

УДК 616.36-003.826:616.36-002.2:616.34-008.87:616-008.8:612.397/.398-]-036
DOI 10.24144/1998-6475.2022.57.11-18

ФАКТОРИ РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Дербак М. А., Воробець В. В., Болдіжар О. О., Грига В. І.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* На сьогодні є переконливі дані про безпосередню участь резидентної кишкової мікрофлори в регуляції холестерину. При тривалому перебігові дисбіозу кишечника (ДБ) збільшується ризик розвитку метаболічних захворювань печінки, таких як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), холестази, печінково-клітинна дисфункція та дискінетичні порушення біліарного тракту.

Мета дослідження. Вивчити роль дисбіозу кишківника як фактора розвитку та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на ХГС.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходились 142 хворих на ХГС. Хворим проводили визначення біохімічних показників, показників ліпідного обміну, цитокінової ланки імунної системи та стану мікробіоценозу кишки, який визначали шляхом мікробіологічного дослідження випорожнень. Для визначення ступеня стеатозу та фіброзу печінки використали неінвазивний метод діагностики – Фібро-Макс. Хворі були розподілені на дві групи: А група – n=84 хворих на ХГС із ДБ і В група, n=58 хворих на ХГС без ДБ. Групи були репрезентативні за віком та статтю. У подальшому всі хворі на ХГС із ДБ кишківника були розділені на групи залежно від ступеня ДБ: 1 гр. ДБ I-го ступеня – 15 хворих, 2 гр. ДБ II-го ступеня – 36, 3 гр. ДБ III-го – 33 хворих.

Результати досліджень. У хворих на ХГС за наявності ДБ кишківника у 3,5 разу частіше виявлені підвищені рівні активності печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ГГТП) порівняно з пацієнтами без ДБ та у 3,2 разу ЗХ та ЛПНЩ, що підтверджує негативний вплив ДБ кишківника на ліпідний обмін.

Характерною особливістю ліпідного спектра крові у хворих на ХГС в умовах ДБ кишківника є високий рівень ЗХ, ХС ЛПНЩ та зниження рівня ХС ЛПВЩ. Параметри ліпідного спектра крові змінювалися в міру прогресування порушень кишкового мікробіоценозу. Також хворі на ХГС за умов ДБ частіше мали вищий ступінь стеатозу печінки, аніж хворі без ДБ. Так, у хворих на ХГС із ДБ кишківника у 1,6 разу частіше зареєстровано стеатоз S_{1-2} ступеня та у 2,4 разу частіше S_{2-3} , аніж у хворих без ДБ.

Виявлений дисбаланс цитокінів полягав у гіперпродукції прозапальної та депресії протизапальної ланки у хворих на ХГС, залежно від ступеня виразності порушень мікробіологічної картини ДБ. На тлі дисбіотичних зрушень кишечника у сироватці крові зареєстровано підвищений рівень головного прозапального цитокіну – неоптерину, що ще раз підтверджує активацію імунної системи у хворих на ХГС поєднаний із ДБ.

Встановлено високу чутливість ІЛ-6, оскільки цей показник навіть у хворих на ХГС, що мали лише I ступінь ДБ, був вищим на 73,1%, ніж у групі контролю, а у хворих із ДБ II і III ступенів вище на 98,5% і 108% відповідно, що дозволяє припустити його залежність від ступеня бактеріальної агресії.

Висновки. У хворих на ХГС в умовах ДБ кишківника у 3,2 разу частіше реєструються порушення ліпідного обміну, ніж у хворих на ХГС без ДБ, що сприяє формуванню та прогресуванню неалкогольної жирової хвороби печінки. Виявлений цитокіновий дисбаланс у хворих на ХГС за наявності ДБ кишківника залежить від ступеня бактеріальної агресії та підтверджує наявність запалення у цих хворих. Встановлено, що дисбіоз кишківника, у хворих на ХГС, є фактором формування та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки, оскільки у 2,4 разу збільшує частоту глибоких стадій (S 2-3) стеатозу печінки.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, дисбіоз кишківника, ліпідний обмін, цитокіни, стеатоз печінки.

Factors of the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic hepatitis C

Derbak M.A., Vorobets V.V., Boldizhar O.O., Hryha V.I.

