

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

<sup>2</sup> Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова

<sup>3</sup> Ильинская больница

<sup>4</sup> Тверской государственный медицинский университет

# Синдром избыточного бактериального роста и экзокринная недостаточность поджелудочной железы при хроническом панкреатите

А.И. Левченко<sup>1</sup>, Ю.В. Осипенко<sup>2</sup>, Ю.А. Кучерявый, к.м.н.<sup>1, 3</sup>,  
Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>1, 2, 4</sup>

Адрес для переписки: Анна Игоревна Левченко, alevchenko914@gmail.com

Для цитирования: Левченко А.И., Осипенко Ю.В., Кучерявый Ю.А., Бордин Д.С. Синдром избыточного бактериального роста и экзокринная недостаточность поджелудочной железы при хроническом панкреатите // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 30. С. 56–64.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-30-56-64

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) характеризуется клиническими проявлениями, сходными с таковыми экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ЭНПЖ) при хроническом панкреатите (ХП). Это осложняет дифференциальную диагностику, особенно когда СИБР и ХП сочетаются с ЭНПЖ. СИБР может способствовать развитию мальабсорбции и нарушению пищеварения. В результате возникают диарея, стеаторея, дефицит жирорастворимых витаминов, отмечаются также вздутие живота и снижение массы тела. Дефицит панкреатических ферментов, злоупотребление алкоголем, прием наркотических анальгетиков для купирования абдоминальной боли, ингибиторов протонной помпы, вызывающих лекарственную гипохлоргидрию, рассматриваются как предикторы ослабления гастродуоденального антибактериального барьера, а следовательно, потенциальные факторы риска развития СИБР при ХП, особенно осложненном ЭНПЖ. Ввиду отсутствия стандартных протоколов и унифицированных методов диагностики нет полной информации о распространенности СИБР при ХП, а имеющиеся данные противоречивы и неоднородны. Тем не менее верификация СИБР при ХП и способы его коррекции требуют дальнейших исследований. Стандартизация методов исследования и интерпретации результатов позволит проводить более специфическое и целенаправленное лечение.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, ингибиторы протонной помпы, синдром избыточного бактериального роста, рифаксимин-а

## Общие сведения об экзокринной недостаточности поджелудочной железы

Первичная экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ), будучи следствием потери значительной части паренхимы ПЖ, представляет собой закономерное осложнение длительно существующего хронического панкреатита (ХП). Дефицит поступления липазы в двенадцатиперстную кишку менее 10% от физиологической секреции ПЖ можно условно рассматривать как грань высокого риска панкреатогенной мальабсорбции, что признается патологическим даже

в отсутствие ярко выраженной клинической картины из-за высокого риска мальнутриции [1–3]. Ориентир на клиническую картину мальабсорбции и стеаторею у больных ХП уже давно не считается обоснованным, поскольку такие признаки отмечаются только в отсутствие ограничения жира

в отсутствие ярко выраженной клинической картины из-за высокого риска мальнутриции [1–3]. Ориентир на клиническую картину мальабсорбции и стеаторею у больных ХП уже давно не считается обоснованным, поскольку такие признаки отмечаются только в отсутствие ограничения жира

в рационе [4]. Игнорирование рекомендации о диагностировании ЭНПЖ у всех пациентов с ХП [5] и объективные сложности выявления начальной ЭНПЖ определяют невысокую вероятность своевременного назначения заместительной ферментной терапии (ЗФТ). Последствия нелеченой или недостаточно компенсированной ЭНПЖ очевидны: саркопения, дефицит ретинол-связывающего белка, преальбумина, трансферрина, жирорастворимых витаминов и микроэлементов, остеопороз-ассоциированные переломы и др. [5–12]. Адекватная ЗФТ, своевременно назначенная пациентам с мальнутрицией на фоне ХП, позволяет нормализовать нутритивный статус. Это доказывает причинно-следственную связь мальдигестии и мальнутриции [3, 5, 11].

Подходы к лечению пациентов с ЭНПЖ вследствие ХП регламентированы консенсусными документами [6–15]. Показаниями к назначению ЗФТ являются один или более из следующих признаков: тяжелая симптоматическая ЭНПЖ, показатель количества фекального жира > 15 г, фекальная эластаза < 200 мкг/г, аномальные показатели нутритивного статуса. На фоне применения адекватной дозы экзогенных панкреатических ферментов пациенты должны придерживаться диеты с нормальным содержанием жира. Индивидуальный подход к выбору дозы ЗФТ – ключ к успеху лечения ЭНПЖ.

В соответствии с итальянскими [13], австралийскими [14] и американскими [15] клиническими руководствами, рекомендуемое минимальное количество экзогенной липазы составляет не менее 40 000 ЕД липазы на основной прием пищи с неизменным условием приема ферментов во время еды. Предпочтительно использовать микрогранулированные препараты панкреатина с энтеросолюбильным покрытием, что исключает необходимость применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) и улучшает гастродуоденальный транзит вместе с химусом [10].

