

УДК 616.36-004-06:616.831:616.345-008.87-02:[612.017.4+612.398.192]
DOI 10.24144/1998-6475.2021.51.69-75

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЗМІН МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТОВСТОГО КИШЕЧНИКА НА ПАРАМЕТРИ ТОКСИКОЗУ Й АМІНОКИСЛОТНОГО РЕЗЕРВУ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ ІЗ ПРОЯВАМИ ПЕЧІНКОВОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

Русин А.В., Пошегорова Н.В., Балаж О.П.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Мікрофлора організму відіграє важливу роль у функціонуванні організму, тому зміни в її якісному і кількісному складі у хворих із цирозом печінки сприяють розвитку ускладнень – накопиченню токсинів, погіршенню когнітивних функцій з розвитком печінкової енцефалопатії (ПЕ). На фоні дисбіозу порушується і амінокислотний баланс, що теж впливає на розвиток ПЕ. Тому своєчасне виявлення порушення співвідношення АК сироватки крові на фоні дослідження мікробного складу товстого кишечника має важливе значення у профілактиці печінкової енцефалопатії.

Мета дослідження. Оцінити вплив змін мікробіоценозу товстого кишечника на параметри токсикозу і амінокислотного резерву у хворих на цироз печінки із проявами печінкової енцефалопатії.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 95 хворих на ЦП, які перебували на стаціонарному лікуванні з 2018 до 2020 р. у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії, хірургічному та гастроентерологічному відділеннях Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. Андрія Новака (м. Ужгород). Дослідження видового та кількісного складу мікрофлори товстої кишки проводили методом посіву десятикратних розведень. Для виявлення дисбіозу при бактеріологічному обстеженні проводили кількісний облік мікроорганізмів, які вирости на поживному середовищі. Кількісне визначення вільних АК у сироватці крові проводили за методом обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії. Для хроматографії використовували рідинний хроматограф („Міліхром”, Росія) з електрохімічним детектором.

Результати досліджень. У обстежених хворих на ЦП спостерігали зниження загальної кількості E.coli (у 90,5 % хворих), а також появу E.coli зі зміненими властивостями, зокрема виявляли біовари зі слабоферментативними й гемолітичними властивостями. У пацієнтів I групи виявляли дисбіоз тільки II та I ст. (66,7 % та 33,3 %) – таблиця 2. Найбільш глибокі дисбіотичні зміни були у хворих II групи: це були пацієнти переважно з дисбіозом III ст. (44,0 %) та II ст. (32,0 %). У II групі хворих дисбіоз I ст. реєстрували лише у 8,0% хворих. У хворих III групи не діагностували I ст. дисбіозу, а був простежений дисбіоз II–IV ступенів (17,3 %, 55,8 % та 26,9 % відповідно). При дослідженні амінокислотного пулу у хворих на ЦП виявили порушення резервів вільних АК із переважним накопиченням ароматичних амінокислот (фенілаланіну – до $162,45 \pm 14,12$ нмоль/мл, тирозину – до $99,05 \pm 10,07$ нмоль/мл, триптофану – до $76,10 \pm 12,40$ нмоль/мл), а також збільшення вмісту проліну (до $244,00 \pm 30,01$ нмоль/мл), лізину (до $379,12 \pm 25,41$ нмоль/мл), цистеїну (до $234,77 \pm 23,56$ нмоль/мл) - $p < 0,05$, а також метіоніну ($35,55 \pm 4,57$ нмоль/мл).

