

ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА В ТОНКОЙ КИШКЕ И БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭНДОТОКСЕМИИ НА ТЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Ардатская М.Д.¹, Гарушьян Г.В.², Мойсак Р.П.²

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва, Россия)

² ФГКУЗ «ГВКГ войск национальной гвардии» (г. Балашиха, Россия)

EFFECT OF SMALL INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH AND BACTERIAL ENDOTOXEMIA ON THE COURSE OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Ardatskaya M. D.¹, Garushyan G. V.², Moysak R. P.²

¹ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

² Central Military Clinical Hospital of National Guard (Moscow region, Balashikha, Russia)

Для цитирования: Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П. Влияние избыточного бактериального роста в тонкой кишке и бактериальной эндотоксемии на течение неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;153(5): 24–31.

For citation: Ardatskaya M. D., Garushyan G. V., Moysak R. P. Effect of small intestinal bacterial overgrowth and bacterial endotoxemia on the course of non-alcoholic fatty liver disease. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;153(5): 24–31.

**Ардатская
Мария Дмитриевна**
Ardatskaya Mariya D.
ma@uni-med.ru

Ардатская М.Д. — д.м.н., профессор, профессор кафедры гастроэнтерологии
Гарушьян Г.В. — старший врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения
Мойсак Р.П. — начальник гастроэнтерологического отделения

Резюме

Цель: изучить частоту выявления СИБР в тонкой кишке и развития бактериальной эндотоксемии у больных НАЖБП различных стадий.

Материалы и методы исследования. Обследовано 100 человек (из них 72 мужчин (72%), 28 женщин (28%) с НАЖБП различных стадий (стеатоз — 30 чел., НАСГ минимальной активности — 30 чел., НАСГ умеренной активности — 30 чел., цирроз печени (ЦП) — 10 чел.)). Средний возраст больных составил 51,83±8,48 лет. Всем пациентам проведен водородный дыхательный тест с лактулозой для верификации СИБР в тонкой кишке. Небактериальная экспресс-диагностика общего эндотоксина грамотрицательных бактерий осуществлялась методом активированных частиц (МАЧ) тестовыми наборами «МАЧ-Endotox spr.».

Согласно проводимому лечению пациенты НАЖБП разделены на 3 группы: 1 группа — 36 человек без СИБР (на фоне модификации образа жизни) получали 6-месячный прием псиллиума; пациентам 2 группы в дополнение к модификации образа жизни назначен препарат рифаксимин в дозе 800 мг\сутки на протяжении 7 дней, а также прием псиллиума в течение всего периода наблюдения (6 месяцев). Группу сравнения (19 чел.) для оценки прогноза течения заболевания составили пациенты НАСГ, отказавшиеся от терапии на разных этапах исследования.

Результаты исследования. При проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой СИБР установлен в 50 (50%) случаях. Частота выраженности эндотоксемии у больных НАЖБП различных стадий при выявленном СИБР составила 38%. При этом в группе со стеатозом печени изучаемый показатель не превышал нормальных значений, в группах НАСГ минимальной и умеренной активности составил 6,67% и 33,33% соответственно, в группе ЦП — 70%.

Проведен анализ эффективности антибактериальной терапии рифаксимином (7-дневный курс в дозе 800 мг/с) в сочетании с пролонгированным (6 месяцев) приемом псиллиума. Установлено, что через 6 месяцев после начала лечения по результатам контрольного ВДТ и МАЧ-теста СИБР и бактериальная эндотоксемия у пациентов 1 и 2 групп отсутствуют. В группе сравнения без лечебных мероприятий, направленных на нормализацию микробиоценоза кишечника, зафиксирована отрицательная динамика: по результатам контрольного обследования частота СИБР в данной группе возросла на 20%.

Выводы:

1. Частота выявления нарушений микробиоценоза кишечника, установленных по результатам проведенного ВДТ с лактулозой и оценки уровня эндотоксемии, возрастает по мере утяжеления патологического процесса, что свидетельствует о роли микробиоты как одного из важнейших компонентов развития и прогрессирования НАЖБП.
2. Комбинированная курсовая терапия рифаксимином на фоне пролонгированного приема псиллиума является достаточно эффективной для коррекции СИБР и купирования эндотоксемии, так как при проведении контрольных тестов отмечается нормализация соответствующих показателей.

Ключевые слова: НАЖБП, микробиоценоз кишечника, СИБР, эндотоксемия, псиллиум, рифаксимин

Summary

Aim of investigation: to study the frequency of occurrence of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and bacterial endotoxemia (BE) in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) of different stages.

Material and methods: The survey included 100 patients (78 (78%) men, 28 (28%) women) with NAFLD of different stages (steatosis — 30 people, nonalcoholic steatohepatitis (NASH) of minimal activity — 30 people, NASH of moderate activity — 30 people, liver cirrhosis — 10 people) at the average age of $51,83 \pm 8,48$ years old. SIBO was verified by hydrogen breath test with lactulose (LHBT). BE was diagnosed by method of activated particles with the use of test kits of "MAP-Endotox spp.", Russia.

