

# Роль микрофлоры толстой кишки в развитии латентной печеночной энцефалопатии

Л. А. Тетерина

Е. А. Чихачева

П. В. Селиверстов, кандидат медицинских наук

С. И. Ситкин, кандидат медицинских наук, доцент

В. Г. Радченко, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

**Ключевые слова:** микрофлора, пищеварительный тракт, стабильные аутохтонные сообщества, кишечные микробиоты, печеночная энцефалопатия, хронические заболевания печени, эндогенный аммиак, бактериальная транслокация, иммунная защита, эндотоксемия, дисбиоз толстой кишки, пребиотик, пищевые волокна.

**Н**ормальная микрофлора является неотъемлемой структурной и функциональной компонентой организма и рассматривается как филогенетически сложившаяся система множества микробиоценозов, характеризующихся определенным видовым составом, занимающих тот или иной биотип человека. Пищеварительный тракт можно рассматривать как открытую сбалансированную биологическую систему, внутри которой существуют многочисленные жизнеопределяющие для макроорганизма связи между бактериями, образующими стабильные аутохтонные сообщества [4, 5].

Подавляющее большинство микроорганизмов кишечника представлено двумя крупными микробными сообществами: бактероидами и фирмикутами (*Bacteroidetes* и *Firmicutes*), каждое из которых включает множество микробных родов. *Bacteroidetes* — группа анаэробных грамотрицательных бактерий, включающая три класса бактерий: *Bacteroid*, *Flavobacteria*, *Sphingobacteria*, объединяющих множество видов и родов. *Firmicutes* — преимущественно грамположительные бактерии, включающие два основных класса: *Bacilli* и *Clostridia*. К *Firmicutes* относятся хорошо известные бактериологам *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Clostridium* и менее известные, но более многочисленные *Veillonella*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*. В тонкой кишке прок-

Локальные и системные эффекты кишечной микробиоты

Таблица 1

№	Эффект
1	Трофические и энергетические функции — тепловое обеспечение организма
2	Регулирование перистальтики кишечника
3	Детоксикация и выведение экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов
4	Образование сигнальных молекул, в том числе нейротрансмиттеров
5	Стимуляция местного иммунитета, образование нормальных иммуноглобулинов
6	Обеспечение цитопротекции и колонизационной резистентности
7	Повышение резистентности эпителиальных клеток к мутагенам (канцерогенам)
8	Ингибирование роста патогенов
9	Ингибирование адгезии патогенов к эпителию
10	«Перехват» вирусов
11	Поддержание физико-химических параметров гомеостаза презептимальной зоны
12	Поставка субстратов глюкоголиза и липогенеза
13	Синтез и поставка организму витаминов В <sub>12</sub> , пантотеновой кислоты и др.

симальный отдел содержит небольшое количество *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Veillonella* при средних количествах бактерий 10<sup>4</sup> КФЕ/мл. В дистальных отделах тонкой кишки общее количество бактерий возрастает до 10<sup>8</sup> на 1 мл содержимого, представленного *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterobacter*, *Bacteroides*, *Clostridium* [5, 9, 24].

Общее количество микробов в полости толстой кишки значительно превышает уровень микробной обсемененности тонкой кишки и составляет 10<sup>10</sup>–10<sup>13</sup> клеток в 1 г содержимого. Микрофлора толстой кишки человека включает до 500 отдельных бактериальных видов и представляет собой одну из наиболее сложных субпопуляций бактерий в организме [12, 25].

Согласно современным воззрениям, нормальная микрофлора толстой кишки человека представляет

собой некий «экстракорпоративный орган», состоящий из огромного числа микроорганизмов, объединенных в единую экологическую систему — «организм человека — нормальная микрофлора» [23, 24].

В табл. 1 представлены наиболее значимые, локальные и системные эффекты кишечной микробиоты организма человека [1, 6, 7].

Особое значение в процессе взаимодействия нормальной микрофлоры и макроорганизма имеют низкомолекулярные метаболиты, которые образуются кишечной микрофлорой и способны оказывать существенное влияние на организм человека через модуляцию различных физиологических реакций. В настоящее время также внимание уделяется летучим жирным кислотам (уксусной, пропионовой, масляной, изомаляной), являющимся важнейши-

Таблица 2

Основные триггерные факторы печеночной энцефалопатии	
<b>1. Избыточное поступление белка</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Богатая белком диета</li> <li>• Желудочно-кишечное кровотечение</li> </ul>	
<b>2. Повышенный катаболизм белка</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дефицит незаменимых аминокислот, альбумина</li> <li>• Обширные гематомы</li> <li>• Лихорадка</li> <li>• Хирургические вмешательства</li> <li>• Инфекция</li> <li>• Гиперглюкагонемия</li> </ul>	
<b>3. Наличие факторов, снижающих детоксикационную функцию печени</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Алкоголь</li> <li>• Лекарственные препараты</li> <li>• Дисбактериоз кишечника</li> <li>• Экзо- и эндотоксины</li> <li>• Инфекция</li> <li>• Запор</li> <li>• Стресс</li> </ul>	
<b>4. Повышение активности фактора некроза опухоли альфа (TNF-<math>\alpha</math>)</b>	
<b>5. Связывание рецепторов ГАМК</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Производные бензодиазепина, барбитуровой кислоты, фенотиазина</li> </ul>	
<b>6. Метаболические нарушения</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ацидоз, азотемия</li> <li>• Гипогликемия</li> </ul>	
<b>7. Электролитные нарушения (парацентез, прием диуретиков)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение уровня калия, натрия, магния</li> <li>• Повышение содержания марганца</li> </ul>	
<b>8. Циркуляторные нарушения</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гиповолемия</li> <li>• Гипоксия</li> </ul>	
<b>9. Подавление синтеза мочевины</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прием диуретиков</li> <li>• Снижение уровня цинка</li> <li>• Ацидоз</li> </ul>	

