



# Изменения кишечной микробиоты у пациентов с хроническим панкреатитом: систематизация литературных данных

И.В. Маев, А.И. Левченко\*, Д.Н. Андреев

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

**Цель исследования:** систематизировать литературные данные об изменениях структуры кишечной микробиоты у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП).

**Основные положения.** Микробиота кишечника человека является динамически изменяющейся системой, которая постоянно претерпевает качественные и количественные изменения, в особенности при ряде патологических состояний органов пищеварения. В настоящее время различия профилей кишечной микробиоты при заболеваниях поджелудочной железы, в частности при ХП, малоизучены. Прогрессирующее течение ХП, ассоциированное с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, приводит к нарушению синтеза антимикробных пептидов, бикарбонатов и пищеварительных ферментов поджелудочной железой, что является фактором риска изменений кишечной микробиоты, заключающихся в формировании синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) и нарушении микробиоценоза толстой кишки. Результаты двух крупных метаанализов демонстрируют, что около трети пациентов с ХП имеют СИБР. Толстокишечная микробиота у пациентов с ХП также характеризуется нарушениями, заключающимися в первую очередь в снижении альфа-разнообразия. В некоторых исследованиях было показано, что на уровне типов у пациентов отмечается увеличение количества *Firmicutes*, тогда как *Bacteroides* и *Faecalibacterium* снижены. Помимо этого, как правило, у пациентов с ХП регистрируется рост *Esherichia*, *Shigella* и *Streptococcus*.

**Заключение.** В целом кишечная микробиота у пациентов с ХП характеризуется значительной неоднородностью профилей. Остается открытым ряд вопросов, что делает приоритетным необходимость дальнейшего глубокого изучения кишечной микробиоты у пациентов с ХП. Выявление специфики ее структуры и состава может быть ключевым фактором для персонализированного подбора заместительной ферментной терапии и отказа от необоснованного назначения дополнительной фармакотерапии, в частности ингибиторов протонной помпы и/или антибактериальных препаратов

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, кишечная микробиота, микробиом, синдром избыточного бактериального роста, секвенирование гена 16S рРНК, полногеномное секвенирование.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Маев И.В., Левченко А.И., Андреев Д.Н. изменения кишечной микробиоты у пациентов с хроническим панкреатитом: систематизация литературных данных. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):17–26. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-17-26>

## Changes in the Intestinal Microbiota in Patients with Chronic Pancreatitis: Systematizing Literature Data

Igor V. Maev, Anna I. Levchenko\*, Dmitry N. Andreev

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**The purpose of the review.** To systematize literature data on changes in the structure of the intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis (CP).

**Key findings.** The human intestinal microbiota is a dynamically changing system that is constantly undergoing qualitative and quantitative changes, especially in several pathological conditions of the digestive system. At present, the differences in the intestinal microbiota in pancreatic diseases are poorly understood. The severe CP is associated with impaired synthesis of antimicrobial peptides, bicarbonates, and digestive enzymes by the pancreas, which is a risk factor for dysbiotic changes in the intestinal microbiota, consisting in the development of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and gut dysbiosis. The results of two large meta-analyses show that about a third of CP

patients have SIBO. The colonic microbiota in patients with CP is also characterized by dysbiotic disorders, primarily in the reduction of alpha-diversity. Some studies have shown that these patients have an increase in *Firmicutes*, while *Bacteroides* and *Faecalibacterium* are reduced. In addition, as a rule, in patients with CP, the growth of *Escherichia*, *Shigella* and *Streptococcus* is recorded.

**Conclusion.** In general, scientific papers have revealed significant heterogeneity in the profiles of the intestinal microbiota in patients with CP. Thus, several questions remain open, prioritizing the further study of the intestinal microbiota in patients with CP for identifying the specifics of its structure that can personalize the selection of enzyme replacement therapy and restrict the unreasonable prescription of additional pharmacotherapy (the use of proton pump inhibitors and / or antibacterial drugs).

**Keywords:** chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, intestinal microbiota, microbiome, bacterial overgrowth syndrome, 16S rRNA gene sequencing, whole genome sequencing

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Maev I.V., Levchenko A.I., Andreev D.N. Changes in the Intestinal Microbiota in Patients with Chronic Pancreatitis: Systematizing Literature Data. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):17–26. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-17-26>

## Введение

Хронический панкреатит (ХП) – это прогрессирующее фиброзно-воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ) у людей с генетическими, экологическими и/или другими факторами риска [1, 2]. Непрерывное и прогрессирующее воспаление вовлекает в патологический процесс все структуры поджелудочной железы (ПЖ): ацинусы, островковый аппарат, протоковую систему, сосуды, нервный аппарат и интерстициальную ткань [3–5]. По данным одного из последних метаанализов, общая заболеваемость ХП составляет 9,62 случая (95 % доверительный интервал (ДИ): 7,86–12,00) на 100 тыс. населения в год [6]. Медиана распространенности ХП, по различным данным, варьирует от 40 до 50 случаев на 100 тыс. населения в год [7, 8]. В долгосрочной модели ХП прогрессивно приводит к формированию экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности, повышая риск осложнений данного заболевания, а также значительно снижая качество жизни пациентов [9–11].

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) является наиболее частым осложнением ХП во взрослой популяции пациентов [9, 12]. Данное патологическое состояние

определяется как недостаточная секреция ферментов поджелудочной железы (функция ацинарных клеток) и/или бикарбоната натрия (функция протоков) [9, 10]. Клинически значимая ЭНПЖ при ХП развивается при снижении выработки около 90 % ферментов поджелудочной железы и наблюдается у 60–90 % пациентов с ХП в течение 10–12 лет с момента постановки диагноза [13]. Дефицит пищеварительных ферментов при ЭНПЖ опосредует развитие синдромов мальдигестии и мальабсорбции нутриентов, индуцируя клиническую симптоматику, представленную такими проявлениями, как стеаторея, дискомфорт в области живота, метеоризм, флатуленция, а также немотивированная потеря массы тела [9, 14, 15]. У пациентов с ХП и ассоциированной ЭНПЖ отмечается нарушение всасывания алиментарных жиров и жирорастворимых соединений (витамины А, D, Е и К), повышается риск развития остеопороза, саркопении и ассоциированных с этими патологическими состояниями осложнений [16–21]. Помимо этого, нарушение синтеза антибактериальных пептидов, бикарбонатов и пищеварительных ферментов поджелудочной железой у пациентов с ХП на фоне ЭНПЖ может приводить к негативным изменениям кишечной микробиоты (рис. 1) [22–24].