Abstract. *Introduction.* Today, there is convincing data of the direct involvement of resident intestinal microflora in cholesterol regulation. With prolonged intestinal dysbiosis (DB), the risk of developing metabolic



liver diseases, such as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), cholestasis, hepatocellular dysfunction and dyskinetic disorders of the biliary tract, increases.

The purpose of the research. To study the role of intestinal dysbiosis as a factor in the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease in patients with CHC.

Object and methods of research. There were 142 patients with CHC under observation. The patients underwent determination of biochemical indicators, lipid metabolism indicators, cytokine link of the immune system and the state of intestinal microbiocenosis, which was determined by microbiological examination of stool. To determine the degree of steatosis and fibrosis of the liver, a non-invasive diagnostic method – FibroMax was used. Patients were divided into two groups: A group - n = 84 patients with CHC with DB and B group, n = 58 patients with CHC without DB. The groups were representative by age and sex. Subsequently, all patients with CHC with the intestinal DB were divided into groups depending on the degree of DB: 1 group-DB of the 1st degree - 15 patients, 2 group-DB of the 2nd degree - 36, 3 group-DB of the 3rd - 33 patients.

Research results. Patients with CHC with intestinal DB in 3.5 times were more often detected increased levels of liver enzyme activity (ALT, AST, GGTP), compared to patients without DB and in 3.2 times total cholesterol and LDL, which confirms the negative effect of intestinal DB on lipid metabolism.

A characteristic feature of the lipid spectrum of blood in patients with CHC in the conditions of intestinal DB is a high level of total cholesterol, LDL-C and a decrease in HDL-C. Blood lipid spectrum parameters changed as intestinal microbiocenosis disorders progressed. Also, patients with CHC in the conditions of DB were more likely to have the highest degree of hepatic steatosis than patients without DB. Thus, in patients with chronic HCV with intestinal DB, in 1.6 times more often than in patients without DB, steatosis of the S1-2 degree was registered, and in 2.4 times more often S2-3.

The revealed cytokine imbalance was in hyperproduction of pro-inflammatory and anti-inflammatory depression in patients with CHC, depending on the severity of violations in the microbiological pattern of DB. Against the background of dysbiotic changes of the intestines in the blood serum, an increased level of the main pro-inflammatory cytokine - neopterin was recorded, which once again confirms the activation of the immune system in patients with CHC in combination with DB.

The high sensitivity of the IL-6 was established, as this indicator even in patients with CHC who had only I degree of DB was higher by 73.1% than in the control group, and in patients with II and III degree of DB higher by 98.5% and 108%, respectively, which suggests its dependence on the degree of bacterial aggression.

Conclusion. In patients with CHC in the conditions of intestinal DB, lipid metabolism disorders are registered in 3.2 times more often than in patients with CHC without DB, which contributes to the formation and progression of non-alcoholic fatty liver disease. The revealed cytokine imbalance in patients with CHC in the conditions of intestinal DB depends on the degree of bacterial aggression and confirms the presence of inflammation in these patients. It was found that intestinal dysbiosis in CHC patients is a factor in the formation and progression of non-alcoholic fatty liver disease, as it increases the frequency of deep stages (S 2-3) of liver steatosis in 2.4 times.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, intestinal dysbiosis, lipid metabolism, cytokines, hepatic steatosis.

Вступ

У патогенезі НАЖХП значну роль відводять порушенням функціонального стану товстої кишки, і як наслідок – накопиченням продуктів життєдіяльності мікроорганізмів, ендотоксинам (ЕТ) [1]. Зниження детоксикаційної функції мікрофлори при дисбіозі збільшує навантаження на ферментативні системи печінки та сприяє розвитку неалкогольного стеатозу, стеатогепатиту, внутрішньопечінкового холестазу [2]. Крім того, дисбіотичні порушення в кишечнику супроводжуються активною декон'югацією жовчних кислот, відбувається надлишкове утворення їх токсичних солей та підвищення реабсорбції в просвіті товстої кишки [3,4]. У результаті синтез жовчних кислот зменшується, а метаболізм печінки переключається на синтез холестерину (ХС), що призводить до розвитку дисліппротеїдемії [5, 6].

