

# Возможные пути коррекции дисбиоза кишечника и печеночной энцефалопатии у больных хроническими заболеваниями печени

П.В. Селиверстов, Е.А. Чихачева, Л.А. Тетерина, С.И. Ситкин, В.Г. Радченко

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова (кафедра внутренних болезней с курсом терапии и нефрологии ФПК)

*Печеночная энцефалопатия возникает при острой или хронической печеночной недостаточности и оказывает отрицательное влияние на качество жизни пациентов. Важным звеном патогенеза ПЭ при хронических заболеваниях печени является формирование полиорганной патологии, в том числе связанной с дисбиозом кишечника. Ряд исследований показывает положительное влияние пробиотиков на проявление печеночной энцефалопатии.*

**Ключевые слова:** линекс, печеночная энцефалопатия, дисбиоз, печень, пробиотики.

Термин «печеночная энцефалопатия» (ПЭ) представляет собой комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих как следствие острой или хронической печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови. ПЭ встречается примерно у 60–70% пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП). Различают эндогенную и экзогенную формы ПЭ. Первая наблюдается, как правило, при заболеваниях, сопровождающихся фульминантной печеночной недостаточностью, имеет острейшее течение и плохой прогноз. Вторая форма превалирует при хронических заболеваниях печени, сопровождающихся формированием портосистемных анастомозов, по форме течения может быть острой, хронической или ремиттирующей. У большей части больных появление ПЭ возникает под воздействием решающих факторов, к которым относятся [11]:

- желудочно-кишечное кровотечение;
- инфекция;
- прием седативных препаратов и транквилизаторов;
- массивная диуретическая терапия;
- прием алкоголя;
- избыточное употребление животных белков;
- хирургическое наложение портосистемного шунта;
- другое хирургическое вмешательство;
- массивный парацентез.

Согласно современной классификации портосистемной (печеночной) энцефалопатии (Herber и Schomerus (2000) [20]) выделяется две стадии: латентная (субклиническая) и клинически выраженная. Значимое выделение латентной печеночной энцефалопатии (ЛПЭ) объясняется двумя причинами: 1) энцефалопатия может предшествовать развитию клинически выраженной печеночной недостаточности; 2) психомоторные нарушения, возникающие при ЛПЭ, оказывают отрицательное влияние на качество жизни пациента, приводя к снижению работоспособности.

Стадия клинически выраженной ПЭ в свою очередь делится на 4 степени развития:

I – легкая (расстройство и нарушение ритма сна, эйфория, раздражительность, замедленная способность к выполнению интеллектуальных заданий, снижение внимания, нарушение счета (сложения)). Может выявляться астериксис);

II – среднетяжелая (летаргия или апатия, дезориентация, неадекватное поведение, невнятная речь, астериксис, головокружение, атаксия, нарушение счета (вычитания), легкая дезориентация во времени и в пространстве);

III – тяжелая (сопор, значительная дезориентация во времени и в пространстве, амнезия, приступы гнева, дизартрия, агрессия, «хлопающий» тремор, судороги);

IV – кома (отсутствие сознания).

У больных острой (фульминантной) печеночной недостаточностью развивается эндогенная (истинная) печеночная кома. Экзогенная (портосистемная, шунтовая, ложная) кома чаще является терминальной стадией хронических заболеваний печени. Смешанная кома возникает при выраженных некротических процессах в печени на фоне коллатерального кровообращения.

## Патогенез ПЭ

Патогенез ПЭ в настоящее время представляется многофакторным процессом, который протекает параллельно на 2 уровнях – уровне печени и головного мозга и является результатом комплексного воздействия и взаимного усиления нескольких факторов: эндогенных нейротоксинов, среди которых ведущее значение имеет аммиак, аминокислотного дисбаланса и изменения функциональной активности нейротрансмиттеров и их рецепторов. Распространенной патогенетической моделью является «гипотеза азота». Важным звеном патогенеза ПЭ при хронических заболеваниях печени является формирование полиорганной патологии, в том числе и связанной с кишечным дисбиозом [19, 23, 26].

