



Л. В. Журавлёва, О. В. Лахно, О. И. Цивенко  
Харьковский национальный медицинский университет

## Опыт применения пробиотиков при неалкогольной жировой болезни печени

**Цель** — изучить эффективность пробиотика для коррекции дисбиоза кишечника у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

**Материалы и методы.** Обследованы 68 пациентов с диагностированной НАЖБП. Алгоритм обследования предусматривал оценку функционального состояния печени с использованием комплекса клинико-лабораторных, биохимических и инструментальных методов. Диагноз дисбиоза кишечника устанавливали по результатам изучения клинической симптоматики и данным бактериограммы кала.

**Результаты.** Установлено, что применение пробиотика способствовало купированию астенического синдрома, уменьшению чувства тяжести в правом подреберье и диспепсических расстройств. Выявлено достоверное снижение активности сывороточных трансаминаз и уровня  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, повышение количества бифидобактерий ( $p < 0,05$ ) и лактобактерий ( $p < 0,05$ ), тогда как количество атипичных форм кишечной палочки ( $p < 0,05$ ) и условно-патогенных микроорганизмов либо не изменялось, либо имело тенденцию к уменьшению.

**Выводы.** Изменения кишечной микробиоты играют важную патогенетическую роль и требуют коррекции дисбиотических изменений толстой кишки как одного из факторов развития дислипидемии.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, кишечная микробиота, пробиотики.

Вопросы диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии и осложнений, связанных с этими заболеваниями, сохраняют свою актуальность, поскольку, несмотря на проводимую гиполипидемическую терапию современными препаратами, осложнения атеросклероза лидируют в структуре причин смертности населения во всем мире. На сегодняшний день общепризнано, что одним из основных факторов риска развития ССЗ и атеросклероза является дислипидемия [1, 4, 8].

Печень играет важную роль в развитии атерогенной дислипидемии. Изменения липидного метаболизма начинаются на уровне гепатоцита. В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) считается одним из основных факторов риска ССЗ. При этом НАЖБП серьезно ограничивает возможности проведения адекватной гиполипидемической те-

рапии, поскольку статины могут способствовать прогрессированию стеатоза печени. В связи с этим при лечении атерогенной дислипидемии статинами и фибратами целесообразно назначение гепатопротекторов. Выбор последних зависит от стадии НАЖБП. Формирование и прогрессирование дислипидемии необходимо рассматривать в тесной взаимосвязи с состоянием микробиоты пищеварительного тракта. Значению микробной экологии пищеварительного тракта для реализации физиологических функций и патологических нарушений при дислипидемии до настоящего времени уделяется необоснованно мало внимания [2, 3].

Предположение об участии кишечной микрофлоры в холестеринном обмене было выдвинуто еще в прошлом веке. С тех пор накоплено много доказательств того, что резидентная и транзитная микрофлора в организме человека активно участвует в стеринном метаболизме (синтез, трансформация или разрушение экзогенных и эндогенных стеринов). В 2001 г. Кар-

нейро Де Мура выдвинул теорію, яка розглядає дисбаланс мікробного союзу в товстій кишці як один із шляхів реалізації порушень ліпідного метаболізму [9].

В сучасній медичній практиці до нинішнього часу проблема адекватної корекції порушеного кишечного мікробіоценозу і його підтримання на оптимальному рівні вважається однією з актуальних. Прийнято вважати, що основопологаючими принциповими етапами оптимізації мікроекологічних порушень є лікування основного захворювання, корекція дисбіотических порушень і ускладнень, при цьому лікувальне вплив повинно бути спрямовано на обидва елементи симбіотическої системи: організм людини і кишечну мікрофлору. При цьому терапія дисбіоза буде ефективною при проведенні заходів, спрямованих на лікування основного захворювання, корекцію секреторних і моторно-евакуаторних розладів органів травлення, в тому числі жовчачої системи, порушень якості і кількісного складу мікрофлори кишечника. Важливими моментами в лікуванні дисбіоза при захворюваннях печінки є прийом препаратів, надають безпосереднє вплив на представників кишечної мікрофлори, і лікувальне харчування, забезпечують підтримання оптимальних параметрів симбіотическої ендосистеми кишечника [5].

