

Выявление нарушений микробиоценоза у больных неалкогольной жировой болезнью печени различных стадий и методы их коррекции

М.Д. Ардатская¹, Г.В. Гарушьян², Р.П. Мойсак²

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, Москва,

² ФГКУЗ «ГВКГ войск национальной гвардии», Московская область, Балашиха

Detection of microbiocenosis disorders in patients with non-alcoholic fatty liver disease of various stages and methods for their correction

M.D. Ardatskaya¹, G.V. Garushyan², R.P. Moysak²

¹ Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russia,

² Central Military Clinical Hospital of National Guard, Moscow region, Balashikha, Russia

Аннотация

Цель исследования: выявление частоты и характера нарушений микробиоценоза кишечника у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и оценка эффективности лечебной коррекции выявленных нарушений.

Обследовано 115 пациентов (средний возраст 51,83±8,48 года. Из них 82 мужчин (71,3%), 33 женщины (28,7%) с НАЖБП различных стадий.

Состояние микробиоценоза кишечника оценивалось на основании ВДТ с нагрузкой лактулозой, МАЧ-теста общего ЭТ граммотрицательных бактерий, ГЖХ-анализа КЖК в кале и сыворотке крови.

По характеру терапии пациенты разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 30 пациентов, к лечению которых был добавлен псиллиум, 2-ю – 35 пациентов, получавших рифаксимин в дозе 800 мг\сут на протяжении 7 дней, а также псиллиум, 3-ю – 35 пациентов, получавших стандартную терапию НАЖБП.

СИБР установлен в 53 (46%) случаях. Повышенные уровни ЭТ у больных НАЖБП различных стадий при верифицированном СИБР выявлены в 18,26% случаев.

Абсолютная концентрация КЖК в кале у пациентов НАЖБП (стеатоз) снижена, при НАСГ МА, НАСГ УА и ЦП повышена, в профиле С2-С4 кислот отмечено повышение долей пропионовой и масляной кислот при снижении доли уксусной, отклонение АИ отклоняются в область резко отрицательных значений, повышение суммарного относительного содержания изокислот, усугубляющиеся по мере утяжеления стадии процесса.

Абсолютная концентрация КЖК в сыворотке крови у пациентов НАЖБП (стеатоз) снижена, при НАСГ МА и НАСГ УА повышена, в профиле С2-С4 кислот отмечено снижение доли пропионовой и повышение доли масляной кислоты, наиболее выраженное при стеатозе и НАСГ МА. У больных ЦП абсолютная концентрация КЖК повышена, в профиле С2-С4 кислот резко снижена доля уксусной кислоты при повышении долей пропионовой и масляной кислот и суммарного относительного содержания изокислот. Во всех группах повышено содержание капроновой и изокапроновой кислот.

Включение в комплексную терапию препаратов, направленных на купирование выявленных нарушений состояния микрофлоры кишечника (курсовой прием рифаксимины при выявленном СИБР в тонкой кишке на фоне пролонгированного приема псиллиума), повышает эффективность лечения больных НАЖБП различных стадий.

Таким образом, в ходе исследования зафиксированы выраженные изменения кишечного микробиоценоза, усугубляющиеся по мере утяжеления стадии заболевания. Включение в комплексную терапию НАЖБП средств, направленных на коррекцию нарушений микробиоценоза кишечника, является рациональным и эффективным, позволяющим охватить многие звенья патогенеза этого заболевания.

Ключевые слова: микробиоценоз кишечника, НАЖБП, СИБР, эндотоксин, короткоцепочечные жирные кислоты, рифаксимин, псиллиум.

Abstract

Aim of investigation: to study the frequency and nature of gut microbiocenosis disorders in patients with NAFLD of different stages and to evaluate the effectiveness of therapeutic correction of the revealed disorders.

Material and methods: The survey included 115 patients (82 (71,3%) men, 33 (28,7%) women) with NAFLD of different stages at the average age of 51,83±8,48 years old.

The state of gut microbiocenosis was assessed on the basis of the verification of SIBO by hydrogen breath test with lactulose (LHBT), research of bacterial endotoxin level by method of activated particles test, research of short-chain fatty acids (SCFA) by gas-liquid chromatographic analysis in various biological substrates (blood serum and feces).

According to the management scheme, the patients with NAFLD were divided into 3 groups. The first group of 30 people received standard treatment with psyllium, the second group of 35 people received standard treatment, a 7-day course of rifaximin (7 - days/800 mg/d) and psyllium, the third group of 35 people received standard therapy of NAFLD.

Results. SIBO was detected in 53 (46%) cases. Elevated levels of bacterial endotoxin in patients with NAFLD and verified SIBO were detected in 18,26% of cases.

The absolute concentration of SCFA in feces in patients with NAFLD (steatosis) reduced, in patients with NASH of minimal activity, NASH of moderate activity and liver cirrhosis increased, in the profile of C2-C4 acids there was the increase in the share of propionic and butyric acids and the decline in the share of acetic acid, the anaerobic index (AI) moved to strongly negative values, the total relative content of isoacids increased in all groups of patients, worsening with the severity of the pathological process.

