

Кишечный микробиом как терапевтическая мишень в лечении хронической неалкогольной болезни печени

Е. Ю. Плотникова, Ю. В. Захарова, Т. Ю. Грачева

*И даже обнаружил у бактерий
Немало суеверий.
Ту каплю, где живут они,
Считают эти крошки центром мира,
Подобного себе придумали кумира,
Решили: капля их — важнейшее звено,
Погибнет мир с ней заодно... Смешно?
Но в сущности мы столь же эфемерны,
Масштабы же Вселенной непомерны,
И, право, не могу сказать я, чтобы
Мы, люди, значили в ней больше, чем микробы.
Пьер Лашамбоди [1]*

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время является одним из самых распространенных хронических заболеваний печени, становясь серьезной проблемой общественного здравоохранения в результате эпидемии ожирения, нездоровых диетических моделей и малоподвижного образа жизни [2, 3]. НАЖБП представляет собой широкий спектр состояний, связанных с отложением жира в печени, который варьируется от стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и цирроза печени [4, 5]. Патогенез НАЖБП остается до конца неясным. Первоначальные теории, касающиеся его развития, были основаны на «гипотезе двух ударов (хитов)», где «первый удар» включает в себя накопление липидов в печени, а резистентность к инсулину является ключевым фактором, способствующим развитию стеатоза печени [6]. Окислительный стресс, сопровождаемый перекисным окислением липидов, а также действие провоспалительных цитокинов (например, ФНО- α), адипокины и митохондриальная дисфункция инициируют второй удар, который прогрессирует от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита [7–11]. В обзорной статье Dowman и соавт. описывают дополнительный компонент или «третий удар», который также играет роль в патогенезе НАЖБП. Этот «третий удар» вызван окислительным стрессом, который ингибирует репликацию зрелых гепатоцитов, приводя к увеличению количества овальных печеночных клеток [12]. При воздействии на печень различных повреждающих факторов нарушается целостность паренхимы и одновременно блокируется регенерация гепатоцитов. На этом фоне в перипортальных областях наблюдается интенсивная пролиферация мелких клеток с узким ободком цитоплазмы и овальным ядром. Эти клетки называют овальными клетками. Очень часто овальные клетки отождествляют со стволовыми клетками печени — «putative hepatic stem cells» [13].

Эндогенный фактор, который «наносит третий удар» и приводит к развитию НАЖБП, представляет собой микробиоту кишечника [14]. НАЖБП может быть связана с синдромом бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), при котором повреждение печени вызывают липополисахариды (ЛПС) и ФНО- α кишечного происхождения. Было высказано предположение, что измененная микрофлора кишечника увеличивает повреждение печени эндотоксинами, способствуя тем самым формированию стеатогепатита [15]. Возможные механизмы, описанные Solga и Diehl, включают «бактериальный рост, высвобождение ЛПС-составляющей грамотрицательных бактерий и нарушение целостности кишечного барьера, что приводит к увеличению поглощения эндотоксинов» [16]. Таким образом, манипуляция кишечной флорой может стать новой терапевтической стратегией в управлении НАЖБП. Пробиотики могут модулировать кишечную флору и влиять на ось «кишка–печень». Имеющиеся данные показывают, что пробиотики могут влиять на слизистую оболочку кишечника, уменьшая ее воспаление и восстанавливая ее нормальную функцию [17, 18]. Целью данной обзорной статьи является обобщение использования пробиотиков при НАЖБП, с акцентом внимания на их механизмы действия и эффективность, как одного из основных терапевтических вариантов лечения НАЖБП.

Кишка и печень тесно связаны, образуя ось «кишка–печень» [15]. Взаимодействие по этой оси зависит от двух факторов: неповрежденного кишечника и печени, способных к нормальным иммунологическим реакциям, а также к адекватному метаболизму эндогенных и экзогенных соединений [19]. Слизистая оболочка кишечника служит защитным барьером, который помогает предотвратить системное распространение бактерий и эндотоксинов, большинство из которых являются ЛПС клеточных стенок грамотрицательных бактерий [20]. Однако при определенных условиях этот кишечный барьер нарушается, что приводит к увеличению количества бактерий и эндотоксинов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), вследствие чего патогены достигают системных органов и тканей, этот процесс называется бактериальной транслокацией [21]. Незначительная эндотоксемия кишечного происхождения, как правило, присутствует в портальной системе, выступая в качестве идеального маршрута транспортировки в печень для кишечных бактерий и ЛПС. В нормальных условиях эта эндотоксемия быстро «очищается» ретикулоэндотелиальной системой печени [22–25]. Однако на фоне патологии печени или при

длительном воздействии ЛПС, которые являются гепатотоксинами, запускается каскад морфологических и функциональных изменений в печени, вызывая острый воспалительный ответ и увеличение количества полиморфноядерных клеток. Эти нейтрофилы выделяют реактивные кислородные метаболиты, протеазы и другие ферменты с прогрессирующим повреждением печени [26]. Таким образом, изменение кишечной микробиоты определяет растущий интерес к потенциалу использования пробиотиков в качестве эффективного лечения НАЖБП [27].

