиотиков на основе молочнокислых бактерий (*Lactobacillus*, *Pediococcus*) и/или *Bifidobacterium* при условии доказанной безопасности и эффективности используемых в них штаммов, продемонстрированных в плацебо-контролируемых РКИ при других заболеваниях, сопровождающихся нарушением кишечного барьера и увеличением частоты опорожнения кишечника, таких, например, как СРК с диареей или ВЗК. В качестве конкретного примера можно привести пробиотик, содержащий три штамма молочнокислых бактерий – *Lactobacillus plantarum* СЕСТ7484, *Lactobacillus plantarum* СЕСТ7485 и *Pediococcus acidilactici* СЕСТ7483, показавший высокую эффективность и безопасность у пациентов с СРК и диареей в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ [20] и включенный в клинические рекомендации Российского научного медицинского общества гастроэнтерологов (РНМОТ) и Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) «Функциональные заболевания органов

пищеварения. Синдромы перекреста» [21]. Высокая клиническая эффективность данного пробиотика объясняется уникальными эффектами его штаммов: *Pediococcus acidilactici* СЕСТ7483 уменьшает повышенную кишечную проницаемость путем синтеза полифосфатных гранул, модулирующих активность белка теплового шока HSP27 (HSPB1) и митоген-активируемой протеинкиназы р38 (р38 MAPK), контролирующей клеточные ответы на цитокины и стресс; *Lactobacillus plantarum* СЕСТ7484 и *Lactobacillus plantarum* СЕСТ7485 снижают иммунную активацию, продуцируя ацетилхолин, подавляющий активность и гиперплазию тучных клеток и макрофагов; все штаммы пробиотика синтезируют КЖК, подавляют продукцию провоспалительного цитокина IFN-γ в эпителии кишечника и ингибируют рост патогенов и патобионтов, таких как энтеропатогенная *Escherichia coli*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, патогенные штаммы *Clostridium*. Выявленные механизмы действия способствуют устранению микроскопического воспаления слизистой оболочки кишечника и уменьшению висцеральной гиперчувствительности, благодаря подавлению роста патогенных энтеробактерий, способных повышать чувствительность кишечника к эндотоксину (липополисахариду) и сероводороду [22, 23]. Интересно, что недавно было продемонстрировано, что пероральный прием полифосфатных гранул пробиотического происхождения, аналогичных продуцируемому *Pediococcus acidilactici* СЕСТ7483, улучшает барьерную функцию кишечника и может предотвратить развитие панкреатита [24].

Учитывая выраженное уменьшение численности продуцентов бутирата, применение препаратов масляной кислоты, а в недалеком будущем и пробиотиков на основе БПБ [25, 26], может стать

еще одной перспективной терапевтической опцией у пациентов с хроническим панкреатитом. Стоит отметить, что исследования на животных уже продемонстрировали профилактические и терапевтические возможности бутирата при экспериментальном панкреатите [27, 28, 29]. С учетом реального клинического опыта врачей разных специальностей и доказанной безопасности возможно эмпирическое применение масляной кислоты у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью, например, бутирата кальция в комбинации с пребиотиком инулином [30].

Применение пребиотиков также может быть эффективным инструментом коррекции дисбиоза толстой кишки при хроническом панкреатите. В экспериментальном исследовании полисахарид базидиомицета *Inonotus obliquus* (трутовик скошенный, чага), обладающий антиоксидантной и противовоспалительной активностью, был способен регулировать состав и разнообразие микробиоты кишечника при хроническом панкреатите у мышей в направлении здорового профиля [31]. Фруктаны инулинового типа восстанавливали дисфункцию кишечного барьера при экспериментальном панкреатите за счет активации плотных контактов, антимикробных пептидов и улучшения гистологии толстой кишки, дополнительно оказывая модулирующие эффекты на иммунную систему поджелудочной железы и кишечника [32]. В клиническом исследовании у больных хроническим панкреатитом применение пребиотического комплекса, включающего экстрадированные пищевые волокна, биомассу продуктов жизнедеятельности и цитоскелеты инактивированной дрожжевой культуры *Saccharomyces cerevisiae* (по 6 г три раза в день в течение 3 недель), привело к более выраженному уменьшению размеров

головки и отечности поджелудочной железы, значимому снижению уровней С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β), уменьшению концентрации патогенных и условно патогенных микроорганизмов и увеличению содержания представителей облигатной микрофлоры, в том числе *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [33]. Что касается диетических вмешательств, то использование пищевых волокон в питании пациентов с хроническим панкреатитом необходимо тщательно контролировать, поскольку волокна могут снижать действие ферментов поджелудочной железы [34].

