

Неалкогольная жировая болезнь печени и хронический запор: случайная или очевидная ассоциация в практике гастроэнтеролога?

Е. А. Маевская, Ю. А. Кучерявый, И. В. Маев

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова»
Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Маевская Евгения Андреевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова. Контактная информация: evgenia.maevskaja@yandex.ru

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова

Маев Игорь Вениаминович — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, проректор по учебной работе МГМСУ им. А. И. Евдокимова, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова.

Цель обзора. Оценить взаимосвязь ожирения и *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП) и синдрома хронического запора по результатам анализа эпидемиологических и экспериментальных исследований.

Основные положения. Связь метаболически ассоциированных и функциональных заболеваний, таких как НАЖБП (особенно *неалкогольной стеатогепатит* — НАСГ) и хронический запор, нельзя назвать абсолютной, однако между данными нозологическими формами болезней существует эпидемиологическая и патогенетическая общность. Ожирение, особенности рациона питания, включая дефицит *пищевых волокон* (ПВ), и дисбиоз кишечника оказывают существенное влияние на развитие и НАСГ, и хронического запора. При сочетанной патологии оправданным является применение комбинированных или политаргетных лекарственных средств, среди которых наиболее эффективными и перспективными у лиц с ассоциацией НАСГ и синдрома запора являются препараты на основе ПВ (псиллиум). Это объясняется способностью псиллиума положительно влиять на течение сочетанной патологии за счет снижения аппетита, уменьшения суточного калоража рациона, энтеросорбции, профилактики *синдрома избыточного бактериального роста* (СИБР) и эндотоксемии, пребиотических и нормализующих стул эффектов.

Заключение. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о частой ассоциации ожирения и ассоциированной с ним НАЖБП с синдромом хронического запора. Ряд проведенных экспериментальных исследований подтверждает эпидемиологические данные. Необходимо проведение крупных проспективных исследований по изучению такой взаимосвязи и перспектив применения политаргетных препаратов, к которым можно отнести псиллиум.

Ключевые слова: ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, хронический запор, дефицит пищевых волокон, псиллиум.

Non-alcoholic fatty liver disease and chronic constipation: casual or obvious association in practice of the gastroenterologist?

Ye. A. Mayevskaya, Yu. A. Kucheryavy, I. V. Mayev

The aim of review. To estimate interrelation of obesity, *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) and chronic constipation syndrome by epidemiologic and experimental data analysis.

Summary. Link of metabolic and functional diseases, such as NAFLD (especially non-alcoholic steatohepatitis — NASH) and chronic constipation, is not considered to be absolute, though these disease

possess common epidemiologic and pathogenic features. Obesity, dietary features, including deficiency of *food fibers* (FF), and intestinal exert essential effect on development both NASH, and chronic constipation. Combined disorders require application of combined or multitargeted pharmaceuticals, of which among FF-based medications (psyllium) is the most effective and promising in patients with association of NASH and constipation syndrome. This is due to ability of psyllium to reduce appetite, 24-hour caloric ration value as well as enterosorption, prevention of *bacterial overgrowth syndrome* (BOS) and endotoxemia, prebiotic effect and stool normalization.

Conclusion. Epidemiologic studies prove frequent association of obesity and NAFLD with chronic constipation syndrome. Series of experimental researches confirm epidemiologic data. Large prospective studies on such interrelation, and prospects of application multitargeted agents including psyllium is required.

Key words: obesity, non-alcoholic fatty liver disease, chronic constipation, deficiency of food fibres, psyllium.

Введение

По мере развития научной и исследовательской медицинской базы стала очевидной тенденция к росту заболеваемости сочетанной патологией. Существенный вклад в развитие и прогрессирование такой патологии обеспечивают разнообразные этиологические факторы и механизмы, причем выделить наиболее значимые из них достаточно сложно. Все больше появляется свидетельств взаимосвязи между метаболически ассоциированными и функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, хотя в ряде случаев ее и нельзя назвать явной.

В полной мере это можно отнести к ассоциации ожирения, часто определяющего развитие *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБ), в ряде случаев прогрессирующей в *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ), и синдрома хронического (функционального) запора. Только на первый взгляд эта взаимосвязь выглядит случайной. Результаты эпидемиологических и экспериментальных исследований говорят в пользу ассоциативной мультифакторности таких, казалось бы не связанных между собой, заболеваний. Именно им и посвящена данная статья, включая обсуждение вопроса оптимальной фармакотерапии, позволяющей достигать не только улучшения самочувствия пациентов, но и значимо влиять на механизмы развития коморбидной патологии.

Эпидемиология

Ожирение, НАЖБ и НАСГ.

Метаболические нарушения, в том числе и ожирение, с каждым годом занимают все большее место в структуре заболеваемости. Ожирение становится поистине глобальной проблемой [1]. Можно сказать, что ожирение приобретает характер пандемии. По данным разных источников, до 60% населения экономически развитых стран подвержены этому заболеванию [2], причем отмечается тенденция к росту заболеваемости как среди взрослых, так и среди детей. Так, по данным, опубликованным в США, около 35% взрослых и 17% детей и подростков страдают ожирением [3].

Распространенность НАСГ, как одной из форм проявлений метаболических нарушений на уровне печени, среди населения развитых стран достигает 3% [4, 5]. При избыточной массе тела распространенность этой формы гепатита увеличивается до 30% [4, 6], что объясняет наличие прямой корреляционной зависимости между избыточной массой тела и риском развития НАСГ [4].

Таким образом, ожирение и часто сопутствующее ему поражение печени (НАЖБ, реже НАСГ) являются чрезвычайно распространенными среди населения экономически развитых стран.

Хронический (функциональный) запор. Под хроническим запором, согласно современным пред-

ставлениям, поднимается стойкое или интермиттирующее нарушение функции опорожнения кишечника, сопровождающейся рядом субъективных симптомов [7], удовлетворяющее римским критериям последнего пересмотра [8]. Причиной хронического (функционального) запора принято считать нарушение моторной функции толстой кишки с прогрессирующим сокращением высокоамплитудных пропульсивных сокращений при отсутствии любых морфологических изменений толстой кишки с развитием замедленного транзита [9].

Среди функциональных заболеваний органов пищеварения хронический запор занимает особое место, поскольку его распространенность среди населения чрезвычайно высока (до 27%) [10,11], что сопоставимо с распространенностью ишемической болезни сердца, сахарного диабета и бронхиальной астмы [12].