Серед лікарських препаратів, використовуваних для оптимізації стану кишечного мікробіоценозу, виділяють пробіотики, пребіотики, симбіотики, синбіотики. Позитивний вплив засобів, коригуючих мікробіоценоз, на організм людини опосередковано гальмується зростанням, розмноженням і колонізації патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, створенням оптимальних умов для розвитку ендогенних облигатних мікроорганізмів, імунomodуляцією, прямим впливом на фізіологічні функції і біохімічні реакції організму. Для гальмування зростання, розмноження і колонізації патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів використовують антибактеріальні препарати, однак можливе придушення симбіотическої мікробіоти і підвищення кількості резистентних форм обмежують їх застосування. Абсолютні показання — бактеріємія і загроза ентерогенного сепсису внаслідок дисбіоза. Препаратами вибору в цьому випадку є антибіотики широкого спектру дії, до яких чутливі виявлені в крові мікроби. Відносними показаннями до антибіо-

тикоterapiи можуть бути хронічні діареї з надмірним бактеріальним зростанням патогенної мікробної флори в просвіті тонкої кишки. Показаннями до призначення антибактеріальних препаратів вважається стійке підвищення кількості умовно-патогенної мікрофлори більше  $10^4$ – $10^5$  КОЕ/г, супроводжується вираженими кишечними і загальносоматическими розладами. При цьому рекомендують використовувати кишечні антисептики (інтетрикс, нифуроксазид, нітросолін, фуразолідон) з менш вираженим несприятливим впливом на симбіотическу мікробну флору, ніж антибіотики. Крім того, існує думка, що при захворюваннях, супроводжуваних дисбіозом товстої кишки, антибактеріальні препарати взагалі не показані, а хворим з бессимптомним дисбіозом взагалі ніякого спеціального лікування не потрібно [6]. Слід врахувати також пряме або ідеосинкразивне гепатотоксичне вплив антибактеріальних препаратів, що може погіршити клінічний перебіг захворювання печінки і стан гомеостазу.

Пробіотики — це засоби, що містять живі мікроорганізми і речовини мікробного і іншого походження, оптимізують мікроекологічний статус організму і надають за рахунок цього сприятливі ефекти на його фізіологічні функції, біохімічні і поведінкові реакції. Однак з урахуванням того, що це визначення пробіотиків узагальнює їх усіма засобами лікування дисбіоза, зазвичай до пробіотиків відносять тільки препарати, що містять живі непатогенні мікроорганізми — молочнокислі бактерії, найчастіше — бифідо- або лактобактерії здорового людини, покращують мікробний баланс кишечника. Більшість містять молочнокислі бактерії. Вони найкраще адаптовані до умов існування в людському організмі і взаємодіють з власною мікрофлорою людини. Лікувальний вплив пробіотиків полягає в відновленні пошкодженого захисного бар'єра слизової оболонки кишечника, що володіє неімунними і імунними компонентами захисту від впливу різних агентів. Неімунний ефект пробіотиків опосередковується нормалізацією мікроекології кишечника і зниженням його проникності. Імунний механізм дії пов'язаний з посиленням ІgА-відповіді, ослабленням запального процесу. Пробіотики мають імунomodулюючий вплив, контролюючи експресію протизапальних цитокінів.

Основными требованиями к пробиотикам, кроме безвредности при длительном применении, являются: способность нормализовать функцию кишечника, синтезировать витамины, подавлять патогенные микроорганизмы, понижать уровень холестерина крови, повышать устойчивость к инфекционным заболеваниям, устойчивость к воздействию температуры, солей, желудочного сока и желчи двенадцатиперстной кишки, принадлежность к микрофлоре здорового человека. Разработаны критерии, являющиеся важными для оценки используемого пробиотика: безвредность (критерии GRAS), антагонизм к патогенам, витаминобразование, высокая устойчивость к физико-химическим факторам (температура, pH, осмотический шок), высокая жизнестойкость и технологичность, принадлежность к нормальной микрофлоре кишечника. Пробиотики улучшают соотношение между микроорганизмами, а также функциональное и морфологическое состояние кишечника [1, 2, 5].

