

Значущість дисбіозу та особливості його перебігу при поєднанні з хронічним панкреатитом

Д. О. Гонцарюк¹, Т. М. Христинч², В. Т. Кулачек¹

¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

²Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, Україна

Ключові слова: дисбіоз, мікробіом, кишковий бар'єр, класифікація дисбіозу, вісь «кишечник — мозок», хронічний панкреатит

Кишкова мікробіота має велике значення у життєдіяльності людини, оскільки у «нормі» у кишечнику знаходяться від 300–500 видів бактерій та більше. До того ж, мікробіом підтримує здоров'я, енергетичний гомеостаз, обмін речовин, стан імунної системи організму людини. За його допомогою ферментуються неперетравлювальні вуглеводи, з них синтезуються коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) та амінокислоти, що може впливати на застосування певних дієт.

Відомо, що мікробний пейзаж значно відрізняється у проксимальних та дистальних відділах тонкої кишки. У проксимальних відділах тонкої кишки превалюють грампозитивні аеробні бактерії, а грамнегативні частіше локалізуються у дистальних відділах. У 30% здорових людей порожня кишка майже стерильна. Заселення мікроорганізмами збільшується при наближенні до ободової, і тільки у дистальному відділі клубової кишки виявляється мікрофлора фекального типу: ентеробактерії, стрептококи, анаероби роду бактероїдів [21].

Вважається, що близько 90% мікробного складу товстої кишки формують 15–20 асоціацій домінуючих бактерій, тому немає необхідності визначати усі 500 видів мікроорганізмів. Серед бактерій, які заселяють кишечник, розрізняють сахаролітичну (біфідо-, лактобактерії, ентерококи) та протеолітичну мікробіоту (бактерії). Але до складу мікробіоти входять і ті бактерії, які не культивуються. Вони за певних умов можуть стати потенційно небезпечними для здоров'я. Визначення бактеріологічного складу калу включає як порожнисту, так і пристінкову мікрофлору. Оновлення епітеліального покриву з відторгненням ентероцитів разом із колоніями пристінкових бактерій відбувається кожні 3–4 доби, що важливо враховувати у діагностиці синдрому. Зважаючи на те, що калові маси формуються по всій довжині товстої кишки, деякі автори висловлюють думку, що дослідження калу «на дисбактеріоз» можна вважати інтегральним показником усієї товстої кишки [9].

Відносна постійна стабільність мікробного пейзажу кишечнику визначає якість формування

і діяльності кишкової імунної системи. При цьому генотип хазяїна важливіший за дієту, вік, спосіб життя, особливо щодо інсулінорезистентності, і може передаватися за відповідним типом спадковості [12], що необхідно брати до уваги при метаболічному синдромі. Генетичні особливості різних видів *Bacteroides* впливають на склад кишкової мікрофлори при застосуванні відповідних дієт, зокрема суворої при хронічному панкреатиті (ХП).

У кожного виду мікробів є своя спеціалізація, яка відображається у відповідних локусах геномів, так званих PULs (локуси утилізації полісахаридів). Цей процес забезпечує достатність колонізаційних властивостей лактобацил поряд із біфідобактеріями. Відмічена здатність бактерій роду *Lactobacillus* поліпшувати функцію кишкового бар'єру, інгібувати патогени, регулювати масу тіла та стимулювати імунну систему. Але спостерігаються випадки бактеріємії, яка викликається *Lactobacillus* у пацієнтів із імуносупресією (зокрема при синдромі набутого імунодефіциту). Планується перспективне дослідження з вивчення взаємозв'язку бактерій роду *Bacillus* із ентероцитами з акцентом на дії малих пептидів, які продукуються зростаючими бактеріями (зокрема і при ХП).

Склад мікробіоти є не тільки прокаріотичним — у дорослих практично здорових людей у фекальних порціях виявляються гриби (*Candida*, *Aspergillus*, *Penicillium*), що вважається позитивним, оскільки вони регулюють місцевий імунітет слизової оболонки кишечника і беруть участь у травленні. До того ж, у здорових осіб мікрофлора кишечника підтримується рівнем рН хлористоводневої кислоти у шлунку, активністю секреторної функції підшлункової залози (ПЗ), жовчного міхура, моторикою тонкої та товстої кишки та відповідною будовою слизового шару.

Значущість епітеліального шару кишкової стінки полягає у тому, що він є герметичним бар'єром (у фізичному та хімічному сенсі), який не дозволяє мікробам і токсинам проникати у кров і лімфу. Функцію бар'єру виконують і слизова оболонка кишки, і шар пристінкових ендосимбіотних бактерій. Пристінкові

бактерії утворюють мікроколонії, які фіксуються (адгезуються) на зовнішній мембрані епітеліоцитів завдяки лектинам (особливим білковим сполукам, до складу яких входять глікопротеїни). Ці колонії захищені біоплівкою від негативних впливів. Біоплівка складається з муцину (секрету келихоподібних клітин і екзополісахаридів мікробного походження), забезпечуючи обмін речовин між вмістом кишечника та пристінковими мікроколоніями бактерій [7, 17]. Мікрофлора, яка знаходиться у порожнині кишки, за кількістю у 6 разів менша порівняно з пристінковою.