Пробиотики первоначально определялись как «микроорганизмы, вызывающие рост других микроорганизмов», а затем как «живые микроорганизмы, которые при потреблении в достаточных количествах приводят к преимуществам для здоровья хозяина» [28]. Большинство пробиотических продуктов сегодня разработаны с использованием *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* и других молочнокислых бактерий, таких как *Lactococci* и *Streptococci*. Другие перспективные пробиотические штаммы включают бактериальные роды *Bacillus*, *Escherichia* и *Propionibacterium* и некоторые другие дрожжевые роды, главным образом *Saccharomyces*. Пробиотики обычно считаются безопасными для здоровья человека, имея ограниченные побочные эффекты [29]. Несколько видов и штаммов *Lactobacilli*, включая *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus helveticus*, широко изучены в профилактике заболеваний человека и животных. Эти пробиотические виды способны изменять популяцию микроорганизмов в кишечной микробиоте и контролировать функционирование экосистемы кишечной микробиоты. В более ранних исследованиях были получены значительные доказательства клинических испытаний пробиотиков в моделях животных и человека, которые продемонстрировали их пригодность для лечения различных заболеваний.

Микроорганизмы, входящие в состав пробиотика, должны:

- быть непатогенными и нетоксичными;
- выживать в кишечнике;
- сохранять стабильность состава и жизнедеятельность в течение всего срока хранения;
- состоять из живых клеток, которые обладают высокой адгезивной и антагонистической способностью к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам;
- не должны угнетать нормальную микрофлору кишечника;
- иметь человеческое происхождение;
- иметь генетический паспорт и доказательство генетической стабильности (быть чувствительными или иметь природную резистентность к антибиотикам);
- быть полезными для иммунной системы и здоровья человека в целом [30, 31].

Пробиотики были предложены в качестве профилактики и лечения хронического повреждения печени, поскольку они предотвращают бактериальную транслокацию и эпителиальную инвазию, а также ингибируют адгезию слизи оболочки бактерий и продуцирование антимикробных пептидов при уменьшении воспаления и стимуляции иммунитета хозяина [32, 33]. Согласно обзорной статье, опубликованной в 2011 г., высококачественные доклинические исследования и несколько рандомизированных контролируемых исследований поддержали терапевтическое использование пробиотиков при заболеваниях печени [17].

Назначение пробиотиков пациенту с НАЖБП направлено на восстановление нормальной флоры кишечника и тем самым на уменьшение воспаления печени. Ниже мы приведем научные доводы и результаты ряда исследований, которые обосновывают лечение пациентов с НАЖБП пробиотиками. Большинство исследований, опубликованных в прошлом, показали, что такие параметры, как индекс массы тела (ИМТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), индекс инсулинорезистентности (НОМА-ИР), триглицериды (ТГ) и радиологические исследования печени, значительно различаются между экспериментальными группами пациентов (теми, кто получил пробиотики) и группами сравнения. Метаанализ этих параметров во всех исследованиях также продемонстрировал значительную изменчивость (гетерогенность) [34].

Alisi и соавт. [35] использовали восемь различных штаммов бактерий у детей, а Shavakhi и соавт. [36] сравнили использование метформина в сочетании с пробиотиками против метформина (монотерапия) и его влияние на воспаление печени. Они обнаружили, что метформин при использовании в сочетании с пробиотиками был значительно эффективнее, чем только метформин для снижения воспаления печени.

Loguercio и соавт. впервые доказали, что лечение пробиотиками может улучшить некоторые параметры повреждения и функции печени у пациентов с различными типами хронических заболеваний печени, включая 10 мужчин с гистологически подтвержденной НАСГ. Пациентам была дана смесь, содержащая различные виды бактерий (*L. acidophilus*, *B. bifidum*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. salivarius*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *B. lactis*, *B. breve*) в сочетании с фруктоолигосахаридами (FOS), витаминами (В₆, В₂, В₉, В₁₂, D₃, С, К) и минералами (цинк и железо) в течение 2 месяцев с последующим наблюдением в течение 1 месяца. В результате лечения наблюдалось снижение уровней аминотрансфераз, маркеров окислительного стресса (малонового диальдегида и 4-гидроксинафенала) и ФНО-α у пациентов с НАСГ [15]. Через три года та же группа исследователей опубликовала еще одно наблюдение с большим количеством участников (22 пациента с гистологически подтвержденным НАСГ), которые получали пробиотик VSL#3 (смесь, содержащая 450 млрд бактерий различных видов (*Streptococcus thermophilus*, *B. breve*, *B.*

longum, *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei* и *L. bulgaricus*)) в дозе 2 саше два раза в день в течение 3 мес. Результаты подтверждают выводы предыдущего исследования, так как авторы наблюдали улучшение уровня сывороточных маркеров перекисного окисления липидов малонового диальдегида и 4-гидроксиноненала, а также S-нитрозотиола [37].

