

# Метаболічний тандем: неалкогольна жирова хвороба печінки та стеатоз підшлункової залози; терапевтична значущість пробіотиків (клінічний випадок)

О. О. Бондаренко, М. І. Сорочка

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів, Україна

**Ключові слова:** мікробіота кишечника, неалкогольна жирова хвороба печінки, інсулінорезистентність, ожиріння, метаболічний синдром, стеатоз підшлункової залози, пробіотики, Опефера

## Вступ

Упродовж останніх років лікарям різних спеціальностей, а особливо загальної практики, досить часто доводиться працювати з пацієнтами із коморбідними станами. Багатьма науковцями було відмічено, що найбільш частою комбінацією нозологічних форм та станів у пацієнтів віком понад 40 років є поєднання цукрового діабету (ЦД), ожиріння, артеріальної гіпертензії, гіперхолестеринемії, гіперурикемії, хоча дана комбінація останнім часом значно «помолодшала». Неінфекційні захворювання є серйозною глобальною проблемою людства. Метаболічний синдром (МС), серцево-судинні захворювання, ЦД 2-го типу, ожиріння та їхні ускладнення призводять до збільшення летальності та зниження якості життя пацієнтів. Учені всього світу намагаються віднайти способи раннього діагностування та «ідеальну точку прикладання» саме на ту ланку патогенезу, що запускає весь каскад патологічних реакцій. Адже превенція передбачає в собі зменшення кількості захворювань та має своєрідний «антиейджинг»-ефект.

Покращення здоров'я людини через модуляцію мікробіоти — стратегія, яка швидко набуває популярності та є частиною комплексного підходу у формуванні здорового способу життя. Спроможність досягнення змін у композиції мікробіоти та її метаболічних характеристиках завдяки дієтичним та іншим втручанням відкриває багато нових можливостей для збереження здоров'я та лікування різноманітних захворювань.

Сучасні наукові дані свідчать про те, що між мікрофлорою кишечника та хронічними патологіями існує тісний взаємозв'язок [2]. Доведено роль кишкової мікробіоти у розвитку таких захворювань, як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), ожиріння, стеатоз підшлункової залози (ПЗ), МС, встановлені причинні паралелі між порушенням мікробіоценозу кишечника, дисбалансом імунної системи, та інші [3, 5, 8]. Мікробіота має різноманітні важливі функції, ефект яких

проявляється як на місцевому, так і системному рівні. Це бар'єрна, захисна, метаболічна, імуномодулююча, трофічна функції [4, 6]. До важливої ролі мікробіоценозу також належить метаболізм білків, жирів та вуглеводів, всієї клітковини, підтримка водно-сольового балансу, обмін холестерину і білірубину, синтез вітамінів, гормонів, стимулювання імунної системи, синтез імуноглобулінів і продукція цитокінів, участь у протипухлинному захисті, детоксикації екзогенних та ендогенних субстратів [1].

Терапія НАЖХП, стеатозу ПЗ, МС повинна бути спрямована насамперед на фактори, що сприяють їхньому розвитку та прогресуванню. Враховуючи новітні дані досліджень, що роль мікрофлори кишечника в патогенезі МС є виправданою, використання засобів, що впливають на цю ланку, обґрунтоване [7]. Перспективним методом лікування таких захворювань є призначення пре- та пробіотиків для модифікації мікробіоти кишечника, використання пре- та постбіотиків у комплексі з дієтою впливає на мікробіоту шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а також забезпечує місцеві та системні позитивні ефекти для людського організму. Організм людини населяє багато бактерій, які беруть участь у підтримці гомеостазу наших органів і систем. Їх життєдіяльність сприяє збереженню здоров'я людини, а дисбаланс призводить до найрізноманітніших патологій. Хоча медицина досягла неймовірного розвитку, зрозуміти та дізнатись до кінця, які процеси ініціюють та підтримують бактерії, а також як ними керувати, поки не вдалося. Тому дане питання потребує глибокого і різностороннього опрацювання з метою покращення діагностики та забезпечення ефективних підходів до лікування, а також уникнення розвитку асоційованих захворювань.