Рис. 1. Осложнения ЭНПЖ у пациентов с ХП

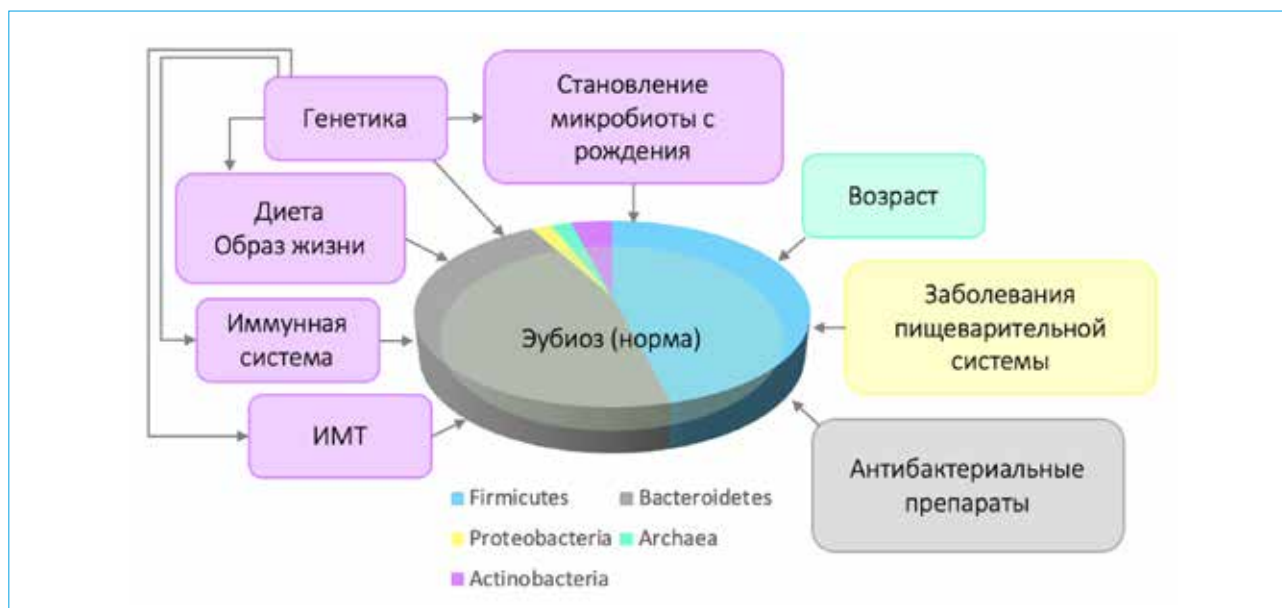


Рис. 2. Факторы, модулирующие кишечную микробиоту

Кишечная микробиота — это высокоорганизованная система, реагирующая качественными и количественными сдвигами на различные состояния макроорганизма, обладающая чрезвычайно высоким метаболическим потенциалом и играющая значимую роль в развитии патологии органов пищеварения [25, 26]. В состоянии эубиоза микробиота кишечника играет важную роль в иммунном гомеостазе слизистой оболочки ЖКТ, колонизационной резистентности, метаболизме нутриентов, а также продукции ряда витаминов [26–28]. У здоровых людей кишечный микробиом характеризуется высоким видовым разнообразием, а в общем пуле микроорганизмов преобладают *Firmicutes* и *Bacteroidetes* (до 85–90 %) [29]. Известен целый спектр факторов, способных модулировать состав кишечной микробиоты, среди которых активно изучается роль патологических состояний органов пищеварения (рис. 2) [24, 30, 31].

Прогрессирующее течение ХП, ассоциированное с ЭНПЖ, приводит к нарушению синтеза антимикробных пептидов, бикарбонатов и пищеварительных ферментов поджелудочной железой, что является фактором риска дисбиотических изменений кишечной микробиоты, заключающихся в формировании синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) и дисбиозе толстой кишки [22–24, 32, 33]. Такие нарушения могут спровоцировать развитие воспалительного процесса в самой поджелудочной железе, являться индукторами формирования персистирующей клинической симптоматики, а также инициировать развитие коморбидной патологии [23, 33, 34]. В настоящее время базисом лечения ЭНПЖ является заместительная ферментная терапия (ЗФТ), об эффективности которой свидетельствуют увеличение коэффициента абсорбции жира и нивелирование синдрома мальабсорбции у пациентов с ХП [35–37]. Некоторые авторы

предполагают, что коррекция ЭНПЖ на фоне применения ЗФТ также способствует положительным сдвигам в качественном и количественном составе кишечного микробиома и поддержанию эубиоза, что находит свое подтверждение в экспериментальных работах [23, 38].

#### Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с хроническим панкреатитом

СИБР представляет собой клинический синдром, характеризующийся значительным увеличением количества бактерий в тонкой кишке и проявляющийся симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [39]. К наиболее частым клиническим проявлениям СИБР принято относить вздутие живота, флатуленцию, тошноту, абдоминальную боль, а также диарею [39, 40]. Посев аспирата тонкокишечного содержимого считается наиболее точным диагностическим методом верификации СИБР, позволяющим определить состав доминирующих бактерий и их чувствительность к антибиотикам, однако данная методика в настоящий момент не применяется в рутинной клинической практике ввиду ряда лимитирующих причин (трудоемкость и инвазивность) [40, 41]. Согласно последним рекомендациям Американского колледжа гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology, ACG), базисом диагностики СИБР являются дыхательные водородные тесты (ДВТ) с применением глюкозы или лактулозы, а лечение должно предусматривать антибактериальную терапию с использованием не-всасывающихся или системных антибиотиков [39].