ми регуляторами водного, электролитного и кислотно-щелочного балансов. В присутствии этих кислот тормозится развитие условно-патогенных штаммов, которые в большинстве своем обладают протеолитическим типом метаболизма. Подавление протеолитических штаммов сопровождается угнетением гнилостных процессов и подавлением образования аммиака, ароматических аминов, сульфидов, эндогенных канцерогенов. Благодаря выработке жирных кислот происходит регуляция рН внутрикишечного содержимого и обеспечивается колонизационная резистентность. Жирные кислоты участвуют в регуляции кишечной моторики, осуществляют дезинтоксикационную функцию за счет выведения продуктов метаболизма белков [10, 11, 13].

Ряд метаболитов бактериального происхождения в физиологических и патологических условиях могут выступать в роли нейротрансмиттеров. В настоящее время установлено, что ГАМК,

серотонин и др., вырабатываемые кишечной микрофлорой при хронических заболеваниях печени (ХЗП), могут оказывать влияние на психологический статус человека, приводя к развитию печеночной энцефалопатии (ПЭ), охватывающей весь спектр невропсихических нарушений, развивающихся при печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемном шунтировании крови [14, 18]. Существуют данные, что ПЭ встречается у 70–84% больных с ХЗП. В табл. 2 представлены основные триггерные факторы ПЭ [15, 27].

В современной классификации портосистемной (печеночной) энцефалопатии (Herber и Schomerus, 2000) выделяют две стадии: субклиническую (латентную) и клинически выраженную, подразделяющуюся на 4 степени развития [3, 14, 18, 31, 40]:

1 — легкую (нарушение сна, невозможность сосредоточиться, легкое изменение личности, рассеянность, апраксия);

2 — среднетяжелую (летаргия, усталость, сонливость, апатия, неадекватное поведение с заметными изменениями в структуре личности, нарушениями ориентации во времени, «хлопающий» тремор, монотонная речь);

3 — тяжелую (ступор, выраженная дезориентация во времени и пространстве, бессвязная речь, агрессия, «хлопающий» тремор, судороги);

4 — кома (отсутствие сознания).

Клиническая значимость выделения латентной печеночной энцефалопатии (ЛПЭ) объясняется двумя причинами: 1) она может предшествовать развитию клинически выраженной печеночной недостаточности; 2) психомоторные нарушения, возникающие при ЛПЭ, оказывают отрицательное влияние на качество жизни пациента.

Современная модель патогенеза ПЭ при ХЗП является многофакторным, полиорганным процессом. Одним из основных механизмов в этой модели выступает гипераммониемия, развивающаяся вследствие снижения способности печени обезвреживать аммиак в орнитинном цикле и глутаминсинтезной реакции (рис. 1), а также в результате портосистемного шунтирования крови [28–30, 34, 35].

Основными источниками образования эндогенного аммиака являются [3, 14]:

- толстая кишка (гидролиз белка и мочевины интестинальной микрофлорой);
- мускулатура (пропорционально физической нагрузке), существенно повышается при гипокалиемии);
- тонкая кишка (распад клеток слизистой оболочки);
- печень (расщепление белков).

В организме человека два основных детоксирующих органа поддерживают баланс между образованием и обезвреживанием аммиака — печень, осуществляющая защиту организма посредством окислительных реакций, и микрофлора пищеварительного тракта, использующая для этих целей гидролитические восстановительные процессы. Нарушение взаимодействия печени и кишечника приводит к взаимным функциональным и структурным изменениям в них самих и в организме в целом. Сниженная детоксикационная функция микробиоты при дисбиозе кишечника увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени, что способствует возникновению в ней метаболических и структурных изменений [18, 20, 21].

Также у больных ХЗП имеет место азотемия и интенсивный рост протеолитической флоры, которая, метаболизируя остатки протеинов (гнилостная флора), образует большое количество газообразного аммиака и конечных продуктов метаболизма белка, поступающих в кровеносное русло и способствующих развитию ПЭ (в том числе и ЛПЭ). По данным наших исследований при ХЗП более чем у 90% больных отмечается изменение микробиоценоза толстой кишки: за счет снижения количества лакто- и бифидобактерий, роста числа уреаз-продуцируемых и протеолитических бактерий — *Clostridium*, *Enterobacter*, *Bacteroides* и т.д., являющихся особо активными производителями аммиака, приводя к формированию гипераммонии, оказывающей нейротоксический эффект на астроциты, которые тесно связаны с функционированием нейронов [20–22].

