

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНИЙ У 1998 РОЦІ

**Рецензоване науково-практичне спеціалізоване видання
терапевтів і сімейних лікарів**

**Випуск журналу приурочений
до 25-річчя Національної академії медичних наук України**

Журнал включено
до Переліку наукових фахових видань України з медичних наук
Додаток 8 до наказу Міністерства освіти і науки України
№ 1328 від 21.12.2015 р.

Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах
та спеціалізованих каталогах Index Copernicus, Google Scholar,
Science Index, JIFACTOR, Ulrich's Periodicals Directory, Scientific Indexing
Services, ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa, CrossRef

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних
«Україніка наукова», Національної бібліотеки України
імені В. І. Вернадського, «Наукова періодика України»

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Головний редактор Г.Д. Фадєєнко

Редакційна колегія

Абрагамович О.О. (Львів)
Амосова К.М. (Київ)
Бабак О.Я. (Харків) (науковий редактор)
Біловол О.М. (Харків)
Воевода М.І. (Новосибірськ, Росія)
Волков В.І. (Харків)
Гаргін В.В. (Харків)
Гріднев О.Є. (Харків)
Денисенко В.П. (Харків)
Дикун І. (Дикун І.) (Ессен, Німеччина)
Журавльова Л.В. (Харків)
Зав'ялова Л.Г. (Новосибірськ, Росія)
Ісаєва Г.С. (Харків)
Коваленко В.М. (Київ)
Коваль С.М. (Харків)
Колеснікова О.В. (Харків)
(заступник головного редактора)
Копиця М.П. (Харків)

Коркушко О.В. (Київ)
Крашмалова О.О. (Харків)
Несен А.О. (Харків)
Нетяженко В.З. (Київ)
Рудик Ю.С. (Харків)
Серік С.А. (Харків)
Симонова Г.І. (Новосибірськ, Росія)
Синяченко О.В. (Лиман)
Топчій І.І. (Харків)
Фещенко Ю.І. (Київ)
Черних В.П. (Харків)
Чернишов В.А. (Харків)
Швець О.В. (Київ)
Янушевич А. (Januszewicz A.)
(Варшава, Польща)
Розенман Й. (Rozenman Y.)
(Тель-Авів, Ізраїль)

Засновники

Державна установа
«Національний інститут терапії
імені Л. Т. Малої НАМН України»,
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 16646-5118ПР від 21.05.2010 р.

Рекомендовано Вченою радою Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України

Протокол № 7 від 06.09.2018 р.

Видавець

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Відповідальний секретар

О.М. Берник

Літературний редактор

О.П. Кісліцина

Комп'ютерна верстка

А.В. Корженівська

Періодичність

4 рази на рік

Друк

ТОВ «Друкарня „Рута“»
м. Кам'янець-Подільський,
вул. Пархоменка, 1
(ДК № 4060 від 29.04.2011 р.)

Підписано до друку 20.09.2018 р.
Ум. друк. арк. 12,32
Формат 60 × 84/8. Папір офсет.
Друк офсет. Замовлення № 2-18Т
Тираж 2000 прим.

Адреса редакції та видавця

01030, м. Київ,
вул. М. Коцюбинського, 8а

Телефони:

(044) 465-30-83, 278-46-69, 309-69-13

E-mail: journals@vitapol.com.ua

Передплатний індекс 21931

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовники. Передрук опублікованих статей можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

Знаком □ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.

Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

© Український терапевтичний журнал, 2018

© ПП «ІНПОЛ ЛТМ», 2018

www.utj.com.ua, www.vitapol.com.ua

Патогенетична роль дисбіозу товстої кишки у патогенезі взаємообтяження неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок

Мета роботи — встановити ймовірний вплив стану мікробіома порожнинного вмісту товстої кишки (ПВТК) на ступінь стеатозу та фіброзу печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) із ожирінням залежно від наявності коморбідної хронічної хвороби нирок (ХХН) та її стадії.

Матеріали та методи. Обстежено 168 хворих на НАСГ віком від 42 до 55 років. Усі хворі були розподілені наступним чином. Групу 1 склали пацієнти із НАСГ та супутнім ожирінням I ступеня у кількості 68 осіб. Групу 2 склали хворі на НАСГ із ожирінням I ступеня та коморбідною ХХН I—III ступеня (хронічний пієлонефрит) у кількості 100 осіб. Обстежено 30 практично здорових осіб, які за віком та статтю статистично достовірно не відрізнялись від основної групи та групи порівняння. Мікробіоценоз ПВТК вивчали мікробіологічним методом шляхом засіву десятикратних розведень випорожнень на диференційно-діагностичні живильні середовища згідно з методичними рекомендаціями «Микробиологическая диагностика дисбактериозов» МОЗ УРСР (1986). Основними маркерами, що дозволили зробити висновки про дисбіотичні зміни, були: видова належність аеробів та анаеробів, кількісна характеристика (концентрація) та частота зростання висіяних колоній. Верифікацію ступеня тяжкості дисбіозу здійснювали на основі класифікації І.Б. Куваєвої, К.С. Ладодо (1991).

