

Кишечная микрофлора и неалкогольный стеатогепатит: от механизмов патогенеза к патогенетической терапии

Е. А. Маевская

Ю. А. Кучерявый¹, кандидат медицинских наук

И. В. Маев, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Резюме. Представлен современный взгляд на значимость нормальной микрофлоры кишечника, участие ее в развитии метаболического синдрома и неалкогольного стеатогепатита, усугубление этих механизмов при развитии синдрома избыточного бактериального роста в тонком кишечнике.

Ключевые слова: кишечная микрофлора, микробиота, стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, пищевые волокна, псиллиум.

Abstract. A modern view on normal gut microflora importance and its participation in metabolic syndrome and non-alcoholic steatohepatitis development, these mechanisms are shown to aggravate in case of small intestinal bacterial overgrowth is represented.

Keywords: intestinal microflora, microbiota, steatosis, non-alcoholic steatohepatitis, alimentary fibers, psyllium.

По мере роста научного прогресса в медицине все более очевидной становится значительная роль нормальной кишечной микрофлоры (КМ); микробиоты для человека. Еще несколько десятилетий тому назад было принято считать, что основной ролью микрофлоры по отношению к макроорганизму является симбиотическая, заключенная в синтезе незаменимых питательных веществ, то по мере накопления новых научных данных становится очевидно, что взаимодействие КМ с организмом человека значительно шире. На сегодняшний день уже не вызывает сомнений вклад микробиоты в развитие различных заболеваний:

- метаболических (ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, гиперхолестеринемия) [1, 2];
- аутоиммунных (глутеновая энтеропатия, воспалительные заболевания кишечника, рассеянный склероз и сахарный диабет 1-го типа) [3–5];
- аллергических (экзема, поллиноз, бронхиальная астма) [6];
- функциональных (синдром раздраженного кишечника) [7];
- осложнений цирроза печени [1, 8], влияния на развитие колоректального рака [9] и др.

Однако точные механизмы и пути потенциального влияния на микробиоту для снижения риска развития различных заболеваний, их прогрессии и профилактики осложнений до конца не открыты и активно изучаются [3, 6, 10]. Отчасти это обусловлено известными ограничениями микробиологических методов исследования КМ, в связи с чем все чаще стали применяться биохимические [11] и еще более точные — генетические [12] методы исследования микробиоты.

В последние годы активно обсуждается возможная роль микрофлоры пищеварительного тракта в развитии метаболических нарушений и метаболически-ассоциированном

поражении печени, таком как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), что подтверждается неуклонно растущим числом экспериментальных исследований на животных моделях и человеке. Достижение определенного уровня доказательности научных данных в ближайшем будущем может существенно изменить наш подход к лечению пациентов с НАСГ и позволит включить в устоявшуюся схему препараты, корректирующие состояние микробиоценоза кишечника.

Нормальная кишечная микрофлора (микробиота)

Микрофлора желудочно-кишечного тракта весьма разнообразна по своему качественному и количественному составу в различных отделах, при этом общее число бактерий может достигать 10^{14} /мл [13]. Распределение микрофлоры нельзя назвать равномерным, к дистальному отделу кишечника происходит значительное увеличение плотности микроорганизмов: от 10^5 /мл в тонкой кишке до 10^7 /мл в подвздошной и 10^{12} /мл в толстой кишке [14]. Значительно меняется и качественный состав: от сравнительно небольшого количества лакто- и бифидобактерий в проксимальной части тонкой кишки до энтерококков, стафилококков, пептострептококков, кишечной палочки, бактероидов и анаэробных бактерий — при приближении к баугиниевой заслонке. Наибольшая обсемененность наблюдается в толстой кишке, где отмечается преобладание анаэробов. В основном это грамположительные анаэробные палочки, среди которых лидируют лактобактерии, бифидобактерии и эубактерии, кластридии, энтерококки и грамотрицательные анаэробы — бактероиды, немногочисленную группу микрофлоры толстой кишки составляют и аэробные микроорганизмы: эшерихии, энтерококки, стафилококки, также различные виды условно-патогенных энтеробактерий (протей, энтеробактер, цитробактер, серрации и др.), неферментирующие бактерии (псевдомонады, ацинетобактер), дрожжеподобные грибы рода *Candida*.