Виконуючи достатньо важливі функції, мікробіота кишечника за рахунок феномену мікробного антагонізму виконує захисні функції завдяки антибактеріальній активності, утворюючи бактеріоцини, лізоцим (протеолітичний фермент мірамідазу). Крім того, велике значення у процесі захисту мають КЛЖК, які утворюються сахаролітичною мікробіотою. До них відносять оцтову, масляну, валеріанову, пропіонову кислоти, оскільки вони є енергетичним ресурсом епітеліоцитів, забезпечуючи оптимальний вплив на проліферацію та трофіку слизової оболонки, стимуляцію фізіологічної активності кишечника (завдяки синтезу оксиду азоту з аргініну). КЛЖК діють детоксикуючи, як адсорбент, за рахунок адсорбції з наступним виведенням токсичних продуктів. Вони беруть участь у літогенезі, гліконеогенезі, синтезі амінокислот, вітамінів групи В, К, фолієвої кислоти; поліпшують всмоктування води, вітаміну D і солей кальцію, забезпечують кінцевий ферментативний гідроліз таких продуктів, як целюлоза, харчові волокна, оліго- та полісахариди, білкові субстанції, та беруть участь у трансмембранному обміні іонів натрію на іони водню, іонів хлору — на гідрокарбонатний іон вугільної кислоти.

При цьому роль КЛЖК не є однозначною. Бутират, пропіонат і ацетат складають 95% біологічно значущих КЛЖК. Клітини кишечника використовують бутират як первинне джерело енергії. Печінка використовує пропіонат у гліконеогенезі після того, як він потрапив у порталну циркуляцію, а ацетат систематично циркулює по різних периферичних тканинах. Залежно від концентрації, бутират змінює свій вплив на бар'єрну функцію кишечника: при низькій концентрації (2 ммоль) він її оптимізує, а при високих концентраціях, навпаки, знижує кишкову проникність.

Зауважимо, що КЛЖК мають онкопротекторний ефект проти колоректального раку, допомагають регулювати масу тіла (завдяки активації сигнальних шляхів, які впливають на синтез гастроінтестинальних гормонів, таких як панкреатичний поліпептид, глюкагоноподібний пептид). Одним із механізмів сигнальних шляхів є регуляція запасання жирової тканини і вплив на засвоєння глюкози м'язовою тканиною та печінкою (завдяки участі в активації рецепторів симпатичної ланки вегетативної нервової системи).

Важливою дією вважається здатність мікробіоти перетворювати первинні жовчні кислоти на вторинні, оскільки вони сприяють підтримці цілісності кишкової стінки, збільшуючи продукцію моноцитів та інтерлейкіну 10, зменшуючи експресію прозапальних генів, попереджаючи транслокацію бактерій. До того ж,

жовчні кислоти мають сильну антимікробну активність. У свою чергу, кишкова мікробіота, впливаючи на метаболізм жовчних кислот і вміст імуноглобуліну А, зв'язує їх із певними рецепторами. Так, активація Takeda G-білок-зв'язаного рецептора (TDR) збільшує секрецію глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) із L-клітин, ентероендокринних клітин, які попереджають ожиріння. Тобто, мікробіота кишечника і жовчні кислоти сигнальним шляхом можуть регулювати гомеостаз жиру та глюкози [6]. Крім того, жовчні кислоти регулюють метаболізм та запалення завдяки фарнезоїдному X-рецептору (FXR) і трансмембранному G-білковому рецептору-5 (TGR-5), причому FXR активується переважно первинними жовчними кислотами, а TGR-5 — вторинними.

Порушення перелічених механізмів при ХП може сприяти розвитку синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР) у тонкій кишці, активувати ендотоксемию і хронічне системне запалення (через недостатність елімінаційної функції імунної системи). Змінюється спектр мікроорганізмів на користь грамнегативних бактерій та анаеробів. Тому останнім десятиліттям особливу увагу привертає визначення ролі порушення мікробіоти у патогенезі ХП, раку ПЗ, печінки, значення окремих мікроорганізмів у патогенезі харчової алергії, синдрому роздратованого кишечника та інших захворювань внутрішніх органів. Велике значення у цьому процесі надається стану бар'єрної функції кишечника, що є багатофункціональною системою, відповідальною за стан здоров'я людини [5].

Причиною недостатності бар'єрної функції (крім КЛЖК та пошкодження ентероцитів) може бути системний оксидативний стрес, що порушує слизову оболонку кишечника, яка захищає його від бактеріального ушкодження. Це є одним із механізмів розвитку неінфекційного (імунного) запалення ПЗ. Крім того, може викликати розвиток і гострого панкреатиту завдяки ішемії кишечника і його реперфузійному ушкодженню і підвищенню проникності слизової оболонки.