The absolute concentration of SCFA in serum in patients with NAFLD (steatosis) reduced, in patients with NASH of minimal activity, NASH of moderate activity – increased, in the profile of C2-C4 acids there was the decrease in the share of propionic acid and the increase in the share of butyric acid, most pronounced in steatosis and NASH of minimal activity. In patients with liver cirrhosis, the absolute concentration of SCFA in serum increased, in the profile of C2-C4 acids the share of acetic acid sharply reduced with an increase in the share of propionic and butyric acids and the total relative content of isoacids. The content of caproic and isocaproic acids increased in all groups.

The introduction of drugs aimed at the relief of the intestinal microflora disorders (course of rifaximin (if SIBO is identified) on the background of prolonged ingestion of psyllium) to standard therapy increases treatment efficacy in patients with NAFLD of different stages.

Conclusion. The results of the undertaken research indicate significant disorders in gut microbiocenosis, worsening with the severity of disease stage. The inclusion of means aimed at correction the microecological status disorders in the complex management of NAFLD is rational and effective, and allows to cover many links of the pathogenesis of this disease.

Key words: gut microbiocenosis, NAFLD, intestinal bacterial overgrowth syndrome, endotoxin, short-chain fatty acids, rifaximin, psyllium.

Ссылка для цитирования: Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П. Выявление нарушений микробиоценоза у больных неалкогольной жировой болезнью печени различных стадий и методы их коррекции. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 05-13.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной гепатологии вследствие широкой распространенности данной патологии в общей популяции (17 – 46%), а также высокого риска прогрессирования в цирроз печени (ЦП), печеночную недостаточность и гепатоцеллюлярную карциному (20%) [1–3]. При этом НАЖБП является не только специфическим поражением печени, но и ранним медиатором системных заболеваний: сердечно-сосудистых, сахарного диабета 2-го типа (СД 2), хронической болезни почек, синдрома обструктивного апноэ во сне [4].

Единого хорошо изученного механизма патогенеза НАЖБП на сегодняшний день не существует, так как заболевание является сложным многофакторным процессом. Теория развития НАЖБП основана на гипотезе множественных «ударов», где первый «удар» включает накопление избыточного количества триглицеридов (ТГ) и других производных холестерина (ХС) в гепатоцитах, а окислительный стресс, сопровождаемый перекисным окислением липидов, действие провоспалительных цитокинов, адипокины и митохондриальная дисфункция инициируют второй «удар», в результате которого стеатоз прогрессирует в неалкогольной стеатогепатит (НАСГ) [5]. В качестве третьего «удара» широко обсуждается роль нарушений микробиоценоза кишечника: изменение качественного и/или количественного состава микрофлоры толстой кишки и

синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, которые воздействуют на воспалительную реакцию в ткани печени, увеличивая темпы прогрессирования НАЖБП [6].

Строгих схем медикаментозной терапии при НАЖБП не принято [1, 7–10]. В клинические рекомендации по лечению НАЖБП не включены препараты, корректирующие микробиоценоз кишечника. В связи с этим целью настоящего исследования стали выявление частоты и характера нарушений микробиоценоза кишечника у больных НАЖБП и оценка эффективности лечебной коррекции выявленных нарушений с использованием рифаксимины (курсовая терапия) и псиллиума (продолжительная терапия).

Материалы и методы

В ходе работы обследовано 115 пациентов (средний возраст $51,83 \pm 8,48$ года), из них 82 мужчины (71,3%), 33 женщины (28,7%) с НАЖБП различных стадий: стеатоз – у 40 человек, НАСГ минимальной активности (НАСГ МА) – у 30, НАСГ умеренной активности (НАСГ УА) – у 30, ЦП класс А по Child-Pugh – у 15 человек.

Диагноз НАЖБП верифицирован современными методами исследования. Специальные методы исследования состояния микробиоценоза включали: ВДТ с нагрузкой лактулозой на аппарате «Gastrolyzer» (Bedfont Scientific Ltd., Великобритания); исследование общего эндотоксина (ЭТ) гра-

молочнокислых бактерий методом МАЧ-теста в сыворотке крови с использованием набора «МАЧ-Endotox spp» (ООО «НПФ «Рохат», Россия); исследование содержания и профиля КЖК в кале и сыворотке крови методом ГЖХ-анализа.

Исходно 53 человека (46%) исследуемой выборки предъявляли хотя бы одну или комбинацию жалоб на неприятные ощущения в виде чувства тяжести, дискомфорта в животе, болевых ощущений различного характера, метеоризм, флатуленцию и неустойчивый стул.