В настоящее время существует три теории развития печеночной энцефалопатии:

- токсическая;
- ложных нейротрансмиттеров;
- нарушения обмена  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК).

В рамках токсической теории основная роль среди нейротоксинов отводится аммиаку. Основным источником образования аммиака в организме главным образом служит азот пищевого белка. Наибольшее количество аммиака образуется в печени в ходе реакций дезаминирования аминокислот. Дополнительными источниками его образования служат уреазоположительная микрофлора желудочно-кишечного тракта (разлагающая мочевины и белок), мышечная ткань (продукция аммиака возрастает при физической нагрузке), тонкая кишка (в результате распада глутамин), почки (абсорбция аммиака возрастает при гипокалиемии, алкалозе).

Развивающаяся гипераммониемия при болезнях печени связана со снижением синтеза мочевины и глутамин, а также с портосистемным шунтированием крови. Нарушение детоксикации аммиака в организме вызывает отек нейроглии и дисфункцию астроцитов. Аммиак в повышенной концентрации проникает через гематоэнцефалический барьер, оказывая нейротоксический эффект: нарушает экспрессию генов, кодирующих ключевые белки астроцитов, снижает активность каналов хлора на мембране нейронов, приводя к развитию энцефалопатии. Еще одним следствием гипераммониемии является нарастание образования глутамин в астроцитах, нако-

пление которого вызывает повышение осмоляльности и отек клеток [1, 3, 6, 7, 11].

Уменьшение концентрации глутамата и аспартата – возбуждающих нейротрансмиттеров – приводит к формированию аминокислотного дисбаланса, характеризующегося повышением концентрации ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина, триптофана) и снижением уровня аминокислот с разветвленной боковой цепью (валина, лейцина, изолейцина). Эти аминокислоты конкурируют между собой за одни и те же транспортные системы, обладающие большим сродством к ароматическим аминокислотам, высокая концентрация последних в крови ведет к их избыточному поступлению в головной мозг [6, 9, 18].

Согласно теории ложных нейротрансмиттеров повышенное поступление в мозг ароматических аминокислот, в частности фенилаланина в высокой концентрации, тормозит тирозин-3-монооксигеназу – фермент, необходимый для синтеза дофамина. Это приводит к образованию так называемых ложных нейротрансмиттеров, таких как  $\beta$ -фенилэтаноламин и октопамин, структурно подобных, но существенно менее активных веществ, чем норадреналин и дофамин, что закономерно нарушает синаптическую передачу, способствуя угнетению нервной системы, истощению функций мозга и развитию энцефалопатии [8, 11, 16].

Теория усиленной ГАМК-эргической передачи основывается на повышении  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) кишечного происхождения, избыточное поступление которой в головной мозг в условиях отека астроглии также приводит к усилению нервно-психических нарушений, характерных для ПЭ [18, 21].

Важную роль в развитии ПЭ играют изменения в микробиоте желудочно-кишечного тракта, участвующей совместно с печенью во взаимодействующих процессах детоксикации. Микрофлора в составе биопленки первой вступает в контакт со всеми субстанциями, поступающими в организм с пищей, водой или воздухом атмосферы. Она трансформирует химические вещества в нетоксические конечные продукты либо в промежуточные соединения, легко разрушаемые в печени и удаляемые из организма [1].