### Механизмы поддержания гомеостаза экологии тонкой кишки

Механизм	Обоснование
Соляная кислота желудка	Большинство попавших в пищу бактерий не могут выжить в кислом содержимом желудка
Панкреатические ферменты	Пищеварительные ферменты проксимального отдела тонкой кишки оказывают агрессивное действие на микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности. Эффективное переваривание питательных веществ оставляет меньше субстратов для утилизации бактериями
Желчные кислоты	Желчные кислоты действуют как детергенты на поверхности бактериальных мембран
Перистальтика тонкой кишки	Мигрирующий моторный комплекс в составе комплекса неспецифической антимикробной защиты способствует ускорению продвижения содержимого в дистальном направлении в межпищеварительный период
Иммунная система	Иммунитет слизистых оболочек играет важную роль в поддержании стабильной внутрипросветной микрофлоры

Как правило, клиническая оценка эффективности ЗФТ основана на регрессе стеатореи, диареи и увеличении массы тела, а также нормализации/улучшении параметров нутритивного статуса. У пациентов с рефрактерностью к стартовому режиму ЗФТ необходима эскалация дозы панкреатина до 75 000–90 000 ЕД липазы на основной прием пищи. Если и в этом случае ответ на лечение отсутствует, к терапевтической схеме добавляют ИПП два раза в день, исключают воздействие вторичных механизмов ЭНПЖ, прежде всего синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) как наиболее частой причины фиаско инициальной и оптимизированной ЗФТ [1, 6–9, 10, 12–14].

### Современное представление о СИБР

Тонкая кишка является суровой средой для микробных сообществ вследствие высокой концентрации панкреатических ферментов, желчи и реактивности иммунной системы кишечника (таблица) [16]. Поэтому у большинства здоровых людей бактериальная плотность в тонкой кишке минимальна, но вместе с тем более динамична, поскольку необходимо быстро реагировать на меняющиеся условия среды [17].

СИБР наиболее полно может быть определен как клинический синдром гастроинтестинальных симптомов, вызванный повышенной бактериальной нагрузкой в тонкой кишке, возникшей в следст-

вие обсеменения ее проксимальных отделов условно патогенной микрофлорой верхних отделов пищеварительного тракта и/или ретроградной транслокации микроорганизмов из толстой кишки. Обсеменение более  $10^3$ – $10^5$  КОЕ/мл методом посева аспирата дистальных отделов двенадцатиперстной или тонкой кишки у большинства пациентов является причиной возникновения спектра неспецифических симптомов: метеоризма и флатуленции, урчания, дискомфорта, висцеральной боли, диареи и даже стеатореи, при длительном течении – непреднамеренного снижения массы тела и дефицита жирорастворимых витаминов [18–20], что напоминает проявления мальдигестии и мальабсорбции при ЭНПЖ.

Консенсуса в отношении диагностических критериев СИБР до сих пор достигнуть не удалось. По мнению большинства авторов, при выявлении >  $10^5$  КОЕ/мл в посевах аспирата из двенадцатиперстной и/или тонкой кишки может быть достоверно установлен избыточный бактериальный рост. Однако, согласно недавнему североамериканскому консенсусу (сопоставление большого объема данных литературы), именно  $10^3$  КОЕ/мл в аспирате двенадцатиперстной и тощей кишки является диагностическим порогом верификации СИБР.

Следует отметить, что количество бактериальных колоний при СИБР зависит от роста только культивируемых микроорганизмов. К тому

же до настоящего времени получение аспирата из тонкой кишки для верификации СИБР в рутинной практике не используется ввиду трудоемкости, инвазивности, высокой стоимости метода и представляет ценность лишь для клинических исследований [15, 17, 18, 21–23].

### Диагностика СИБР

Неспецифичность клинических проявлений СИБР позволяет лишь предполагать его наличие, поскольку симптомы часто маскируются проявлениями основного заболевания. Так, при ведении пациента с ХП у практикующего врача возникают объективные сложности интерпретации клинических данных, когда диарея, стеаторея, снижение массы тела, вздутие живота и висцеральные абдоминальные боли могут быть следствием ЭНПЖ, неадекватно подобранного режима ЗФТ, СИБР или комбинации этих факторов [18, 24]. Необходимо отметить, что СИБР не всегда имеет яркие клинические проявления, тогда как патологические результаты водородного дыхательного теста регистрируются достаточно часто [19, 23].

Лучшим диагностическим методом верификации СИБР признан посев аспирата тонкокишечного содержимого. Он позволяет определить степень тяжести, выявить виды доминирующих бактерий и определить их чувствительность к антибиотикам. Однако проведение исследований резко ограничено в силу множества причин. В частности, соотношение «польза – риск» незначительно по сравнению с трудовыми, экономическими затратами и инвазивностью процедуры. Исследование требует скрупулезного соблюдения алгоритма забора материала, особенно асептики, и его дальнейшего посева на среды. Оснащенность бактериологической службы должна обеспечить проведение культивирования не только аэробов, но и анаэробов, поскольку количество бактериальных колоний зависит лишь от роста культивируемых бактерий.

Крайне важна высокая квалификация врача-эндоскописта и сотрудников бактериологической лаборатории. Необходимо также учитывать, что при изучении тонкокишечного аспирата можно получить информацию исключительно о составе просветной микрофлоры, но не пристеночной. Кроме того, бактериальная контаминация может иметь место дистальнее доступной зоны забора аспирата. В совокупности метод является дорогостоящим, требующим консолидированных коллективных усилий, и ассоциируется с длительным периодом ожидания и вероятностью получения ложноотрицательных результатов.