Ожирение и функциональные заболевания органов пищеварения. Значительное место в структуре заболеваемости современного человека занимают и функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, к которым также относится и хронический (функциональный) запор. Данные эпидемиологических исследований наглядно демонстрируют связь ожирения с хроническими заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта, в том числе и функционального характера, например с синдромом раздраженного кишечника

ка, функциональной диспепсией и функциональной абдоминальной болью [13–17]. Среди детей с ожирением в 47% случаев регистрируется, по крайней мере, одно функциональное заболевание органов пищеварения (у детей с нормальной массой — в 27%; $p < 0,001$) [17]. Есть данные о существенной связи ожирения с часто встречающимися гастроинтестинальными симптомами — изжогой, тошнотой, рвотой и метеоризмом [18, 19]. Результаты мета-анализа показали наличие взаимосвязи изжоги, отрыжки, боли за грудиной и тошноты с ожирением [20]. Очевидна связь ожирения, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [21] и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [22–24], особенно эрозивной ее формы [25], а соответственно и таких последствий как пищевод Баррета и аденокарцинома пищевода [26, 27].

Таким образом, эпидемиологические исследования говорят о возможности и большем риске ассоциации функциональной гастроинтестинальной патологии с ожирением. Факторами, объясняющими взаимосвязь между различными функциональными заболеваниями органов пищеварения и ожирением, могут быть нарушения моторики, особенности питания лиц с ожирением, изменение давления в брюшной полости и многое другое. Раскрывая тему настоящей статьи, обратимся сначала к результатам эпидемиологических исследований, изучающих ассоциацию ожирения с хроническим запором.

Ожирение и хронический запор. Одной из первых эпидемиологических работ, направленных на изучение связи метаболических нарушений (ожирения) и хронического запора, стало исследование, проведенное в 1981 г. в Италии Р. Ресора и соавт. Авторами было показано, что частота запора у пациентов с ожирением достоверно выше, чем у лиц с нормальной массой тела (8,3% против 1,5%; $p < 0,001$) [28]. Справедливости

ради необходимо отметить, что в этом исследовании не осуществлена градация запора на органический и функциональный, как и не было строгого соответствия требованиям современной доказательной медицины в верификации синдрома запора. Однако данная работа демонстрирует, что интерес к этой взаимосвязи возник довольно давно, и, скорее всего, не случайно.

Несмотря на дефекты дизайна пионерской работы [28], подобные данные о частой встречаемости запоров у лиц с ожирением были получены и в ряде последующих исследований [19, 29, 30]. Так, у лиц с ожирением часто обнаруживается ассоциация с функциональным запором (21%) [30], а ожирение регистрируется у 60% пациентов с функциональным запором, диагностированным согласно римским критериям III ($n=18180$) [29], а также при часто сопутствующих запору острых анальных трещинах (13,0% против 7,7% у лиц без ожирения; $p < 0,001$) [31].

Ожирение и хронический запор — эпидемиологическая загадка, случайная ассоциация или коморбидная патология? Учитывая популяционную тенденцию к увеличению массы тела с возрастом, когда увеличивается и риск возникновения запоров [7, 9], можно было бы полагать случайную ассоциацию двух распространенных синдромов у взрослых. Однако данная мысль легко подвергается сомнению при анализе связи запоров и ожирения в педиатрической практике. Так, в детской популяции хронический запор при ожирении встречается у 21% детей и только у 8,8% при нормальной массе тела [30]. В исследованиях, оценивающих связь ожирения и хронического запора, показано, что дети с хроническим запором чаще имеют массу тела больше своей возрастной нормы с преобладанием мальчиков (примерно в 2 раза больше, чем девочки) [32], что несколько расходится с данными по взрослому населению, где

чаще страдает женская половина [9]. Замечено, что среди таких детей в 2 раза чаще возникают психологические проблемы и девиация поведения [32], накладывающие на проблему запора и социальный аспект. Связь запоров с ожирением уже в детском возрасте подтверждается и недавно опубликованными данными, свидетельствующими о повышенном риске функциональных запоров у детей, имеющих избыточную массу тела (ОШ=1,83; 95% ДИ: 1,12–2,98, $P=0,01$) [17].

Таким образом, приведенные факты свидетельствуют в пользу неслучайной ассоциации ожирения и обстипационного синдрома, показанную ранее у взрослых (ОШ=2,4; 95% ДИ: 1,01–5,57) [33].

Необходимо отметить, что в азиатском регионе, где ввиду особенностей питания и образа жизни (традиционно большое количество растительной пищи в рационе) избыточная масса тела и запор ранее не были проблемой, исследователи сообщили о практически таком же распространении ожирения как и в США [29]. В этой связи уже не кажется необычным то, что в азиатских странах прослеживается ассоциация хронического запора не только с возрастом и женским полом [29], как и было отмечено в европейских исследованиях [34, 35], но и с ожирением [29].

Интересны недавно полученные данные о взаимосвязи степени ожирения (*индекса массы тела* — ИМТ) с тяжестью констипационного синдрома, а также возможности улучшения течения синдрома запоров после бариатрической хирургии (*sleeve-резекция желудка*) [36].

Учитывая вышесказанное, а также результаты недавних крупных исследований ($n=9373$), доказывающих связь хронических запоров с низким потреблением *пищевых волокон* (ПВ) [37], можно полагать, что у части больных с хроническим запором привычный дефицит ПВ в рационе питания может определять и увеличение массы тела (за счет приоритетного употре-

бления более калорийной пищи) и метаболически ассоциированную патологию печени за счет целого ряда механизмов [38], что нам и представляется важным обсудить далее в этой статье.

Патофизиология

На первый взгляд, сложно предположить насколько могут быть патогенетически связаны ожирение и НАСГ с хроническим запором, однако, в патогенезе этих нозологий довольно много общего.

Неалкогольный стеатогепатит — заболевание печени, тесно связанное с каскадом метаболических нарушений, таких как абдоминально-висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа и гиперлипидемия [39]. Прогрессирующая при ожирении инсулинорезистентность определяет избыток поступления в печень свободных жирных кислот (СЖК), что в итоге приводит к развитию стеатоза [40, 41]. По мере увеличения поступления избытка СЖК в печени происходит разобщение процессов окисления и фосфорилирования [42] с образованием активных форм кислорода и индукцией синтеза провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (ФНО- α), ряда интерлейкинов (ИЛ) [39, 41]. Немалый вклад в развитие НАСГ вносит и нарушение микрофлоры кишечника (микробиоты), в том числе избыточный бактериальный рост [39, 39, 43], потенцируя процесс эндотоксемии, что только усиливает оксидативный стресс, приводящий к трансформации стеатоза в стеатогепатит. Важным моментом здесь выступает активация Toll-подобных рецепторов кишечника, что может оказывать существенное влияние на развитие и функциональных заболеваний кишечника, включая хронический запор.

