

УДК 616.36-003.826-02-092:616.34-008.87:616.379-008.64

МИХАЛЬЧИШИН Г.П., БОДНАР П.М., КОБИЛЯК Н.М.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

ВПЛИВ ПРОБІОТИКОТЕРАПІЇ НА КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2

Резюме. Обстежені 72 пацієнти з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та неалкогольною жирною хворобою печінки (НАЖХП). Відповідно до проведеного курсу терапії всі пацієнти розділені нами на дві групи. Хворі основної групи (n = 45) отримували пероральні цукрознижувальні засоби та мультипробіотик симбітер протягом 30 днів. Для оцінки функціонального стану печінки досліджували білковий, пігментний, ферментативний та ліпідний обмін. Усім хворим проводили ультразвукове дослідження, у тому числі еластографію хвилі зсуву. Доведена ефективність застосування мультипробіотика симбітер ацидофільний концентрований у хворих на ЦД 2-го типу із НАЖХП. За наявності підвищення трансаміназ гепатопротекторний ефект проявляється зниженням рівня їх у крові, запально-некротичних змін у паренхімі печінки. У хворих із нормальними показниками трансаміназ проявляються гіполіпідемічний та антистеатогенний ефекти мультипробіотика.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, мультипробіотик симбітер.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішою патологією серед усіх хронічних захворювань печінки, що призводить до погіршення якості життя, інвалідизації і смерті. Це зумовлено прогресуванням НАЖХП та розвитком неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми. Поширеність НАЖХП у різних країнах перебуває в межах від 14 до 40 % [2].

Патогенез НАЖХП тісно пов'язаний із синдромом інсулінорезистентності (ІР) та вісцеральним ожирінням, унаслідок якого в печінці накопичуються тригліцериди (ТГ) і формується жировий гепатоз — перший етап (поштовх) захворювання. У подальшому відбувається вивільнення з жирової тканини і синтез у гепатоцитах вільних жирних кислот, що спричинюють виникнення окисного стресу — другого поштовху захворювання, розвиваються запально-деструктивні зміни в печінці у вигляді стеатогепатиту, із подальшим прогресуванням до фіброзу, при надмірному утворенні екстрацелюлярного матриксу [13, 14]. Певну роль у розвитку НАЖХП відіграє синдром надлишкового бактеріального росту, при якому в результаті порушення проникності кишкового бар'єру спостерігається підвищена ендогенна секреція етанолу та абсорбція ліпополісахаридів (ЛПС), що призводить до стимуляції надмірної продукції про-

запальних цитокінів, особливо фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- α), клітинами Купфера [4, 5].

За результатами водневого дихального тесту в 50–75 % хворих із НАСГ виявляють надмірну бактеріальну проліферацію в тонкій кишці. Максимальна вираженість росту бактерій відзначається у хворих з прогресуванням НАЖХП у стеатогенний цироз [3].

Gordon et al. вперше описав роль мікрофлори кишечника в регуляції енергетичного гомеостазу організму-хазяїна та її роль у розвитку ожиріння та асоційованих із ним захворювань. Учені помітили, що у GF-мишей (germ-free mice, безмікробні миші, які вирощені у стерильних умовах) спостерігалось на 42 % менше загального та на 47 % гонадного жиру, ніж у CONV-R мишей (conventionally raised mice, миші, вирощені за звичайних умов), навіть при споживанні ними їжі на 29 % вищої калорійності. Через 2 тижні після колонізації GF-мишей мікробіотою сліпої кишки контрольної групи (конвенціоналізація) навіть без змін в умовах харчування та споживання енергії в експериментальних тварин спостерігався 60% приріст загальної жирової маси, що супроводжувалось роз-

© Михальчишин Г.П., Боднар П.М., Кобиляк Н.М., 2014

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

витком IP, триразовим збільшенням рівня ТГ у печінці та підвищенням рівня глюкози й лептину в сироватці крові [7]. На думку вчених, в основі даних ефектів лежать такі механізми:

— після колонізації в експериментальних тварин відзначалось подвоєння щільності капілярів у ворсинках тонкого кишечника й підвищення всмоктування моносахаридів з просвіту кишечника в порталну вену, підвищення ліпогенезу з подальшим накопиченням жирової тканини в печінці та жировій тканині;

— мікробіота, пригнічуючи секрецію в кишечнику інгібітору ліпопротеїніліпази жирової тканини — FIAF (fasting-induced adipose factor), забезпечує накопичення циркулюючих ТГ в адипоцитах;

— у GF-мишей відзначалось підвищення β -окиснення жирних кислот у м'язах та печінці за рахунок підвищення активності ферменту АМРК (AMP-activated protein kinase) з подальшою активацією ключових ферментів мітохондріального β -окиснення — АСС (acetyl-CoA carboxylase), СТР-1 (carnitin-palmitoyl-transferase-1) [8].