На протяжении многих лет стеатоз печени рассматривали как безобидное заболевание, не влияющее на жизненный прогноз пациента. Установлено, что стеатогепатоз и стеатогепатит являются звеньями одной цепи, результатом которой оказывается цирроз печени. Нарушение процессов липидного метаболизма в печени развивается при наличии ряда факторов: активация процессов перекисного окисления липидов, экспрессия системы цитохрома P450 и нарушение состава микробиоты кишечника, которое в свою очередь приводит к эндотоксин-опосредованному увеличению интенсивности процессов перекисного окисления липидов. Нормально функционирующая микрофлора кишечника выполняет ряд важнейших функций: участвует в детоксикации и выведении токсических соединений, разрушении мутагенов, активации лекарственных соединений и т. д. На поверхности грамотрицательных бактерий, входящих в состав микрофлоры кишечника, непрерывно вырабатывается особый гликопротеид — эндотоксин. Избыточное поступление этого вещества в кровь приводит к интенсификации синтеза эндогенного холестерина в печени, а также к выбросу провоспалительных цитокинов. В результате развивается так называемая эндотоксин-опосредованная гиперхолестеринемия. Под влиянием эндотоксина уменьшается содержание естественных ингибиторов абсорбции холестерина. Важно помнить, что на фоне нарушений микрофлоры кишечника дислипидемия принимает устойчивую к лекарственной терапии форму, что проявляется снижением эффективности статинов и некоторых гипотензивных препаратов [7].

До настоящего времени недостаточно изучеными являются частота встречаемости и степень выраженности кишечного дисбактериоза у больных НАЖБП, роль изменений нормального микробиоценоза кишечника в развитии основных клинических проявлений, влияние последних на состояние кишечной микрофлоры, а также динамику и направленность указанных изменений на фоне лечения. Изучение этих вопросов будет способствовать совершенствованию методов диагностики и лечения больных НАЖБП и предотвращению дальнейшего развития заболевания.

Цель работы — изучить эффективность пробиотика «Лациум» для коррекции дисбиоза кишечника у больных НАЖБП.

### Материалы и методы

В гастроэнтерологическом центре КУОЗ «Областная клиническая больница — Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова было обследовано 68 больных НАЖБП, из них 36 (53 %) мужчин и 32 (47 %) женщины. Средний возраст мужчин —  $(40,7 \pm 12,3)$  года, женщин —  $(44,3 \pm 10,8)$  года. Распределение больных по возрастным группам проводили согласно Международной классификации возрастных периодов. Для обеспечения генетической однородности наблюдаемой группы в исследование включали только европеоидов. Контролем служили 20 практически здоровых лиц.

Диагноз НАЖБП был верифицирован с помощью исследования функционального состояния печени с использованием комплекса клинико-лабораторных, биохимических и инструментальных методов. Выборочно 5 больным диагноз НАЖБП был подтвержден с помощью пункционной биопсии. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости проводили с помощью аппарата Siemens S-450 (Германия) с линейным датчиком. Диагноз дисбиоза кишечника основывался на результатах изучения клинической симптоматики и данных бактериограммы кала, преденной по традиционной методике Р. Б. Эпштейн-Литвак и Ф. Л. Вильшанской (1969) с определением количества КОЕ в 1 г фекалий. С учетом характера изменений в составе кишечной микрофлоры выделяли четыре степени дисбиоза.

Статистическая обработка данных проведена с помощью разработанной карты для тематических больных, адаптированной к обработке полученных показателей с помощью программы Microsoft Excel, с использованием критерия Стьюдента и корреляционного анализа по Пирсону. Используются стандартные методы описа-

тельной статистики, дисперсионного и регрессионного анализа. За уровень достоверности статистических показателей принято  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Нарушение кишечного микробиоценоза (КМ) выявлено у всех обследованных. По степени дисбиоза пациенты распределились следующим образом: 17 (25%) больных с дисбиозом 1-й степени, 19 (28%) — 2-й, 15 (22%) — 3-й, 17 (25%) — с дисбиозом 4-й степени.