На сьогодні є переконливі дані про безпосередню участь резидентної кишкової мікрофлори в регуляції холестерину. З 1935 року існує гіпотеза про те, що кишкова мікрофлора бере участь у холестериновому обміні. Кишкова мікрофлора перешкоджає абсорбції ХС із травного тракту. Наявність у фекаліях копростанолу розглядається як мікроб-асоційована характеристика. Так, біфідобактерії у присутності солей жовчних кислот секретують деконьюгази, які перетворюють таурин- і гліцинвмісні аміді жовчних кислот у важкорозчинні осаді, що зв'язують холестерол товстої кишки, та які забезпечують екскрецію його з каловими масами, зменшують вихід ХС із гепатоцитів, впливають на кількість рецепторів для ХС ЛПНЩ [7, 8]. Аналогічні властивості відзначаються у лактобацил і деяких інших кишкових мікроорганізмів. Дисбіоз (ДБ) із порушенням системи «сахаролітичні анаероби – аеро-

би» веде до підвищення синтезу та зміни метаболізму ХС і тригліцеридів у печінці, що потенціює порушення ліпідного обміну системного характеру [9]. Варто ще раз підкреслити, що трансформація ХС в екскретуючі форми відбувається за наявності жовчних кислот, вихід яких може зменшуватися при паренхіматозних захворюваннях печінки [10].

При тривалому перебігу ДБ кишечника збільшується ризик розвитку метаболічних захворювань печінки, таких як НАЖХП, холестази і дискінетичні порушення біліарного тракту через запальні та імунні реакції як на локальному, так і на системному рівнях [11, 12]. Деякими дослідниками була запропонована гіпотеза виникнення запальних змін у гепатобіліарній зоні, зокрема НАЖХП, шляхом «багатопаралельного потрапляння» [13]. Згідно з цією гіпотезою, медіатори запалення, отримані експериментально із різних тканин, включаючи жирову тканину і кишечник, відіграють центральну роль у запальному каскаді в цих органах [14]. Основою розвитку імунологічних реакцій є порушення цитокінового статусу, оскільки саме цитокіни безпосередньо беруть участь у розвитку запалення, імунної відповіді та регенерації печінки [11, 12, 15, 16]. Синтез цитокінів – медіаторів запалення, досить короткостроковий процес. У зв'язку з цим складно говорити про безпосереднє діагностичне значення концентрації окремих цитокінів, але не можна заперечувати діагностичного значення визначення співвідношення концентрацій цитокінів – цитокінового профілю [13, 14]. Саме розбалансованість цитокінової регуляції та порушення рівноваги альтернативних по біологічній активності пулів молекул сприяє розвитку патології [143]. Цитокіни беруть участь у регуляції розвитку запальної реакції печінкової тканини, апоптозу і некрозу клітин печінки, розвитку холестази та фіброзу, але, як це не парадоксально, дані цитокіни одночасно є медіаторами регенерації пошкодженої тканини [4]. Фактор некрозу пухлини α (ФНП- α) відіграє ключову роль у розвитку хвороб печінки. Активация ФНП- α та його рецепторів викликає їх агрегацію, що веде до утворення різних адапторних білків, які активують малоактивні кінази, протеази та каспази [17].

Мета дослідження

Вивчити роль дисбіозу кишківника як фактора розвитку та прогресування неалко-

гольної жирової хвороби печінки у хворих на ХГС.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходились 142 хворих на ХГС. Чоловіків було 47,8% (65), жінок 54,2 % (77). Дослідження проводились за інформованою згодою пацієнтів, а їх методологія відповідала Гельсінській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року та затверджено локальною комісією УжНУ з біоетики (Протокол № 6/3 від 07.09.2021).

Діагноз ХГС був виставлений згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду та підтверджений виявленням сумарних антитіл класу IgG до HCV методом ELISA, а також виявленням у крові RNA-HCV методом полімеразної ланцюгової реакції. Загальноклінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні дослідження проводились у атестованих лабораторіях ЗОКЛ імені Андрія Новака, ОКІЛ м. Ужгорода та комерційних лабораторіях («Діла» та «Сінево»). Функціональний стан печінки оцінювали за рівнем активності аланінової та аспарагінової амінотрансфераз (АЛТ, АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), кон'югованого білірубину, гама-глутамілтранспептидази (ГГТП). Визначали ліпідний спектр крові: загальний холестерин (ЗХ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), високої щільності (ЛПВЩ) та тригліцериди (ТГ). У роботі використано імуноферментний аналіз Enzyme-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) для визначення рівнів ФНП- α , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-1 β та неоптерину в сироватці крові на автоматичному імуноферментному аналізаторі «STATFAX» згідно з інструкціями, що додаються до наборів реактивів Diagnostics Biochem Canada та DRG (США). Для визначення ступеня стеатозу та фіброзу печінки використовували неінвазивний метод діагностики – ФіброМакс, який включає: ФіброТест, АктіТест, СтеатоТест, ЕшТест, НешТест. Хворим проведено оцінку трофологічного статусу за загальноприйнятими антропометричними показниками. Антропометричними критеріями ожиріння вважався індекс Кетле, або індекс маси тіла (ІМТ). Підвищену масу тіла (ПМТ) мали 89 хворих на ХГС і нормальну масу тіла (НМТ) – 53 особи.