Заместительная ферментная терапия, рекомендуемая и широко используемая при хроническом панкреатите с экзокринной недостаточностью [35], также может оказывать модулирующее действие на микробиоту толстой кишки. В экспериментальных исследованиях на животных (свиньи, мыши) было показано, что добавление пищеварительных ферментов поджелудочной железы благоприятным образом изменяет состав кишечной микробиоты, повышая α -разнообразие, способствуя росту полезных/пробиотических видов (*Akkermansia muciniphila*, *Lactobacillus reuteri*) и подавляя рост колитогенных/провоспалительных микроорганизмов (*Bilophila*, *Desulfovibrio*, *Prevotella*) и патогенов/патобионтов, относящихся к классу γ -Proteobacteria (*Escherichia/Shigella*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*) [36, 37].

Принимая во внимание важность учета нарушений микробиоценоза кишечника при хроническом панкреатите, авторы надеются, что различные методы коррекции дисбиоза толстой кишки станут полноправной терапевтической опцией у таких пациентов при условии подтверждения их эффективности и безопасности в рандомизированных клинических исследованиях.

Литература | References

- Signoretto M, Roggiolani R, Stornello C, Delle Fave G, Capurso G. Gut microbiota and pancreatic diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017 Dec;63(4):399–410. doi: 10.23736/S1121-421X.17.02387-X.
- Ardatskaya M.D. Bacterial overgrowth syndrome and violation of the processes of digestion and absorption. *Polyclinic*. 2009;(2):38–40. (in Russ.)
Ардатская М. Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания. Поликлиника. 2009;(2):38–40.
- Belousova E. A. Bacterial overgrowth syndrome in chronic pancreatitis. *Russian Medical Journal*. 2009;(5):317–321. (in Russ.)
Белоусова Е. А. Синдром избыточного бактериального роста при хроническом панкреатите. РМЖ. 2009;(5):317–321.
- Lee AA, Baker JR, Wamsteker EJ, Saad R, DiMaggio MJ. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Is Common in Chronic Pancreatitis and Associates With Diabetes, Chronic Pancreatitis Severity, Low Zinc Levels, and Opiate Use. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jul;114(7):1163–1171. doi: 10.14309/ajg.0000000000000200.
- Ardatskaya M.D., Maslovsky L. V., Zverkov I. V. Correction of violations of the intestinal microbiota in chronic pancreatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(11):52–59. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-195-11-52-59.
Ардатская М. Д., Масловский Л. В., Зверков И. В. Коррекция нарушений микробиоты кишечника при хроническом панкреатите Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;(11):52–59. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-195-11-52-59.
- Jandhyala SM, Madhulika A, Deepika G, Rao GV, Reddy DN, Subramanyam C, Sasikala M, Talukdar R. 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.
- Hu Y, Teng C, Yu S, Wang X, Liang J, Bai X, Dong L, Song T, Yu M, Qu J. *Inonotus obliquus* polysaccharide regulates gut microbiota of chronic pancreatitis in mice. *AMB Express*. 2017 Dec;7(1):39. doi: 10.1186/s13568-017-0341-1.
- Frost F, Weiss FU, Sandler M, et al. The Gut Microbiome in Patients With Chronic Pancreatitis Is Characterized by Significant Dysbiosis and Overgrowth by Opportunistic Pathogens. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020 Sep;11(9):e00232. doi: 10.14309/ctg.0000000000000232.