Стан кишкової проникності, її цілісність забезпечується завдяки щільним міжклітинним контактам, секреції слизу, виділенню антимікробних пептидів із клітин Паннета, секреції імуноглобулінів резидентними імунними клітинами. Крім того, вважають, що ліпополісахариди, які утворюються із зовнішньої клітинної мембрани грамнегативних бактерій, поряд із бактеріальною мікробіотою сприяють ендотоксемії. Бактеріальна транслокація призводить до активації ферментів ацинарних клітин при локальному запаленні завдяки стимуляції цитозольного білка NOD1 з наступним синтезом відповідних медіаторів запалення.

Ліпополісахариди грамнегативних бактерій, проникаючи у системний кровообіг, активують вроджену імунну відповідь [13], утворюючи комплекс ліпополісахариду з білком плазми крові, який активує CD14, що розташований на мембрані макрофагів. Цей комплекс пов'язує толл-подібний рецептор 4 на мембрані, активуючи ядерний фактор каппа В та активований білок 1 (AP-1). Вказаний захисний

механізм спрямований проти мікробів і їх часток, токсинів і ліпополісахаридів. Поряд із цим процесом індукуються гени, які зумовлюють прозапальний ефект через активацію прозапальних цитокінів. Завдяки рекрутуванню інших ефекторних молекул (нуклеотидзв'язуючого домену білка, адапторного білка і каспази-1) ліпополісахариди також активують вроджений імунітет. Слід вказати, що мікробіота кишечнику, змінюючись, сприяє підвищенню синтезу зонуліну (білка, який відкриває міжклітинні з'єднання), внаслідок чого порушується щільність слизової оболонки, посилюється її проникність, що часто є причиною виникнення СНБР, який носить назву ферментного дисбіозу. Такий ферментний дисбіоз характеризується зменшенням кількості пробіотичних бактерій, збільшенням числа потенційних патогенів, зміною кінетики та активацією імунної ланки хронічного запалення стінки кишки. Імуномодуючий захист, який є функцією мікробіоти, полягає у стимуляції лімфатичного апарату, асоційованого з кишечником (gut-associated lymphoid tissue – GALT), пейєрових бляшок, солітарних фолікулів, у забезпеченні синтезу секреторного імуноглобуліну А, активації фагоцитозу, у синтезі цитокінів, інтерферонів [16]. Вказаний ефект обумовлений впливом мікробіоти на диференціювання Т-супресорів у пейєрових бляшках і залежить від системи HLA (human leucocyte antigen).

Отже, важливими складовими, які сприяють формуванню дисбіозу при ХП, є не тільки кишкова мікрофлора, але і слизова оболонка гастроінтестинального тракту, мікроциркуляція, імунна та нейроендокринна системи, що можуть включатися у реакцію на хронічне запалення, ініційоване панкреатитом, і підвищувати проникність кишечнику. Стало відомо, що дисбіоз при ХП, зі свого боку, сприяє розвитку імунних і метаболічних порушень.

Вважається, що однією з причин виникнення СНБР при ХП є порушення порожнинного травлення, всмоктування (мальдигестія та мальабсорбція) і зовнішньосекреторна недостатність ПЗ. Крім того, значення мають жовчнокам'яна хвороба, хронічний холецистит, дуоденостаз, хронічні закрепи (зокрема при супутньому цукровому діабеті), довготривале схуднення, антибіотикотерапія тощо [5, 10].

Існують фактори ризику розвитку ХП (зокрема автоімунного) та раку ПЗ, у яких важлива роль належить мікробіому людини, а саме стану мікрофлори ротової порожнини та інфікування *H. pylori*. Встановлено зв'язок пародонтозу, запалення ясен, зумовленого інфекцією ротової порожнини, з розвитком раку ПЗ (особливо у курців). Важливо, що мікробіом слини може бути діагностичним методом при раку ПЗ, оскільки в ній виявлено підвищення вмісту 31 виду бактерій/кластерів (тоді як в нормі вміст 25 видів бактерій/кластерів знижений).

Відомо, що мукозна мікрофлора шлунка (М-мікрофлора), формуючи його мікробіоценоз, може брати участь у розвитку панкреатиту та інших гастродуоденальних захворювань (хронічного гастриту, гастродуоденіту, виразкової хвороби), які відіграють

певну роль у розвитку або прогресуванні ХП. Я. С. Циммерманом та співавт. (2016) продемонстровано, що при виразковій хворобі у 69,4% пацієнтів перебіг характеризується ростом мікрофлори у вигляді асоціації. Встановлено, що поряд із *H. pylori* у достатній кількості знаходилися лакто- та біфідобактерії; *Peptostreptococcus spp.* і *Enterobacteriaceae spp.* виявлено у 9,5%, *Corynebacterium spp.* і *Neisseria spp.* – у 7,1%, достовірно часто зустрічалися асоціації *H. pylori* з іншою М-мікрофлорою (38,1%). При рецидиві пептичної виразки у періульцерозній зоні формувалася М-мікрофлора з високою ферментативною (зокрема уреазною) і цитотоксичною активністю з превалюванням стрептококів (67,7%), стафілококів (62,5%), ентеробактерій (46,9%), бактероїдів (43,7%), грибів роду *Candida* (40,6%), що впливало на клінічну симптоматику, викликаючи домінування диспепсичного синдрому.