Кишкова мікробіота синтезує велику кількість глікозидних гідролаз, що розщеплюють складні рослинні полісахариди до моносахаридів та коротколанцюжкових жирних кислот (КЛЖК) — ацетату, пропіонату і бутирату. КЛЖК беруть участь в секреції слизу, регуляції іонного обміну, пригнічують ріст умовно-патогенної мікрофлори, інактивують шкідливі метаболіти та ферменти, відіграють важливу роль в енергетичному і конструктивному обміні кишкового епітелію, активують місцевий імунітет та блокують адгезію до епітелію агресивної мікрофлори. КЛЖК є важливим джерелом енергії для ліпогенезу *de novo* та є лігандами для рецепторів вільних жирних кислот (FFAR) — Gpr41 (FFAR3) (Gpr41-G-protein-coupled receptors) та Gpr43 (FFAR2) в ентероендокринних клітинах кишечника [10, 16, 18].

Виразені порушення кишкової мікрофлори, що спостерігаються при парентеральному харчуванні або після ілеоєюнального шунтування, асоціюються з накопиченням ЛПС в крові і активацією TLRs (Toll-like receptors). Тому не дивно, що після хірургічних втручань, що призводять до втрати маси тіла (резекція тонкої кишки, ілеоєюнальне шунтування, гастропексія), практично у всіх прооперованих розвивається НАСГ. Дослідження, проведені у пацієнтів з НАСГ, що розвинувся внаслідок баріатричного хірургічного втручання, продемонстрували ефективність застосування метронідазолу при цьому патологічному процесі [9].

Останнім часом доведена патогенетична роль дефіциту амінокислот метіоніну та холіну в розвитку та прогресуванні НАЖХП. В експериментальних мишей, яких тримали на метіонін-холін-дефіцитній дієті протягом чотирьох тижнів, відзначалася втрата маси тіла, підвищення рівня печінкових ферментів та підвищення рівня ТГ і перекисного окислення ліпідів у печінці.

Іншим патогенетичним механізмом, що провокує системну запальну відповідь та бере участь у прогресуванні НАСГ, є підвищена продукція кишковою мікрофлорою ендogenous алкоголю. Ацетальдегід та ацетат — два основних метаболіти етилового спирту. Етанол, інгібуючи цикл Креб-

са, може підвищувати продукцію ацетату, що є субстратом для синтезу жирних кислот. У свою чергу, ацетальдегід і його метаболіти беруть участь в утворенні активних форм кисню, які підвищують окисний стрес, а також підвищують експресію гена TLR4 у клітинах Купфера [15, 17].

Cope et al. продемонстрували, що в мишей лінії Ler ob/ob із генетично детермінованим ожирінням та НАЖХП кишкова мікрофлора виробляє ендogenous етанол. Лікування даних експериментальних тварин пробіотиками призводило до зниження сироваткового рівня печінкових ферментів та покращення гістологічної картини НАЖХП [12]. Крім того, пероральний прийом антибіотиків зменшував прояви індукованої етанолом ендотоксемії і припиняв прогресування запальних змін у паренхімі печінки [6].

На даний час проводиться низка клінічних досліджень із вивчення ефективності пре- та пробіотиків при НАЖХП. При нормалізації мікрофлори кишечника відбувається зниження рівня прозапальних цитокінів, в першу чергу ФНП- α , що призводить до уповільнення процесів фіброгенезу [19]. Планується дослідження PROFIMET (Protein, Fiber and Metabolic Syndrome) з вивчення ефективності харчових волокон при метаболічному синдромі. Також відкрито набір у подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження FATLOSE з вивчення ефективності транспозиції кишкової мікрофлори від здорових донорів у вигляді клізм на стан ліпідного, вуглеводного обміну та системну запальну відповідь у хворих з ожирінням та метаболічним синдромом [20].

Мета дослідження — вивчення ефективності застосування мультипробіотика симбітер на динаміку основних клінічних проявів НАЖХП.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося на базі Київського міського клінічного ендокринологічного центру. Критеріями включення хворих були вік понад 18 років, згода хворого на дослідження, виявлення у хворого НАЖХП, супутній цукровий діабет 2-го типу (ЦД2).

