

Хронический панкреатит с СРК-подобным синдромом: подходы к терапии

И.В. Козлова¹, А.П. Быкова¹, М.А. Осадчук²

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Определить подходы к терапии обострения хронического панкреатита с СРК-подобным синдромом.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 312 пациентов с обострением хронического панкреатита (ХП), получавшие стандартную терапию: спазмолитики, ферменты, ингибиторы протонной помпы. У 85 (27,2%) пациентов не отмечалось ответа на лечение. После исключения обструктивного варианта ХП, целиакии, декомпенсации сахарного диабета, ишемического и микроскопического колита, синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) как причины абдоминальной боли и кишечной дисфункции выделена группа из 54 пациентов с обострением ХП и СРК-подобным синдромом. Они разделены на две группы: 1-я группа – лица, получающие, наряду со стандартным лечением ХП, ципрофлоксацин в дозе 500 мг 2 раза в сутки 10 дней (26 пациентов), 2-я группа – рифаксимин 400 мг 3 раза в сутки 10 дней (28 пациентов). Оценивали динамику клинической картины, показатели биоценоза, эндоскопические, морфологические особенности толстой кишки, концентрации интерлейкина-2 (ИЛ-2), ИЛ-6, ИЛ-8 в слизистой оболочке толстой кишки (СОТК).

Результаты. У 54 (63,5%) пациентов с затяжным (более 4 нед) обострением ХП определен СРК-подобный синдром. С учетом результатов клинико-инструментального, лабораторного, бактериологического исследования предложена модификация терапии. У 68% пациентов с обострением ХП, получавших в дополнение к стандартной терапии рифаксимин, достигнуты клиническое улучшение, нормализация показателей кишечного биоценоза, снижение концентраций цитокинов в тканях, уменьшение признаков хронического воспаления в СОТК, а также концентрации ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 в СОТК ($p < 0,05$).

Заключение. Обострение ХП, устойчивое к стандартной терапии, может быть связано с формированием СРК-подобного синдрома. Включение рифаксимины в комплексную терапию затяжного обострения ХП способствует купированию кишечной дисфункции, абдоминальной боли, связанной с кишечником, улучшает показатели биоценоза, способствует уменьшению воспалительных изменений, а также снижению концентрации цитокинов в СОТК.

Ключевые слова: хронический панкреатит, толстая кишка, кишечная дисфункция, рифаксимин, цитокины.

Для цитирования: Козлова И.В., Быкова А.П., Осадчук М.А. Хронический панкреатит с СРК-подобным синдромом: подходы к терапии. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (2): 61–66. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000518

Chronic pancreatitis with IBS-like syndrome: approach to therapy

I.V. Kozlova¹, A.P. Bykova¹, M.A. Osadchuk²

¹Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. To determine approaches of the exacerbation's treatment of chronic pancreatitis (CP) with IBS (irritable bowel syndrome)-like syndrome.

Materials and methods. 312 patients with exacerbation of CP were observed and received standard therapy: antispasmodics, enzymes, proton pump inhibitors. 85 (27.2%) patients had no response to treatment. After excluding obstructive CP, celiac disease, decompensation of diabetes (DD), ischemic and microscopic colitis, small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) as a cause of abdominal pain and intestinal dysfunction, a group of 54 patients with exacerbation of CP and IBS-like syndrome was isolated. They were divided into 2 groups: group 1 – persons receiving with standard treatment of CP ciprofloxacin in a dose of 500 mg 2 times a day for 10 days (26 patients), group 2 – rifaximin 400 mg 3 times a day for 10 days (28 patients). The dynamics of clinical picture, biocenosis indices, endoscopic, morphological features of the colon, interleukin-2 (IL-2), IL-6, IL-8 concentration in the colon mucosa (CA) were evaluated.

Results. IBS-like syndrome was determined in 54 (63.5%) patients with prolonged (more than 4 weeks) exacerbation of CP. A modification of therapy is proposed with the results of clinical and instrumental, laboratory, bacteriological studies. 68% of patients with exacerbation of CP, receiving in addition to the standard regimen rifaximin, achieved clinical improvement, normalization of intestinal biocenosis, reduced concentrations of cytokines in tissues, reducing signs of chronic inflammation in the colon mucosa with reducing concentrations of IL-2, IL-6, IL-8 in colon mucosa ($p < 0.05$).