Согласно эпидемиологическим данным частота СИБР у пациентов с ХП значительно выше, чем у здоровых лиц [42–44]. В метаанализе

G. Carurso et al. (2016 г.), обобщившем результаты девяти исследований, распространенность СИБР у пациентов с ХП варьировала от 14 до 92 % (в среднем — 36 %; 95 % ДИ: 17–60). Шесть исследований с использованием ДВТ с глюкозой показали совокупную распространенность СИБР 21,7 % (95 % ДИ: 12,7–34,5), тогда как три работы с лактулозой — 73,3 % (95 % ДИ: 67,4–90,6). Риск СИБР у пациентов с ХП оказался значительно выше, чем в группе контроля (ОШ 4,1; 95 % ДИ: 1,6–10,4) [43]. В 2019 г. В.Е. Kurdi et al. опубликовали обновленный метаанализ, посвященный сочетанию СИБР и ХП, включивший в себя 13 исследований. Основными критериями включения в работу служили: диагностированный ХП, ХП с наличием ЭНПЖ, клинико-лабораторные данные, свидетельствующие о наличии СИБР. Согласно результатам метаанализа совокупная распространенность СИБР у больных ХП составила 38,6 % (95 % ДИ: 25,5–53,5) по сравнению с 9,9 % (95 % ДИ: 4,9–19) в группах контроля. Показано, что ХП является существенным фактором риска СИБР (ОШ 5,58; 95 % ДИ: 2,26–13,75), при этом наличие ЭНПЖ мультиплицирует этот риск (ОШ 2,5; 95 % ДИ: 1,3–4,8). Уменьшение клинических проявлений ХП отмечено у 76 % пациентов после лечения СИБР [44].

Таким образом, результаты проведенных метаанализов показывают, что около трети пациентов с ХП имеют СИБР. 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 [40, 45]. Приоритет в лечении СИБР принадлежит антибактериальным препаратам, призванным элиминировать избыточное количество, как правило, условно-патогенной микрофлоры. Несомненно, выбор антибиотика должен зависеть от степени тяжести СИБР, выявленных отклонений в кишечной микробиоте, чувствительности доминирующих бактерий к антибактериальным препаратам. Для успешной реализации этой задачи необходимы высокоточные и высокопроизводительные методики диагностики СИБР [45].

#### Нарушение микробиоты толстой кишки у пациентов с хроническим панкреатитом

Нарушение микробиоты толстой кишки — это негативные качественные и количественные изменения микробиома кишечника (снижение бактериального разнообразия, уменьшение абсолютного количества отдельных таксонов), приводящие к нарушению иммунного гомеостаза и метаболической активности микробиоты, а также снижению колонизационной резистентности [30, 31, 46]. В настоящее время наиболее перспективными методами

оценки изменений состава кишечной микробиоты и ее функционального потенциала являются генетические методы — секвенирование высокоспецифического гена 16S рРНК и полногеномное секвенирование [47–50]. Секвенирование бактериального гена 16S рРНК — наиболее распространенный метод анализа видового разнообразия бактерий. Некоторые участки гена обладают высокой консервативностью, что позволяет подобрать универсальные праймеры, другие участки отличаются вариабельностью, что позволяет идентифицировать многообразные таксономические единицы.

При секвенировании используют ПЦР для амплификации частей гипервариабельных областей (V1–V9) бактериального гена 16S рРНК. Исследование позволяет сравнить микробиоту здоровых лиц и пациентов с различными заболеваниями, оценивать динамику изменения состава в процессе лечения [48, 49, 51]. Более точный ответ, особенно для ранее не исследованных типов, дает полногеномное секвенирование (Whole-Genome Sequencing (WGS) или shotgun sequencing). При WGS определяется почти вся последовательность ДНК, выделенной из образца. Исследование позволяет узнать не только данные о полном составе микробного сообщества, имея более высокую точность видовой идентификации, чем 16S рРНК, но и провести функциональное профилирование метагенома — получить количественную информацию об относительной представленности отдельных генов и их групп, о разнообразии метаболических путей, оценить вариацию последовательностей генов между видами и сообществами [48, 50, 52].

Результаты, полученные при исследовании кишечной микробиоты толстой кишки как у здоровых лиц, так и у лиц с различными заболеваниями ЖКТ, в частности у пациентов с ХП, предоставляют убедительные данные о различии профилей кишечной микробиоты, что свидетельствует о ее потенциальном участии в патологическом каскаде, обострении, а также резистентности к терапевтическим мероприятиям [30, 33, 51, 52]. За последние 5 лет был опубликован целый ряд работ, в которых методами высокопроизводительного секвенирования изучены изменения кишечного микробиома у пациентов с ХП, в том числе при наличии ЭНПЖ (табл.) [54–59].

S.M. Jandhyala et al. (2017 г.) проанализировали таксономические и функциональные изменения кишечной микробиоты 40 лиц, которые были разделены на группы: 1) 14 пациентов с ХП,отягощенным панкреатогенным сахарным диабетом (СД); 2) 16 пациентов с ХП без СД; 3) 10 здоровых лиц, которые состояли в близком родстве с пациентами первых двух групп, что, в частности, позволило исключить наследственный фактор риска развития ХП и контролировать другие факторы (питание, окружающую среду). Анализ таксономического профиля кишечной микробиоты получен методом секвенирования гена 16S рибосомальной РНК

Таблица. Обзор исследований по изучению кишечной микробиоты при помощи омиксных технологий у пациентов с ХП [54–59]