ХЗП часто сочетается с функциональными и структурными повреждениями кишечной стенки, что отражается в увеличении ее проницаемости для макромолекул и бактерий, приводя к развитию феномена бактериальной транслокации [39]. Частота высеваания патогенной кишечной флоры при циррозе класса С в пять раз превышает таковую при циррозе А. При этом наиболее часто определяются штаммы *Escherichia coli*. Маркером бактериальной транслокации, прогнозирующим частоту развития тяжелых бактериальных инфекций, является повышение уровня сывороточного липополисахаридсвязывающего белка [41–43]. У больных циррозом печени отмечается усиление роста условно-патогенной флоры — *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Staphylococcus aureus* и грибов рода *Candida* на 2–3 порядка по сравнению с больными ХВГ. Первоначальным звеном в механизме бактериальной транслокации у больных циррозом служит синдром избыточного бактериального роста. Имеются микроорганизмы, которые более predisposed к транслокации, возможно, ввиду их лучшей способности к адгезии к кишечному эпителию. Прежде всего, это грамотрицательные бактерии: *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*. Отек слизистой кишечника, возникающий в рамках портальной энтеропатии, ведет к ее гипоксии, в дальнейшем — к воспалению, оксидативному стрессу, усилению перекисного окисления липидов в клетках реснитчатого эпителия и дезинтеграции слизистой. Нарушается образование

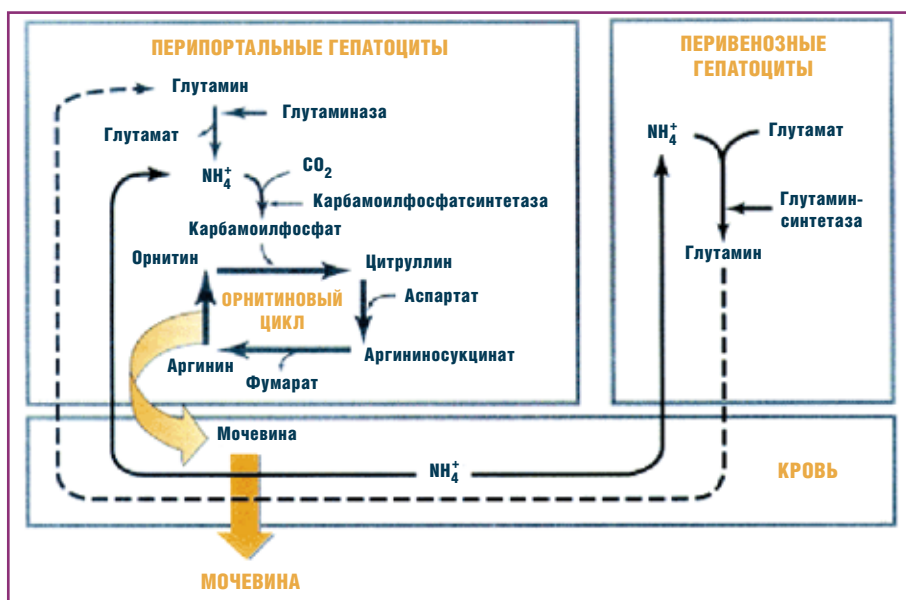


Рис. 1. Обезвреживание аммиака в печени

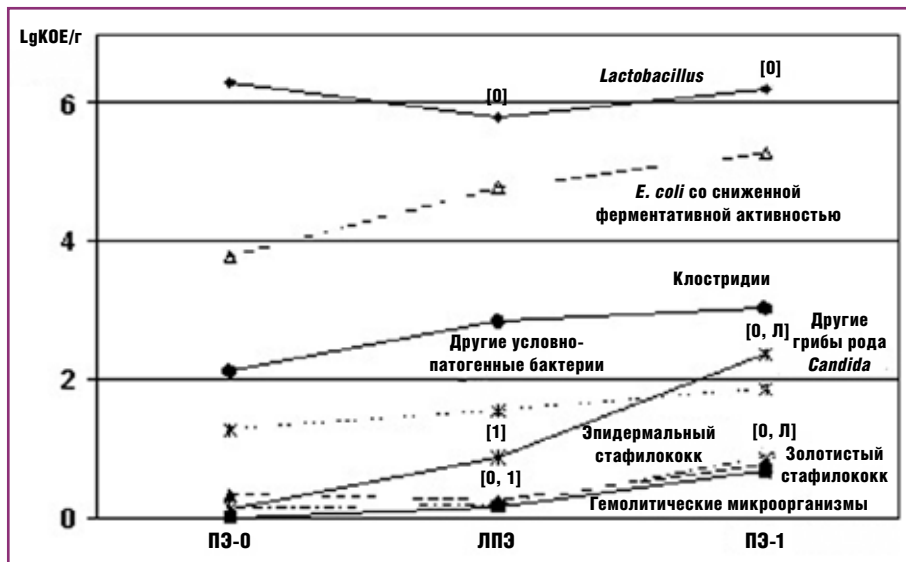


Рис. 2. Профиль микробиоценоза толстой кишки пациентов с хроническими заболеваниями печени с печеночной энцефалопатией