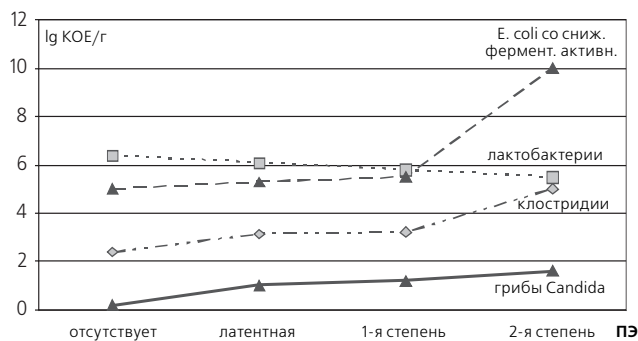
Изменения взаимодействия печени и кишечника приводят к взаимным функциональным и структурным изменениям в них самих и в организме в целом. Так, нарушения процессов синтеза и экскреции компонентов желчи при заболеваниях печени могут привести к нарушению микробиоты кишечника и, в конечном итоге, к развитию дисбиоза [10]. Нарушения кишечной микрофлоры встречаются у 90% больных с заболеваниями органов пищеварения. Сниженная детоксикационная функция микрофлоры при дисбиозе кишечника увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени, что способствует возникновению в ней метаболических и структурных изменений [11]. Цирроз печени часто ассоциируют с функциональными и структурными повреждениями кишечной стенки, что отражается в увеличении ее проницаемости для макромолекул и бактерий, приводя к развитию феномена бактериальной транслокации [28, 29]. Частота высевания патогенной кишечной флоры при циррозе класса С в пять раз превышает таковую при циррозе А. При этом наиболее часто определяются штаммы *Escherichia coli*. Маркером бактериальной транслокации, прогнозирующим частоту развития тяжелых бактериальных инфекций, является повышение уровня сывороточного липополисахарид-связывающего белка. У больных циррозом печени отмечается усиление роста условно патогенной флоры, стафилококка золотистого и грибов рода *Candida* на 2–3 порядка по сравнению с больными хроническим вирусным гепатитом. Первоначальным звеном в механизме бакте-

риальной транслокации у больных циррозом служит синдром избыточного бактериального роста. Имеются микроорганизмы, которые более предрасположены к транслокации, возможно, в виду их лучшей способности к адгезии к кишечному эпителию. Прежде всего, это грамотрицательные бактерии. Отек слизистой кишечника, возникающий в рамках портальной энтеропатии, ведет к ее гипоксии, в дальнейшем – к воспалению, оксидативному стрессу, усилению перекисного окисления липидов в клетках реснитчатого эпителия и дезинтеграции слизистой. Нарушается образование биопленки из муцина и IgA [22, 27]. Важным этапом развития бактериальной транслокации служит снижение механизмов как местной, так и общей иммунной защиты. Бактерии, попав в собственную пластинку кишечной стенки, подвергаются фагоцитозу в местной лимфоидной ткани. Однако при недостаточности местных факторов иммунитета, что наблюдается у иммунокомпрометированных больных хроническими заболеваниями печени, микроорганизмы колонизируют мезентериальные лимфатические узлы либо постушают в системный кровоток через грудной лимфатический проток, вызывая бактериемию и эндотоксинемию. При далеко зашедшем цирротическом процессе с проявлениями печеночной недостаточности уменьшается количество и нарушается функциональная активность клеток Купфера, механизмы фагоцитоза микроорганизмов: хемотаксис, адгезия, дегрануляция, инактивация, уменьшение внутриклеточного содержания бактерицидных ферментов и гликогена. Это ведет к увеличению поступления эндотоксина в системную циркуляцию. Значительное количество эндотоксина попадает в общий кровоток в обход синусоидов по внутри- и внепеченочным портосистемным шунтам. Выраженная эндотоксинемия является ведущим фактором, угнетающим функциональную активность нейтрофилов, служит дополнительным условием повышения проницаемости кишечной стенки. Более того, при диффузных заболеваниях печени снижается продукция факторов системы комплемента, уменьшается их концентрации в крови и в асцитической жидкости. У больных циррозом печени с проявлениями печеночной недостаточности и портальной гипертензии указанные нарушения могут явиться одной из причин развития спонтанного бактериального перитонита, флегмоны толстой кишки, других септических состояний. Также у больных циррозом печени и ПЭ имеет место азотемия и интенсивный рост протеолитической флоры, которая, метаболизируя остатки протеинов (гнилостная флора), образует большие количества газообразного аммиака, конечных продуктов метаболизма белка, меркаптан, короткоцепочечные жирные кислоты, фенолы и др., поступающие в кровеносное русло и способствующие увеличению проявления ПЭ.