Conclusion. Exacerbation of CP, resistant to standard therapy, may be associated with the formation of IBS-like syndrome. The inclusion of rifaximin in the complex therapy of prolonged exacerbation of CP contributes to the relief of intestinal dysfunction, abdominal pain of intestine, improves biocenosis, reduces inflammatory modifications, and reduces the concentration of cytokines in the colon mucosa.

Keywords: chronic pancreatitis, colon, intestinal dysfunction, rifaximin, cytokines.

For citation: Kozlova I.V., Bykova A.P., Osadchuk M.A. Chronic pancreatitis with IBS-like syndrome: approach to therapy. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (2): 61–66. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000518

ВСНПЖ – внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы
ИЛ – интерлейкин
ПЖ – поджелудочная железа

СИБР – синдром избыточного бактериального роста
СОТК – слизистая оболочка толстой кишки
СРК – синдром раздраженного кишечника
ХП – хронический панкреатит

Хронический панкреатит (ХП) – заболевание, характеризующееся прогрессирующим хроническим воспалением под-

желудочной железы (ПЖ), приводящим к фиброзу паренхимы и формированию функциональной недостаточности

с вовлечением в патологический процесс всех отделов желудочно-кишечного тракта [1, 2]. Пациенты с обострением ХП нередко предъявляют жалобы на абдоминальную боль и кишечную дисфункцию, во многом сходную с синдромом раздраженного кишечника (СРК): вздутие живота, боли в проекции тонкой и толстой кишки, связанные с дефекацией, диарею [3, 4]. Причины указанных симптомов при ХП разнообразны и могут быть обусловлены внешне-секреторной недостаточностью ПЖ (ВСНПЖ), синдромом избыточного бактериального роста (СИБР), структурными и функциональными изменениями кишечника [4–6]. СРК-подобный синдром при ХП сравнительно недавно описан в литературе [7].

Лечение ХП остается актуальной медицинской проблемой. Для повышения эффективности терапии обострения ХП рекомендуют эскалацию дозы ферментов, назначение спазмолитиков, в ряде случаев – присоединение антисекреторных препаратов [8, 9]. Несмотря на модификацию лечения, у части пациентов сохраняются абдоминальная боль и диарея, связанные не только с ВСНПЖ, но и с присоединением структурных и функциональных нарушений толстой кишки [10].

Имеется ряд наблюдений, демонстрирующих эффективность терапии обострения ХП, дополненной антибиотиками [6, 11, 12]. Вместе с тем следует подчеркнуть, что антибактериальные препараты не включены в национальные и международные клинические рекомендации и стандарты лечения заболевания [1, 13–16]. Внимание гастроэнтерологов неизменно привлекают рифаксимин в комплексной терапии СРК и его модулирующее влияние на кишечную микробиоту [6, 11, 12, 17–20]. Вместе с тем эффективность комплексной терапии обострения ХП с СРК-подобным синдромом с включением различных антибиотиков не изучена. Не оценивалась эффективность подобной терапии и в отношении концентрации цитокинов в слизистой оболочке толстой кишки (СОТК) при СРК-подобном синдроме у пациентов с обострением ХП. Концентрация цитокинов в тканях – более информативный маркер воспаления [21], чем анализ их концентраций в сыворотке крови [22].

Материалы и методы

За период с 2013 по 2017 г. на базе медицинского гастроэнтерологического центра ГУЗ «СГКБ №5» г. Саратова (клиническая база кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России) находились на лечении 312 пациентов с ХП (174 мужчины и 138 женщин, в возрасте $52,6 \pm 7,4$ года). В соответствии с федеральными стандартами пациенты получали спазмолитики, ферменты, ингибиторы протонной помпы [14]. У 85 (27,2%) пациентов отмечалась недостаточная эффективность терапии. У 14 (45,2%) пациентов этой группы причиной рефрактерности к терапии был обструктивный ХП, у 11 (35,5%) – тяжелая ВСНПЖ, у 6 (19,4%) – коморбидность с другими заболеваниями: декомпенсация сахарного диабета, целиакия, СИБР, ишемический и микроскопический колит. После исключения перечисленных