био пленки из муцина и IgA. Важным этапом развития бактериальной транслокации служит снижение механизмов как местной, так и общей иммунной защиты. Бактерии, попав в собственную пластинку кишечной стенки, подвергаются фагоцитозу в местной лимфоидной ткани. Однако при недостаточности местных факторов иммунной защиты микроорганизмы колонизируют мезентериальные лимфатические узлы, либо с кровотоком попадают в печень (отрицательно воздействуя на ее функции) и вызывают в дальнейшем развитие бактериемии и эндотоксемии. При далеко зашедшем цирротическом процессе с проявлениями печеночной недостаточности уменьша-

ется количество и нарушается функциональная активность клеток Купфера, механизмы фагоцитоза микроорганизмов: хемотаксис, адгезия, деградация, инактивация, уменьшение внутриклеточного содержания бактерицидных ферментов и гликогена. Это ведет к увеличению поступления эндотоксина в системную циркуляцию. Значительное количество эндотоксина попадает в общий кровоток в обход синусоидов по внутри- и внепеченочным портосистемным шунтам. Выраженная эндотоксемия является ведущим фактором, угнетающим функциональную активность нейтрофилов, служит дополнительным условием повышения проницаемости кишечной

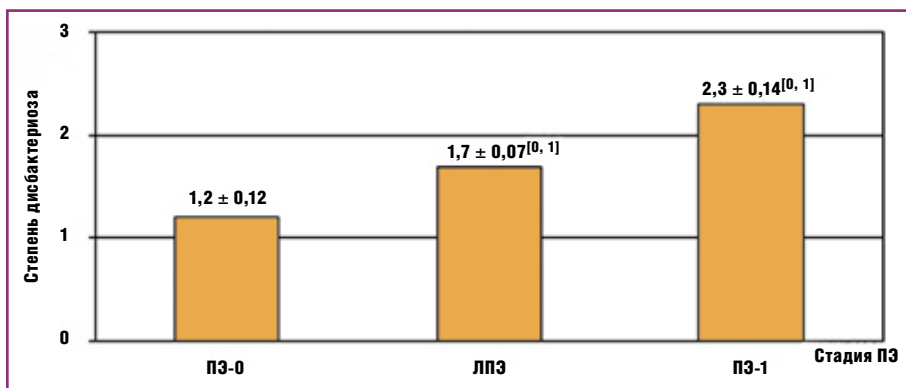


Рис. 3. Характер влияния дисбиоза толстой кишки на развитие печеночной энцефалопатии у пациентов с хроническими заболеваниями печени

I. Фракция А — неферментируемая	Нормализация моторики кишечника
II. Фракция В — гель-формирующая Высокоразветвленный арабиноксилан, частично ферментируемый	Формирует матрикс, связывающий воду, желчные кислоты и токсины
III. Фракция С — быстроферментируемая кишечными бактериями	Рост бифидо- и лактобактерий = Пребиотическое действие

Рис. 4. Эффекты фракций оболочки семян *Plantago ovata*

стенки. Более того, при ХЗП снижается продукция факторов системы комплемента, уменьшается их концентрация в крови и в асцитической жидкости. У больных циррозом печени с проявлениями печеночной недостаточности и портальной гипертензии указанные нарушения могут явиться одной из причин развития спонтанного бактериального перитонита, флегмоны толстой кишки, других септических состояний [16, 18].

При увеличении степени ПЭ наблюдается изменение микробиоценоза толстой кишки: снижение роста *Lactobacillus*, повышение роста *E. coli* со сниженной ферментативной активностью, *S. aureus*, гемолитических *E. coli*, условно-патогенных микроорганизмов и грибов рода *Candida*. Согласно нашим данным, на рис. 2 показан профиль микробиоценоза толстой кишки у пациентов с ХЗП с ПЭ.

У всех пациентов (100%), имеющих ЛПЭ, отмечается наличие дисбиоза толстой кишки 1-й или 2-й стадии. С прогрессированием степени дисбиоза увеличивается частота развития ЛПЭ. Корреляция зависимости степени дисбиоза толстой кишки от ста-

дии печеночной энцефалопатии составила  $r = 0,46$  ( $p < 0,01$ ). На рис. 3 показано влияние степени дисбиоза толстой кишки на развитие ЛПЭ у пациентов ХЗП.

Исходя из вышеизложенного, важным звеном терапии больных ХЗП, наряду с лечением основного заболевания печени, является коррекция нарушения кишечного микробиоценоза — создание благоприятных условий для роста и развития нормальной микрофлоры и неблагоприятных условий для патогенной флоры.

С этой целью назначаются пребиотики — промышленно выпускаемые лекарственные средства и биологически активные добавки, не содержащие живые микроорганизмы, способные оказывать благоприятный эффект на организм человека через стимуляцию роста и (или) активности представителей симбионтной микрофлоры организма.

Пребиотическим эффектом обладает большее число соединений: олигосахариды (лактоулоза, галактоолигосахариды); моносахариды (ксилит, рафиноза); пищевые волокна (Мукофальк); растительные и микробные экстрак-

ты (дрожжевой, кукурузный, рисовый); ферменты (протеазы сахаромилецетов бета-галактозидазы микробного происхождения); полисахариды (пектины, декстрин, инулин); аминокислоты (валин, аргинин, глутаминовая кислота); антиоксиданты (витамины А, С, Е, каротиноиды, соли селена); ненасыщенные жирные кислоты (эйкозапентаеновая кислота); экстракты различных водорослей.