При всем многообразии микробного сообщества у здорового человека свойства патогенных или условно-патогенных

¹ Контактная информация: proped@mail.ru

имеют не более 15% кишечных микробов [13]. Для макроорганизма важно четкое соотношение нормальной, патогенной и условно-патогенной флоры, то есть поддержание гомеостаза. Нарушение в качественном или количественном соотношении КМ может привести к развитию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, что может определить развитие целого каскада негативных последствий.

Сейчас СИБР определяется как состояние увеличенного количества нормальной микробной флоры и/или появление патологической флоры в тонкой кишке, приводящее к нарушению пищеварительной функции всего пищеварительного конвейера [15]. Диагностическим критерием избыточного бактериального роста собственной или патогенной флоры в тонкой кишке довольно давно является выявление в аспирате из тонкой кишки 10^5 КОЕ/мл и более бактерий [16]. На сегодняшний момент описан широкий круг факторов, способствующих развитию СИБР, имеющих ту или иную степень доказательности: изменение кислотности желудка, органические и функциональные заболевания кишечника с нарушением моторики, хронические очаги инфекции в тонкой кишке, состояния, сопровождающиеся иммунодефицитом, хронические заболевания печени и поджелудочной железы [17].

Место СИБР в патогенезе НАСГ

Этиология НАСГ остается дискуссионной, но чаще всего рассматривается как печеночное проявление метаболических нарушений: абдоминально-висцерального ожирения, инсулинрезистентности, сахарного диабета 2-го типа и гиперлипидемии [18–22]. С одной стороны, доказана определенная взаимосвязь избыточной массы тела и риска развития НАСГ: он на 16,3% выше у людей с избыточным весом [23]. С другой стороны, довольно давно отмечена и связь этой нозологии с избыточным бактериальным ростом, подтвержденная рядом исследований различной давности [24–26]. Ключевым моментом признан процесс эндотоксемии, что сегодня несколько меняет наше понимание значимости роли микробиоты в развитии патологического процесса. И хотя патогенез НАСГ изучен не полностью, актуальной остается теория «двух ударов» [1, 21, 27]. Кратко рассмотрим механизм в рамках поставленных задач.

При ожирении и прогрессирующей инсулинрезистентности значительно возрастает интенсивность липолиза в жировой ткани с последующим избыточным поступлением большого количества свободных жирных кислот (СЖК) в печень, в результате развивается стеатоз, что традиционно рассматривается как «первый удар» [1, 22, 28]. Вследствие происходящих дистрофических изменений в гепатоците резко возрастает его восприимчивость ко «второму удару» [39]. В процессе окисления большого количества постоянно поступающих в печень СЖК происходит разобщение процессов окисления и фосфорилирования [30] с образованием активных форм кислорода, способных индуцировать перекисное окисление липидов (ПОЛ) и активировать экспрессию провоспалительных цитокинов с последующим развитием некроза и фиброза печени, что, в целом, принято понимать как «второй удар». Именно в ходе «второго удара» происходит трансформация из стеатоза в стеатогепатит [18, 28].

Чрезвычайно важно, что оксидативный стресс в печени может быть вызван высокими концентрациями эндотоксина [1] ввиду нарушения проницаемости кишечного барьера [31]. Важную роль в этом процессе играют специфические рецепторы распознавания (pattern recognition

receptors), в частности Toll-подобные рецепторы кишечной стенки (TLRs), способные распознавать потенциально опасны микроорганизмы в просвете кишечника и стимулировать иммунный ответ посредством активации лимфоидной ткани кишечника [2]. Основными стимуляторами для этих рецепторов выступают активный компонент грамотрицательной бактериальной стенки — липополисахарид (ЛПС), белок флагеллин, пептидогликаны и бактериальная нуклеиновая кислота, в избытке присутствующие при СИБР. Они способны также активировать нуклеарный фактор (NF- κ B) и приводить к запуску нативного (врожденного) иммунного ответа посредством синтеза цитокинов, хемокинов и антимикробных агентов [32]. В частности, происходит активация экспрессии генов, ответственных за синтез фактора некроза опухоли (ФНО): ФНО- α ; интерлейкина (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-6, лежащих в основе воспалительной реакции в гепатоците [33], приводящей к трансформации стеатоза при неалкогольной жировой болезни печени в НАСГ. Стоит отметить, что ФНО- α является не только медиатором воспаления, но и способен индуцировать фиброгенез печени путем паракринной активации звездчатых клеток [34].