У всех пациентов с поражением печени отмечено уменьшение содержания анаэробных микроорганизмов (бифидобактерий, лактобактерий, бактероидов, пептострептококков, эубактерий), относящихся к симбионтным микроорганизмам, на 2–3 порядка ниже по сравнению с существующими нормативами, а также повышенное содержание условно-патогенных аэробных микроорганизмов (лактозоотрицательных эшерихий, клебсиелл и энтеробактерий, стафилококков, аэробных бацилл и дрожжеподобных грибов) в среднем до 4–5 lg КОЕ/г. Количество нормальной кишечной палочки находилось в пределах допустимых значений, а энтерококков — было несколько сниженным.

При анализе жалоб пациентов выявлено, что наиболее частыми клиническими признаками дисбиоза у больных НАЖБП были болевой синдром (ноющая боль в разных отделах живота), расстройства стула (диарея, запоры или чередование изменений качества стула), метеоризм, симптомы полигиповитаминоза и мальдигестии (табл. 1). Отмечено, что боль в правом подреберье увеличивалась по мере прогрессирования нарушений микробиоты, что может быть обусловлено растяжением фиброзной капсулы печени, а также расстройствами в билиарной системе. Данное явление обусловлено усилением дисбиотических процессов и нарушением функции кишечника на фоне прогрессирующего нарушения детоксицирующей функции печени.

По мере увеличения степени дисбиоза наблюдали прогрессирующее нарастание жалоб на метеоризм, отсутствие аппетита, абдоминальные боли, изменение характера стула. Чаще всего пациентов с нарастанием степени дисбиоза беспокоило послабление стула с болевыми ощущениями в проекции толстой кишки. Наиболее часто диарея выявлялась у лиц с дисбиозом 4-й степени. С нарастанием степени дисбиотических нарушений достоверно ухудшались данные объек-

Таблица 1. Особенности клинико-лабораторных проявлений у больных НАЖБП в зависимости от степени дисбиоза кишечника

Клинический признак	Степень дисбактериоза			
	1-я (n = 17)	2-я (n = 19)	3-я (n = 15)	4-я (n = 17)
Боль в эпигастрии	9 (36,0%)	21 (35,6%)	8 (33,3%)	15 (46,9%)
Боль в правом подреберье	5 (20,0%)	32 (54,2%)	9 (37,5%)	14 (43,8%)
Боль в области пупка	1 (4,0%)	28 (47,5%)	6 (25,0%)	18 (56,2%)
Разлитая боль по всему животу	7 (28,0%)	19 (32,2%)	9 (37,5%)	19 (59,4%)
Снижение аппетита	10 (40,0%)	45 (76,3%)	13 (54,2%)	11 (34,4%)
Отрыжка воздухом	3 (12,0%)	12 (20,3%)	5 (20,8%)	10 (31,3%)
Метеоризм периодический	7 (28,0%)	20 (33,9%)	10 (41,7%)	19 (59,4%)
Метеоризм постоянный	1 (4,0%)	7 (11,9%)	7 (29,7%)	14 (43,8%)
Диарея	1 (4,0%)	10 (16,9%)	5 (20,8%)	9 (28,1%)
Неустойчивый стул	2 (8,0%)	18 (30,5%)	8 (33,3%)	7 (21,8%)
Гепатомегалия	6 (24,0%)	21 (35,6%)	8 (33,3%)	11 (34,4%)
Болезненная пальпация в правом подреберье	12 (48,0%)	29 (49,1%)	9 (37,5%)	18 (56,2%)
Шум «плеска» при пальпации слепой кишки	6 (24,0%)	23 (39,0%)	10 (41,7%)	5 (15,6%)
Астеновегетативный синдром	7 (28,0%)	30 (50,8%)	11 (45,8%)	7 (21,8%)
Холестатический синдром	9 (36,0%)	26 (44,1%)	9 (37,5%)	9 (28,1%)

тивного статуса: чаще выявлялись болезненность в правом подреберье и увеличение размера печени. У всех пациентов преобладали проявления астеновегетативного синдрома (слабость, утомляемость, сонливость), снижение аппетита. Это позволяло отнести данный синдром к наиболее частым неспецифическим проявлениям дисбиоза при НАЖБП.