Результати та обговорення. Дослідження показало зміни стану мікробіома ПВТК за коморбідного перебігу НАСГ із ожирінням та ХХН I—III ступеня, який характеризується розвитком глибокого дисбіозу (II—III ступеня) із появою і переважанням патогенної мікрофлори, зростанням кількості умовно патогенних бактерій і дріжджових грибів роду *Candida*, достовірним дефіцитом представників нормальної мікробіоти: лактобактерій, біфідобактерій, бактероїдів. Ступінь дисбіозу мікробіома ПВТК корелює з вмістом у крові бактеріально-ендотоксину ($r = 0,86$; $p < 0,05$), зростає з підвищенням стадії ХХН, активності цитолізу гепатоцитів, інтенсивності ендотоксикозу, оксидативного та нітритивного стресу, ступеня стеатозу гепатоцитів та фіброзу печінкової тканини.

Висновки. Важливим компонентом патогенезу неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння та ХХН є метаболічна інтоксикація, яка виникає внаслідок істотного порушення кількісного та якісного складу мікрофлори стану мікробіома ПВТК із розвитком глибокого дисбіозу (II—III ступеня).

Ключові слова:

неалкогольний стеатогепатит, хронічна хвороба нирок, мікробіом порожнинного вмісту товстої кишки, бактеріальний ендотоксин.

Сучасні досягнення в галузі внутрішньої медицини вказують на визначальну роль порушення кількісного та якісного складу мікробіома порожнинного вмісту товстої кишки (ПВТК) у розвитку метаболічних розладів (обміну жовчних кислот, вуглеводів, ліпідів, окисно-відновних реакцій), синдрому ендогенної інтоксикації, патогенезу ожиріння [13, 14, 18, 22], неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), гострого та хронічного панкреатиту, первинного біліарного



**О.С. Хухліна,
А.А. Антонів**

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Антонів Альона Андріївна
к. мед. н., асист. кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб

58000, м. Чернівці,
вул. С. Наливайка, 4
Тел. (099) 232-18-61
E-mail: antonivalona@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
2 серпня 2018 р.

холангіту, хронічного пієлонефриту тощо [2, 4, 8, 9, 11, 23]. Усе більше дослідників визнають, що мікробіом підвищує схильність до розвитку неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) і трансформації його у цироз печінки [4, 11, 12, 23, 24]. Оскільки ворітна система печінки отримує венозну кров переважно з товстої кишки, насамперед печінка піддається впливу мікроорганізмів і продуктів їх життєдіяльності [4, 15, 24]. При порушенні процесів травлення підвищується проникність кишкової стінки і можлива бактеріальна транслокація, здатна викликати хронічне запалення і фіброз печінкової тканини [9, 10]. Жовчні кислоти, які є важливими для життєдіяльності мікробіома, можуть напряду або через непрямі механізми модулювати його склад за допомогою активації елементів імунітету [5, 8, 16, 23].

Мікробіом товстої кишки на 99 % складається з анаеробних сапрофітів, які належать до чотирьох типів: грампозитивні *Firmicutes* і *Actinobacteria* та грамнегативні *Bacteroidetes* і *Proteobacteria* [7]. Вони забезпечують гомеостаз метаболічного каскаду, який виконує дезінтоксикаційну, енергетичну і пластичну функції [6, 7, 20]. Зміна нормального співвідношення мікробіоти знижує бар'єрну функцію епітелію кишки, сприяє розвитку ендотоксемії за рахунок продуктів життєдіяльності умовно-патогенних та патогенних штамів мікроорганізмів [4, 6, 10], і, як наслідок, посиленню навантаження на ферментні системи детоксикації печінки [1, 24]. За умов дисбіозу ПВТК цей процес є безперервним і тому складає істотну загрозу щодо формування системного ендотоксикозу і напруження системи детоксикації [1, 24].

Водночас, наявність дисбіозу ПВТК може чинити негативний вплив на сечовидільну систему і, зокрема, на перебіг хронічної хвороби нирок (ХХН) (хронічний пієлонефрит) у хворих на НАСГ, за якої контамінація патогенної мікрофлори у товстій кишці може стати джерелом ендогенного інфікування та запалення чашково-мискової системи і паренхіми нирок [2, 3, 14], а повторні курси антибактеріальних препаратів та уросептиків призводять до виникнення та прогресування дисбіозу товстої кишки і можуть чинити негативний гепатотоксичний вплив. Зазначені обставини свідчать про доцільність проведення досліджень у даному напрямку.