Отже, автори встановили, що численна М-мікрофлора з ферментативними та цитотоксичними властивостями поряд із *H. pylori* колонізує антральний відділ шлунка при хронічному гастриті та періульцерозну зону при пептичній виразці, що може змінювати мікробний пейзаж тонкої кишки (зокрема при коморбідності з ХП). Мікробна флора у порожній кишці при ХП за коморбідності з хронічним бронхітом (як показано Л. А. Ярошенко (2015)) статистично значуще збільшується, причому найчастіше виявляється наявність патогенної кишкової палички (39,4%). При водневому дихальному тесті СНБР було діагностовано в 80,0% випадків біліарного ХП та у 92,5% випадків алкогольного ХП [8].

Вікові зміни сприяють порушенню механізмів, які забезпечують еубіоз. Зміни у складі шлункової мікробіоти, зниження активності захисних механізмів слизової оболонки, зменшення шлункового кровообігу зумовлюють у літніх людей (зокрема за наявності ХП) більшу чутливість до розвитку певних захворювань, таких як виразка шлунка, симптоматичні виразки внаслідок вживання нестероїдних протизапальних препаратів, атрофічний гастрит тощо. Серед супутніх захворювань у людей похилого віку найбільш виражений вплив на моторику шлунка мають хвороба Паркінсона та цукровий діабет. Найбільш імовірним поясненням зниження моторики шлунка при цьому є втрата холінергічних ентеральних нейронів у літніх людей. Існує думка, що активні форми кисню (і, як наслідок, порушення окисно-відновної рівноваги з розвитком надмірного оксидативного стресу) можуть мати велике значення в ентеральній нейродегенерації, але, незважаючи на ризик втрати ентеральних нейронів та відсутність нейрогенезу, шлунково-кишковий тракт має значний функціональний резерв [4], що сприяє латентному перебігу захворювання.

Розвиток СНБР у тонкій кишці негативно впливає на процеси травлення та підсилює біліарну і ферментну недостатність ПЗ. Це відбувається внаслідок кількох причин: наявність неперетравлених харчових інгредієнтів у порожнині кишки, що є поживним середовищем для мікробної флори; дефіцит жовчних кислот, які мають антимікробну дію; зниження пулу вільних жирних кислот, які

утворюються при гідролізі ліпідів і виконують бактеріцидну функцію [1, 14].

СНБР підсилює порушення процесів порожнинного травлення завдяки руйнуванню панкреатичних ферментів в порожнині кишки під дією бактеріальних токсинів, підсилює панкреатичну недостатність у пристінковому слизу. Крім того, токсини знижують активність мембранних ферментів, внаслідок чого страждає і мембранне травлення. Мікробна колонізація дванадцятипалої та інших відділів тонкої кишки може супроводжуватися ранньою декон'югацією жовчних кислот і дуоденальною гіпертензією, яка порушує нормальний відтік жовчі та панкреатичного секрету з підвищенням ризику їх інфікування. Це підсилює вже порушений процес емульгації жирів та стеаторею. Такі процеси травлення супроводжуються діареєю, зумовленою осмотичним та руховим компонентом внаслідок секреторної дії бактеріальних токсинів, а також метеоризмом [18].

У розвитку СНБР в тонкій кишці при біліарному та інших варіантах ХП має значення порушення місцевого імунітету [19]. Місцевий імунітет при ХП вивчений недостатньо. Це пов'язане зі складністю проведення біопсії органу та протеолізом імуноглобулінів у панкреатичному секреті. Результати визначення концентрації імуноглобулінів у панкреатичному секреті неоднозначні, як і при їх визначенні в крові. З одного боку, є дані про практично повну відсутність в панкреатичному секреті секреторного IgA, з іншого — пропонується використовувати цей показник як діагностичний критерій, враховуючи істотне підвищення його при загостренні ХП [20].

Клінічними проявами такого тонкокишкового дисбіозу є осмотична та екскреторна діарея, синдром мальдигестії та мальабсорбції різної виразності, порушення гідролізу і всмоктування, що призводять до бродіння та гнильного розпаду, погіршення всмоктування води. З'являються ознаки інтоксикації.

