Тактика коррекции нарушений микробиоценозов кишечника в комплексной терапии больных циррозом печени

Е.А. ЧИХАЧЕВА, П.В. СЕЛИВЕРСТОВ, С.И. СИТКИН, В.П. ДОБРИЦА, В.Г. РАДЧЕНКО

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Tactics for the correction of enteric microbiocenotic abnormalities in the combination therapy of patients with chronic liver diseases

E.A. CHIKHACHEVA, P.V. SELIVERSTOV, S.I. SITKIN, V.P. DOBRITSA, V.G. RADCHENKO

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность применения симбиотика Линекс в комплексной терапии цирроза печени (ЦП).

Материалы и методы. Обследовали 74 пациента с ЦП, из них 44 дополнительно получали симбиотик Линекс, 30 — стандартную терапию. Всем больным проводили клинический и биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование брюшной полости, бактериологическое исследование кала, состав микробных маркеров в крови методом газовой хроматографии масс-спектрометрии, теста связи чисел, оценку качества жизни (SF-36).

Результаты. У больных, получавших симбиотик, отмечалось достоверное улучшение биохимический показателей (снижение активности трансаминаз, уровня, билирубина), белково-синтетической функции печени — уровень общего белка увеличился с 74,0±0,50 до 78,1±0,80 г/л (p<0,05), альбумина — с 30,6±1,7 до 35,5±1,6 г/л (p<0,05). Достигнуто увеличение количества бифидобактерий с 8,7±0,1 до 9,1±0,1 lg КОЕ/г (p<0,05), лактобацилл 5,0±0,2 до 5,2±0,2 lg КОЕ/г (p<0,05) и общего количества эшерихий 7,6±0,3 до 7,9±0,3 lg КОЕ/г (p<0,05), выявлены тенденция к нормализации микробных маркеров методом масс-спектрометрии, уменьшение проявлений печеночной энцефалопатии: тест связи чисел от 51,0±3,58 до 29,7±4,10 с (p<0,05), улучшение показателей качества жизни.

Заключение. Симбиотик Линекс, нормализуя микробиоценоз кишечника, положительно влияет на течение и прогноз ЦП и является не только симптоматическим, но и патогенетическим средством лечения больных.

Ключевые слова: цирроз печени, дисбиоз, Линекс, симбиотики.

Aim. To evaluate the efficacy of the symbiotic Linex used in the combination therapy of liver cirrhosis (LC).

Subjects and methods. Seventy-four patients with LC, including 44 who received additionally the symbiotic Linex and 30 who had conventional therapy, were examined. All the patients underwent clinical and biochemical blood tests, abdominal ultrasonography, fecal test for bacteria, gas chromatography-mass spectrometry of the blood composition of microbial markers, number connecting test, and quality-of-life assessment (SF-36).

Results. The symbiotic-treated patients showed a significant improvement in biochemical parameters (decreases in transaminase activities, bilirubin levels, hepatic protein-synthetic function — there were elevations in the concentrations of total protein from 74.0±0.50 to 78.1±0.80 g/l (p<0.05) and albumin from 30.6±1.7 to 35.5±1.6 g/l (p<0.05). There were also increases in the count of bifidobacteria from 8.7±0.1 to 9.1±0.1 lg CFU/g (p<0.05), lactobacilli from 5.0±0.2 to 5.2±0.2 lg CFU/g (p<0.05) and in the total count of Escherichia coli from 7.6±0.3 to 7.9±0.3 lg CFU/g (p<0.05); a tendency for normalization of microbial markers was revealed by mass spectrometry; the manifestations of hepatic encephalopathy were alleviated (the number connecting test showed a reduction from 51.0±3.58 to 29.7±4.10 sec (p<0.05)), and the quality of life improved.

Conclusion. By normalizing enteric microbiocenosis, the symbiotic Linex positively affects the course and prognosis of LC and it is both a symptomatic and pathogenetic agent for the treatment of patients.

Key words: liver cirrhosis, dysbiosis, Linex, symbiotics.

