



С. М. Ткач, Т. Л. Чеверда

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

Эффективность рифаксими́на в лечении неалкогольной жировой болезни печени

Цель — изучить частоту синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) при разных формах неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), возможности ее патоморфоза в результате эрадикации избыточного бактериального роста в тонкой кишке при применении рифаксими́на или мультикомпонентного пробиотика.

Материалы и методы. Обследовано 125 больных с НАЖБП (70 мужчин и 55 женщин в возрасте от 18 до 65 лет), развившейся на фоне ожирения или сахарного диабета 2 типа, из них 85 пациентов со стеатозом печени и 40 с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев (12 мужчин и 8 женщин в возрасте от 18 до 49 лет), у которых при комплексном обследовании НАЖБП была исключена. Диагноз СИБР подтверждали на основании положительных результатов H_2 -лактоулозного теста.

Результаты. СИБР у больных с НАЖБП встречался статистически значимо чаще, чем в контрольной группе (58% против 10%; $p < 0,005$), а у больных с НАСГ — чаще, чем у больных со стеатозом печени (80,0% против 47,1%; $p < 0,01$). Эрадикация избыточного бактериального роста после применения рифаксими́на зафиксирована у 30 (83,3%) больных с НАЖБП, в том числе у 16 (80,0%) из 20 больных со стеатозом, и у 14 (87,5%) из 16 больных с НАСГ. Применение рифаксими́на сопровождалось уменьшением степени выраженности стеатоза печени ($p = 0,065$) и величины индекса массы тела, статистически значимым снижением уровня аланинаминотрансферазы у больных с НАСГ ($p < 0,05$) и индекса НОМА у всех больных с НАЖБП.

Выводы. Эрадикация избыточного бактериального роста у больных с НАЖБП сопровождается снижением выраженности стеатоза и печеночного воспаления, а также уменьшением инсулинорезистентности у большего количества больных.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, синдром избыточного бактериального роста, профилактика и лечение, рифаксими́н.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является, вероятно, наиболее распространенным хроническим диффузным заболеванием печени (ХДЗП) в мире, поражая от 20 до 40% общей популяции. Заболевание тесно взаимосвязано с сахарным диабетом (СД), ожирением, инсулинорезистентностью и сердечно-сосудистой патологией. НАЖБП рассматривают как печеночное проявление метаболического синдрома.

НАЖБП включает широкий спектр патологических изменений в печени — от простого стеатоза до стеатоза с воспалением (неалкогольный

стеатогепатит (НАСГ)), фиброза и цирроза. Установлено, что НАЖБП развивается в среднем у 95% пациентов с ожирением, причем у 20% из них на фоне стеатоза возникает НАСГ [25]. Если стеатоз печени обычно имеет благоприятный прогноз, то НАСГ склонен прогрессировать в фиброз, цирроз, гепатоцеллюлярную карциному и печеночную недостаточность, требующую трансплантации печени [7, 13].

В 1998 г. D. Day и K. James предложили классическую модель «двойного удара», объясняющую патогенез НАЖБП и ее прогрессирование в НАСГ. В этой модели первый «удар» представлен отложением жиров печени, которому способствует инсулинорезистентность, а для второго

«удара» необхідно розвиток запалювального процесу, підтримуваного системою цитокинів з секрецією великої кількості фактора некрозу опухолі α (ФНО- α) [13]. Нові експериментальні та клінічні знахідки дозволили запропонувати модель «множественних ударів», детермінують виникнення НАСГ, що, ймовірно, є результатом поєднаного дії генетичних, соціальних, поведінкових факторів та факторів оточуючого середовища [21].