В зависимости от схемы лечения, направленного на коррекцию нарушений микробиоценоза кишечника, сформированы следующие группы:

1-я группа — 30 пациентов без СИБР (стеатоз), которым назначали пролонгированный (6 мес) прием псиллиума;

2-я группа — 35 пациентов с выявленным СИБР (из них у 14 имелся НАСГ МА, у 21 — НАСГ УА), которым был назначен курсовой (7-дневный) прием рифаксимина в сочетании с пролонгированным приемом псиллиума;

3-я группа — 35 пациентов (из них у 10 имелся стеатоз с выявленным СИБР, у 16 — НАСГ МА без СИБР, у 9 — НАСГ УА без СИБР), не получавших лечения, направленного на коррекцию микробиоценоза кишечника.

Базовая терапия для всех групп пациентов вклю-

чала модификацию образа жизни, для пациентов с НАСГ — препараты эссенциальных фосфолипидов. Характер сопутствующей терапии (статины, бигуаниды, гипотензивные препараты и др.) в соответствии с имеющимся симптомокомплексом был аналогичен во всех группах.

Период наблюдения составил 6 мес. Оценка эффективности терапии проводилась по динамике показателей ВДТ, динамике уровня ЭТ и параметров КЖК.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием интегрированной системы статистической обработки и графической визуализации данных SPSS и стандартного статистического пакета Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, США) для вероятности 95%.

Результаты и обсуждение

По результатам ВДТ частота встречаемости СИБР у больных НАЖБП различных стадий составила 46%.

Результаты изучения частоты регистрации и выраженности СИБР у больных НАЖБП в зависимости от стадии заболевания представлены в табл. 1.

Из таблицы видно, что статистически значимое нарастание частоты регистрации СИБР 2-й степени выявлено в группе НАСГ МА (16,7%) по сравнению с группой стеатоза (5%), 3-й степени — в груп-

Таблица 1

Частота регистрации СИБР у больных НАЖБП различных стадий по степени повышения уровня водорода в выдыхаемом воздухе

Степень повышения водорода в выдыхаемом воздухе	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=30)	3-я группа (n=30)	4-я группа (n=15)
1-я степень	8 (20%)	7 (23,3%)	5 (16,7%)	—
2-я степень	2 (5%)*	5 (16,7%)*	7 (23,3%)	3 (20%)
3-я степень	—	2 (6,7%)**	8 (26,7%)**,**	6 (40%)**
Итого ...	10 (25%)*	14 (46,7%)*,**	20 (66,7%)**	9 (60%)

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении показателей в 1-й и 2-й группах, ** $p < 0,05$ при сравнении показателей во 2-й и 3-й группах, *** $p < 0,05$ при сравнении показателей в 3-й и 4-й группах.

Таблица 2

Оценка уровня ЭТ у больных НАЖБП в зависимости от стадии заболевания

Группа больных	Степень активирования частиц			
	I (отрицательный результат)	II	III	IV
	количество больных			
1-я группа (n=40)	40 (100%)	—	—	—
2-я группа (n=30)	28 (93,3%)	2 (6,7%)*	—	—
3-я группа (n=30)	20 (66,7%)	9 (30%)*	1 (3,3%)**	—
4-я группа (n=15)	6 (40%)	2 (13,3%)	5 (33,3%)**	2 (13,3%)

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении показателей во 2-й и 3-й группах, ** $p < 0,05$ при сравнении показателей в 3-й и 4-й группах.

пе НАСГ УА (26,7%) по сравнению с группой НАСГ МА (6,7%) и в группе ЦП (40%) по сравнению с группой НАСГ УА (26,7%).

По результатам оценки уровня ЭТ у больных НАЖБП различных стадий повышение данного параметра зафиксировано у 18,26% пациентов, у всех из них диагностирован СИБР по результатам ВДТ.

Результаты исследования уровня ЭТ у пациентов НАЖБП в зависимости от стадии заболевания приведены в табл. 2.

Полученные результаты демонстрируют статистически значимые различия между группами сравнения: в группе НАСГ МА II степень активирования частиц выявлена в 6,7% случаев, в группе НАСГ УА – в 30%, III степень активирования частиц в группе НАСГ УА выявлена в 3,3% случаев, в группе ЦП – в 33,3%, при $p < 0,05$.

При сопоставлении результатов ВДТ и МАЧ-теста у больных изучаемых групп установлено, что частота выявления СИБР соотносится с частотой обнаружения повышенных уровней бактериального ЭТ у больных НАЖБП. При этом наиболее высокие показатели зафиксированы в группах НАСГ УА и ЦП.

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК (С2–С6), относительного содержания С2–С4 кислот, вносящих основной вклад в пул кислот, значений анаэробных индексов, уровня изокилот и изоС6+С6 в кале у пациентов НАЖБП в зависимости от стадии и у практически здоровых лиц¹ представлены в табл. 3. Абсолютные концентрации КЖК могут быть выражены следующим рядом: $\Sigma(\text{С2–С6})$ стеатоз < норма < НАСГ МА < НАСГ УА < ЦП. В профиле кислот С2–С4 у больных НАЖБП выявлено нарастание относительного содержания пропионовой и масляной кислот, усугубляющееся по мере утяжеления стадии заболевания. Значения АИ смещаются в область более отрицательных значений по сравнению с нормой. Суммарное относительное содержание изокилот (ΣiC_n) и суммарное относительное содержание изокапроновой и капроновой кислот (iC_6+C_6) в кале нарастают при НАСГ УА и ЦП.