За ступенем виразності клінічної картини та кількісних і якісних змін фекальної мікрофлори тонкої кишки СНБР класифікується за певними ступенями. Для діагностики I ступеня достатньо збільшення вмісту аеробної нормальної кишкової мікрофлори (10^5 – 10^6 КУО/г); II ступінь характеризується появою анаеробних бактерій разом із збільшенням вмісту аеробної мікрофлори (10^6 – 10^7 КУО/г); при III ступені превалює анаеробна мікрофлора (заселення дорівнює 10^9 КУО/г і більше). У таких випадках ранньою ознакою стає діарея різної виразності з поліфекалією та метеоризмом. Формується синдром мальдигестії, а згодом і мальабсорбції з зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ, гіпопротеїнемією з периферичними набряками, порушенням перетравлювання жирів, вітамінною недостатністю (А, Е, К, B_{12}), зниженням маси тіла, «курячою сліпотою», що знижує працездатність і якість життя пацієнтів. Перелічені види інтестинального дисбіозу впливають на психічний стан пацієнтів, сприяючи розвитку депресії, іпохондрії, хронічного стресу через сигнальні молекули, які виконують роль нейротрансмітерів.

Представниками сигнальних молекул вважають не тільки КЛЖК, але й гістамін, путресцин,

кадаверин, серотонін. Понад 95% серотоніну секретується ентерохромафінними клітинами кишечника і там депонується, впливаючи на моторику верхніх і нижніх відділів шлунково-кишкового тракту, оскільки серотонін широко представлений у гастроінтестинальному тракті. Він також виробляється у головному мозку і бере участь не тільки у нейроендокринній, а й у паракринній та гуморальній (ендокринній) регуляції, виконуючи зокрема функцію тканинного локального гормону в периферичній судинній системі кишечника. Вважається, що серотонін може впливати на моторику кишечника (як фактор росту для нейронів та фібрил кишечника). Зі змінами вищих нервових процесів відповідно пов'язані зміни концентрацій гастроінтестинальних гормонів. Отже, пропонується враховувати значення «кишково — мозкової» вісі у виникненні дисбіозу. Подальші дослідження можуть визначити вплив мікробіоти на місцеві та центральні сигнальні механізми у регульованні енергетичного обміну через «кишково — мозкову» вісь. Це припущення ґрунтується на тому, що патогенні бактерії, кількість яких збільшується при стресі, активують каскад толл-рецепторів на аферентних волокнах блукаючого нерву (завдяки ліпополісахаридам грамнегативної мікрофлори кишечника). При цьому гіпоталамус та інші центри головного мозку надсилають сигнали, які впливають на поведінку, психологічний стан пацієнтів (зокрема при ХП).

Ураження кишкової мікробіоти запускає каскад імунної ланки хронічного локального запалення, змінюючи моторику і товстої кишки [17]. Зміни моторики товстої кишки посилюють дисбіоз, зокрема за рахунок метаболізму і синтезу КЛЖК, які мають біологічний ефект блокування адгезії (прилипання) патогенів, антибактеріальні властивості, впливають на активацію імунної місцевої відповіді, регуляцію диференціювання епітелію та моторики по всій довжині травної трубки. І тому вони можуть вважатися факторами, які можуть бути тригерами механізмів розвитку товстокишкового дисбіозу при ХП [11].

Зі свого боку, товстокишковий дисбіоз при ХП (залежно від ступеня) через порушення проникності кишкової стінки вірулентною мікрофлорою сприяє ендотоксемії. Зауважимо, що критеріями вірулентності є патогенність (здатність викликати розвиток хворобливого стану), інфективність (здатність колонізувати та проникати у тканину ураженого органу), токсичність (здатність виробляти токсичні речовини).

Виходячи з того, що у мікробіоті товстої кишки розрізняють постійну мікрофлору (облігатну, автотонну, резидентну), додаткову (супутню, факультативну) та транзиторну (остаточну, алохтону, яка є випадковою), прийнято класифікувати дисбіоз товстої кишки за чотирма ступенями.

I ступінь (компенсований дисбіоз) характеризується зниженням вмісту облігатної мікрофлори (насамперед біфідо- і лактобактерій) до 10^7 – 10^8 КУО/г фекалій при нормальній кількості повноцінної кишкової палички; підвищенням кількості умовно-патогенної мікрофлори до 10^3 КУО/г; зміною пулу КЛЖК, вмісту фенілоцтової кислоти та метиламіну.

II ступінь (субкомпенсований дисбіоз) характеризується зниженням кількості облигатної мікрофлори до 10^5 КУО/г, наявністю повноцінної кишкової палички до 10^4 КУО/г; значним збільшенням умовно-патогенної мікрофлори (протей, стафілококів, клібсіел тощо); присутністю псевдомонад, карбонових та ароматичних амінокислот.

III ступінь (декомпенсований, неускладнений дисбіоз) перебігає з подальшим зменшенням вмісту облигатної мікробіоти до 10^3 КУО/г; якісною зміною кишкової палички (вона стає ентеропатогенною); збільшенням вмісту умовно-патогенної мікрофлори та грибів роду *Candida* до 10^5 – 10^6 КУО/г; зниженням вмісту фенольних сполук; підвищенням вмісту фенілпропіонової кислоти.