выше причин в группу исследования включены 54 пациента, у которых в течение 4 нед терапии сохранялись синдромы кишечной дисфункции и абдоминальной боли. В связи с отсутствием очевидных причин сохранения этих симптомов на фоне терапии, рекомендованной стандартами, диагностирован ХП с СРК-подобным синдромом, а также предпринята попытка проанализировать эффективность комбинированной терапии обострения, дополненной антибактериальными препаратами. Проведено открытое проспективное исследование сравнительной эффективности комплексной терапии обострения (более 4 нед) ХП с СРК-подобным синдромом. К стандартной терапии добавлены антибиотики: ципрофлоксацин (Цифран, Ranbaxy, Индия) и рифаксимин (Альфа Нормикс, Alfa Wasserman, Италия). В исследование включены 54 пациента с ХП, средний возраст которых – $47 \pm 5,4$ года; среди включенных – 28 (51,9%) мужчин и 26 (48,1%) женщин. Критериями включения служили установленный диагноз ХП в фазе обострения с СРК-подобным синдромом (абдоминальная боль и кишечная дисфункция – диарея), эндоскопические признаки хронического воспаления СОТК с минимальной активностью, наличие бактериологических признаков дисбиоза кишки. Критерии исключения: обструктивный вариант ХП (с учетом данных магнитно-резонансной томографии), заболевания гастродуоденальной зоны в фазе обострения, целиакия, кишечные инфекции и инвазии, СИБР, воспалительные заболевания и дивертикулярная болезнь кишечника, микроскопический, ишемический колиты, хронические заболевания печени различной этиологии, декомпенсация сахарного диабета, длительный (более 12 нед) прием слабительных, антидиарейных препаратов, прием антибиотиков в течение 8 нед до включения в исследование, опухоли различной локализации, отказ пациента от участия в исследовании. Хронический панкреатит верифицировался с помощью комплекса клинических и инструментально-лабораторных методов, включая магнитно-резонансную/компьютерную томографию, определение фекальной эластазы. Обследование пациентов с ХП было дополнено колоноскопией с биопсией, морфологическим исследованием биоптата и определением содержания интерлейкина-2 (ИЛ-2), ИЛ-6, ИЛ-8 в колонобиоптатах иммуноферментным методом. Колоноскопию выполняли с помощью колоноскопа Pentax (Япония). Для морфологического исследования колонобиоптатов использовали окраску гематоксилином и эозином. Определение ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 в СОТК проведено методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). У пациентов с эрозиями и микроэрозиями СОТК ($n=8$) определен кальпротектин в кале. Его концентрация составила $74,8 \pm 25,9$ мкг/г, что типично для хронического малоактивного воспаления при СРК [23].

Проводилось микробиологическое исследование кала в соответствии с отраслевым стандартом «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника», который утвержден Приказом Минздрава России № 231 от 09.06.2003 г.

Включенные в исследование пациенты методом случайной выборки распределены на две группы. В 1-ю группу вошли 12 (46,2%) мужчин и 14 (53,8%) женщин, средний возраст – $46 \pm 5,2$ года, длительность анамнеза – $7 \pm 2,9$ года, у 13 (50%) пациентов – билиарнозависимый вариант ХП,

Сведения об авторах:

Козлова Ирина Вадимовна – д.м.н., проф., зав. каф. терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»; ORCID: 0000-0002-5056-4504

Осадчук Михаил Алексеевич – д.м.н., проф., зав. каф. поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; ORCID: 0000-0003-0485-6802

Контактная информация:

Быкова Анна Павловна – ассистент каф. терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»; тел.: +7(917)216-36-16; e-mail: Vulpesruber@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9421-5146

Таблица 1. Динамика симптомов на фоне разных вариантов комплексной терапии у пациентов с ХП, n (%)

| Симптом | 1-я группа (n=26) | | 2-я группа (n=28) | |
|---|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|
| | до лечения | после лечения (через 30 дней) | до лечения | после лечения (через 30 дней) |
| Опоясывающие боли в верхних отделах живота, не связанные с дефекацией | 26 (100) | 12 (46,2)* | 28 (100) | 9 (32,1)** |
| Боли по ходу толстой кишки, связанные с актом дефекации | 11 (42,3) | 10 (38,5) | 11 (39,9) | 3 (10,7)**.# |
| Диарея | 20 (76,9) | 14 (53,8) | 24 (85,7) | 8 (28,6)**.# |
| Метеоризм | 17 (65,4) | 13 (50) | 18 (64,3) | 6 (21,4)**.# |

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: * – статистически значимые различия результатов лечения в 1-й группе; ** – статистически значимые различия результатов лечения во 2-й группе; # – статистически значимые различия результатов лечения между 1-й и 2-й группами ($p < 0,05$).