**Мета роботи:** покращення перебігу НАЖХП та стеатозу ПЗ при впливі на мікробіоту кишечника пацієнта.

**Матеріал і методи.** У даній статті проаналізовано випадок покращення перебігу НАЖХП та стеатозу

ПЗ при впливі на мікробіоту пацієнта. Проведено системний аналіз, бібліосемантику та аналіз випадку захворювання конкретного хворого. Пошук джерел здійснено за допомогою науково-статистичної бази даних медичної інформації.

**Опис клінічного спостереження.** Пацієнт К., 44 роки, звернувся за амбулаторною допомогою на кафедру терапії № 1 та медичної діагностики ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького зі скаргами на надмірну масу тіла, часте переїдання, закрепи, періодичне здуття живота та дискомфорт, збільшення маси тіла впродовж року на 15 кг. Дані симптоми погіршували якість життя досліджуваної особи та створювали естетичний дискомфорт, що впливало на його психоемоційний стан.

Після первинного огляду (вересень 2019 р.) дано-му хворому було виконано ряд клініко-лабораторних та інструментальних обстежень згідно зі стандартами для хворих із патологією органів ШКТ, проведено диференційну діагностику з метою встановлення достовірного діагнозу. Додатково були призначені тести, що оцінювали якість життя хворого та психоемоційний стан. До моменту звернення пацієнт не отримував лікування з приводу будь-яких захворювань. Супутніх захворювань не мав.

Антропометрія: пацієнт К. гіперстенічної конституції, зріст 172 см, маса тіла 105 кг. Індекс маси тіла (ІМТ) — 35,47 кг/м<sup>2</sup>. Об'єм талії (ОТ) — 111 см, об'єм стегон (ОС) — 110 см, та їх співвідношення ОТ/ОС — 1,01. Згідно класифікації ІМТ ВООЗ було встановлено ожиріння II ступеня, абдомінальний тип. Сімейний анамнез обтяжений: у матері, а також у старшого брата — ішемічна хвороба серця, ЦД 2-го типу, надмірна маса тіла. Артеріальний тиск 130/85 мм рт. ст., пульс — 72 уд./хв, тони серця ритмічні.

Лабораторні показники: загальний аналіз крові, сечі, електроліти крові в межах нормативних значень. Біохімічний аналіз крові — підвищений рівень аланінамінотрансферази до 52 Од/л, аспартатамінотрансферази до 46 Од/л,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази до 39 Од/л. Ліпідограма: підвищені показники загально-го холестерину до 6,59 ммоль/л, холестерин ліпопротеїнів низької щільності — до 3,83 ммоль/л, тригліцериди — 2,19 ммоль/л, знижена кількість холестерину ліпопротеїнів високої щільності — 0,76 ммоль/л. Коefіцієнт атерогенності — 6,36, НbA1c — 6,03%. При проведенні тесту толерантності до глюкози показник натще складав 6,7 ммоль/л, через дві години — 8,01 ммоль/л. Індекс НОМА — 4,6.

Інструментальні методи обстеження: рентгенографія органів грудної порожнини, ультразвукове дослідження нирок, сечового міхура, селезінки без патологічних змін. Ультразвукове дослідження печінки: розміри: права частка — 139,0 мм, ліва частка — 62,0 мм; хвостата частина — 31,0 мм. Не виступає з-під краю реберної дуги; ехогенність підвищена; структура однорідна; дрібнозерниста, судинний малюнок фрагментований. Внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені, *v. portae* — 12,5 мм; *d. choledochus* — 3,0 мм; кровоплин у портальній вені гепатопетальний, швидкість 20 см/с. При проведенні еластометрії паренхіми печінки була визначена її жорсткість F1

(1–1,6 м/с) за шкалою METAVIR, що відповідає фіброзу легкого ступеня. Підшлункова залоза: контури нечіткі, рівні; ехогенність дифузно підвищена; структура однорідна; грубозерниста; розміри: голівка — 34,0 мм, тіло — 26,0 мм, хвіст — 31,0 мм; збільшена; вірсунгова протока не розширена. Жовчний міхур: розміри 74,0×32,0 мм, розташований типово, овоїдної форми, не деформований. Стінки ущільнені, не потовщені, в просвіті конкрементів не виявлено.