Діагноз НАЖХП на стадії стеатогепатозу встановлювали згідно з рекомендаціями Американської гастроентерологічної асоціації та Американської асоціації з вивчення захворювань печінки [11] на підставі клінічного аналізу захворювання, лабораторних показників ліпідного та вуглеводного обміну, активності АЛТ, АСТ, співвідношення АСТ/АЛТ та комплексного ехографічного обстеження і комп'ютерної томографії.

Усі хворі, які брали участь у дослідженні, не зловживали алкоголем (споживання < 21 алкогольної одиниці на тиждень для чоловіків, < 14 алкогольних одиниць на тиждень для жінок протягом останнього року; одна алкогольна одиниця — 10 г етанолу) [11]; не мали ознак хронічного вірусного гепатиту, асоційованого з HBV-, HCV-, HDV-інфекціями; автоімунного і медикаментозного гепатитів. До групи обстеження не включали пацієнтів з хворобою Коновалова — Вільсона, ідіопатичним гемохроматозом, вродженою недостатністю альфа-1-антитрипсину.

Нами обстежені 72 хворі на ЦД2. Відповідно до проведеного курсу терапії всі пацієнти розподілені на дві

групи. Основну групу становили 45 (62,5 %) пацієнтів із НАЖХП та ЦД2, середній вік хворих — $53,6 \pm 10,1$ року, тривалість ЦД — $6,6 \pm 5,1$ року. Хворі основної групи отримували пероральні цукрознижувальні засоби та мультипробіотик симбітер ацидофільний концентрований, що містить концентровану біомасу 14 штамів пробіотичних бактерій родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Propionibacterium*, по одному пакету (10 г) 1 раз на добу під час або після їжі впродовж 30 діб. До групи порівняння увійшли 27 (37,5 %) хворих із НАЖХП та ЦД2, які отримували лише цукрознижувальну терапію. Середній вік хворих даної групи — $59,6 \pm 10,7$ року, тривалість ЦД — $6,7 \pm 7,1$ року.

Додатково в кожній групі нами виділено хворих з нормальним та підвищеним рівнем трансаміназ. У пацієнтів основної групи нормальний рівень трансаміназ спостерігався у 25 (55,6 %), а підвищений — у 20 (44,4 %) пацієнтів, у групі порівняння — у 17 (63 %) та 10 (37 %) хворих відповідно.

До початку терапії всім пацієнтам давали рекомендації щодо зміни способу життя: зниження калорійності раціону, обмеження в дієті жирів тваринного походження та вмісту холестерину до 300 мг/добу, повне виключення алкоголю та обов'язкове дозоване фізичне навантаження.

Схема обстеження пацієнтів із НАЖХП включала біохімічні та інструментальні методи дослідження, що дозволили оцінити функціональний стан печінки. Досліджували білковий, пігментний, ферментативний обмін за стандартними методиками. У всіх пацієнтів ферментативним методом визначали рівні загального холестерину (ЗХС) та ТГ.

Усім хворим проводили ультразвукове дослідження (УЗД) В-методом з одночасною еластографією хвилі зсуву (ЕХ3) на апараті Ultima PA (Фірма «Радмир» ДП АТ НДІРІ, м. Харків, Україна) контактним датчиком лінійного формату на частотах 7–10 МГц на глибині 10–30 мм. Контрольний об'єм 5 мм встановлювали в зоні інтересу 10 мм на глибині 1–3 см. Жорсткість виражали модулем Юнга в кПа. Окрім цього, визначали краніокаудальний розмір правої і лівої часток печінки.

Діагностика жирового гепатозу ультразвуковим методом проводилася за такими критеріями: збільшення розмірів печінки при незмінній формі та рівних контурах; зниження ехопровідності органа за рахунок того, що тканина, яка містить жирові включення, має здатність розсіювати, відображати і поглинати ультразвукове випромінювання більшою мірою, ніж незмінена; підвищення ехогенності, що супроводжується акустичним ефектом ослаблення ультразвуку в глибоких шарах паренхіми; однорідність структури паренхіми зі збільшенням судинного рисунка.