Последовательные эффекты наблюдались также у пациентов с ожирением с НАЖБП путем введения пробиотиков, таких как *Lactobacillus rhamnosus* штамм GG [38] и смешанных бактерий *Lactobacillus bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus* [39]. В двойном слепом плацебо-контролируемом экспериментальном исследовании 20 детям с ожирением (средний возраст $10,7 \pm 2,1$ года) с гипертрансаминаземией и ультрасонографической (US) яркой печенью назначали 8-недельное пробиотическое лечение. Десять человек ежедневно получали 12 млрд колониеобразующих единиц (КОЕ) *L. rhamnosus* штамм GG, а 10 детей получали плацебо. После пробиотического лечения наблюдалось значительное снижение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и антипептидогликан-полисахаридных антител; однако не было отмечено изменений в ИМТ и структуре висцерального жира [38].

В двойном слепом клиническом исследовании, проведенном у 28 взрослых с подтвержденным биопсией НАСГ, Aller и соавт. оценивали влияние лечения с применением смеси пробиотиков. Пациенты были рандомизированы для приема *L. bulgaricus* и *S. thermophilus* (1 таблетка ежедневно, содержащая 500 млн КОЕ) в течение 3 месяцев или 1 таблетка плацебо (120 мг крахмала). В пробиотической группе уровень сывороточного содержания АЛТ, АСТ

и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) снижались после лечения. В группе плацебо все биохимические параметры печени остались неизменными. Антропометрические параметры и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний остались неизменными в обеих группах [39].

В 2012 г. было опубликовано исследование, в котором были проанализированы результаты гистологии печени до и после синбиотического лечения группы из 66 пациентов с НАСГ. Субъекты были случайным образом и в равной степени разделены на две группы, получавшие *B. longum* с олигофруктозой и модификацией образа жизни против изменения образа жизни без синбиотика. Биопсия печени выполнялась в начале и повторялась после 24 недель лечения. Наблюдалось значительное снижение уровня сывороточного уровня ФНО- α , С-реактивного белка, АСТ, НОМА-IR и эндотоксина в группе *B. longum* с FOS и модификацией образа жизни по сравнению с людьми, которые подверглись только модификации образа жизни. Аналогично было показано значительное уменьшение стеатоза и индекса активности НАСГ [40].

Китайские исследователи продемонстрировали 20 пациентов с гистологически доказанным НАСГ, у которых пробиотическое лечение было эффективным в уменьшении стеатоза печени, измеряемом при магнитно-резонансном исследовании в динамике. Субъекты были рандомизированы для получения пробиотической формулы Lepicol (*L. plantarum*, *L. deslbrueckii*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* и *B. bifidum*) ($n = 10$) или группу сравнения ($n = 10$) в течение 6 мес. Результаты показали снижение внутрипеченочных триглицеридов в пробиотической группе ($p = 0,034$) и никаких изменений в группе сравнения. Кроме того, у большинства пациентов ($n = 6$) пробиотической группы ТГ снижались более чем на 30% по сравнению с исходным уровнем, тогда как такое же снижение наблюдалось только у 2 субъектов группы сравнения ($p = 0,170$). Пробиотическая группа также продемонстрировала более высокое снижение уровня АСТ ($p = 0,008$). Однако существенных изменений в ИМТ, окружности талии и уровня глюкозы и липидной сыворотки не наблюдалось [41].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование было проведено в качестве экспериментального исследования с участием 52 пациентов с НАСГ. Субъекты принимали два раза в день в течение 28 недель либо синбиотик ($n = 26$), либо плацебо-капсулу ($n = 26$) для оценки влияния на показатели фиброза печени (определяемые эластографией), сывороточные уровни ферментов печени и воспалительные маркеры. Обе группы придерживались сбалансированной диеты и рекомендаций по физической активности. В результате исследования синбиотическая группа продемонстрировала улучшение по следующим маркерам: АСТ, АЛТ, ГГТ, высокочувствительный С-реактивный белок, ФНО- α , общий ядерный фактор кВ и показатели фиброза со значительными различиями по сравнению с группой плацебо [42].