Таким образом, КМ и СИБР могут определять реализацию ключевого механизма развития НАСГ — оксидативного стресса, постепенно усугубляя его течение. Существование связи между высокими дозами бактериального эндотоксина, воспалением, повреждением печени и дальнейшим фиброгенезом на сегодняшний день доказано и экспериментально [35].

Взаимосвязь микробиоты и НАСГ

Нарушение микробного сообщества кишечника может несколькими путями влиять на развитие и течение НАСГ:

- провоцировать и усугублять течение ожирения, которое лежит в основе развития НАСГ;
- способствовать избыточной проницаемости кишечной стенки, эндотоксемии и бактериальной транслокации (БТ).

Первые сведения о том, что КМ может влиять на массу тела и его состав, получены F. Backhed и соавт. еще в 2004 г. [36]. В эксперименте был проанализирован состав тела грызунов с обычной КМ и стерильных образцов (гнотобионтов). Было доказано, что процент жировой ткани у первой группы после нескольких недель наблюдения оказался выше, причем рацион обычных мышей был даже более скудным. В дальнейшем при пересадке нормофлоры из дистального отдела кишечника обычных мышей в кишечник гнотобионтов также было отмечено увеличение жировой прослойки у стерильных образцов на 57% и развитие инсулинорезистентности в течение всего лишь 14 дней [36]. Также в этой работе после трансплантации КМ было отмечено более чем двукратное увеличение уровня триглицеридов в сыворотке крови, что может объясняться усиленным поглощением микробиотой моносахаридов в просвете кишечника и синтезом (de novo) жирных кислот. Действительно, бактерии тонкой кишки обладают необходимым ферментным набором для переваривания полисахаридов растений. При ожирении специфическая КМ (например, *Bacteroidetes thetaiotaomicron*) способна извлекать больше энергии и депонировать липиды путем метаболизирования плохо перевариваемых полисахаридов за счет специфических ферментов — гликозидных гидролаз, фруктозидаз. Этот механизм пока отчетливо показан лишь на животных моделях, однако есть работы, демонстрирующие обратный процесс: нор-

мализацию микробного состава кишечника у подростков с ожирением после значительной редукции массы тела, что позволяет нам гипотетически предполагать сходный механизм развития процессов у человека [37].

Относительно недавно показано и положительное влияние микробиоты на течение обменных процессов у человека: при трансплантации кишечной микрофлоры от худощавого донора реципиенту с метаболическим синдромом увеличивалась чувствительность к инсулину [38], что также укрепляет гипотезу о некой связи ожирения с КМ. Иными словами, ожирение может быть связано с определенной микробиотой, которая в состоянии извлечь больше энергии из привычного рациона [39], то есть склонность к ожирению может детерминироваться составом кишечной флоры.

Очевидно, что доказательная база пока недостаточна, но в последнее время появляется большое количество пока еще разрозненных данных на тему изменения микробного сообщества кишечника и сопутствующих метаболических нарушений. Например, в недавнем исследовании (2012 г.), выполненном у детей с ожирением, была показана обратная корреляция между уровнем сывороточных трансаминаз и количеством бифидобактерий [40]. Кроме того, в этой работе было показано увеличение количества грамотрицательных бактерий и энтеробактерий у детей с ожирением.

Стоит отметить, что изменения, вызванные определенной микрофлорой кишечника, характеризуются не только дисметаболическими нарушениями, ведущими к ожирению, но и специфическим печеночным липогенезом (синтез жирных кислот, предопределенный избыточной активностью ацетилкоэнзим-А-карбоксилазы и синтетазы с накоплением триглицеридов в адипоците в печени) [36], что отражает первую стадию стеатоза печени. В опытах на грызунах с высокожировым рационом показано уменьшение количества бифидобактерий с последующим увеличением плазменного уровня ЛПС и липидов крови вместе с уровнем провоспалительных хемокинов. Отмечено, что триглицеридемия в результате высокожирового рациона и быстрый рост эндотоксина в сыворотке крови были вызваны увеличением кишечной проницаемости и активировали дальнейшую цепь реакций [33].