Автор, год	Тип исследования	Исследуемая группа, n	Группа контроля, n	Материал анализа, метод	Основной результат, на уровне типов	Основной результат, на уровне родов
S.M. Jandhyala, 2017	Обсервационное	n = 14, ХП + панкреатогенный СД; n = 16, ХП без сопутствующего панкреатогенного СД	n = 10, здоровые контроли (члены семьи пациентов)	Образец кала, секвенирование 16S рРНК (V3–V4 регионы)	Увеличены <i>Firmicutes</i> и <i>Actinobacteria</i> ; снижены <i>Bacteroides</i> и <i>Fecalibacterium</i>	Снижение численности <i>Ruminococcus bromii</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
D. Ciocan, 2018	Обсервационное	n = 24, хронический алкогольный панкреатит (ХАП); n = 13, алкогольный гепатит (АГ)	n = 45, пациенты с алкогольной зависимостью без сопутствующего алкогольного гепатита	Образец кала, секвенирование 16S рРНК (V3–V4 регионы)	В группе ХАП многочисленны <i>Proteobacteria</i> , снижены <i>Bacteroidetes</i> и <i>Fusobacteria</i>	В группе АК наиболее представлены <i>Klebsiella</i> , <i>Enterococcus</i> и <i>Sphingomonas</i> ; в группе АГ наиболее многочисленны <i>Haemophilus</i> , <i>Sutterella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Paraprevotella</i> и <i>Fusobacterium</i> ; в группе ХАП наиболее представлены <i>Serratia</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Pseudomonas</i> и <i>Enterococcus</i>
S. Hamada, 2018	Обсервационное	n = 8, хронический панкреатит (ХП)	n = 12, аутоиммунный панкреатит (АИП)	Образец кала, секвенирование 16S рРНК (V4–V5 регионы)	Различий между группами нет; типы не указаны	В группе ХП наиболее представлены <i>Bacteroides ovatus</i> , <i>Streptococcus australis</i> , <i>Streptococcus gordonii</i> , <i>Clostridium lavalense</i> , <i>Clostridium lactatifermentans</i>
C.-H. Zhou, 2019	Обсервационное	n = 71, хронический панкреатит (ХП); дополнительно группа ХП разделена на подгруппы: 1) ХП и наличие внешнесекреторной недостаточности (ЭНПЖ) (n = 42); 2) ХП без ВПЖ (n = 28)	n = 69, группа здоровых контролей (ЗК)	Образец кала, секвенирование 16S рРНК (V4–V5 регионы)	В группе ХП снижены <i>Firmicutes</i> и <i>Actinobacteria</i> , наиболее представлены <i>Proteobacteria</i>	В группе ХП увеличены <i>Escherichia-Shigella</i> , <i>Dialister</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Prevotella_7</i> ; значительно снижены <i>Faecalibacterium</i> , <i>Subdoligranulum</i> , <i>Prevotella_9</i> , <i>Megamonas</i> , <i>unclassified_f_Lachnospiraceae</i> , <i>unclassified_f_Peptostreptococcaceae</i> , <i>Collinsella</i> , <i>Erysipelotrichaceae_UCG-003</i> , <i>Butyricoccus</i> и <i>Dorea</i>
F. Frost, 2020	Обсервационное	n = 51, хронический панкреатит (ХП)	n = 102, непанкреатогенные заболевания	Образец кала, секвенирование 16S рРНК (V1–V2 регионы)	В группе ХП и группе контроля наиболее представлен род <i>Bacteroides</i> , с превалированием в группе ХП; значительно снижены в группе ХП <i>Faecalibacterium</i> и <i>Prevotella</i>	В группе ХП увеличены <i>Escherichia</i> (значительно), <i>Streptococcus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Shigella</i>

из образцов кала. По данным исследования ключевой, статистически значимой находкой было обнаружение снижения численности *Faecalibacterium prausnitzii* у пациентов с ХП без СД в сравнении с здоровыми лицами и прогрессирующим снижением у пациентов с ХП и СД.

*Faecalibacterium prausnitzii* — один из наиболее представленных видов бактериального сообщества в толстой кишке, обладающий рядом положительных свойств. Являясь продуцентом бутирата, *Faecalibacterium prausnitzii* обеспечивает колоноциты питательными веществами; повышает митохондриальную активность, обеспечивая энергией; обладает противовоспалительными свойствами, индуцируя выработку ИЛ-10 и регулируя Т-клеточный ответ в кишечнике. Также *Faecalibacterium prausnitzii*, стимулируя синтез муцина, повышает барьерную функцию кишечника.

Другой находкой данного исследования явилось снижение численности *Ruminococcus bromii* как у пациентов с ХП и СД, так и без СД. Известно, что амилотические бактерии *Ruminococcus bromii* обладают способностью расщеплять ферменты и в особенности крахмал, устойчивый к перевариванию. Нетрудно предположить, что истощение таких бактериальных представителей, как *Faecalibacterium prausnitzii* и *Ruminococcus bromii*, способствует нарушению барьерной функции слизистой оболочки толстой кишки [54].

В проспективном исследовании D. Ciocan et al. (2018 г.) сравнивали профили кишечной микробиоты пациентов с хроническим панкреатитом алкогольной этиологии (ХАП) ( $n = 24$ ), пациентов с алкогольной зависимостью и наличием алкогольного гепатита (АГ) ( $n = 13$ ) и пациентов с алкогольной зависимостью (АЗ) без АГ ( $n = 45$ ). Состав кишечной микробиоты анализировали путем высокопроизводительного секвенирования, нацеленного на регионы V3–V4 16S рРНК. Пациенты с ХАП характеризовались более низким альфа-разнообразием в сравнении с АК. На уровне типов обнаружено, что у пациентов с ХАП в сравнении с группой АЗ доминировали *Proteobacteria*. Между группами пациентов с ХАП и АГ на уровне филума различий не обнаружено. При анализе рода бактерий обнаружено, что 17 родов различаются по численности между двумя группами. В группе пациентов с АЗ наиболее представлены *Klebsiella*, *Enterococcus* и *Sphingomonas*. Не было обнаружено таксономических различий между пациентами с ХАП и АГ, а также не обнаружено различий на уровне типов между группами пациентов с ХАП и тяжелым АГ. Относительная представленность *Haemophilus*, *Sutterella*, *Campylobacter*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium*, *Prevotella*, *Paraprevotella* и *Fusobacterium* оказалась выше у пациентов с тяжелым АГ, у пациентов с ХАП *Serratia*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* и *Enterococcus*. Относительная представленность *Haemophilus* была в 100 раз выше у пациентов

с тяжелым АГ, чем у пациентов с ХАП. В 85 % случаев род *Haemophilus* представлен одним видом *Haemophilus parainfluenzae*. Выявлены различия в составе и структуре кишечной микробиоты между АЗ и пациентами с АГ. Снижение разнообразия кишечной микробиоты прямо коррелировало с низким уровнем антимикробных пептидов и ЭНПЖ у пациентов с ХП [55].