Влияние пробиотиков на воспаление

Воспаление может развиваться в результате влияния как внутренних, так и внешних факторов. Агрессивность патогенных бактерий может ослабить барьерную функцию слизистой оболочки и обеспечить проникновение бактериальных компонентов в организм. «Эти компоненты затем попадают в печень, а печень отвечает воспалением» [43]. Пробиотики приносят пользу здоровью хозяину с помощью уменьшения инвазии провоспалительных агентов из кишечника в организм. Бактериальный фагоцитоз и клиренс наиболее присущи макрофагам печени, так называемым клеткам Купфера [44]. Согласно Racanelli и Rehmann, эти клетки Купфера при воздействии ЛПС или других бактериальных производных, таких как липопептиды, неметилованная ДНК и двухцепочечная РНК, опосредуют воспалительный ответ через провоспалительные цитокины, хемокины и реакционноспособные метаболиты кислорода и азота, которые влияют на ткань печени, вызывая ее повреждения [45]. Как объясняет G. L. Su, эти микробные производные вызывают провоспалительные эффекты, опосредованно через определенный класс рецепторов, называемых Toll-подобными рецепторами (TLR). TLR обнаруживают

молекулярные маркеры, полученные из патогенов, и регулируют врожденные иммунные ответы хозяина [45]. TLR экспрессируются во многих типах печеночных клеток, включая клетки Купфера, гепатоциты и звездчатые клетки (HSC). Чрезвычайно мощные эффекты TLR на воспаление и их экспрессию в печени, а также воздействие печеночных лигандов TLR из кишечника свидетельствуют о том, что TLR действуют как промежуточное звено между воспалением, повреждением и фиброзом печени. Микробиота кишечника и TLR представляют собой основную связь между воспалением и регенерацией в печени. Среди многих различных TLR TLR₄ играет важную роль в развитии воспаления и повреждения при алкогольной и неалкогольной болезни печени [45]. TLR₄ ассоциируется с CD₁₄ (мембранный гликозилфосфатидилинозитол-связанный белок, экспрессированный на поверхности клеток миелоидного ряда, особенно макрофагах, компонент рецепторного комплекса CD₁₄/TLR₄/MD₂, распознающего ЛПС) на поверхности клетки, чтобы инициировать индуцированную ЛПС передачу сигнала, в частности, активацию ядерного фактора κB (NFκB — универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла), и последующее продуцирование провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-α и циклооксигеназа-2 [45, 46]. Как объяснил A. S. Baldwin Jr., активация TLR₄ с помощью ЛПС индуцирует мощный внутриклеточный воспалительный каскад с участием митоген-активированных протеинкиназ. Устранение ингибитора субъединицы NFκB-киназы-β (IKK-β) позволяет NFκB транслоцировать в ядро, где он вызывает экспрессию генов, участвующих в определенных воспалительных реакциях, продуцирующих ФНО-α и ИЛ-1β [47]. Пробиотики обладают несколькими противовоспалительными эффектами, которые могут способствовать их клиническим преимуществам при НАЖБП [16]. Основываясь на объяснениях различных исследователей, эти эффекты включают в себя:

- конкуренцию с патогенными бактериями в получении питательных веществ [17];
- модификацию воспалительных путей, вызванных избыточным кишечным бактериальным ростом, путем изменения цитокинового профиля [48];
- улучшение функции кишечного барьера посредством модуляции белковой части клеточного цитоскелета [49, 50];
- повышение целостности кишечного эпителия путем обеспечения необходимыми питательными веществами, особенно среднепечечными жирными кислотами, которые ингибируют апоптоз;
- прямое ингибирование продуцирования провоспалительных медиаторов, таких как ФНО-α [51];
- индукция противовоспалительных реакций в кишечном эпителии клеточно-лейкоцитарных факторов [52];
- стимуляция высвобождения IgA [53].

Роль пробиотиков в коррекции инсулинорезистентности

Инсулинорезистентность играет решающую роль в патогенезе НАЖБП и НАСГ [54]. Кроме того, предлагаемая роль инсулинорезистентности в развитии стеатоза состоит в индукции воспаления и повреждения гепатоцитов. Эндотоксемия кишечной флоры в кишечнике связана с развитием резистентности к инсулину, особенно с помощью системы CD₁₄ дифференцировки ЛПС-TLR₄-моноцитов [55–57], хотя это доказательство в значительной степени было получено на животных моделях, в одном из исследований были зафиксированы повышенные уровни ЛПС в плазме у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с контрольной группой [58]. Деконтаминация или модификация синдрома избыточного бактериального роста, вызывающие снижение продуцирования провоспалительных цитокинов, приводят к снижению концентрации инсулина натощак и снижению резистентности к инсулину [51, 59]. Было показано, что введение пробиотиков снижает уровень глюкозы в крови с помощью независимого от инсулина механизма в модели крыс с диабетом [60].