Результаты изучения параметров КЖК в сыворотке крови у пациентов с НАЖБП различных стадий отражены в табл. 4. Абсолютные концентрации КЖК могут быть выражены следующим рядом: $\Sigma(\text{С2–С6})$ стеатоз < норма < НАСГ МА < НАСГ

Таблица 3

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК (С2–С6), относительного содержания С2–С4 кислот; значений анаэробных индексов; ΣiC_n (= изоС4+изоС5+изоС6), изоС6+С6 в кале у больных НАЖБП в зависимости от стадии

Группы больных	Сумма (С2–С6), мг/г	Уксусная кислота (С2), ед.	Пропионовая кислота (С3), ед.	Масляная кислота (С4), ед.	Анаэробный индекс (АИ), ед.	Σ (изоСn)	ИзоС6+С6, ед.
Норма	10,51±2,50	0,634±0,004	0,189±0,001	0,176±0,004	-0,576 (±0,012)	0,068±0,004	0,013±0,005
Стеатоз	7,63±1,94	0,577±0,010*	0,205±0,011*	0,218±0,011*	-0,733 (±0,022) *	0,061±0,010	0,015±0,005
НАСГ МА	11,54±2,78	0,561±0,012 *	0,215±0,013 *	0,227±0,012 *	-0,788(±0,027) *	0,058±0,010	0,019±0,005
НАСГ УА	12,96±0,92	0,531±0,010*	0,221±0,011*	0,248±0,011*	-0,884 (±0,030) *	0,084±0,007*	0,021±0,007
ЦП	13,54±1,47	0,521±0,009*,**	0,248±0,011*,**	0,231±0,011*	-0,919 (±0,019)*,**	0,104±0,010*	0,021±0,005

* $p < 0,05$ – по сравнению с нормой, ** $p < 0,05$ – при сравнении показателей между группами.

Таблица 4

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК (С2–С6), относительного содержания С2–С4 кислот; Σ (изоСn = изоС4+изоС5+изоС6), изоС6+С6 в сыворотке крови у пациентов НАЖБП в зависимости от стадии

Группы больных	Сумма (С2–С6), мг/г	Уксусная кислота (С2), ед.	Пропионовая кислота (С3), ед.	Масляная кислота (С4), ед.	Σ (изоСn)	ИзоС6+С6, ед.
Норма	0,195±0,011	0,902±0,006	0,071±0,004	0,027±0,002	0,040±0,007	0,025±0,004
Стеатоз	0,162±0,013 *,**	0,903±0,007**	0,059±0,004 *,**	0,038±0,003 *,**	0,037±0,010	0,039±0,006 *,**
НАСГ МА	0,211±0,031**	0,916±0,009**	0,050±0,004*,**	0,034±0,004**	0,035±0,009	0,041±0,005 *,**
НАСГ УА	0,221±0,041**	0,915±0,008**	0,063±0,006 **	0,021±0,004**	0,041±0,011	0,043±0,007 *,**
ЦП	0,459±0,051*,**	0,858±0,005*,**	0,083±0,004*,**	0,059±0,002*,**	0,112±0,018 *,**	0,051±0,006 *,**

* $p < 0,05$ – по сравнению с нормой, ** $p < 0,05$ – при сравнении показателей между группами.

В качестве нормативов абсолютного и качественного содержания КЖК использованы данные Регистрационного удостоверения № ФС-2006/030-у от 17.03.2006 г. (авт. М.Д. Ардатская, О.Н. Минушкин, Н.С. Иконников).

УА<ЦП. В профиле С2-С4 кислот у больных НАЖБП (стеатоз, НАСГ) отмечено снижение доли пропионовой и повышение доли масляной кислоты, нарастание суммарного относительного содержания изокапроновой и капроновой кислот, усугубляющиеся по мере утяжеления стадии заболевания.

При ЦП выявлено достоверное повышение абсолютной концентрации КЖК в сыворотке крови в 2,4 раза по сравнению с нормой и в 2 раза (и более) по сравнению с показателями при НАЖБП (стеатоз, НАСГ), резкое снижение относительного содержания уксусной и повышение пропионовой и масляной кислот, а также резкое повышение суммарного относительного содержания изокапроновой и капроновой кислот.

На фоне проведенного лечения получена положительная динамика в виде уменьшения интенсивности основных симптомов клинических проявлений СИБР. Так, в 1-й группе частота жалоб на боли в области живота, метеоризм снизилась на 11%, жалобы на констипацию и диарею купированы полностью. Во 2-й группе у всех пациентов отмечена нормализация стула, у 37% полностью купирован метеоризм и значительно уменьшился болезненный дискомфорт по ходу толстой кишки. В 3-й группе

зафиксирована отрицательная динамика: увеличилось количество жалоб на боли в области живота на 16%, на 10% участились жалобы на метеоризм и неустойчивый стул. После лечения проводился динамический контроль показателей ВДТ, уровня ЭТ и параметров КЖК.