Toll-подобные рецепторы кишечной стенки активируются микробными компонентами (липополисахаридом, пептидогликаном и бактериальной нуклеиновой

кислотой), которые в достаточном количестве присутствуют в кишечнике при синдроме избыточного бактериального роста (СИБР). Есть два известных механизма реализации защитной функции: активации лимфоидной ткани кишечника под воздействием патогена [44] и запуск нативного иммунного ответа посредством активации ядерного фактора (NF- κ B) с активацией экспрессии генов, ответственных за синтез цитокинов, химокинов и антимикробных антител (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6), в том числе и в гепатоците [45].

Таким образом, учитывая недавно полученные факты о взаимосвязи запора у больных с синдромом раздраженного кишечника с СИБРом [46], ассоциации хронического запора с СИБРом у больных паркинсонизмом [47] можно полагать наличие патогенетической взаимосвязи хронического запора с НАСГ.

Моторные нарушения желудка при ожирении и НАСГ. Двигательная активность желудочно-кишечного тракта, в том числе желудка, тонкой и толстой кишки регулируется посредством миогенных, нейрогенных и гуморальных механизмов. К настоящему моменту известно, что ожирение может быть связано с изменениями моторики желудочно-кишечного тракта [48]. Дисмоторика желудка может оказать большое влияние на формирование чувства голода и насыщения, поскольку вся пищеварительная система задействована в регуляции темпа переваривания и регуляции чувства голода [49], что может усугублять дальнейшее повышение массы тела, провоцируя прогрессирование ожирения. Достаточно давно установлено, что при ожирении и избыточной массе тела наблюдается увеличение скорости эвакуации из желудка [50, 51], особенно это касается твердой пищи [52]. В попытке объяснить изменение эвакуаторного механизма желудка были проведены исследования с оценкой гормонально-регулятор-

ных процессов эвакуации, а также генетические исследования людей с ожирением с целью поиска ассоциативных взаимосвязей с генетическими полиморфизмами [53].

Выявлен ряд субстанций, опосредующих взаимодействие жира в пище, процесса насыщения и моторику желудка. Так, холецистокинин (ХЦК), пептид PYY, глюкагон и лептин замедляют опорожнение желудка [54–57], а грелин, напротив, стимулирует аппетит и ускоряет опорожнение желудка [54, 55]. Высокожировая диета в норме стимулирует секрецию ХЦК, пептида PYY, глюкагона [58], то есть приводит к снижению скорости опорожнения желудка. Однако у людей с ожирением во многих исследованиях отмечено ускоренное опорожнение желудка [59, 60], вероятнее всего, как результат регуляторного дисбаланса между гормонами: более медленного постпрандиального уменьшения уровня грелина, более высокого уровня лептина или лептин-резистентности [60] и изменения в секреции и чувствительности к ХЦК [61], что в совокупности влияет и на моторную функцию желудка.

Есть данные, полученные пока лишь на животной модели, что нормальный уровень лептина необходим для адекватного взаимодействия ХЦК и вагусных афферентных нейронов желудка [62]. У пациентов с ожирением на высокожировом питании также обнаруживается ослабление супрессии уровня грелина и стимуляция PYY, что также приводит к ускорению опорожнения желудка [63].

Таким образом, гормональный дисбаланс поддерживает патологический круг метаболических нарушений, провоцируя чувство голода у больных ожирением.

Не так давно была изучена и генетическая детерминанта изменения моторики желудка и чувствительности к гормональной регуляции при ожирении. Показано, что часть генов, отвечающих за серотонинергическую и адренергическую функцию, такие как ADR2C,

UCP-3, GNB3 и FTO, могут предопределять изменение моторики при ожирении [53].

Моторные нарушения тонкой кишки при ожирении и НАСГ. На современном этапе исследований получены сведения об изменении моторики тонкой кишки у пациентов с метаболическими нарушениями, в частности при ожирении, способствующие прогрессированию этой патологии и ее последствий. Есть данные об увеличении скорости транзита по проксимальному отделу тонкой кишки при ожирении у человека [64, 65], которые подтверждают экспериментальные данные на животных образцах с ожирением [66]. Более быстрый транзит при ожирении может способствовать «худшему» формированию чувства насыщения. Одним из вероятных механизмов, предположительно, является уменьшение чувствительности кишечника к регулирующему гормональному механизму ХЦК и PYY на фоне высокожировой диеты, при этом повышенный уровень ХЦК стимулирует моторную активность тонкой кишки [67]. Стоит отметить и наличие повышенной способности тонкой кишки к поглощению питательных веществ при ожирении, что подтверждено радиологическими методами [64]. Продemonстрировано, что при избыточном содержании питательных веществ в высокожировом рационе имеет место пролиферация кишечных клеток как один из механизмов адаптации, что, собственно, и позволяет производить повышенную сорбцию питательных веществ [68].

Еще одним из значимых факторов изменения моторики тонкой кишки при ожирении является избыточный бактериальный рост. У пациентов с ожирением часто диагностируют СИБР, ассоциированный с так называемыми кластерными (пучковыми) сокращениями кишечника (точнее, двенадцатиперстной и тощей кишки), что проявляется коротким усилением моторной активности и больше свойственен пациентами с синдромом раздра-

женного кишечника [69], патофизиология которого тесно сопряжена с СИБР [70]. Сложность данной проблемы подчеркивается и некоторой противоречивостью полученных при исследовании данных, обусловленных, возможно, особенностями эксперимента или ассоциацией СИБР с НАСГ, а не с ожирением без воспалительных изменений в печени. Так, на животной модели было показано, что при НАСГ персистенция СИБР способствует замедлению перистальтики тонкой кишки, тем самым благоприятствуя проникновению токсинов через стенку кишки и развитию эндотоксемии [71]. Интересно, что наличие СИБР у больных сахарным диабетом 2-го типа также приводит к снижению моторики тонкой кишки [72]. Таким образом, можно думать об одном из «кругов патогенеза» сочетанной патологии печени и кишечника, поскольку нормальная микрофлора кишечника достаточно чувствительна к средовым факторам; изменение моторной активности может быть пусковым фактором для развития дисбиотических процессов, коим и является СИБР [70].

Итак, экстраполируя косвенные факты, можно предполагать, что нарушение моторики тонкой кишки, особенно замедление транзита (например, при хроническом запоре), так или иначе может определять избыточное поступление эндотоксинов из просвета тонкой кишки в систему портального кровотока и оказывать влияние на развитие и персистенция НАСГ.