Пробиотики как вариант антифибротической терапии

Хроническое повреждение печени характеризуется развитием фиброза в печени, поскольку повторное и непрерывное повреждение клеток печени вызывает активацию HSC, которые являются основной матрицей, продуцирующей коллагеновые клетки при фиброзе печени [61]. Повышенное поступление эндотоксинов кишечных бактерий в портальную систему приводит к активации клеток Купфера, которые индуцируют выработку ТФР-β и последующую активацию HSC, приводя к формированию фиброза печени. Кроме того, являясь основными прекурсорами миофибробластов, HSC также являются «преобладающими мишенями, через которые TLR₄-лиганды способствуют фиброгенезу» [43, 62]. HSC могут также играть важную роль в создании воспалительного каскада печени, связанного с эндотоксемией [63, 64]. TLR₄ активирует не только клетки Купфера, но и HSC; в то время как клетки Купфера участвуют в фиброгенезе посредством продуцирования провоспалительных и профиброгенных медиаторов, HSC, как указано, являются основным источником внеклеточной матрицы в фиброзном процессе [65]. Активированные HSC очень чувствительны к ЛПС через TLR₄-зависимый путь [64]. В HSC ЛПС индуцируют продукцию С-С-рецептора хемокина-2 и ИЛ-8, что активирует транскрипционные факторы NFκB и c-Jun (теперь известный как транскрипционный фактор аР1) через TLR₄, что указывает на то, что ЛПС оказывают прямое воздействие на HSC в процессе фиброгенеза [64].

Пробиотики в лечении НАЖБП у людей

Предварительные данные показали, что как VSL#3, так и синбиотик (комбинация пробиотиков/пребиотиков), назначаемый пациентам с НАЖБП в течение двух-трех месяцев, улучшали уровни ферментов печени, ФНО-α и маркеров окислительного стресса [37]. Два рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования показали значительное снижение активности аминотрансфераз в печени на фоне приема пробиотиков у детей [38] и у взрослых [39]. Malaguarnera и соавт. также продемонстрировали, что пероральное введение *B. longum* с фруктоолигосахаридами в сочетании с модификацией образа жизни улучшало профиль сывороточных аспартатаминотрансфераз, холестерина липопротеинов низкой плотности, ФНО-α и эндотоксинов, одновременно уменьшая резистентность к инсулину, уровень стеатоза и индекс активности НАСГ [40]. Эти многообещающие результаты в значительной степени свидетельствуют о большой пользе использования пробиотиков при лечении НАЖБП.

В качестве препарата выбора для комплексной терапии НАЖБП/НАСГ можно рекомендовать Максилак® — синбиотик, который содержит 9 культур кишечных бактерий в концентрации 4,5 млрд КОЕ. Сегодня это самый высокодозный пробиотический продукт в России. Содержащиеся в составе Максилак® лактобактерии подавляют рост патогенной микрофлоры, перерабатывают лактозу до простых сахаров, что полезно для лиц с лактазной ферментной недостаточностью, непереносимостью молока и молочных продуктов. Бифидобактерии, которые также входят в состав Максилак®, поддерживают нормальные процессы пристеночного пищеварения, подавляют рост патогенной микрофлоры, способствуют стимулированию иммунитета и снижению pH пищевой массы. Пребиотик олигофруктоза стимулирует быстрое размножение полезных бактерий и тормозит развитие болезнетворных бактерий внешнего происхождения, уменьшает загрязнение кишечника токсинами и улучшает его работу, стимулирует перистальтику, служит для профилактики запоров, диареи, улучшения функций ЖКТ.

Благодаря применению инновационной технологии производства MURE® (Multi Resistant Encapsulation), бактерии, присутствующие в Максилак®, защищены от кислого содержимого желудочного сока, солей желчи и пищеварительных ферментов. Такая защита позволяет им адаптироваться и прижиться в просвете кишечника, сохранив высокую биологическую активность. Более того, благодаря данной технологии, большая часть пробиотических бактерий попадает в кишечник, а не инактивируется в желудке, что положительно сказывается на восстановлении кишечной микрофлоры, так как концентрация колоний микроорганизмов возрастает на пути от желудка к толстой кишке, достигая там своего максимума. Таким образом лакто- и бифидобактерии попадают к очагу заболевания, где и начинают проявлять свое действие.

Авторы статьи провели микробиологическое исследование содержимого капсул Максилак®. Содержимое капсулы было посеяно на тиогликолевую среду. После культивирования при 37° С в течение 24 часов отмечали бурный рост микроорганизмов, который характеризовался диффузным помутнением и образованием придонного осадка. Из среды был сделан мазок, окрашен по Граму. При микроскопическом изучении мазка по Граму установлено наличие трех морфотипов грамположительных бактерий: крупных, толстых плейоморфных палочек с закругленными концами, расположенных в виде «иероглифов», V-образно и короткими цепочками (предположительно род *Bifidobacterium*), а также тонких слегка изогнутых палочек, расположенных одиночно или короткими цепочками (предположительно род *Lactobacillus*), а также правильной шаровидной формы кокков, расположенных короткими цепочками и скоплениями (предположительно род *Streptococcus*). Посторонних морфотипов бактерий в составе препарата выявлено не было.