Согласно анализу кишечной микробиоты пациентов с аутоиммунным панкреатитом (АИП) ( $n = 12$ ) и ХП другой этиологии ( $n = 8$ ) не было выявлено различий на уровне филума. Несколько видов бактерий были более распространены в кишечной микробиоте пациентов с ХП по сравнению с пациентами с АИП: *Bacteroides ovatus*, *Streptococcus australis*, *Streptococcus gordonii*, *Clostridium lavalense*, *Clostridium lactatifermentans*. Возможными причинами увеличения доли этих видов бактерий могут быть нарушение всасывания в тонкой кишке и снижение выработки ферментов поджелудочной железы при ЭНПЖ. Таким образом, найденные отличия показывают, что профили кишечной микробиоты могут быть полезны для дифференциальной диагностики заболеваний поджелудочной железы [56].

С.-Н. Zhou et al. (2019 г.) провели сравнительное исследование состава фекальной микробиоты пациентов с ХП ( $n = 71$ ) и группы здоровых лиц ( $n = 69$ ). Группа пациентов с ХП дополнительно была разделена на две подгруппы: 1) пациенты с ХП и наличием ЭНПЖ ( $n = 42$ ); 2) пациенты с ХП без ЭНПЖ ( $n = 28$ ). Согласно полученным результатам на уровне филумов численность *Firmicutes* и *Actinobacteria* оказалась ниже в сравнении с контрольной группой, а количество *Proteobacteria* — выше. В группе пациентов с ХП значительно преобладали следующие роды бактерий *Escherichia-Shigella*, *Dialister*, *Parabacteroides*, *Prevotella\_7*, в то время как *Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*, *Prevotella\_9*, *Megamonas*, *unclassified\_f\_Lachnospiraceae*, *unclassified\_f\_Peptostreptococcaceae*, *Collinsella*, *Erysipelotrichaceae\_UCG-003*, *Butyricicoccus*, и *Dorea* были значительно снижены. Доминирующие роды в группе пациентов с ХП были *Escherichia-Shigella*, *Prevotella\_7*, *Parabacteroides*, *Eubacterium\_hallii\_group*, *Sutterella*. Дальнейший анализ показал, что в подгруппах пациентов с ХП не было статистически значимой разницы в количестве операционных таксономических единиц. Существенные различия были обнаружены в  $\beta$ -разнообразии. *Eubacterium\_rectale\_group*, *Coprococcus*, *Sutterella*, и *Eubacterium\_ruminantium\_group* были идентифицированы как преобладающие роды в группе ХП с ЭНПЖ. *Pseudomonas*, *Fusobacterium*, и *Ruminococcus\_gnavus\_group* доминировали в группе ХП без ЭНПЖ. Таким образом, количество полезных бактерий прогрессивно снижается у пациентов с ХП и ЭНПЖ. Данное исследование показало, что *Lachnoclostridium* и *Bifidobacterium*

положительно коррелируют с ХП и наличием ЭНПЖ, принимая непосредственное участие в развитии и поддержании дисбиоза [57].

F. Frost et al. (2019 г.) провели крупное популяционное исследование на предмет оценки влияния экзокринной функции поджелудочной железы на состав и разнообразие кишечной микробиоты. Таксономический состав получен методом секвенирования гена 16S рРНК из образцов кала от 1795 добровольцев, которые не имели в анамнезе заболеваний поджелудочной железы. ЭНПЖ была установлена с помощью исследования эластазы-1 кала и секретин-стимулированной секрецией ПЖ, на основании чего сформирована экспериментальная группа,  $n = 171$ . Выраженное снижение *Bacteroides* и увеличение *Prevotella* наблюдалось в группе с ЭНПЖ по сравнению с группой контроля. Полученные результаты свидетельствуют, что изменения уровня панкреатической эластазы-1 в большей степени ассоциированы с вариабельностью состава и структуры кишечной микробиоты, нежели с биологическими, антропометрическими и клиническими характеристиками обследуемых. Таким образом, состояние ацинарных клеток поджелудочной железы в настоящее время можно рассматривать как наиболее значимый фактор, связанный с изменениями состава микробиоты кишечника [58].

В 2020 году F. Frost et al. в обсервационном исследовании доказали, что кишечная микробиота у пациентов с ХП характеризуется значительным преобладанием оппортунистических бактерий и явлениями дисбиоза. Для исследования проспективно были сформированы две группы: 1) пациенты с ХП ( $n = 51$ ); 2) лица без заболеваний поджелудочной железы ( $n = 102$ ). По этиологии выделены пациенты с алкогольным генезом ( $n = 35$ ); идиопатическим ХП ( $n = 13$ ); с мутацией SPINK 1 (serine protease inhibitor Kazal type-1) ( $n = 3$ ). Для таксономического анализа микробного сообщества у каждого из субъектов был взят образец кала, из которого экстрагировали ДНК и определяли состав кишечной микробиоты при помощи секвенирования бактериальной 16S рРНК. По результатам исследования наиболее представленным родом оказался *Bacteroides* как в случаях с ХП, так и в контрольной группе, однако в абсолютном выражении наибольшее преобладание было в группе лиц с ХП (27,3 % при ХП, 16,7 % в группе контроля). Наибольшее абсолютное снижение *Faecalibacterium* (3,8 % в ХП, 6,8 % в группе контроля) и *Prevotella* (7,0 % в ХП, 11,7 % в группе контроля) было обнаружено в группе с ХП. В качестве ковариант авторы включили возраст, пол, ИМТ, курение, СД, показатели панкреатической эластазы. Продемонстрирована положительная корреляционная связь возраста с количеством факультативных патогенов у пациентов с ХП. Другие факторы не показали значительной корреляции с количеством факультативных