АлАТ — аланинаминотрансфераза
АсАТ — аспартатаминотрансфераза
ГГТП — γ-глутамилтранспептидаза
КЖ — качество жизни
НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
ОАС — отечно-асцитический синдром
ПЭ — печеночная энцефалопатия
ТСЧ — тест связи чисел
ХВГВ — хронический вирусный гепатит В
ХВГС — хронический вирусный гепатит С
ЦП — цирроз печени
ЩФ — щелочная фосфатаза

В настоящее время лечение циррозов печени (ЦП) является актуальной проблемой для мировой медицины, поскольку циррозы входят в шестерку основных причин смерти в возрасте 35—60 лет и составляют от 14 до 30 случаев на 100 000 населения [1]. Число случаев смерти от ЦП и его осложнений в мире ежегодно увеличивается, и в настоящее время составляет около 300 тыс. человек. Наиболее частыми причинами (более 80%), определяющими развитие ЦП, являются вирусы В, С, D и хроническая интоксикация алкоголем [2, 3].

Установлено, что у больных ЦП нарушения нормального состава кишечной микрофлоры встречаются более чем в 90% случаев; причем тяжесть клинических проявлений заболевания нередко прямо связывают с выраженностью и степенью количественных и качественных изменений микроэкологии кишечника [4—8]. Современные клинические и экспериментальные исследования подтверждают важную роль нарушений нормального состава кишечной микрофлоры в патогенезе таких опасных для жизни больных осложнений портальной гипертензии, как печеночная энцефалопатия (ПЭ), гепаторенальный синдром, спонтанный бактериальный перитонит [2, 9, 10]. Бактериальные инфекции, особенно с активацией и транслокацией кишечной микрофлоры, являются частыми осложнениями и могут иметь тяжелые клинические последствия для больных ЦП [2, 3, 10]. Кроме того, у больных ЦП с проявлениями печеночной недостаточности и портальной гипертензией указанные нарушения могут служить одной из причин развития спонтанного бактериального перитонита, флегмоны толстой кишки, других септических состояний [10—12]. Очевидна роль избыточной пролиферации бактерий в кишечнике в патогенезе развития ПЭ, что обусловлено интенсивным образованием кишечной микрофлорой, помимо аммиака, других нейротоксических метаболитов, таких как меркаптан, фенолы и пр. [7, 13—17].

Клинические проявления дисбиоза у больных с ЦП характеризуются рядом особенностей. Для больных данной категории характерны проявления интоксикационного (лихорадка, повышение СОЭ), холестатического (кожный зуд, иктеричность склер и кожи) синдромов. Наиболее частыми клиническими признаками являются расстройства стула (неустойчивый стул, диарея, запоры), метеоризм, абдоминальный болевой синдром (монотонная, тянущая, распирающая боль), синдром желудочно-кишечной диспепсии, симптомы полигиповитаминоза и мальдигестии. Боль в правом подреберье усиливается по мере прогрессирования нарушений кишечной микробиоты [7, 15, 17—19]. Нами доказано, что прогрессирование дисбиоза сопровождается нарастанием в крови уровня общего билирубина, его фракций, активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), снижением уровней протромбина, альбуминов [1, 7, 8, 15, 16, 18]. Нарушение микробиоценоза толстой кишки у больных хроническими заболеваниями печени служит пусковым фактором развития ПЭ [16, 18, 19]. Клиническая картина ПЭ у больных ЦП складывается из комбинации расстройств сознания, изменений интеллекта, речи, личности [13, 14]. Поэтому коррекция нарушения микробиоты кишечника является неотъемлемой частью комплексной терапии пациентов с ЦП.

В настоящее время на фармацевтическом рынке существует множество препаратов различных групп для лечения ЦП. Известны способы лечения больных ЦП, заключающиеся в диетологических рекомендациях, этиологической (противовирусная терапия) и патогенетической (гепатопротекторы, глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры) терапии. Симптоматическая терапия ЦП предусматривает снижение портальной гипертензии и профилактику портальных кризов, а также лечение осложнений портальной гипертензии [20].

В то же время не разработаны эффективные схемы коррекции дисбиоза кишечника у больных с ЦП.