При бактериологическом контроле контаминации препарата установлено отсутствие роста на среде Эндо, питательном агаре с 9% хлоридом натрия и на среде Сабуро, т. е. препарат характеризовался отсутствием посторонней микрофлоры (кишечных палочек, грибов, стафилококков). Для определения содержания количества микроорганизмов в каждой капсуле использовали метод разведений. В одной дозе препарата содержится 20×10^{10} КОЕ бактерий, т. е. не меньше заявляемого производителем количества. При этом высокая концентрация бактерий *in vitro* (в 6 раз выше, чем указано в документации), вероятно, обусловлена стимулирующим действием олигофруктозы. Кислотообразующая способность бактерий составила 124,20 Т. В целом адгезивная способность была хорошей, так как индекс адгезии равен 3,61.

Провели определение чувствительности к антибиотикам всего консорциума бактерий, без выделения чистых культур. Установлено, что бактерии были резистентны к следующим антибиотикам: имипенему, цефтазидиму, цефазолину, амоксициллину, офлоксацину. Консорциум бактерий был чувствителен к ципрофлоксацину, левофлоксацину, спарфлоксацину, рокситромицину, меропенему, гентамицину, амикацину.

Таким образом, Максилак® характеризуется следующими микробиологическими признаками: содержание бактерий в 1 дозе препарата составило не менее 20×10^9 КОЕ/г, консорциум включает микроорганизмы рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*. Консорциум бактерий обладал устойчивостью к антибиотикам группы β-лактамов (имипенему, цефтазидиму, цефазолину, амоксициллину) и к офлоксацину, что позволяет назначать Максилак® во время приема соответствующих антибиотиков [66].

Учитывая описанные выше доказательства относительно возможной фундаментальной роли микробных факторов, полученных из кишечника, в развитии и/или прогрессировании НАЖБП, логическое утверждение состоит в том, что модификация микробиоты кишечника может благотворно влиять на это патологическое состояние. Осложнения

заболевания печени потенциально могут быть уменьшены путем изменения микробиоты как количественно, так и качественно. Пробиотики безопасны, недороги и не имеют известных побочных эффектов при длительном применении, а добавление пробиотиков в управление НАЖБП/НАСГ представляется практической терапевтической стратегией. Поскольку различные пробиотические штаммы могут иметь разные эффекты, требуется дальнейшее понимание различных функций различных штаммов, а также их влияние на различные заболевания.

