Дисбиотические изменения у больных неалкогольной жировой болезнью печени

Е. С. Сирчак, д.м.н., проф., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней
В. И. Грига, ассистент кафедры биохимии, фармакологии и физических методов лечения
Й. И. Пичкар, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии
Н. Ю. Курчак, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней

Медицинский факультет ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», г. Ужгород, Украина

Disbiotic changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease

E.S. Sirchak, V.I. Griga, Yo.I. Pichkar, N. Yu. Kurchak
 Uzhgorod National University, Uzhgorod, Ukraine

Резюме

Представлены результаты исследования 96 больных с неалкогольной жировой болезнью печени. Выявлена высокая частота нарушения кишечного микробиома у обследованных больных, особенно на стадии неалкогольного стеатогепатита. Установлена зависимость между выраженностью нарушений показателей липидного обмена и степенью дисбиоза толстой кишки, а именно между дисбиозом II степени и уровнем общего холестерина у больных неалкогольным жировым гепатозом ($r = 0,77$; $p < 0,01$), а также дисбиозом III степени и уровнем общего холестерина, триглицеридов у больных неалкогольным жировым стеатогепатитом.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, дисбиоз.

Summary

The results of study at 96 patients with non-alcoholic fatty liver disease are presented. A high incidence of intestinal microbiome disorders was observed in the examined patients, especially at the stage of non-alcoholic steatohepatitis. The relationship between the persistence of impaired lipid metabolism and the degree of dysbiosis of the colon, namely between grade II dysbiosis and the level of total cholesterol in patients with non-alcoholic fatty hepatosis ($r = 0.77$; $p < 0.01$), and grade III dysbiosis and total cholesterol, triglycerides in patients with non-alcoholic fatty steatohepatitis.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, dysbiosis.

Актуальность

Микроэкологическая система организма — очень сложный, динамический комплекс, включающий разнообразные по количественному и качественному составу ассоциации микроорганизмов и продуктов их биохимической активности (метаболиты) в определенных условиях среды обитания. По своей роли в поддержании гомеостаза кишечная микрофлора не уступает ни одному жизненно важному органу [1]. Кишечная микрофлора имеет огромный метаболический потенциал и осуществляет сотни биохимических процессов подобно большой биохимической лаборатории.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — хроническое заболевание, в основе которого лежит увеличенное накопление липидов в гепатоцитах, что превышает 5% от массы печени при отсутствии токсического действия алкоголя (менее 40 г в сутки для мужчин и 20 г в сутки для женщин чистого этанола) [2]. Патогенез НАЖБП изучен неполностью. Есть несколько параллельных гипотез относительно патогенеза НАЖБП. Считается, что центральное место в развитии

болезни играет инсулинорезистентность (ИР) [3]. Ожирение вместе с диетическими привычками и факторами окружающей среды может привести к повышению уровня свободных жирных кислот (СЖК) в сыворотке крови и холестерина, развитию ИР, пролиферации адипоцитов и дисфункции кишечного микробиоценоза. Усиленное поступление СЖК в печень вместе с измененной активностью кишечного микробиома приводит к накоплению триглицеридов (ТГ) и до токсических уровней СЖК, свободного холестерина и других липидных метаболитов, которые вызывают дисфункцию митохондрий, оксидативный стресс, образование активных форм кислорода и стресс эндоплазматического ретикулума с формированием воспаления и фиброза печени (неалкогольный стеатогепатит, НАСГ) [4, 5].

Проведено много исследований, направленных на изучение особенностей патогенеза, клинического течения, диагностики НАЖБП. Наряду с этим остаются высокими показатели заболеваемости и летальности у пациентов активного трудоспособного

возраста с заболеваниями печени, что определяет необходимость поиска неизученных механизмов формирования стеатоза и его прогрессирования в фиброз и цирроз печени.