В останні роки велике значення в патогенезі НАЖБП надають порушенням функції кишечника та змінам кишкової мікрофлори. Як відомо, печінка та кишечник тісно взаємопов'язані, оскільки продукти, синтезовані печінкою, засвоюються в кишечнику, а близько 70 % крові, що проходить через порталну вену та печінку, забезпечується венозним відтоком з кишечника [5, 11]. Печінка, що збирає велику частину крові з кишечника через порталну вену, є одним з органів, найбільш підвразливих до токсичного впливу кишкової мікрофлори, включаючи самі мікроорганізми та продукти їх життєдіяльності. Порушення нормального кишечного бар'єра веде до посилення впливу токсичних факторів на печінку, а дисфункція печінки сама по собі може викликати кишечні розлади [22].

Дослідження останніх років свідчать про те, що ключову роль в нормальному взаємодії печінки та кишечника, включаючи розвиток НАЖБП, можуть грати порушення кишкової мікрофлори, вперше описані В. Ноєферт більше 80 років тому [1, 3, 17]. Ці порушення включають кишечний дисбіоз, що представляє собою дисбаланс кишкової мікрофлори, асоційований з шкідливими для господаря наслідками, а також синдром надмірного бактеріального росту (СІБР) в тонкій кишці, зустрічається у 20–75 % хворих з ХДЗП [18, 19]. СІБР традиційно визначають як обсеменення проксимальних відділів тонкої кишки більше 10^5 колонієутворюючих одиниць (КОЕ) на 1 мл кишечного вмісту за рахунок умовно-патогенної мікрофлори, що поступає з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ЖКТ), або внаслідок ретроградної транслокації умовно-патогенної мікрофлори товстої кишки. В даний час СІБР розглядають як одну з важливих причин впливу кишкової мікрофлори на печінку. У хворих з ХДЗП часто зустрічаються фактори, передиспозуючі до СІБР, такі як порушення моторики тонкої кишки, підвищення кишечної проникності та уповільнення кишечного транзиту. Змі-

нення моторики шлунка та кишечника у хворих з НАЖБП, особливо на фоні СД, пов'язані з дисфункцією автономної нервової системи, змінами кишечної проникності та кишечного бар'єра, зміною вмісту нейрорепептидів і/або прозапалювальних цитокинів та впливом запалювальних медіаторів на нервно-м'язовий апарат ЖКТ [1, 3, 17]. Сукупність цих змін призводить до порушень, пов'язаних з кишечною моторикою, стазом, підвищеною кишечною проникністю та транслокацією бактерій та ендотоксинів з розвитком та прогресуванням захворювань печінки та їх ускладнень.

Встановлено підвищену кишечну проникність та високу частоту СІБР, асоційовану з тяжкістю стеатозу, у хворих НАЖБП [18, 19]. Хоча патогенетична зв'язок між СІБР, розвитком та прогресуванням НАСГ остаточно не вивчена, однак змушує задуматися над ключовою роллю СІБР. Підтвердженням цього є те, що застосування антибактеріальних препаратів зменшує вираженість стеатозу як у мишей, так і у людей [17]. Крім того, в останній час вивчають роль модуляції кишкової мікрофлори в лікуванні НАЖБП, зокрема потенціальні можливості пребіотиків, пробіотиків та зубіотиків. В систематичному огляді показано позитивний ефект пребіотиків на НАЖБП завдяки модифікації кишкової мікрофлори, зменшенню маси тіла та покращенню регуляції рівня глюкози. Лікування пребіотиками розглядають як багатообіцяючу терапевтичну стратегію [16]. На жаль, мало робіт присвячено ефективності при НАЖБП антибіотикотерапії. Позитивні ефекти полімиксину В та метронідазолу при стеатозі, що виникає на фоні повного парентерального живлення та після шунтуючих операцій на кишечнику, відкривають широкі можливості застосування антибіотиків в лікуванні НАЖБП [17]. В частині, обґрунтованим є вивчення потенціальної ефективності при наявності СІБР рифаксиміну, що має широкий спектр дії в відношенні грамнегативних та грампозитивних мікроорганізмів, анаеробних та аеробних бактерій [6]. Препарат має порівняльний з плацебо високий профіль безпеки, обумовлений низькою абсорбцією, не викликає системних побічних ефектів. Рифаксимін діє тільки в ЖКТ та виводиться в основному з фекаліями. Препарат не метаболізується в печінці, тому при його застосуванні система цитохрому Р450 не заді-