Совершенно новым потенциально возможным механизмом, продемонстрированным пока лишь *in vitro*, является апоптоз нейронов тонкой кишки под воздействием избытка экзогенных насыщенных жирных кислот [73], что также может привести к моторным нарушениям.

Этиопатогенез хронического запора. Связь с ожирением. Как мы указывали выше, довольно давно замечено, что частота запора достоверно выше у людей с ожирением, чем у лиц с нормальной массой тела [28], в том числе у детей [17, 30]. Механизмы, которые могли бы объяснить уменьшение моторики и увеличенное время толстокишечного транзита у человека, приводящее к задержке стула, в большей степени разрабатываются на животных моделях и не могут быть полностью экстраполированы на человека. Так было отмечено, что при ожирении у мышей в сочетании с высокожировой диетой обнаруживается уменьшение секреции серотонина, одной из функций которого является усиление перистальтики через известные 5-HT₄-рецепторы, посредством сокращения числа энтерохромаффинных клеток в толстой кишке [74], что приводит к замедлению транзита. На животной модели также продемонстрирован еще один возможный механизм изменения моторики подвздошной кишки при ожирении посредством уменьшения количества нейронов интрамурального сплетения и снижении продукции нейрональной NO — синтазы (I тип) [75], регуляторными пептидами для которой являются холецистокинин и PYY, отвечающие за расслабление гладких мышц и дальнейшее продвижение пищевого содержимого, что, возможно, позволяет реализоваться спастическим механизмам и замедляет моторно-эвакуаторную функцию толстой кишки. Однако в рандомизированном исследовании с оценкой времени толстокишечного транзита на довольно небольшой выборке детей ($n=91$) с морбидными формами ожирения замедление толстокишечного транзита было выявлено только у 10,5% [30].

Вероятным связующим звеном между ожирением и хроническим запором является гиперпродукция провоспалительных цитокинов, которая имеет место при ожирении и, по мнению некоторых исследователей, может увеличить риск развития функциональных желудочно-кишечных нарушений, в частности хронического запора [29], однако,

Вероятным связующим звеном между ожирением и хроническим запором является гиперпродукция провоспалительных цитокинов, которая имеет место при ожирении и, по мнению некоторых исследователей, может увеличить риск развития функциональных желудочно-кишечных нарушений, в частности хронического запора [29], однако,

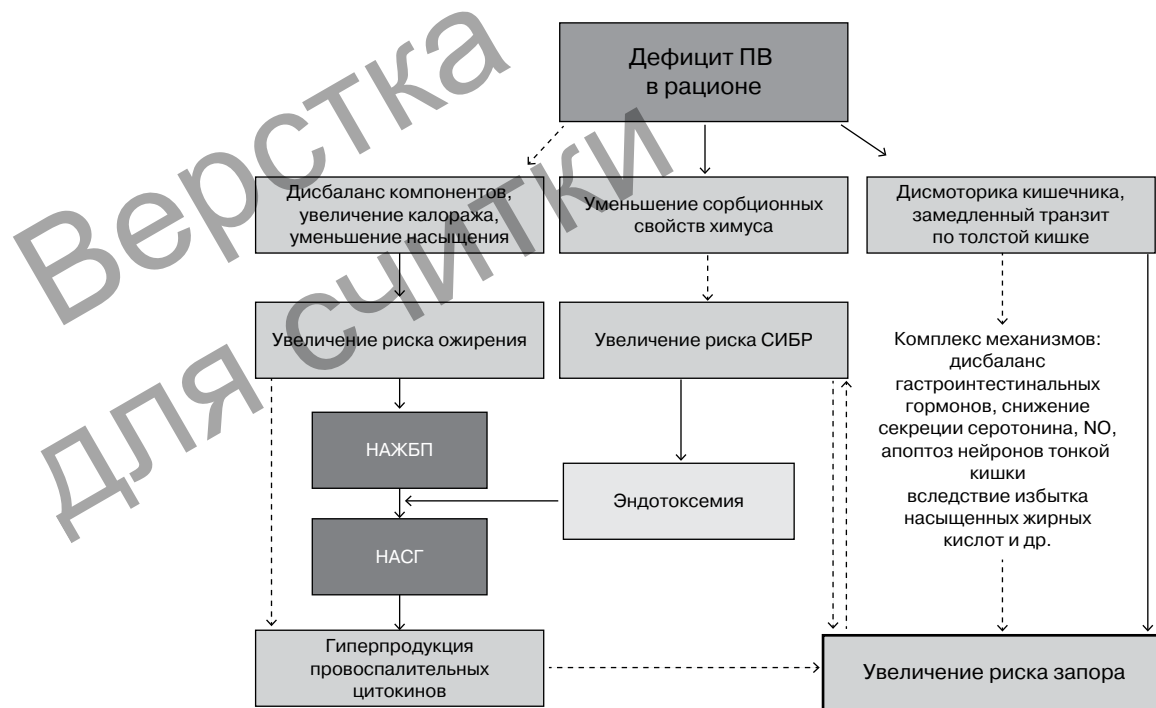


Рис. 1. Патогенетическая взаимосвязь дефицита пищевых волокон, ожирения, НАСГ и хронического запора. ПВ — пищевые волокна, СИБР — синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, НАЖБ — неалкогольная жировая болезнь печени (стеатоз), НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, NO — оксид азота. —> — доказанные ассоциации, - -> — предполагаемые и экспериментальные данные (комментарий в тексте).

это требует большей доказательной базы.

Перспективным направлением является изучения вовлеченности активированных бактериальными продуктами Toll-подобных рецепторов с продукцией NF-κB и стимуляцией моторики у мышей. Нехватка сигналов или их искажение от этих структур может приводить к замедлению моторики желудочно-кишечного, в частности, к замедлению кишечного транзита [76].

Хотя клинические исследования по оценке кишечного транзита при ожирении ограничены, совокупный анализ имеющихся данных предполагает избыточную активность и ускоренный транзит пищевого содержимого по тонкой кишке, замедление моторной активности и замедленный транзита по толстой кишке. Механизмы, лежащие в основе изменений моторики желудочно-кишечного тракта при ожирении, сложны и включают альтерацию чувствительности к гормонам-регуляторам, изменения в рецепторном поле кишечника и непосредственное участие микро-

флоры, степень которой еще необходимо определить. Возможным иницирующим моментом патогенетической ассоциации ожирения, НАЖБ и запоров может служить дефицит ПВ в рационе (рис. 1), что открывает перспективы фармакотерапии коморбидной патологии.