При увеличении степени печеночной энцефалопатии наблюдается изменение микробиоценоза толстой кишки: происходит снижение количества лакто- и бифидобактерий, отмечается неуклонный рост числа уреаз-продуцируемых и протеолитических бактерий – клостридий, энтеробактера, бактероидов и т.д. Доказано, что гнилостные и патогенные бактерии производят в кишечнике токсические продукты, в частности *E. coli* и клостридии – аммиак, амины, нитрозоамины, фенолы, крезолы, индолы, вторичные кислоты, агликины; бактероиды и стрептококки – нитрозоамины, вторичные желчные кислоты; протей – аммиак, амины, индол [25].

На рис. 1 показаны изменения микрофлоры толстой кишки при печеночной энцефалопатии [13].

С учетом многочисленных метаболических функций микрофлоры нарушение колонизационной резистентности можно считать одним из звеньев формирования различных заболеваний, в первую очередь, заболеваний печени и печеночной энцефалопатии.



**Рис. 1.** Изменение микрофлоры толстой кишки при печеночной энцефалопатии (ПЭ).

Поэтому на первое место в профилактике и лечении нарушения кишечного микробиоценоза ставится создание благоприятных условий для роста и развития нормальной микрофлоры и неблагоприятных условий для патогенной флоры.

## Лечение ПЭ

Патогенетическая терапия ПЭ включает три основные группы мероприятий [7, 11]:

1. Поиск причин, вызвавших развитие ПЭ, лечение основного заболевания и устранение разрешающих факторов энцефалопатии, в том числе связанных с дисбиозом толстой кишки.

2. Диета с ограничением поступления с пищей животного белка, замены его на растительный, обеспечение достаточной калорийности питания для предотвращения отрицательного баланса азота, снижения степени гипераммониемии.

3. Медикаментозная терапия с использованием нескольких классов лекарственных веществ:

I) Препараты, снижающие концентрацию аммиака в крови:

1) Снижающие поступления аммиака из толстой кишки:

А) невоссасывающиеся антибиотики (неомидин, рифаксимин, паромомидин, ципрофлоксацин);

Б) про- и пребиотики.

2) Связывающие аммиак крови (бензоат, фенилацетат).

3) Стимулирующие обезвреживание аммиака в орнитин-цикле (орнитин-аспартат, аргинин).

II) Препараты, уменьшающие тормозные процессы в ЦНС:

А) антагонист бензодиазепиновых рецепторов – флума-незил;

Б) аминокислоты с разветвленной боковой цепью.

III) Препараты с различным механизмом действия:

А) антиоксиданты (микродигрин, цитофлавин, дипана, и др.);

Б) цинк;

В) препарат  $\alpha$ -липоевой кислоты.

Важное место в нормализации кишечной микрофлоры принадлежит пробиотикам – препаратам, содержащим нормальные кишечные бактерии [2, 5, 15]. Пробиотики оказывают прямой антагонистический эффект в отношении условно патогенных бактерий, повышают колонизационную резистентность слизистых оболочек, способствуют регенерации, росту кишечного эпителия и нормализации функций слизистой оболочки кишечника. Важным механизмом действия пробиотиков является стимуляция иммунного ответа, которая реализуется через так называемый «хонинг-эффект», в результате которого в слизистых оболочках организма, включая желудочно-кишечный тракт, увеличивается количество плазматических клеток, синтезирующих секреторный IgA [4]. Кроме того, пробиотики необходимо рассматривать как компоненты полноценного функционального питания здорового человека, которые оказывают оздоравливающее воздействие [17].