According to the treatment type patients with NAFLD were divided in 3 groups. The first group of 36 people without SIBO (on the background of lifestyle modification) received a 6-month intake of psyllium. The second group of 35 people with SIBO in addition to lifestyle modification received a 7-day course of rifaximin (7 — days/800 mg/d) and psyllium during the period of observation (6 months). Comparison group to assess the prognosis of the disease consisted of 19 patients with NASH who refused therapy at different stages of the investigation.

Results: SIBO was detected in 50% patients, including 38% people with recorded BE. In group of steatosis BE rate did not exceed normal values, in NASH groups it increased to 6.67% and 33.33%, respectively, in cirrhosis group — 70%.

We analyzed the effectiveness of antibacterial (rifaximin) and prebiotic (psyllium) therapy in the course of 6 months. It is established that control LHBT and MAP-test after 6-months' observation showed no SIBO and BE in all patients of two groups. The comparison group without therapy aimed at the normalization of intestinal microbiocenosis displayed negative dynamics in the course of the disease. According to the results of the control tests, the frequency of SIBO in this group increased by 20%.

Conclusion:

1. Frequency of detection of intestinal microbiocenosis disorders, established by the results of LHBT and MAP-test, increases with the severity of pathological process that testifies the role of microbiota as one of the most important components in development and progression of NAFLD.
2. Combined course therapy of rifaximin and long-term intake of psyllium is effective for correction SIBO and BE as the control tests determine the normalization of their indicators.

Key words: NAFLD, SIBO, intestinal microbiocenosis, endotoxemia, psyllium, rifaximin

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — полиэтиологичное полиморбидное прогрессирующее заболевание, частота встречаемости которого увеличивается с каждым годом во всем мире [1, 2, 3, 4]. Выделяют три основные клинко-морфологические формы НАЖБП: стеатоз или жировой гепатоз (ЖГ), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и фиброз с возможностью прогрессирования и исходом в цирроз.

Обеспокоенность специалистов вызывает неуточненный до настоящего времени патогенетический механизм НАЖБП [5, 6]. Не подвергается сомнению тот факт, что основополагающим патогенетическим моментом является избыточное накопление триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах вследствие нарушения баланса между синтезом и утилизацией этих органических молекул, в результате чего развивается ЖГ. Последующий генез данного заболевания обусловлен взаимодействием ряда факторов: избыточного образования свободных жирных кислот, инсулинорезистентности, воздействия адипоцитокинов и нарушений микробиоценоза кишечника [7, 8].

На сегодняшний день точные механизмы участия микробиоты кишечника в этиопатогенезе хронических диффузных заболеваний печени до

конца не изучены. Установлено, однако, что частота выявления нарушений микробиоценоза кишечника при заболеваниях печени варьирует от 50 до 100% случаев [9, 10].

Согласно современным представлениям под дисбактериозом понимается клинко-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств [11].

Как следует из определения, микробиологические нарушения кишечника условно подразделяются на дисбактериоз толстой кишки и тонкого кишечника, определяемый как синдром избыточного бактериального роста (СИБР). Нарушения микробиоценоза, протекающие в различных отделах кишечника, имеют различные патогенетические последствия и воздействия на организм человека.

При НАЖБП нарушение микробиоценоза кишечника характеризуется снижением концентрации бифидобактерий, бактероидов, лактобактерий, с большей частотой выделяются различные представители условно-патогенной флоры (клебсиеллы, энтеробактер, цитробактер, энтерококки), увеличением концентрации стафилококков и дрожжеподобных грибов. Приводятся следующие факты:

у 42,9% больных ЖГ и у 50% больных НАСГ выявленные отклонения характеризовались снижением содержания кишечной палочки, лактобацилл и бифидобактерий без явлений избыточного бактериального роста патогенной и условно-патогенной флоры, тогда как одновременное снижение индигенной и повышение условно-патогенной флоры отмечено у 57,1% больных с НАСГ и у 33,3% с ЖГ [12]. По другим данным у 50–75% больных НАСГ выявляется избыточная бактериальная пролиферация в тонкой кишке [13, 14, 15].