патогенных бактерий. У пациентов с ХП обнаружено выраженное увеличение условно-патогенного микроорганизма *Enterococcus* в сравнении с группой контроля. Известно, что рост *Enterococcus* может провоцировать риск развития системных инфекций. В инфицированных тканях кист поджелудочной железы и некротизированных тканях ПЖ были обнаружены такие факультативные патогены, как *Streptococcus*, *Esherichia*, *Shigella*. Исследователи сделали выводы о корреляции ХП со значительными нарушениями кишечной микробиоты, что не зависело от тяжести ЭНПЖ; при ХП снижено содержание продуцентов короткоцепочечных жирных кислот и лактата и значительно увеличено количество оппортунистических патогенов, в частности *Enterococcus* [59].

## Заключение

Анализ исследований, представленных в настоящем обзоре, на фоне общего сходства — снижения микробного разнообразия — демонстрирует значительную неоднородность результатов как на уровне типов, так и на уровне родов. Кишечная микробиота пациентов с ХП в сравнении с контрольными группами, представленными здоровыми лицами или пациентами, имеющими другие заболевания, имеет свою особенную структуру и таксономический состав. Обращает внимание факт более низкого альфа-разнообразия у пациентов с ХП, в частности при наличии ЭНПЖ. Некоторые авторы предполагают, что снижение уровня антимикробных пептидов на фоне ЭНПЖ служит предиктором низкого разнообразия кишечной микробиоты у пациентов с ХП. В целом у больных ХП наблюдается увеличение числа потенциальных патогенов с одновременным истощением потенциально защитных таксонов. Вероятно, обнаруженные изменения в кишечной микробиоте у пациентов с ХП могут вносить вклад в прогрессирование ХП, способствуя развитию осложнений и снижая терапевтический ответ.

Неоднородность результатов в опубликованных работах оставляет ряд вопросов:

- являются ли зубиотические нарушения кишечной микробиоты причиной или следствием ХП?
- влияет ли режим ЗФТ на структуру и состав кишечной микробиоты?
- возможна ли нормализация состава и структуры кишечной микробиоты при ЭНПЖ индивидуальным подбором режима ЗФТ?

Представляется чрезвычайно актуальным дальнейшее комплексное изучение качественных и количественных изменений кишечной микробиоты у пациентов с ХП, что в перспективе позволит актуализировать концепцию патогенеза рассматриваемого заболевания, а также совершенствовать тактику диагностики, прогнозирования и лечения пациентов.

## Литература / References

- Whitcomb D.C., Frulloni L., Garg P., Greer J. B., Schneider A., Yadav D., et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology*. 2016;16(2):218–24. DOI: 10.1016/j.pan.2016.02.001
- Gardner T.B., Adler D.G., Forsmark C.E., Sauer B.G., Taylor J.R., Whitcomb D.C. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(3):322–39. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000535
- Ивашкин В.Т., Кризер А.Г., Охлобыстин А.В., Анищенко М.А., Кардашева С.С., Алексеенко С.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):99–156. [Ivashkin V.T., Kriger A.G., Okhlobystin A.V., Anischenko M.A., Kardasheva S.S., Alekseenko S.A., et al. Clinical Guidelines of the Russian Society of Surgeons, the Russian Gastroenterological Association, the Association of Surgeons-Hepatologists and the Endoscopic Society “REndO” on Diagnostics and Treatment of Chronic Pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(2):99–156 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156
- Хатков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А., Абдулхаков С.Р., Алексеенко С.А. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. Терапевтический архив. 2017;2:105–13. [Khatkov I.E., Maev I.V., Bordin D.S., Kucheryavyy Yu.A., Abdulkhakov S.R., Alekseenko S.A., et al. Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Therapeutic archive* 2017;2:105–13 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh2017892105-113
- Lo hr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Beselink M., Mayerle J., Haas S., et al. United European Gastroenterology evidence – based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153–99. DOI: 10.1177/2050640616684695
- Xiao A.Y., Tan M.L., Wu L.M., Asrani V.M., Windsor J.A., Yadav D., et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and metaregression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1(1):45–55. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8
- Yadav D., Lowenfels A.B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.068
- Petrov M.S., Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175–84. DOI: 10.1038/s41575-018-0087-5
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: клиническое значение и подходы к коррекции с позиций доказательной медицины. *Тер архив*. 2021;93(4):509–15. [Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Exocrine pancreas insufficiency: clinical significance and approaches to correction from evidence medicine. *Ter Arkh*. 2021;93(4):509–15 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200800
- Diéguez-Castillo C., Jiménez-Luna C., Prados J., Martín-Ruiz J.L., Caba O. State of the Art in Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(10):523. DOI: 10.3390/medicina56100523
- Duggan S.N. Negotiating the complexities of exocrine and endocrine dysfunction in chronic pancreatitis. *Proc Nutr Soc*. 2017;76:484–94. DOI: 10.1017/S0029665117001045
- Capurso G., Traini M., Piciocchi M., Signoretti M., Arcidiacono P.G. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:129–39. DOI: 10.2147/CEG.S168266
- Machicado J.D., Chari S.T., Timmons L., Tang G., Yadav D. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2018;18(1):39–45. DOI: 10.1016/j.pan.2017.11.012
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Трудности и ошибки в тактике ведения больных хроническим панкреатитом. *Тер архив*. 2013;85(2):65–72. [Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Samsonov A.A., Andreev D.N. Difficulties and errors in the management tactics of patients with chronic pancreatitis. *Ter Arkh*. 2013;85(2):65–72.
- Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Nutritional Status in Patients with Chronic Pancreatitis. *J Nutritional Therapeutics*. 2014;3(3):122–32. DOI: 10.6000/1929-5634.2014.03.03.3
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Бидеева Т.В. Статус питания больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):81–9. [Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Bideeva T.V. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *Ter Arkh*. 2016;88(2):81–9 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201688281-89
- Martínez-Moneo E., Stigliano S., Hedström A., Kaczka A., Malvik M., Waldthaler A., et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2016;16(6):988–94. DOI: 10.1016/j.pan.2016.09.008
- Duggan S.N., Smyth N.D., Murphy A., Macnaughton D., O’Keefe S.J., Conlon K.C. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):219–28. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.06.016
- de la Iglesia-García D., Vallejo-Senra N., Iglesias-García J., López-López A., Nieto L., Domínguez-Muñoz J.E. Increased Risk of Mortality Associated With Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Chronic Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(8):e63–72. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000917
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Левченко А.И. Распространенность саркопении у пациентов с хроническим панкреатитом: метаанализ. Терапевтический архив. 2020;92(12):43–7. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Levchenko A.I. The prevalence of sarcopenia in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):43–7 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200430
- Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Распространенность и риск переломов костей у пациентов с хроническим панкреатитом: метаанализ. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):56–61. [Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A. Prevalence and risk of bone fractures in patients with chronic pancreatitis: meta-analysis. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):56–61 (In Russ.)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-56-61
- Sun J., Furio L., Mecheri R., van der Does A.M., Lundeberg E., Saveanu L., et al. Pancreatic  $\beta$ -Cells Limit Autoimmune Diabetes via an Immunoregulatory Antimicrobial Peptide Expressed under the Influence of the Gut Microbiota. *Immunity*. 2015;43(2):304–17. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.07.013
- Gesualdo M., Rizzi F., Bonetto S., Rizza S., Cravero F., Saracco G.M., et al. Pancreatic Diseases and Microbiota: A Literature Review and Future Perspectives. *J Clin Med*. 2020;9(11):3535. DOI: 10.3390/jcm9113535
- Ammer-Herrmann C., Pfisterer N., Weingarten M.F., Neesse A. The microbiome in pancreatic diseases: Recent advances and future perspectives. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(8):878–85. DOI: 10.1177/2050640620944720
- Tyakh A.V., Kostryukova E.S., Popenko A.S., Belenkin M.S., Pavlenko A.V., Larin A.K., et al. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia. *Nat Commun*. 2013;4:2469.