У пациентов с хроническими заболеваниями печени выделяют 3 направления коррекции нарушений микробиоценоза кишечника [7, 15, 16, 19]: 1) селективная деконтаминация кишечными антисептиками (макмирор, ципрофлоксацин); 2) заместительная терапия пробиотиками (Линекс, лиолакт, ламинолакт); 3) «стимуляция» роста штаммов эндогенной нормальной кишечной микрофлоры пребиотиками (мукофальк, закофальк, экспортал).

Все перечисленное обусловливает необходимость изучения состава микрофлоры кишечника у пациентов с ЦП, влияния той или иной степени дисбиоза на течение основного заболевания и поиска наиболее эффективных способов и препаратов для коррекции дисбиоза у пациентов данной категории.

Одним из перспективных направлений в терапии дисбиоза кишечника у больных ЦП является использование пробиотика Линекс, содержащего 3 симбионтных микроорганизма: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*. Комплекс микроорганизмов, входящих в состав препарата Линекс, оказывает многонаправленное действие: участвует в синтезе витаминов группы В, С, К. Витамин К способствует синтезу протромбина и проконвертина, что улучшает белково-синтетическую функцию печени; витамины группы В, С обладают антиоксидантной активностью; *Enterococcus faecium* свойствен детоксикационный эффект. Продуктами метаболизма бифидобактерий и лактобацилл являются янтарная, молочная, уксусная, муравьиная кислоты. В свою очередь янтарная кислота способствует повышению антитоксической функции печени, ускоряет выведение ксенобиотиков. *Lactobacillus acidophilus* оказывают анальгезирующий эффект при абдоминальной боли, способствует повышению иммунорезистентности. Таким образом, симбиотик Линекс является не симптоматическим, а патогенетически обоснованным компонентом терапии [16, 18, 19].

Материалы и методы

На базе кафедры внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова обследованы 74 пациента с ЦП различной этиологии, с проявлениями нарушений микробиоценоза кишечника. Средний возраст пациентов составил 52±1,29 года, из них 41 (55,4%) мужчина и 33 (44,6%) женщины.

Линекс получали 44 пациента с ЦП, которые и составили основную группу (ОГ). Группа сравнения (ГС) включала 30 пациентов с ЦП.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, этиологической структуре, тяжести и степени активности патологического процесса.

Сведения об авторах:

Селиверстов Павел Васильевич — к.м.н., доц. каф. внутренних болезней и нефрологии

Ситкин Станислав Игоревич — к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней

Добрица Валерий Павлович — д.м.н., проф., каф. внутренних болезней и нефрологии

Радченко Валерий Григорьевич — д.м.н., проф., зав. каф. внутренних болезней и нефрологии

Контактная информация:

Чихачева Елена Анатольевна — асп. каф. внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47; тел.:(812)-543-05-86, e-mail: elena_ch-83@mail.ru

Все пациенты прошли следующие клинические исследования: подробный стандартизованный расспрос перед началом лечения и после него (оценивали жалобы, особенности анамнеза заболевания и жизни, данные объективного осмотра); клинический анализ крови с определением эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов; общий анализ мочи; анализ кала; биохимические показатели крови (общий белок, альбумин, АлАТ, АсАТ, ЩФ, билирубин, ГГТП, протромбин); ультразвуковое исследование органов брюшной полости; бактериологическое исследование качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки (перед началом лечения и после него); исследование состава микробных маркеров в крови методом газовой хроматографии масс-спектрометрии для определения дисбиоза; исключение органической патологии кишечника (эндоскопическое либо рентгенографическое исследование); оценка ПЭ с помощью теста связи чисел (ТСЧ); оценка качества жизни (КЖ) с помощью опросника SF-36.

С целью коррекции метаболических нарушений пациентам обеих групп назначали курс инфузионной терапии в течение 2 нед, диуретики, гемостатики, витамины. Внутрь назначали гепатопротектор по стандартной схеме в течение 4 нед. Программа лечения пациентов ОГ включала, помимо стандартной терапии, дополнительное назначение пробиотика Линекс по 2 капсулы 3 раза в день в течение 1 мес, а пациенты ГС получали только стандартную терапию.