Поскольку именно в тонкой кишке протекают процессы пищеварения и всасывания компонентов пищи, избыточный рост условно патогенных бактерий в данном биотопе является важным фактором развития хронической диареи, синдромов мальдигестии и мальабсорбции с последующим развитием нутритивной недостаточности, нарушением углеводного, жирового, белкового, минерального и других видов обмена и формированием патологических иммунных механизмов [16]. На фоне хронического заболевания печени, сопровождающегося снижением секреции желчи, развивается недостаточность дуоденального антибактериального барьера, нарушается процесс гидролиза нутриентов, в первую очередь липидов, являющихся субстратом для избыточного роста бактерий в тонкой кишке. Более того, контаминация тонкой кишки сопровождается воспалением слизистой оболочки, что способствует транслокации бактерий и их токсинов в кровеносное русло, развитию эндотоксемии [17]. В свою очередь, снижение детоксикационной функции микрофлоры при дисбиозе кишечника способствует увеличению нагрузки

на ферментативные системы печени, в результате чего в ней происходят метаболические и структурные изменения. Таким образом, развиваются взаимоотношающиеся процессы, происходящие как в кишечнике, так и в печени [18].

На сегодняшний день в эксперименте доказана взаимосвязь между воспалением и повреждением в печени, фиброгенезом и бактериальным эндотоксином (ЭТ) [19]. В ряде исследований показано повышение уровня ЭТ при НАСГ у взрослых и детей [20, 21, 22]. Приводятся доказательства того, что уровень ЭТ увеличивается с тяжестью заболевания [23]. В норме ЭТ – липополисахарид грамм-отрицательной микрофлоры – проникает в общий кровоток лишь в следовых количествах, не вызывая никаких значительных последствий. Однако повышенная проницаемость кишечной стенки при НАЖБП создает необходимые условия для транслокации ЭТ, попадания его в воротную вену и далее непосредственно в паренхиму печени. Наличие СИБР изменяет перистальтику кишечника и, тем самым, провоцирует развитие бактериальной транслокации и усиление эндотоксемии [24]. Хроническая эндотоксемия, в свою очередь, стимулирует воспаление в тканях печени и, тем самым, способствует прогрессированию фиброза. Следовательно, изучение частоты развития СИБР в тонкой кишке и уровня ЭТ в крови пациентов НАЖБП может иметь важное клиническое значение.

Цель исследования – изучить частоту выявления СИБР в тонкой кишке и развития бактериальной эндотоксемии и у больных НАЖБП различных стадий.

Материал и методы исследования

В ходе работы обследовано 100 человек (из них 72 мужчин (72%), 28 женщин (28%) с НАЖБП различных стадий (стеатоз – 30 чел., НАСГ минимальной активности – 30 чел., НАСГ умеренной активности – 30 чел., цирроз печени (ЦП) – 10 чел.). Средний возраст больных составил $51,83 \pm 8,48$ лет.

Всем 100 пациентам проведен водородный дыхательный тест с лактулозой на выявление СИБР (анализатор «Gastrolyzer», Bedford, Великобритания). При ферментации углеводов в тонкой кишке выделяется водород, который проникает из кишечника в кровь, с током крови достигает легких и выделяется с выдыхаемым воздухом. Утром после 12-часового голодания, исключения курения и санации ротовой полости производился забор образца выдыхаемого воздуха для определения базального уровня. Далее пациент употреблял 10 г лактулозы (препарат «Дюфалак» фирмы «Abbott»), растворенной в 400 мл воды, после чего вновь освежалась ротовая полость во избежание активации ее микрофлоры. В течение первого часа после принятия субстрата каждые 15 мин собирались образцы выдыхаемого воздуха, в течение второго часа – каждые 30 мин (всего 6 проб).

Критериями наличия СИБР у больных считалось возрастание концентрации водорода в выдыхаемом воздухе на 12 ppm от исходного уровня

или повышение уровня градиента водорода выше 20 ppm за 90 минут исследования ВДТ. Степень тяжести СИБР оценивалась в зависимости от уровня повышения водорода:

- 1 степень – повышение от 20 ppm до 50 ppm,
- 2 степень – повышение от 50 до 100 ppm,
- 3 степень – повышение более 100 ppm [25].

Небактериальная экспресс-диагностика общего ЭТ грамотрицательных бактерий осуществлялась методом активированных частиц (МАЧ) тестовыми наборами «МАЧ-Endotox spp.», разработанными в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН и НПФ «Рохат» [26, 27].

Для оценки выраженности эндотоксемии у всех больных в день исследования в стерильную пробирку без антикоагулянтов набирали кровь, помещали ее в термостат на 30–40 мин при 37°C, а затем центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин. Полученную сыворотку использовали для анализа в течение 2 ч.

В основе исследования лежит МАЧ, основанный на иммобилизации специфических моноклональных антител IgG различных субклассов на полимерных химических микросферах. Микросферы представляют собой латексные частицы типа «ядро–оболочка», где ядро – полистирольный

латекс, а оболочка – сополимер латекса и метакрилата цинка при массовом соотношении звеньев 1:0,8–1:0,4. Молекулы ЛПС, присутствующие в исследуемой сыворотке крови, при взаимодействии с антителами активируют полимерные частицы, вызывая их агрегацию, визуально наблюдаемую как створаживание. Учет результатов реакции производился по степени активирования частиц в диагностическом титре 1:8 по балльной системе – от 1 до 4 баллов.