у 13 (50%) – токсико-метаболический, концентрация фекальной эластазы – $229 \pm 23,4$ мкг/г, у 6 (23,1%) – панкреатогенный сахарный диабет, гликированный гемоглобин – $6,9 \pm 1,4\%$. Во 2-ю группу вошли 16 (57,1%) мужчин и 12 (42,9%) женщин, средний возраст – $47 \pm 4,7$ года, длительность анамнеза – $8 \pm 3,1$ года, у 13 (46,4%) пациентов – билиарнозависимый вариант ХП, у 15 (53,6%) – токсико-метаболический, концентрация фекальной эластазы – $241 \pm 35,9$ мкг/г, у 5 (17,9%) – панкреатогенный сахарный диабет, гликированный гемоглобин – $6,5 \pm 1,1\%$. У пациентов 1-й группы базисная терапия обострения с СРК-подобным синдромом (ферменты, спазмолитики, ингибиторы протонной помпы) дополнена цiproфлоксацином в дозе 1000 мг/сут на 10 дней, у пациентов 2-й группы в дополнение к базисной терапии назначен рифаксимин 1200 мг/сут на 10 дней. Динамическое обследование пациентов проведено через 30 и 90 дней после завершения комплексного лечения. Через 30 дней оценивали эволюцию клинической картины, показатели биоценоза кала, через 90 дней – эндоскопические, морфологические особенности толстой кишки, содержание цитокинов в СОТК.

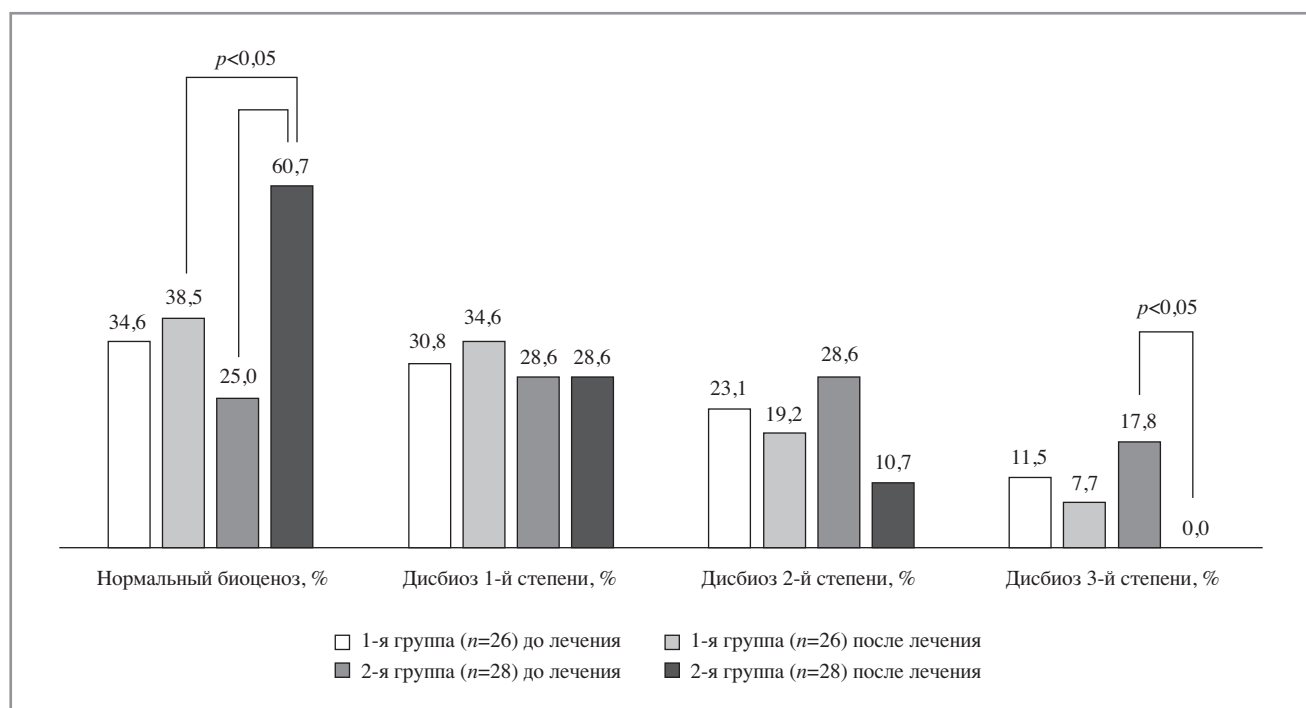
Статистический анализ данных выполнен в программах R-Studio Version 1.1.383 и Microsoft Office Excel 2013. Со-

ответствие распределения данных нормальному определено с помощью критериев Лиллифорса, Шапиро–Уилка. Для сравнения групп несвязанных непрерывных переменных с нормальным распределением применен двусторонний вариант критерия Стьюдента, для групп связанных непрерывных переменных – критерий знаковых рангов Уилкоксона. Для сравнения групп независимых номинативных переменных использованы критерий χ^2 -квадрат Пирсона (χ^2), точный критерий Фишера (F). Для связанных номинативных переменных использованы критерий Мак-Немара (χ^2_n) и двусторонний критерий Фишера (F). Критический уровень значимости установлен в $p < 0,05$.