Контролем служили 30 практически здоровых добровольцев (18 мужчин и 12 женщин) молодого возраста (25,6±1,8 года).

Распределение больных по нозологии: пациентов с ЦП в исходе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) — 8 (11%), ЦП на фоне аутоиммунного гепатита — 11 (15%), ЦП в исходе хронического вирусного гепатита В (ХВГВ) — 9 (12%), ЦП в исходе хронического вирусного гепатита С (ХВГС) — 8 (11%), алкогольный ЦП — 38 (51%).

Результаты и обсуждение

У всех обследуемых до лечения преобладали проявления астеновегетативного синдрома (слабость, утомляемость, сонливость), боли ноющего характера в правом подреберье. У больных ЦП вирусной этиологии в клинической картине преобладал интоксикационный синдром, у 100% пациентов ЦП на фоне НАЖБП выявляли синдром желудочной и кишечной диспепсии (снижение аппетита, тяжесть в эпигастрии, метеоризм). Синдром холестаза (желтушность кожных покровов и склер, кожный зуд, потемнение мочи, посветление кала) выявлен у 8 (72,2%) пациентов с ЦП в исходе аутоиммунного гепатита, в то время как у 36 (94,7%) больных алкогольным ЦП преобладали явления геморрагического синдрома (повышенная кровоточивость, легкое образование синячков) и проявления ПЭ. По мере прогрессирования дисбиоза частота указанных синдромов значительно возрастала. У 94,6% пациентов как ОГ, так и ГС выявлен отечно-асцитический синдром (ОАС).

До лечения у всех больных в клинической картине заболевания отмечалось нарушение стула, частота поноса не превышала 3—6 раз в сутки. У 29 (39%) больных стул был необильный, кашицеобразной консистенции с примесью слизи, сочетался с метеоризмом, вздутием, урчанием и болями в животе. Остальные пациенты (61%) отмечали склонность к запорам.

С целью выявления нарушений микрофлоры кишечника и более полной картины дисбиотических изменений мы использовали бактериологический метод (посева кала) и метод газовой хроматографии масс-спектрометрии микробных маркеров крови [11].

При бактериологическом исследовании кала всех пациентов с ЦП дисбиоз толстой кишки был установлен в 100% случаев (15% — I степени, 40% — II степени, 25% — III степени, 20% — IV степени).

У больных с хроническим вирусным поражением печени дисбиоз толстой кишки II степени регистрировался в 87,5% случаев при ХВГС. При ХВГВ преобладали III (33,3%) и IV (44,4%) степени дисбиоза, с высокой частотой дефицита нормальной микрофлоры, ассоциации с дрожжеподобными грибами. У пациентов с ЦП в исходе НАЖБП и аутоиммунного гепатита выявлялся дисбиоз I степени в 87,5 и 81,8% соответственно, с алкогольным ЦП в 83,1% встречался дисбиоз III и IV степени **(рис. 1)**.

При посеве кала отмечалось уменьшение содержания анаэробных микроорганизмов (бифидобактерий, лактобацилл, бактероидов, пептострептококков, эубактерий), относящихся к симбионтным микроорганизмам на II—III порядка ниже по сравнению с существующими нормативами. На этом фоне наблюдалось повышенное содержание условно-патогенных аэробных микроорганизмов (лактозоотрицательных эшерихий, клебсиелл и энтеробактерий, стафилококков, аэробных бацилл и дрожжеподобных грибов) в среднем до уровня 4—5 КОЕ/г. Количество нормальной кишечной палочки находилось в границах допустимых значений, а содержание энтерококков оказалось несколько сниженным.