26. *Monsour H.P., Quigley E.M.* The Microbiome: What Will the Future Hold? *Semin Liver Dis.* 2016;36(4):354–9. DOI: 10.1055/s-0036-1594009
27. *Sonnenburg J.L., Bäckhed F.* Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature.* 2016;535(7610):56–64. DOI: 10.1038/nature18846
28. *Pagliari D., Piccirillo C.A., Larbi A., Cianci R.* The Interactions between Innate Immunity and Microbiota in Gastrointestinal Diseases. *J Immunol Res.* 2015;2015:898297. DOI: 10.1155/2015/898297
29. *Rinninella E., Raoul P., Cintoni M., Franceschi F., Miggiano G.D., Gasbarrini A., et al.* What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 2019;7(1):14. DOI: 10.3390/microorganisms7010014
30. *Althani A.A., Marei H.E., Hamdi W.S., Nasrallah G.K., El Zowalaty M.E., Al Khodor S., et al.* Human Microbiome and its Association With Health and Diseases. *J Cell Physiol.* 2016;231(8):1688–94. DOI: 10.1002/jcp.25284
31. *Hall A.B., Tolonen A.C., Xavier R.J.* Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nat Rev Genet.* 2017;18(11):690–9. DOI: 10.1038/nrg.2017.63
32. *Akshintala V.S., Talukdar R., Singh V.K., Goggins M.* The Gut Microbiome in Pancreatic Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(2):290–5. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.08.045
33. *Pan L.L., Li B.B., Pan X.H., Sun J.* Gut microbiota in pancreatic diseases: possible new therapeutic strategies. *Acta Pharmacol Sin.* 2021;42(7):1027–39. DOI: 10.1038/s41401-020-00532-0
34. *Losurdo G., Salvatore D'Abramo F., Indelicati G., Lillo C., Ierardi E., Di Leo A.* The Influence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Digestive and Extra-Intestinal Disorders. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3531. DOI: 10.3390/ijms21103531
35. *Маев И.В., Бидеева Т.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Буеверов А.О.* Фармакотерапия хронического панкреатита с позиций современных клинических рекомендаций. *Терапевтический архив.* 2018;90(8):81–5. [Maev I.V., Bideeva T.V., Kucheryaviy Yu.A., Andreev D.N., Bueverov A.O. Pharmacotherapy of chronic pancreatitis in terms of current clinical recommendations. *Ter Arkh.* 2018;90(8):81–5 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890881-85
36. *Gan C., Chen Y.H., Liu L., Gao J.H., Tong H., Tang C.W., et al.* Efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy on exocrine pancreatic insufficiency: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(55):94920–31. DOI: 10.18632/oncotarget.21659
37. *de la Iglesia-García D., Huang W., Szatmary P., Bastonrey I., Gonzalez-Lopez J., Prada-Ramallal G., et al.* NIH Pancreas Biomedical Research Unit Patient Advisory Group. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2017;66(8):1354–5. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312529
38. *Nishiyama H., Nagai T., Kudo M., Okazaki Y., Azuma Y., Watanabe T., et al.* Supplementation of pancreatic digestive enzymes alters the composition of intestinal microbiota in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;495(1):273–9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.130
39. *Pimentel M., Saad R.J., Long M.D., Rao S.C.* ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(2):165–78. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000501
40. *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;3:118–25. [Maev I.V., Kucheryaviy Yu.A., Andreev D.N., Ivashkina N.Yu. Syndrome of bacterial overgrowth in the small intestine: clinical significance, diagnostic criteria and therapeutic tactics. *Infectious Diseases: News. Opinions. Training.* 2016;3:118–25 (In Russ.)].
41. *Bushyhead D., Quigley E.M.* Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Gastroenterol Clin North Am.* 2021;50(2):463–74. DOI: 10.1016/j.gtc.2021.02.008
42. *DiMagno M.J., Forsmark C.E.* Chronic pancreatitis and small intestinal bacterial overgrowth. *Pancreatology.* 2018;18(4):360–2. DOI: 10.1016/j.pan.2018.04.011
43. *Capurso G., Signoretti M., Archibugi L., Stigliano S., DelleFave G.* Systematic review and meta-analysis: Small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. *United European Gastroenterol J.* 2016;4(5):697–705. DOI: 10.1177/2050640616630117
44. *El Kurdi B., Babar S., El Iskandarani M., Bataineh A., Lerch M.M., Young M., et al.* Factors That Affect Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(9):e00072. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000072
45. *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;16(30):56–64. [Levchenko A.I., Osipenko Yu.V., Kucheryaviy Yu.A., Bordin D.S. Bacterial overgrowth syndrome and exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. *Effective pharmacotherapy.* 2020;16(30):56–64 (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-30-56-64
46. *Toribio-Mateas M.* Harnessing the Power of Microbiome Assessment Tools as Part of Neuroprotective Nutrition and Lifestyle Medicine Interventions. *Microorganisms.* 2018;6(2):35. DOI: 10.3390/microorganisms6020035
47. *Claesson M.J., Clooney A.G., O'Toole P.W.* A clinician's guide to microbiome analysis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(10):585–95. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.97
48. *Ивашкин В.Т., Медведев О.С., Полуэктова Е.А., Кудряцева А.В., Бахтогаримов И.Р., Карчевская А.Е.* Прямые и косвенные методы изучения микробиоты человека. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(2):19–34. [Ivashkin V.T., Medvedev O.S., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Bakhtogarmov I.R., Karchevskaya A.E. Direct and Indirect Methods for Studying Human Gut Microbiota. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(2):19–34 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-19-34
49. *Tyakht A.V., Alexeev D.G., Popenko A.S., Kostryukova E.S., Govorun V.M.* Rural and urban microbiota: To be or not to be? *Gut Microbes.* 2014;5(3):351–6. DOI: 10.4161/gmic.28685
50. *Yen S., Johnson J.S.* Metagenomics: a path to understanding the gut microbiome. *Mamm Genome.* 2021;32(4):282–96. DOI: 10.1007/s00335-021-09889-x
51. *Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., Тяхт А.В., Перфильев А.В., Драпкина О.М. и др.* Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования. *РМЖ.* 2017;17:1244–7. [Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.Yu. Intestinal microbiota: modern ideas about the species composition, functions and research methods. *RMJ.* 2017;17:1244–7 (In Russ.)].
52. *Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В.* Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(5):11–9. [Ivashkin V.T., Ivashkin K.V. Intestinal microbiome as effective regulator of enteral and central nervous system activity. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(5):11–9 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-11-19
53. *Евсютина Ю.В., Ивашкин В.Т.* Роль микробиома в развитии заболеваний поджелудочной железы. *Рос-*