В настоящее время существует несколько поколений пробиотиков [12]:

- монокомпонентные препараты («Бифидумбактерин», «Лактобактерин», «Колибактерин», «Нормофлор», «Ромакол», «Наринэ», «Биобактон», «Энтеробифидин», «Биовестин» и т.п.). Указанные препараты состоят из одного конкретного микроорганизма, являющегося типичным обитателем кишечника;

- препараты конкурентного действия, вытесняющие условно патогенные микробы и в дальнейшем не колонизирующие кишечник. К указанному поколению относятся бактерии рода *Bacillus subtilis* (препараты «Бактисубтил», «Биоспорин» и др.) и дрожжи – *Saccharomyces boulardii* («Энтерол»);

- поликомпонентные препараты, состоящие из нескольких штаммов («Бифацид», «Ацилакт», «Витафлор» и др.) или из нескольких видов бактерий («Линекс», «Бифидин», «Бифитон», «Бификол» и т.п.);

- комбинированные препараты, состоящие из бактерий и специальных ингредиентов, способствующих их росту и/или размножению, и/или метаболической активности («Бифилиз», «Аципол», «Кипацид», «Нутролин В» и др.);

- поликомпонентные комбинированные препараты («Бифиформ»).

Современным перспективным комбинированным препаратом служит пробиотик «Линекс», содержащий в составе бактерии – представители естественной микрофлоры кишечника *Bifidobacterium infantis v. liberorum*, *Lactobacillus acidophilus* и нетоксигенный молочнокислый стрептококк группы D *Streptococcus (Enterococcus) faecium*.

Результаты клинических исследований показали, что препарат «Линекс» отвечает основным требованиям, предъявляемым к пробиотикам, которые должны иметь натуральное происхождение, способны адгезироваться к слизистой оболочке и колонизировать кишку, обладать антагонизмом к патогенным бактериям, иметь клинически подтвержденный эффект и быть безопасными при использовании [2, 14].

Линекс обладает рядом преимуществ, выделяющих его из группы пробиотиков, а именно: препарат содержит полноценный комплекс бактерий – представителей естественной микрофлоры всех отделов кишечника. Одна капсула содержит не менее чем  $1,2 \cdot 10^7$  живых лиофилизированных лактобактерий (*Lactobacillus acidophilus*), бифидобактерий (*Bifidobacterium infantis*) и энтерококков (*Enterococcus faecium*). Так как входящие в состав препарата лактобактерии и энтерококки адгезируются и колонизируют преимущественно тонкую, а бифидобактерии – толстую кишку, линекс может быть использован для восстановления микробного состава во всех отделах кишечника. Входящие в состав линекса бифидобактерии, лактобациллы и молочнокислый энтерококк поддерживают и регулируют физиологическое равновесие кишечной микрофлоры, создают неблагоприятные условия для размножения и жизнедеятельности патогенных микроорганизмов; участвуют в синтезе витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, фолиевой кислоты, витаминов К и Е, аскорбиновой кислоты, обеспечивают потребность организма в витаминах В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и биотине, улучшают всасывание железа, кальция, витамина D, участвуют в метаболизме желчных кислот. Молочнокислые бактерии осуществляют ферментативное расщепление белков, жиров и сложных углеводов. При этом невоссавшиеся в тонкой кишке углеводы и белки подвергаются более глубокому расщеплению анаэробами и всасыванию в толстой кишке. Линекс содержит молочнокислые бактерии, резистентные к действию антибиотиков.

В настоящее время назначение пробиотиков показано при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, в патогенезе которых значима роль нарушения микрофлоры кишечника: дивертикулярная болезнь, хронический панкреа-