9. Zhou CH, Meng YT, Xu JJ, et al. Altered diversity and composition of gut microbiota in Chinese patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2020 Jan;20(1):16–24. doi: 10.1016/j.pan.2019.11.013.
10. Brubaker L, Luu S, Hoffman K, Wood A, Navarro Cagigas M, Yao Q, Petrosino J, Fisher W, Van Buren G. Microbiome changes associated with acute and chronic pancreatitis: A systematic review. *Pancreatology*. 2021 Jan;21(1):1–14. doi: 10.1016/j.pan.2020.12.013.
11. Wang W, Xiao Y, Wang X, Zhou Y, Wang T, Xv C, Shen BY. Disordered Gut Microbiota in Children Who Have Chronic Pancreatitis and Different Functional Gene Mutations. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020 Mar;11(3):e00150. doi: 10.14309/ctg.0000000000000150.
12. Frost F, Kacprowski T, Rühlemann M, 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.
13. Pietzner M, Budde K, Rühlemann M, Völzke H, Homuth G, Weiss FU, Lerch MM, Frost F. Exocrine Pancreatic Function Modulates Plasma Metabolites Through Changes in Gut Microbiota Composition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Apr 23;106(5):e2290–e2298. doi: 10.1210/clinem/dgaa961.
14. Ahuja M, Schwartz DM, Tandon M, Son A, et al. Orail-Mediated Antimicrobial Secretion from Pancreatic Acini Shapes the Gut Microbiome and Regulates Gut Innate Immunity. *Cell Metab*. 2017 Mar 7;25(3):635–646. doi: 10.1016/j.cmet.2017.02.007.
15. Pan LL, Li BB, Pan XH, Sun J. Gut microbiota in pancreatic diseases: possible new therapeutic strategies. *Acta Pharmacol Sin*. 2021 Jul;42(7):1027–1039. doi: 10.1038/s41401-020-00532-0.
16. Humbert L, Rainteau D, Tuvignon N, Wolf C, Seksik P, Laugier R, Carrière F. Postprandial bile acid levels in intestine and plasma reveal altered biliary circulation in chronic pancreatitis patients. *J Lipid Res*. 2018 Nov;59(11):2202–2213. doi: 10.1194/jlr.M084830.
17. Thomas RM, Jobin C. Microbiota in pancreatic health and disease: the next frontier in microbiome research. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;17(1):53–64. doi: 10.1038/s41575-019-0242-7.
18. Dos Santos PQ, Guedes JC, de Jesus RP, Santos RRD, Fiaconne RL. Effects of using symbiotics in the clinical nutritional evolution of patients with chronic pancreatitis: Study prospective, randomized, controlled, double blind. *Clin Nutr ESPEN*. 2017 Apr;18:9–15. doi: 10.1016/j.clnesp.2017.01.005.
19. Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K, et al. Synbiotics in Surgery for Chronic Pancreatitis: Are They Truly Effective? A Single-blind Prospective Randomized Control Trial. *Ann Surg*. 2015 Jul;262(1):31–7. doi: 10.1097/SLA.0000000000001077.
20. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, Alvarez B, Abreu L, Espadaler J, Serra J. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 14;20(26):8709–8716. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8709.
21. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Volel B. A., Korochanskaya N. V., Lyalyukova E. A., Mokshina M. V., Mekhtiev S. N., Mekhtieva O. A., Metsaeva Z. V., Petelin D. S., Simanenkova V. I., Sitkin S. I., Cheremushkin S. V., Chernogorova M. V., Khavkin A. I.; Russian Scientific Medical Society of Therapists; Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. Functional diseases of the digestive system. Crossover syndromes. Clinical guidelines. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(8):5–117. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117.
22. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Волель Б. А., и соавт. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов и Научного Общества Гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(8):5–117. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117.
23. Lorén V, Manyé J, Fuentes MC, Cabré E, Ojanguen I, Espadaler J. Comparative Effect of the I3.1 Probiotic Formula in Two Animal Models of Colitis. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2017 Mar;9(1):71–80. doi: 10.1007/s12602-016-9239-5.
24. Perez M, Astó E, Huedo P, Alcántara C, Buj D, Espadaler J. Derived Postbiotics of a Multi-strain Probiotic Formula Clinically Validated for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *FASEB J*. 2020;34(S1):1–1. doi:10.1096/fasebj.2020.34.s1.05062.
25. Minaga K, Watanabe T, Kudo M. Probiotic-Derived Polyphosphate Prevents Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2021 Nov;66(11):3665–3667. doi: 10.1007/s10620-020-06809-y.
26. Sitkin S, Vakhitov T, Pokrotnieks J. How to Increase the Butyrate-Producing Capacity of the Gut Microbiome: Do IBD Patients Really Need Butyrate Replacement and Butyrogenic Therapy? *J Crohns Colitis*. 2018 Jun 28;12(7):881–882. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy033.
27. Lopez-Siles M, Duncan SH, Garcia-Gil LJ, Martinez-Medina M. Faecalibacterium prausnitzii: from microbiology to diagnostics and prognostics. *ISME J*. 2017 Apr;11(4):841–852. doi: 10.1038/ismej.2016.176.
28. Kanika G, Khan S, Jena G. Sodium Butyrate Ameliorates L-Arginine-Induced Pancreatitis and Associated Fibrosis in Wistar Rat: Role of Inflammation and Nitrosative Stress. *J Biochem Mol Toxicol*. 2015 Aug;29(8):349–59. doi: 10.1002/jbt.21698.
29. Pan X, Fang X, Wang F, Li H, Niu W, Liang W, Wu C, Li J, Tu X, Pan LL, Sun J. Butyrate ameliorates caerulein-induced acute pancreatitis and associated intestinal injury by tissue-specific mechanisms. *Br J Pharmacol*. 2019 Dec;176(23):4446–4461. doi: 10.1111/bph.14806.
30. van den Berg FF, van Dalen D, Hyoju SK, van Santvoort HC, Besselink MG, Wiersinga WJ, Zaborina O, Boermeester MA, Alverdy J. Western-type diet influences mortality from necrotising pancreatitis and demonstrates a central role for butyrate. *Gut*. 2021 May;70(5):915–927. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320430.
31. Ardatkaya M. D. Clinical experience of using the butyric acid preparation 'Zakofalk' by physicians of various specialties. *Moscow. 4TE Art*; 2011. 88 p. (In Russ.)
Ардатская М. Д. Клинический опыт применения препарата масляной кислоты 'Закофальк' врачами разных специальностей. М.: 4TE Art; 2011. 88 с.
32. Hu Y, Teng C, Yu S, Wang X, Liang J, Bai X, Dong L, Song T, Yu M, Qu J. *Inonotus obliquus* polysaccharide regulates gut microbiota of chronic pancreatitis in mice. *AMB Express*. 2017 Dec;7(1):39. doi: 10.1186/s13568-017-0341-1.
33. He Y, Wu C, Li J, Li H, Sun Z, Zhang H, de Vos P, Pan LL, Sun J. Inulin-Type Fructans Modulates Pancreatic-Gut Innate Immune Responses and Gut Barrier Integrity during Experimental Acute Pancreatitis in a Chain Length-Dependent Manner. *Front Immunol*. 2017 Sep 26;8:1209. doi: 10.3389/fimmu.2017.01209.