Статистичний аналіз виконували за допомогою стандартного пакету програм SPSS версії 20.0 та Microsoft Excel. Кількісні зміни наведені у вигляді середньої величини та стандартного відхилення середньої величини ($M \pm SD$), якісні — у відсотках. Для оцінки відмінності кількісних показників використовували t-критерій Стьюдента, якісних — критерій χ^2 . Відмінності між групами вважали статистично вірогідними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Проведене дослідження показало, що курс лікування із застосуванням мультипробіотика симбітер ацидофільний концентрований виражено позитивно впливало на динаміку клінічних проявів ураження гепатобіліарної системи у хворих на ЦД2. Повне зникнення патологічних симптомів досягнуто у 80–100 % хворих ($p < 0,001$) (табл. 1). Побічних реакцій не було виявлено.

Відчуття тяжкості, розпирання, дискомфорту в правому підребер'ї, яке спостерігалось у 37 (82,22 %) хворих, відчуття гіркоти у роті — у 21 (46,67 %) хворого і нудота — у 24 (53,34 %) зникли в 100 % випадків після 30-добового курсу лікування мультипробіотиком ($p < 0,001$).

Запори, що виявлялися у 20 (44,45 %) хворих до лікування, після курсу мультипробіотика зникли у 15 (33,33 %) хворих, у 4 (8,88 %) — зменшилися. У 9 (20,0 %) хворих спостерігалися проноси, які у 7 хворих повністю зникли, за винятком двох (4,44 %) хворих ($p < 0,013$), у яких вдалося досягти значного зменшення кількості дефекацій та поліпшення консистенції випорожнень.

Таблиця 1. Динаміка основних скарг хворих на ЦД2 із НАЖХП після курсу пробіотикотерапії

Скарги	До лікування		Після лікування		Оцінка p^*
	Кількість хворих зі скаргами	%	Кількість хворих зі скаргами	%	
Відчуття тяжкості, розпирання, дискомфорт у правому підребер'ї	37	82,22	–	–	< 0,001
Біль у правому підребер'ї	30	66,67	6	13,3	< 0,001
Нудота	24	53,34	–	–	< 0,001
Відчуття гіркоти в роті	21	46,67	–	–	< 0,001
Метеоризм	20	44,45	3	6,67	< 0,001
Запори	20	44,45	5	11,11	< 0,001
Пронеси	9	20,0	2	4,44	0,013
Астенічний синдром	25	55,56	7	15,56	< 0,001

Примітка: * — оцінка суттєвості різниці за критерієм χ^2 Мак-Немара.

Біль у правому підребер'ї спостерігався у 30 (66,67 %) хворих, після лікування зник у 24 (53,33 %) хворих ($p < 0,001$), у 6 (13,3 %) — зменшилася інтенсивність болю. Астенічний синдром (порушення сну, підвищена стомлюваність, слабкість) був виявлений у 25 (55,56 %) хворих, а після лікування його прояви зникли у 18 (40,0 %) пацієнтів ($p < 0,001$). Мультипробіотик симбітер ацидофільний концентрований сприяє нормалізації функції травлення і всмоктування в кишечнику, регулює його моторику.

У хворих основної групи виявлено підвищення АЛТ у трьох (15 %), АСТ — у двох (10 %) та обох трансаміназ — у 15 (75 %) пацієнтів. У групі порівняння констатували підвищення трансаміназ за рахунок АЛТ у чотирьох (40 %), АСТ — у двох (20 %), а також у чотирьох (40 %) хворих виявлено підвищення обох печінкових ферментів. Після проведеного лікування функціональний стан печінки у хворих суттєво покращився. Нормалізацію хоча б одного із печінкових ферментів нами виявлено

в одного (10 %) хворого групи порівняння та 11 (55 %) пацієнтів, які отримували мультипробіотик симбітер ($p = 0,024$). Нами відмічено статистично вірогідне зниження АЛТ на 14,78 % ($p < 0,001$) (рис. 1а) та АСТ — на 16,33 % ($p = 0,002$) (рис. 1б) під впливом лікування у хворих основної групи. У хворих групи порівняння спостерігалася тенденція до зниження АЛТ. До лікування рівень АЛТ становив $54,91 \pm 19,54$ Од/л, а після — $51,89 \pm 17,93$ ($p = 0,292$) (рис. 1а). Також нами відзначається статистично невірогідне зростання АСТ з $46,4 \pm 18,25$ Од/л до $47,58 \pm 16,23$ Од/л ($p = 0,432$) (рис. 1б).

Загальний білірубін, тимолова проба, загальний білок були в нормі у двох групах пацієнтів до лікування та статистично значуще не змінилися при повторному обстеженні.