Висновки. У хворих на ЦП у стадії декомпенсації на перший план виступають клінічні прояви ускладнень захворювання (асцит, печінкова енцефалопатія, коагулопатія), що не є характерним у хворих у стадії компенсації ЦП (I група). Виявлення клінічних симптомів дисбіозу з подальшим мікробіологічним визначенням змін у мікробіоценозі товстого кишечника з метою ранньої їх корекції має важливе значення для профілактики формування подальших життєво небезпечних ускладнень цирозу печінки. Найбільш виражені зміни амінокислотного пулу крові виявили у хворих II та III груп, що проявилось переважним зменшенням вмісту АК із розгалуженим бічним ланцюгом. Найменші показники валіну, лейцину та ізолейцину реєстрували у хворих III ($137,77 \pm 10,52$ нмоль/мл, $61,00 \pm 10,5$ нмоль/мл та $77,10 \pm 15,44$ нмоль/мл відповідно) та II груп ($139,45 \pm 23,74$ нмоль/мл, $63,70 \pm 15,41$ нмоль/мл та $78,02 \pm 4,04$ нмоль/мл відповідно).

Ключові слова: мікробіоценоз, амінокислотний резерв, цироз печінки, печінкова енцефалопатія.



Study of the influence of changes in the microbiocenosis of the colon on the parameters of toxicosis and amino acid reserve in patients with liver cirrhosis with manifestations of liver encephalopathy

Rusyn A.V., Poshehorova N.V., Balazh O.P.

Abstract. Introduction. Introduction The microflora of the body plays an important role in the functioning of the body, so changes in its qualitative and quantitative composition in patients with liver cirrhosis contribute to the development of complications - accumulation of toxins, deterioration of cognitive functions with the development of hepatic encephalopathy (HE). Against the background of dysbiosis, the amino acid balance is disturbed, which in turn affects the development of HE. Therefore, timely detection of serum AA disorders on the background of the study of the microbial composition of the large intestine is important in the prevention of hepatic encephalopathy.

Aim of the study. To evaluate the impact of changes in the microbiocenosis of the large intestine on the parameters of toxicosis and amino acid reserve in patients with liver cirrhosis with manifestations of hepatic encephalopathy.

Materials and methods. The study involved 95 patients with LC who were hospitalized from 2018 to 2020 in the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Surgical and Gastroenterological Departments of the Transcarpathian Regional Clinical Hospital. Andriy Novak (Uzhhorod). The study of the species and quantitative composition of the microflora of the colon was performed by seeding tenfold dilutions. "Milichrome", Russia) with an electrochemical detector.

Research results and their discussion. In the examined patients with LC, a decrease in the total amount of *E. coli* was observed (in 90.5% of patients), as well as the appearance of *E. coli* with altered properties, in particular, biovars with weakly enzymatic and hemolytic properties were detected. In patients of group I showed dysbiosis only II and I st. (66.7% and 33.3%) - table 2. The most profound dysbiotic changes were in patients of group II: these were patients mainly with dysbiosis of III degree. (44.0%) and II st. (32.0%). In the second group of patients with dysbiosis of the first degree. registered only in 8.0% of patients. Patients of group III were not diagnosed with stage I. dysbiosis, and grade II-IV dysbiosis was observed (17.3%, 55.8% and 26.9%, respectively). In the study of the amino acid pool in patients with LC revealed violations of the reserves of free AA with a predominant accumulation of aromatic amino acids (phenylalanine - up to 162.45 ± 14.12 nmol / ml, tyrosine - up to 99.05 ± 10.07 nmol / ml, tryptophan - up to 76.10 ± 12.40 nmol / ml), as well as an increase in the content of proline (up to 244.00 ± 30.01 nmol / ml), lysine (up to 379.12 ± 25.41 nmol / ml), cysteine (up to $234,77 \pm 23.56$ nmol / ml) - $p < 0.05$, as well as methionine (35.55 ± 4.57 nmol / ml).

Conclusions. In patients with LC in the stage of decompensation to the forefront are clinical manifestations of complications of the disease (ascites, hepatic encephalopathy, coagulopathy), which is not typical in patients in the stage of compensation of LC (group I). of the large intestine for early correction is important to prevent the formation of further life-threatening complications of liver cirrhosis. The most pronounced changes in the amino acid pool of blood were found in patients of groups II and III, which was manifested by a predominant decrease in the content of AA with a branched side chain. The lowest values of valine, leucine and isoleucine were registered in patients of III (137.77 ± 10.52 nmol / ml, 61.00 ± 10.5 nmol / ml and 77.10 ± 15.44 nmol / ml, respectively) and II groups 139.45 ± 23.74 nmol / ml, 63.70 ± 15.41 nmol / ml and 78.02 ± 4.04 nmol / ml, respectively).