IV ступінь (декомпенсований, ускладнений дисбіоз) характеризується різким зниженням кількості або повною відсутністю біфідобактерій, лактобацил і нормальних видів кишкової палички; домінуванням умовно-патогенної мікробіоти та грибів роду *Candida* з кількістю до 10^8 КУО/г фекалій та більше; вираженим розбалансуванням усієї бактеріальної системи товстої кишки з накопиченням у ній ентеро- та цитокінів, наявністю ентеротоксинів, антилізоцимного фактору. При цьому бактерії набувають складної плазмідної резистентності, що призводить до тяжкої ендотоксемії [8].

При декомпенсованому дисбіозі з'являються абдомінальний біль, відрижка, печія, діарея, шкірні прояви алергії, симптоми загальної інтоксикації, можлива бактеріємія (а при тяжкому ускладненому перебігу — септицемія, яка може призвести до летального випадку).

Таким чином, при ХП ми можемо зустрітись з тонкокишковим і товстокишковим дисбіозом вторинного походження внаслідок основного захворювання. СНБР є негативним фактором у перебігу ХП, оскільки може значно обтяжувати перебіг завдяки участі у формуванні та прогресуванні трофологічного синдрому у таких хворих. Інтестинальний дисбіоз при цьому може бути дефектним і характеризуватися зниженням загальної кількості корисних бактеріальних видів/штамів (однією з причин може бути дефіцит травних ферментів при ХП). Ферментний дисбіоз асоціюється з СНБР у тонкій кишці [2].

Частіше за все ферментний, гнильний та грибовий дисбіоз, асоційований з порушенням або втраченою толерантністю імунної системи до інтестинальної мікробіоти, характеризується порушенням екосистеми кишки, зменшенням кількості пробіотичних бактерій, збільшенням кількості потенційних патогенів і запаленням стінки кишки, обтяжуючи клініку ХП і його перебіг. Крім того, гнильний дисбіоз перебігає з утворенням аміаку, амінів і фенолів, вони можуть стати причиною появи позакишкових симптомів інтоксикаційного походження та вплинути на стан усього організму. Грибовий дисбіоз характеризується надмірним розвитком *Candida* та інших грибів у кишковому вмісті. Він може ускладнюватися алергічними реакціями. Лікувальний процес при цьому також ускладнюється завдяки поліпрагмазії, можливості розвитку медикаментозної алергії внаслідок використання протигрибкових фармпрепаратів, що, зі свого боку, ускладнює перебіг і прогноз основного захворювання, яким є ХП.

Література:

- Агафонова Н. А. Патология билиарного тракта как причина внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и развития билиарного панкреатита. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2012, №2. С. 26–30.
- Бабак О. Я. Кишковий мікробіом: склад, функції та терапевтичні можливості його відновлення. *Сучасна гастроентерологія*. 2018, №5 (103). С. 87–94.
- Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Клочков А. Е. Кишечная микробиота и заболевания поджелудочной железы. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. №4 (45). С. 17–29.
- Дорофеев А. Э., Ардатская М. Д., Рассохина О. А. Изменения уровня серотонина и короткоцепочечных жирных кислот у больных синдромом раздраженного кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерол.* 2013. №11. С. 10–14.
- Колеснікова О. В., Радченко А. О. Особливості проявів гастроентерологічних захворювань у людей старшого віку. *Здоров'я України*. 2020. №1(55). С.26–27.
- Мазур І. П., Вітовський Р. М., Слободяник М. В. Поширеність пародонтопатогенної мікрофлори у пацієнтів із клапанною патологією серцево-судинної системи. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. №2. С. 24–30.
- Плотникова Е. Ю., Захарова Ю. В., Грачова Т. Ю. Что общего между функциональной диспепсией и синдромом избыточного бактериального роста. *Вестник клуба панкреатологов*. 2018. №3(40). С. 62–70.
- Плотникова Е. Ю. Психосоматические гастроэнтерологические проблемы в IV Римских критериях. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2019. №3–4. С. 71–77.
- Степанова Е. Ю., Тимофеева А. В. Микробиом ротовой полости человека. *Современные проблемы науки и образования*. 2016. №5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25212> (дата звернення: 10.01.2021).
- Ткач С. М., Дорофеев А. Э., Сизенко А. К., Купчик Л. М. Роль кишечной микробиоты и питания при синдроме раздраженной кишки. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. №2 (88). С. 96–105.
- Фадеев Г. Д., Богун Л. В. Дисбиоз кишечника в практике врача-интерниста. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. №1 (69). С. 89–96.
- Фадеев Г. Д., Нікіфорова Я. В. Мікробіом людини: дані та клінічне значення еубіозу травного каналу. *Сучасна гастроентерологія*. 2019. №5 (109). С. 65–74.
- Циммерман Я. С., Циммерман И. Я. Классификации гастроэнтерологических заболеваний и клинических синдромов. 4-е расшир. и перераб. изд. Пермь, 2014.