Очевидность и линейность связи избытка массы тела и состава микробиоты с последующим поражением печени подтверждается и ведущими европейскими исследователями. Так, в недавно опубликованной работе, проведенной под эгидой Европейской ассоциации по изучению печени и включающей 244 пациента с различной стадией цирроза печени, в том числе и цирроза в исходе НАСГ, было продемонстрировано, что пациенты с ожирением (индекс массы тела более 30) и циррозом печени в исходе НАСГ имеют увеличенное содержание *Bacteroidetes* и сниженное *Firmicutes* [8], что подтверждает результаты более ранних исследований фекальной микрофлоры на животных моделях.

Анализируя механизмы развития цирроза при НАСГ, исследователи подчеркивают значимость редукции собственной (автохтонной) нормальной кишечной микрофлоры, что сопровождается снижением продукции короткоцепочечных жирных кислот, которые являются не только питательным субстратом для колоноцитов, но и способны снижать интенсивность воспалительного процесса в кишке. При этом снижается возможность нормофлоры конкурировать с условно-патогенными бактериями за питательные вещества, продуцировать антибактериальные пептиды и улучшать состояние интестинального барьера [41, 42].

О роли интестинального барьера и его избыточной проницаемости стали говорить не так давно [43], но значимость нарушения этого звена патогенеза НАСГ сложно переоценить, поскольку именно повышенная проницаемость кишечной стенки позволяет проникать эндотоксину за ее границу, вызывая феномен БТ.

Под БТ подразумевается пассаж микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности из кишечника через мезентериальные лимфатические узлы в другие органы [1]. Каков же механизм и вклад КМ и СИБР в изменение проницаемости кишечной стенки?

Микробиота входит в состав пристеночного слоя защитной слизи кишки и вырабатывает собственные протективные факторы (лизозим, колицины, стрептоцин) [1], обладающие антибактериальной активностью, а также органические кислоты, обеспечивающие снижение внутрипросветного pH, что ограничивает размножение условно-патогенной микрофлоры.

Избирательная проницаемость (непроницаемость) кишечного барьера в норме обеспечивается тремя компонентами:

- слизистым слоем (за счет выработки муцина и иммуноглобулина А);
- собственно эпителием (эпителиоцитами и плотными контактами между ними);
- макрофагально-лимфоцитарным комплексом иммунной системы.

Поскольку геном микробиоматерии кишечника в 100 раз превосходит геном человека [2], становится понятно, какой колоссальной антигенной нагрузке может подвергаться макроорганизм в случае нарушения целостности кишечного барьера.

Эпителий пищеварительного тракта представляет собой естественный барьер, в норме избирательно проницаемый для нутриентов, воды, ионов, в меньшей степени для бактерий и токсинов. В норме ЛПС способен проникнуть через кишечный барьер лишь в следовых количествах [44], не вызывая значимых негативных последствий. Дело в том, что избирательная проницаемость находится под контролем специализированных межклеточных структур — плотных контактов, вклад которых в транспорт питательных веществ в желудочно-кишечном тракте ранее был недостаточно оценен, считаясь незначительным.

Плотные контакты, являясь динамичными регулируемые параклеточными структурами, играют весомую роль в проницаемости кишечного барьера. Ввиду значительной природной устойчивости мембраны энтероцитов изменения эпителиальной проницаемости (транsepителиальной проводимости) всецело зависят от изменения проницаемости межклеточных контактов (параклеточной проводимости) [45]. Известно, что проницаемость плотных контактов, в том числе и для антигенов микроорганизмов, зависит от активности специфической белковой молекулы зонулина [46]. Наиболее значимыми триггерными факторами для синтеза зонулина признано повреждение эпителия тонкой кишки бактериями и глютенем, доказанное на специфически восприимчивых моделях. Действительно, в экспериментах доказано, что тонкая кишка, подвергнутая агрессивному воздействию бактерий, начинает секретировать зонулин. Секретия этого специфического белка не зависит от видовой принадлежности экспериментальной животной модели и вирулентности микроорганизма [47].