Цель исследования: изучить дисбиотические изменения толстой кишки (ТК) у больных с НАЖБП.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением было 96 больных с НАЖБП, которые находились на стационарном лечении в гастроэнтерологическом и эндокринологическом отделениях Закарпатской областной клинической больницы имени А. Новака (г. Ужгород) с 2016 по 2019 год. Все исследования были проведены с согласия пациентов, а методика их проведения отвечала Хельсинской декларации 1975 года и ее пересмотру 1983-го, Европейской конвенции о защите прав человека и законодательных органов Украины.

Больные были в возрасте от 27 до 63 лет, средний возраст составлял $47,4 \pm 5,2$ года; мужчин было 57

Таблица 1
Распределение обследованных больных в зависимости от показателя ИМТ

Показатель	Обследованные		
	Контрольная группа (n = 20), %	Больные I группы (n = 44), %	Больные II группы (n = 52), %
Нормальный вес (ИМТ: 18,0–24,9)	80,0%	13,6%	9,6%
Избыточный вес (ИМТ: 25,0–29,9)	20,0%	45,5%	32,7%*
Ожирение I ст. (ИМТ: 30,0–34,9)	–	31,8%	42,3%
Ожирение II ст. (ИМТ: 35,0–39,9)	–	9,1%	15,4%

Примечание: * — $p < 0,05$ — разница между показателями у больных I и II группы достоверная.

(59,4%), женщин — 39 (40,6%). Больные были разделены на две группы в зависимости от степени поражения печени. Первую группу составили 44 больных с неалкогольным жировым гепатозом (НАЖГ), во вторую группу вошли 52 больных с НАСГ.

В контрольную группу вошло 20 практически здоровых лиц в возрасте от 24 до 64 лет, средний возраст составлял $47,6 \pm 5,8$ года. Мужчин было 12 (60,0%), женщин — 8 (40,0%).

Всем обследованным пациентам применялись общеклинические, антропометрические, лабораторно-инструментальные методы исследования. Для верификации диагноза обращали внимание на характер жалоб, анамнез заболевания. При антропометрическом исследовании определяли рост, вес, обвод талии, а также рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) больных распределили в зависимости от показателя ИМС, при котором ИМС 16,0 и меньше соответствовал выраженному дефициту массы тела, 16,0–18,5 — недостаточной массе тела, 18,0–24,9 — нормальной массе; 25,0–29,9 — избыточной массе; 30,0–34,9 — ожирению I степени; 35,0–39,9 — ожирению II степени; 40,0 и более — ожирению III степени (морбидное ожирение).

Всем больным выполнено ультразвуковое исследование органов брюш-

ной полости по общепринятой методике. С сывороткой крови проведены стандартные общие и биохимические исследования для определения функционального состояния печени, показателей липидного обмена (общий холестерин [ОХ], ТГ, липопротеиды низкой плотности [ЛПНП], липопротеиды очень низкой плотности [ЛПОНП], липопротеиды высокой плотности [ЛПВП]), углеводного обмена (глюкозы, инсулина, гликозилированного гемоглобина [HbA1c, %]).

Диагноз НАЖБП установили согласно критериям унифицированного клинического протокола (приказ МЗ Украины от 06.11.2014 № 826) и клинических рекомендаций EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению НАЖБП [6]. Степень поражения печени рассчитан с использованием суррогатных маркеров фиброза с помощью онлайн-калькуляторов NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), «Фибротест».

Исследование видового и количественного составов микрофлоры ТК проводили методом посева десятикратных разведений (10^{-1} – 10^{-9}) фекалий на стандартный набор селективных и дифференциально-диагностических питательных сред для выделения аэробных и анаэробных микроорганизмов. Степень дисбиоза кишечника оценивали по классификации И. Б. Куваевой, К. С. Ладодо (1991).

Научное исследование выполнено в рамках НИР № 851 «Механизмы формирования осложнений при заболеваниях печени и поджелудочной железы, методы их лечения и профилактики» (номер государственной регистрации 0115U 001103), а также общекафедральной темы кафедры пропедевтики внутренних болезней.

