

DOI: 10.26693/jmbs04.05.186

УДК 616.345-008.87:616.36-003.826:616.379-008.64]-08

Сірчак Є. С., Грига В. І., Пічкарь Й. І., Гема-Багіна Н. М.

КОРЕКЦІЯ ДИСБІОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет,
Україна

sirchakliza777@gmail.com

У більшості випадків неалкогольна жирова хвороба печінки асоційована з метаболічним синдромом. Результати останніх досліджень пов'язують формування метаболічних порушень в організмі, в тому числі і неалкогольна жирова хвороба печінки, із порушенням у мікробіоценозі кишечника.

Мета дослідження – провести корекцію дисбіозу товстої кишки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу.

Обстежено 52 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, а саме – неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу. Всім пацієнтам проведено загальноклінічні, антропометричні, лабораторно-інструментальні методи дослідження, а також до та після лікування визначено якісний і кількісний склад мікрофлори товстої кишки. На фоні комплексної терапії хворим для корекції дисбіозу товстої кишки призначено пробіотик Опефера по 2 капсули 3 рази на добу після прийому їжі протягом 4 тижнів.

Аналіз мікробного складу фекалій у обстежених хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу до лікування вказує на виражені зміни в кількісному і якісному складі мікрофлори товстої кишки. У всіх хворих визначали зниження рівня представників анаеробної флори: біфідобактерій нижче 10^7 , а також лактобактерій нижче 10^6 , що супроводжувалось підвищенням кількості представників патогенної мікрофлори у товстій кишці. Після комплексної терапії із використанням мультипробіотика Опефера у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу виявлено позитивну динаміку у кількісному та якісному складі мікрофлори товстої кишки. Після курсу лікування із використанням Опефера у жодного обстеженого пацієнта не діагностовано дисбіоз IV ступені, а дисбіоз III ступені зменшився у 6 разів. Ці зміни супроводжувались нормалізацією у мікробному складі товстої кишки у 21,2% випадків хворих, а також збільшення кількості обстежених на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу із дисбіозом I ступені (до 38,5%). Проведена комплексна

терапія позитивно вплинула також на показники ліпідного обміну.

У хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (неалкогольний стеатогепатит) та цукровий діабет 2 типу встановлено дисбіоз товстої кишки переважно III та II ступенів. Комплексна терапія із використанням мультипробіотика Опефера сприяє нормалізації кількісного і якісного складу мікрофлори товстої кишки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (неалкогольний стеатогепатит) та цукровий діабет 2 типу, а також – показників ліпідного обміну у даних пацієнтів.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет 2 типу, дисбіоз товстої кишки, лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукове дослідження виконано в рамках НДР №851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки і підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики», № державної реєстрації 0115U001103, а також загальнокафедральної теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб.

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – це хронічне захворювання, в основі якого лежить збільшене накопичення ліпідів у гепатоцитах, що перевищує 5% від маси печінки при відсутності токсичної дії алкоголю [1]. НАЖХП включає дві морфологічні форми захворювання з різним прогнозом: неалкогольний жировий гепатоз і неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [2].

У більшості випадків НАЖХП асоційована з метаболічним синдромом. Деякі автори пропонують вважати НАЖХП однією із складових метаболічного синдрому [3], розглядаючи її як печінковий прояв метаболічного синдрому [4]. На сьогодні доведено спільність патогенетичних механізмів для НАЖХП та метаболічного синдрому і стає очевидним їх зв'язок із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, серцево-судинними захворюваннями і тяжкими

формами захворювання печінки, включно з цирозом і гепатоцелюлярною карциномою.

Результати останніх досліджень пов'язують формування метаболічних порушень в організмі, в тому числі і НАЖХП, із порушенням у мікробіоценозі кишечника. Посилене надходження вільних жирних кислот у печінку внаслідок дії різних екзо- та ендогенних чинників разом із зміненою активністю кишкового мікробіому призводить до накопичення тригліцеридів і «токсичних» рівнів вільних жирних кислот, вільного холестерину та інших ліпідних метаболітів, які викликають дисфункцію мітохондрій, оксидативний стрес, утворення активних форм кисню та стрес ендоплазматичного ретикулума з формуванням запалення та фіброзу печінки (НАСГ) [5, 6].

Кишкова мікрофлора має величезний метаболічний потенціал і здійснює сотні біохімічних процесів в організмі. У підтримці гомеостазу кишкова мікрофлора не поступається жодному життєво важливому органу в організмі [7]. Отже, корекція мікробіоценозу кишечника у хворих з метаболічними порушеннями, в тому числі із НАЖХП та ЦД 2 типу, має бути важливим елементом комплексної терапії у даного контингенту пацієнтів.