Мета роботи — встановити ймовірний вплив стану мікробіома ПВТК на ступінь стеатозу та фіброзу печінки у хворих на НАСГ із ожирінням залежно від наявності коморбідної ХХН та її стадії.

Матеріали та методи

Обстежено 168 хворих на НАСГ віком від 42 до 55 років. Усі обстежувані були розподілені

наступним чином. Групу 1 склали пацієнти із НАСГ та супутнім ожирінням I ступеня у кількості 68 осіб. Групу 2 склали хворі на НАСГ із ожирінням I ступеня та коморбідною ХХН I—III ступеня (хронічний пієлонефрит) у кількості 100 осіб. Обстежено 30 практично здорових осіб (ПЗО), які за віком та статтю статистично достовірно не відрізнялись від основної групи та групи порівняння. Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, аутоімунного чи медикаментозного генезу, як причини холестатичного чи цитолітичного синдромів, а також результатів ультрасонографічного обстеження. Діагностику та лікування ХХН здійснювали згідно з рекомендаціями клінічних настанов ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (2012) [3]. У дослідження були включені хворі на ХХН I—III ступеня без нефротичного синдрому з хронічним неускладненим пієлонефритом у фазі стихання, загострення або з латентним перебігом.

При надходженні хворих у стаціонар визначали маркери ушкодження паренхіми печінки за загальноприйнятим переліком активності ферментів (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, обчислення коефіцієнта де Рітиса, γ -глутамілтрансфераза, лужна фосфатаза), вмістом у крові білірубину; маркерів функціонального стану печінки (вміст у крові альбумінів, фракцій білірубину, протромбіновий час), функціонального стану нирок (вміст у крові креатиніну, цистатину, сечовини, обчислення швидкості клубочкової фільтрації), ліпидограми, іонограми, глікемічного профілю крові, обчислення індексів інсулінорезистентності. Для визначення структурних змін паренхіми печінки та нирок проводили ультрасонографію (УСГ). З метою кількісної оцінки змін ехогенності печінки використали метод еходенситометрії з обчисленням гепаторенального індексу (ГРІ) (М. Webb та співавт., 2009) [19]. Для оцінки наявності та ступеня стеатозу гепатоцитів проводили біохімічний стеатотест, для оцінки стадії фіброзу печінки використовували фібротест (Т. Poynardt, Франція) [19] в умовах лабораторії Sinevo. Усім хворим проводили антропометрію з визначенням індексу маси тіла (ІМТ), обводу талії (ОТ), обводу стегон (ОС) та їх співвідношення: індексу талія/стегна (ІТС = $ОТ/ОС$). За ожиріння вважали ІМТ більше 30 кг/м². Інтенсивність ендотоксикозу вивчали за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів (СМП) за методом Н.І. Габріелян, вмістом у крові стабільних метаболітів моноок-

сиду нітрогену (NO) (нітритів, нітратів) за методом L.C. Green та співавт., активністю аргінази крові за Л.М. Костюк, І.Ф. Мецишеном. Визначення вмісту ендотоксину в сироватці крові хворих здійснювали за допомогою ЛАЛ-тесту Toxin Sensor Chromatogenic LAL Endotoxin Assay Kit (CenScript, США).

Мікробіоценоз ПВТК вивчали мікробіологічним методом шляхом засіву десятикратних розведень випорожнень на диференційно-діагностичні живильні середовища згідно з методичними рекомендаціями «Мікробіологическая диагностика дисбактериозов» МОЗ УРСР (1986). Основними маркерами, що дозволили зробити висновки про дисбіотичні зміни, були: видова належність аеробів та анаеробів, кількісна характеристика (концентрація) та частота зростання висіяних колоній. Верифікацію ступеня тяжкості дисбіозу здійснювали на основі класифікації І.Б. Куваєвої, К.С. Ладодо (1991) [7].