Прогрессирование дисбиоза сопровождалось увеличением уровня общего билирубина, его фракций, активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Содержание альбуминов у больных с дисбиозом 3-й степени было достоверно ниже, чем у лиц с дисбиозом 1-й степени (табл. 2). Отмечена большая выраженность синдрома иммунного воспаления за счет достоверного увеличения содержания  $\gamma$ -глобулинов и иммуноглобулинов у пациентов со 2-й и 3-й степенью по сравнению с больными с 1-й степенью дисбиоза, что свидетельствует об активации гуморального звена иммунитета. У больных НАЖБП по мере нарастания степени кишечного дисбиоза наблюдалось снижение протромбинового индекса, усиливались изменения показателей липидограммы.

При анализе взаимозависимостей между содержанием разных групп микроорганизмов в толстой кишке и некоторыми лабораторными показателями установлено, что уровень  $\gamma$ -глобулинов прямо пропорционально зависел от содержания гемолитической микрофлоры ( $r = +0,37$ ;  $p < 0,05$ ) и обратно пропорционально – от концентрации бактероидов ( $r = -0,51$ ;  $p < 0,05$ ) и лактобактерий ( $r = -0,51$ ;  $p < 0,05$ ). Аналогич-

ную зависимость установлено для тимоловой пробы. Выявлена обратная связь активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) с количеством бифидобактерий ( $r = -0,56$ ;  $p < 0,05$ ) и бактероидов ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ) и прямая – с содержанием гемолитических микроорганизмов ( $r = +0,47$ ;  $p < 0,05$ ) и условно-патогенной микрофлоры ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ). Активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) была прямо пропорциональна концентрации условно-патогенной микрофлоры ( $r = +0,37$ ;  $p < 0,05$ ) и обратно пропорциональна численности бифидобактерий ( $r = -0,6$ ;  $p < 0,05$ ), бактероидов ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,05$ ) и эшерихий с нормальной активностью ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ). Содержание билирубина было значимо связано с численностью бифидобактерий ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,05$ ), гемолитических микроорганизмов ( $r = +0,43$ ;  $p < 0,05$ ), условно-патогенной микрофлоры ( $r = +0,55$ ;  $p < 0,05$ ), стафилококков ( $r = +0,42$ ;  $p < 0,05$ ) и дрожжеподобных грибов ( $r = +0,44$ ;  $p < 0,05$ ). Активность ЩФ коррелировала с содержанием бифидобактерий ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ), эшерихий с нормальной активностью ( $r = -0,55$ ;  $p < 0,05$ ), условно-патогенной флоры ( $r = +0,55$ ;  $p < 0,05$ ).

Лечебные мероприятия у больных НАЖБП с проявлениями дисбиоза целесообразно проводить в нескольких направлениях, ведущими из которых являются этиотропная терапия основного заболевания, восстановление нарушенных метаболических функций, активизация клеток системы мононуклеарных фагоцитов синусоидов, коррекция дисбиоза толстой кишки. Для достижения положительного клинического эф-

Таблица 2. Биохимические показатели сыворотки крови у больных НАЖБП с кишечным дисбиозом ( $M \pm m$ )

Показатель	Контроль (n = 20)	Степень дисбиоза				
		1-я (n = 17)	2-я (n = 19)	3-я (n = 15)	4-я (n = 17)	
АЛТ, ЕД/л	28,4 ± 8,9	65,3 ± 9,8*	94,3 ± 12,7 *	115,4 ± 12,1*	137,3 ± 11,5*	
АСТ, ЕД/л	24,9 ± 8,8	46,8 ± 9,7*	56,7 ± 9,9*	61,7 ± 11,2*	89,3 ± 12,1*	
Билирубин, мкмоль/л	Общий	21,4 ± 5,1	39,1 ± 8,2*	51,3 ± 7,9*	54,7 ± 6,9*	80,1 ± 5,3*
	Прямой	4,9 ± 1,6	15,1 ± 5,1*	24,1 ± 3,9*	28,3 ± 5,8*	28,9 ± 6,4*
	Непрямой	15,1 ± 4,2	22,1 ± 5,2*	25,1 ± 6,9*	37,2 ± 4,7*	45,5 ± 5,1*
ЩФ, ЕД/л	132,8 ± 30,8	158,4 ± 34,8	200,4 ± 23,7*	269,4 ± 20,9*	297,4 ± 18,4*	
ГГТП, ЕД/л	38,4 ± 13,9	70,2 ± 10,1*	139,4 ± 10,5*	181,1 ± 12,5*	220,2 ± 6,9*	
Альбумины, %	60,1 ± 5,7	58,4 ± 7,0	49,9 ± 7,2	43,8 ± 7,3*	39,9 ± 5,1*	
$\gamma$ -Глобулины, %	15,9 ± 2,8	18,4 ± 2,1	25,3 ± 3,5*	26,9 ± 3,3*	27,2 ± 3,2*	
Протромбиновый индекс, %	94,1 ± 5,4	82,4 ± 5,5	79,6 ± 5,1*	70,9 ± 6,9*	69,1 ± 7,8*	