14. Циммерман Я. С. Антибактериальная терапия и ее влияние на эндоэкологическую систему «макроорганизм — эндосимбиотные бактерии» (на примере *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний). *Клин фармакол. и тер.* 2015. №2. С. 5–12.
15. Циммерман Я. С. Учение о дисбиозе («дисбактериозе») кишечника: состояние проблемы и новые тенденции. *Вестник клуба панкреатологов.* 2019. №4 (45). С. 44–53.
16. Швець О. В., Агібалов А. Н., Бондаренко О. А. Клиническая эффективность заместительной ферментной терапии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при хроническом панкреатите: результаты мультицентрового исследования. *Сучасна гастроентерологія.* 2016. №1 (87). С. 87–96.
17. Ярошенко Л. А. Особенности патогенеза и лечения синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных хроническим панкреатитом в сочетании с хроническим бронхитом. *Сучасна гастроентерологія.* 2015. №1. С. 108–112.
18. Boldbatar G., Hashem B. E., Takashi M., et al. Gastric microbiota in *Helicobacter pylori*-negative and positive gastritis among high incidence of gastric cancer area. *Cancers (Basel).* 2019. Vol. 11, No 4. P. 504.
19. Chung S. J., Kim D., Park M., Chung S. J. Metabolic syndrome visceral obesity as risk factors for reflux oesophagitis: a cross-sectional case-control study of 7078 Koreans undergoing health check-ups. *Gut.* 2008. Vol. 57. P. 1360–1365.
20. Cze K. C., Pirola R. C., Apte M. V., Wilson J. S. Current options for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2014. Vol. 14, No 2. P. 199–215.
21. Grant R. W., Dixit V. D. Mechanisms of disease: inflammasome activation and the development of type 2 diabetes. *Front. Immunol.* 2013. Vol. 4. P. 50.
22. Gupte A. R., Forsmark C. E. Chronic pancreatitis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2014. Vol. 30, No 5. P. 500–505.
23. Hunt R. H., Yaghoobi M. The esophageal and gastric microbiome in health and disease. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2017. Vol. 46, No 1. P. 121–141.
24. Horvath V. J., Puts Z., Izbeki F. Diabetes-related dysfunction of the small intestine and the colon: focus on motility. *Cur. Diabetes Rep.* 2015. Vol. 15, No11. P. 94–99.
25. Jemberg C., Lofmrk S., Edlung C., Janssen J. Longterm impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology.* 2010. Vol. 156. P. 3216–3223.
26. Kelly D., Conway S., Aminov R. Commensal gut bacteria: mechanisms of immune modulation. *Trends. Immunol.* Vol. 26, No6. P. 326–333.
27. Parida S. K., Pottakkat B., Raja K. Bacteriological profile of pancreatic juice in patients with chronic pancreatitis. *JOP.* 2014. Vol. 15, No 5. P. 475–477.
28. Sender R., Fuchs S., Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell.* 2016. Vol. 164. P. 337–340.
29. Schmitz-Winnenthal H., Pietsch D. H., Schimmack S. Chronic pancreatitis is associated with disease-specific regulatory T-cell responses. *Gastroenterology.* 2010. Vol. 138, No 3. P. 1178–1188.
30. Quiroga E., Cuenca-Abente E., Flum D., Dellinger E. P., Oelschlager B. K. Impaired esophageal function in morbidly obese patients with gastroesophageal reflux disease: evaluation with multichannel intraluminal impedance. *Surg. Endosc.* 2006. Vol. 20. P. 49–56.

УДК 616.34-008.87-06:616.37-002.2]-036.1-07

doi: 10.33149/vkr.2021.02.04

UA Значущість дисбіозу та особливості його перебігу при поєднанні з хронічним панкреатитом

Д. О. Гонцарюк¹, Т. М. Христин², В. Т. Кулачек¹

¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

²Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, Україна

Ключові слова: дисбіоз, мікробіом, кишковий бар'єр, класифікація дисбіозу, вісь «кишечник — мозок», хронічний панкреатит

У статті представлено ряд сучасних аспектів розвитку, персистенції та прогресування хронічного панкреатиту за наявності дисбіозу. Охарактеризовано значення мікробіоти для життєдіяльності людини. Приділено увагу ролі сахаролітичної та протеолітичної мікрофлори, яка за певних умов може стати потенційно небезпечною для здоров'я. Підкреслено неоднозначність коротколанцюгових жирних кислот (бутирату, пропіонату та ацетату). Так, бутират як

первинне джерело енергії використовують клітини кишечника, а печінка використовує пропіонат у глюконеогенезі при його потраплянні у порталну циркуляцію. Щодо значення ацетату, то він систематично циркулює по різних периферичних тканинах. Наголошується на онкопротекторній властивості коротколанцюгових жирних кислот щодо колоректального раку. Визначено роль кишкової проникності, зв'язок між мікробіотою кишечника, підшлунковою залозою, жировою тканиною та мозком, що викликає відповідні психосоматичні стани. Крім того, розкрито значення стану гастроінтестинальної регуляції, імунних механізмів та клінічної картини залежно від локалізації дисбіотичних порушень.