Динамика частоты регистрации и выраженности СИБР по результатам ВДТ на фоне лечения у больных НАЖБП исследуемых групп отражена в табл. 5.

Как следует из табл. 5, при динамическом контроле параметров ВДТ в 1-й и 2-й группах СИБР не выявлен. В 3-й группе увеличилось количество больных с положительным результатом ВДТ.

Результаты динамического контроля уровня ЭТ у больных исследуемых групп представлены в табл. 6.

Как видно из приведенной таблицы, в 1-й и 2-й группах через 6 мес терапии ЭТ не выявлен, в 3-й группе, напротив, обнаружена II степень активирования частиц у 2 пациентов.

Результаты исследования параметров КЖК в кале на фоне лечения представлены в табл. 7, из которой видно, что у больных 1-й группы отмечалось повышение абсолютного содержания КЖК (с $7,63 \pm 1,94$ до $8,34 \pm 1,63$ мг/г), снижение относительного содержания пропионовой и масляной кислот, увеличение доли уксусной кислоты, стабилиза-

Таблица 5

Частота регистрации и выраженности СИБР у больных НАЖБП на фоне лечения

Степень повышения водорода в выдыхаемом воздухе	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=35)		3-я группа (n=35)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
1-я степень	0 (0%)	0 (0%)	12 (34,3%)	0 (0%)	8 (22,9%)	9 (25,7%)
2-я степень	0 (0%)	0 (0%)	12 (34,3%)	0 (0%)	2 (5,7%)	4 (11,4%)
3-я степень	0 (0%)	0 (0%)	10 (28,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,9%)
Итого ...	0 (0%)	0 (0%)	34 (97,1%)	0*,** (0%)	10 (28,6%)	14*,** (40%)

Примечание: * $p < 0,05$ – при сравнении групп, ** $p < 0,05$ – при сравнении внутри одной группы на фоне лечения.

Таблица 6

Динамика уровня ЭТ на фоне лечения у больных НАЖБП исследуемых групп

Группа больных	Степень активирования частиц							
	I (отрицательный результат)		II		III		IV	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
	количество больных							
1-я группа (n=30)	30	30*	0	0	0	0	0	0
2-я группа (n=35)	23	35*,**	11	0**	1	0	0	0
3-я группа (n=35)	35	32**	0	3**	0	0	0	0

Примечание: * $p < 0,05$ – при сравнении показателей до и после лечения в 1-й и 2-й группах, ** $p < 0,05$ – при сравнении показателей во 2-й и 3-й группах.

цию значений АИ. У больных 2-й группы снизилась абсолютная концентрация КЖК (с $11,6 \pm 2,89$ до $9,98 \pm 1,32$ мг/г), восстановились нормальный профиль С2-С4 кислот и АИ. В 1-й и 2-й группах снизилось относительное суммарное содержание изокислот. В 3-й группе повысилась абсолютная концентрация КЖК до $12,67 \pm 1,54$ мг/г, усугубились изменения в профиле С2-С4 кислот, АИ отклонился в область более отрицательных значений.

Результаты исследования параметров КЖК в сыворотке крови на фоне лечения отражены в табл. 8, из которой видно, что абсолютная концентрация КЖК в 1-й группе повысилась (с $0,162 \pm 0,013$ до $0,178 \pm 0,031$ мг/г), снизилась во 2-й группе (с $0,221 \pm 0,041$ до $0,209 \pm 0,016$ мг/г). В 3-й группе отмечалось превышение нормальных значений данного показателя (до $0,261 \pm 0,049$ мг/г). В профиле С2-С4 кислот в 1-й группе повысилась доля пропиононовой, снизилась доля масляной кислоты, во 2-й группе повысились доли пропиононовой и масляной кислот. Относительное суммарное содержание изокис-

лот и суммарное содержание изокапроновой и капроновой кислот в 1-й и 2-й группах снизились. В 3-й группе выявлена отрицательная динамика данных параметров.

В ходе исследования установлено, что для всей выборки пациентов характерны повышенные показатели ИМТ и окружности талии. При этом все пациенты страдали сочетанными нарушениями пищевого поведения с преобладанием эмоциогенного расстройства. Это связано не только с повышенным аппетитом данных пациентов, но и с медленно формирующимся, неполноценным чувством насыщения, характерным для людей с ожирением. Кроме того, прогрессирование ожирения связано с нарушением гормональной регуляции пищевого поведения [11]. Анализ клинической картины у больных НАЖБП различных стадий, проведенный в нашем исследовании, позволил нам установить частоту и характер клинических проявлений кишечной диспепсии. Чаще всего отмечались дискомфорт, болевые ощущения в животе и метеоризм. Клинические

Таблица 7

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК (С2-С6), относительного содержания С2-С4 кислот; значений анаэробных индексов; Σ изоСп (= изоС4+изоС5+изоС6), изоС5/С5 в кале у больных НАЖБП на фоне лечения