Стан мікробіотинозу кишки визначали шляхом мікробіологічного дослідження випорожнень. Для виявлення дисбіозу при бактеріологічному обстеженні проводили кіль-



кісний 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. Ідентифікація культур проводилась на основі біохімічних тестів і системи «Ентеротест». Під час забору матеріалу всі хворі не мали гострих інфекційних захворювань, не отримували антибактеріальну, пре- або пробіотичну терапію. Відповідно до уніфікованої робочої класифікації дисбактеріозів (І.Б. Куваєва, К.С. Ладодо, 1991) виділяли 4 ступені дисбіотичних розладів кишки. Усім хворим проводились УЗО органів черевної порожнини та оцінка трофологічного статусу.

Хворі були розподілені на дві групи: А група – n=84 хворих на ХГС з ДБ і В група, n=58 хворих на ХГС без ДБ. Групи були репрезентативні за віком та статтю. У подальшому всі хворі на ХГС із ДБ кишківника були розділені на групи залежно від ступеня ДБ: 1 гр. ДБ I-го ступеня – 15 хворих, 2 гр. ДБ II-го ступеня – 36, 3 гр. ДБ III-го – 33 хворих.

Аналіз і обробка результатів здійснювалася із застосуванням пакетів прикладних програм Microsoft Windows 10 та STATISTICA.

Результати досліджень

Вивчення клінічних проявів у хворих на ХГС виявило їхній зв'язок із ступенем ДБ. Нами встановлено, що ДБ I-го ступеня мали 33 хворих, ДБ II-го ступеня – 36, ДБ III-го – 15 хворих і ДБ IV-го ст. не виявлено в жодного пацієнта. У хворих на ХГС з ДБ III-го ст. достовірно частіше реєстрували періодичний дискомфорт з локалізацією внизу живота (30,3%), порівняно з пацієнтами з I-им та II-им ступенем ДБ (13,3% і 22,2%) відповідно. Наявність даної локалізації дискомфорту у хворих на ХГС, очевидно, пояснюється по-

силенням дисбіотичних процесів і порушенням функції кишківника. Підтвердженням цього стала наявність достовірного зв'язку відчуття дискомфорту внизу живота з диспептичними проявами, такими як: нудота ($p=0,007$), метеоризм ($p=0,02$), зниження апетиту ($p=0,003$).

Наступною за частотою скаргою був метеоризм, який спостерігався у 32 (38,1%) хворих з ДБ. Частота метеоризму зростала на тлі прогресування ДБ та була однією зі стійких диспептичних скарг, що важко піддаються медикаментозній корекції у хворих на ХГС. Постійно метеоризм був присутній у 100% хворих із III-ім ступенем ДБ, в осіб з II-им ступенем ДБ турбував значно рідше (69,4%), і зовсім не реєструвався при I-ому ступені ДБ.

Аналізуючи стан пацієнтів, необхідно відзначити, що 85,9% (122 із 142) хворих мали інші скарги (гепатобіліарні): біль, важкість у правому підребер'ї, метеоризм, слабкість та швидку втому, частота яких переважала у осіб із ХГС+ПМТ. У хворих на ХГС поєднаний з ДБ спостерігається збільшення частоти диспептичного синдрому в 2,8 разу ($p<0,05$), болю у правому підребер'ї у 2,3 разу ($p<0,05$) та періодичного свербіжу шкіри в 3,6 разу ($p<0,05$), порівняно з хворими на ХГС без ДБ. Велика кількість хворих, а саме 25 (29,8%), крім закрепів, скарг не пред'являла, що залишає поза увагою практикуючого лікаря можливість діагностики ранніх стадій ДБ.