ствована і яких-либo клінічeски значимих взаємодій з другими препаратами не виявлено. Діяння рифаксими́на на нормальну кишечну мікрофлору обмежується періодом застосування і він не викликає розвитку резистентності. Крім того, встановлено, що рифаксимін має власні пробіотичні властивості, зокрема збільшує кількість корисних *Lactobacillus*. В цій зв'язі в останнє час рифаксимін розглядають не як селективний кишечний антибіотик, а як кишечний еубіотик [6, 17].

Ураховуючи викладене вище, нами проведено порівняльне рандомізоване дослідження.

Мета дослідження — вивчити частоту синдрому надмірного бактеріального росту при різних формах неалкогольної жирової хвороби печінки, можливість її патоморфоза в результаті ерадикації надмірного бактеріального росту в тонкій кишці в результаті застосування рифаксими́на або мультикомпонентного пробіотика.

Матеріали і методи

Для досягнення основної мети досліджено 125 хворих на НАЖБП (70 чоловіків і 55 жінок в віці від 18 до 65 років), розвинутої на фоні ожиріння або СД 2 типу, з них 85 пацієнтів з стеатозом печінки (1-я група) і 40 пацієнтів з НАСГ (2-я група). Контрольну групу склали 20 практично здорових добровольців (12 чоловіків і 8 жінок в віці від 18 до 49 років), у яких при комплексному дослідженні НАЖБП була виключена. Всі пацієнти дали інформовану згоду на участь в дослідженні.

Критеріями включення пацієнтів в дослідження були: вік більше 18 років, згода на участь в дослідженні, наявність у хворого з надмірною масою тіла і/або ожирінням діагностованої НАЖБП. Всі досліджувані, включені в дослідження, не вживали алкоголь (споживання < 21 алкогольних ЕД/нед для чоловіків, < 14 алкогольних ЕД/нед для жінок) в останнє рік. В дослідження не включали хворих з гепатитами вірусної, алкогольної і медикаментозної етіології, хворобами накоплення, кардіальним фіброзом печінки, циррозом печінки, вторинними формами ожиріння.

Всім хворим проводили комплексне клініко-біохімічне і ультразвукове дослідження, антропометричне дослідження з визначенням індексу маси тіла (ІМТ) і непрямого показателя інсулінорезистентності — індексу НОМА (Homeostatic Model Assessment) по фор-

муле: глюкоза натощак (ммоль/л) · концентрація інсуліну в крові натощак (мкЕД/л) : 22,5.

Діагноз стеатоза встановлювали на основі даних ультразвукового дослідження печінки з стеатометрією і еластографією (ультразвуковою сканер Soneus P7 Ultrasign) при наявності у хворого надмірної маси тіла і/або ожиріння. Степень вираженості стеатоза визначали по коефіцієнту ослаблення ультразвуку (М. Sasso і соавт, 2011): S1 — 2,20— 2,29 дБ/см (легкий стеатоз, залучення від 5 до 33% гепатоцитів), S2 — 2,30—2,90 дБ/см (умерений стеатоз з залученням 33—66% гепатоцитів), S3 — більше 2,90 дБ/см (виражений стеатоз з залученням більше 66% гепатоцитів), діагноз НАСГ — при додатковому збільшенні розмірів печінки і рівні аланінамінотрансферази, перевищуючому норму. Діагноз СИБР підтверджали на основі позитивних результатів Н₂-лактолозного тесту (мікро-Н₂-метр компанії Micromedical, Великобританія). Позитивними результатами тесту вважали рівень більше 20 ppm при наявності подвійного піка рівней водороду, раннє збільшення (в межах 90 хвилин) більше 20 ppm або стійкий ріст більше ніж на 12 ppm порівняно з початковим рівнем водороду.

Демографічні і клінічні показники досліджуваних пацієнтів представлені в табл. 1.