Группы больных	Сумма (С2-С6), мг/г	Уксусная кислота (С2), ед.	Пропионовая кислота (С3), ед.	Масляная кислота (С4), ед.	Анаэробный индекс (АИ), ед.	Σ (изоСп)	ИзоС5/С5
Норма	$10,51 \pm 2,50$	$0,634 \pm 0,004$	$0,189 \pm 0,001$	$0,176 \pm 0,004$	$-0,576 (\pm 0,012)$	$0,068 \pm 0,004$	до 2,1
1-я группа (исходно)	$7,63 \pm 1,94$	$0,577 \pm 0,010^*$	$0,205 \pm 0,011^*$	$0,218 \pm 0,011^*$	$-0,733 (\pm 0,022)^*$	$0,061 \pm 0,010$	$2,9 \pm 0,6$
1-я группа (через 6 мес)	$8,34 \pm 1,63$	$0,616 \pm 0,011^*$	$0,194 \pm 0,012$	$0,190 \pm 0,009^*$	$-0,623 (\pm 0,019)^*$	$0,064 \pm 0,010$	$1,9 \pm 0,5$
2-я группа (исходно)	$11,6 \pm 2,89$	$0,530 \pm 0,012^*$	$0,223 \pm 0,013^*$	$0,247 \pm 0,012^*$	$-0,887 (\pm 0,029)^*$	$0,084 \pm 0,010^*$	$4,51 \pm 1,5^*$
2-я группа (через 6 мес)	$9,98 \pm 1,32$	$0,601 \pm 0,010^{*,**}$	$0,201 \pm 0,011^{*,**}$	$0,198 \pm 0,010^{*,**}$	$-0,663 (\pm 0,030)^{*,**}$	$0,053 \pm 0,011^{**}$	$2,4 \pm 0,7^{**}$
3-я группа (через 6 мес.)	$12,67 \pm 1,54$	$0,473 \pm 0,009^{**}$	$0,243 \pm 0,016^{**}$	$0,284 \pm 0,021^*$	$-1,114 (\pm 0,039)^{***}$	$0,099 \pm 0,010^{**}$	$5,21 \pm 1,13^{**}$

* $p < 0,05$ — по сравнению с нормой, ** $p < 0,05$ — при сравнении показателей на фоне лечения или в динамике (без лечения).

Таблица 8

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК (С2-С6), относительного содержания С2-С4 кислот; Σ (изоСп = изоС4+изоС5+изоС6), изоС6+С6 в сыворотке крови у пациентов НАЖБП на фоне лечения

Группы больных	Сумма (С2-С6) мг/г	Уксусная кислота (С2), ед.	Пропионовая кислота (С3), ед.	Масляная кислота (С4), ед.	Σ (изоСп)	ИзоС6+С6 Ед
Норма	$0,195 \pm 0,011$	$0,902 \pm 0,006$	$0,071 \pm 0,004$	$0,027 \pm 0,002$	$0,040 \pm 0,007$	$0,025 \pm 0,004$
1-я группа (исходно)	$0,162 \pm 0,013^*$	$0,903 \pm 0,007$	$0,059 \pm 0,004^*$	$0,038 \pm 0,003^*$	$0,037 \pm 0,010$	$0,039 \pm 0,006^*$
1-я группа (через 6 мес)	$0,178 \pm 0,031^*$	$0,902 \pm 0,010$	$0,066 \pm 0,005^*$	$0,032 \pm 0,005^*$	$0,034 \pm 0,008$	$0,031 \pm 0,006$
2-я группа (исходно)	$0,221 \pm 0,041^{**}$	$0,915 \pm 0,008^{**}$	$0,063 \pm 0,006^{**}$	$0,021 \pm 0,004^{**}$	$0,041 \pm 0,011$	$0,043 \pm 0,007^*$
2-я группа (через 6 мес)	$0,209 \pm 0,016^*$	$0,898 \pm 0,011^*$	$0,078 \pm 0,006$	$0,024 \pm 0,005$	$0,034 \pm 0,008$	$0,031 \pm 0,006$
3-я группа (через 6 мес)	$0,261 \pm 0,049^{*,**}$	$0,908 \pm 0,009$	$0,058 \pm 0,004^{*,**}$	$0,034 \pm 0,004^{*,**}$	$0,056 \pm 0,018$	$0,057 \pm 0,007^{*,**}$

* $p < 0,05$ — по сравнению с нормой, ** $p < 0,05$ — при сравнении показателей на фоне лечения или в динамике (без лечения).

проявления кишечной диспепсии малочисленны в группе стеатоза, но нарастают по мере прогрессирования патологического процесса, достигая максимальных значений в группах НАСГ УА и ЦП. Полученные результаты согласуются с данными, приводимыми А.О. Буеверовым и соавт. (2008), Ю.А. Кравчуком (2016), Н.Г. Беловой (2011), но несколько ниже, чем полученные К.Б. Евсюковым (2011), Ю.Н. Петровой (2007), Т.Г. Михайличенко (2008).