При исследовании крови с помощью метода газовой хроматографии масс-спектрометрии для определения нарушения микробиоты тонкой кишки у всех пациентов выявлен дефицит микробных маркеров лактобацилл; причем у больных алкогольным ЦП отмечалось снижение содержания лактобацилл вплоть до нуля и появление избытка маркеров *Prevotella* и *Candida*. У пациентов с ЦП в исходе ХВГВ выявлялось нормальное содержание *Clostridium ramosum*, у остальных — повышение маркеров этого микроорганизма в 3—4 раза. В крови больных с вирусным ЦП на фоне ХВГС определялось нормальное содержание маркеров бифидобактерий, у всех остальных больных выявлен дефицит бифидофлоры до 1800 кл/г$\cdot 10^5$. У всех больных отмечалось снижение микробных маркеров *Propionibacterium* spp., в то время как у пациентов с ЦП в исходе аутоиммунного гепатита нагрузка пропионобактериями увеличена в 1,5 раза. У пациентов с ЦП на фоне НАЖБП также выявлен дефицит лакто- и бифидобактерий, *Eubacterium moniliforme*, *Propionibacterium* spp., *Actinomyces viscosus*, повышение маркеров *Clostridium ramosum*, *Nocardia*.

Положительный эффект препарата Линекс наблюдался уже в течение 1-й недели лечения. У больных с ЦП,

Рис. 1. **Распределение пациентов с ЦП в зависимости от стадии дисбиоза толстой кишки.**

дополнительно получавших пробиотик, проявления болевого абдоминального, диспепсического синдромов выявлялось достоверно реже ($p<0,05$), чем у пациентов ГС. К 6-му дню от начала терапии у 17 (38,6%) больных ОГ отмечалось уменьшение выраженности ОАС по данным УЗИ брюшной полости, а через 1 мес асцит отсутствовал у всех пациентов. В то же время в ГС уменьшение асцита отмечалось только к концу 2-й недели, по окончанию терапии асцит определялся у 4 (13,2%) больных ГС.

Так, с 4-го дня уменьшилась частота стула и через неделю у $^1/_3$ пациентов не превышала 1—2 раз в сутки, при этом он становился оформленным. У оставшихся 28 больных ЦП ОГ стул нормализовался на 2-й неделе приема препарата.

У больных, получавших Линекс, восстанавливалась микрофлора толстой кишки. Так, снижение степени дисбиоза наблюдалось у 39 (88,6%) человек. У всех пациентов ОГ отмечалось увеличение количества бифидобактерий с 8,7±0,1 до 9,1±0,1 lg КОЕ/г ($p<0,05$), лактобацилл с 5,0±0,2 до 5,2±0,2 lg КОЕ/г ($p<0,05$) и общего количества эшерихий с 7,6±0,3 до 7,9±0,3 lg КОЕ/г ($p<0,05$) **(рис. 2)**.

Отмечалась также тенденция к уменьшению количества условно-патогенных штаммов (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*) ($p<0,05$) и патогенного штамма золотистого стафилококка.

В то же время общепринятая терапия без использования препарата Линекс не обеспечила существенной динамики в нормализации микробиоты. В ряде случаев констатировано прогрессирование имевшихся дисбиотических изменений. Отмечена тенденция к возрастанию количества *Staphylococcus aureus* с 1,12±0,60 до 1,56±0,51 lg КОЕ/г ($p>0,05$). Представительство главной микрофлоры кишечника (бифидо- и лактобацилл), напротив, снижалось с 6,81±0,42 до 6,79±0,32 и с 6,28±0,98 до 6,22±1,20 lg КОЕ/г соответственно ($p>0,05$).

В результате применения препарата Линекс у больных ЦП изменялось количество ряда микроорганизмов с тенденцией к нормализации по данным масс-спектрометрии, но по общей сумме концентрация ее увеличивалась мало, не достигая нормы. При этом сохранялся дефицит эубактерий и лактобацилл, но уменьшалось содержание различных видов клостридий и других условно-патогенных микроорганизмов **(рис. 3)**.

Использование препарата Линекс у больных с ЦП сопровождалось выраженным снижением клинико-биохимической активности.