Необходимо отметить, что у пациентов с ожирением отмечен более высокий уровень циркулирующего зонулина в сочетании с инсулинрезистентностью. Наиболее вероят-



Рис. Комплекс положительных эффектов пищевых волокон при НАСГ

ной причиной этого феномена предполагается увеличение секреции ИЛ-6 как промотора гена зонулина при ожирении [48].

Транспорт микробных антигенов через плотные контакты находится под строгим контролем иммунной системы с активацией дендритных иммунных клеток и дальнейшего каскада реакций посредством модуляции Т-лимфоидного ответа. Соответственно, при избыточном бактериальном росте в результате постоянной антигенной продукции происходит усиление проницаемости кишечной стенки с последующей бактериальной транслокацией эндотоксинов, бактерий, грибов из подслизистой основы в систему портального кровотока с формированием или усугублением патологии печени и формирования множества внекишечных проявлений.

Место пищевых волокон в терапии НАСГ

В официальном руководстве американской ассоциации по изучению печени помимо рекомендованной лекарственной терапии НАСГ (инсулинсенситайзеры, антиоксиданты, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты и др.) присутствует четкая рекомендация по постепенному снижению массы тела более чем на 10%, что коррелирует с уменьшением стеатоза и некрвоспалительного процесса в печени [49]. Однако редукция массы тела не всегда легко достижима у пациентов с ожирением.

Учитывая мультифакториальный характер НАСГ, значимость вышеописанных механизмов развития, подход к лечению, по всей видимости, должен быть комплексным с максимальным охватом всех доступных звеньев патогенеза. Коррекция СИБР и сопутствующей эндотоксемии с целью предупреждения бактериальной транслокации может рассматриваться в качестве одной из первостепенных задач.

С целью профилактики нарушений микробиоценоза кишечника и создания благоприятных условий для нормофлоры, выступающей естественным антагонистом для патогенных микроорганизмов, все чаще используют пребиотики. К пребиотикам традиционно относят дисахариды, олигосахариды и пищевые волокна [1], то есть природно неперевариваемые в верхних отделах желудочно-кишечного конвейера субстанции и компоненты пищи, являющиеся оптимальным питательным субстратом для нормальной КМ.

В одном из наших пилотных исследований продемонстрировано не только пребиотическое действие низких доз лактулозы в комбинации с урсодезоксихолиевой кислотой, но и некоторое положительное влияние лактулозы на течение НАСГ [50, 51]. Результаты наших исследований в некоторой степени подтверждаются способностью пребиотиков уменьшать фиброгенез в печени у пациентов с НАСГ при нормализации микрофлоры кишечника [52]. Безусловно, это определяет повышенное внимание к группе пребиотиков в контексте потенциальных препаратов воздействия на патофизиологию НАСГ, в особенности к пищевым волокнам.

В экспериментальной работе на животной модели было доказано, что дополнительное введение пищевых волокон в рацион питания нормализует состав КМ, положительно снижает уровень глюкозы, холестерина и триглицеридов и уменьшает выраженность стеатоза печени [53]. Нерастворимые пищевые волокна помимо лакто- и бифидогенной активности обладают сорбционными свойствами, цитопротективной активностью в отношении кишечного эпителия и способностью нормализовать пассаж кишечного содержимого, что в силу комплекса эффектов может снижать проницаемость кишечной стенки.

Из существующих пищевых волокон наибольший интерес вызывает псиллиум, получаемый из оболочки семян подорожника, поскольку он обладает всеми вышеперечисленными свойствами [54, 55]. Официальным зарегистрированным лекарственным препаратом псиллиума на основе оболочки семян подорожника является Мукофальк, характеризующийся составом из 3 разнородных фракций, каждая из которых способна оказывать самостоятельный положительный эффект. Неферментируемая фракция А обеспечивает наполнение, создает объем, улучшая транзит пищевого химуса; гель-формирующая фракция В генерирует слизь и ответственна за сорбцию токсинов и цитопротекцию, быstroферментируемая фракция С составляет питательный субстрат для нормофлоры и эпителиоцитов [56, 57].