Таким образом, интестинскопия с забором аспирата должна применяться только по строгим назначениям с индивидуальным подходом в специализированных диагностических и научно-исследовательских центрах [16, 19, 23–25].

Альтернативный путь диагностики СИБР – применение дыхательных тестов с определением водорода/метана в выдыхаемом воздухе после приема внутрь фиксированного углеводного субстрата, чаще лактулозы. Несмотря на популярность, метод дает косвенное представление о наличии избыточного тонкокишечного бактериального роста. Дыхательные тесты основаны на способности кишечных бактерий ферментировать не метаболизируемые эндогенными ферментными системами вещества с последующей фиксацией их метаболитов (водород/метан) в выдыхаемом воздухе. В норме метаболизм лактулозы осуществляется толстокишечной микрофлорой, поэтому раннее появление ее метаболитов в выдыхаемом воздухе (раньше времени достижения химусом толстой кишки) свидетельствует об избыточном тонкокишечном бактериальном росте. Чувствительность и специфичность дыхательных тестов с использованием лактулозы и глюкозы неоднородны по данным разных исследователей [18, 19, 26–28]. Так, R. Khoshini и соавт. установили, что чувствительность дыхательного теста с лактулозой

при диагностике СИБР варьируется в пределах 31–68%, специфичность – 44–100%. В то же время чувствительность использования глюкозы достигает 20–93%, специфичность – 30–86% по сравнению с бактериальными культурами, полученными из посевов аспиратов тонкого кишечника [28].

Итак, несмотря на прорыв в технологиях и наличие высокой заинтересованности как зарубежных, так и отечественных ученых в проблеме СИБР, диагностические методы его верификации несовершенны, интерпретация результатов не стандартизирована, а использование только одного метода диагностики не всегда способно подтвердить наличие СИБР. Истинная распространенность СИБР как в популяции, так и при ХП, равно как и реальное значение в клинической практике, остаются неизвестными.

### Этиология и патогенез СИБР при ХП

Ключевой причиной развития СИБР у пациентов с ХП являются ЭНПЖ и ее последствия с мальабсорбцией питательных веществ. Среди потенциальных причин также рассматриваются перенесенные оперативные вмешательства, инвазивные диагностические мероприятия, употребление алкоголя, дефицит клетчатки в пищевом рационе, прием препаратов, влияющих на моторику кишечника, ИПП, анальгетиков и др. [22]. ЭНПЖ характеризуется снижением объемной продукции панкреатического секрета. В результате формируется несостоятельность дуоденального антибактериального барьера и возникают грубые нарушения в процессе пищеварения, в частности мальабсорбция жиров, служащих питательной средой для микроорганизмов [19]. Среди патогенетических факторов особый интерес представляет влияние приема ИПП как потенциального фактора риска развития СИБР при ХП. Данные литературы по этому вопросу в определенной степени неоднозначны и противоречивы, что связано с различными методиками, используемыми при диагностике СИБР. Сегодня

ни у кого не вызывает сомнений тот факт, что лекарственная гипохлоргидрия ослабляет физиологический антибактериальный барьер в желудке [19, 23, 29]. За последние пять лет опубликовано несколько метаанализов, в которых убедительно доказан риск СИБР на фоне приема ИПП [29, 30], что в условиях несовершенной ЗФТ и одновременного приема ИПП запускает механизм нарушения пищеварения на фоне прогрессирующего СИБР.

Действительно, в раннем метаанализе, обобщившем результаты 11 исследований (3134 пациента), показано, что у лиц, принимающих ИПП, риск развития СИБР значительно выше (отношение шансов (ОШ) 2,282; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,238–4,205), чем в популяции, не принимающей эти препараты [30]. Эти данные подтверждены в более поздней метааналитической работе, обобщившей данные 19 исследований с общим количеством участников свыше 7000: ОШ выявления СИБР у пациентов, принимавших ИПП, составило 1,71 (95% ДИ 1,20–2,43) [29]. При этом ИПП, в соответствии с международными соглашениями документами, рекомендуют к назначению в качестве вспомогательной терапии у пациентов с ЭНПЖ при рефрактерности к стандартным или удвоенным дозам панкреатина в ходе ЗФТ [5, 7–9, 15]. Однако в клинической практике часто пренебрегают индивидуальным подбором эффективной дозы панкреатина и/или назначают неэффективные таблетированные препараты панкреатина в сочетании с ИПП [4]. Это, с одной стороны, не позволяет судить об истинной эффективности ЗФТ, с другой – существенно повышает риск СИБР.