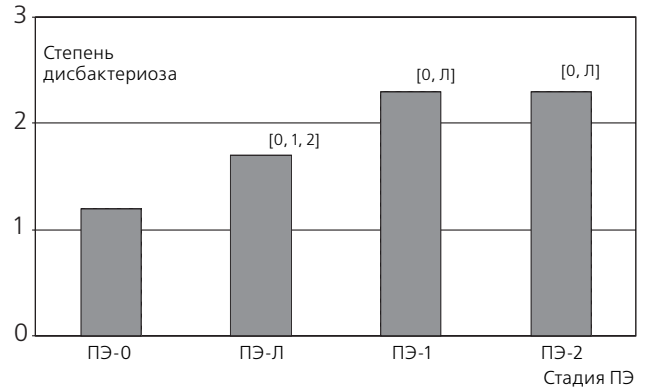
тит, *Helicobacter pylori*-инфекция, алкогольные и неалкогольные стеатогепатиты, цирроз печени, печеночная энцефалопатия любого генеза, синдром раздраженного кишечника, особенно постинфекционный, язвенный колит, болезнь Крона и другие воспалительные заболевания кишечника, антибиотико-ассоциированные диареи, мукозиты, обусловленные химиотерапией и лучевой терапией.

Наш опыт коррекции дисбиотических нарушений у пациентов с ХЗП показал эффективность комбинированной терапии гепатотропными препаратами (урсофальк по 250 мг 3 раза в день) и пробиотиками (линекс по 2 капсулы 3 раза в день). У пациентов с ХЗП и дисбиозом, получавших комбинированную терапию линексом и урсофальком, наблюдались существенные изменения клинических проявлений заболевания: значительно сокращалась длительность болевого абдоминального, диспепсического, астеновегетативного, геморрагического, холестатического синдромов, отмечалась нормализация гематологических (лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, СОЭ) и биохимических показателей (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, содержание общего билирубина и его фракций, холестерина,  $\gamma$ -глобулинов). Впервые выявленное нами пребиотическое действие урсофалька (патент на изобретение № 2400235 от 27.09.2010), по всей видимости, обеспечивало (в комбинации с пробиотиком) дополнительный синбиотический эффект.

В ряде исследований было показано положительное влияние пробиотиков на проявление печеночной энцефалопатии [19, 24]. В исследовании Iwasa с соавт. (2004 г.) оценивалось влияние приема пищевых волокон и пробиотиков на проявление признаков латентной печеночной энцефалопатии у больных с циррозом печени [19]. Были обследованы 97 больных. По результатам обследования больные циррозом печени при латентной печеночной энцефалопатии имели избыточный бактериальный рост (*E. coli*, стафилококки). Лечение симбиотиками (комбинацией пробиотиков и ферментируемых пищевых волокон) в течение 30 дней значительно повысило содержание лактобактерий, не продуцирующих уреазу. Такое изменение микрофлоры было ассоциировано с уменьшением уровня аммиака крови, обратимостью признаков печеночной энцефалопатии у 50% больных, значительным уменьшением эндотоксемии. Это позволи-

Таблица. Состав кишечной микрофлоры толстой кишки у пациентов с хроническими заболеваниями печени и печеночной энцефалопатией

Представители микрофлоры	Нормальные показатели	Показатели микрофлоры	
		До лечения	После лечения (через 1 мес)
Бифидобактерии	$10^8-10^{10}$	$10^6$	$10^8$
Лактобактерии	$10^6-10^7$	$10^5$	$10^8$
Бактероиды	$10^8-10^{10}$	$10^5$	$10^7$
Кишечные палочки с нормальной ферментативной активностью	$10^7-10^8$	$10^5$	$10^7$
Кишечные палочки со сниженной ферментативной активностью	$10^6-10^7$	$10^2$	$10^2$
Энтерококки	$10^5-10^6$	$10^4$	$10^5$
Условно-патогенные микроорганизмы	менее $10^4$	$10^2$	0
Стафилококки	менее $10^4$	$10^2$	0
Грибы рода <i>Candida</i>	менее $10^4$	$10^2$	0
Клостридии	менее $10^5$	$10^2$	$10^2$



0 – ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями группы ПЭ 0 ст.  
 Л – ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями группы ПЭ Л ст.  
 1 – ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями группы ПЭ 1 ст.  
 2 – ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями группы ПЭ 2 ст.

Рис. 2. Зависимость дисбактериоза от стадии проявления печеночной энцефалопатии (ПЭ) у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

ло сделать вывод о возможности терапии и профилактики латентной печеночной энцефалопатии синбиотиками.