В залежності від лікування 72 хворих, у яких по результатам Н₂-лактолозного тесту виявлено СИБР, з допомогою генератора випадкових чисел в відношенні 1:1 були рандомізовані на чотири групи. В групи 1А і 2А увійшли відповідно 20 пацієнтів з стеатозом печінки і 16 з НАСГ, які отримували рифаксимін («Альфа Нормікс», виробництва «Альфа Вассерманн», Італія) в дозі 600 мг (3 таблетки) двічі в день впродовж 14 днів, в групи 1В і 2В — відповідно 20 пацієнтів з стеатозом печінки і 16 з НАСГ, які двічі в день впродовж 1 міс отримували мультикомпонентний пробіотик («Пробіс»), що містить суміш штамів бифідо-, лактобактерій і *Saccharomyces boulardii*. Всім хворим рекомендували модифікацію образу життя (дотримання низькокалорійної дієти і підвищення рівня фізичської активності).

Основні кінцеві точки дослідження: частота досягнення ерадикації надмірного бактеріального росту (ІБР) по результатам Н₂-лактолозного тесту після лікування, зменшення вираженості стеатоза печінки по даним стеатометрії і зниження/нормалізацію рівня трансаміназ через 3 міс після початку лікування.

Таблиця 1. Исходные характеристики обследованных пациентов

| Показатель | 1-я группа (n = 85) | 2-я группа (n = 40) | Контрольная группа (n = 20) |
|---|---------------------|---------------------|-----------------------------|
| Возраст, лет | 56,3 ± 3,4 | 53,2 ± 3,6 | 50,1 ± 3,9 |
| Мужчины/женщины | 50/35 | 20/20 | 11/9 |
| ИМТ, кг/м ² | 30,4 ± 2,0 | 33,1 ± 2,8 | 24,1 ± 1,4 |
| Индекс НОМА-IR | 6,2 ± 0,48 | 6,6 ± 0,62 | 2,8 ± 0,30 |
| Коэффициент ослабления ультразвука, дБ/см | 2,45 ± 0,22 | 2,58 ± 0,28 | 2,02 ± 0,18 |
| Уровень аланинаминотрансферазы, ЕД/л | 37,2 ± 2,6 | 59,1 ± 3,8 | 30,5 ± 2,3 |
| СИБР | 40 (47,1 %) | 32 (80 %) | 2 (10 %) |
| Пролеченные рифаксимином | 20 | 16 | — |
| Пролеченные пробиотиком | 20 | 16 | — |

Вторичные конечные точки: изменение величины ИМТ и индекса НОМА через 3 мес после начала лечения.

Результаты исследования обрабатывали с помощью методов вариационной статистики с вычислением критерия Стьюдента.

Результаты

СИБР диагностирован у 40 (47,1 %) пациентов 1-й группы, 32 (80 %) — 2-й группы и 2 (10,0 %) — контрольной. Таким образом, СИБР у больных с НАЖБП встречался статистически значимо чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,005$), а у больных с НАСГ — чаще, чем у больных со стеатозом печени (80,0 % против 47,1%; $p < 0,01$). Эрадикация ИБР после применения рифаксимины зафиксирована у 30 (83,3 %) больных НАЖБП, в том числе у 16 (80,0 %) из 20 больных со стеатозом и у 14 (87,5 %) из 16 больных с НАСГ. В группе больных, принимавших мультикомпонентный пробиотик, после лечения эрадикация ИБР отмечена у 12 (33,3 %) пациентов, в том числе у 7 больных со стеатозом и 5 с НАСГ, по срав-

нению с 83,3 % при лечении рифаксимином ($p < 0,005$) и 10 % в группе контроля.