Способность псиллиума к сорбции микроорганизмов и токсинов доказана [58], что делает наиболее подходящим применение Мукофалька с позиций энтеросорбции при СИБР. Нельзя не отметить наличие гиполлипдемического и сахароснижающего эффектов псиллиума, как достаточно значимых при лечении пациентов с НАСГ [59]. Поскольку КМ участвует не только в биотрансформации желчных кислот, холестерина, но и эндогенном синтезе и разрушении липидов различных классов, пищевые волокна осуществляют не только сорбцию части холестерина, но и повышают экскрецию желчных кислот, что усиливает их синтез с восстановлением баланса между образованием и выведением липидов [11, 56]. Таким образом, эффекты псиллиума формируют теоретическую базу комбинированной терапии, позволяющей минимизировать объем или дозы других средств комбинированной лекарственной терапии при НАСГ [60].

В результате способности создавать объем и энтеросорбции Мукофальк может быть использован также и для диетической коррекции рациона с целью снижения массы тела. Такой подход способствует быстрому формированию чувства насыщения при приеме препарата перед едой, поддерживая необходимый комплаенс на длительном пути коррекции веса, столь важном для пациентов с целым рядом метаболических нарушений [57].

Таким образом, можно сделать вывод, что ряд положительных свойств пищевых волокон позволяет рекомендовать

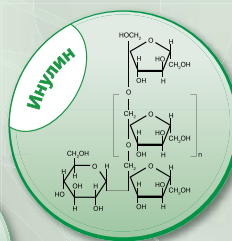
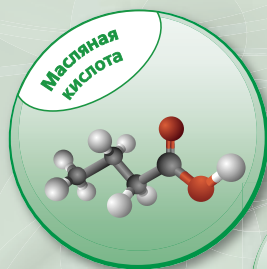
МУКОФАЛЬК® – натуральный регулятор функции кишечника с гиполипидемическим действием



- ✓ уникальный растительный источник – оболочка семян подорожника овального (псилиум)
- ✓ лекарственный препарат пищевых волокон с доказанной эффективностью

www.mucofalk.ru

ЗАКОФАЛЬК® NMX – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



- ✓ снабжение энергией колоноцитов и поддержание их в здоровом функциональном состоянии и мощное пребиотическое действие
- ✓ непосредственная доставка действующих веществ в толстую кишку за счет инновационной лекарственной формы

www.zacofalk.ru

Не является лекарственным средством, БАД



их в качестве рационального дополнения к терапии при НАСГ, позволяющего охватить многие звенья патогенеза этого заболевания — профилактика СИБР и эндотоксемии, гиполлипидемическое действие, уменьшение калоража рациона (рис.). Пациентам, нуждающимся в лекарственной поддержке, важно знать, что Мукофальк удовлетворительно переносится, имеет хороший профиль безопасности и может быть рекомендован для длительного применения.

Несмотря на привлекательность теоретических данных, следует признать, что на сегодняшний день плацебо-контролируемых исследований, оценивающих роль и влияние пищевых волокон на течение НАСГ у человека, нет. В свете накопленной на сегодняшний день теоретической базы, результатов экспериментальных исследований, исследование эффективности пищевых волокон как компонента комплексного лечения НАСГ у человека является одним из перспективных направлений. ■