Пацієнту також було проведено <sup>13</sup>C-метацетиновий дихальний тест для визначення функціональної здатності печінки. За результатами тесту можна зробити висновок не тільки про наявність або відсутність печінкової недостатності, а й класифікувати її на нециротичну та циротичну, встановити ступінь її виразності (відповідно до критеріїв Child — Pugh). До того ж тест дозволяє визначити відсоток функціонуючих гепатоцитів, що неможливо при використанні інших методів дослідження функції печінки. Результати тесту показали значне зниження функціональної активності гепатоцитів. Пацієнту також було проведено аналіз мікробіому кишечника (дослідження методом полімеразно-ланцюгової реакції). Результат тесту показав, що у пацієнта є кандидоз кишечника, дисбіоз.

Після комплексного обстеження було встановлено діагноз: аліментарно-конституційне ожиріння II ступеня, абдомінальний тип. Вторинна інсулінорезистентність. Порушення толерантності до глюкози. Дисліпідемія. Неалкогольний стеатогепатит. Стеатоз підшлункової залози. Кандидоз кишечника. Дисбіоз.

Хворому були надані рекомендації щодо зміни стилю життя та раціонального харчування. Також додатково робився акцент на мікробіом пацієнта. **Для корекції виявлених дисбіотичних змін використовували про- та пребіотик (синбіотик) Опефера® (World Medicine), який не має аналогів на українському ринку. Цей препарат обрали через унікальне оригінальне поєднання складових у кожній капсулі.**

Опефера® — комбінований пробіотик, який містить живі ліофілізовані бактерії (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium spp.*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Saccharomyces boulardii*), сухий екстракт квіток ромашки аптечної (*Matricaria chamomilla L.*), інулін. Лакто- та біфідобактерії у складі Опефера® мають високу антагоністичну активність проти широкого спектру патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, пригнічують життєдіяльність стафілококів, шигел, ротавірусів, протей, ентеропатогенної кишкової палички, деяких дріжджоподібних грибів, запобігають їхньої адгезії до слизової оболонки кишечника. Лакто- та біфідобактерії створюють сприятливі умови для розвитку корисної мікрофлори кишечника, підтримують і регулюють фізіологічну рівновагу кишкової мікрофлори, сприяють нормалізації мікробіоценозу ШКТ, а також підвищують неспецифічну резистентність організму, мають імуномодулюючі властивості, синтезують амінокислоти, вітаміни (К, групи В, зокрема пантотенову кислоту), які сприяють всмоктуванню заліза, кальцію, вітаміну D.