Key words: microbiocenosis, amino acid reserve, liver cirrhosis, hepatic encephalopathy.

Вступ

Нормальна мікрофлора кишечника є повноцінною екологічною системою, що виконує різноманітні функції в організмі людини. При порушенні якісного й кількісного складу мікробіоценозу кишечника розвивається синдром надмірного бактерійного росту, що відіграє значну роль у патогенезі багатьох захворювань, зокрема при ускладнених формах цирозу печінки (ЦП). Не можна не враховувати потенційну небезпеку самої мікрофлори (а не тільки її метаболітів), коли відбувається транслокація мікроорганізмів у стерильні порожнини [2]. Зокрема, проникнення кишкової мікрофлори в черевну порожнину призводить до її інфікування і розвитку спонтанно-

го бактерійного перитоніту. Причому смертність хворих на ЦП класів В, С за Child-Pugh у цьому випадку досягає 50–69 % протягом року [1, 3]. Зниження детоксикаційної функції мікрофлори при дисбіозі, що обумовлене дією різних патогенних мікроорганізмів, збільшує навантаження на ферментативні системи печінки та сприяє виникненню в ній метаболічних і структурних змін.

Мікрофлора продукує величезну кількість метаболітів, зокрема едогенних нейротрансмітерів (аміак, меркаптани, коротко і середньооланцюгові кислоти), не тільки корисних, але й потенційно небезпечних для макроорганізму. Так, при захворюваннях печінки, і зокрема при розвитку портосистемного

шунтування (ЦП), вони не метаболізуються гепатоцитами у зв'язку з їх функціональною неспроможністю і, потрапивши в центральний кровотік, токсично впливають на астроглію, викликаючи клініку печінкової енцефалопатії (ПЕ).

Головними реакціями перетворення амінокислот (АК) у печінці є взаємоперетворення амінокислот, розпад вуглеводного скелету з виділенням енергії та забезпечення гліюконеогенезу реакціями трансамінування та окислювального дезамінування. Серед механізмів підтримки рівноваги між представниками „шкідливих” та „корисних” АК у хворих на ЦП вирішальне значення має біосинтез сечовини, що цілком відбувається в печінці в циклі Кребса [2, 4]. Тому своєчасне виявлення порушення співвідношення АК сироватки крові на фоні дослідження мікробного складу товстого кишечника та їх корекція, має важливе значення, в першу чергу, у лікуванні хворих на ЦП з метою профілактики ознак печінкової енцефалопатії [5–7].

Мета дослідження

Оцінити вплив змін мікробіоценозу товстого кишечника на параметри токсикозу і амінокислотного резерву у хворих на цироз печінки із проявами печінкової енцефалопатії.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 95 хворих на ЦП, які перебували на стаціонарному лікуванні з 2018 до 2020 р. у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії, хірургічному та гастроентерологічному відділеннях Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. Андрія Новака (м. Ужгород). До групи спостереження відібрали лише хворих на ЦП алкогольної етіології. Критеріями виключення з дослідження були хворі на ЦП вірусної етіології, первинний біліарний цироз, рак печінки, хвороба Бадда-Кіарі. Усі дослідження були проведені за згодою пацієнтів, а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. Обстежені хворі були віком від 28 до 65 років, середній вік складав $42,1 \pm 6,8$ року. Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб віком від 26 до 59 років, середній вік складав $42,2 \pm 3,4$ року. Чоловіків було 9 (60,0 %), жінок – 6 (40,0 %).