Механизм действия пребиотиков обусловлен тем, что они являются пищей для сахаролитической флоры, к которой относят облигатные штаммы бифидо- и лактобактерий и молочнокислых стрептококков. В кишечнике под воздействием микробных ферментов пребиотики гидролизуются с образованием летучих жирных кислот (масляной, уксусной, пропионовой). Указанные короткоцепочные жирные кислоты являются важнейшим энергетическим субстратом кишечного эпителия. Они вступают в цикл Кребса, обеспечивая рост и регенерацию слизистой оболочки кишечника. Одновременно за счет их осмотического действия происходит увеличение фекальной массы, поскольку пребиотики обеспечивают преимущественный рост сахаролитической флоры [1, 2, 26].

В клинических исследованиях показано эффективное применение пищевых волокон для профилактики развития ПЭ у пациентов ХЗП, в результате абсорбции аммиака, укорочения времени кишечного транзита. В исследовании Iwasa с соавт. (2004) оценивалось влияние приема пищевых волокон и пробиотиков на проявление признаков ЛПЭ у больных с циррозом печени. Авторами обследовано 97 больных циррозом печени с ЛПЭ. Лечение симбиотиками (комбинацией пробиотиков и ферментируемых пищевых волокон) в течение 30 дней значительно повысило содержание лактобактерий, не продуцирующих уреазу. Такое изменение микрофлоры было ассоциировано с уменьшением уровня аммиака крови, обратимости признаков ПЭ у 50% больных, значительным уменьшением эндотоксемии. Во время лечения только пищевыми волокнами были получены аналогичные данные, что позволило сделать вывод о возможности терапии и профилактики ЛПЭ у больных ХЗП не только симбиотиками, но и пищевыми волокнами [32].

В другом исследовании Liu с соавт. (2004) было продемонстрировано снижение концентрации аммиака у больных



циррозом печени на фоне приема пищевых волокон — галактоманнан по 5 г в сутки сроком 30 дней, n = 12. По окончании исследования сывороточный уровень аммиака статистически достоверно снизился, а короткоцепочечных жирных кислот и сывороточной диаминоксидазы повысился. В то же время в контрольной группе отличий по параметрам выявлено не было. Полученные данные позволили исследователям сделать вывод, что ферментируемые волокна могут быть эффективно использованы в лечении больных с циррозом печени с проявлениями ПЭ [36].

Нами показана эффективность применения препарата пищевых волокон Мукофальк, получаемого из оболочки семян подорожника овального (*Plantago ovata*) — у пациентов с ХЗП в составе комплексной терапии на течение и развитие ЛПЭ.

Псиллиум (*psyllium*) состоит в основном из углеводов (> 90%) и, кроме того, содержит небольшое количество растительных белков (3–4%), минеральных и иных компонентов (3–4%). На 85% псиллиум состоит из растворимых пищевых волокон, таких как камеди (гумми), слизи, часть гемицеллюлозы. Основной действующий компонент — слизеподобный гидроколлоид, представляющий собой арабиноксилан, обладающий крайне высоким показателем набухаемости и водоудержания.

Выделены три основные фракции оболочки семян *Plantago ovata*, отвечающие практически за весь углеводный состав и составляющие около 90% всей массы псиллиума [37, 38].

На рис. 4 представлены основные эффекты различных фракций оболочки семян *Plantago ovata* [9, 26, 33].

Для решения поставленной задачи обследовано 45 пациентов с ХЗП с ЛПЭ. Все 45 человек были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа — 25 человек, получали гепатопротектор и Мукофальк по 1 пакету 3 раза в день в течение 4 недель; 2-я группа, группа сравнения, 20 человек, принимали гепатопротектор и лактулозу в дозе 30 мл 1 раз/сутки утром во время еды в течение 4 недель.

По результатам наблюдения: в группе 1 (Мукофальк) к 3-му дню отмечалась нормализация стула (ежедневный, утренний). Через 1 неделю от начала лечения наблюдалось уменьшение астенического и диспепсического синдрома у 17 (68,0%) больных. Во 2-й группе: также на 3-й день происходила