Таким образом, эффективность рифаксимины в эрадикации ИБР оказалась значительно выше, чем мультикомпонентного пробиотика ($p < 0,005$). Кроме того, применение рифаксимины сопровождалось уменьшением степени выраженности стеатоза печени ($p = 0,065$) и величины ИМТ, статистически значимым снижением уровня аланинаминотрансферазы у больных НАСГ ($p < 0,05$) и индекса НОМА у всех больных НАЖБП ($p < 0,05$) (табл. 2). В группе пациентов, получавших мультикомпонентный пробиотик, статистического изменения уровня аланинаминотрансферазы и степени выраженности стеатоза после лечения не зафиксировано, отмечено только незначительное снижение величины индекса НОМА и ИМТ.

Проведенные исследования позволяют сделать вывод о том, что изменения кишечной микробиоты, в частности наличие СИБР, могут играть существенную патогенетическую роль в развитии и прогрессировании НАЖБП. Эра-

Таблиця 2. Динамика некоторых показателей после лечения рифаксимином (M ± m)

| Показатель | 1-я группа (n = 20) | | 2-я группа (n = 16) | |
|---|---------------------|---------------|---------------------|---------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| ИМТ, кг/м ² | 30,4 ± 2,0 | 28,5 ± 2,1 | 33,1 ± 2,8 | 30,6 ± 2,6 |
| Индекс НОМА | 6,2 ± 0,48 | 4,2 ± 0,38* | 6,6 ± 0,62 | 4,8 ± 0,42* |
| Коэффициент ослабления ультразвука, дБ/см | 2,45 ± 0,22 | 2,20 ± 0,18 | 2,58 ± 0,23 | 2,32 ± 0,24 |
| Уровень аланинаминотрансферазы, ЕД/л | 37,2 ± 2,6 | 32,7 ± 0,30 | 59,1 ± 3,8 | 43,0 ± 0,40* |

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

дикация ИБР у больных НАЖБП сопровождается снижением выраженности стеатоза и печеночного воспаления, а также уменьшением инсулинорезистентности у большого количества больных. Рифаксимин является эффективным терапевтическим агентом для лечения СИБР, поэтому может рассматриваться как перспективный препарат для лечения НАЖБП.

Обсуждение

В настоящее время каких-либо специфических препаратов для лечения НАЖБП не существует. Проводят рандомизированные контролируемые исследования использования для лечения НАЖБП тиазолидиндионов, урсодезоксихолевой и обетихолевой кислоты, липидоснижающих препаратов, метформина, витаминов E и C. Большинство исследований не учитывают гистологические нюансы, имеют небольшую выборку и короткое время наблюдения [12]. Изучение влияния модуляции кишечной микробиоты на патогенез и прогрессирование НАЖБП может открыть новые терапевтические перспективы. В частности, модулирование состава кишечной микробиоты может быть достигнуто путем применения пре- и пробиотиков. Так, в исследованиях на животных добавки пребиотических волокон оказывали липидоснижающий эффект, вероятно, путем снижения липогенеза вследствие уменьшения активности ферментов, ответственных за эстерификацию свободных жирных кислот с образованием триглицеридов. Проведены немногочисленные исследования по применению пребиотиков (инулина) при НАЖБП у людей, однако липидоснижающий эффект от их применения оказался ниже по сравнению с экспериментальными данными [16]. В то же время M. Malaguarnera и соавт. доказали, что *Bifidobacterium longum* и фрукто-олигосахаридные добавки наряду с модификацией образа жизни уменьшали цитонекротическую активность, уровень липидов плазмы, величину НОМА-индекса и индекса активности НАСГ в небольшой выборке пациентов с НАСГ, у которых заболевание было подтверждено при биопсии [10].