Потенциальные препараты комбинированного действия

В случае сочетания описанных выше заболеваний при лечении больных целесообразно использовать препараты, обладающие комбинированным действием с возможностью коррекции метаболических, моторных и дисбиотических нарушений с целью избежать полипрагмазии и минимизировать затраты на фармакотерапию. Одним из таких средств с разнонаправленным комплексным эффектом являются ПВ, способные регулировать кишечный транзит, обладающие сорбирующим и пребиотическим эффектами, что в целом способно уменьшить

явления эндотоксемии и позитивно сказаться на функции печени [38, 43].

Эпидемиологические и клинические исследования довольно давно подтверждают наличие связи между низким потреблением ПВ и хроническим запором [77–79], а также ассоциацию запора с низким потреблением жидкости [80], что нередко имеет место у людей с ожирением [81]. Вполне логично, что недостаточность потребления ПВ признана существенным фактором запора и у детей [37], все чаще страдающих ожирением [3].

Пищевые волокна, согласно рекомендациям ведущих мировых гастроэнтерологических ассоциаций, являются первой ступенью лечения хронического запора [82, 83]. Волокна за счет сорбционной способности и связывания жидкости увеличивают объем каловых масс, уменьшают внутрипросветное давление в толстой кишке, поглощают часть солей желчных кислот, что в совокупности приводит к уменьшению времени толстокишечного транзита [84].

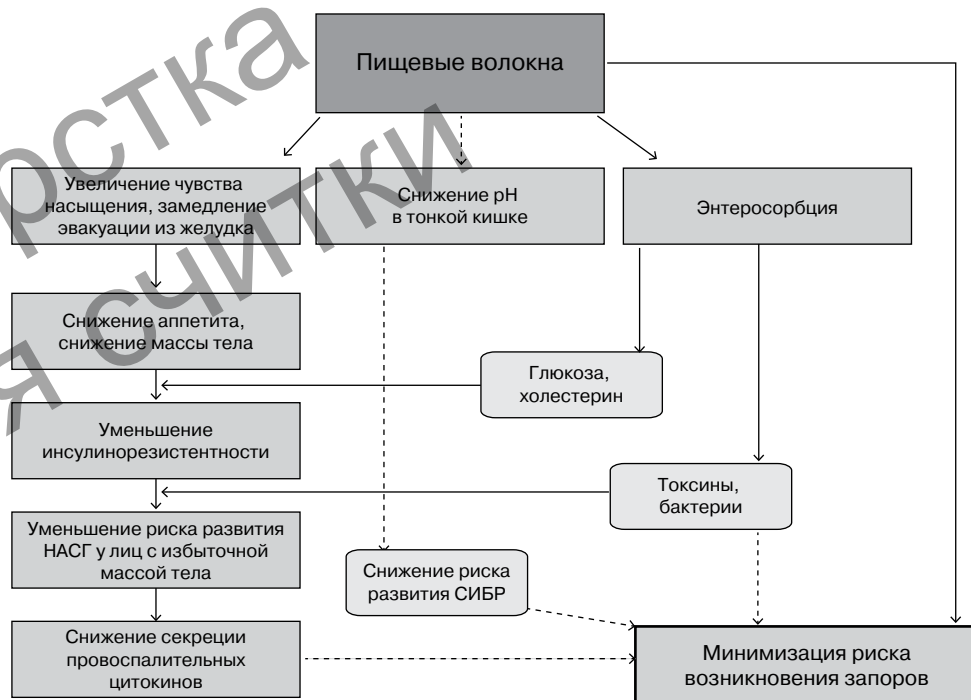


Рис. 2. Патогенетическая взаимосвязь эффектов применения пищевых волокон на течение ожирения, НАСГ и хронического запора. Обозначения те же, что и на рис. 1.

Пребиотический эффект ПВ также способен влиять на pH кишечного содержимого, уменьшая его [9]. Это помогает поддерживать необходимое состояние гомеостаза, а также стимулировать рост бифидо- и лактобактерий, что позволяет осуществлять контроль патогенного бактериального роста [85].

С точки зрения воздействия на метаболические нарушения, результаты, полученные в опытах, демонстрируют потенциальную возможность ПВ не только нормализовать состав кишечной микрофлоры, но и корректировать (умеренно снижать) повышенный уровень глюкозы, холестерина и триглицеридов, что опосредованно позволяет уменьшить выраженность стеатоза печени [86]. Ценной является и способность ПВ увеличивать чувствительность к инсулину и снижать инсулинорезистентность [87, 88], а также положительно влиять на постпрандиальный уровень глюкозы в крови при сахарном диабете 2-го типа у взрослых [89] и детей [90].

На сегодняшний день среди всех известных ПВ наибольший инте-

рес вызывает псиллиум, поскольку обладает всеми описанными выше свойствами [91], столь необходимыми для комплексной коррекции коморбидной патологии — ожирения, НАСГ и хронического запора. На его основе, получаемой из оболочек семян подорожника, создан натуральный препарат «Мукофальк», обладающий поистине уникальным набором свойств за счет природной многофракционности пищевого волокна, при этом каждая фракция обладает собственным лечебным эффектом.

Неферментируемая фракция А обеспечивает наполнение желудка, создавая необходимый объем [92, 93] для формирования и пролонгации чувства насыщения, что является крайне важным в плане снижения массы тела при ожирении, а соответственно, косвенно влияет и на инсулинорезистентность, являющуюся важнейшим звеном в патогенезе НАСГ. Также отмечено положительное влияние на транзит пищевого химуса, что оказывается значимым при хроническом запоре. Гельформирующая фракция В посредством продукции слизи позволяет сорбировать

токсины [92, 93, 94], поддерживающие прогрессирование НАСГ, а также осуществлять цитопротективную поддержку. Крайне важным является и наличие доказанного для псиллиума гиполипидемического и сахароснижающего эффектов, что делает его практически незаменимым препаратом при лечении НАСГ [38, 95].

Фракция С подвергается ферментации и служит эссенциальным субстратом для эпителиоцитов и нормофлоры кишечника [92, 93], предупреждает развитие дисбиотических нарушений, которые способны нарушать моторику кишечника при хроническом запоре и усугублять оксидативный стресс.

Именно наличие столь различных фракций дает возможность осуществлять комплексный подход в лечении пациентов, страдающих и метаболическими, и функциональными нарушениями, что позволяет избежать не только весьма вероятной при такой ситуации полипрагмазии, но и может обеспечить необходимый комплаенс в лечении, поскольку объективно снижает потребность в приеме других лекарственных средств (рис. 2).