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, які були отримані. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро—Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнього (M) \pm стандартного відхилення (S). При непараметричному розподілі дані представлені у вигляді медіани (Me) як міри положення, верхнього (Q75) і нижнього квартилів (Q25) як міри розсіювання. Дискретні величини представлені у вигляді абсолютних та відносних частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стьюдента, F-критерію Фішера. У випадку ненормального розподілу використовували: медіанний тест, розрахунок рангового U-критерію Манна—Уїтні, для множинного порівняння — T-критерій Вілкоксона (у випадку дослідження залежних груп). Для оцінки міри залежності між перемінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена у випадку розподілу показників, що достовірно відрізнялися від нормального. Для порівняння дискретних величин у незалежних групах застосовували критерій χ^2 максимальної правдоподібності (МП χ^2) (log-likelihood), для порівняння пар дискретних величин використовувався розрахунок модифікації точного критерію Фішера (mid-p). Для прогнозування перебігу НАСГ та ХХН, визначення діагностичної

значущості показників використовували ROC-аналіз з обчисленням площі, обмеженої ROC-кривою (AUC). Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати та обговорення

При проведенні клінічного аналізу було встановлено, що у хворих групи 2 частота симптомів кишкової диспепсії зростала в міру прогресування дисбіотичних зрушень у мікробіомі ПВТК та була більшою у порівнянні з аналогічними показниками у хворих групи 1. Так, розлади випорожнення з переважанням діареї у хворих групи 2 ми спостерігали у 47,0 % проти 26,5 % ($p < 0,05$) у групі 1; достовірно відрізнялись також частота здуття живота: у 73,0 % проти 35,3 % ($p < 0,05$) відповідно. Таку клінічну картину НАСГ із ХХН можна пояснити поглибленням дисбіозу ПВТК.

Аналіз анамнестичних даних вказує на те, що пацієнти з коморбідним перебігом НАСГ та ХХН за останні 3 роки мали не менше двох загострень хронічного пієлонефриту на рік і проводили повторні курси прийому антибактеріальних препаратів та уросептиків для його лікування і профілактики рецидивів. При цьому маркери ушкодження печінки та її функціональний стан контролю не підлягали. При порівнянні маркерів цитолізу у хворих на НАСГ із ХХН активність АсАТ була вищою (у 1,5 разу): $(1,2 \pm 0,09)$ мкмоль/год \times л проти $(0,8 \pm 0,05)$ у хворих на НАСГ без ХХН у межах статистичної достовірності ($p < 0,05$). Активність АлАТ у групі 2 теж перевищувала показник у групі 1 в 1,3 разу: $((1,4 \pm 0,06)$ мкмоль/год \times л проти $(1,1 \pm 0,08)$) $p < 0,05$) відповідно. Таким чином, обчислення коефіцієнта де Рігіса у групах порівняння вказує на наявність статистичної різниці з перевищенням у 1,2 разу у хворих групи 2 ($p < 0,05$). Інтенсивність синдрому холестазу, про яку свідчило підвищення активності ЛФ у 1,4 разу ($p < 0,05$) у хворих групи 2 проти 1,2 разу ($p < 0,05$) у хворих групи 1, вмісту у крові жовчних кислот, які перевищували показники у ПЗО відповідно у 2,2 проти 1,9 разу у групі 1 ($p < 0,05$), у хворих з коморбідністю НАСГ та ХХН теж була вища. Показник активності γ -глутамілтрансферази у хворих групи 2 істотно перевищував (у 1,2 разу) показник у хворих групи 1: відповідно $(7,23 \pm 0,15)$ ммоль/год \times л проти $(6,14 \pm 0,12)$ ммоль/год \times л ($p < 0,05$), що вказує не лише про холестаз у цієї категорії хворих, а й про вищий ступінь системного токсичного навантаження на печінку. Нами

Таблиця 1. Стан мікробіоценозу порожнини товстої кишки у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від наявності ХХН (lg КУО/г; M ± m)

Мікроорганізми	ПЗО, n = 30	Група 1, n = 68	Група 2, n = 100
Біфідобактерії	9,8 ± 0,09	5,6 ± 0,10*	4,2 ± 0,05**
Бактероїди	9,4 ± 0,20	6,4 ± 0,17*	4,7 ± 0,12**
Лактобактерії	9,1 ± 0,10	4,5 ± 0,05*	3,1 ± 0,06**
Пептококи	5,3 ± 0,28	8,2 ± 0,09*	9,3 ± 0,10**
Клостридії сульфїтредукуючі	5,4 ± 0,48	7,9 ± 0,12*	9,1 ± 0,10**
Ешерихії (N)	3,5 ± 0,08	7,8 ± 0,04*	8,9 ± 0,08**
Стафілококи	0	7,4 ± 0,02*	8,6 ± 0,01**
Гриби роду <i>Candida</i>	0	6,3 ± 0,05*	8,7 ± 0,03**
Ентеробактер	0	7,6 ± 0,15*	8,5 ± 0,14**
Цитробактер	0	8,0 ± 0,03*	9,5 ± 0,05**
Серації	0	6,4 ± 0,04*	8,1 ± 0,05**
Гафнії	0	7,1 ± 0,06*	9,6 ± 0,05**
Превотели	0	6,2 ± 0,04*	7,8 ± 0,07**

Примітка. *Різниця достовірна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); **різниця достовірна у порівнянні з показником у хворих групи 1 ($p < 0,05$).