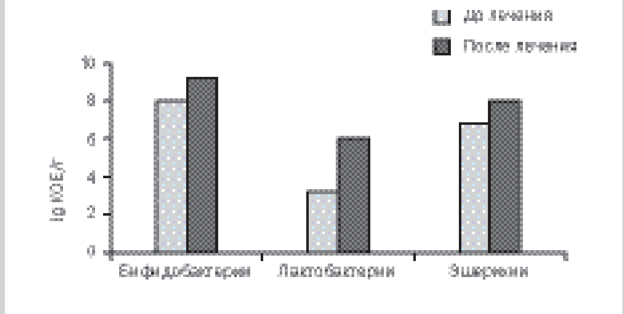

Рис. 2. **Изменение микрофлоры толстой кишки у больных ЦП.**

На фоне терапии препаратом Линекс, способствующей нормализации микробиоты толстой кишки, у пациентов ОГ по сравнению с пациентами ГС определялось снижение СОЭ ($p<0,05$), что свидетельствовало об уменьшении выраженности воспалительных изменений крови. В ГС отмечалась тенденция к снижению лейкоцитоза с (11,9±1,27) до (9,64±1,18)·10^9/л ($p>0,05$), в то время как у пациентов ОГ — достоверное снижение уровня лейкоцитов с (12,6± 0,83) до (6,54±1,12)·10^9/л ($p<0,05$).

Отмечено также более выраженное снижение активности печеночных ферментов в группе больных, получавших Линекс, по сравнению с ГС через 4 нед **(см. таблицу)**.

На фоне приема препарата Линекс в течение 4 нед у 36 (82%) пациентов с ЦП отмечалось достоверное ($p<0,05$) снижение активности АсАТ, АлАТ, ГГТП и билирубина. При этом более выраженная динамика снижения показателей цитолиза отмечалась у больных с ЦП в исходе хронического вирусного и алкогольного гепатита по сравнению с группой ЦП на фоне аутоиммунного гепатита и НАЖБП. Изменения активности ГГТП отмечено у пациентов с токсическим поражением печени. Выраженных изменений активности ЩФ при приеме препарата Линекс не наблюдалось. В группе сравнения достоверно уменьшились показатели цитолиза преимущественно за счет АлАТ с 92,6±4,10 до 53,2±5,30 ед/л ($p<0,05$) и синдрома холестаза: ГГТП с 73,7±9,80 до 32,0±7,30 ед/л и общего билирубина с 26,4±2,10 до 17,3±1,40 мкмоль/л ($p<0,05$). По остальным показателям достоверных отличий не получено.

Выявлено влияние препарата Линекс на коррекцию белково-синтетической функции печени. Уровень альбумина в сыворотке крови увеличился с 30,6±1,7 до 35,5±1,6 г/л ($p<0,05$), причем более выражено это отмечалось в группе пациентов с алкогольным поражением печени (уровень

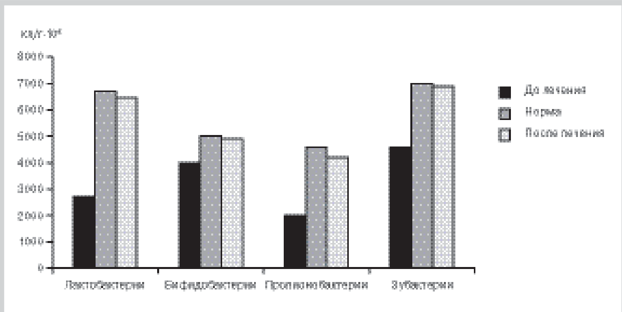

Рис. 3. **Динамика микробных маркеров методом масс-спектрометрии на фоне лечения препаратом Линекс.**