Аналіз біохімічних показників продемонстрував, що у пацієнтів з ХГС за умови ДБ кишківника переважає синдром холестазу, що доводять достовірно вищі рівні загального білірубіну, ЛФ і ГГТП, порівняно з пацієнтами без ДБ ($p<0,05$). Слід зауважити, що в групі пацієнтів із ХГС без ДБ ці показники були достовірно вищими ($p<0,05$), ніж показники контрольної групи (табл. 1).

Таблиця 1

Біохімічні показники у обстежених хворих на ХГС

Показник	Група		
	А (n=84) ХГС+дисбіоз	В (n=58) ХГС	Контрольна (n=20) здорові особи
Білірубін, мкмоль/л	37,8±3,4**	26,2±2,7**	14,8±1,2
АлАТ, МОд /л	118,4±10,5***	85,2±23,4**	20,3±2,4
АсАТ, МОд /л	75,3±6,2**	54,5±7,1**	15,3±1,7



Продовження табл. 1

ЛФ, Од /л	126,5±18,4**	84,6±9,5**	50,4±4,2
ГГТП, Од /л	77,6±8,4**	52,0±8,2**	22,3±2,8

Примітка: достовірність різниці: *порівняно із показником 2 групи; **порівняно з показником групи контролю (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні, $p < 0,05$).

Також у хворих на ХГС за наявності ДБ кишківника у 3,5 разу ($p < 0,001$) частіше виявлені підвищені рівні активності печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ГГТП) порівняно, з пацієнтами без ДБ, що характеризує синдром цітолізу та у 3,2 разу ЗХ та ЛПНЩ ($p < 0,05$), що підтверджує негативний вплив ДБ кишківника на ліпідний обмін.

Характерною особливістю ліпідного спектра крові у хворих на ХГС в умовах ДБ кишківника є високий рівень ЗХ, ХС ЛПНЩ та зниження рівня ХС ЛПВЩ. Параметри ліпідного спектра крові змінювалися в міру прогресування порушень кишкового мікробіоценозу. Показники ЗХ у хворих на ХГС в умовах ДБ кишківника підвищувались прямо пропорційно із зростанням ступеня ДБ кишечника і найвищими були у хворих 3 групи.

Всмоктування холестерину із травного тракту, зменшують достатня кількість біфідо- і лактобактерій, переводячи його в нерозчинний копростанол. Підвищення рівня ЗХ у хворих на ХГС в умовах ДБ кишківника, імовірно, зумовлене низькою кількістю біфідо- та лактобактерій.

Рівень ХС ЛПНЩ був достовірно вищим у хворих на ХГС поєднаний із II та III ступенем ДБ кишки – $3,75 \pm 0,08$ ммоль/л та $3,48 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,05$) відповідно, що підтверджує негативний вплив ДБ кишки на ліпідний обмін. При проведенні аналізу показників ліпідного спектра крові у хворих на ХГС в умо-

вах ДБ кишківника, нами виявлено підвищення концентрації головного компоненту білка ХС ЛПНЩ та хіломікронів - АпоВ у всіх групах хворих, із максимальним його наростанням у хворих із III ступенем ДБ. Поряд із високим рівнем ХС ЛПНЩ та АпоВ виявлено достовірно знижений рівень ХС ЛПВЩ у хворих із III ступенем ДБ, аніж у пацієнтів із II та I ступеня ми ДБ і в групі контролю ($p < 0,05$).

На нашу думку, знижений рівень ХС ЛПВЩ у хворих на ХГС в умовах ДБ кишківника пояснюється тим, що порушення кількісного і видового складу мікрофлори, що домінує у товстій кишці при ДБ, супроводжується зміною облігатної мікрофлори та високим рівнем ендотоксинемії. Для зв'язування підвищеної кількості ендотоксину грамнегативної мікрофлори використовуються антиатерогенні ЛПВЩ, що і призводить до зниження циркуляції їх у крові та прогресуванню порушень ліпідного обміну.