Для проведения лечебных мероприятий пациенты (90 чел.) со стеатозом и НАСГ разделены на три группы в зависимости от результатов ВДТ и уровня эндотоксина. В качестве базовой терапии всем больным даны рекомендации по модификации образа жизни в соответствии с современными рекомендациями [28, 29].

Пациентам 1 группы – 36 человек без СИБР (из них: 20 – стеатоз печени, 16 – НАСГ минимальной активности) – в дополнение к модификации образа жизни назначен 6-месячный прием псиллиума.

Пациентам 2 группы (35 чел.) с установленным СИБР (из них: 14 – НАСГ минимальной активности, 21 – НАСГ умеренной активности) различной степени тяжести в дополнение к модификации образа жизни назначен препарат рифаксимин в дозе

800 мг\сутки на протяжении 7 дней для проведения деконтаминации тонкой кишки, а также прием псиллиума в течение всего периода наблюдения (6 месяцев).

Группу сравнения (19 чел.) для оценки прогноза течения заболевания составили пациенты НАСГ умеренной активности без СИБР (9 чел.), а также 10 человек со стеатозом и СИБР, отказавшиеся от терапии на разных этапах исследования в силу ряда причин, в том числе в связи с неудовлетворительной переносимостью препарата.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием интегрированной системы статистической обработки и графической визуализации данных SPSS и стандартного статистического пакета Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, USA) для вероятности 95%. Рассчитывали величины M , их стандартные ошибки (m), различия между несколькими группами показателей изучали с помощью дисперсионного анализа Краскелла-Уоллиса (критерий Манна – Уитни), при сравнении внутри одной группы на фоне лечения использовали парный t -критерий Стьюдента. Кроме того, применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

По результатам проведенного ВДТ с лактулозой (таблица 1) СИБР в тонкой кишке выявлен у 50 (50%) человек. Из них: со стеатозом печени повышенные значения водорода в выдыхаемом воздухе выявлены у 10 (10%) пациентов, с НАСГ минимальной активности – у 14 (14%), с НАСГ умеренной активности у 20 (20%), при ЦП – у 6 (60%), из чего можно сделать вывод о взаимосвязи нарушений микробиоценоза кишечника и тяжести течения данного заболевания печени. В целом полученные результаты согласуются с данными, приводимыми в литературе.

Результаты качественной оценки выраженности эндотоксемии у больных НАЖБП различных стадий представлены в таблице 2.

Качественный анализ выраженности эндотоксемии показал, что наибольшую концентрацию ЭТ в крови имели пациенты с ЦП: IV активированных частиц была констатирована у 2 (20%) чел., III степень – у 4 (40%) чел., II степень – 1 (10%) чел. В группе НАСГ умеренной активности: II степень имели 9 чел. (30%) и III степень – 1 чел. (3,33%). В группе НАСГ минимальной активности у 2 пациентов (6,67%) зафиксирована II степень активированных частиц. При

Степень повышения водорода в выдыхаемом воздухе	Стеатоз (n=30)	НАСГ минимальной активности (n=30)	НАСГ умеренной активности (n=30)	ЦП (n=10)
1 степень	8 (26,67%)	7 (23,33%)	5 (16,67%)	–
2 степень	2 (6,67%)	5 (16,67%)	7 (23,33%)	2 (20%)
3 степень	–	2 (6,67%)	8 (26,67%)	4 (40%)
Итого	10 (30%)*	14 (46,67%)*	20 (66,67%)*	6 (60%)

Таблица 1.
Распределение больных НАЖБП с положительным результатом ВДТ по степени повышения уровня водорода в выдыхаемом воздухе

Примечание:
* $p < 0,05$ – при сравнении групп.

Группа	Степень активированных частиц			
	I (отриц.результат)	II	III	IV
количество больных				
Стеатоз (n=30)	30 (100%)	–	–	–
НАСГ мин.активности (n=30)	28 (93,33%)	2 (6,67%)*	–	–
НАСГ ум.активности (n=30)	20 (66,67%)	9 (30%)*	1 (3,33%)	–
ЦП (n=10)	3 (30%)	1 (10%)	4 (40%)*	2 (20%)

Таблица 2.
Качественная оценка выраженности эндотоксемии у больных НАЖБП различных стадий

Примечание:
* $p < 0,05$ – при сравнении групп.

этом, практически у всех пациентов диагностирован СИРБ по результатам ВДТ. Только у одного больного НАСГ умеренной активности с установленной II степенью активированных частиц ВДТ был отрицательным, в связи с чем, можно предположить, что данный пациент является «не H₂-продуцентом», т.е. метаболизация дисахарида микрофлорой проходила без выработки водорода [25,30].