Имеется достаточно экспериментальных и клинических данных об эффективности пробиотиков при НАЖБП [2, 4, 8, 14, 15, 20, 23, 24]. Например, X. Ma и соавт. показали, что при ожирении вследствие переизбытка пробиотик VSL#3 может предупреждать развитие стеатоза за счет механизма, связанного с T-клетками натуральными киллерами [9]. На основании данных своих исследований R. Y. Xu с соавт. пришли к вы-

воду о том, что этот эффект связан с изменением микробиоты кишечника [26]. К сожалению, не всегда экспериментальные данные совпадают с клиническими. Так, в нескольких работах было показано, что пробиотический препарат VSL#3, ослабляя фиброз, не обладает действием на стеатоз или стеатогепатит при НАСГ, индуцированном диетой с недостатком метионина и холина [17]. В проведенном нами исследовании изучена эффективность мультикомпонентного пробиотика в эрадикации СИБР и модификации течения НАЖБП. В небольшой выборке получены данные о достоверном снижении величины ИМТ и индекса НОМА у больных, которым назначали мультикомпонентный пробиотик, а статистически значимой динамики уровня аланинаминотрансферазы и степени выраженности стеатоза после лечения не отмечено. Отсутствие убедительных доказательств эффективности пробиотиков при НАЖБП в нашем исследовании может быть связано с небольшим количеством больных, недостаточным сроком лечения и наблюдения, фиксированной комбинацией пробиотических штаммов.

В настоящее время проведено недостаточно исследований эффективности антибиотиков, в частности селективного кишечного антибиотика рифаксимины, при НАЖБП. Наше исследование в какой-то мере восполнило этот пробел и показало, что применение рифаксимины у большинства больных НАЖБП сопровождалось эффективной эрадикацией ИБР, уменьшением ИМТ и степени выраженности стеатоза печени, а также приводило к статистически значимому снижению уровня аланинаминотрансферазы у больных НАСГ и величины индекса НОМА у всех больных НАЖБП. Поскольку количество исследований, посвященных применению пробиотиков, пребиотиков и антибиотиков у пациентов с НАЖБП ограничено, необходимо провести большие и четко спланированные рандомизированные клинические исследования в этом направлении.

Выводы

Совокупность имеющихся в данный момент доказательств позволяет предположить важнейшую роль нарушений кишечной микробиоты, в частности СИБР, в развитии НАЖБП, хотя для ясного понимания патогенетических механизмов необходимы исследования более обширных когорт. Фармакологическое модулирование кишечной микробиоты — быть многообещающей терапевтической стратегией при НАЖБП/НАСГ и связанными с ними состояниями. Хотя

в експерименте встановленій більшій терапевтичний потенціал пробіотиків при захворюваннях печінки, високоякісних клінічних доказів експериментальних даних явно недостатньо. Отримані нами результати, а також неопределеність при контролі якості, виборі штамів і оптимальної дози не дозволяють рекомендувати широке клінічне використання пробіотиків при НАЖБП або яких-либо їх штамів. Аргументи на користь стратегії модулювання мікробіоти при захворюваннях

печінки і їх ускладнень обґрунтовують цільовість її подальшого вивчення. Отримані нами дані дозволяють зробити висновок про те, що ерадикація СИБР у хворих НАЖБП супроводжується зниженням вираженості стеатозу і печінкового запалення, а також зменшенням інсулінорезистентності у більшої кількості хворих. Використання рифаксиміну («Альфа Нормікс») при наявності СИБР може розглядатися як перспективна терапевтична стратегія у хворих НАЖБП/НАСГ.

Робота виконана при підтримці ООО «Сона-фарм».

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – С. Т., Т. Ч.; збір і обробка матеріалів – Т. Ч.; написання тексту, редактування – С. Т.