Мета дослідження: провести корекцію дисбіозу товстої кишки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу.

Матеріал та методи дослідження. Під нашим спостереженням знаходилось 52 хворих на НАЖХП, а саме – НАСГ та ЦД 2 типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному та ендокринологічному відділеннях Закарпатської обласної клінічної лікарні імені А. Новака м. Ужгород за 2016–2019 рр. Всі дослідження були проведені за згодою пацієнтів, а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. і її перегляду 1983 р., Конвенції Європи про захист прав людей і законодавчих органів України. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Хворі були віком від 29 до 62 років, середній вік становив $48,3 \pm 5,7$ років; чоловіків було 29 (55,8%), жінок – 23 (44,2%). Контрольну групу склало 20 практично здорових осіб у віці від 24 до 64 років, середній вік становив $47,6 \pm 5,8$ років. Чоловіків було 12 (60,0%), жінок – 8 (40,0%).

Всім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні, антропометричні, лабораторно-інструментальні методи дослідження. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. При антропометричному дослідженні визначали зріст, вагу, обвід талії, а також розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Відповідно

до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), хворих розподілили залежно від показника ІМТ, при якому ІМТ 16,0 і менше відповідало вираженому дефіциту маси тіла; 16,0–18,5 – недостатній масі тіла; 18,0–24,9 – нормальній масі; 25,0–29,9 – надмірній масі; 30,0–34,9 – ожирінню I ступені; 35,0–39,9 – ожирінню II ступені; 40,0 і більше – ожирінню III ступеню (морбідне ожиріння).

Всім хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою. У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження для визначення функціонального стану печінки, показників ліпідного обміну (загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ)), вуглеводного обміну (глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %).

Діагноз НАЖХП встановлено відповідно до критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) та клінічних рекомендацій EASL-EASD-EASO по діагностиці та лікуванню НАЖХП [2]. Ступінь ураження печінки розраховано з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів: NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), Фібротест.

Дослідження якісного і кількісного складу мікрофлори товстої кишки (ТК) до та після лікування проводили методом посіву десятикратних розведень (10^{-1} – 10^{-9}) фекалій на стандартний набір селективних і диференційно-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних і анаеробних мікроорганізмів. Ступінь дисбіозу товстої кишки (ТК) оцінювали за класифікацією Куваєвої І. Б., Ладодо К. С. (1991 р.).

Надання медичної допомоги хворим на НАЖХП (НАСГ) та ЦД 2 типу проводили згідно з клінічними протоколами лікування МОЗ України та локальних протоколів. Для контролю рівня глюкози у сироватці крові обстеженим пацієнтам призначали пероральні цукрознижуючі препарати (метформін) на фоні дієтичного харчування та модифікації способу життя, при потребі проводили інсулінотерапію. Всім обстеженим хворим на НАСГ та ЦД 2 типу призначено препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) «Урсофальк» (фірми «Др.Фальк Фарма ГмБХ», Німеччина) із розрахунку 20 мг/кг ваги тіла. Лікування УДХК продовжували протягом 6 місяців.

Для корекції дисбіозу ТК хворим на НАСГ та ЦД 2 типу призначено пробіотик Опефера (фірми World Medicine Europe) по 2 капсули 3 рази на добу після прийому їжі протягом 4 тижнів. Опефера –

комбінований пробіотик, до складу якого входять 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.

Аналіз і обробка результатів обстежених хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати дослідження. Результати антропометричного дослідження до лікування вказують на порушення ІМТ у більшості обстежених пацієнтів на НАЖХП. При цьому, у хворих з НАСГ частіше діагностовано ожиріння I та II ступенів (у 42,3% та у 15,4% обстежених відповідно), а також надмірна вага – у 32,7% хворих, і лише у 9,6% хворих встановлено нормальна вага.

Аналіз мікробного складу фекалій у обстежених хворих на НАСГ та ЦД 2 типу до лікування вказує на виражені змінами в кількісному і якісному складі мікрофлори ТК. У всіх хворих визначали зниження рівня представників анаеробної флори: біфідобактерій нижче 10^7 , а також лактобактерій нижче 10^6 , що супроводжувалось підвищенням кількості представників патогенної мікрофлори у ТК (табл. 1).

Після комплексної терапії із використанням мультипробіотика Опефера у хворих на НАСГ та ЦД 2 типу виявлено позитивну динаміку у кількісному та якісному складі мікрофлори ТК. При повторному мікробіологічному дослідженні фекалій (не раніше ніж через 2–3 тижні після припинення прийому пробіотика) встановлено нормалізацію кількості *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* у всіх обстежуваних нами пацієнтів на НАСГ та ЦД 2 типу. Ці зміни супроводжувались зниженням кількості *Proteus*, *Candida*, *Clostridium*, *Klebsiella* та патогенних стафілококів (табл. 1).