В нашем исследовании у пациентов с ХЗП отмечена тесная взаимосвязь между формированием латентной и 1 степени клинически выраженной стадии печеночной энцефалопатии и степенью дисбактериоза толстой кишки (см. гистограмму на рис. 2).

На фоне приема пробиотика «Линекс» в течение 1 месяца у больных ХЗП и латентной или ПЭ 1 степени ( $n = 30$ ) сопровождалось более выраженным снижением проявления печеночной энцефалопатии. Так, исчезновение латентной ПЭ наблюдался в 67% случаев. Достоверно улучшилось необходимое время для выполнения теста связи чисел (ТСЧ) на цифровую последовательность и тест линии (ТЛ) у всех больных, дополнительно получавших пробиотический компонент лечения ( $p < 0,05$ ), по сравнению с группой сравнения, не получавшей данный препарат.

Была отмечена нормализация кишечного микробиоценоза: повышение количества бифидо-, лактобактерий и общего количества эшерихий с нормальной ферментативной активностью, уменьшение количества *E. coli* со сниженной ферментативной активностью, условно патогенных штаммов микроорганизмов, уровня золотистого стафилококка и грибов рода *Candida* (табл.).

Наблюдалась достоверная прямая корреляция ТСЧ и ТЛ и количеством лактобактерий ( $p < 0,05$ ) и обратная корреляционная связь с уровнем лактозонегативной кишечной палочки ( $p < 0,05$ ), грибов рода *Candida* ( $p < 0,05$ ), золотистого стафилококка ( $p < 0,05$ ).

В настоящее время побочные действия препарата не описаны. О случаях передозировки препарата «Линекс» не сообщалось. Нами при лечении больных ХЗП и ПЭ не установлено нежелательного взаимодействия линекса с другими препаратами.

**Заключение**

Развитие ПЭ при ХЗП является наиболее тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением, связанным с действием разрешающих факторов.

Патогенез ПЭ является многофакторным полиорганным процессом, в рамках которого существует тесная многоуровневая взаимосвязь между развитием хронических заболеваний печени, латентной печеночной энцефалопатией и структурными изменениями микрофлоры кишечника, которые во

многим определяют тяжесть заболевания печени и требуют комплексного и поэтапного подхода к диагностике и терапии этих состояний.