Нами было проведено сопоставление результатов ВДТ и уровня эндотоксемии у больных изучаемых групп. Установлено, что частота выраженности эндотоксемии у больных НАЖБП различных стадий, имеющих СИБР по результатам проведенного ВДТ, составила 38%. При этом, в группе со стеатозом печени изучаемый показатель не превышал нормальных значений, в группах НАСГ минимальной и умеренной активности составил 6,67% и 33,33% соответственно, в группе ЦП – 70%.

Для проведения лечебных мероприятий пациенты (90 чел.) со стеатозом и НАСГ разделены на три группы. В качестве базовой терапии всем больным даны рекомендации по модификации образа жизни (ограничение общей калорийности рациона на 25% от исходной и увеличение физической нагрузки), в соответствии с современными рекомендациями [28, 29].

Пациентам 1 группы – 36 человек без СИБР (из них: 20 – стеатоз печени, 16 – НАСГ минимальной активности) – в дополнение к модификации образа жизни назначен 6-месячный прием псиллиума в средней дозе 14,3+3,8 г/сутки: по 1 пакету 5–6 раз в день за 15 минут до приема пищи, в целях обеспечения нормальной работы МК. Присущий псиллиуму пребиотический эффект стимулирует рост бифидобактерий и лактобактерий, нормализуя состав МК, и дает возможность осуществлять профилактику СИБР. Кроме того, положительные

эффекты псиллиума на различные звенья метаболической цепи способствуют не только коррекции массы тела, но и улучшению общего состояния печени.

Пациентам 2 группы (35 чел.) с установленным СИБР (из них: 14 – НАСГ минимальной активности, 21 – НАСГ умеренной активности) различной степени тяжести в дополнение к модификации образа жизни применен препарат рифаксимин в дозе 800 мг\сутки на протяжении 7 дней для проведения деконтаминации тонкой кишки, а также прием псиллиума в течение всего периода наблюдения (6 месяцев).

Группу сравнения (19 чел.) составили пациенты с НАСГ умеренной активности без СИБР (9 чел.), а также 10 человек со стеатозом и СИБР, отказавшиеся от терапии на разных этапах исследования в силу ряда причин, в том числе в связи с неудовлетворительной переносимостью препарата. В данной группе не проводились лечебные мероприятия, направленные на коррекцию микробиоценоза кишечника для оценки прогноза течения заболевания.

После лечения проводился динамический контроль параметров ВДТ (результаты представлены в таблице 3) для оценки влияния комбинированной терапии на течение СИБР, как одного из важнейших компонентов развития НАСГ. В динамике на фоне лечения у 29 человек СИБР не выявлен, у 6 сохранялся положительным повторный ВДТ. Отметим, что все указанные пациенты страдали НАСГ умеренной степени активности. Пациентам, с сохраняющимся СИБР, проведен повторный курс санации кишечника рифаксимином на фоне пролонгированного приема псиллиума. Контрольный ВДТ показал отсутствие СИБР у всех 6 больных.

Как видно из таблицы 3, в группе сравнения без лечебных мероприятий, направленных на

Таблица 3.
Распределение больных НАЖБП по результатам ВДТ в динамике на фоне лечения

Примечание:
*p<0,05 – при сравнении внутри одной группы на фоне лечения.

Степень повышения водорода в выдыхаемом воздухе	1 группа		2 группа		Группа сравнения	
	исходно	через 6 мес.	Исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.
1 степень	0	0	12 (34,29%)	0	8 (42,11%)	9 (47,37%)
2 степень	0	0	12 (34,29%)	0	2 (10,53%)	4 (21,05%)
3 степень	0	0	10 (28,57%)	0	0	1 (5,26%)
Итого	0	0	34* (97,14%)	0*	10* (52,63%)	14* (73,68%)

Таблица 4.
Динамика выраженности эндотоксемии у больных НАЖБП на фоне лечения

Группа	Степень активированных частиц							
	I (отриц.результат)		II		III		IV	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	После лечения	до лечения	после лечения
количество больных								
1 группа (n=36)	36 (100%)	36 (100%)	0	0	0	0	0	0
2 группа (n=35)	23 (65,71%)	35 (100%)	11 (31,43%)	0	1 (2,86%)	0	0	0
Группа срав- нения (n=19)	19 (100%)	17 (89,47%)	0	2 (10,53%)	0	0	0	0

нормализацию микробиоценоза кишечника, зафиксирована отрицательная динамика: по результатам контрольного ВДТ частота СИБР в данной группе возросла на 20%.

Сходная динамика получена и по результатам контрольной оценки уровня эндотоксемии. Данные проведенного анализа представлены в таблице 4.

Обсуждение полученных результатов

Проведенное когортное проспективное исследование показало, что 50% пациентов с НАЖБП различных стадий имели сопутствующий СИБР, причем наибольшее количество составили больные с НАСГ минимальной и умеренной активности. Отягощенность течения данной нозологии развитием СИБРА подтверждается многими исследователями [14, 15, 24, 31].