був також встановлений вищий ступінь мезенхімально-запального синдрому у хворих на НАСГ групи 2: за рівнем гіпер- γ -глобулінемії (у 1,7 проти 1,4 разу перевищення нормативних показників відповідно ($p < 0,05$)), збільшення показника тимолової проби (у групі 1 — у 1,3 разу ($p < 0,05$), групі 2 — у 1,5 разу ($p < 0,05$)), а також зниження альбуміно-глобулінового коефіцієнта (у групі 1 — у 1,2 разу ($p < 0,05$), групі 2 — у 1,9 разу ($p < 0,05$)), що зумовлено також і коморбідною ХХН.

Дані мікробіологічного дослідження випорожнень свідчать про те, що основними ознаками дисбіозу в даній когорті хворих є виражене зменшення облігатних автохтонних мікроорганізмів: біфідобактерій, лактобактерій, бактероїдів (табл. 1) та збільшення частоти висівання умовно-патогенних та патогенних видів мікробних асоціацій — поява ешерихій з гемолітичними властивостями, патогенних штамів стафілокока, сульфїтредукуючих клостридій, грибів роду *Candida*. Зокрема, у хворих групи 1 кількість біфідобактерій була нижчою від показника у ПЗО у 1,8 разу ($p < 0,05$), а у хворих групи 2 — у 2,3 разу ($p < 0,05$) з наявністю міжгрупової різниці, що свідчить про те, що у хворих на НАСГ на тлі ХХН кількість представників автохтонної мікробіоти в 1,3 разу менша за показник у хворих на НАСГ. Подібні зміни спостерігались і щодо кількісних показників лактобактерій у групах хворих на НАСГ: у хворих групи 1 кількість лактобактерій була нижчою від показника у ПЗО у 2,0 разу ($p < 0,05$), а у хворих групи 2 — у 2,9 разу ($p < 0,05$) з наявністю міжгрупової різниці (див. табл. 1). У хворих на НАСГ групи 1 кількість бактероїдів була нижчою від показника у ПЗО у 1,5 разу ($p < 0,05$), а у хворих групи 2 —

у 2,0 разу ($p < 0,05$) з наявністю міжгрупової різниці.

Таким чином, мало місце достовірне зниження представників автохтонної мікробіоти із зростанням кількості коморбідних захворювань. Натомість кількість колоній умовно-патогенних бактерій та грибів у випорожненнях достовірно зростала за коморбідності із ХХН. Зокрема, кількість пептококів у хворих групи 1 була вищою від показника у ПЗО у 1,5 разу ($p < 0,05$), а у хворих групи 2 — у 1,8 разу ($p < 0,05$) з наявністю міжгрупової різниці (див. табл. 1). Істотно зростала також у порівнянні з ПЗО кількість сульфїдредукуючих клостридій, представника гнилісної мікробіоти: у групі 1 — у 1,5 разу ($p < 0,05$), а у хворих групи 2 — у 1,7 разу ($p < 0,05$) з наявністю міжгрупової різниці, що пояснює прояви метеоризму та послаблення випорожнення у хворих на НАСГ.

Важливим також, на нашу думку, був аналіз показника співвідношення представника автохтонної мікробіоти товстої кишки, зокрема біфідобактерій, та представника умовно-патогенної флори — клостридій (Б/К) залежно від коморбідності з ХХН. Так, середнє значення коефіцієнта Б/К у ПЗО склало 1,81, у хворих групи 1 — 0,71, а у хворих групи 2 — 0,46 ($p < 0,05$).

Окрім того, встановлено, що у хворих на НАСГ зі зростанням стадії ХХН підвищувався ступінь порушення мікроекології ПВТК (табл. 2), що пояснюється сильним взаємозв'язком між ступенем ендотоксикозу та розладом процесів обміну на тлі порушення мікроекології ПВТК.

Так, максимальна кількість хворих на НАСГ із ХХН I ступеня мали дисбіоз I ступеня (42,5%), який у хворих із II та III ступенем ХХН зустрічався відповідно у 1,7 та 5,9 разу рідше

($p < 0,05$). Максимальна кількість хворих на НАСГ із ХХН II ступеня мали дисбіоз II ступеня (40,6 %), який у хворих із I та III ступенем ХХН зустрічався на 8,6 та 12,9 % рідше ($p > 0,05$). Водночас, максимальна кількість хворих на НАСГ із ХХН III ступеня мали дисбіоз ПВТК III ступеня (57,1 %), який у хворих із I та II ступенем ХХН зустрічався відповідно у 2,9 та 1,7 разу рідше ($p < 0,05$).