Анализ и обработка результатов обследования больных осуществлялась с помощью компьютерной программы Statistics 10.0 (StatSoft, США) с использованием параметрических и непараметрических методов оценки результатов.

Результаты и их обсуждение

Анализ антропометрического исследования показал нарушение ИМТ у большинства обследованных пациентов с НАЖБП (табл. 1). При этом у больных с НАЖГ чаще диагностирован избыточный вес (у 45,5% больных), а у больных с НАСГ — ожирение I степени (у 42,3% обследованных).

Нарушение показателей липидного обмена у обследованных больных НАЖБП представлено в табл. 2.

Анализируя приведенные выше результаты липидограммы, нами были выявлены более выраженные нарушения у пациентов II группы (с НАСГ), а именно: гипертриглицеридемия ($3,01 \pm 0,26$ ммоль/л), гиперхолестеринемия ($8,44 \pm 0,77$ ммоль/л), снижение уровня ЛПВП (до $0,97 \pm 0,30$ ммоль/л),

Таблица 2
Изменения показателей липидного обмена у больных НАЖБП и контрольной группы

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	I группа (больные с НАЖГ) (n = 44), %	II группа (больные с НАСГ) (n = 52), %
ТГ (ммоль/л)	$0,97 \pm 0,11$	$2,11 \pm 0,22^{\wedge}$	$3,01 \pm 0,26^{\wedge\wedge*}$
ОХ (ммоль/л)	$4,08 \pm 0,15$	$7,01 \pm 0,45^{\wedge}$	$8,44 \pm 0,77^{\wedge\wedge*}$
ЛПНП (ммоль/л)	$3,21 \pm 0,37$	$4,11 \pm 0,18^{\wedge}$	$4,67 \pm 0,31^{\wedge}$
ЛПОНП (ммоль/л)	$0,13 \pm 0,09$	$0,89 \pm 0,24^{\wedge}$	$2,45 \pm 0,76^{\wedge\wedge**}$
ЛПВП (ммоль/л)	$2,68 \pm 0,27$	$1,87 \pm 0,23^{\wedge}$	$0,97 \pm 0,30^{\wedge\wedge*}$

Примечание: разница между показателями у больных и контрольной группы достоверная: $\wedge$ — $p < 0,05$; $\wedge\wedge$ — $p < 0,01$; разница между показателями у больных I и II группы достоверная: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Таблица 3
Количественный и качественный состав микрофлоры ТК у обследованных больных с НАЖБП и контрольной группы