Результаты

У 100% пациентов с затяжным обострением ХП, включенных в исследование, сохранялись боли опоясывающего характера в верхних отделах живота и боли по ходу толстой кишки, связанные с актом дефекации, – у 22 (40,8%), метеоризм – у 35 (64,8%), диарея – у 44 (81,5%).

Эндоскопические признаки хронического неспецифического воспаления СОТК выявлены у 25 (46,3%) пациентов, очаговая атрофия – у 7 (12,9%), сложенность сосудистого



Дисбиоз толстой кишки на фоне разных вариантов комплексной терапии обострения ХП с СРК-подобным синдромом.

Таблица 2. Динамика эндоскопических изменений СОТК на фоне разных вариантов комплексной терапии у пациентов с обострением ХП и СРК-подобным синдромом, n (%)

| Изменения СОТК | 1-я группа (n=12) | | 2-я группа (n=14) | |
|----------------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|
| | до лечения | после лечения (через 30 дней) | до лечения | после лечения (через 30 дней) |
| Отек | 10 (83,3) | 5 (41,7)* | 12 (85,7) | 5 (35,7)** |
| Гиперемия | 12 (100) | 6 (50)* | 13 (92,9) | 4 (28,6)** |
| Очаговая атрофия | 3 (25) | 3 (25) | 4 (28,6) | 3 (10,7) |
| Сглаженность сосудистого рисунка | 10 (83,3) | 7 (58,3) | 7 (50) | 4 (28,6) |
| Эрозии | 1 (8,3) | 0 | 2 (14,3) | 0 |
| Неизменная СОТК | 0 | 3 (25) | 2 (14,3) | 8 (57,1)**# |

Таблица 3. Динамика морфологических изменений СОТК у обследованных пациентов, n (%)

| Микроструктурные изменения СОТК | 1-я группа (n=12) | | 2-я группа (n=14) | |
|----------------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|
| | до лечения | после лечения (через 90 дней) | до лечения | после лечения (через 90 дней) |
| Лимфоплазмозитарная инфильтрация | 12 (100) | 6 (50)* | 14 (100) | 5 (35,7)** |
| Нейтрофильная инфильтрация | 8 (66,7) | 6 (50) | 11 (78,6) | 2 (14,3)**# |
| Склероз | 5 (41,7) | 5 (41,7) | 6 (42,9) | 4 (28,6) |
| Пролиферация капилляров | 7 (58,3) | 4 (33,3) | 7 (50) | 4 (28,6) |
| Редукция крипт | 6 (50) | 5 (41,7) | 7 (50) | 5 (35,7) |
| Микроэрозии | 3 (25) | 3 (25) | 5 (35,7) | 0# |
| Неизменная СОТК | 0 | 3 (25) | 4 (28,6) | 9 (64,2)# |

Таблица 4. Концентрации цитокинов в СОТК у пациентов с ХП и СРК-подобным синдромом на фоне разных вариантов комплексной терапии, пг/мл

| Цитокин | 1-я группа (n=12) | | 2-я группа (n=14) | |
|---------|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|
| | до лечения | после лечения (через 90 дней) | до лечения | после лечения (через 90 дней) |
| ИЛ-2 | 11,1±2,6 | 10,2±2,8* | 10,9±2,4 | 7,2±1,7**# |
| ИЛ-6 | 2,3±1,1 | 2,0±1,0* | 2,3±0,9 | 1,8±0,7**# |
| ИЛ-8 | 229,6±99,3 | 214,1±109,63 | 234,3±82,3 | 206,4±77,8** |

рисунка – у 17 (31,5%), эрозии – у 3 (5,6%). У 22 (40,7%) пациентов с ХП отсутствовали эндоскопические изменения СОТК. Микроскопические изменения СОТК обнаружены у 49 (90,7%) пациентов. Лимфоплазмозитарная инфильтрация СОТК выявлена у 43 (79,6%) исследуемых, нейтрофильная инфильтрация – у 19 (35,2%), фиброз – у 21 (38,9%), пролиферация капилляров – у 18 (33,3%), редукция крипт – у 16 (29,6%), микроэрозии – у 8 (14,8%); у 5 (9,3%) изменения в колонобиоптатах отсутствовали.