Ступінь дисбіозу ПВТК за показником коефіцієнта Б/К у хворих з поєднаним перебігом ожиріння, НАСГ та ХХН середньої сили та у сильній взаємозалежності корелює з вмістом у крові бактеріального ендотоксину ($r = -0,86$; $p < 0,05$), із ІМТ ($r = -0,51$; $p < 0,05$), ступенем інсулінорезистентності (НОМА ІR, $r = -0,63$; $p < 0,05$), цитолізу гепатоцитів (АСТ, $r = -0,56$; $p < 0,05$), ендотоксикозу (СМП, $r = -0,67$; $p < 0,05$; аргіназа, $r = 0,68$; $p < 0,05$), оксидативного (МА, $r = -0,74$; $p < 0,05$) та нітрозитивного стресу (нітри/нітрати, $r = -0,62$; $p < 0,05$), вмістом у крові H_2S ($r = 0,75$; $p < 0,05$), ступенем стеатозу (за даними стеатотесту $r = -0,68$; $p < 0,05$), стадією фіброзу печінки (індексом фіброзу за даними фібротесту $r = -0,53$; $p < 0,05$), ШКФ ($r = -0,78$; $p < 0,05$).

Висновки

1. Важливим компонентом патогенезу неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння та ХХН є метаболічна інтоксикація, яка виникає внаслідок істотного порушення кількісного та якісного складу мікрофлори ПВТК із розвитком глибокого дисбіозу (II–III ступеня), який харак-

Таблиця 2. Ступінь дисбіозу товстої кишки у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від стадії ХХН (%)

Ступінь дисбіозу/ХХН	I ступінь ХХН (n = 40)	II ступінь ХХН (n = 32)	III ступінь ХХН (n = 28)
I	42,5	25,0	7,2
II	37,5	40,6	35,7
III	20,0	34,4	57,1

Примітка. Дані представлені як відсоток від числа хворих.

теризується появою і переважанням патогенної амонієгенної, гнилісної мікрофлори, зростанням кількості умовно-патогенних бактерій і дріжджових грибів роду *Candida*, достовірним дефіцитом представників нормальної мікробіоти: лактобактерій, біфідобактерій та бактероїдів. Індекс дисбіозу порожнинного вмісту товстої кишки у сильній взаємозалежності корелює з вмістом у крові ліпополісахариду кишкової мікрофлори ($r = -0,86$; $p < 0,05$).

2. Ступінь дисбіозу товстої кишки у хворих із поєднаним перебігом НАСГ, ожиріння та ХХН зростає з підвищенням стадії ХХН, ступеня ожиріння (ІМТ), активності цитолізу гепатоцитів (АлАТ), ендотоксикозу (СМП, аргіназа), оксидативного (МА) та нітрозитивного стресу (нітри/нітрати), взаємопов'язаний із ступенем стеатозу гепатоцитів та фіброзу печінкової тканини.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку полягають у розробці способів профілактики та корекції встановлених змін мікробіоти порожнинного вмісту товстої кишки у хворих на неалкогольний стеатогепатит із коморбідними ожирінням та ХХН.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн, збір та обробка матеріалу, написання і редагування статті — О.С. Хухліна, А.А. Антонів.