Примечание. \* Различия относительно контроля статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

фекта необхідно оптимізувати процеси синтезу і секреції желчі, а також її поступлення в кишечник.

Пацієнтів розподілили на дві групи, сопоставимые по соотношению полов, возрасту, степени дисбиотических нарушений. С целью коррекции метаболических нарушений пациентам обеих групп назначали гепатопротектор (урсодезоксихолевую кислоту) по стандартной схеме в течение 2 нед. Программа лечения пациентов первой группы, помимо традиционной терапии, включала дополнительное назначение препарата «Лациум» по 1 саше 2 раза в сутки за 30 мин до еды в течение 2 нед. Микробиологический контроль состояния микрофлоры проводили на 14-е и 63-и сутки.

Микробиологический состав препарата «Лациум» представлен десятью специфическими штаммами микроорганизмов в количестве  $10^9$  КОЕ/г (*Bifidobacterium bifidum*, *B. lactis* (2 штамма), *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus* (2 штамма), *Lactobacillus paracasei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*), которые способны ингибировать рост бактерий рода *Clostridium* и других патогенов, обладают синергическим действием, проявляют иммуномодулирующий эффект. Пробиотик устойчив в кислой среде желудка. «Лациум» выпускают в удобной и оригинальной форме — саше, каждое из которых содержит не менее 1,5 млрд живых бактерий.

При терапии с использованием лекарственно-го препарата «Лациум» наблюдали повышение количества бифидобактерий ( $p < 0,05$ ) и лакто-

бактерий ( $p < 0,05$ ), тогда как количество атипичных форм кишечной палочки ( $p < 0,05$ ) и условно-патогенных микроорганизмов либо не изменялось, либо имело тенденцию к уменьшению. Общепринятая терапия без использования препарата «Лациум» не показала существенной нормализации микробиоты, в ряде случаев отмечено прогрессирование имевшихся ранее дисбиотических изменений. Повышалось количество условно-патогенной аэробной флоры: кишечной палочки с атипичными свойствами, условно-патогенных энтеробактерий ( $p < 0,05$ ) и грибов *Candida*. Представительство главной микрофлоры кишечника (бифидо- и лактобактерий, полноценной кишечной палочки), напротив, прогрессивно снижалось.

По результатам проведенного наблюдения было установлено, что на фоне лечения в наблюдаемых группах изменилось соотношение частоты степеней дисбиоза (табл. 3).

В первой группе выраженность кишечного дисбиоза уменьшалась на фоне лечения, а к 63-м суткам количество лиц без проявлений дисбиоза (24,8%) было достоверно выше, чем во второй группе (3,4%). Количество больных НАЖБП с дисбиозом 1-й степени, дополнительно получавших «Лациум», было значимо большим по сравнению с аналогичными больными второй группы через 2 мес (21,3% против 15,9%). Подобная тенденция была характерна также для лиц с дисбиозом 2-й и 3-й степени. В то же время количество больных НАЖБП с дисбактериозом 4-й степени закономерно уменьшалось на фоне при-

Таблица 3. Содержание представителей микробиоты кишечника у больных НАЖБП на фоне лечения препаратом «Лациум» ( $M \pm m$ ), Ig КОЕ/г