33. Grinevich V.B., Sas E. I., Denisov N. L., Efimov O. I. Chronic pancreatitis: Microbe-intestinal tissue complex and systemic inflammatory response. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2011;(7):13–17. (In Russ.)
Гриневич В. Б., Сас Е. И., Денисов Н. Л., Ефимов О. И. Хронический панкреатит: микробно-тканевой комплекс кишечника и системная воспалительная реакция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;(7):13–17.
34. Ribichini E, Stigliano S, Rossi S, Zaccari P, Sacchi MC, Bruno G, Badiali D, Severi C. Role of Fibre in Nutritional Management of Pancreatic Diseases. *Nutrients*. 2019 Sep 14;11(9):2219. doi: 10.3390/nu11092219.
35. Ivashkin V.T., Mayev I. V., Okhlobystin A. V., et al. Diagnostics and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(2):72–100. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-72-100.
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Охлобыстин А. В., Алексеенко С. А., Белобородова Е. В., Кучерявый Ю. А., Лапина Т. Л., Трухманов А. С., Хлынов И. Б., Чикунова М. В., Шептулин А. А., Шифрин О. С. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(2):72–100. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-72-100.
36. Ritz S, Hahn D, Wami HT, Tegelkamp K, Dobrindt U, Schneckeburger J. Gut microbiome as a response marker for pancreatic enzyme replacement therapy in a porcine model of exocrine pancreas insufficiency. *Microb Cell Fact*. 2020 Dec 3;19(1):221. doi: 10.1186/s12934-020-01482-2.
37. Nishiyama H, Nagai T, Kudo M, Okazaki Y, Azuma Y, Watanabe T, Goto S, Ogata H, Sakurai T. Supplementation of pancreatic digestive enzymes alters the composition of intestinal microbiota in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Jan 1;495(1):273–279. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.10.130.