НАЖБП является стадийным заболеванием. Эволюция простого стеатоза печени в стадию неалкогольного стеатогепатита знаменует переход в иное состояние органа со значительным вкладом воспалительного компонента. Проведенный анализ показал значимое различие в уровнях эндотоксемии у больных стеатозом, НАСГ и ЦП. Полученный факт свидетельствует о важной роли повышенных

уровней ЭТ в развитии воспалительного процесса в печени.

В настоящее время вопрос о необходимости коррекции СИБР и эндотоксемии как причины индукции и персистирования воспалительного компонента НАСГ находится в стадии обсуждения. Пока что отсутствуют лекарственные средства, достоверно снижающие проницаемость кишечной стенки для ЭТ. В этих условиях дальнейшее исследование эффективности комбинированной терапии (рифаксимин+продолжительный прием псиллиума), направленной на коррекцию СИБР и нормализацию качественного и количественного состава микробиоты у пациентов с НАЖБП, является одним из наиболее перспективных направлений.

Выводы

1. Частота выявления нарушений микробиоценоза кишечника, установленным по результатам проведенного ВДТ с лактулозой и оценки уровня эндотоксемии, возрастает по мере утяжеления патологического процесса, что свидетельствует о роли микробиоты как одного из важнейших компонентов развития и прогрессирования НАЖБП.
2. Комбинированная курсовая терапия рифаксимином на фоне продолжительного приема псиллиума является достаточно эффективной для коррекции СИБР и купирования эндотоксинемии, так как при проведении контрольных тестов отмечается нормализация соответствующих показателей.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2015. – № 6. – С. 31–41.
2. Zobair M. Younossi, Deirdre Blissett, Robert Blissett, Linda Henry, Maria Stepanova, Youssef Younossi, Andrei Racila, Sharon Hunt, Rachel Beckerman. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe // Hepatology. – 2016. – Vol. 64. – № 5. – P. 1577–1586.
3. Byrne C.D. NAFLD: A multisystem disease / C.D. Byrne, G. Targher // Journal of hepatology. – 2015. – vol. 62. – № 1. – P. 47–64.
4. Loomba R. The global NAFLD epidemic / R. Loomba, A. J. Sanyal // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2013. – V.10. – P. 686–690.
5. Cua I.H., George J. Non-alcoholic fatty liver disease // Hosp. Med. – 2005. – Vol. 66. – P. 106–111.
6. Драпкина О.М. НАЖБП. Современный взгляд на проблему / О.М. Драпкина, В.И. Смирин, В.Т. Ивашкин // Лечащий врач. – 2010. – Т. 5. – № 5. – С. 57–61.
7. Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12. – № 4. – С. 424–429.
8. Tilg H. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis / H. Tilg, A. R. Moschen // Hepatology. – 2010. – № 52. – P. 1836–46.
9. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., Гряднева С.В. Кишечный микробиом и неалкогольная жировая болезнь печени: патогенетические связи и коррекция пробиотиками // Здоровье Украины. – 2016. – № 1(39). <http://health-ua.com>
10. Кравчук Ю. А. Клинико-морфологические особенности стеатогепатита алкогольной и метаболической этиологии. Дисс. ...докт. мед. наук. – С.-Пб., 2016. – 286 с.
11. Ардатская М. Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Суворов А.Н., Хавкин А.И., Шендеров Б.А. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – выпуск 117. – № 5. – С. 13–50.
12. Джулай Г.С., Щелоченков С. В. Микробиота желудочно-кишечного тракта в развитии неалкогольной жировой болезни печени // Тверской медицинский журнал. – 2015. – № 5. – С. 41–52.