Разом із зниженим показником ХС ЛПВЩ нами відмічено прямо пропорційне зниження Апо-В у всіх групах хворих, із найменшим значенням цього показника у хворих 3 групи. У результаті проведених досліджень нами зареєстровано стабільно підвищений рівень ТГ у всіх групах хворих, залежно від підвищення його рівня ступеня ДБ нами не виявлено. Встановлено, що у 35 (41,7%) осіб за показниками ліпідного спектра крові визначалася дисліпідемія (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ліпідного спектра крові у хворих на ХГС

Показники	Групи			
	А			В
	1 ХГС+ДБ I ст. (n=33)	2 ХГС+ ДБ II ст. (n=36)	3 ХГС+ ДБ III ст. (n=15)	ХГС без ДБ (n=58)
ЗХ (норма <5 ммоль/л)	5,4±0,05	5,73±0,06*	6,25±0,07*	4,94±0,06
ХС ЛПВЩ (норма >1,0 ммоль/л)	1,14±0,05	1,08±0,03	0,91±0,03*	1,14±0,05
ХС ЛПНЩ (норма <2,5 ммоль/л)	2,99±0,06*	3,75±0,08 *	3,48±0,05*	2,4±0,06*



Продовження табл. 2

ТГ (норма <1,7 ммоль/л)	2,28±0,05	2,56±0,06	2,91±0,25	1,78±0,05
АпоА1 (норма 0,79–1,69 г/л)	0,85±0,01	0,81±0,004	0,74±0,01	0,86±0,03
АпоВ (норма 0,46–1,74 г/л)	1,89±0,1	1,97±0,01	2,18±0,01*	1,87±0,2

Примітка: * відмінність показників, порівняно з хворими на ХГС без ДБ, статистично значима ($p<0,05$).

Встановлено, що у хворих на ХГС, поєднаний із ДБ кишківника, у 3,6 разу частіше реєструються глибокі стадії фіброзу печінки (F2-3 та F3-4) порівняно з хворими без ДБ (53,6 % проти 24,1% та 11,9% проти 3,4% $p<0,05$). Також хворі на ХГС за умов ДБ кишківника частіше мали вищий ступінь стеатозу печінки, аніж хворі без ДБ кишківника. Так, у хворих із ДБ кишківника у 1,6 разу час-

тіше зареєстровано стеатоз S1-2 ступеня та у 2,4 разу частіше S2-3, аніж у хворих без ДБ. За результатами Фібромаксу Nash Test показав, що запалення при різних ступенях стеатозу печінки частіше виявлено у хворих із ДБ. Так, запалення 2 стадії (N2) у хворих на ХГС поєднаний із ДБ кишківника виявлено частіше у 2,03 разу, ніж у хворих без ДБ (табл. 3).

Таблиця 3

Результати Фібромаксу в обстежених хворих

Показник		Групи хворих	
		А гр (n=84)	В (n=58)
Ступені фіброзу Fibro Test	F ₀₋₁	8/9,5	22/37,9
	F ₁₋₂	21/25,0	20/34,5
	F ₂₋₃	45/53,6*	14/24,1
	F ₃₋₄	10/11,9*	2/3,4
Ступені стеатозу Steato Test	S ₀₋₁	20/23,8	34/58,6
	S ₁₋₂	40/47,6	17/29,3
	S ₂₋₃	24/28,6	7/12,1
Запалення при метаболічних порушеннях Nash Test	N ₀₋₁	34/40,5	41/70,7
	N ₂	50/59,5	17/29,3

Примітка: * відмінність показників, порівняно з хворими на ХГС без ДБ, статистично значима ($p<0,05$).

Водночас виявлені запальні зміни печінки супроводжувалися дисфункцією цитокинової ланки імунної системи. Дисбаланс цитокинів у хворих на ХГС полягав у гіперпродукції прозапальної та депресії протизапальної ланки залежно від ступеня виразності порушень мікробіологічної картини. На тлі дисбіотичних зрушень кишечника у сироватці крові зареєстровано у 4 рази підвищений рівень головного прозапального цитокіну – неоптерину ($281,45\pm3,41$ нмоль/л проти $69,76\pm0,88$ нмоль/л у групі контролю ($p<0,01$)), що під-

тверджує активацію імунної системи у хворих на ХГС поєднаний із ДБ.