Литература

1. Сайт «Жемчужина мысли». <https://www.inpearls.ru/author/26504>.
2. Björnsson E. The clinical aspects of non-alcoholic fatty liver disease // *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2008; 54: 7–18.
3. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // *N Engl J Med*. 2002; 346: 1221–1231.
4. Brunt E. M., Janney C. G., Di Bisceglie A. M., Neuschwander-Tetri B. A., Bacon B. R. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions // *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 2467–2674.
5. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E., Diehl A. M., Brunt E. M., Cusi K., Charlton M. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: 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.
6. Day C. Pathogenesis of steatohepatitis // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002; 16: 663–678.
7. Farrell G. C., Larter C. Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis // *Hepatology*. 2006; 43: S99–S112.
8. McCullough A. J. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis // *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40 Suppl 1: S17–29.
9. Duvnjak M., Lerotic I., Barsic N., Tomasic V., Virovic Jukic L., Velagic V. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease // *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 4539–4550.
10. Kojima H., Sakurai S., Uemura M., Fukui H., Morimoto H., Tamagawa Y. Mitochondrial abnormality and oxidative stress in nonalcoholic steatohepatitis // *Alcohol Clin Exp Res*. 2007; 31: S61–66.
11. Solga S. F., Diehl A. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen–liver interactions and possible role for probiotics // *J Hepatol*. 2003; 38: 681–687.
12. Dowman J. K., Tomlinson J. W., Newsome P. N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease // *QJM*. 2010; 103: 71–83.
13. Киясов А. П., Гумерова А. А., Титова М. А. Овальные клетки — предполагаемые стволовые клетки печени или гепатобласты? // *Гены & Клетки*. 2006. Т. I, № 2, с. 55–58.
14. Farrell G. Is bacterial ash the flash that ignites NASH? // *Gut*. 2001; 48: 148–149.
15. Loguercio C., de Simone T., Federico A., Terracciano F., Tuccillo C., Di Chicco M. et al. Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? // *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 2144–2146.
16. Solga S. F., Diehl A. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics // *J Hepatol*. 2003; 38: 681–687.
17. Iacono A., Raso G. M., Canani R. B., Calignano A., Meli R. Probiotics as an emerging therapeutic strategy to treat NAFLD: focus on molecular and biochemical mechanisms // *J Nutr Biochem*. 2011; 22: 699–711.
18. Eslamparast T., Eghtesad S., Hekmatdoost A., Poustchi H. Probiotics and nonalcoholic fatty liver disease // *Middle East J Dig Dis*. 2013, Jul; 5 (3): 129–136.
19. Zeuzem S. Gut-liver axis // *Int J Colorectal Dis*. 2000; 15: 59–82.
20. Laflamme N., Rivest S. Toll-like receptor 4: the missing link of the cerebral innate immune response triggered by circulating gram-negative bacterial cell wall components // *FASEB J*. 2001; 15: 155–163.
21. Berg R. D., Garlington A. W. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model // *Infect Immun*. 1979; 23: 403–411.
22. Jacob A., Goldberg P., Bloom N., Degenshein G., Kozinn P. Endotoxin and bacteria in portal blood // *Gastroenterology*. 1977; 72: 1268.
23. Nolan J. P. Endotoxin, reticuloendothelial function, and liver injury // *Hepatology*. 1981; 1: 458–465.
24. Mathison J. C., Ulevitch R. J. The clearance, tissue distribution, and cellular localization of intravenously injected lipopolysaccharide in rabbits // *J Immunol*. 1979; 123: 2133–2143.
25. Ruiter D., van der Meulen J., Brouwer A., Hummel M., Mauw B., van der Ploeg J. et al. Uptake by liver cells of endotoxin following its intravenous injection // *Lab Invest*. 1981; 45: 38–45.
26. Jirillo E., Caccavo D., Magrone T., Piccigallo E., Amati L., Lembo A. et al. Review: The role of the liver in the response to LPS: experimental and clinical findings // *J Endotoxin Res*. 2002; 8: 319–327.
27. Compare D., Coccoli P., Rocco A., Nardone O., de Maria S., Carteni M. et al. Gut-liver axis: The impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012; 22: 471–476.
28. Schrezenmeir J., de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition // *Am J Clin Nutr*. 2001; 73: 361 S–4 S.
29. He M., Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: The role of probiotics and prebiotics. 2017; 7 (1, article no. 54). DOI: 10.1186/s13578-017-0183-1.
30. Vanderhoof J. A., Whitney D. B., Antonson D. L., Hanner T. L., Lupo J. V., Young R. J. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children // *J Pediatr*. 1999; 135: 564–568.
31. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Joint FAO/WHO working

group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002. URL:
<http://www.un.org/youthenvoy/2013/09/fao-food-and-agriculture-organization-of-the-united-nations/>.