Лакто- і біфідобактерії активізують пристінкове травлення, беруть участь у ферментативному розщепленні білків, жирів, вуглеводів та процесах метаболізму жовчних кислот і холестерину. Кисле середовище, яке створюють лактобактерії, сприяє розвитку біфідобактерій, що становлять 85–95% кишкової мікрофлори організму. *Streptococcus thermophilus* має максимальну лактазну активність і синтезує полісахариди, які є необхідним компонентом для росту лактобактерій. Отже ці види бактерій проявляють симбіоз, компенсують метаболізм і стимулюють ріст один одного. *Saccharomyces boulardii* при проходженні через ШКТ чинять біологічну захисну дію щодо нормальної кишкової мікрофлори. Генетично зумовлена стійкість *Saccharomyces boulardii* до дії антибіотиків дозволяє застосовувати їх одночасно з антибіотиками для захисту нормального мікробіоценозу кишечника. Екстракт квіток ромашки аптечної (*Matricaria chamomilla* L.) містить ефірну олію, до складу якої входить хамазулен, прохамазулен, інші терпени та сесквітерпени, а також флавоноїди, полісахариди, макро- та мікроелементи, каротин, аскорбінова кислота,  $\beta$ -ситостерин, холін, органічні кислоти. Цей комплекс біологічно активних речовин має спазмолітичні, протизапальні, антимікробні, в'язучі, потогінні, жовчогінні та седативні властивості, підвищує секрецію травних залоз, покращує апетит, усуває спазми кишечника, пригнічує процеси бродіння, поліпшує функціональний стан ШКТ. Інулін — рослинний полісахарид, полімер D-фруктози, який позитивно впливає на функціональний стан мікрофлори ШКТ та як пребіотик стимулює ріст сахаролітичної мікрофлори. Інулін має широкий спектр впливу, а саме підвищує імунітет, запускає захисні механізми; має гепатопротекторні властивості, відновлює клітини печінки; виводить з організму радіонукліди і важкі метали; бере участь у ліпідному обміні, сприяє схудненню; прискорює процес травлення і виведення калових мас, запобігаючи запорам і процесам гниття; бере участь в обміні вуглеводів; зменшує інтоксикацію; виводить токсини, патогенні мікроорганізми, гриби, шлаки; знижує ризик утворення різного роду пухлин; регулює рівень фосfolіпідів, тригліцеридів і холестерину у крові; покращує засвоєння вітамінів і мінералів.

У даному випадку нам вдалося актуальним лікування дисбіотичних явищ і полінутрієнтних порушень. Оскільки патогенетично обґрунтованим є застосування в комплексному лікуванні таких хворих про- та пребіотичних препаратів, які сприяють нормалізації складу мікробіоценозу товстої кишки та відновленню функцій корисної мікрофлори, було призначено симбіотичний комплекс Опефера® по 1 капсулі 3 рази на день, тривалістю на 6 місяців. Протягом динамічного спостереження (6 місяців) були зафіксовані позитивні зміни з боку лабораторних, інструментальних показників, антропометричних вимірювань (зменшення маси тіла, ОТ, ОС, їх співвідношення) та покращення загального стану пацієнта (оцінка якості життя згідно з анкетною-опитувальником SF-36 у порівнянні з моментом, коли особа вперше звернулася на консультацію).

**Отже, аналізуючи даний клінічний випадок, можемо зробити висновок про позитивний вплив пре-, пробіотиків на мікробіом, а того, зі свого боку, на патогенез МС. Важливим є той факт, що основний акцент був зроблений на покращенні мікробіому кишечника. Отже подальші дослідження у даному напрямку можуть попередити захворювання на**

Впродовж динамічного спостереження (6 місяців) були відмічені позитивні зміни з боку клінічних проявів (відсутність метеоризму та закрепів) та антропометричних вимірювань (зменшення маси тіла на 8 кг, ОТ на 9 см, ОС на 6 см, їх співвідношення до 0,98); покращення загального стану пацієнта (оцінка якості життя згідно з анкетною-опитувальником SF-36 у порівнянні з відповідями на першому візиті); істотні зміни лабораторних даних (нормалізація біохімічних показників печінки та підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності до 0,98 ммоль/л з одночасним зниженням рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності до 2,9 ммоль/л), інструментальних показників (підвищення функціональної здатності печінки за результатами контрольного метацетинового дихального тесту; повторний аналіз мікробіому, за даними полімеразно-ланцюгової реакції, показав суттєве покращення та відсутність кандидозу).

**Результати і обговорення.** В даному клінічному випадку особа К., 44 роки, звернулася за амбулаторною допомогою на кафедру терапії № 1 та медичної діагностики ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького зі скаргами на надмірну масу тіла, часте переїдання, закрепи, метеоризм та флатуленцію, збільшення маси тіла впродовж року на 15 кг. Дані симптоми погіршували якість життя досліджуваної особи та створювали естетичний дискомфорт, що впливало на його психоемоційний стан. Після первинного огляду даному хворому було проведено ряд клініко-лабораторних та інструментальних обстежень, а також диференційну діагностику з метою верифікації діагнозу. Додатково було проведені тести, що оцінювали якість життя хворого та психоемоційний стан. До моменту звернення пацієнт не отримував лікування з приводу будь-яких захворювань.