По результатам бактериологического исследования кишечный дисбиоз 1-й степени зарегистрирован у 16 (29,6%) исследуемых, 2-й степени – у 14 (25,9%), 3-й степени – у 8 (14,8%). Микробный дисбаланс характеризовался снижением общей численности *Bifidobacterium* (5,2±1,5 КОЕ/г), *Lactobacillus* (6,76±1,6 КОЕ/г), появлением лактозонегативных штаммов *E. coli* у 11 (20,3%), гемолитических штаммов *E. coli* у 7 (13,0%), грибов рода *Candida* у 4 (7,4%), *Staphylococcus aureus* у 2 (3,7%), *Clostridium* у 6 (11,1%), *Proteus* у 4 (7,4%).

У пациентов с обострением ХП и СРК-подобным синдромом на старте исследования концентрация ИЛ-2 в СОТК составила 11,05±2,48, ИЛ-6 – 2,29±0,85, ИЛ-8 – 234,43±100,70 пг/мл.

Через 30 дней после завершения терапии проведена оценка клинических признаков обострения ХП (табл. 1). У пациентов 1-й группы – с ципрофлоксацином – регистрировалось снижение частоты абдоминального болевого син-

дрома в верхних отделах живота ($\chi^2_{N}=11,0$; $p<0,01$). При этом значимого уменьшения болей, связанных с актом дефекации, а также метеоризма не было. Следует отметить, что на фоне лечения ципрофлоксацином у 4 (15,4%) пациентов регистрировалось учащение диареи. У пациентов 2-й группы – с рифаксиминном – значимо снизилась частота всех симптомов ($p<0,05$). Комплексная терапия с рифаксиминном оказалась наиболее эффективной в отношении купирования абдоминальной боли, связанной с актом дефекации ($F=0,03$; $p<0,05$), метеоризма ($F=0,02$; $p<0,05$) и диареи ($F=0,02$; $p<0,05$).

На фоне комплексной терапии с ципрофлоксацином динамика бактериологических показателей была незначительной (см. рисунок). При повторном микробиологическом исследовании кала сохранялось снижение общей численности *Bifidobacterium* (5,8±1,2 КОЕ/г) и *Lactobacillus* (6,9±1,7 КОЕ/г), у 7 (26,9%) пациентов определялись условно-патогенные штаммы *E. coli*, у 1 (3,8%) – грибы рода *Candida*, у 4 (15,4%) – *Clostridium* и *Proteus*. В группе с рифаксиминном отмечена нормализация показателей биоценоза у 9 (32,1%) пациентов ($\chi^2_{N}=4,2$; $p=0,04$). При включении в схему терапии рифаксимином нормальные показатели кишечного биоценоза регистрировались статистически значимо чаще ($F=0,00$; $p<0,05$). Отмечался рост *Bifidobacterium* (7,7±2,4 КОЕ/г) и *Lactobacillus* (7,3±1,6 КОЕ/г), у 2 (7,1%) пациентов определялись условно-патогенные

штаммы *E. coli*, у 1 (3,4%) – грибы рода *Candida*. В этой группе не определялся дисбиоз 3-й степени, диагностированный до лечения ($\chi^2=16,0$; $p<0,01$).

Через 90 дней после окончания комплексного лечения 12 пациентам 1-й группы и 14 пациентам 2-й группы проведена колоноскопия (табл. 2). На фоне проведенного лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения воспалительных изменений толстой кишки: у 12 (54,5%) пациентов исчез отек СОТК, у 15 (60%) – гиперемия СОТК. Эпителизация эрозий СОТК обнаружена у всех исследуемых. Редукция отека ($\chi^2=4,4$, $p=0,04$; $\chi^2=3,8$, $p=0,04$) и гиперемии СОТК ($\chi^2=5,8$, $p=0,02$; $\chi^2=4,1$, $p=0,04$) на фоне терапии отмечена в обеих группах ($p<0,05$). Восстановление структуры СОТК после лечения статистически значимо чаще регистрировалось во 2-й группе, чем в 1-й ($F=0,04$, $p<0,05$).