Дослідження видового та кількісного складу мікрофлори товстої кишки проводи-

ли методом посіву десятикратних розведень (10^{-1} – 10^{-9}) на стандартний набір елективних та диференційно-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних та анаеробних мікроорганізмів. Взяття фекалій проводилося в стерильний посуд, що герметично закривається (посуд надавався мікробіологічною лабораторією). Кількість зібраного матеріалу становила 1–3 г. Кал для дослідження доставляли в мікробіологічну лабораторію без консервантів не пізніше, ніж за дві години з моменту відбору.

Для виявлення дисбіозу при бактеріологічному обстеженні проводили кількісний облік мікроорганізмів, які вирости на поживному середовищі агару, Сабуро, Ендо та 5% кров'яному агарі з перерахунком на 1 г фекалій, враховуючи при цьому дозу засіяного матеріалу та ступінь його розведення. Ступінь дисбіозу кишечника оцінювали за класифікацією Куваєвої І. Б., Ладодо К. С. (1991 р.). Кількісне визначення вільних АК у сироватці крові проводили за методом обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії в ізократичному режимі елювання з електрохімічним детектуванням. Для хроматографії використовували рідинний хроматограф („Міліхром”, Росія) з електрохімічним детектором. Аналіз і обробка отриманих результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA.

Результати досліджень

У всіх хворих на ЦП виявили порушення у кількісному та якісному складі мікрофлори товстого кишечника, які зумовлені змінами як аеробної, так і анаеробної флори. У обстежених хворих на ЦП спостерігали зниження загальної кількості *E.coli* (у 90,5 % хворих), а також появу *E.coli* зі зміненими властивостями, зокрема виявляли біовари зі слабоферментативними й гемолітичними властивостями. Слабоферментативну *E.coli* висіяли у 86,3 % хворих, гемолітичну кишкову паличку – у 28,4 % хворих. У більшості хворих, а саме у 88,4 % висіяна умовно-патогенна мікрофлора, переважно *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*.

Зміни анаеробної флори характеризувалися зниженням рівня біфідобактерій у 100 % хворих на цироз печінки, також у всіх обстежених пацієнтів виявили зниження рівня лактобактерій нижче 10^6 . У 12,6 % хворих висіяний *Staphylococcus aureus* у титрі 10^5 (табл. 1).



Таблиця 1

Частота порушення складу мікрофлори товстої кишки у хворих на ЦП

Показник та його норма	Усі хворі на ЦП (n=95)
Біфідобактерії (10^9 і >)	100 %
Лактобактерії (10^6 і >)	100 %
Загальна кількість кишкових паличок (300–400 млн/г)	90,5 %
Слабоферментативні кишкові палички (до 10%)	86,3 %
Гемолітичні кишкові палички (немає)	28,4 %
Умовно-патогенні ентеробактерії (немає)	88,4 %
Гриби роду <i>Candida</i> spp. (до 10^3)	–
Коагулопозитивний стафілокок (до 10^3)	12,6 %

У всіх групах хворих на ЦП при бактеріологічному дослідженні калу виявили порушення кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки. Отримані результати свідчать про глибокі зміни мікробіоценозу товстого кишечника у хворих II та III груп, тобто у хворих класу B і C за Child-Pugh. Що стосується анаеробної флори, то у всіх 3-х групах хворих на ЦП спостерігалось зниження рівня біфідобактерій нижче за 10^7 , а також лактобактерій нижче за 10^6 у 100 % обстежених пацієнтів.

Згідно з результатами мікробіологічного обстеження вмісту товстої кишки у хворих на ЦП із проявами ПЕ, представленими в таблиці 2, найменш виражені порушення порівняно з іншими групами пацієнтів наявні в I групі, тобто у хворих на ЦП у стадії компенсації (клас A). У цій групі в жодного хворого не висіяли коагулопозитивний стафілокок. Як ми вже зазначили вище, найбільш виражені дисбіотичні порушення виявлені саме у групах хворих на ЦП у стадії декомпенсації та субкомпенсації захворювання. Ці зміни характеризувалися збільшенням загальної кількості *E.coli* у 88,4% – 86,6 % хворих цих груп, появою слабоферментативних форм *E.coli* у 83,2 % хворих II та у 86,6 % хворих III групи (виявлена статистично достовірна різниця у порівнянні з показниками у хворих I групи – $p < 0,05$). Умовно-патогенна мікрофлора найчастіше висівалася також у хворих II та III груп (87,4 % та 92,6 % відповідно, $p < 0,05$), а коагулопозитивний стафілокок у титрі 10^5 виявляли частіше у хворих III групи – 15,8 %.