Показатель	Основная группа (n = 32)		Группа сравнения (n = 36)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Бифидобактерии	6,78 ± 0,25	7,81 ± 0,21*	6,79 ± 0,28	6,81 ± 0,42
Лактобактерии	6,13 ± 0,26	7,41 ± 0,21*	6,18 ± 0,35	6,17 ± 1,05
Бактероиды	6,11 ± 0,31	6,59 ± 0,24*	6,19 ± 0,45	6,18 ± 0,39
Энтерококки	5,89 ± 0,42	6,55 ± 0,23*	5,81 ± 0,48	5,64 ± 0,76
Кишечная палочка с нормальной ферментативной активностью	3,51 ± 0,63	3,59 ± 0,27*	3,54 ± 0,72	3,49 ± 1,12
Кишечная палочка со сниженной ферментативной активностью	5,58 ± 0,35	6,24 ± 0,11*	5,67 ± 0,41	5,89 ± 0,34
Стафилококки	2,8 ± 0,36	2,08 ± 0,29*	2,63 ± 0,60	2,52 ± 0,48
Грибы рода <i>Candida</i>	1,50 ± 0,29	0,58 ± 0,24*	1,47 ± 0,34	1,63 ± 0,69

Примечание. \* Различия относительно значений до лечения статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

ема «Лациума» и достоверно отличалось через 2 мес от показателя второй группы (соответственно 24,7 и 28,3 %).

У больных первой группы к моменту окончания лечения клиническая симптоматика в целом регрессировала значительно быстрее по сравнению с пациентами, не получавшими препарат «Лациум». У больных НАЖБП, дополнительно получавших «Лациум», проявления болевого абдоминального, диспепсического и холестатического синдромов регистрировали достоверно реже, чем у пациентов второй группы. У всех пациентов отмечена умеренная тенденция к снижению активности АЛТ ( $p < 0,05$ ) и АСТ ( $p < 0,05$ ). На фоне лечения снижалось содержание общего, прямого и непрямого билирубина, при этом более выраженная динамика отмечена у пациентов, дополнительно получавших «Лациум». Уровень общего и прямого билирубина у больных первой группы был значимо ниже, чем у пациентов, получавших только стандартную терапию. Существенно снижалась активность ГГТП и ЩФ. Так, активность ГГТП через 2 мес у больных, дополнительно получавших «Лациум», составляла ( $61,4 \pm 15,8$ ) и ( $112,9 \pm 27,5$ ) ЕД/л ( $p < 0,05$ ). Несмотря на то, что активность ЩФ также снижалась в ходе исследования, значимые различия между первой и второй группой были достигнуты только через 2 мес: ( $148,7 \pm 28,5$ ) и ( $241,4 \pm 58,9$ ) ЕД/л соответственно ( $p < 0,05$ ). У больных НАЖБП первой группы в ходе лечения содержание  $\gamma$ -глобулинов и величина тимоловой пробы снижались, а величина сулемовой

пробы — возрастала в отличие от второй группы. К моменту окончания лечения зарегистрировали достоверные различия между больными НАЖБП, дополнительно получавшими «Лациум», и пациентами, получавшими стандартную терапию, по содержанию  $\gamma$ -глобулинов, величине тимоловой и сулемовой пробы. По результатам исследования установлены достоверные отличия в содержании липопротеидов высокой плотности между группами через 3 мес: в первой группе — ( $36,5 \pm 3,9$ ) мг%, во второй — ( $27,2 \pm 3,5$ ) мг% ( $p < 0,05$ ) и  $42,4 \pm 4,7$  против  $25,7 \pm 3,9$  мг% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Это также подтверждено достоверно меньшим значением коэффициента атерогенности ( $p < 0,05$ ).

### Выводы

На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что НАЖБП является одним из факторов риска сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета и способна приводить к развитию осложнений и повышению риска смерти. В связи с этим терапия данного состояния должна быть комплексной, направленной на коррекцию дисбиотических изменений толстой кишки как одного из факторов развития дислипидемии.

Терапия пробиотиком «Лациум» не только способствует коррекции собственно дисбиоза, но и оказывает благоприятное влияние на физиологические функции, биохимические реакции, психоэмоциональное состояние больного, нивелирует побочные эффекты фармакотерапии и отличается высокой степенью безопасности.