В табл. 3 отображены результаты морфологического исследования СОТК после проведенной комплексной терапии затяжного обострения ХП. На фоне проведенного лечения микроструктурные изменения СОТК регрессировали у 8 (24%) пациентов. Нейтрофильная инфильтрация СОТК статистически значимо снизилась только в группе с рифаксиминотерапией ($\chi^2=6,7$; $p=0,02$). Редукция нейтрофильной инфильтрации ($F=0,02$; $p<0,05$), микроэрозий ($F=0,02$; $p<0,05$) во 2-й группе выявлялась статистически значимо чаще, чем в 1-й группе.

В табл. 4 приведены результаты динамического анализа концентрации цитокинов в СОТК. Во 2-й группе после проведенной терапии регистрировалось значимое снижение всех исследуемых цитокинов в СОТК ($p<0,05$), при этом анализируемые показатели были значимо ниже, чем в 1-й группе, однако не достигали референсных значений, что может косвенно свидетельствовать о персистенции системного воспаления при ХП даже в период клинической ремиссии [26].

Обсуждение

Результаты исследования показали, что обострение ХП зачастую связано не только с изменениями функции

и структурными нарушениями ПЖ, но и с вовлечением в патологический процесс толстой кишки и развитием СРК-подобного синдрома. По данным литературы, ХП с малыми изменениями в ПЖ нередко клинически проявляется СРК-подобным синдромом с диареей и болями в животе [5].

При затяжном обострении ХП (более 4 нед) комплексная терапия с рифаксиминотерапией позитивно повлияла на выраженность СРК-подобного синдрома. Нами подтвержден эффект препарата в отношении кишечного дисбиоза при ХП [6, 11, 12]. Действие рифаксимины не ограничивалось его модулирующими эффектами на микробиоту. Известно, что препарат способен подавлять функциональную активность нейтрофилов в тканях [18]. Рифаксимин может влиять на барьерную функцию кишечника, снижая его проницаемость и адгезивную способность бактерий [20, 24, 25]. Так, при СРК эффекты рифаксимины связывают с модуляцией Toll-подобного рецептора-4 [19, 26].

Впервые в нашем исследовании установлены регресс воспалительных изменений в СОТК, снижение концентраций ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 в СОТК при ХП, что раскрывает новые механизмы иммуномодулирующих эффектов рифаксимины и позволяет рекомендовать его в терапии ХП с СРК-подобным синдромом.

Заключение

Затяжное течение обострения ХП может быть связано с вовлечением в патологический процесс толстой кишки и развитием СРК-подобного синдрома. Включение рифаксимины в схему лечения ХП при длительном (более 4 нед) обострении способствует редукции кишечной дисфункции, модулирует показатели кишечной микробиоты, уменьшает воспалительные изменения СОТК и снижает концентрацию в ней провоспалительных цитокинов более значимо, чем терапия, предлагаемая федеральными стандартами, а также терапия, дополненная ципрофлоксацином.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Кучерявый Ю.А. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Okhlobystin AV, Kucheryavyy YuA, et al. Guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of a chronic pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;(4):70-97 (In Russ.)].
- Быкова А.П., Козлова И.В. Механизмы развития и особенности патологии органов желудочно-кишечного тракта при хроническом панкреатите. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;135(11):69-75 [Bykova AP, Kozlova IV. Mechanisms of development and characteristics the pathology of the gastrointestinal. *Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2016;135(11):69-75 (In Russ.)].
- Lariño-Noia J, de la Iglesia D, Iglesias-García J, Macías F, Nieto L, Bastón I, et al. Morphological and functional changes of chronic pancreatitis in patients with dyspepsia: A prospective, observational, cross-sectional study. *Pancreatology*. 2018;18(3):280-5. doi: 10.1016/j.pan.2018.02.003
- Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В., Охлобыстин А.В. Боль при хроническом панкреатите: происхождение и возможности коррекции (материалы авторской программы академика РАН, профессора В.Т. Ивашкина на портале internist.ru 6 марта 2015 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(3):4-11 [Ivashkin VT, Ivashkin KV, Okhlobystin AV. Pain at chronic pancreatitis: origin and treatment options (Data of author's program of professor V.T. Ivashkin at www.internist.ru portal on March, 6, 2015) *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(3):4-11 (In Russ.)].
- Leeds JS, Hopper AD, Sidhu R, Simmonette A, Azadbakht N, Hoggard N, et al. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(5):433-8. doi: 10.1016/j.cgh.2009.09.032
- Trespi E, Ferrieri A. Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis. *Curr Med Res Opin*. 1999;5:47-52. doi: 10.1185/03007999909115173
- Talley NJ, Holtmann G, Nguyen QN, Gibson P, Bampton P, Veysey M, et al. Undiagnosed pancreatic exocrine insufficiency and chronic pancreatitis in functional GI disorder patients with diarrhea or abdominal pain. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov;32(11):1813-7. doi: 10.1111/jgh.13791
- Калягин А.Н., Решина И.В. Современные аспекты ведения больных с хроническими панкреатитами. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;(4):143-5 [Kalyagin AN, Reshina IV. The modern aspects of conducting the patients with chronic pancreatitis. *Sibirskii Meditsinskiy Zhurnal*. 2011;(4):143-5 (In Russ.)].
- Anderson MA, Akshintala V, Albers KM, Amann ST, Belfer I, Brand R, et al. Mechanism, assessment and management of pain in chronic