Подводя итог, можно сказать, что в свете накопленных данных по проблеме НАЖБП и хроническому запору, становится возможным выделить некоторые патологические механизмы, обеспечивающие не только взаимосвязь, но и взаимное потенцирование этих патологий. Продуцируемые при ожирении на фоне высокого содержания жира в рационе питания провоспалительные цитокины могут не только провоцировать развитие НАСГ, но и способствовать появлению моторных нарушений на всех уровнях желудочно-кишечного тракта, включая развитие функционального запора.

Немаловажный вклад вносят и дисбиотические нарушения в кишечнике, в частности СИБР, роль которого в формировании моторных нарушений толстой кишки пока не вполне ясна, но уже признана в развитии НАСГ.

Безусловно, большая часть доказательных данных о взаимосвязи ожирения и запоров получена в эпидемиологических исследованиях и на животных моделях, однако положительный эффект препаратов с комбинированным действием как при патологии печени, так и при функциональных нарушениях

кишечника мы уже сейчас можем проследить на человеке. Поскольку все больше научных фактов говорит в пользу ассоциации метаболических и функциональных нарушений у человека, мы склоняемся к мысли о необходимости проведения клинических исследований по оценке эффективности лекарственных средств комплексного действия, включая псиллиум, способных воздействовать на различные звенья патогенеза мультифакториальных заболеваний, включая ожирение, НАСГ и хронический запор.

Список литературы

1. *Imes C.C., Burke L.E.* The obesity epidemic: The United States as a cautionary tale for the rest of the world. *Curr Epidemiol Rep* 2014; 1:82-8.
2. *Stefan N., Häring H.U., Hu F.B., Schulze M.B.* Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1:152-62.
3. *Ogden C.L., Carroll M.D., Kit B.K., Flegal K.M.* Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 2014; 311:806-14.
4. *Bellentani S., Scaglioni F., Marino M., Bedogni G.* Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2010; 28:155-61.
5. *Loria P., Adinolfi L.E., Bellentani S., Bugianesi E., Grieco A., Fargion S., Gasbarrini A., Loguercio C., Lonardo A., Marchesini G., Marra F., Persico M., Prati D., Baroni G.S.* NAFLD Expert Committee of the Associazione Italiana per lo studio del Fegato. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee *Dig Liver Dis* 2010; 42:272-2.
6. *Pais R., Ratziu V.* Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Prat* 2012; 62:1416-21.
7. *Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А.* Практические и клинические аспекты синдрома хронического запора. Метод руководства для врачей. М., 2005.
8. *Drossman D.A.* The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology* 2006; 130:1377-90.
9. *Самсонов А.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Н.Г.* Хронический запор: проблемы терапии. *Врач* 2011; 4:24-9.
10. *Suares N.C., Ford A.C.* Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1582-91.
11. *Pinto-Sanchez M.I., Bercik P.* Epidemiology and burden of chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2011; 25:11B-15B.

12. *Eoff J.C., Lembo A.J.* Optimal treatment of chronic constipation in managed care: review and roundtable discussion. *J Manag Care Pharm* 2008; 14:1-15.
13. *Van Oijen M.G., Josemanders D.F., Laheij R.J., van Rossum L.G., Tan A.C., Jansen J.B.* Gastrointestinal disorders and symptoms: does body mass index matter? *Neith J Med* 2006; 64:45-9.
14. *Delgado-Aros S., Locke G.R. 3rd, Camilleri M., Talley N.J., Fett S., Zinsmeister A.R., Melton L.J. 3rd.* Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1801-6.
15. *Talley N.J., Quan C., Jones M.P., Horowitz M.* Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 4:413-9.
16. *Aro P., Ronkainen J., Talley N.J., Storskrubb T., Bolling-Sternevald E., Agréus L.* Body mass index and chronic unexplained gastrointestinal symptoms: an adult endoscopic population based study. *Gut* 2005; 54:1377-83.
17. *Phatak U.P., Pashankar D.S.* Prevalence of functional gastrointestinal disorders in obese and overweight children. *Int J Obes (Lond)* 2014. [Epub ahead of print].
18. *Khoshbaten M., Hekmatdoost A., Ghasemi H., Entezariasl M.* Prevalence of gastrointestinal symptoms and signs in northwestern Tabriz, Iran. *Indian J Gastroenterol* 2004; 23:168-70.
19. *Chirila I., Drug V.L., Petrariu F.D., Gavut V.* Overweight and gastrointestinal symptoms among adults of working age in Iasi City, Romania. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2012; 116:268-73.
20. *Eslick G.D.* Gastrointestinal symptoms and obesity: a meta-analysis. *Obes Rev* 2012; 13:469-79.
21. *Wu A.H., Tseng C.C., Bernstein L.* Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer* 2003; 98:940-8.
22. *Jacobson B.C., Somers S.C., Fuchs C.S., Kelly C.P., Camargo C.A. Jr.* Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006; 354:2340-8.

23. *Nilsson M., Johnsen R., Ye W., Hveem K., Lagergren J.* Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA* 2003; 290:66-72.
24. *Chang P., Friedenberg F.* Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43:161-73.
25. *Wu Y.W., Tseng P.H., Lee Y.C., Wang S.Y., Chiu H.M., Tu C.H., Wang H.P., Lin J.T., Wu M.S., Yang W.S.* Association of esophageal inflammation, obesity and gastroesophageal reflux disease: from FDG PET/CT perspective. *PLoS One* 2014; 9(3):e92001.
26. *Yates M., Cheong E., Luben R., Igali L., Fitzgerald R., Khaw K.T., Hart A.* Body mass index, smoking, and alcohol and risks of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: a UK prospective cohort study. *Dig Dis Sci* 2014; 59:1552-9.
27. *Chak A., Falk G., Grady W.M., Kinnard M., Elston R., Mittal S., King J.F., Willis J.E., Kondru A., Brock W., Barnholtz-Sloan J.* Assessment of familiarity, obesity, and other risk factors for early age of cancer diagnosis in adenocarcinomas of the esophagus and gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1913-21.
28. *Pecora P., Suraci C., Antonelli M., De Maria S., Marrocco W.* Constipation and obesity: a statistical analysis. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1981; 57:2384-8.
29. *Pourhoseingholi M.A., Kaboli S.A., Pourhoseingholi A., Moghimi-Dehkordi B., Safaee A., Mansoori B.K., Habibi M., Zali M.R.* Obesity and functional constipation; a community-based study in Iran. *J Gastrointest Liver Dis* 2009; 18:151-5.
30. *vd Baan-Slootweg O.H., Liem O., Bekkali N., van Aalderen W.M., Rijcken T.H., Di Lorenzo C., Benninga M.A.* Constipation and colonic transit times in children with morbid obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52:442-5.
31. *Mapel D.W., Schum M., Von Worley A.* The epidemiology and treatment of anal fissures in a population-based cohort. *BMC Gastroenterol* 2014; 14 (1):129.
32. *Misra S., Lee A., Gensel K.* Chronic constipation in overweight children. *J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30:81-4.