### **Частота СИБР при ХП: данные клинических исследований**

Недавний крупный систематический обзор и метаанализ девяти исследований Г. Саргузо и соавт. с участием 336 пациентов с ХП показал высокую распространенность СИБР [22]. Анализируя специфику этой работы, важно

отметить, что в метаанализ вошли только исследования с участием взрослых пациентов, когда диагноз ХП был убедительно доказан. Что касается верификации СИБР, относительная немногочисленность проведенных к настоящему моменту исследований предопределила включение в цитируемый метаанализ ряда исследований с варибельным подходом к диагностике. Так, в ряде работ применяли как водородные дыхательные тесты с глюкозой или лактулозой, так и методики посевов аспириата двенадцатиперстной кишки. Авторы отметили, что в исследованиях с использованием дыхательных тестов имели место большая неоднородность протоколов проводимых тестов, варибельность доз использованных различных субстратов, а также варьирование продолжительности исследования и интервалов забора проб для диагностики СИБР. Кроме того, ни в одном из исследований не использовали посев тонкокишечного аспириата. Распространенность СИБР в девяти исследованиях колебалась от 14 до 92% (в среднем – 36%) (95% ДИ 17–60). Шесть исследований с использованием дыхательного теста с глюкозой показали совокупную распространенность – 21,7% (95% ДИ 12,7–34,5). Анализ трех исследований с использованием в качестве субстрата лактулозы продемонстрировал более высокий показатель общей распространенности – 73,3% (95% ДИ 67,4–90,6). ОШ выявления СИБР при ХП оказалось значительно выше, чем в группе контроля (ОШ 4,1; 95% ДИ 1,6–10,4) [22].

В оригинальной работе К. Kumar и соавт. оценивали распространенность СИБР с использованием дыхательных тестов (субстрат – глюкоза) среди пациентов с идиопатическим и алкогольным ХП. Было обследовано 68 пациентов с ХП, в том числе 22 с алкогольным и 46 – с идиопатическим ХП. 74 здоровых участника исследования составили контрольную группу. СИБР был выявлен у трех (13,6%) пациентов с алкогольной этиологией и семи (15,2%) с иди-

опатическим ХП. У здоровых лиц зарегистрирован один случай бессимптомного СИБР (1,35%) (намного реже, чем при любой этиологической форме ХП). Вероятно, из-за небольшой анализируемой выборки авторам не удалось установить связь риска СИБР с возрастом, полом, индексом массы тела, наличием стеатореи, приемом ЗФТ и анальгетиков [31].

В небольшом исследовании Н.М. Chonchubhair и соавт. оценивали распространенность СИБР у пациентов с ХП и ЭНПЖ. В исследовании приняли участие 35 пациентов с ХП и 31 здоровый субъект. При помощи водородного дыхательного теста с глюкозой в качестве углеводного субстрата СИБР выявлен у 15% пациентов с ХП. В то же время среди здоровых лиц контрольной группы положительных результатов теста не получено. Интересно, что СИБР был наиболее характерен для пациентов с ЭНПЖ, принимавших ИПП в дополнение к ЗФТ, и у пациентов с алкогольной зависимостью [32].

Аналогичные результаты имели место в проведенном А. Therrien и соавт. проспективном исследовании типа «случай – контроль», включавшем 31 пациента с ХП различной этиологии (42% – алкогольной) и 40 здоровых лиц. В качестве метода диагностики СИБР использовался дыхательный тест с лактулозой. 52% пациентов получали ИПП, 51,6% – ЗФТ, 22,6% – наркотические анальгетики. СИБР выявлен у 38,7% пациентов с ХП и 2,5% здоровых лиц ( $p < 0,01$ ) [33]. Таким образом, оценка частоты СИБР при ХП весьма затруднительна и скорее всего зависит от применяемого теста. Более высокие показатели наблюдаются при использовании непрямого водородного дыхательного теста с лактулозой.

Во всех известных исследованиях СИБР у пациентов с ХП выявляли значительно чаще, чем у здоровых лиц. Однако ни в одном из приведенных выше исследований не получено данных, подтверждающих, что СИБР чаще встречается у пациентов, рефрактерных к лечению

ЗФТ и не реагирующих на высокие дозы ЗФТ, несмотря на положения ряда консенсусных документов. Вероятно, это объясняется типом исследования (преимущественно типа «случай – контроль») с низким уровнем надежности полученных результатов и малыми аналитическими выборками. Тем не менее результаты метаанализов показывают, что около трети пациентов с ХП имеют СИБР. Сказанное подтверждает обоснованность прицельного обследования пациентов с ХП и ЭНПЖ на наличие данного синдрома.

Таким образом, пациентов с ХП необходимо обследовать на наличие СИБР независимо от симптомов и ответа на ЗФТ во избежание неправомерного назначения препаратов, корректирующих микробиоту, в частности антибиотиков, в отсутствие избыточного бактериального роста, а также по сути бессмысленного увеличения дозы ферментных препаратов при его наличии [19].

### Лечение СИБР при ХП

Согласно данным недавнего метаанализа, устранение СИБР у больных ХП сопровождается клиническим улучшением [22].