Мікробіологічне дослідження калу у хворих на ЦП із проявами ПЕ свідчить про появу *E.coli* переважно зі зміненими ферментативними властивостями. Відомо, що деякі мікроорганізми, а саме *E. coli*, *Klebsiella*, ентерококи, більш схильні до бактеріальної транслокації і здатні проникати навіть через гістологічно нормальну слизову оболонку кишкової стінки. Також доведена провідна роль портальної ентеропатії у хворих на ЦП із портальною гіпертензією у збільшенні проникності кишкової стінки внаслідок набряку та гіпоксії слизової оболонки та підтримці проявів транслокації у формуванні ускладнень.

Аналіз результатів бактеріологічного дослідження калу по групах підтверджує причетність бактеріальних факторів у формуванні або підтримці ускладнень у хворих на ЦП. Отже, у обстежених хворих із проявами ПЕ в стадії суб- та декомпенсації ЦП виявили більш виражене збільшення кількості кишкової палички із зміненими ферментативними властивостями, ніж у пацієнтів у стадії компенсації ЦП (I група).

Клінічно дисбіоз у хворих на ЦП проявлявся симптомами кишкової диспепсії, а саме: метеоризмом, гурчанням, дискомфортом у різних відділах живота. Також хворих турбували больові відчуття в нижніх відділах живота й порушення акту дефекації, що проявлялося проносами або навпаки – схильністю до закрепів.

Клінічно дисбіоз у всіх обстежених хворих на ЦП із проявами ПЕ проявився дискомфортом у животі. Привертає увагу той факт, що у I групі хворих – із мінімальними порушення-



ми кількісного та якісного складу мікрофлори товстого кишечника – була найбільш виражена клінічна симптоматика дисбіозу, що проявлялася здуттям живота у 88,6 % пацієнтів, порушенням акту дефекації – у 84,1 % хворих і болями внизу живота – у 42,1 % хворих (виявлена статистично достовірна різ-

ниця порівняно з іншими групами хворих на ЦП – $p < 0,05$). У хворих з ускладненими формами ЦП клінічна картина дисбіозу більш стерта, і лише у 42,1–50,5 % хворих проявляється здуттям живота, у 36,8–53,7 % хворих – порушенням акту дефекації та у 26,3–43,2 % хворих – болем внизу живота.

Таблиця 2

Розподіл обстежених хворих на ЦП за ступенями важкості дисбіозу кишечника

Ступінь дисбіозу товстого кишечника	Група хворих на ЦП		
	I (n=18)	II (n=25)	III (n=52)
I ступінь	33,3 %	8,0 %**	–
II ступінь	66,7 %	32,0 % *	17,3 %** ^
III ступінь	–	44,0 %**	55,8 %**
IV ступінь	–	16,0 %**	26,9 %** ^

Примітка: відмінності між зазначеним параметром у хворих I-ї та інших груп достовірні: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; відмінності між зазначеним параметром у хворих II-ї та III-ї груп достовірні: ^ – $p < 0,05$.

У пацієнтів I групи виявляли дисбіоз тільки II ст. та I ст. (66,7 % та 33,3 %) – таблиця 2. Найбільш глибокі дисбіотичні зміни були у хворих II групи: це були пацієнти переважно з дисбіозом III ст. (44,0 %) та II ст. (32,0 %). У II групі хворих дисбіоз I ст. реєстрували лише у 8,0% хворих. У хворих III групи не діагностували I ст. дисбіозу, а був простежений дисбіоз II–IV ступенів (17,3 %, 55,8 % та 26,9 % відповідно).