Литература

1. Федосына Е. А., Жаркова М. С., Маевская М. В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2009; 6: 73–81.
2. Vajro P., Paoletta G., Fasano A. Microbiota and gut-liver axis: their influences on obesity and obesity-related liver disease // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2013; 56 (5): 461–468.
3. Comito D., Cascio A., Romano C. Microbiota biodiversity in inflammatory bowel disease // Ital. J. Pediatr. 2014; 40 (1): 32.
4. Sánchez E., Donat E., Ribes-Koninckx C. et al. Duodenal-mucosal bacteria associated with celiac disease in children // Appl. Environ Microbiol. 2013; 79 (18): 5472–5479.
5. Vieira S., Pagovich O., Kriegel M. Diet, microbiota and autoimmune diseases // Lupus. 2014; 23 (6): 518–526.
6. West C. E. Gut microbiota and allergic disease: new findings // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2014; 17 (3): 261–266.
7. Dupont H. L. Review article: evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets // Aliment. Pharmacol. Ther. 2014; 39 (10): 1033–1042.
8. Bajaj J. S., Heuman D. M., Hylemon P. B. et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complication // J. Hepatol. 2014; 60: 940–947.
9. Irrazábal T., Belcheva A., Girardin S. E. et al. The Multifaceted Role of the Intestinal Microbiota in Colon Cancer // Mol. Cell. 2014; 54 (2): 309–320.
10. Кучерявый Ю. А., Маевская Е. А., Ахтаева М. Л., Краснякова Е. А. Неалкогольный стеатогепатит и кишечная микрофлора: есть ли потенциал пребиотических препаратов в лечении? // Мед. совет. 2013; 3–2: 46–51.
11. Ардатская М. Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 45 с.
12. Tyakht A. V., Kostryukova E. S., Popenko A. S. et al. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia // Nature Commun. 2013. Т. 4.
13. Кучумова С. Ю., Полуэктова Е. А., Шентулин А. А., Ивашкин В. Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2011; 5: 17–27.
14. Покровский В. И. Медицинская микробиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
15. Маевская Е. А., Черемушкин С. В., Кривобородова Н. А., Кучерявый Ю. А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: от последних научных данных к рутинной практике // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2013; 5: 29–40.
16. Toskes P. Bacterial overgrowth of the gastrointestinal tract // Adv. Int. Med. 1993; 38: 387–407.
17. Маев И. В., Ивашкин Н. Ю., Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С. Диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке // Эксперимент. клин. гастроэнтерол. 2011; 3: 125–129.
18. Буеверов А. О., Маевская М. В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2003; 3: 2–7.
19. Adams L. A., Feldstein A. E. Nonalcoholic steatohepatitis: risk factors and diagnosis // Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2010; 4 (5): 623–635.
20. Basaranoglu M., Kayacetin S., Yilmaz N. et al. Understanding mechanisms of the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // World J. Gastroenterol. 2010; 16 (18): 2223–2226.
21. Pasumarthy L., Srour J. Nonalcoholic steatohepatitis: a review of the literature and updates in management // South Med. J. 2010; 103 (6): 547–550.
22. Schwenger K. J., Allard J. P. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease // World J. Gastroenterol. 2014; 20 (7): 1712–1723.
23. Bellentani S., Scaglioni F., Marino M., Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease // Dig. Liver Dis. 2010; 28 (1): 155–161.
24. 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: 291–299.
25. Wigg A. J., Roberts-Thomson I. C., Dymock R. B. et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // Gut. 2001; 48: 206–211.
26. 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): 313–317.
27. Sakaguchi S., Takahashi S., Sasaki T. et al. Progression of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: common metabolic aspects of innate immune system and oxidative stress // Drug Metab. Pharmacokin. 2011; 26 (1): 30–46.
28. Буеверов А. О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2002; 4: 21–25.
29. Machado M. V., Cortez-Pinto H. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease // Ann Hepatol. 2012; 11 (4): 440–449.
30. Wei Y., Rector R. S., Thyfault J. P. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction // World J. Gastroenterol. 2008; 14 (2): 139–193.
31. Farhadi A., Gundlapalli S., Shaikh M. et al. Susceptibility to gut leakiness: a possible mechanism for endotoxaemia in non-alcoholic steatohepatitis // Liver Int. 2008; 28 (7): 1026–1033.
32. Ilan Y. Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis // World J. Gastroenterol. 2012; 18: 2609–2618.
33. Seki E., Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut // J. Physiol. 2012; 590: 447–458.
34. Abu-Shanab A., Quigley E. M. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2010; 7 (12): 691–701.
35. Shanab A. A., Scully P., Crosbie O. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8 // Dig. Dis. Sci. 2011; 56 (5): 1524–1534.
36. Backhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // Proc Natl Acad Sci USA. 2004; 101 (44): 15718–15723.
37. Santacruz A., Marcos A., Wärnberg J. et al. EVASYON Study Group. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents // Obesity (Silver Spring). 2009; 17: 1906–1915.
38. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome // Gastroenterology. 2012; 143: 913–916.
39. Turnbaugh P. J., Ley R. E., Mahowald M. A. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // Nature. 2006; 444: 1027–1031.
40. Karlsson C. L., Onnerfält J., Xu J. et al. The microbiota of the gut in preschool

children with normal and excessive body weight // *Obesity* (Silver Spring). 2012; 20: 2257–2261.