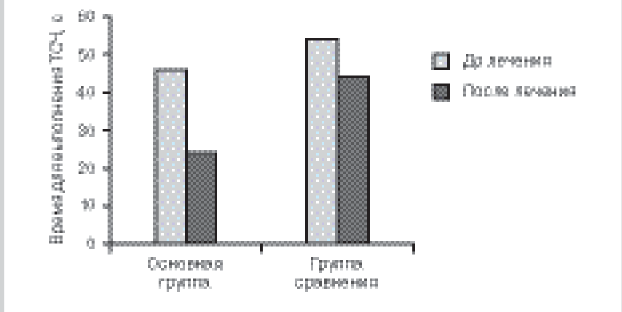

Рис. 4. **Динамика теста связи чисел у пациентов с ЦП.**

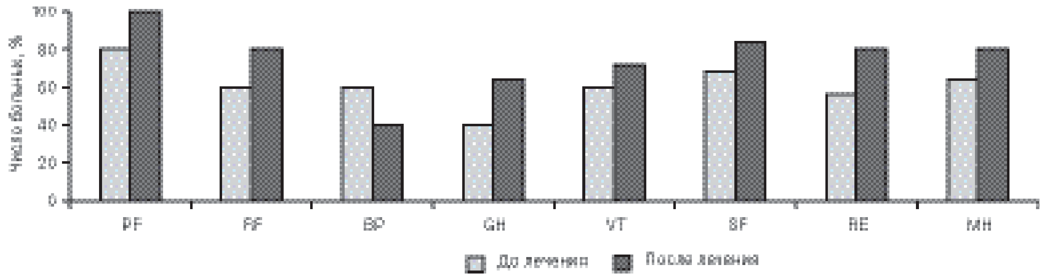

***Рис. 5.* Динамика показателей КЖ (SF-36) у больных ЦП на фоне лечения препаратом Линекс.**

Показатели КЖ: PF — физическое функционирование, RF — ролевое физическое функционирование, BP — боль, GH — общее здоровье, VT — жизнеспособность, SF — социальное функционирование, RE — ролевое эмоциональное функционирование, MH — психическое здоровье.

Динамика биохимических показателей крови пациентов с ЦП на фоне терапии

Показатель	Группа контроля (здоровые; n=30)	Основная группа (n=44)		Группа сравнения (n=30)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общий белок, г/л	81±0,61	74,0±0,50	78,1±0,80**	71,0±0,50	72,1±0,60
АлАТ, ед/л	31,2±7,30	92,6±4,10	53,2±5,30*,**	91,9±6,70	62,3±4,50*,***
АсАТ, ед/л	23,9±6,70	95,7±5,60	61,3±4,40*,**	83,7±6,10	72,1±5,70*
Билирубин общий, мкмоль/л	15,8±3,70	26,4±2,10	17,3±1,40**	27,1±2,10	22,0±3,70
ГГТП, Ед/л	43,8±9,60	73,7±9,80	32,0±7,30**	74,8±9,10	57,0±9,60
ЩФ, Ед/л	135,6±15,60	169,7±14,40	154,3±16,20	168,1±10,30	137,4±11,10***
Протромбин, %	92,2±6,40	73,5±4,70	97,0±3,40**	72,8±5,30	96,4±4,20***

Примечание. Различия достоверны (p<0,05): * — по сравнению с результатами группы контроля; ** — между показателями до и после лечения основной группы; *** — между показателями до и после лечения группы сравнения.

альбуминов увеличился с 29,0±2,9 до 36,4±3,0 г/л (p<0,05), достоверно увеличился уровень общего белка с 74,0±0,50 до 78,1±0,80 г/л (p<0,05) в ОГ. Отмечено достоверное увеличение (p<0,05) уровня протромбина как в ГС, так и ГС.

На фоне приема препарата Линекс у больных с хроническими заболеваниями печени имелось более выраженное снижение проявлений ПЭ. Так, время, необходимое для выполнения ТСЧ на цифровую последовательность, у всех больных ОГ уменьшилось с 51,0±3,58 до 29,7±4,10 с (p<0,05), тогда как в ГС — с 57,2±4,15 до 47,6±6,31 с (p>0,05) **(рис. 4)**.

При оценке КЖ с помощью опросника SF-36 до лечения у всех (100%) пациентов отмечалось снижение показателей, характеризующих физический и психологический компоненты здоровья. После лечения выявлялось достоверное (p<0,05) улучшение показателей, характеризующих физический компонент здоровья: повышение уровня физического функционирования, снижение интенсивности болевого синдрома, за счет изменения которых отмечено повышение уровня ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, и соответственно повышение уровня общего состояния здоровья **(рис. 5)**.

Таким образом, после лечения пациентов с ЦП с использованием пробиотика Линекс отмечалась положительная клиническая динамика: уменьшились интенсивность и частота болей, интенсивность вздутия живота, нормализовался стул. Применение пробиотика Линекс снижало выраженность диспепсических явлений, улучшало кишечное пищеварение, эффективно оптимизировало состав кишечного микробиоценоза. На фоне применения препарата Линекс отмечалось улучшение функции печени за счет нормализации синдромов цитолиза и холестаза, улучшения белково-синтетической функции печени, уменьшения проявлений ПЭ и асцита, улучшения показателей КЖ.