33. Song H.J. Constipation in community-dwelling elders: prevalence and associated factors. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2012; 39(6):640-5.
34. Remes Troche J.M., Tamayo de la Cuesta J.L., Raña Garibay R., Huerta Iga F., Suarez Morán E., Schmulson M.; Asociación Mexicana de Gastroenterología Guidelines for diagnosis and treatment of constipation in Mexico. Epidemiology (meta-analysis of the prevalence), pathophysiology and classification. *Rev Gastroenterol Mex* 2011; 76:126-32.
35. Rao S. Update on the management of constipation in the elderly: new treatment options. *Clin Interv Aging* 2010; 5:163-71.
36. Sileri P., Franceschilli L., Cadeddu F., De Luca E., D'Ugo S., Tognoni V., Camperchioli I., Benavoli D., Di Lorenzo N., Gaspari A.L., Gentileschi P. Prevalence of defaecatory disorders in morbidly obese patients before and after bariatric surgery. *Gastrointest Surg* 2012; 16:62-6; discussion 66-7.
37. de Moraes M.B., Vitolo M.R., Aguirre A.N., Medeiros E.H., Antoneli E.M., Fagundes-Neto U. Intake of dietary fiber and other nutrients by children with and without functional chronic constipation. *Arq Gastroenterol* 1996; 33:93-101.
38. Маевская Е.А., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Кишечная микрофлора и неалкогольный стеатогепатит: от механизмов патогенеза к патогенетической терапии. *Лечащий врач* 2014; 8:1-7.
39. Кучерявый Ю.А., Маевская Е.А., Ахтаева М.Л., Краснякова Е.А. Неалкогольный стеатогепатит и кишечная микрофлора: есть ли потенциал пребиотических препаратов в лечении? *Медицинский совет* 2013; 3-2:46-51.
40. Schwenger K.J., Allard J.P. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20:1712-23.
41. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени. *Росс журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2002; 4:21-5.
42. Wei Y., Rector R.S., Thyfault J.P., Ibdah J.A. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (2):193-9.
43. Федосына Е.А., Жаркова М.С., Маевская М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени. *Росс журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2009; 6:73-81.
44. Vajro P., Paoletta G., Fasano A. Microbiota and gut-liver axis: their influences on obesity and obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56:461-8.
45. Seki E., Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. *J Physiol* 2012; 590:447-58.
46. Łokieć K., Klupińska G., Walecka-Kapica E., Błońska A. Estimation of small intestinal bacterial overgrowth in patients with constipation and diarrhea irritable bowel syndrome. *Pol Merkur Lekarski* 2014; 36 (215):307-10.
47. Tan A.H., Mahadeva S., Thalha A.M., Gibson P.R., Kiew C.K., Yeat C.M., Ng S.W., Ang S.P., Chow S.K., Tan C.T., Yong H.S., Marras C., Fox S.H., Lim S.Y. Small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20:535-40.
48. Xing J., Chen J.D. Alterations of gastrointestinal motility in obesity. *Obes Res* 2004; 12:1723-32.
49. Camilleri M., Grudell A.B. Appetite and obesity: a gastroenterologist's perspective. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19:333-41.
50. Zahorska-Markiewicz B., Jonderko K., Lelek A., Skrzypek D. Gastric emptying in obesity. *Hum Nutr Clin Nutr* 1986; 40:309-13.
51. Tosesti C., Corinaldesi R., Stanghellini V., Pasquali R., Corbelli C., Zoccoli G., Di Febo G., Monetti N., Barbara L. Gastric emptying of solids in morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20:200-5.
52. Cardoso-Júnior A., Coelho L.G., Savassi-Rocha P.R., Vignolo M.C., Abrantes M.M., de Almeida A.M., Dias E.E., Vieira Júnior G., de Castro M.M., Lemos Y.V. Gastric emptying of solids and semi-solids in morbidly obese and non-obese subjects: an assessment using the ¹³C-octanoic acid and ¹³C-acetic acid breath tests. *Obes Surg* 2007; 17:236-41.
53. Papathanasopoulos A., Camilleri M., Carlson P.J., Vella A., Nord S.J., Burton D.D., Odunsi S.T., Zinsmeister A.R. A preliminary candidate genotype-intermediate phenotype study of satiety and gastric motor function in obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18:1201-11.
54. Hellstrom P.M., Gryback P., Jacobsson H. The physiology of gastric emptying. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20:397-407.
55. Camilleri M. Peripheral mechanisms in the control of appetite and related experimental therapies in obesity. *Regul Pept* 2009; 156:24-7.
56. Delgado-Aros S., Kim D.Y., Burton D.D., Thomforde G.M., Stephens D., Brinkmann B.H., Vella A., Camilleri M. Effect of GLP-1 on gastric volume, emptying, maximum volume ingested, and postprandial symptoms in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282(3):G424-31.
57. Schirra J., Wank U., Arnold R., Göke B., Katschinski M. Effects of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on motility and sensation of the proximal stomach in humans. *Gut* 2002; 50:341-8.
58. Stewart J.E., Feinle-Bisset C., Keast R.S. Fatty acid detection during food consumption and digestion: Associations with ingestive behavior and obesity. *Prog Lipid Res* 2011; 50:225-33.
59. Little T.J., Feltrin K.L., Horowitz M., Meyer J.H., Wishart J., Chapman I.M., Feinle-Bisset C. A high-fat diet raises fasting plasma CCK but does not affect upper gut motility, PYY, and ghrelin, or energy intake during CCK-8 infusion in lean men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294(1):R45-51.
60. Vazquez Roque M.I., Camilleri M., Stephens D.A., Jensen M.D., Burton D.D., Baxter K.L., Zinsmeister A.R. Gastric sensorimotor functions and hormone profile in normal weight, overweight, and obese people. *Gastroenterology* 2006; 131:1717-24.
61. Boyd K.A., O'Donovan D.G., Doran S., Wishart J., Chapman I.M., Horowitz M., Feinle C. High-fat diet effects on gut motility, hormone, and appetite responses to duodenal lipid in healthy men. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284:G188-96.
62. de Lartigue G., Barbier de la Serre C., Espero E., Lee J., Raybould H.E. Leptin resistance in vagal afferent neurons inhibits cholecystokinin signaling and satiation in diet induced obese rats. *PLoS One* 2012; 7(3):e32967.
63. Brennan I.M., Seimon R.V., Luscombe-Marsh N.D., Otto B., Horowitz M., Feinle-Bisset C. Effects of acute dietary restriction on gut motor, hormone and energy intake responses to duodenal fat in obese men. *Int J Obes (Lond)* 2011; 35:448-56.
64. Wisén O., Johansson C. Gastrointestinal function in obesity: motility, secretion, and absorption following a liquid test meal. *Metabolism* 1992; 41:390-5.
65. Gallagher T.K., Baird A.W., Winter D.C. Constitutive basal and stimulated human small bowel contractility is enhanced in obesity. *Ann Surg Innov Res* 2009; 3:4.
66. Kiely J.M., Noh J.H., Graewin S.J., Pitt H.A., Swartz-Basile D.A. Altered intestinal motility in leptin-deficient obese mice. *J Surg Res* 2005; 124:98-103.
67. Wang X., Soltész V., Axelson J., Andersson R. Cholecystokinin increases small intestinal motility and reduces enteric bacterial overgrowth and translocation in rats with surgically induced acute liver failure. *Digestion* 1996; 57:67-72.
68. Cunningham K.M., Daly J., Horowitz M., Read N.W. Gastrointestinal adaptation to diets of differing fat composition in human volunteers. *Gut* 1991; 32:483-6.
69. Madrid A.M., Ponichik J., Quera R., Defilippi C. Small intestinal clustered contractions and bacterial overgrowth: a frequent finding in obese patients. *Dig Dis Sci* 2011; 56:155-60.
70. Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., Маевская Е.А., Сутугина Е.А. Взаимосвязь синдромов раздраженного кишечника и избыточного бактериального роста: есть ли она? *Росс журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2014; 2:5-14.
71. Wu W.C., Zhao W., Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats. *World J Gastroenterol* 2008; 14:313-7.
72. Rana S., Bhansali A., Bhadada S., Sharma S., Kaur J., Singh K. Orocecal transit time and small intestinal bacterial overgrowth in type 2 diabetes patients from North India. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13:1115-20.
73. Nezami B.G., Mwangi S.M., Lee J.E., Jeppsson S., Anitha M., Yarandi S.S., Faris A.B. 3rd, Srinivasan S. MicroRNA 375 mediates palmitate-induced enteric neuronal damage and high-fat diet-induced delayed intestinal transit in mice. *Gastroenterology* 2014; 146:473-83.
74. Bertrand R.L., Senadheera S., Tano A., Tan K.L., Howitt L., Chen H., Murphy T.V., Sandow S.L., Liu L., Bertrand P.P. Serotonin availability in rat colon is reduced during a Western diet model of obesity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303:G424-34.
75. Mizuno M.S., Crisma A.R., Borelli P., Castelucci P. Expression of the P2X (2) receptor in different classes of ileum myenteric neurons in the female obese ob/ob mouse. *World J Gastroenterol* 2012; 18:4693-703.
76. Anitha M., Vijay-Kumar M., Sitaraman S.V., Gewirtz A.T., Srinivasan S. Gut microbial products regulate murine gastrointestinal motility via Toll-Like receptor 4 signaling. *Gastroenterology* 2012; 143:1006-16.