Пробиотик «Линекс», нормализуя микрофлору толстой кишки у пациентов с хроническими заболеваниями печени, способствует уменьшению проявления печеночной энцефалопатии вследствие снижения дисбиоза толстой кишки, что приводит к уменьшению образования эндогенного аммиака и других эндотоксинов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Ардатская М.Д.* Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения // Приложение № 14 к Российскому журналу гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии «Материалы XVI сессии Академической школы-семинара имени А.М. Уголева». – 2001. – Т. XI, № 4 – С. 91–102.
2. *Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Мишуrowsкая Т.С. и др.* Возможности препаратов на основе микробных метаболитов для восстановления кишечной микрофлоры // *Consilium medicum*. – 2005. – Вып. № 1. – С. 9–13.
3. *Богомолов П.О., Петраков А.В.* Коррекция печеночной энцефалопатии: патофизиологические основы применения пребиотиков // *Consilium medicum*. – 2006. – Т. 8, № 7. – С. 18–20.
4. *Грачева Н.М., Ющук Н.Д., Чуприлина Р.П. и др.* Дисбиозы кишечника, причины возникновения, диагностика, применение бактериальных биологических препаратов: Пособие для врачей и студентов. – М., 1999. – С. 44.
5. *Григорьев П.Я., Яковенко Э.П.* Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры, клиническое значение и вопросы терапии: Методическое пособие. – М., 2000. – С. 15.
6. *Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Золотаревский В.Б.* Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. – М.: Вести, 2002. – С. 416.
7. *Надинская М.Ю.* Современные подходы к лечению печеночной энцефалопатии // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* – 2001. – № 6. – С. 16–23.
8. *Надинская М.Ю.* Латентная печеночная энцефалопатия: как помочь пациенту // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* – 2001. – № 1. – С. 10–17.
9. *Надинская М.Ю.* Печеночная энцефалопатия // *Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей.* – М.: Вести, 2002. – С. 177.
10. *Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Селиверстов П.В. и др.* Пищевые волокна в клинической практике // *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* – 2010. – № 1. – С. 21–28.
11. *Радченко В.Г., Радченко О.Н.* Печеночная энцефалопатия. – СПб.: СПбГМА, 2001. – С. 34.
12. *Суворов А.Н.* Применение пробиотиков для профилактики и лечения заболеваний различной этиологии: Методические рекомендации. – СПб., 2004. – С. 32.
13. *Тетерина Л., Селиверстов П., Ситкин С. и др.* Пищевое волокно псиллиум при хронических заболеваниях печени и печеночной энцефалопатии // *Врач.* – 2010. – № 9. – С. 29–32.
14. *Шостакович-Корецкая Л.Р., Кривуша Е.Л., Чергинец А.В.* Тактический подход к коррекции дисбиоза кишечника у детей пробиотическими препаратами. Опыт применения препарата «Линекс» // *Украинский медицинский журнал.* – 1999. – № 2. – С. 61–64.
15. *Яковенко Э.П., Агафонова Н.А.* Схемы профилактики и коррекции нарушений баланса кишечной микрофлоры при проведении антибиотикотерапии. Применение пробиотических препаратов // *Consilium medicum*. – 2002. – № 11. – С. 6–7.
16. *Blanc P. et al.* Lactulose-neomycin combination versus placebo in the treatment of acute hepatic encephalopathy. Result of a randomized controlled trial // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 1994. – Vol. 18. – P. 1063–1068.
17. *Bouvier M. et al.* Effects of consumption of a milk fermented by the probiotic *Bifidobacterium animalis* DN 173 010 on colonic transit time in healthy humans // *Bioscience and Microflora.* – 2001. – Vol. 20, No. 2. – P. 43–48.
18. *Butterworth R.E.* Portal-systemic encephalopathy: a disorder of neuron-astrocytic metabolic trafficking // *Dev. Neurosci.*, 1993. – Vol. 13. – P. 313.
19. *Butterworth R.F.* Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia // *Metab. Brain Dis.* – 2002. – Vol. 17, No. 4. – P. 221–227.
20. *Gerber T.* Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. Pathogenesis diagnosis and management // *Drugs.* – 2000. – Vol. 60, No. 6. – P. 1353–1370.
21. *Häussinger D.* Hepatische enzephalopathie // *Schweiz. Rundsch. Med. Praxis.* – 2002. – Bd 91. – S. 957–963.
22. *Iwasa M., Nakao M., Kato Y. et al.* Dietary fiber decreases ammonia levels in patients with cirrhosis // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 41, No. 1. – P. 217–218.
23. *Kircheis G.* Critical Flicker Frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 35. – P. 357–366.
24. *Liu Q., Duan Z.P., Ha D.K. et al.* Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 39. – P. 1441–1449.
25. *Riordan S.M., Williams R.* The intestinal flora and bacterial infection in cirrhosis // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 45, No. 5. – P. 744–757.
26. *Weissenborn K.D., Zakim T.D.* Boyer Clinical features of hepatic encephalopathy // In: *Hepatology – A Textbook of Liver Disease.* – Philadelphia, London, N-Y, St. Louis, Sydney, Toronto: W. B. Saunders. – 2003. – Vol. 1. – P. 431–444.
27. *Wiest R., Garcia-Tsao G.* Bacterial translocation in cirrhosis // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 41, No. 3. – P. 422.
28. *Wigg A.J., Roberts-Thomson J.C., Dymock R.B. et al.* The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor – alpha in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. // *Gut.* – 2001. – Vol. 48. – P. 206–211.
29. *Wu W.C., Zhao W., Li S.* Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, No. 2. – P. 313–317.