Отсутствие до настоящего времени международных стандартизированных алгоритмов лечения СИБР объясняется рядом причин. Во-первых, широкодоступные методы диагностики СИБР, достоверные и объективные биомаркеры наличия синдрома отсутствуют. Во-вторых, вторичность СИБР по отношению к ЭНПЖ затрудняет дифференциальную диагностику. Клиницисты вынуждены оценивать наличие синдрома, основываясь исключительно на клинической симптоматике. Режимы терапии подбираются эмпирически, исходя из данных разрозненных клинических исследований, чаще простых сравнительных и когортных. Практикующие врачи вынуждены разрабатывать эмпирические нестандартизированные алгоритмы лечения пациентов с СИБР [17, 34]. Как при любой патологии желудочно-кишечного тракта, терапевтические мероприятия

должны быть прежде всего направлены на лечение основного заболевания с последующей поддерживающей терапией и коррекцией диеты. В большинстве случаев правильно назначенное лечение препятствует дисбиозу. При наличии достоверных признаков СИБР показана эрадикация условно патогенной флоры с целью восстановления зубиоза [18]. При ХП, осложненном ЭНПЖ, назначают ЗФТ, призванную уменьшить выраженность симптомов мальабсорбции и соответственно привести к регрессу риска СИБР. Предпочтение отдается препаратам панкреатина в форме минимикросфер с энтеросолюбильной оболочкой, предотвращающим инактивацию липазы под действием соляной кислоты желудка [12]. Дозы препаратов панкреатина для ЗФТ определены в рекомендациях австралийского панкреатического клуба [14], итальянском консенсусном руководстве [7] и американских клинических рекомендациях [15]. Так, минимальная эффективная доза экзогенных ферментов должна составлять 40 000–50 000 ЕД липазы на основной прием пищи. В соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации, начальная рекомендуемая доза – 25 000–40 000 ЕД липазы на основной прием пищи и 10 000–25 000 – на промежуточный [7]. Отсутствие положительного эффекта, определяемого резистентностью к терапии, и регресса клинической симптоматики – показания к эскалации дозы, при необходимости до 90 000 ЕД липазы [6, 7, 9, 12, 15]. Нередко в клинической практике пренебрегают персонифицированным подбором ЗФТ, а стойкие симптомы ЭНПЖ (стеаторея, диарея, метеоризм, вздутие, дискомфорт в животе) вынуждают клиницистов назначать антибиотикотерапию эмпирическим путем, по сути основанную лишь на клинической симптоматике, без верификации бактериальных штаммов и определения чувствительности к антибиотикам из-за

отсутствия доступных методов диагностики. Последнее руководство Американского колледжа гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology) основано по большей части на условных рекомендациях и низком уровне доказательности. В арсенале практикующих врачей остается небольшой набор антибиотиков, что является краеугольным камнем в терапии СИБР [17].

Поскольку последствия широкого применения антибиотиков носят характер стихийного бедствия (в частности, рост резистентной бактериальной флоры и увеличение частоты регистрации побочных реакций), необходим осторожный подход к назначению антимикробных средств, особенно у больных ХП с внешне-секреторной недостаточностью поджелудочной железы (ВНПЖ) из-за неустрашимости первичной ЭНПЖ и высокой вероятности рецидивов СИБР. Следует применять только средства с высокой эффективностью (решение проблемы СИБР первым же курсом), отсутствием развития резистентности и зубиотическими эффектами. Такой подход делает эффективным применение повторных курсов (при необходимости). Пожалуй, единственный препарат, удовлетворяющий указанным требованиям, неабсорбирующийся антибиотик рифаксимин-α (Альфа Нормикс). Правда, в литературе в качестве альтернативы часто фигурируют другие препараты, преимущественно системного действия, – метронидазол, цiproфлоксацин, неомицин, доксициклин, амоксициллин клавуланат [17–19], длительные и повторные курсы которыми ассоциируются с рядом проблем. Именно поэтому в клинической практике предпочтение отдается рифаксимиину-α. В исследованиях препарат продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с другими антибактериальными средствами. Альфа Нормикс эффективно подавляет избыточный рост бактерий в кишечнике за счет необратимого связывания с бета-субъединицей

ДНК-зависимой РНК полимеразы, что приводит к ингибированию синтеза РНК и белков бактерий и способствует снижению патогенной кишечной бактериальной нагрузки [35].

Недавний систематический обзор и метаанализ, обобщившие фактические данные об эффективности и безопасности рифаксимино-α у взрослых пациентов с СИБР, включали 32 исследования (когортные рандомизированные клинические) с участием 1331 пациента. Общий показатель устранения СИБР рифаксимино-α составил 70,8% (95% ДИ 61,4–78,2). Побочные явления зафиксированы в 4,6% случаев [34]. Таким образом, применение рифаксимино-α при СИБР представляется наиболее эффективным и в то же время безопасным.

Не менее важно после эффективного устранения СИБР у больных ХП с ВМПЖ удерживать равновесие микробиоты и профилактировать рецидивы. Тяжелый дефицит панкреатических ферментов и необходимость их постоянного приема нередко ограничивают использование рациональной диеты. Если вопрос недопустимо критичного ограничения жира решен последними консенсусными документами, то вопрос дефицита пищевых волокон в рационе остается открытым. У большинства пациентов наблюдается плохая переносимость продуктов с высоким содержанием клетчатки, что объясняется сорбцией грубыми пищевыми волокнами панкреатических ферментов и снижением эффективности ЗФТ. Как отмечалось выше, длительное обеднение рациона пищевыми волокнами – один из факторов, повышающих риск рецидива СИБР. Анализируя очевидное противоречие, мы приходим к выводу о необходимости оптимизации пищевого рациона больных ХП с ВМПЖ и высоким риском СИБР пищевыми волокнами, которые при этом не обеспечивали бы сорбцию ферментов в верхнем отделе пищеварительно-транспортного конвейера и не реализовывали бы свои пребиотические свойства в тонкой кишке,