Показатель	Обследованные больные с НАЖБП	
	I группа (n = 44)	II группа (n = 52)
<i>Bifidobacterium</i>	Контрольная группа: 100,0% (8,61 ± 0,13)	
Частота (%)	75,0*	80,8*
Ig КОЕ/г	6,64 ± 0,06*	6,08 ± 0,11*
<i>Lactobacillus</i>	Контрольная группа: 100,0% (6,84 ± 0,15)	
Частота (%)	70,5*	82,7
Ig КОЕ/г	5,11 ± 0,148	5,060 ± 0,128
<i>Escherichia</i>	Контрольная группа: 100,0% (7,95 ± 0,08)	
Частота (%)	81,8	90,4
Ig КОЕ/г	6,64 ± 0,17*	6,01 ± 0,16**
<i>Enterococcus</i>	Контрольная группа: 100,0% (7,55 ± 0,22)	
Частота (%)	65,9*	44,2**^
Ig КОЕ/г	6,23 ± 0,16*	5,44 ± 0,15**^
<i>Enterobacter</i>	Контрольная группа: 25,0% (1,13 ± 0,09)	
Частота (%)	50,0*	40,3*
Ig КОЕ/г	2,66 ± 0,20*	3,10 ± 0,19**
<i>Citrobacter</i>	Контрольная группа: 45,0% (1,45 ± 0,07)	
Частота (%)	38,6	26,9*
Ig КОЕ/г	2,12 ± 0,12*	2,79 ± 0,07*
<i>Staphylococcus</i>	Контрольная группа: 35,0% (3,23 ± 0,11)	
Частота (%)	40,9	51,9*
Ig КОЕ/г	4,67 ± 0,33*	4,82 ± 0,10*
<i>Klebsiella</i>	Контрольная группа: 20,0% (1,07 ± 0,07)	
Частота (%)	43,2*	51,9*
Ig КОЕ/г	2,98 ± 0,11*	3,71 ± 0,22**^
<i>Clostridium</i>	Контрольная группа: 15,0% (4,22 ± 0,19)	
Частота (%)	34,1*	42,3**
Ig КОЕ/г	4,87 ± 0,18	5,23 ± 0,09*
<i>Proteus</i>	Контрольная группа: 10,0% (0,33 ± 0,08)	
Частота (%)	31,8*	36,5**
Ig КОЕ/г	1,78 ± 0,24**	2,65 ± 0,19**^
<i>Candida</i>	Контрольная группа: 10,0% (3,26 ± 0,08)	
Частота (%)	20,5	23,1
Ig КОЕ/г	4,07 ± 0,11	4,98 ± 0,36*

Примечание: различия между показателями контрольной группы и обследованных больных достоверные: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; разница между показателями у больных I и II групп достоверная: ^ — $p < 0,05$.

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$

Рисунок. Распределение обследованных больных по степени тяжести дисбиоза ТК.

повышение уровня ЛПНП (до $4,67 \pm 0,31$ ммоль/л), ЛПОНП (до $2,45 \pm 0,76$ ммоль/л). Показатели липидограммы у пациентов I группы также

статистически достоверно отличались от таких контрольной группы (табл. 2).

Изучение микробного состава фекалий у обследованных больных ука-

зывает, что НАЖБП сопровождается выраженными изменениями в количественном и качественном составе микрофлоры ТК (табл. 3). У всех больных обеих групп наблюдения определяли снижение количественных уровней представителей анаэробной флоры: бифидобактерий ниже 10^7 , а также лактобактерий ниже 10^6 .

Как видим по результатам микробиологического исследования содержания ТК, у всех обследованных больных наблюдали нарушение количественного и качественного составов микрофлоры кишечника. При этом наиболее выраженные нарушения, по сравнению с показателями контрольной группы, определяются у больных с НАЖБП II группы. Следовательно, у больных со стеатогепатитом более выражены дисбиотические изменения по сравнению с больными I группы (со стеатозом).

При анализе степени тяжести дисбиотических изменений у больных II группы диагностировали преимущественно дисбиоз II и III степеней (у 54,9% [$p < 0,01$] и 26,8% [$p < 0,01$] больных соответственно), а дисбиоз I степени в данной группе пациентов ни в одном случае не был выявлен. У больных II группы определяли чаще дисбиоз II и III степени (у 57,7% [$p < 0,01$] и 23,1% [$p < 0,05$] соответственно), см. рис. У больных с НАЖГ в 22,7% случаев установлен дисбиоз I степени, а дисбиоз IV степени вообще не диагностирован. Следовательно, у больных с НАЖГ более выражены дисбиотические изменения по сравнению с больными I группы (пациенты с НАЖБП).

Нами проведен корреляционный анализ между степенью тяжести дисбиоза толстой кишки и выраженностью нарушений липидного обмена у больных НАЖБП (табл. 4).

При детальном статистическом исследовании установили зависимость между выраженностью нарушений липидного обмена в организме у больных НАЖБП и степенью тяжести дисбиоза ТК (преимущественно II–III степени). При этом выявлена сильная корреляционная связь между уровнем ОХ и II степенью дисбиоза ТК у больных I группы ($r = 0,41$; $p < 0,05$) и III степенью дисбиоза толстой кишки у больных II группы ($r = 0,91$; $p < 0,01$).