Після комплексного обстеження було встановлено діагноз: аліментарно-конституційне ожиріння II ступеня, абдомінальний тип. Вторинна інсулінорезистентність. Порушення толерантності до глюкози. Дисліпідемія. Неалкогольний стеатогепатит. Стеатоз підшлункової залози. Кандидоз. Дисбіоз.

Пацієнт отримав відповідні рекомендації щодо змін способу та стилю життя, а також вказівки з раціонального харчування.

**ранніх стадіях і уникнути незворотних змін та ускладнень у пацієнтів із коморбідністю.**

**Висновок.** При виявленні складових МС та встановленні діагнозу лікар повинен переконати пацієнта, що разом вони є командою у боротьбі з хворобою, допомогти усвідомити, що відмова від шкідливих звичок, схуднення, раціональне харчування, збільшення

фізичних навантажень допоможуть не лише подовжити, але й покращити якість його життя. І лише у разі виникнення потреби підбір адекватних медикаментозних засобів у профілактичних чи терапевтичних дозах — метформін, антигіпертензивні засоби, статини — дозволить знизити ризик розвитку пов'язаних з МС захворювань та їх ускладнень.

**Даний клінічний випадок підкреслює актуальність цієї проблеми у медичній практиці та доцільність подальших досліджень у даній галузі. Вплив мікробіому на організм є значним, і коригування порушень з його боку може знизити ризик розвитку асоційованих із ним захворювань.** Адже пацієнти з НАЖХП, стеатозом ПЗ, ожирінням

мають підвищений ризик виникнення різноманітних ускладнень. Тому попередження та коригування на ранніх стадіях даних патологій зменшить відсоток смертності та покращить якість життя пацієнтів.

Отримані результати є обґрунтованим доцільності застосування синбіотику Опефера® для лікування та профілактики ожиріння. Отже в арсеналі лікаря-практика є ефективний та безпечний продукт. Спосіб застосування та рекомендована добова доза: *дорослим та дітям віком від 12 років*: по 1-2 капсули 1-3 рази на добу; *дітям від 1-го до 3 років*: по 1 капсулі 1-2 рази на добу; *дітям від 3 до 12 років*: по 1 капсулі 1-3 рази на добу. Індивідуальна тривалість лікування від 1 місяця і довше.

#### Література:

1. Боднар П. М., Литвиненко К. О. Метаболіти кишкової мікрофлори та неалкогольна жирова хвороба печінки (сучасні етіопатогенетичні аспекти). *Сімейна медицина*. 2014. № 3. С. 80–82.
2. Aron-Wisnewsky J., Vigliotti C., Witjes J., Le P., Holleboom A. G., Verheij J., Nieuwdorp M., Clément K. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 17, No 5. P. 279–297.
3. Campo L., Eiseler S., Apfel T., Pyrsopoulos N. Fatty liver disease and gut microbiota: a comprehensive update. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2019. Vol. 7, No 1. P. 56–60.
4. Gensollen T., Iyer S. S., Kasper D. L., Blumberg R. S. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016. Vol. 352 (6285). P. 539–544.
5. Jasirwan C. O. M., Lesmana C. R. A., Hasan I., Sulaiman A. S., Gani R. A. The role of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease: pathways of mechanisms. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*. 2019. Vol. 38, No 3. P. 81–88.
6. Linares D. M., Ross P., Stanton C. *Beneficial microbes: the pharmacy in the gut. Bioengineered*. 2016. Vol. 7. P. 11–20.
7. Liu Q., Liu S., Chen L., Zhao Z., Du S., Dong Q., Xin Y., Xuan S. Role and effective therapeutic target of gut microbiota in NAFLD/NASH. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019. Vol. 18, No 3. P. 1935–1944.
8. Zhu L., Baker R., Baker S. Gut microbiome and nonalcoholic fatty liver diseases. *Pediatr. Res.* 2015. Vol. 77. P. 245–251.