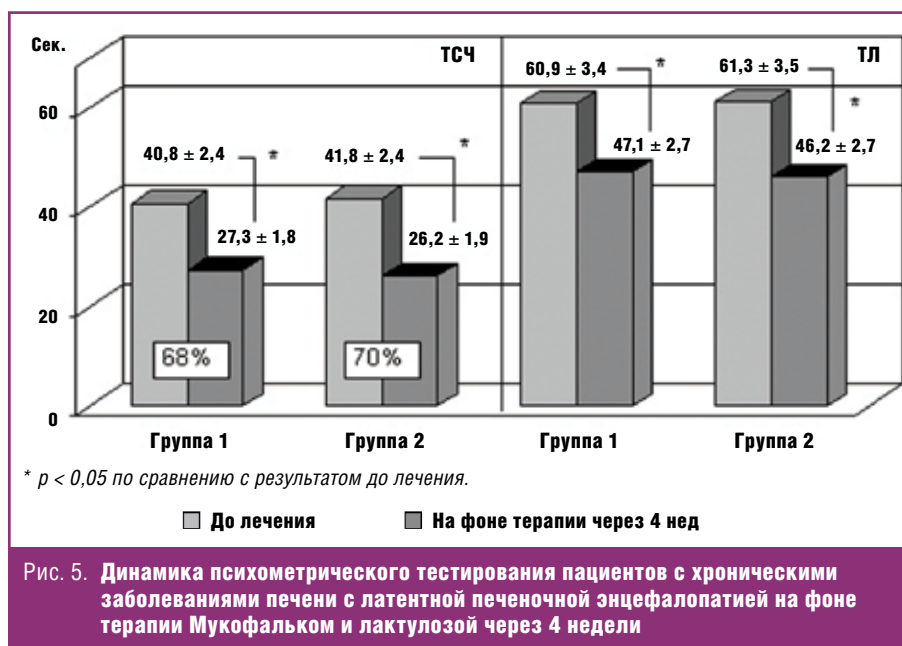


Рис. 5. Динамика психометрического тестирования пациентов с хроническими заболеваниями печени с латентной печеночной энцефалопатией на фоне терапии Мукофальком и лактулозой через 4 недели

нормализация стула; а через 1 неделю — уменьшение астеновегетативного синдрома, синдрома желудочной и кишечной диспепсии диагностировано у 14 человек (70,0%).

Повышение работоспособности через 4 недели на фоне проводимого лечения отмечали 56,0% пациентов 1-й группы и 60,0% пациентов 2-й группы. У 56,0% пациентов 1-й группы отмечена нормализация когнитивных функций и тонкой моторики через 4 недели, а во 2-й группе у 65% больных.

Анализ результатов выполнения психометрических тестов через 4 недели после проводимой терапии подтвердил улучшение или восстановление психомоторных функций у 17 (68%) пациентов 1-й группы и у 14 (70%) пациентов 2-й группы, полученные данные представлены на рис. 5.

У всех больных ХЗП отмечалась нормализация кишечного микробиоценоза за счет повышения количества *Lactobacillus* и уменьшения количества *E. coli* со сниженной ферментативной активностью, условно-патогенных штаммов (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter diversus*), *Staphylococcus aureus*, грибов рода *Candida* (p < 0,05).

Отмечены также достоверная обратная корреляционная связь времени теста связи чисел (ТСЧ) и теста линии (ТЛ) и уровнем роста *Lactobacillus* у пациентов ХЗП с ЛПЭ (r = -0,29, p < 0,05 и r = -0,20, p < 0,05) и прямая связь к росту *Clostridium* (r = 0,20, p < 0,05 и r = 0,19, p < 0,05), *S. aureus* (r = 0,24, p < 0,05 и r = 0,23, p < 0,05), грибов рода *Candida* (r = 0,41, p < 0,05 и r = 0,36, p < 0,05) и временем

ТСЧ и ростом гемолитических *E. coli* (r = 0,24, p < 0,05).

В исследовании Полевой Е. В. и соавт. (2012) отмечен сорбционный эффект псиллиума при лечении кишечных инфекций [17]. Таким образом, на основании собственных данных нами впервые отмечено влияние восстановления микробиоценоза кишечника на разрешение ЛПЭ у больных ХЗП на фоне лечения пребиотиком Мукофальк. По нашему мнению адсорбция аммиака связана с наличием у Мукофалька сорбционного эффекта, что способствует разрешению ПЭ.

У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и избыточной массой тела (n = 8) (индекс массы тела (ИМТ) более 27), на фоне потребления Мукофалька по 1 пакету 3 раза в день за 5–7 минут до еды, отмечалось снижение массы тела на 4–5 кг в течение 2–3 недель. У 3 человек отмечено снижение веса ≥ 10% от исходного ИМТ. Механизм улучшения снижения массы тела предположительно может быть связан с наличием у препарата Мукофальк свойств диетического модификатора. Такие же данные были получены Гинзбургом М. М. (2010) [8]. При приеме препарата перед основными приемами пищи, он, возможно, увеличивает время пребывания пищи в желудке, объем пищи и тем самым снижает калорийность питания, необходимого для поддержания пищевого комфорта, являясь диетическим модификатором.

**Заключение:** таким образом, формирование дисбиоза толстой кишки у больных ХЗП является триггерным фактором развития ЛПЭ.

Прогрессирование ЛПЭ напрямую зависит от характера изменения микробиоценоза. Степень дисбиоза напрямую коррелирует с психометрическим тестированием (временем выполнения тестов связи чисел и линий).