Підвищення неоптерину супроводжувалося прямо пропорційним зростанням рівня ФНП-α, який зареєстровано у всіх хворих. Однак найбільш значними зсуви виявилися у хворих 2 і 3 груп, де концентрація ФНП-α зростала на 50,5% ($p<0,05$) і на 78,5% ($p<0,05$) відповідно порівняно з групою контролю. Причому концентрація ФНП-α підвищувалася відповідно до зростання ступеня важкості ДБ від $172,51\pm2,12$ пг/мл до $270,69\pm4,37$ пг/мл

при показнику $151,81 \pm 1,0$ пг/мл у хворих групи порівняння. Наявність високої активності рівня неоптерину та ФНП- α у хворих на ХГС + ДБ веде до активації системної запальної відповіді, яка є ключовим моментом у патогенезі фіброгенезу ХГС [17].

У всіх групах хворих на ХГС (як із ДБ, так і без нього) зареєстровано істотно підвищений рівень ІЛ-1 β , порівняно зі здоро-

вими особами. Але виразнішими порушення були у хворих на ХГС із ДБ. Так, у хворих, що мали ХГС і ДБ II ст. рівень ІЛ-1 β був у 2,5 разу ($p < 0,05$), а у хворих, що мали ДБ III ст. – у 4,04 разу ($p < 0,05$) вищим, ніж у групі порівняння, що ще раз підтверджує активацію системного запалення у хворих даної категорії (табл. 4).

Таблиця 4

Активність сироваткових цитокінів, неоптерину та ФНП- α

Показники цитокінів	ХГС без дисбіозу (n=58)	ХГС+дисбіоз I ст. (n=15)	ХГС+дисбіоз II ст. (n=36)	ХГС+дисбіоз III ст. (n=33)
ІЛ-1 β (норма: 0-11 пг/мл)	$61,22 \pm 0,88$	$155,29 \pm 1,60^*$	$176,03 \pm 0,42^*$	$247,78 \pm 0,92^*$
ІЛ-6 (норма: 0-10 пг/мл)	$131,13 \pm 0,94$	$226,43 \pm 0,76$	$259,96 \pm 0,72^*$	$293,05 \pm 0,76^*$
ІЛ-10 (норма: 0-20 пг/мл)	$5,88 \pm 0,76$	$1,59 \pm 0,06^*$	$0,90 \pm 0,02^*$	$0,32 \pm 0,06^*$
ІЛ-4 (норма: 0-4 пг/мл)	$0,80 \pm 0,09$	$0,42 \pm 0,02^*$	$0,22 \pm 0,02^*$	$0,10 \pm 0,02^*$
ФНП- α (норма: 0-6 пг/мл)	$151,81 \pm 1,0$	$172,51 \pm 2,12$	$227,72 \pm 1,84^*$	$270,69 \pm 4,37^*$
Неоптерин (норма: до 10 нмоль/л)	$69,76 \pm 0,88$	$188,07 \pm 1,38^*$	$219,77 \pm 1,04^*$	$281,45 \pm 3,41^*$

Примітка: * відмінність показників, порівняно з хворими на ХГС без ДБ, статистично значима ($p < 0,05$).

У рамках проведеного дослідження встановлено високу чутливість ІЛ-6, оскільки цей показник у хворих на ХГС, що мали лише I ступінь ДБ, був вищим на 73,1% ($p < 0,05$), ніж у групі контролю ($p < 0,05$), а у хворих з ДБ II і III ступеня вище на 98,5% і 99,2% відповідно ($p < 0,05$), що дозволяє припустити його залежність від ступеня бактеріальної агресії.

У результаті проведених досліджень показано зворотно-прямо пропорційну залежність між ІЛ-6 та ФНП- α . Такий вплив цих інтерлейкінів на взаємний синтез можна пояснити особливостями прозапального ефекту ІЛ-6, що є одним із основних прозапальних цитокінів, головним індуктором кінцевого етапу диференціації В-клітин і макрофагів, сильним стимулятором продукції білків гострої фази клітинами печінки. Ця особливість ІЛ-6 визначає його подвійну роль у розвитку запалення: водночас із прозапальними властивостями, він здійснює також протизапальну дію, стимулюючи при цьому вироблення інших прозапальних цитокінів [16, 17]. Біологічна сутність цього явища, що здається

парадоксальною, зводиться до того, що ІЛ-6 ніби завершує формування запального процесу, виявляє значно більш високу активність у процесах активації термінальної фази диференціювання В-клітин [11, 12, 15].