Список літератури

- Бабанин А.А., Захарова А.Н., ТОВАЖНЯНСКАЯ Е.Л. и др. Биохимические маркеры оксидантного стресса при эндотоксическом поражении печени // Экспер. і клін. медицина.— 2012.— № 1 (54).— С. 44—47.
- Катеренчук І.П., Ярмола Т.І. Корекція кишкового дисбіозу як складова антигомтоксичної терапії у комплексному лікуванні хворих на хронічну хворобу нирок — пієлонефрит // Укр. тер. журн.— 2007.— № 3.— С. 81—85.
- Колесник М.О., Голубчиков М.В., Сайдакова Н.О. та ін. Класифікація хвороб сечової системи та ведення регіональних та національного реєстрів хворих із хронічною хворобою нирок: Метод. рекомендації МОЗ України, АМН України, Укр. центр наукової мед. інформації і патентно-ліцензійної роботи.— К., 2006.— 24 с.
- Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Нилова Т.В., Черкашова Е.А. Роль метаболитов кишечной микрофлоры в диагностике неалкогольной жировой болезни печени // Экспер. и клин. гастроэнтерология.— 2012.— № 11.— С. 124—132.
- Титов В.Н., Дугин С.Ф. Синдром транслокации, липополисахариды бактерий, нарушение биологических реакций воспаления и артериального давления // Клини. лаб. диагностика.— 2010.— № 4.— С. 21—37.
- Ткаченко Е.И., Суворова А.Н. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению.— СПб: СпецЛит, 2007.— 238 с.
- Фадеев Г.Д., Богун Л.В. Дисбиоз кишечника в практике врача-интерниста // Сучасна гастроентерологія.— 2013.— № 1 (69).— С. 89—96.
- Хомяк І.В., Ротар О.В., Петровський Г.Г. та ін. Ендотоксикоза агресія при синдромі ентєральної недостатності у хворих на гострий некротичний панкреатит // Хірургія України.— 2016.— № 2.— С. 51—55.
- Хомяк І.В., Ротар О.В. та ін. Роль біологічних маркерів у діагностиці гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту // Клінічна хірургія.— 2016.— № 10 (891).— С. 31—33.
- Хухліна О.С., Корнійчук І.Ю., Білецька О.В. Стан мікробіоценозу порожнини товстої кишки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із супутнім ожирінням. Методи фармакологічної корекції // Кліні. та експер. пат.— 2012.— № 11 (1).— С. 158—162.
- Хухліна О.С., Корнійчук І.Ю., Мандрик О.Є. Неалкогольна жирова хвороба печінки, метаболічний синдром і синдром надмірного бактеріального росту: клінічні особливості перебігу, патогенетичні механізми взаємообтяження та підходи до лікування: Монографія.— Чернівці, 2013.— 245 с.
- Bakker G.J., Zhao J., Herrema H., Nieuwdorp M. Gut microbiota

- and energy expenditure in health and obesity // J. Clin. Gastroenterol.— 2015.— Vol. 49 (Suppl. 1).— P. 13—19.
13. Cairtona M., Guinane C.M., Cotter P.D. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ // Ther. Adv. Gastroenterol.— 2013.— Vol. 6.— P. 295—308.
 14. Chassaing B., Gewirtz A.T. Has provoking microbiota aggression driven the obesity epidemic? // Bioessays.— 2016.— Vol. 38 (2).— P. 122—128.
 15. Dorofeyev A., Koliada A., Syzenko G. et al. Association between body mass index and Firmicutes / Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population // BMC Microbiology.— 2017.— Vol. 17 (120).— P. 1—6.
 16. Festi D., Schiumerini R., Eusebi L.H., Marasco G., Taddia M., Colecchia A. Gut microbiota and metabolic syndrome // World J. Gastroenterol.— 2014.— Vol. 20.— P. 16079—16094.
 17. Gérard P. Gut microbiota and obesity // Cell Mol. Life Sci.— 2016.— Vol. 73.— P. 147—162.
 18. Kwo P.Y., Cohen M.S., Lim J.K. ACG Practice Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries // Am. J. Gastroenterol. advance online publication.— 2016.— Vol. 20.— P. 1—18. doi: 10.1038/ajg.2016.51.
 19. Mathur R., Barlow G.M. Obesity and the microbiome // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.— 2015.— Vol. 9.— P. 1087—1099.
 20. Million M., Angelakis E., Maraninchi M. et al. Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli* // Int. J. Obes.— 2013.— Vol. 37.— P. 1460—1466.
 21. Rial S.A., Karelis A.D., Bergeron K.F., Mounier C. Gut microbiota and metabolic health: the potential beneficial effects of a medium chain triglyceride diet in obese individuals // Nutrients.— 2016.— Vol. 8.— P. 281.
 22. Tang R., Wei Y., Li Y. et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy // Gut.— 2018.— Vol. 67 (3).— P. 534—541.
 23. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2011.— Vol. 34.— P. 274—285.
 24. Webb M., Yeshua H., Zelber-Sagi S. et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis // Am. J. Roentgenol.— 2009.— Vol. 192 (4).— P. 909—914.

А.С. Хухлина, А.А. Антонив

ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

Патогенетическая роль дисбиоза толстой кишки в патогенезе взаимного отягощения неалкогольной жировой болезни печени и хронической болезни почек

Цель работы — установить возможное влияние состояния микробиома полости содержимого толстой кишки (ПСТК) на степень стеатоза и фиброза печени у больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) с ожирением в зависимости от наличия коморбидной хронической болезни почек (ХБП) и ее стадии.