У больных ХЗП продемонстрирована эффективность препарата Мукофальк как средства, обеспечивающего нормальную работу толстой кишки и восстановление кишечной микрофлоры и тем самым способствующего разрешению ЛПЭ, и эти данные сопоставимы с результатом лечения лактулозой. ■

#### Литература

1. Ардатская М. Д., Дубинин А. В., Минушкин О. Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения // Терапевтический архив. 2001. № 2. С. 67–62.
2. Беркетова Л. В. Пищевые волокна как сорбенты токсинов в организме человека // Организм и окружающая среда. 2000. Т. 1. С. 46.
3. Богомолов П. О., Петраков А. В. Коррекция печеночной энцефалопатии: патофизиологические основы применения пребиотиков // Consilium medicum. 2006. Т. 8, 7. С. 18–20.
4. Бондаренко В. М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. Тверь: Триада, 2011. 88 с.
5. Бондаренко В. М., Мацулевич Т. В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 304 с.
6. Воробьев А. А., Лыкова Е. А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1999. № 6. С. 102–105.
7. Габриелян Н. И., Горская Е. М., Снегова Н. Д. Функции микрофлоры желудочно-кишечного тракта и последствия ее нарушений после хирургических вмешательств // Антибиотики и химиотерапия. 2000. № 9. С. 24–29.
8. Гинзбург М. М. Опыт применения препарата Мукофальк в комплексной терапии у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. Самара, 2010. С. 9.
9. Григорьев П. Я., Яковенко А. В. Клиническая гастроэнтерология. М.: МИА., 2001. 703 с.
10. Закиров И. Г. Дисбактериоз кишечника при хронических вирусных гепатитах. Казань, 2003. 86 с.
11. Иванов С. В. Синдром раздраженной толстой кишки // Consilium medicum. 2000. Т. 2, № 2. С. 45–48.
12. Коришунов В. М. и др. Качественный состав нормальной микрофлоры кишечника у лиц различных возрастных групп // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2001. № 2. С. 57–62.
13. Корвякова Е. П. Дисбиоз кишечника после бактериальных инфекций и способы его коррекции: автореф. дис. докт. мед. наук. СПб, 2000. 44 с.
14. Надинская М. Ю. Латентная печеночная энцефалопатия: как помочь пациенту // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2001. № 1. С. 10–17.
15. Надинская М. Ю. Печеночная энцефалопатия // Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. М.: Вести, 2002. С. 177–189.
16. Петухов В. А., Стернина Л. А., Травкин А. Е. Нарушения функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева: современный взгляд на проблему // Гастроэнтерология, Consilium medicum. Прил. 2004. Т. 6, № 6. С. 406–409.
17. Полевая Е. В., Вахитов Т. Я., Ситкин С. И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012. № 2. С. 35–39.
18. Радченко В. Г., Радченко О. Н. Печеночная энцефалопатия: пособие для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, инфекционистов. СПб: СПбГМА, 2001. 32 с.
19. Румянцев В. Г. Препараты Plantago в регуляции деятельности пищеварительного тракта // Клиническая медицина. 1997. Т. 75, № 11. С. 19–23.
20. Селиверстов П. В. Дисбиоз кишечника и пути коррекции у больных с хроническими заболеваниями печени: автореф. дис. канд. мед. наук. СПб, 2011. 22 с.
21. Селиверстов П. В., Радченко В. Г., Тетерина Л. А. Дисбиоз кишечника и хронические заболевания печени // Врач. 2011, № 7, с. 18–21.
22. Ткаченко Е. И. Теория адекватного питания и трофология как методологическая основа лечения и профилактики заболеваний внутренних органов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. 2001. Т. 11, № 4. С. 15–22.
23. Ткаченко Е. И., Суворов А. Н. Дисбиоз кишечника: руководство по диагностике и лечению. СПб, 2009. 35 с.
24. Шендеров Б. А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. М.: ДеЛи-принт, 2008. 319 с.
25. Anderson J. W., Allgood L. D., Turner J., Oeltgen P. R., Dagg B. P. Effects of psyllium on glucose and serum lipid responses in men with type 2 diabetes and hypercholesterolemia // Am. J. Clin. Nutr. 1999. 70. P. 466–473.
26. Bosch J., Garcia-Pagan J. Complications of cirrhosis. Portal hypertension // Hepatology. 2000. Vol. 32. P. 141–156.
27. Butterworth R. F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia // Metab. Brain Dis. 2002. Vol. 17, № 4. P. 221–227.
28. Ferenci P. Hepatische Enzephalopathie Dtsch // Med. Wschr. 2001. 126. P. 76–80.
29. Fitz J. D. Hepatic encephalopathy, hepatopulmonary syndromes, hepatorenal syndrome, coagulopathy, and endocrine complications of liver disease // In Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology. Diagnosis. Management. — Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto: W. B. Saunders. 2002. Vol. 2, 7<sup>th</sup> edition. P. 1543–1565.
30. Herber T., Schomerus H. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. Pathogenesis diagnosis and management // Drugs. 2000. Vol. 60, № 6. P. 1353–1370.
31. Iwasa M., Nakao M., Kato Y., Kobayashi Y., Takagi K., Kaito M., Adachi Y. Dietary fiber decreases ammonia levels in patients with cirrhosis // Hepatology. 2005. № 41 (1). С. 217–218.
32. Judith A. Marlett, Theresa M. Kajs, Milton H. Fischer An unfermented gel component of psyllium seed husk promotes laxation as a lubricant in humans // Am. J. Clin. Nutr. 2000. 72. P. 784–789.
33. Kircheis G. Critical Flicker Frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy // Hepatol. 2002. Vol. 35. P. 357–366.
34. Kircheis G., Haussinger D. Management of hepatic encephalopathy // J. Gastroenterol. Hepatol. 2002. № 17. P. 260–267.
35. Liu Q., Duan Z. P., Ha D. K., Bengmark S., Kurtovic J., Riordan S. M. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis // Hepatology. 2004. № 39. С. 1441–1449.
36. Marlett J. A., Fischer M. H. The active fraction of psyllium seed husk // Proceedings of the Nutrition Society. 2003. 62. P. 207–209.
37. Marlett J. A., Kajs T. M., Fischer M. H. An unfermented gel component of psyllium seed husk promotes laxation as a lubricant in humans // Am. J. Clin. Nutr. 2000. 72. P. 784–789.
38. Scarpignato C., Pelosini I. Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic. Bacterial flora in digestive disease. Focus on rifaximin/Eds. C. Scarpignato, A. Lanas. Basel: Karger, 2006. P. 15–39.
39. Weissenborn K. D., Zakim T. D. Boyer Clinical features of hepatic encephalopathy. In: Hepatology — A Textbook of Liver Disease. Philadelphia, London, N-Y, St. Louis, Sydney, Toronto: W. B. Saunders. 2003. Vol. 1. P. 431–444.
40. Wiest R., Garcia-Tsao G. Bacterial translocation in cirrhosis // Hepatology. 2005. № 41 (3). P. 422–433.
41. Wigg A. J., Robert-Thompson J. G., Dymock R. B. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor — alfa in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // Gut. 2001. Vol. 48. P. 206–211.
42. Wu W. C., Zhao W., Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats // World J Gastroenterol. 2008. № 14 (2). P. 313–317.