При аналізі ступеня тяжкості дисбіотичних змін до лікування у хворих діагностували переважно дисбіоз – III і II ступенів (у 57,7% і у 23,1% хворих відповідно), а дисбіоз I ступеня встановлено тільки у 15,4% пацієнтів, і лише у 3,8% випадків виявлено дисбіоз IV ступені (рис.1).

Після курсу лікування із використання Опефера у жодного обстеженого пацієнта не діагностовано дисбіоз IV ступені, а дисбіоз III ступені зменшився у 6 разів. Ці зміни супроводжувались нормалізацією у мікробному складі ТК у 21,2% випадків хворих, а також збільшення кількості обстежених на НАСГ та ЦД 2 типу із дисбіозом I ступені (до 38,5%).

Таблиця 1 – Динаміка кількісного та якісного складу мікрофлори ТК у обстежених хворих та контрольної контрольної групи

| Показник | Обстежені хворі (n=52) | |
|-------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| | до лікування | після лікування |
| Bifidobacterium: | Контрольна група 100,0% (8,61±0,13) | |
| частота (%) | 80,8* | 100,0^ |
| Ig КОЕ/г | 6,08±0,11* | 8,21±0,14^ |
| Lactobacillus: | Контрольна група 100,0% (6,84±0,15) | |
| частота (%) | 82,7 | 100,0 |
| Ig КОЕ/г | 5,06±0,128 | 6,23±0,41 |
| Escherichia: | Контрольна група 100,0% (7,95±0,08) | |
| частота (%) | 90,4 | 96,2 |
| Ig КОЕ/г | 6,01±0,16* | 7,01±0,15^ |
| Enterococcus: | Контрольна група 100,0% (7,55±0,22) | |
| частота (%) | 44,2** | 86,5^ |
| Ig КОЕ/г | 5,44±0,15** | 6,98±0,21^ |
| Enterobacter: | Контрольна група 25,0% (1,13±0,09) | |
| частота (%) | 40,3* | 28,8 |
| Ig КОЕ/г | 3,10±0,19** | 1,84±0,35^ |
| Citrobacter: | Контрольна група 45,0% (1,45±0,07) | |
| частота (%) | 26,9* | 44,2 |
| Ig КОЕ/г | 2,79±0,07* | 1,78±0,11^ |
| Staphylococcus: | Контрольна група 35,0% (3,23±0,11) | |
| частота (%) | 51,9* | 38,5 |
| Ig КОЕ/г | 4,82±0,10* | 3,77±0,15^ |
| Klebsiella: | Контрольна група 20,0% (1,07±0,07) | |
| частота (%) | 51,9* | 32,7^ |
| Ig КОЕ/г | 3,71±0,22** | 1,22±0,43^ |
| Clostridium: | Контрольна група 15,0% (4,22±0,19) | |
| частота (%) | 42,3** | 23,1^ |
| Ig КОЕ/г | 5,23±0,09* | 4,26±0,15^ |
| Proteus: | Контрольна група 10,0% (0,33±0,08) | |
| частота (%) | 36,5** | 17,3^ |
| Ig КОЕ/г | 2,65±0,19**^ | 0,88±0,53^ |
| Candida: | Контрольна група 10,0% (3,26±0,08) | |
| частота (%) | 20,5 | 15,4 |
| Ig КОЕ/г | 4,07±0,11 | 3,85±0,17 |

Примітки: відмінності між показниками у контрольній групі та обстеженими пацієнтами достовірні: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; різниця між показниками у обстежених хворих до і після лікування достовірна: ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$.

Проведена комплексна терапія позитивно вплинула також на показники ліпідного обміну. Результати наведені у таблиці 2.

Установлено достовірне зменшення рівня загального холестерину (до $7,26 \pm 0,54$ ммоль/л з $8,44 \pm 0,77$ ммоль/л – $p < 0,05$), тригліцеридів (до

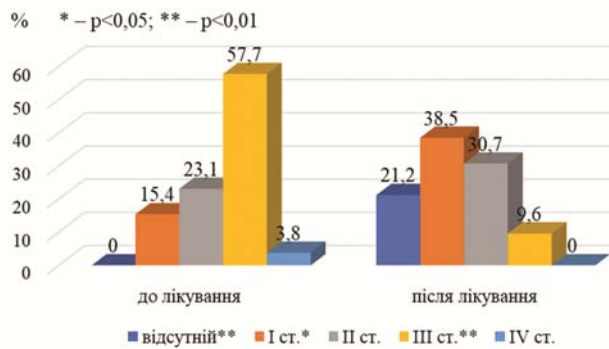


Рис. 1. Динаміка розподілу обстежених хворих по ступеням важкості дисбіозу ТК на фоні проведеного лікування

2,03±0,11 ммоль/л з 3,01±0,26 ммоль/л – $p < 0,05$), а також зменшення показників ЛПНЩ (до 3,98±±0,22 ммоль/л – $p < 0,05$) та ЛПДНЩ (до 1,83±±0,49 ммоль/л – $p < 0,05$; при нормі 0,13±±0,09 ммоль/л) і підвищення показника ЛПВЩ (до 1,76±0,41 ммоль/л – $p < 0,05$; при нормі 2,68±±0,27 ммоль/л).