13. Федосына Е.А., Жаркова М.С., Маевская М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени. // РЖГГК. – 2009. – Т. 19. – № 6. – С. 73–81.
14. Костюкевич О.И., Былова Н.А., Симбирцева А.С. Роль кишечной микробиоты в развитии заболеваний печени и желчевыводящих путей. // РМЖ. – 2016. – № 11. – С. 713–720.
15. Sajjad A., Mottershead M., Syn W.K. et al. Ciprofloxacin suppresses bacterial overgrowth, increases fasting insulin but does not correct low acylated ghrelin concentration in non-alcoholic steatohepatitis. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 22. – P. 291–299.
16. Жданов К.В., Гусев Д.А., Захаренко С.М., Куртуков М.В., Сукачев В.С. Дисбиоз кишечника при циррозе печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 6. – С. 38–44.
17. Бабашева Г.Г. Клиническое значение эндотоксина и липополисахарид-связывающего белка у больных неалкогольной жировой болезнью печени. – Дисс. ... канд. мед. наук. – Ставрополь, 2015. – 141 с.
18. Кляритская И.Л., Семенихина Е.В. Роль IL-8 и LBP в патогенезе синдрома избыточного бактериального роста у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. // Крымский терапевтический журнал. 2015. – № 2. – С. 54–60.
19. DSS induced colitis increases portal LPS levels and enhances hepatic in-flammation and fibrogenesis in experimental NASH / E Gabele [et al.] // J Hepatol. – 2011. – N55. – P. 1391–1399.
20. Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease / A.L. Harte [et al.] // J Inflamm (Lond). – 2010. – Vol. 7. – P. 15.
21. Endotoxin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels associated with nonalcoholic steatohepatitis in children / A. Alisi, M. Manco, R. Devito, F. Piemonte, V. Nobili // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2010. – Vol. 50. – P. 645–649.
22. Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake / S. Thuy [et al.] // J Nutr. – 2008. – Vol. 138. – P. 1452–1455.
23. Lipopolysaccharide binding protein, obesity status and incidence of metabolic syndrome: a prospective study among middle-aged and older Chinese / X. Liu [et al.] // Diabetologia. – 2014. – Vol. 57. – P. 1834–1841.
24. Кучерявый Ю.А., Маевская Е.А., Ахтаева М.Л., Краснякова Е.А. Неалкогольный стеатогепатит и кишечная микрофлора: есть ли потенциал пребиотических препаратов в лечении? // Медицинский совет. Гастроэнтерология. – 2013. – № 3. – С. 46–51.
25. Логинов В.А. Синдром избыточного бактериального роста у больных со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка (клиническое значение, диагностика и лечение). – Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2015. – 126 с.
26. Русанова Е.В., Ниязматов А.Г., Протас И.М. Роль эндотоксина в развитии гнойно-септических заболеваний и методы его выявления в крови // Альманах клинической медицины. – 2013. – № 29. – С. 70–73.
27. Гарбузенко Д.В., Микуров А.А., Смирнов Д.М. Бактериальная эндотоксемия и риск развития кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени // Клиническая медицина. – 2012. – № 7. – С. 48–51.
28. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / под ред. В.Т. Ивашкина. – М., 2015. – 38 с.
29. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease // Journal of Hepatology. – 2016. – Vol. 64. – P. 1388–1402.
30. Ledochowski M., Ledochowski E., Eisenmann A. Hydrogen Breath tests. – Verlag Ledochowski, Innsbruck, 2008. – P. 59.
31. Alisi A., Ceccarelli S., Panera N., et al. Causative role of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis // Front Cell Infect. Microbiol. – 2012. – № 2. – P. 132.

Reference

1. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. et al. Rasprostranennost' nealkogol'noj zhirovoy bolezni pečeni u pacientov ambulatorno-polikliničeskoj praktiki v Rossijskoj Federacii: rezul'taty issledovaniya DIREG 2 // RZhGGK. 2015; 25(6):31–41.
2. Younossi Z.M., Blissett D., Blissett R., Henry L., Stepanova M., Younossi Y., Racila A., Hunt Sh., Beckerman R. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe // Hepatology. 2016 Nov;64(5):1577–1586.
3. Byrne C.D., Targher G. et al. NAFLD: A multisystem disease // Journal of Hepatology. 2015;62(1):47–64.
4. Loomba R., Sanyal A.J. et al. The global NAFLD epidemic // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013 Nov;10(11):686–90.
5. Cua I.H., George J. Non-alcoholic fatty liver disease // Hosp. Med. 2005;66:106–111.
6. Drapkina O.M., Smirin V.I., Ivashkin V.T. NAZhBP. Sovremennyy vzglyad na problemu // Lechashchij vrach. 2010;5(5):57–61.
7. Drapkina O.M., Korneeva O.N. Kontinuum nealkogol'noj zhirovoy bolezni pečeni: ot steatoza pečeni do serdechno-sosudistogo riska // Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2016;12(4):424–429.
8. Tilg H., Moschen A.R. et al. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis // Hepatology. 2010;52(5):1836–46.
9. Zvyaginceva T.D., Chernobaj A.I., Gridneva S.V. Kishechnyj mikrobiom i nealkogol'naya zhirovaya bolezni pečeni: patogeneticheskiye svyazi i korrekciya probiotikami // Zdorov'ye Ukrainy. 2016;1(39). <http://health-ua.com>
10. Kravchuk Y.A. Kliniko-morfologičeskiye osobennosti steatogepatita alkogol'noj i metabolicheskoy etiologii. Diss. ...dokt. med. nauk. – S.-Pb. 2016; 286 s.
11. Ardatskaya M.D., Bel'mer S. V., Dobrica V.P., Zaharenko S.M., Lazebnik L.B., Minushkin O.N., Oreshko L.S., Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Suvorov A.N., Havkin A.I., Shenderov B.A. Disbioz (disbakterioz) kishechnika: sovremennoe sostoyanie problemy, kompleksnaya diagnostika i lechebnaya korrekciya // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastrojenterologiya. 2015;117(5):13–50.
12. Dzhulaj G.S., Shchelochenkova S.V. Mikrobiota zheludочно-kishechnogo trakta v razvitii nealkogol'noj zhirovoy bolezni pečeni // Tverskoj medicinskij zhurnal. 2015;5:41–52.
13. Fedos'ina E.A., Zharkova M.S., Maevskaya M.V. Bakteriálnaya kishechnaya mikroflora i zabolevaniya pečeni. // RZhGGK. 2009;19 (6):73–81.