Список літератури

1. Abu-Shanab A., Quigley E. M. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 7 (12). — P. 691–701.
2. Aller R., De Luis D. A., Izaola O. et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2011. — Vol. 15 (9). — P. 1090–1095.
3. Blanco C., Loguercio C., Machado M. V., Cortez-Pinto H. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease // Ann. Hepatol. — 2012. — Vol. 11. — P. 440–449.
4. Cesaro C., Tiso A., Del Prete A. et al. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases // Dig. Liver Dis. — 2011. — Vol. 43. — P. 431–438.
5. Compare D., Coccoli P., Rocco A. et al. Gut–liver axis: the impact of gut microbiota on non-alcoholic fatty liver disease // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. — 2012. — Vol. 22. — P. 471–476.
6. Koo H. L., DuPont H. L. Rifaximin: a unique gastrointestinal-selective antibiotic for enteric diseases // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 26. — P. 17–25.
7. Law K., Brunt E. M. Nonalcoholic fatty liver disease // Clin. Liver Dis. — 2010. — Vol. 14 (4). — P. 591–604.
8. Lirussi F., Mastropasqua E., Orlando S., Orlando R. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis // Cochrane Database Syst. Rev. — 2007. — N 1. — CD005165.
9. Ma X., Hua J., Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells // J. Hepatol. — 2008. — Vol. 49 (5). — P. 821–830.
10. Malaguarnera M., Vacante M., Antic T. et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis // Dig. Dis. Sci. — 2012. — Vol. 57 (2). — P. 545–553.
11. Miele L., Marrone G., Lauritano C. et al. Gut-liver axis and microbiota in NAFLD: Insight pathophysiology for novel therapeutic target // Curr. Pharm. Design. — 2013. — Vol. 19. — P. 34–46.
12. Musso G., Gambino R., Cassader M. et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease // Hepatol. — 2010. — Vol. 52 (1). — P. 79–104.
13. Nagata K., Suzuki H., Sakaguchi S. Common pathogenic mechanism in development progression of liver injury caused by non-alcoholic or alcoholic steatohepatitis // J. Toxicol. Sci. — 2007. — Vol. 32 (5). — P. 453–468.
14. Nardone G., Rocco A. Probiotics: a potential target for the prevention and treatment of steatohepatitis // J. Clin. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 38 (suppl. 6). — P. S121–122.
15. Nardone G., Compare D., Liguori E. et al. Protective effects of Lactobacillus paracasei F19 in a rat model of oxidative and metabolic hepatic injury // Am. J. Physiol. — Gastrointest. Liver Physiol. — 2010. — Vol. 299 (3). — P. G669–676.
16. 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. — Vol. 32. — P. 701–711.
17. Quigley E., Stanton C., Murphy E. The gut microbiota and the liver. Pathophysiological and clinical implications // J. Hepatol. — 2013. — Vol. 58. — P. 1020–1027.
18. Sabatè J. M., Jouët P., Harnois F. et al. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: a contributor to severe hepatic steatosis // Obes. Surg. — 2008. — Vol. 18 (4). — P. 371–377.
19. Shanab A. A., Scully P., Crosbie O. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8 // Dig. Dis. Sci. — 2011. — Vol. 56 (5). — P. 1524–1534.
20. Solga S. F., Diehl A. M. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics // J. Hepatol. — 2003. — Vol. 38. — P. 681–687.
21. Tilg H., Moschen A. R. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis // Hepatol. — 2010. — Vol. 52 (5). — P. 1836–1846.
22. Vanni E., Bugianesi E. The gut-liver axis in nonalcoholic fatty liver disease: another pathway to insulin resistance? // Hepatol. — 2009. — Vol. 49 (6). — P. 1790–1792.
23. Velayudham A., Dolganiuc A., Ellis M. et al. VSL#3 probiotic treatment attenuates fibrosis without changes in steatohepatitis in a diet-induced nonalcoholic steatohepatitis model in mice // Hepatol. — 2009. — Vol. 49 (3). — P. 989–997.
24. Wang Y., Liu Y., Sidhu A. et al. Lactobacillus rhamnosus GG culture supernatant ameliorates acute alcohol-induced intestinal permeability and liver injury // Am. J. Physiol. — Gastrointest Liver Physiol. — 2012. — Vol. 303. — P. G32–G41.
25. Williams C. D., Stengel J., Asike M. I. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study // Gastroenterol. — 2011. — Vol. 140 (1). — P. 124–131.
26. Xu R. Y., Wan Y. P., Fang Q. Y. et al. Supplementation with probiotics modifies gut flora and attenuates liver fat accumulation in rat nonalcoholic fatty liver disease model // J. Clin. Biochem. Nutr. — 2012. — Vol. 50. — P. 72–77.