- pancreatitis: Recommendations of a multidisciplinary study group. *Pancreatolology*. 2016;16(1):83-94. doi: 10.1016/j.pan.2015.10.015
10. Быкова А.П., Козлова И.В. Клинико-эндоскопические и морфологические особенности слизистой оболочки толстой кишки при хроническом панкреатите. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;139(3):22-7 [Bykova AP, Kozlova IV. Clinical-endoscopic and morphological features of the colon in chronic pancreatitis. *Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2017;139(3):22-7 (In Russ.)].
 11. DiMagno MJ, Forsmark CE. Chronic pancreatitis and small intestinal bacterial overgrowth. *Pancreatolology*. 2018;18(4):360-2. doi: 10.1016/j.pan.2018.04.011
 12. Ní Chonchubhair HM, Bashir Y, Dobson M, Ryan BM, Duggan SN, Conlon KC. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatolology*. 2018;18(4):379-85. doi: 10.1016/j.pan.2018.02.010
 13. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 октября 2005 года № 651 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с другими хроническими панкреатитами». Доступно по ссылке: <http://docs.cntd.ru/document/901954702> (дата обращения 27.03.2019) [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of October 27, 2005 No. 651 "On approval of the standard of medical care for patients with other chronic pancreatitis" (In Russ.)].
 14. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, Büchler MW, Bufler P, Dathe K, et al. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis. Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol*. 2015;53(12):1447-95. doi: 10.1055/s-0041-107379
 15. Lohr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *UEG Working Group United Eur Gastroenterol J*. 2017;5:153-99. doi: 10.1177/2050640616684695
 16. Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini A, Gaia E, Graziani R, Pezzilli R, et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2010;42(6):381-406. doi: 10.1016/S1590-8658(10)60682-2
 17. Dupont HL. Rifaximin: An antibiotic with important biologic effects. *Mini Rev Med Chem*. 2016;16(3):200-5.
 18. Jiang ZD, DuPont HL. Rifaximin: in vitro and in vivo antibacterial activity – a review. *Chemotherapy*. 2005;51:67-72.
 19. Hirota SA. Understanding the molecular mechanisms of rifaximin in the treatment of gastrointestinal disorders – a focus on the modulation of host tissue function. *Mini Rev Med Chem*. 2016;16(3):206-17.
 20. Cianci R, Frosali S, Pagliari D, Cesaro P, Petruzzello L, Casciano F, et al. Uncomplicated Diverticular Disease: Innate and Adaptive Immunity in Human Gut Mucosa before and after Rifaximin. *J Immunol Res*. 2014;2014:696812. doi: 10.1155/2014/696812
 21. Del Giudice M, Gangestad SW. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. *Brain Behav Immun*. 2018;70:61-75. doi: 10.1016/j.bbi.2018.02.013
 22. Oppenheim JJ, Rosso JL, Gearing AJ. Clinical application of cytokines. Role in pathogenesis, diagnosis and therapy. Cary, NC: Oxford University Press, 1994. 379 p.
 23. Melchior C, Aziz M, Aubry T, Gourcerol G, Quillard M, Zalar A, et al. Does calprotectin level identify a subgroup among patients suffering from irritable bowel syndrome? Results of a prospective study. *Unit Eur Gastroenterol J*. 2017 Mar;5(2):261-9. doi: 10.1177/2050640616650062
 24. Labro MT. Anti-inflammatory activity of ansamycins. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005;3(1):91-103.
 25. Balzan S, de Almeida Quadros C, de Cleve R, et al. Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(4):464-71. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.04933.x
 26. Calanni F, Renzulli C, Barbanti M, et al. Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity. *J Antibiot (Tokyo)*. 2014;67(9):667-70. doi: 10.1038/ja.2014.106

Поступила 11.10.2019