77. Sandler R.S., Jordan M.C., Shelton B.J. Demographic and dietary determinants of constipation in the US population. *Am J Public Health* 1990; 80:185-9.
78. Wald A. Constipation in the primary care setting: current concepts and misconceptions. *Am J Med* 2006; 119:736-9.
79. Soares N.C., Ford A.C. Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:895-901.
80. Markland A.D., Palsson O., Goode P.S., Burgio K.L., Busby-Whitehead J., Whitehead W.E. Association of low dietary intake of fiber and liquids with constipation: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(5):796-803.
81. Hatami M., Taib M.N., Jamaluddin R., Saad H.A., Djazayeri A., Chamari M.S., Nazari M. Appetite. Dietary factors as the major determinants of overweight and obesity among Iranian adolescents. A cross-sectional study 2014. [Epub ahead of print].
82. Pare P. The approach to diagnosis and treatment of chronic constipation: suggestions for a general practitioner. *Can Gastroenterol* 2011; 25 (Suppl B):36B-40B.
83. Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Доказательная медицина и лечение хронического запора. *Врач* 2012; 10:42-47.
84. Tramonte S.M., Brand M.B., Mulrow C.D. et al. The treatment of chronic constipation in adults. A systematic review. *J Gen Intern Med* 1997; 12:15-24.
85. Linetzky Waitzberg D., Alves Pereira C.C., Logullo L., Manzoni Jacintho T., Almeida D., Teixeira da Silva M.L., Matos de Miranda Torrijhas R.S. Microbiota benefits after inulin and partially hydrolyzed guar gum supplementation: a randomized clinical trial in constipated women. *Nutr Hosp* 2012; 27:123-9.
86. Parnell J.A., Raman M., Rioux K.P., Reimer R.A. The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance. *Liver Int* 2012; 32:701-11.
87. Papathanasopoulos A., Camilleri M. Dietary fiber supplements: effects in obesity and metabolic syndrome and relationship to gastrointestinal functions. *Gastroenterology* 2010; 138:65-72.
88. Weickert M.O., Mohlig M., Scholl C., Arafat A.M., Otto B., Viehoff H., Koebnick C., Kohl A., Spranger J., Pfeiffer A.F. Cereal fiber improves whole-body insulin sensitivity in overweight and obese women. *Diabetes Care* 2006; 29:775-80.
89. Bajorek S.A., Morello C.M. Effects of dietary fiber and low glycemic index diet on glucose control in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2010; 44:1786-92.
90. Moreno L.A., Tresaco B., Bueno G., Fleta J., Rodriguez G., Garagorri J.M., Bueno M. Psyllium fibre and the metabolic control of obese children and adolescents. *J Physiol Biochem* 2003; 59:235-42.
91. Marlett J.A., Fischer M.H. The active fraction of psyllium seed husk. *Proc Nutr Soc* 2003; 62:207-9.
92. Ардатская М.Д. Клиническое применение пищевых волокон: Методическое пособие. М.:4ТЕ Арт, 2010.
93. Giacosa A., Rondanelli M. The right fiber for the right disease: an update on the psyllium seed husk and the metabolic syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44 (Suppl 1):S58-60.
94. Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. *Клин перспект гастроэнтерол гепатол* 2011; 2:35-9.
95. Moreyra A.E., Wilson A.C., Koraym A. Effect of combining psyllium fiber with simvastatin in lowering cholesterol. *Arch Intern Med* 2005; 165:1161-6.