При сопоставлении результатов ВДТ и МАЧ-теста у больных изучаемых групп установлено, что частота выявления СИБР соотносится с частотой обнаружения повышенных уровней ЭТ. При этом наиболее высокие показатели зафиксированы в группах НАСГ УА и ЦП, что объясняется, по нашему мнению, развитием СИБР, который изменяет перистальтику и проницаемость кишечника и тем самым провоцирует развитие бактериальной транслокации и повышение уровня ЭТ. В совокупности указанные процессы ведут к трансформации стеатоза в НАСГ и дальнейшему прогрессированию заболевания.

Данные, полученные при изучении параметров КЖК в кале у больных НАЖБП различных стадий, указывают на выраженное нарушение видового состава микрофлоры и свидетельствуют об уменьшении количества и активности облигатных микроорганизмов и увеличении факультативных и остаточных анаэробных бактерий [12, 14], что подтверждается значениями АИ, способствующими активизации факультативных анаэробов и других представителей а- и анаэробной условно-патогенной флоры (о чем свидетельствует также повышенное содержание изокилот). Данный факт согласуется с более частым выявлением СИБР в тонкой кишке, фиксируемым результатами ВДТ и нарастанием ЭТ в сыворотке крови.

Кроме того, представленные изменения свидетельствуют о снижении активности отдельных микроорганизмов, участвующих в липидном обмене, в частности бифидобактерий. Таким образом, у больных НАЖБП происходит изменение микробного пейзажа, приводящее к выраженному нарушению интестинальной фазы обмена липидов.

По результатам изучения параметров КЖК в сыворотке крови выявлено снижение абсолютной концентрации КЖК у больных со стеатозом, что может быть обусловлено усиленной утилизацией КЖК для синтеза липидов [12, 15]. Повышение абсолютной концентрации КЖК у больных НАСГ МА, УА и ЦП

может быть объяснено снижением функционального состояния гепатоцитов [16, 17]. Изменение профиля С2-С4 кислот при НАЖБП (стеатоз, НАСГ) может быть связано с усиленной утилизацией пропионата для синтеза ХС гепатоцитами, снижением утилизации масляной кислоты для синтеза фосфолипидов, нарушением процессов окисления ХС, что подтверждается наличием высокой корреляционной связи доли пропионовой кислоты и уровня ХС ($r=0,92$), доли масляной кислоты и уровня ТГ ($r=0,94$), суммарного относительного содержания изокапроновой и капроновой кислот ($iC6+C6$) и уровня ТГ ($r=0,87$) в сыворотке крови у пациентов НАЖБП различных стадий, и согласуется с результатами биохимического симптомокомплекса больных НАЖБП различных стадий. Значимые изменения изученных параметров КЖК при ЦП объясняются не только снижением функционального состояния гепатоцитов (в плане их утилизации), но и наличием портальной гипертензии и шунтовым сбросом метаболитов в центральный кровоток.

Таким образом, полученные результаты комплексного исследования состояния микробиоценоза кишечника у исследуемых больных НАЖБП различных стадий указывают на выраженные дисбиотические изменения и их вклад в развитие и усугубление системных метаболических процессов.

Вторая часть работы, оценивающая эффективность мероприятий, направленных на коррекцию микробиоценоза, подтверждает необходимость лечения, которое приводит к деконтаминации СИБР, исчезновению ЭТ, восстановлению эубиоза (нормализация параметров КЖК) и как следствие улучшению функционального состояния гепатоцитов и липидного обмена (фиксируемого по результатам биохимического исследования).

Таким образом, в соответствии с результатами проведенной работы можно сделать вывод о том, что включение в комплексную терапию НАЖБП средств, купирующих выявленные нарушения микробиоценоза кишечника, является рациональным и эффективным, позволяющим охватить многие звенья патогенеза этого заболевания: профилактику развития СИБР и эндотоксемии, гиполипидемическое действие, уменьшение калоража рациона, восстановление правильного пищевого стереотипа.

Выводы

1. Частота регистрации СИБР у больных НАЖБП различных стадий составила 46%. Частота выявления и выраженность СИБР нарастают по мере утяжеления патологического процесса.

2. Частота выявления повышенного уровня бактериального ЭТ у больных НАЖБП различных стадий составила 18,26%, во всех случаях диагностиро-

ван СИБР по результатам ВДТ.

3. Абсолютная концентрация КЖК в кале у пациентов со стеатозом снижена, при НАСГ МА, НАСГ УА и ЦП повышена, в профиле С2-С4 кислот повышены доли пропионовой и масляной кислот, снижена доля уксусной кислоты, АИ в области резко отрицательных значений, повышено суммарное относительное содержание изокилот (при норме $\Sigma(C2-C6)=10,51\pm 2,50$ мг/г, $C2=0,634\pm 0,004$ ед., $C3=0,189\pm 0,001$ ед., $C4=0,176\pm 0,004$ ед., $АИ=-0,576(\pm 0,012)$ ед., $\Sigma(\text{изоСп})=0,068\pm 0,004$ Ед.). Абсолютная концентрация КЖК в сыворотке крови при стеатозе снижена, при НАСГ МА и НАСГ УА повышена, в профиле С2-С4 кислот снижена доля пропионовой и повышена доля масляной кислоты. У больных ЦП абсолютная концентрация КЖК повышена, в профиле С2-С4 кислот резко снижена доля уксусной при повышении долей пропионовой и масляной кислот и суммарного относительного содержания изокилот. Во всех группах повышено содержание капроновой и изокапроновой кислот. При норме $\Sigma(C2-C6)=0,195\pm 0,011$ мг/г, $C2=0,902\pm 0,006$ ед., $C3=0,071\pm 0,004$ ед., $C4=0,027\pm 0,002$ ед., $\Sigma(\text{изоСп})=0,040\pm 0,007$ ед., $\text{ИзоС6}+\text{С6}=0,025\pm 0,004$ ед.