провоцируя развитие СИБР. Ностоящим прорывом в данном направлении стала разработка уникального комбинированного препарата с оригинальным названием Фибраксин. В его состав входят два компонента – арабиногалактан и лактоферрин. Арабиногалактан – натуральное растворимое растительное волокно из коры лиственницы. Из-за разветвленной структуры ферментация арабиногалактана по сравнению с другими полисахаридами происходит медленнее, благодаря чему продукты его ферментации – короткоцепочечные жирные кислоты образуются на всем протяжении только толстой кишки, оказывая мощное пребиотическое и нормализующее моторику действие [36]. Второй компонент Фибраксина – лактоферрин – железосодержащий белок, выделенный из коровьего молока. Он входит в группу трансферринов, характеризующихся высоким сродством с ионами железа. Лактоферрин за счет связывания свободного железа в просвете кишечника, необходимого для размножения микроорганизмов, поддерживает антимикробную защиту и местный иммунитет слизистой оболочки кишечника [37, 38].

### Заключение

Сходство клинических проявлений СИБР и ЭНПЖ очевидно. Использование ИПП как дополнительной терапии усиления режима ЗФТ должно быть четко обосновано. ИПП следует назначать только при строгих показаниях и рефрактерности к основной терапии. Приоритетной задачей при ЭНПЖ является компенсация недостатка ферментов, что определяется подбором адекватного эффективного режима ЗФТ и соблюдением диеты, прежде всего без ограничения суточного потребления жиров. Дозу ферментов необходимо титровать с учетом индивидуальных особенностей течения ХП, степени тяжести ЭНПЖ, приверженности пациентов лечению. Распространенность СИБР при ХП, осложненном ЭНПЖ, до сих пор остается невыясненной, одна-

ко регистрируется намного чаще, чем у здоровых лиц.

Основная составляющая лечения СИБР – использование антимикробных препаратов для элиминации избыточного количества микроорганизмов из тонкой кишки без грубых изменений микроэкологии толстого кишечника. В идеале выбор подобных средств должен быть основан на выявленных отклонениях в бактериальном составе кишечника, особенностях чувствительности доминирующих бактерий к антибиотикам. Для этого необходимы высокоточные методики диагностики СИБР, из которых приоритетным считается посев аспирата тонкого кишечника. Вследствие высоких трудовых и экономических затрат, а также инвазивности исследование фактически не используется в рутинной практике. Широко применяемые водородные дыхательные тесты дают лишь косвенное представление о степени дисбиотических нарушений в тонкой кишке. Таким образом, в подавляющем большинстве случаев при СИБР применяется антибиотикотерапия, и основанием для ее назначения является наличие клинических симптомов. В связи с этим рациональный выбор препарата для устранения СИБР (высокая эффективность и безопасность) остается ключевым инструментом клинициста.

Беспрецедентная доказательная база эффективности невсасывающегося кишечного антисептика широкого спектра действия рифаксимино-α, его эубиотические свойства и отсутствие резорбтивного действия эффективно решают проблему СИБР.

Основу противорецидивных мероприятий составляют режим питания, адекватная ЗФТ, минимальное адьювантное назначение ИПП, а также длительное применение препаратов пищевых волокон с реализацией пребиотических свойств только в толстой кишке (арабиногалактан) в комбинации с лактоферрином, обеспечивающим дополнительное антимикробное действие в тонкой кишке. ●