Корреляционную связь между повышением уровня ЛПОНП установили только у больных II группы, а именно: показатель коррелировал с III степенью дисбиоза ТК ($r = 0,64$; $p < 0,05$).

Таким образом, у всех больных с НАЖБП диагностировано нарушение количественного и качественного составов микрофлоры ТК. При этом следует подчеркнуть более выраженные дисбиотические изменения у больных с НАСГ по сравнению с пациентами на стадии НАЖГ. Выявленная корреляционная зависимость между выраженностью дисбиотических изменений ТК и показателями липидного обмена указывает на важную роль микробиоты кишечника в прогрессировании метаболических нарушений при НАЖБП. Дальнейшие исследования этих нарушений с целью их коррекции могут лежать в основе профилактики прогрессирования поражения печени у больных НАЖБП.

Выводы

1. У больных НАЖБП выявлены выраженные дисбиотические изменения ТК. При этом у боль-

Таблица 4
Сопоставление степени дисбиоза ТК и показателей липидограммы у больных НАЖБП

Показатели липидограммы	I группа	II группа	I группа	II группа
	Степень дисбиоза ТК у обследованных			
	II степень		III степень	
ОХ	$r = 0,77$; $p < 0,01$	$r = 0,48$; $p < 0,05$	$r = 0,43$; $p < 0,05$	$r = 0,91$; $p < 0,01$
ТГ	$r = 0,86$; $p < 0,01$	—	—	$r = 0,89$; $p < 0,01$
ЛПОНП	—	—	—	$r = 0,64$; $p < 0,05$

ных с НАСГ диагностирован преимущественно дисбиоз ТК II–III степени, а у больных на стадии неалкогольного жирового гепатоза — дисбиоз ТК I–II степени.

2. При НАЖБП прогрессирование нарушения липидного обмена у данных больных сочетается с более выраженными изменениями в микробиоме ТК.

Список литературы

1. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing MetaHIT Consortium / [J. Qin, R. Li, J. Raes et al.] // *Nature*.— 2010. № 4.— P. 59–65.
2. Фадеенко Г. Д. Эффективность и безопасность адеметионина при коррекции функ-

ции печени у пациентов со стеатогепатитом. Результаты открытого сравнительного постмаркетингового исследования / Г. Д. Фадеенко, А. Е. Гриднев // *Гастроэнтерология*.— 2018.— Том 52, № 2.— С. 27–34.

3. Asrih M. Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance / M. Asrih, F. R. Jornayvaz // *Journal of Endocrinology*.— 2013.— Vol. 218 (3).— P. 25–36.
4. Buzzetti E. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / E. Buzzetti, M. Pinzani, E. A. Tsochatzis // *Metabolism*.— 2016.— № 65.— P. 1038–1048.
5. Elevated TCA cycle function in the pathology of diet-induced hepatic insulin resistance and fatty liver / [S. Satapati, N. E. Sunny, B. Kucejova et al.] // *Journal of Lipid Research*.— 2012.— Vol. 53 (6).— P. 1080–1092.
6. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / 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) // *Journal of Hepatology*.— 2016.— V. 64.— P. 1388–1402.

Для цитирования. Сирчак Е. С., Грига В. И., Пичкар Й. И., Курчак Н. Ю. Дисбиотические изменения у больных неалкогольной жировой болезнью печени // Серия «Практическая гастроэнтерология».— 2019.— Т. 4.— 38 (413).— С. 44–47.

**4 февраля 2020 г.
Москва**

III Междисциплинарная научная конференция Московского региона

Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии

Подано на аккредитацию в НМО
Участие бесплатное

Место проведения:
Москва, ул. Новый Арбат, д. 36

GASTROMEDFORUM
Подробная информация и регистрация
www.gastromedforum.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
Управления делами Президента Российской Федерации