4. Пациентам с НАЖБП различных стадий целесообразно дополнять комплекс общих диагностических мероприятий проведением ВДТ с нагрузкой лактулозой, определением уровня ЭТ, исследованием КЖК для выявления нарушений микробиоценоза кишечника.

5. Использование препаратов, корректирующих нарушения микробиоценоза кишечника (курсовой прием рифаксимина на фоне пролонгированного приема псиллиума), эффективно у больных НАЖБП различных стадий.

Литература

1. В.Т. Ивашкин. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. М., 2015. 38 с. [V.T. Ivashkin. *Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease*. М., 2015. 38 p. in Russian].
2. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, Racila A, Hunt S., Beckerman R. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016; 64(5): 1577–1586.
3. Byrne C D, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *Journal of hepatology*. 2015; 62(1): 47–64.
4. Fotbolcu H, Zorlu E. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease. *World J. Gastroenterol*. 2016; 22: 4079–90.
5. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? *Gastroenterol*. 1998; 114: 842–845.
6. Селверстов П.В., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Роль дисбиоза кишечника в развитии митохондриальной дисфункции и неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский совет*. 2018; 6: 89–95 [Seliverstov PV, Sitkin SI, Radchenko VG. The role of intestinal dysbiosis in the development of mitochondrial dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease. *Meditsinsky sovet*. 2018; 6: 89–95. In Russian].
7. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the

management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*. 2016; 64(6): 1388–1402.

8. Голованова Е.В., Лазебник Л.Б. Обзор международных и отечественных клинических рекомендаций по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016; 11 (Выпуск 135): 76–83 [Golovanova E V, Lazebnik L B. A review of international and national clinical guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология*. 2016; 135 (11): 76–83. In Russian].

9. Масленников Р.В., Евсютина Ю.В. Неалкогольная жировая болезнь печени, желчные кислоты и кишечная микробиота. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28(4): 84–90 [Maslennikov RV, Evsyutina YV. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Bile Acids and Intestinal Microbiota. *Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018; 28(4): 84–90. In Russian].

10. Ильченко Л.Ю. Возможности применения адеметионина у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Медицинский совет*. 2016; 5: 150–154 [Il'chenko LYu. *Vozmozhnosti primeneniya ademetionina u patsientov s nealkogolnoy zhirovoy boleznью pecheni*. *Meditsinsky sovet*. 2016; 5: 150–154. In Russian].

11. Чиркин В.И., Ардатская М.Д., Лазарев И.А. Долгосрочные эффекты препарата пищевых волокон псиллиума (Мукофальк) у пациентов с метаболическим синдромом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012; 1: 34–42 [Chirkin VI, Lazarev IA., Ardatskaya MD. Long-term effects of alimentary fibers agent of psyllium (Mucofalk) in patients with metabolic syndrome. *Clinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2012; 1: 34–42. In Russian].

12. Ардатская М.Д. Клиническое значение КЖК при патологии желудочно-кишечного тракта. *Дисс. ...докт. мед. наук*. М., 2003. 299 с. [Ardatskaya MD. *Klinicheskoye znacheniyе KZhK pri patologiyi zheludochno-kishechnogo trakta*. *Diss. ... dokt. med. nauk*. М., 2003. 299 p.].

13. Федосына Е. А., Жаркова М. С., Маевская М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009; 6: 73–81 [Fedos'ina EA, Zharkova MS, Mayevskaya MV. Bacterial intestinal microflora and liver diseases. *RJGHС*. 2009; 19(6): 73–81. In Russian].

14. Gottschalk G. *Bacterial metabolism*. М., 1982. 310 p.

15. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. Екатеринбург: Уральский рабочий. 1994. 383 с. [Byshevskiy ASH, Tersenov OA. *Biokhimiya dlya vracha*. Ekaterinburg. 1994; 383 p. In Russian].

16. Donnelly K L, Smith C I, Schwarzenberg S J. et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Invest*. 2005; 115: 1343–1351.

17. Tan J, McKenzie C, Potamitis M. et al. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol*. 2014; 121: 91–119.

Для корреспонденции/Corresponding author

Ардатская Мария Дмитриевна/ Ardatskaya Maria ma@uni-med.ru

Конфликт интересов отсутствует