## Литература

---


1. Бордин Д.С., Винокурова Л.В., Дубцова Е.А. и др. Качество жизни больных хроническим панкреатитом с функциональной недостаточностью поджелудочной железы // Доктор.ру. 2014. Т. 91. № 3. С. 54–59.
2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. и др. Хронический панкреатит: новые подходы к диагностике и терапии. Учебно-методическое пособие для врачей. М.: ГКГ МВД России, 2014.
3. Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis // J. Nutr. Ther. 2014. Vol. 3. № 3. P. 122–132.
4. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б. Хронический панкреатит: мифы и реалии // Фарматека. 2010. № 12 (206). С. 24–31.
5. Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А. Ключевые позиции панъевропейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита в фокусе гастроэнтеролога // РМЖ. 2017. Т. 25. № 10. С. 730–737.
6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 24. № 4. С. 70–97.
7. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 2. С. 54–80.
8. Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: этиология хронического панкреатита и диагностика внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы // Дневник казанской медицинской школы. 2017. Т. 2. № 16. С. 33–38.
9. Lohr J.M., Dominguez-Munoz J.E., Rosendahl J. et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis // United European Gastroenterol. J. 2017. Vol. 5. № 2. P. 153–199.
10. Pongprasobchai S. Maldigestion from pancreatic exocrine insufficiency // J. Gastroenterol. Hepatol. 2013. Vol. 28. № 4. P. 99–102.
11. Domínguez-Muñoz J.E., Iglesias-García J., Iglesias-Rey M., Vilariño-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts // Gut. 2006. Vol. 55. № 7. P. 1056–1057.
12. Dominguez-Munoz J.E. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency // Curr. Opin. Gastroenterol. 2018. Vol. 34. № 5. P. 349–354.
13. Frulloni L., Falconi M., Gabbriellini A. et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis // Dig. Liver Dis. 2010. Vol. 42. № 6. P. 381–406.
14. Toouli J., Biankin A.V., Oliver M.R. et al. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations // Med. J. Australian. 2010. Vol. 193. № 8. P. 461–467.
15. Gardner T.B., Adler D.G., Forsmark C.E. et al. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis // Am. J. Gastroenterol. 2020. Vol. 115. № 3. P. 322–339.
16. Pimentel M., Saad R.J., Long M.D. et al. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth // Am. J. Gastroenterol. 2020. Vol. 115. № 2. P. 165–178.
17. Kastl A.J.Jr., Terry N., Wu G., Albenberg L. The structure and function of the human small intestinal microbiota: current understanding and future directions // Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol. 2020. Vol. 9. № 1. P. 33–45.
18. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Современные методы диагностики и подходы к лечебной коррекции // Медицинский совет. 2016. № 14. С. 88–95.
19. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Ивашкина Н.Ю. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: клиническое значение, критерии диагностики и терапевтическая тактика // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2016. № 3 (116). С. 118–125.
20. Лоранская И.Д., Мулухова Э.В. Состояние микробиоценоза тонкой кишки при хроническом панкреатите // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. № 7. С. 48–52.
21. Rao S., Bhagatwala J. Small intestinal bacterial overgrowth: clinical features and therapeutic management // Clin. Trans. Gastroenterol. 2019. Vol. 10. № 10. P. 1–14.
22. Capurso G., Signoretti M., Archibugi L. et al. Systematic review and meta-analysis: small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis // United European Gastroenterol. J. 2016. Vol. 4. № 5. P. 697–705.
23. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Синдром избыточного бактериального роста // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. Т. 20. № 5. С. 63–68.



# АЛЬФА НОРМИКС®

Рифаксимин-α 200 мг

## ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МЕНЯЕТ ВСЁ

 **Рифаксимин-α (альфа) — кристаллическая форма рифаксимина с минимальным всасыванием<sup>1</sup>**



БОЛЕЕ  
**1000**  
ИССЛЕДОВАНИЙ,  
ДОКАЗАВШИХ  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ**  
**И БЕЗОПАСНОСТЬ<sup>2</sup>**



### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ АЛЬФА НОРМИКС®

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой. Рег. номер: ЛС-001993. Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь. Рег. номер: ЛС-001994. Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит: Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа 200 мг. Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь в 1 флаконе (60 мл) содержат: Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа 1,2 г. ОПИСАНИЕ: Круглые, двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые плёночной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, рифаксимин. Код АТХ: [A07 AA11]. Альфа Нормикс®, рифаксимин в полиморфной форме альфа, антибиотик широкого спектра действия из группы рифамицина, проявляет бактерицидные свойства в отношении чувствительных бактерий. ПРЕПАРАТ СНИЖАЕТ: образование бактериями аммиака и других токсических соединений; повышенную пролиферацию бактерий; присутствие в дивертикуле ободочной кишки бактерий; антигенный стимул, который может инициировать или постоянно поддерживать хроническое воспаление кишечника; риск инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. Развитие резистентности к рифаксиминому обусловлено обратимым повреждением гена *groV*, который кодирует бактериальную РНК-полимеразу. Рифаксимин практически не всасывается при приёме внутрь (<1%). При повторном применении у здоровых добровольцев и у пациентов с поврежденной слизистой кишечника, при воспалительных заболеваниях концентрации в плазме очень низкая (<10 нг/мл). Выводится из организма в неизменённом виде кишечником (96,9% от принятой дозы). Обнаруживаемый в моче, рифаксимин составляет не более 0,025% от принятой внутрь дозы. Фармакокинетика рифаксимина у детей не изучалась. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Лечение желудочно-кишечных инфекций, диареи путешественников, синдрома избыточного роста микроорганизмов в кишечнике, печёночной энцефалопатии, симптоматического несложнённого дивертикулёзного заболевания ободочной кишки и хронического воспаления кишечника. Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к рифаксиминому или другим рифамицинам или к любому из компонентов, входящих в состав препарата; диарея, сопровождающаяся лихорадкой и жидким стулом с кровью; кишечная непроходимость; тяжёлое язвенное поражение кишечника; детский возраст до 12 лет; наследственная непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозы-галактозы, недостаточность сахаразы-изомальтазы. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Принимать внутрь, запивая стаканом воды, независимо от приёма пищи. Лечение диареи: 1 таб. по 200 мг или 10 мл суспензии каждые 6 часов. Лечение печёночной энцефалопатии: 2 таблетки по 200 мг или 20 мл суспензии каждые 8 часов. Профилактика постоперационных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах: 2 таблетки по 200 мг или 20 мл суспензии каждые 12 часов. Профилактику проводят за 3 дня до операции. Синдром избыточного бактериального роста: 2 таблетки по 200 мг или 20 мл суспензии каждые 8–12 часов. Хроническое воспалительное заболевание кишечника: 1–2 таблетки по 200 мг или от 10 до 20 мл суспензии каждые 8–12 часов. Продолжительность лечения Альфа Нормиксом не должна превышать 7 дней. Повторный курс лечения следует проводить не ранее чем через 20–40 дней. По рекомендации врача могут быть изменены дозы и частота их приёма. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту.