Звертається увага на здатність мікробіоти перетворювати первинні жовчні кислоти на вторинні, що сприяє підтримці цілісності кишкової стінки, попереджаючи транслокацію бактерій. Наголошується на значенні порушень такого механізму, як сигнальний шлях. Так, активація Takeda G-білок-зв'язаного рецептора (TDR) збільшує секрецію глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) із L-клітин, ентероендокринних клітин, які попереджають ожиріння.

Детально розібрані класифікації дисбіозу тонкої та товстої кишки за ступенями, підкреслено значення ферментного, гнильного та грибового дисбіозу.

RU **Значимость дисбиоза и особенности его течения при хроническом панкреатите****Д. А. Гонцарюк¹, Т. Н. Христинч², В. Т. Кулачек¹**¹Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина²Каменец-Подольский национальный университет имени Ивана Огиенко, Украина**Ключевые слова:** дисбиоз, микробиом, кишечный барьер, классификация дисбиоза, ось «кишечник – мозг», хронический панкреатит

В статье представлен ряд современных аспектов развития, персистенции и прогрессирования хронического панкреатита при наличии синдрома дисбиоза. Охарактеризовано значение микробиоты для жизнедеятельности человека. Уделено внимание роли сахаролитической и протеолитической микрофлоры, которая при определенных условиях может стать потенциально опасной для здоровья. Подчеркнута неоднозначность короткоцепочечных жирных кислот (бутирата, пропионата и ацетата). Так, бутират в качестве первичного источника энергии используется клетками кишечника, а печень использует пропионат в глюконеогенезе при его поступлении в портальную циркуляцию. Относительно значения ацетата, то он систематически циркулирует по разным периферическим тканям. Акцентируется внимание на онкопротекторном свойстве короткоцепочечных жирных кислот при колоректальном раке. Отражение получила роль кишечной проницаемости, связь между микробиотой кишечника, состоянием поджелудочной железы, жировой тканью и мозгом, что вызывает соответствующие психосоматические состояния. Кроме того, раскрывается состояние гастроинтестинальной регуляции, иммунных механизмов и клинической картины в зависимости от локализации дисбиотических нарушений. Обращается внимание на способность микробиоты превращать первичные желчные кислоты во вторичные, что способствует поддержанию целостности кишечной стенки, предупреждая транслокацию бактерий. Подчеркивается значение такого механизма, как сигнальный путь и его нарушения. Так, активация Takeda G-белок-связанного рецептора (TDR) увеличивает секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) из L-клеток, энтероэндокринных клеток, предупреждающих развитие ожирения.

Детально освещаются клинические классификации дисбиоза тонкой и толстой кишки по степеням, подчеркивается значение ферментного, гнилостного и грибкового дисбиоза.

EN **Significance of dysbiosis and its course features in chronic pancreatitis****D. A. Hontsariuk¹, T. N. Khristich², V. T. Kulachek¹**¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine²Kamyanets-Podilsky Ivan Ohienko National University, Ukraine**Key words:** dysbiosis, microbiome, intestinal barrier, dysbiosis classification, gut-brain axis, chronic pancreatitis

The article presents a number of modern aspects of the occurrence, persistence, and progression of chronic pancreatitis upon dysbiosis syndrome. The importance of microbiota for human life is characterized. Attention is paid to the role of saccharolytic and proteolytic flora, which can become potentially hazardous under certain conditions. The ambiguity of short-chain fatty acids (butyrate, propionate, and acetate) is emphasized. Thus, butyrate is used as a primary energy source by intestinal cells; liver uses propionate in gluconeogenesis when it enters the portal circulation. As for the importance of acetate, it circulates systematically via various peripheral tissues. Attention is focused on the oncoprotective property of short-chain fatty acids in colorectal cancer. The authors reflect on the role of intestinal permeability, the relationship between the intestinal microbiota, the state of the pancreas, adipose tissue and the brain, which cause psychosomatic conditions. In addition, the state of gastrointestinal regulation, immune mechanisms and clinical picture is revealed, depending on the localization of dysbiotic disorders. Attention is drawn to the ability of the microbiota to convert primary bile acids into secondary ones, which contributes to maintaining the integrity of the intestinal wall, preventing bacterial translocation. The importance of such a mechanism as the signaling pathway and its violations is underlined. Thus, activation of Takeda G-protein-coupled receptor (TDR) increases the secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) from L cells, enteroendocrine cells that prevent the development of obesity.

The degree clinical classifications of the small and large intestinal dysbiosis are described in detail; the importance of enzymatic, putrefactive, and fungal dysbiosis is emphasized.