# Мукофальк® гранулы в пакетиках по 5 г

## Натуральный регулятор функции кишечника с гипополипидемическим действием

Действующее вещество: оболочка семян подорожника овального (Plantago ovata, псиллиум)

- Хронический запор
- Запоры при беременности и после родов
- Синдром раздраженного кишечника
- Диарея (поддерживающая терапия)
- Дивертикулярная болезнь
- Гиперхолестеринемия
- Геморрой и анальные трещины
- Послеоперационный период
- Язвенный колит и болезнь Крона
- Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника
- Алиментарное ожирение/ избыточный вес (в составе комплексной терапии)



Представительство компании  
«Доктор Фальк Фарма ГмБХ», Германия  
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5  
Тел./факс: +7 (495) 933-9904  
E-mail: info@drfalkpharma.net, http://www.drfalkpharma.ru

Все о Мукофальке на сайте  
<http://www.mucofalk.ru>

## Базисная информация

**Мукофальк (Mucofalk®).** Состав и форма выпуска. 1 пакетик с 5 г гранул для приготовления суспензии для приема внутрь со вкусом апельсина содержит 3,25 г гидрофильных волокон наружной оболочки семян подорожника овального (Plantago ovata); в коробке – 20 пакетиков. **Фармакологическое действие.** Препарат нормализует и регулирует функцию кишечника благодаря натуральным балластным веществам. Предотвращает сгущение кишечного содержимого и облегчает его пассаж. Способствует снижению уровня холестерина в крови. Обладает пребиотическими свойствами. **Фармакодинамика и фармакокинетика.** Гидрофильные волокна из наружной оболочки семян подорожника удерживают воду в количестве, во много раз превосходящем их массу. За счет этого увеличивается объем/масса кала, и он размягчается. Кроме того, увеличивается масса кишечных бактерий (нормофлора) и количество продуктов бактериального расщепления (метаболитов), особенно короткоцепочечных жирных кислот, регулирующих моторику кишечника. Препарат нормализует функцию кишечника, не являясь при этом классическим слабительным средством (эффективен не только при запорах, но и при функциональной диарее) и не оказывая раздражающего действия. В результате повышенного связывания в кишечнике солей желчных кислот способствует снижению уровня холестерина в крови. Практически не имеет пищевой ценности, не абсорбируется и не вызывает привыкания. **Показания.** Хронический запор, синдром раздраженного кишечника, дивертикулярная болезнь, геморрой и трещины заднего прохода (для размягчения консистенции кала), запоры при беременности и после родов, операции в аноректальной области (послеоперационный период), язвенный колит и болезнь Крона (как средство дополнительной терапии), диарея (поддерживающая терапия), повышенный уровень холестерина в крови (гиперхолестеринемия), дисбиоз (дисбактериоз) кишечника, алиментарное ожирение (избыточный вес). **Противопоказания.** Органические стриктуры желудочно-кишечного тракта. Угрожающая или имеющаяся непроходимость кишечника. Тяжелый (труднокомпенсируемый) сахарный диабет. **Побочные эффекты.** В первые дни приема возможно некоторое усиление метеоризма и появление чувства переполнения в животе, проходящее при продолжении лечения. Реакции гиперчувствительности (встречаются крайне редко). **Взаимодействие с другими препаратами.** Может замедлять всасывание одновременно принимаемых лекарственных препаратов. Не рекомендуется принимать одновременно с антидиарейными средствами. **Способ применения и дозы.** Внутрь, взрослым и детям старше 12 лет – по 5 г (1 пакетик) 2-6 раз в сутки. Содержимое пакетика предварительно размешивают в стакане с холодной водой (не менее 150 мл), выпивают и запивают еще одним стаканом воды.



Dr. Falk Pharma GmbH  
Leinenweberstr. 5  
D-79041 Freiburg  
Germany

[www.drfalkpharma.ru](http://www.drfalkpharma.ru)