### Список литературы

1. Балукова Е.В., Успенский Ю.П. Место пробиотиков в лечении неалкогольной жировой болезни печени // РМЖ — 2012. — № 15. — С. 788.
2. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий кишечника в полиорганной патологии человека. — М.: Триада, 2007.
3. Драпкина О.М., Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома // Рос. мед. вестн. — 2010. — № 2. — С. 72—78.
4. Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Бабаджан В.Д. Клінічна та лабораторна імунологія. — К., 2012. — С. 468—553.
5. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. — М.: Анахарсис, 2009. — 184 с.
6. Лоранская И.Д., Лаврентьева О.А. Функциональный анализ микробиоценоза желудочно-кишечного тракта // РМЖ — 2011. — № 14. — С. 2—5.
7. Радченко В.Г., Ситкин С.И., Селиверстов П.В. Принципы диагностики и лечения дисбиоза кишечника у больных хроническими заболеваниями печени. — СПб, 2010. — 36 с.
8. Chen S. H., He F., Zhou H. L. et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome // J. Dig. Dis. — 2011. — Vol. 12. — P. 125—130.
9. Targer G., Day P. D., Bonora E. N. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 363. — P. 1341—1350.

Л. В. Журавльова, О. В. Лахно, О. І. Цівенко  
Харківський національний медичний університет

## Досвід застосування пробіотиків при неалкогольній жировій хворобі печінки

**Мета** — вивчити ефективність пробіотика для корекції дисбіозу кишечника у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП).

**Матеріали та методи.** Обстежено 68 пацієнта з діагностованою НАЖХП. Алгоритм обстеження передбачав оцінку функціонального стану печінки з використанням комплексу клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних методів. Діагноз дисбіозу кишечника встановлювали за результатами вивчення клінічної симптоматики і даними бактеріограми калу.

**Результати.** Встановлено, що застосування пробіотика сприяло купіруванню астеничного синдрому, зменшенню відчуття тяжкості в правому підребер'ї та диспепсичних розладів. Виявлено достовірне зниження активності сироваткових трансаміназ і рівня  $\gamma$ -глутамілтранспептидази, підвищення кількості біфідобактерій ( $p < 0,05$ ) і лактобактерій ( $p < 0,05$ ), тоді як кількість атипичних форм кишкової палички ( $p < 0,05$ ) та умовно-патогенних мікроорганізмів або не змінювалася, або мала тенденцію до зменшення.

**Висновки.** Зміни кишкової мікробіоти відіграють важливу патогенетичну роль і потребують корекції дисбіотичних змін товстої кишки як одного з чинників розвитку дисліпідемії.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, кишкова мікробіота, пробіотик.

L. V. Zhuravlyova, O. V. Lakhno, O. I. Tsivenko  
Kharkiv National Medical University

## The experience of the use of probiotics at the non-alcoholic fatty liver disease

**Objective** — to investigate the efficacy of probiotics in the correction of intestinal disbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

**Materials and methods.** The investigation involved 68 patients with the NAFLD diagnosis. The algorithm of examination included assessment of functional liver capacity with clinical, laboratory and instrumental methods. Diagnosis of intestinal disbiosis was based on the results of examination of clinical symptoms and data of stool culture test.

**Results.** It has been established, that the use of probiotic promoted the improvement of asthenic syndrome, attenuation of the feeling of heaviness in right hypochondrium and dyspeptic disorders. The significant decrease of serum transaminases activity and  $\gamma$ -glutamyltransepsitidase level, the increase of the amount of bifidobacteria ( $p < 0.05$ ) and lactobacteria ( $p < 0.05$ ) have been revealed without changes or with a trend towards the decrease of atypical *E. coli* ( $p < 0.05$ ) and conventionally pathogenic microorganisms.

**Conclusions.** The changes of intestinal microbiota play an important pathogenetical role and requires correction of disbiotic changes in large intestine as one of risk factors for dyslipidemia.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, intestinal microbiota, probiotics. □

---

### Контактна інформація

Журавльова Лариса Володимирівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри  
61022, м. Харків, просп. Леніна, 4, ХНМУ  
Тел. (57) 705-66-59

*Стаття надійшла до редакції 25 листопада 2014 р.*