14. Kostyukevich O. I., Bylova N. A., Simbirceva A. S. Rol' kishechnoj mikrobioty v razvitii zabolevanij pecheni i zhelcheyvodyashchih putej. // RMZh. 2016;11:713–20.
15. Sajjad A., Mottershead M., Syn W. K. et al. Ciprofloxacin suppresses bacterial overgrowth, increases fasting insulin but does not correct low acylated ghrelin concentration in non-alcoholic steatohepatitis. // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005; 22(4): 291–9.
16. Zhdanov K. V., Gusev D. A., Zaharenko S. M., Kurtukov M. V., Sukachev V. S. Disbioz kishechnika pri cirroze pecheni // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2011;6:38–44.
17. Babasheva G. G. Klinicheskoe znachenie endotoksina i lipopolisaharid-svyazyvayushhego belka u bol'nyh nealkogol'noj zhirovoj bolezni'u pecheni. – Diss. ...kand. med.nauk. – Stavropol. 2015; 141 s.
18. Kljaritskaya I. L., Semenišina E. V. Rol' IL-8 i LBP v patogenezе sindroma izbytochnogo bakterial'nogo rosta u pacientov s nealkogol'nyim steatogepatitom. // Krymskij terapevticheskij zhurnal. 2015;2: 54–60.
19. Gäbele E., Dostert K., Hofmann C., Wiest R., Schölmerich J., Hellerbrand C., Obermeier F. DSS induced colitis increases portal LPS levels and enhances hepatic inflammation and fibrogenesis in experimental NASH // J Hepatol. 2011 Dec;55(6):1391–9.
20. Harte A. L., da Silva N. F., Creely S. J., McGee K. C. et al. Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease. // J Inflamm. 2010;30:7–15.
21. Alisi A., Manco M., Devito R., Piemonte F., Nobili V. Endotoxin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels associated with nonalcoholic steatohepatitis in children // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 50(6), 645–649.
22. Thuy S., Ladurner R., Volynets V., Wagner S., Strahl S., Königsrainer A., Maier K.-P., Bischoff S. C., Bergheim I. Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake // J Nutr. 2008 Aug; 138(8):1452–5.
23. Liu X., Lu L., Yao P., Ma Y., Wang F., Jin Q., Ye X., Li H., Hu F. B., Sun L., Lin X. Lipopolysaccharide binding protein, obesity status and incidence of metabolic syndrome: a prospective study among middle-aged and older Chinese // Diabetologia. 2014;57:1834–1841.
24. Kucheryavyy Ju. A., Maevskaya E. A., Ahtaeva M. L., Krasnyakova E. A. Nealkogol'nyj steatogepatit i kishechnaya mikroflora: est' li potencial prebioticheskikh preparatov v lechenii? // Medicinskij sovet. Gastroenterologiya. 2013;3:46–51.
25. Loginov V. A. Sindrom izbytochnogo bakterial'nogo rosta u bol'nyh so snizhennoj kislotoproduciyuyushchej funkciej zheludka (klinicheskoe znachenie, diagnostika i lechenie). – Diss. ...kand.med.nauk. – 2015;126 s.
26. Rusanova E. V., Niyazmatov A. G., Protas I. M. Rol' jendotoksina v razvitii gnoyno-septicheskikh zabolevanij i metody ego vyyavleniya v krovi // Al'manah klinicheskoy mediciny. 2013;2:70–73.
27. Garbuzenko D. V., Mikurov A. A., Smirnov D. M. Bakterial'naya jendotoksinemiya i risk razvitiya krvotochenij iz varikozno-rasshirenyh ven pishhevoda u bol'nyh cirrozom pecheni // Klinicheskaya medicina. 2012;7:48–51.
28. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni Rossijskogo obshchestva po izucheniyu pecheni i Rossijskoj gastroenterologicheskoy asociacii / pod red. V. T. Ivashkina. – M. 2015; 38 s.
29. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease // Journal of Hepatology. 2016;64(6):1388–1402.
30. Ledochowski M., Ledochowski E., Eisenmann A. Hydrogen Breath tests. Innsbruck, 2008;59.
31. Alisi A., Ceccarelli S., Panera N., et al. Causative role of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis // Front Cell Infect. Microbiol. 2012;2:132.