Рівень протизапального або регулюючого цитокіну ІЛ-4 був зміненим у всіх у хворих на ХГС. Відзначається зворотна залежність: досить високі показники ІЛ-4 у здорових осіб та вірогідне зниження у хворих із порушенням мікробного пейзажу кишки I-II ст., що свідчить про низьку продукцію В-лімфоцитів та збільшення цитотоксичної активності Тлімфоцитів, макрофагів. При зростанні ступеня бактеріальної агресії (кишковий дисбіоз II ст.) встановлено вірогідне зниження концентрації ІЛ-4 щодо групи порівняння. Так, при дисбіозі I-го ст. цей показник був нижчим на 37,19% ($p < 0,05$), а при дисбіозі II-го ст. на 50,7% ($p < 0,05$), ніж у групі порівняння.

Таким чином у хворих на ХГС з ДБ спостерігається активація імунної системи, що провокує посилене вироблення прозапаль-



них цитокінів, таких як ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-1 [7, 15]. Це може підсилюватися бактеріальним ендотоксином кишкового походження. Через регіонарні лімфатичні вузли активовані макрофаги, фрагменти ДНК бактерій проникають у кровотік, стимулюючи масове вироблення прозапальних цитокінів і, отже, системну цитокінемію, системне запалення [12, 15]. Сукупність дисрегуляторних змін у цитокіновій ланці імунної системи зумовлює прогресування ХГС, і в поєднанні із порушеннями мікробіоцинозу кишківника сприяють розвитку та прогресуванню неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на ХГС.

Висновки

1. У хворих на ХГС в умовах ДБ кишківника в 3,2 разу частіше реєструються порушення ліпідного обміну, ніж у хворих на ХГС без ДБ, що сприяє формуванню та прогресуванню неалкогольної жирової хвороби печінки.

2. Виявлений цитокіновий дисбаланс у хворих на ХГС за наявності ДБ кишківника залежить від ступеня бактеріальної агресії та підтверджує наявність запалення у цих хворих.

3. Встановлено, що дисбіоз кишківника у хворих на ХГС у 2,4 разу збільшує частоту глибоких стадій стеатозу печінки (S 2-3), що характеризує метаболічні порушення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Hernández-Ceballos W, Cordova-Gallardo J, Mendez-Sanchez N. Gut Microbiota in Metabolic-associated Fatty Liver Disease and in Other Chronic Metabolic Diseases. *J Clin Transl Hepatol* 2021;9:227-38
2. Aron-Wisniewsky J, Vigliotti C, Witjes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:279-97
3. Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol* 2020;72:558-77.
4. Rattan P, Minacapelli CD, Rustgi V. The Microbiome and Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transpl* 2020;26:1316-27.
5. Albhaisi SAM, Bajaj JS, Sanyal AJ. Role of gut microbiota in liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020;318:G84-98.
6. Ohtani N, Kawada N. Role of the Gut-Liver Axis in Liver Inflammation, Fibrosis, and Cancer: A Special Focus on the Gut Microbiota Relationship. *Hepatol Commun* 2019;3:456-70
7. Gérard C, Vidal H. Impact of Gut Microbiota on Host Glycemic Control. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:29
8. Cunningham AL, Stephens JW, Harris DA. Gut microbiota influence in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Gut Pathog* 2021;13:50.
9. Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut* 2020;69:1218-28.
10. Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, et al. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:7618.
11. Bajaj JS, Salzman NH, Acharya C, et al. Fecal Microbial Transplant Capsules Are Safe in Hepatic Encephalopathy: A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Hepatology* 2019;70:1690-703
12. Chen Z, Ruan J, Li D, et al. The Role of Intestinal Bacteria and Gut-Brain Axis in Hepatic Encephalopathy. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;10:595759.
13. Lapidot Y, Amir A, Nosenko R, et al. Alterations in the Gut Microbiome in the Progression of Cirrhosis to Hepatocellular Carcinoma. *mSystems* 2020;5:00153-20
14. Trebicka J, Bork P, Krag A, et al. Utilizing the gut microbiome in decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18:167-80.
15. Simon TG, Chan AT, Huttenhower C. Microbiome Biomarkers: One Step Closer in NAFLD Cirrhosis. *Hepatology* 2021;73:2063-6
16. Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut* 2018;67:1716-25.
17. Chopyk DM, Grakoui A. Contribution of the Intestinal Microbiome and Gut Barrier to Hepatic Disorders. *Gastroenterology* 2020;159:849-63.

Отримано 06.10.2022 р.