- сийский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(3):11–7. [Evsyutina Yu.V., Ivashkin V.T. Microbiome role in pancreatic diseases development. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(3):11–7 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-11-17
54. Jandhyala S.M., Madhulika A., Deepika G., Venkat R.G., Nageshwar R.D., Subramanyam C., et al. Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: implications in diabetes and metabolic abnormalities. *Sci Rep*. 2017;7:43640. DOI: 10.1038/srep43640
55. Ciocan D., Rebours V., Voican S. C., Wrzosek L., Puchois V., Cassard A-M., et al. Characterization of intestinal microbiota in alcoholic patients with and without alcoholic hepatitis or chronic alcoholic pancreatitis. *Sci Rep*. 2018;8:4822. DOI: 10.1038/s41598-018-23146-3
56. Hamada S., Masamune A., Nabeshima T., Shimosegawa T. Differences in Gut Microbiota Profiles between Autoimmune Pancreatitis and Chronic Pancreatitis. *Tohoku J Exp Med*. 2018;244(2):113–7.
57. Zhou C.-H., Meng Y.-T., Xu J.-J., Fang X., Zhao J.-L., Zhou W., et al. Altered diversity and composition of gut microbiota in Chinese patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2020;20(1):16–24. DOI: 10.1016/j.pan.2019.11.013
58. Frost F., Kacprowski T., Ru'hlemann M., Weiss F.U., Homuth G., Lerch M.M. Impaired Exocrine Pancreatic Function Associates With Changes in Intestinal Microbiota Composition and Diversity. *Gastroenterology*. 2019;156(4):1010–5. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.047
59. Frost F., Weiss F. U., Sandler M., Kacprowski T., Ru'hlemann M., Bang C., et al. The Gut Microbiome in Patients With Chronic Pancreatitis Is Characterized by Significant Dysbiosis and Overgrowth by Opportunistic Pathogens. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11(9):e00232. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000232

### Сведения об авторах

**Маев Игорь Вениаминович** — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igormaev@rambler.ru;  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

**Левченко Анна Игоревна\*** — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: alevchenko914@gmail.com;  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3184-7426>

**Андреев Дмитрий Николаевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dna-mit8@mail.ru;  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

### Information about the authors

**Igor V. Maev** — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: igormaev@rambler.ru;  
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

**Anna I. Levchenko\*** — assistant of the department of propaedeutics of internal diseases and gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: alevchenko914@gmail.com;  
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3184-7426>

**Dmitry N. Andreev** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: dna-mit8@mail.ru;  
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Поступила: 24.01.2021 Принята: 18.08.2022 Опубликовано: 30.09.2022

Submitted: 24.01.2021 Accepted: 18.08.2022 Published: 30.09.2022

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author