Обговорення отриманих результатів. У всіх хворих з НАЖХП, а саме НАСГ та ЦД 2 типу діагностовано виражені порушення кількісного і якісного складу мікрофлори ТК. Проведена нами комплексна терапія із використанням препарату мультипробіотика Опефера ефективно вплинула на динаміку порушень кількісного і якісного складу мікрофлори ТК у даних пацієнтів. У жодного хворого на НАЖХП та ЦД 2 типу при повторному мікробіологічному обстеженні не виявлено дисбіоз IV ступені.

Слід відзначити ще одну, на нашу думку, позитивну сторону комплексної терапії із використанням мультипробіотика у цих пацієнтів, а саме –

Таблиця 2 – Динаміка показників ліпідного обміну у обстежених хворих

| Показник | Контрольна група (n=20) | Обстежені хворі на НАСГ та ЦД 2 типу (n=52) | |
|-----------------|-------------------------|---|------------------------|
| | | до лікування | після лікування |
| ТГ (ммоль/л) | 0,97±0,11 | 3,01±0,26 ^{^^} | 2,03±0,11 [*] |
| ЗХ (ммоль/л) | 4,08±0,15 | 8,44±0,77 ^{^^} | 7,26±0,54 [*] |
| ЛПНЩ (ммоль/л) | 3,21±0,37 | 4,67±0,31 [^] | 3,98±0,22 [*] |
| ЛПДНЩ (ммоль/л) | 0,13±0,09 | 2,45±0,76 ^{^^} | 1,83±0,49 [*] |
| ЛПВЩ (ммоль/л) | 2,68±0,27 | 0,97±0,30 ^{^^} | 1,76±0,41 [*] |

Примітки: різниця між показниками у хворих до лікування та контрольної групи достовірна: [^] – $p < 0,05$; ^{^^} – $p < 0,01$; різниця між показниками у хворих до та після лікування достовірна: ^{*} – $p < 0,05$.

достовірно зниження рівнів ЗХ, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, а також підвищення ЛПВЩ. Отже, виявлена нами позитивна динаміка у показниках ліпідограма на фоні нормалізації дисбіотичних змін ТК вказує на важливу роль мікробіоти кишечника у формуванні метаболічних порушень у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу.

Висновки

1. У хворих на НАЖХП (НАСГ) та ЦД 2 типу встановлено дисбіоз ТК переважно III та II ступенів.
2. Комплексна терапія із використанням мультипробіотика Опефера сприяє нормалізації кількісного і якісного складу мікрофлори ТК у хворих на НАЖХП (НАСГ) та ЦД 2 типу, а також – показників ліпідного обміну у даних пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення порушень у мікробному складі ТК у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу для розробки ефективних і безпечних методів їх корекції.

References

1. Fadienko GD, Gridnyev AE Efficiency and safety of ademetionine in the correction of liver function in patients with steatohepatitis. The results of an open comparative post-marketing study. *Gastroenterology*. 2018; 52(2): 27-34. [Russian]
2. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016; 64(6): 1388–402. PMID: 27062661. Doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
3. Ivaskin VT *Diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease: clinical recommendations*. M: MED-pess-inform; 2015. 32 p. [Russian]
4. Stepanov YuM, Nedzvetskaya NV, Yagmur VB, Klenina IA, Oshmyanskaya Nyu Noninvasive diagnosis of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2017; 51(3): 188-95. doi: 10.22141/2308-2097.51.3.2017.112635 [Ukrainian]
5. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016; 65(8): 1038–48. PMID: 26823198. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012
6. Satapati S, Sunny NE, Kucejova B, Fu X, He TT, Méndez-Lucas A, et al. Elevated TCA cycle function in the pathology of diet-induced hepatic insulin resistance and fatty liver. *Journal of Lipid Research*. 2012; 53(6): 1080–92. PMID: 22493093. PMID: PMC3351815. doi: 10.1194/jlr.M023382

7. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing MetaHIT Consortium. *Nature*. 2010; 464(7285): 59–65. PMID: 20203603. PMCID: PMC3779803. DOI: 10.1038/nature08821