32. Cesaro C., Tiso A., Del Prete A., Cariello R., Tuccillo C., Cotticelli G. et al. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases // *Dig Liver Dis*. 2011; 43: 431–438.
33. Frazier T. H., DiBaise J. K., McClain C. J. Gut Microbiota, Intestinal Permeability, Obesity-Induced Inflammation, and Liver Injury // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011; 35: 14 S–20S.
34. Lavekar S., Raje D. V., Manohar T., Lavekar A. A. Role of Probiotics in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-analysis Anurag // *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2017, Jul-Dec; 7 (2): 130–137.
35. Alisi A., Bedogni G., Baviera G., Giorgio V., Porro E., Paris C., Giammaria P., Reali L., Anania F., Nobili V. Randomised clinical trial: the beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment Pharmacol Ther*. 2014, Jun; 39 (11): 1276–1285.
36. Shavakhi A., Minakari M., Firouzian H., Assali R., Hekmatdoost A., Ferns G. Effect of a Probiotic and Metformin on Liver Aminotransferases in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial // *Int J Prev Med*. 2013; 4: 531–537.
37. Loguercio C., Federico A., Tuccillo C., Terracciano F., D'Auria M. V., De Simone C., del Vecchio Blanco C. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases // *J Clin Gastroenterol*. 2005; 39: 540–543.
38. Vajro P., Mandato C., Licenziati M. R., Franzese A., Vitale D. F., Lenta S., Caropreso M., Vallone G., Meli R. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2011; 52: 740–743.
39. Aller R., De Luis D. A., Izaola O., Conde R., Gonzalez Sagrado M., Primo D., de La Fuente B., Gonzalez J. 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; 15: 1090–1095.
40. Malaguarnera M., Vacante M., Antic T., Giordano M., Chisari G., Acquaviva R., Mastrojeni S., Malaguarnera G., Mistretta A., Li Volti G. et al. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis // *Dig Dis Sci*. 2012; 57: 545–553.
41. Wong V. W., Won G. L., Chim A. M., Chu W. C., Yeung D. K., Li K. C., Chan H. L. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study // *Ann Hepatol*. 2013; 12: 256–262.
42. Eslamparast T., Poustchi H., Zamani F., Sharafkhah M., Malekzadeh R., Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study // *Am J Clin Nutr*. 2014; 99: 535–542.
43. Hakansson A., Molin G. Gut microbiota and inflammation // *Nutrients*. 2011; 3: 637–682.
44. Racanelli V., Rehermann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology*. 2006; 43: S54–S62.
45. Su G. L. Lipopolysaccharides in liver injury: molecular mechanisms of Kupffer cell activation // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002; 283: G256–265.
46. Tobias P. S., Soldau K., Gegner J. A., Mintz D., Ulevitch R. J. Lipopolysaccharide binding protein-mediated complexation of lipopolysaccharide with soluble CD14 // *J Biol Chem*. 1995; 270: 10482–10488.
47. Baldwin Jr. A. S. The NF- κ B and I κ B proteins: new discoveries and insights // *Annu Rev Immunol*. 1996; 14: 649–683.
48. Madsen K., Cornish A., Soper P., McKaigney C., Jijon H., Yachimec C. et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function // *Gastroenterology*. 2001; 121: 580–591.
49. Resta-Lenert S., Barrett K. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC) // *Gut*. 2003; 52: 988–997.
50. Ghosh S., van Heel D., Playford R. Probiotics in inflammatory bowel disease: is it all gut flora modulation? // *Gut*. 2004; 53: 620–622.
51. Li Z., Yang S., Lin H., Huang J., Watkins P. A., Moser A. B. et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. 2003; 37: 343–350.
52. Haller D., Bode C., Hammes W., Pfeifer A., Schiffrin E., Blum S. Non-pathogenic bacteria elicit a differential cytokine response by intestinal epithelial cell/leucocyte co-cultures // *Gut*. 2000; 47: 79–87.
53. Grönlund M., Arvilommi H., Kero P., Lehtonen O., Isolauri E. Importance of intestinal colonisation in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0–6 months // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000; 83: F186–192.
54. Pagano G., Pacini G., Musso G., Gambino R., Mecca F., Depetris N. et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association // *Hepatology*. 2002; 35: 367–372.
55. Farrell G. C. Signalling links in the liver: knitting SOCS with fat and inflammation // *J Hepatol*. 2005; 43: 193–196.
56. Brun P., Castagliuolo I., Di Leo V., Buda A., Pinzani M., Palù G. et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007; 292: G518–525.
57. Cani P. D., Amar J., Iglesias M. A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // *Diabetes*. 2007; 56: 1761–1772.
58. Creely S. J., McTernan P. G., Kusminski C. M., Da Silva N., Khanolkar M., Evans M. et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 292: E740–647.
59. Peraldi P., Spiegelman B. TNF- α and insulin resistance: summary and future prospects // *Mol Cell Biochem*. 1998;

182: 169–175.

60. Al-Salami H., Butt G., Fawcett J. P., Tucker I. G., Golocorbin-Kon S., Mikov M. Probiotic treatment reduces blood glucose levels and increases systemic absorption of gliclazide in diabetic rats // *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2008; 33: 101–106.
61. Bataller R., Brenner D. A. Liver fibrosis // *J Clin Invest.* 2005; 115: 209–218.
62. Seki E., de Minicis S., Österreicher C. H., Kluwe J., Osawa Y., Brenner D. A. et al. TLR4 enhances TGF- β signaling and hepatic fibrosis // *Nat Med.* 2007; 13: 1324–1332.
63. Brun P., Castagliuolo I., Pinzani M., Palù G., Martines D. Exposure to bacterial cell wall products triggers an inflammatory phenotype in hepatic stellate cells // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005; 289: G571–578.
64. Paik Y. H., Schwabe R. F., Bataller R., Russo M. P., Jobin C., Brenner D. A. Toll-like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells // *Hepatology.* 2003; 37: 1043–1055.
65. Bataller R., Brenner D. A. Liver fibrosis // *J Clin Invest.* 2005; 115: 209–218.
66. Плотникова Е. Ю., Захарова Ю. В. Место пробиотиков в современной клинической практике // *Consilium Medicum. Педиатрия.* 2018; 1: 30–34.

Е. Ю. Плотникова¹, доктор медицинских наук, профессор

Ю. В. Захарова, кандидат медицинских наук

Т. Ю. Грачева, доктор медицинских наук

ФГБОУ ВО КемГМУ МЗ РФ, Кемерово

¹ Контактная информация: eka-pl@rambler.ru

Кишечный микробиом как терапевтическая мишень в лечении хронической неалкогольной болезни печени/ Е. Ю.

Плотникова, Ю. В. Захарова, Т. Ю. Грачева

Для цитирования: Лечащий врач № 8/2018; Номера страниц в выпуске: 38-45

Теги: желудочно-кишечный тракт, диета, образ жизни, пробиотики