С. М. Ткач, Т. Л. Чеверда

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Ефективність рифаксиміну в лікуванні неалкогольної жирової хвороби печінки

Мета — вивчити частоту синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР) при різних формах неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), можливості її патоморфозу внаслідок ерадикації надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці при застосуванні рифаксиміну або мультikomпонентного пробіотика.

Матеріали та методи. Обстежено 125 хворих на НАЖХП (70 чоловіків та 55 жінок віком від 18 до 65 років), яка розвинулася на тлі ожиріння або цукрового діабету 2 типу, з них 85 пацієнтів зі стеатозом печінки та 40 з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ). До контрольної групи було залучено 20 практично здорових осіб (12 чоловіків та 8 жінок віком від 18 до 49 років), в яких при комплексному обстеженні НАЖХП було виключено. Діагноз СНБР встановлювали на підставі позитивних результатів H_2 -лактолозного тесту.

Результати. СНБР у хворих на НАЖХП траплявся статистично значуще частіше, ніж у контрольній групі (58% проти 10%; $p < 0,005$), а у хворих на НАСГ — частіше, ніж у хворих зі стеатозом печінки (80,0% проти 47,1%; $p < 0,01$). Ерадикацію надлишкового бактеріального росту після застосування рифаксиміну зафіксовано у 30 (83,3%) хворих на НАЖХП, зокрема у 16 (80,0%) із 20 хворих зі стеатозом, та у 14 (87,5%) із 16 хворих на НАСГ. Застосування рифаксиміну супроводжувалося зменшенням ступеня тяжкості стеатозу печінки ($p = 0,065$) та величини індексу маси тіла, статистично значущим зниженням рівня аланінамінотрансферази у хворих на НАСГ ($p < 0,05$) та індексу НОМА у всіх хворих на НАЖХП.

Висновки. Ерадикація надлишкового бактеріального росту у хворих на НАЖХП супроводжується зниженням вираженості стеатозу та печінкового запалення, а також зменшенням інсулінорезистентності у більшій кількості хворих.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, синдром надлишкового бактеріального росту, профілактика, лікування, рифаксимін.

S. M. Tkach, T. L. Cheverda

Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery,
Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukrain, Kyiv

The rifaximine efficacy in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease

Objective — to investigate frequency of the intestinal bacterial overgrowth syndrome (IBOS) at various forms of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), possibilities of its pathomorphosis as a result of eradication of the small intestine bacterial overgrowth with the use of rifaximine or multicomponent probiotic.

Materials and methods. The investigation involved 125 patients (70 men and 55 women aged 18 to 65 years) with NAFLD, developed against the background of type 2 diabetes mellitus (DM2) and obesity. From them 85 patients with liver steatosis and 40 subjects with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). The control group consisted of 20 healthy people (12 men and 8 women aged 18 to 49 years), with excluded NAFLD diagnosis after the complex NAFLD investigation. The IBOS diagnosis was established based on the results of H_2 -lactulose breath test.

Results. The IBOS was established significantly more frequently in NAFLD patients than in healthy control (58% vs 10%, $p < 0.005$), and in patients with steatohepatitis more frequently than at steatosis (80.0% vs 47.1%; $p < 0.01$). The IBOS eradication after rifaximine course occurred in 30 (83.3% patients with NAFLD, including 80.0% patients with steatosis and 87.5% patients with steatohepatitis. The use of rifaximine was associated with decreasing of severity of steatosis, steatohepatitis and HOMA index in NAFLD patients.

Conclusions. The eradication of the intestinal bacterial overgrowth syndrome in NAFLD patients was accompanied with the reduction of manifestations of liver steatosis and inflammation, as well as insulin resistance attenuation in the most part of patients.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, intestinal bacterial overgrowth syndrome, prophylaxis, treatment, rifaximine. □

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13а

Стаття надійшла до редакції 31 липня 2017 р.