41. *Dabard J., Bridonneau C., Phillippe C.* et al. Ruminococcin A, a new lantibiotic produced by a *Ruminococcus gnavus* strain isolated from human feces // *Appl. Environ. Microbiol.* 2001; 67: 4111–4118.

42. *Nava G. M., Stappenbek T. S.* Diversity of the autochthonous colonic microbiota // *Gut microbes.* 2011; 2 (2): 99–104.

43. *Miele L., Valenza V., La Torre G.* et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* 2009; 49 (6): 1877–1887.

44. *Rao R. K., Seth A., Sheth P.* Recent advances in alcoholic liver disease. Role of intestinal permeability and endotoxemia in alcoholic liver disease // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004; 286: 881–884.

45. *Madara J. L.* Loosing tight junctions. Lessons from the intestine // *J. Clin. Invest.* 1989; 83 (4): 1089–1094.

46. *Fasano A.* Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer // *Physiol. Rev.* 2011; 91: 151–175.

47. *El Asmar R., Panigrahi P., Bamford P.* et al. Host-dependent activation of the zonulin system is involved in the impairment of the gut barrier function following bacterial colonization // *Gastroenterology.* 2002; 123: 1607–1615.

48. *Moreno-Navarrete J. M., Sabater M., Ortega F.* et al. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance // *PLoS One.* 2012; 7: e37160.

49. *Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E.* et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology // *Gastroenterology.* 2012; 142: 1592–1609.

50. *Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Морозов С. В.* и соавт. Эффективность и переносимость урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой у больных неалкогольным стеатогепатитом // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатологии.* 2012; 2: 3–12.

51. *Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Морозов С. В.* и соавт. Влияние урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови больных неалкогольным стеатогепатитом // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2013; 1: 37–51.

52. *Solga S. F., Diehl A.* Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics // *J. Hepatol.* 2003; 38: 681–687.

53. *Parnell J. A., Raman M., Rioux K. P., Reimer R. A.* The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance // *Liver Int.* 2012; 32: 701–711.

54. *Fischer M. H., Yu N., Gray G. R.* et al. The gel-forming polysaccharide of psyllium husk (*Plantago ovata* Forsk) // *Carbohydr. Res.* 2004; 339 (11): 2009–2017.

55. *Marlett J. A., Fischer M. H.* The active fraction of psyllium seed husk // *Proc. Nutr. Soc.* 2003; 62 (1): 207–209.

56. *Ардатская М. Д.* Клиническое применение пищевых волокон: Методическое пособие. М.: 4 ТЕ Арт, 2010. 48 с.

57. *Giacosa A., Rondanelli M.* The right fiber for the right disease: an update on the psyllium seed husk and the metabolic syndrome // *J. Clin. Gastroenterol.* 2010; 44 (Suppl 1): S58–60.

58. *Полевая Е. В., Вахитов Т. Я., Ситкин С. И.* Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофальк) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2011; 2: 35–39.

59. *Moreyra A. E., Wilson A. C., Koraym A.* Effect of combining psyllium fiber with simvastatin in lowering cholesterol // *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1161–1166.

60. *Чиркин В. И., Лазарев И. А., Ардатская М. Д.* Долгосрочные эффекты препарата пищевых волокон псиллума (Мукофальк) у пациентов с метаболическим синдромом // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2012; 1: 34–42.

ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

Годовая подписка на журнал «Лечащий Врач»

Книга Издательства «Практическая медицина» на выбор*

Стоимость пакета

1464 руб.

www.lvrach.ru/special/book

Чтобы подписаться по данной программе, пришлите заявку с названием выбранной книги на e-mail: esergeeva@oxp.ru с пометкой «Подписной пакет для студентов и преподавателей».

Цена действительна до 30 ноября 2014 г.

16+