Материалы и методы. Обследованы 168 больных НАСГ в возрасте от 42 до 55 лет. Все больные были распределены следующим образом. Группу 1 составили пациенты с НАСГ и сопутствующим ожирением I степени в количестве 68 человек. Группу 2 составили больные НАСГ с ожирением I степени и коморбидной ХБП I—III степени (хронический пиелонефрит) в количестве 100 человек. Обследованы 30 практически здоровых лиц, которые по возрасту и полу статистически достоверно не отличались от основной группы и группы сравнения. Микробиоценоз ПСТК изучали микробиологическим методом путем посева десятикратно разведенного стула на дифференциально-диагностические питательные среды в соответствии с методическими рекомендациями «Микробиологическая диагностика дисбактериозов» МЗ УССР (1986). Основными маркерами, которые позволили сделать выводы о дисбиотических изменениях, были: видовая принадлежность аэробных и анаэробов, количественная характеристика (концентрация) и частота роста высеванных колоний. Верификацию степени тяжести дисбиоза осуществляли на основе классификации И.Б. Куваевой, К.С. Ладодо (1991).

Результаты и обсуждение. Исследование показало изменения состояния микробиома ПСТК при коморбидном течении НАСГ с ожирением и ХБП I—III степени, который характеризуется развитием глубокого дисбиоза (II—III степени) с возникновением и преобладанием патогенной микрофлоры, увеличением количества условно-патогенных бактерий и дрожжевых грибов рода *Candida*, возможным дефицитом представителей нормальной микробиоты: лактобактерий, бифидобактерий, бактериоидов. Степень дисбиоза ПСТК коррелирует с содержанием в крови бактериального эндотоксина ($r = 0,86$; $p < 0,05$), возрастает с увеличением стадии ХБП, активности цитолиза гепатоцитов, интенсивности эндотоксикоза, оксидативного и нитрозитивного стресса, степени стеатоза гепатоцитов и фиброза печеночной ткани.

Выводы. Важным компонентом патогенеза неалкогольного стеатогепатита у больных с ожирением и ХБП является метаболическая интоксикация, возникающая вследствие существенного нарушения количественного и качественного состава микрофлоры ПСТК с развитием глубокого дисбиоза (II—III степени).

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, хроническая болезнь почек, микробиом полости содержимого толстой кишки, бактериальный эндотоксин.

O.S. Khukhlina, A.A. Antoniv

SHEE of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi

The pathogenetic role of large intestine dysbiosis in the pathogenesis of the mutually burdened non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease

Objective — to establish the probable influence of the microbial state of the colon cavity (MSCC) content on the degree of steatosis and liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with obesity, depending on the presence of comorbid chronic kidney disease (CKD) and its stages.

Materials and methods. The study involved 168 patients with NASH, aged 42 to 55 years examined. All patients were allocated to the following groups: Group 1 consisted of 68 patients with NASH with concomitant obesity of 1st degree, Group 2 consisted of 100 patients with NASH with obesity of 1st degree and a comorbid CKD I–III stages (chronic pyelonephritis). The control groups consisted of 30 practically healthy persons (PHPs), which by age and sex were not statistically significantly different from the main group and the comparison group. Microbiocenosis of MSCC was investigated with microbiological method by sowing ten-fold dilutions of feces on differential-diagnostic nutrient media in accordance with the methodological recommendations «Microbiological diagnosis of dysbiosis» of the Ministry of Health of the USSR (1986). The main markers allowed to make conclusions about dysbiotic changes were: the type of belonging of aerobes and anaerobes, quantitative characteristic (concentration) and the frequency of growth of sown colonies. Verification of the severity of dysbiosis was carried out on the basis of the classification of I.B. Kuvaev, K.S. Ladodo (1991).

Results and discussion. The study revealed changes in the microbial state of the colon cavity (MSCC) content during the comorbid course of NASH with obesity and CKD I–III stages, characterized by the development of deep dysbiosis (II–III stages). With the appearance and prevalence of pathogenic microflora, an increase in the number of opportunistic bacteria and yeast fungi of the genus *Candida*, a probable deficiency of representatives of normal microbiota: lactobacilli, bifidobacteria, bacteroids. The degree of dysbiosis of MSCC correlates with the content of increases with the growth of the CKD stage, the activity of cytolysis of hepatocytes, endotoxemia, oxidative and nitrosative stress, degree of hepatocyte steatosis and hepatic tissue fibrosis.

Conclusions. An important component of the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis in obese patients and CKD is metabolic intoxication, which arises as a result of a significant violation of the quantitative and qualitative composition of the microflora of MSCC with the development of deep dysbiosis (II–III stages). The degree of dysbiosis of the colon in patients with a combined course of NASH, obesity and CKD increases with the growth of the CKD stage, the degree of obesity, the activity of cytolysis of hepatocytes, endotoxemia, oxidative and nitrosative stress, interconnected with the degree of hepatocyte steatosis and hepatic tissue fibrosis.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, chronic kidney disease, microbial cavity of the colon, bacterial endotoxin.