Внаслідок проведення кореляційного аналізу вдалося встановити залежність між функціональними класами за Child-Pugh за результатами C^{13} -МДТ, враховуючи МФГ та ступінь дисбіозу товстого кишечника у хворих на ЦП. При I ст. та IV ст. дисбіозу кореляційний зв'язок не встановлений. II ст. дисбіозу корелює з МФГ, що відповідає класу B ($r=0,81$; $p < 0,01$), а III ст. – класу C ($r=0,74$; $p < 0,01$) за Child-Pugh.

Отже, кількісні та якісні порушення мікробіоценозу кишечника виникають як вторинні патологічні стани, які можуть відігравати значну роль у патогенезі основного захворювання. Дисбіоз кишечника II та III ступенів, який спостерігається у хворих на ЦП, здатний погіршувати перебіг захворювання, особливо при виникненні кровотечі з ВРВ стравоходу та шлунка, коли кров потрапляє в кишечник. Кров багата білком, а умовно-патогенні

та патогенні мікроорганізми живляться цими білковими субстратами, і саме цей стан провокує дисбаланс між кількісним та якісним складом мікрофлори кишківника, що надалі сприяє виникненню інших життєво небезпечних ускладнень ЦП, таких як розвиток ГРС та формування ознак ПЕ аж до печінкової коми.

У хворих на ЦП на фоні змін кількісного та якісного складу мікрофлори товстого кишечника ми спостерігали порушення співвідношення резервів вільних АК у сироватці крові.

При дослідженні амінокислотного пулу у хворих на ЦП виявили порушення резервів вільних АК із переважним накопиченням ароматичних амінокислот (фенілаланіну – до $162,45 \pm 14,12$ нмоль/мл, тирозину – до $99,05 \pm 10,07$ нмоль/мл, триптофану – до $76,10 \pm 12,40$ нмоль/мл), а також збільшення вмісту проліну (до $244,00 \pm 30,01$ нмоль/мл), лізину (до $379,12 \pm 25,41$ нмоль/мл), цистеїну (до $234,77 \pm 23,56$ нмоль/мл) – $p < 0,05$, а також метіоніну ($35,55 \pm 4,57$ нмоль/мл).

Паралельно з цим спостерігали зниження рівня вільних АК сироватки крові з розгалуженим бічним ланцюгом (валіну – до $150,10 \pm 8,92$ нмоль/мл, лейцину – до $75,14 \pm 5,12$ нмоль/мл ($p < 0,05$) та ізолейцину – до $80,40 \pm 8,01$ нмоль/мл). Виявили достовірне зменшення вмісту серіну – до $83,66 \pm 5,71$ нмоль/мл, глутаміну – до $476,20 \pm 44,00$ нмоль/мл, аланіну – до



324,77±23,25 нмоль/мл ($p<0,05$) та гістидину, аргініну, аспарагіну, гліцину, треоніну ($p>0,05$) в сироватці крові.

Ці зміни пояснюються вираженим зниженням індивідуальної деградації АК, включенням їх у біосинтез білка в тканинах, особливо в синтез альбуміну в тканинах печінки, а також зменшенням ролі аргініну в сечовиноутворенні у хворих на ЦП.

Найбільш виражені зміни амінокислотного пулу крові виявили у хворих II та III груп, що проявилось переважним зменшенням вмісту АК із розгалуженим бічним ланцюгом, що „позитивно” впливають на організм людини. Найменші показники валіну, лейцину та ізолейцину реєстрували у хворих III (137,77±10,52 нмоль/мл, 61,00±10,5 нмоль/мл та 77,10±15,44 нмоль/мл відповідно) та II груп (139,45±23,74 нмоль/мл, 63,70±15,41 нмоль/мл та 78,02±4,04 нмоль/мл відповідно). Ці зміни супроводжувалися збільшенням фенілаланіну, тирозину та триптофану з максимальними показниками у хворих III групи (до 180,11±32,15 нмоль/мл, 112,00±7,75 нмоль/мл та 93,15±6,50 нмоль/мл відповідно).