Заключение

У пациентов с ЦП нарушения микробиоценоза кишечника выявляется в 100% случаев по данным бактериологического анализа кала и масс-спектрометрии микробных маркеров. Симбиотик Линекс нормализует микрофлору кишечника, что положительно прямо и опосредованно влияет на динамику течения ЦП и является не только симптоматическим, но и патогенетическим средством лечения больных с нарушением микрофлоры кишечника с преобладанием в клинической картине интоксикационного, холестатического синдромов, ОАС, ПЭ и диспепсических проявлений. На фоне приема препарата Линекс у пациентов с ЦП улучшаются биохимические показатели крови: снижаются уровень лейкоцитов, СОЭ, активность АлАТ, АсАТ, ЩФ, содержание билирубина, что положительно влияет на течение и прогноз основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Садовникова И.И.* Циррозы печени: вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения. Рос мед журн 2003; 5 (2): 16—18.
2. *Cirera I., Bauer T.M., Navasa M. et al.* Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. Hepatology 2001; 34: 32—37.
3. *Fernandez J., Navasa M., Gomez J. et al.* Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. Hepatology 2002; 35: 140—148.
4. *Григорьев П.Я., Яковенко Э.П.* Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры, клиническое значение и вопросы терапии: методическое пособие. М 2000; 16.
5. *Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И.* Применение препарата Антраль в лечении неалкогольного стеатогепатита: настоящее и будущее. Здоров'я України 2009; 1—2: 68—69.
6. *Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А.* Метаболический синдром и органы пищеварения. М: Анахарсис 2009.
7. *Радченко В.Г., Ситкин С.И., Селиверстов П.В. и др.* Принципы диагностики и лечения дисбиоза кишечника у больных хроническими заболеваниями печени. СПб 2010; 36.
8. *Wiest R., Garcia-Tsao G.* Bacterial translocation in cirrhosis. Hepatology 2005; 41 (3): 422—433.
9. *Винницкая Е.В.* Асцит-перитонит. Мед. вестн 2007; 3: 9—10.
10. *Cacoub P., Poynard T., Ghillani P. et al.* Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. Arthr Rheum 1999; 42: 2204—2212.
11. *Корвякова Е.Р.* Дисбиоз кишечника после бактериальных инфекций и способы его коррекции: Автореф. дис. ... д-ра мед наук. СПб 2000; 44.
12. *Петухов В.А., Стернина Л.А., Травкин А.Е.* Нарушения функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева: современный взгляд на проблему. Consilium medicum 2004; 6 (6): 406—409.
13. *Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буеверов А.О.* Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции. Бол органов пищеварения 2001; 3: 25—27.
14. *Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Селиверстов П.В. и др.* Пищевые волокна в клинической практике. Клин перспект гастроэнтерол, гепатол 2010; 1: 20—27.
15. *Радченко В.Г., Суворов А.Н., Ситкин С.И. и др.* Возможности применения симбиотиков у пациентов с хроническими заболеваниями печени. СПб 2010; 30.
16. *Радченко В.Г., Добрица В.П., Селиверстов П.В. и др.* Актуальные вопросы коррекции микробиоценоза кишечника, учебно-методическое пособие. М: 4ТЕ АРТ 2012; 20.
17. *Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Белоусова Л.Н. и др.* Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению. Экспер и клин гастроэнтерол 2008; 2: 92—96.
18. *Селиверстов П.В.* Дисбиоз кишечника и пути коррекции у больных хроническими заболеваниями печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб 2011; 23.
19. *Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Тетерина Л.А. и др.* Коррекция нарушений микробиоценоза кишечника на фоне хронических заболеваний печени. Врач 2011; 3: 18—24.
20. *Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н., Ситкин С.И.* Заболевания печени и желчевыводящих путей. СПб: СпецЛит 2011; 526.

Поступила 05.02.2014