Производитель Альфасигма С.п.А., Италия, Виа Э. Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия / Via E. Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy. Для получения полной информации о назначении обращайтесь в ООО «Альфасигма Рус», Россия, по адресу: 125009, Москва, Тверская улица, д. 22/2, корп. 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1. Тел. +7 (495) 225-3626; эл. адрес: info.ru@alfasigma.com. Патент № RU 2270200 от 20.02.2006.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Альфа Нормикс®.  
2. <https://doctorasyou.com/main/#chart>



24. Franco D., Disbrow M., Kahn A. et al. Duodenal aspirates for small intestine bacterial overgrowth: yield, ppis, and outcomes after treatment at a tertiary academic medical center // Gastroenterol. Res. Pract. 2015.
25. Осипенко М.Ф., Скалинская М.И., Кулыгина Ю.А. и др. Что мы знаем о синдроме избыточного бактериального роста // Медицинский совет. 2016. № 9. С. 70–74.
26. Rezaie A., Buresi M., Lembo A. et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: The North American Consensus // Am. J. Gastroenterol. 2017. Vol. 112. № 5. P. 775–784.
27. Kurdi B., Babar S., Iskandarani M. et al. Factors that affect prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // Clin. Trans. Gastroenterol. 2019. Vol. 10. P. 1–12.
28. Khoshini R., Dai S.-C., Lezcano S., Pimentel M. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth // Dig. Dis. Sci. 2008. Vol. 53. № 6. P. 1443–1454.
29. Su T., Lai S., Lee A. et al. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth // J. Gastroenterol. 2018. Vol. 53. № 1. P. 27–36.
30. Lo W.-K., Chan W. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2013. Vol. 11. № 5. P. 483–490.
31. Kumar K., Ghoshal U., Srivastava D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth is common both among patients with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis // Pancreatol. 2014. Vol. 14. № 4. P. 280–283.
32. Chonchubhair H., Bashir Y., Dobson M. et al. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency // Pancreatol. 2018. Vol. 18. № 4. P. 379–385.
33. Therrien A., Bouchard S., Sidani S., Bouin M. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth among chronic pancreatitis patients: a case-control study // Can. J. Gastroenterol. Hepatol. 2016.
34. Gatta L., Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth // Aliment. Pharmacol. Ther. 2017. Vol. 45. № 5. P. 604–616.
35. Calanni F., Renzulli C., Barbanti M., Viscomi G.C. Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity // J. Antibiot. (Tokyo). 2014. Vol. 67. № 9. P. 667–670.
36. Dion C., Chappuis E., Ripoll C. Does larch arabinogalactan enhance immune function? A review of mechanistic and clinical trials // Review Nutr. Metab. (Lond.). 2016. Vol. 13. ID 28.
37. Wakabayashi H., Oda H., Yamauchi K., Abe F. Lactoferrin for prevention of common viral infections // Infect. Chemother. 2014. Vol. 20. № 11. P. 666–671.
38. Kanwar J.R., Roy K., Patel Y. et al. Multifunctional iron bound lactoferrin and nanomedicinal approaches to enhance its bioactive functions // Molecules. 2015. Vol. 20. № 6. P. 9703–9731.

### Excessive Bacterial Growth Syndrome and Exocrine Pancreatic Insufficiency in Chronic Pancreatitis

A.I. Levchenko<sup>1</sup>, Yu.V. Osipenko<sup>2</sup>, Yu.A. Kucheryavy, PhD<sup>1,3</sup>, D.S. Bordin, PhD, Prof.<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>2</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center

<sup>3</sup> Ilyinsky Hospital

<sup>4</sup> Tver State Medical University

Contact person: Anna I. Levchenko, alevchenko914@gmail.com

*Bacterial overgrowth syndrome (BOS) is characterized by clinical symptoms similar to those of exocrine pancreatic insufficiency (EPI) in chronic pancreatitis (CP). This phenomenon complicates differential diagnosis, especially when BOS and CP combined with EPI. BOS can contribute to the development of malabsorption and impaired digestion. As a result, it occurs diarrhea, steatorrhea, the lack of fat-soluble vitamins, as well as bloating and weight loss can be noticed. Pancreatic enzyme deficiency, alcohol abuse, use of narcotic analgesics to relieve abdominal pain, and proton pump inhibitors (PPIS) that cause drug hypochlohydria are predictors of the weakening of the gastroduodenal antibacterial barrier, and therefore potential risk factors for the development of BOS in CP, especially complicated by EPI. The lack of standard protocols and unified diagnostic methods does not provide the complete picture of the incidence of BOS in CP, and the available data are contradictory and heterogeneous. However, the verification of BOS in CP and way to correct it requires further research. Standardization of research methods and interpretation of results will allow implementing more specific and targeted treatment.*

**Key words:** chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, proton pump inhibitors, bacterial overgrowth syndrome, rifaximin-α