Процеси обміну АК найменше страждали у хворих I групи, але у них теж можна було простежити вищенаведену закономірність, тобто зменшення АК з розгалуженим бічним ланцюгом та збільшення ароматичних АК, що токсично впливають на організм хворих на ЦП, призводячи через різні механізми до формування клінічних проявів ПЕ.

Зниження рівня амінокислот із розгалуженим бічним ланцюгом пояснюється їх підвищеним руйнуванням у м'язовій і жировій тканинах. Клінічним віддзеркаленням цього є характерне порушення трофологічного статусу у хворих на ЦП: зниження м'язової маси і зменшення жирової тканини, типова для цирозу печінки гіпотрофія м'язів плечового поясу, стоншення шкіри, ураження слизових оболонок, гіпоальбумінемія.

Внаслідок проведення кореляційного аналізу ми виявили залежність між II і III ступенями дисбіозу товстого кишечника та збільшенням рівнів переважно ароматичних амінокислот у сироватці крові (триптофану, тирозину та фенілаланіну) у хворих на ЦП. Результати наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Залежність між показниками амінокислот у сироватці крові та вираженістю дисбіотичних порушень товстого кишечника у хворих на ЦП

Амінокислота	Ступінь дисбіозу товстого кишечника	
	II ступінь	III ступінь
Триптофан	$r=0,77$; $p<0,01$	-
Тирозин	-	$r=0,51$; $p<0,02$
Фенілаланін	-	$r=0,71$; $p<0,01$

Досліджуючи зв'язки між вираженістю амінокислотного дисбалансу та дисбіотичними порушеннями у хворих на ЦП за групами, залежність простежили тільки в пацієнтів II та III груп. Як у групі хворих на ЦП загалом, так і для пацієнтів II групи зокрема, залежність встановили між показником триптофану і II ст. ($r=0,58$; $p<0,01$) та тирозином і фенілаланіном і III ст. дисбіозу товстого кишечника. У хворих III групи ідентична залежність виявлена між триптофаном і тирозином, а для фенілаланіна та дисбіозу II ст. характерний зворотний кореляційний зв'язок ($r=-0,77$; $p<0,02$).

Отже, наші дослідження дозволяють зробити висновок, що дисбіоз кишечника проходить паралельно з дисбалансом АК сироватки крові і, в першу чергу, проявляється у підви-

щенні вмісту їх ароматичних представників. Порушення детоксикаційної функції товстого кишечника сприяє збільшенню азотовмісних АК в організмі, які, оминаючи порталну систему, безпосередньо потрапляють у клітини головного мозку і сприяють розвитку клінічних ознак ПЕ.

Висновки

1. У хворих на ЦП у стадії декомпенсації на перший план виступають клінічні прояви ускладнень захворювання (асцит, печінкова енцефалопатія, коагулопатія), що не є характерним у хворих у стадії компенсації ЦП (I група).

2. Виявлення клінічних симптомів дисбіозу з подальшим мікробіологічними визна-

ченням змін у мікробіоценозі товстого кишечника з метою ранньої їх корекції має важливе значення для профілактики формування подальших життєво небезпечних ускладнень цирозу печінки.

3. Найбільш виражені зміни амінокислотного пулу крові виявили у хворих II та III груп, що проявилось переважним змен-

шенням вмісту АК із розгалуженим бічним ланцюгом

4. Найменші показники валіну, лейцину та ізолейцину реєстрували у хворих III (137,77±10,52 нмоль/мл, 61,00±10,5 нмоль/мл та 77,10±15,44 нмоль/мл відповідно) та II груп (139,45±23,74 нмоль/мл, 63,70±15,41 нмоль/мл та 78,02±4,04 нмоль/мл відповідно).

ЛІТЕРАТУРА

1. Павлов А.И. Место современной энтеросорбции в лечении и профилактике алкогольной болезни печени (обзор литературы) / А.В.Хованов, Ж.В. Фади́на, А.Б. Шамес, А. К. Хаваншанов // *Главный врач Юга России*. 2019. № 4(68). С. 36–40.
2. Соловьева Н. В. Эндозкологическая модель взаимосвязи нарушений функций печени и дисбиоза толстого отдела кишечника при остром алкогольном психозе/ О.Е. Карякина, Т.А. Бажукова, А.Г. Соловьев // *Экология человека*. 2017. №12. С. 33–39.
3. Суслов А. В. Диагностическая значимость пристеночной и полостной микрофлоры толстого кишечника при антибиотик-ассоциированном дисбактериозе / Е.Ф. Семенова, А.Н. Митрошин, И.Я. Моисеева, Н. Чаиркин, И.С. Суслова // *Антибиотики и химиотерапия*. 2019. № 16 (1-2). С. 14–18.
4. Вахрушев Я.М. Ассоциация избыточного интестинального бактериального роста и заболеваний гепатобилиарного тракта / А.П. Лукашевич, Е.В. Сучкова // *Архивъ внутренней медицины*. 2019. № 9(1). С. 64–69.
5. Matkovska N.R. State of endogenous intoxication and immune inflammatory response in patients with alcoholic liver cirrhosis associated with nonalcoholic fatty liver disease / N. H. Virstiuk, U. V. Balan // *Гастроентерологія*. 2019. № 53 (2). Р. 92–97.
6. Chen Y. Gut dysbiosis in acute-on- chronic liver failure and its predictive value for mortality / J. Guo, G. Qian, D. Fang, D. Shi, L. Guo, L. Li // *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2015. № 30 (9). Р. 1429–1437.
7. Bajaj J.S. Interaction of bacterial metagenome and virome in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy / M. Sikaroodi, A. Shamsaddini, Z. Henseler, T. Santiago-Rodriguez, C. Acharya, P. M. Gillevet P. // *Gut*. 2020.

REFERENCES

1. Pavlov A.Y., Khovanov A.V., Fadyna Zh. V., Shames A. B., & Khavanshanov A.K. (2019). Mesto sovremennoi enterosorbtsyy v lechenyy u profylaktyke alkoholnoi bolezny pecheny (obzory literatury). *Hlavnyy vrach Yuha Rossyy*, (4 (68)). [In Russian]
2. Soloveva N.V., Kariakyna O.E., Bazhukova T.A., & Solovev A.H. (2017). Endozekologicheskaya model vzaymosvyyazy narushenyi funktsyy pecheny u dysbioza tolstoho otdela kyshechnyka pry ostrom alkoholnom psykhoze. *Ekologiya cheloveka*, (12). [In Russian]
3. Suslov A.V., Semenova E.F., Mytroshyn A.N., Moyseeva Y.Ya., Chayrkyn Y.N., & Suslova Y.S. (2019). Dyagnostycheskaya znachymost prystenochnoi y polostnoi mykroflory tolstoho kyshechnyka pry antybyotyky-assotsyyrovannom dysbakteryoze. *Antybyotyky y khymyoterapiya*, 64(1-2). [In Russian]
4. Vakhrushev Ya.M., Lukashevych A.P., & Suchkova E.V. (2019). Assotsyatsiya yzbytochnoho yntestynalnoho bakteryalnoho rosta y zabolevanyi hepatobilyarnoho trakta. *Arkhyvъ vnutrennei medytyny*, 9(1 (45)). [In Russian]
5. Matkovska N.R., Virstiuk N.H., & Balan U.V. (2019). State of endogenous intoxication and immune inflammatory response in patients with alcoholic liver cirrhosis associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Гастроентерологія*, 53(2).
6. Li L. (2015). Gut dysbiosis in acute-on- chronic liver failure and its predictive value for mortality. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 30(9), 1429-1437.
7. Bajaj J. S., Sikaroodi M., Shamsaddini A., Henseler Z., Santiago-Rodriguez T., Acharya C., ... & Gillevet P. M. (2020). Interaction of bacterial metagenome and virome in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Gut*.