У хворих з підвищеним рівнем трансаміназ ми не відзначали статистично вірогідної різниці між показниками ліпідного обміну. Рівень ТГ та ЗХС до почат-

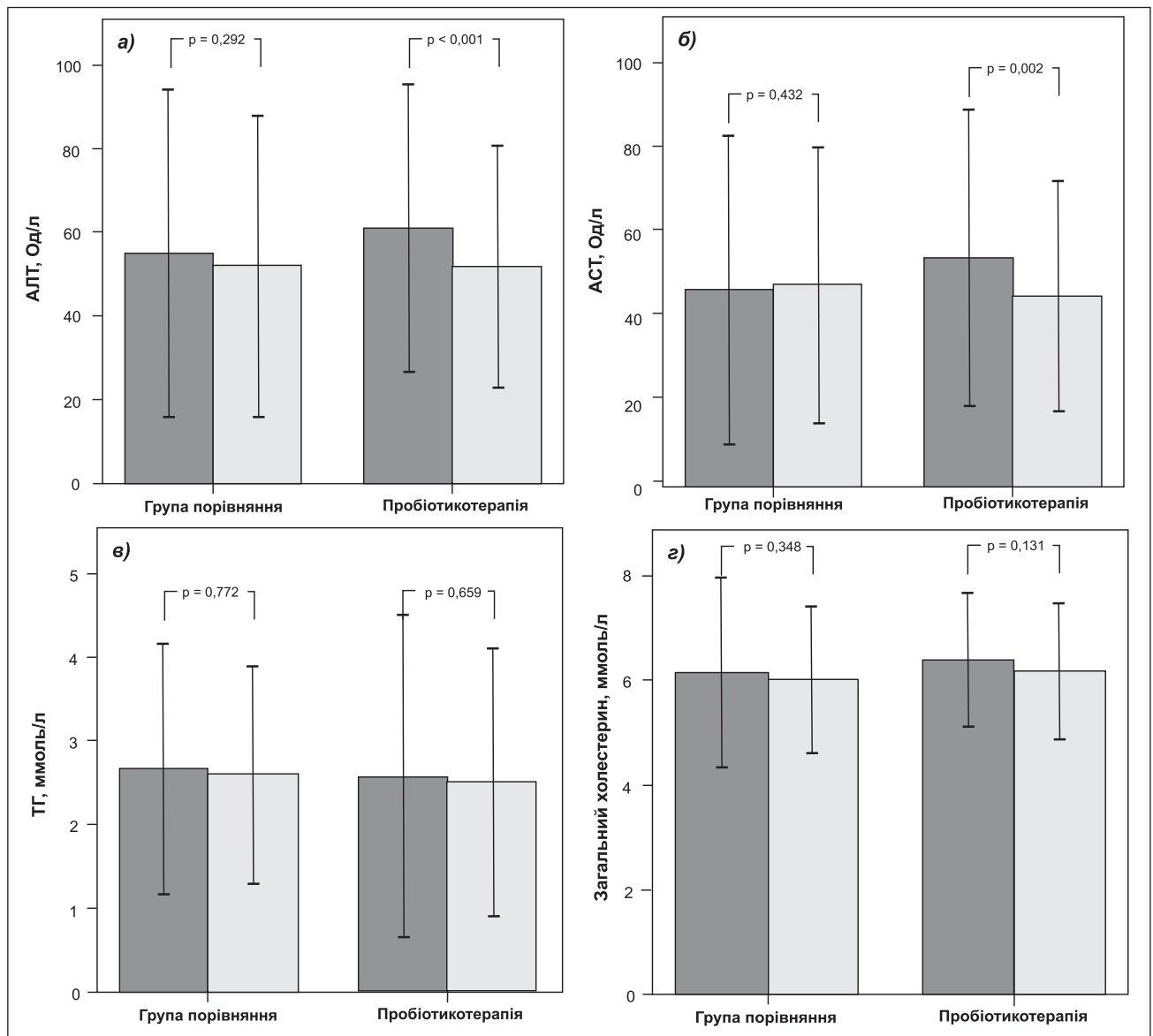


Рисунок 1. Динаміка біохімічних показників на тлі лікування у хворих на ЦД2 із НАЖХП та підвищеним рівнем трансаміназ

ку лікування становив $2,57 \pm 0,96$ ммоль/л і $6,35 \pm 0,63$ ммоль/л та відповідно знизився після курсу пробіотики до $2,51 \pm 0,79$ ммоль/л ($p = 0,659$) (рис. 1в) та $6,16 \pm 0,63$ ммоль/л ($p = 0,133$) (рис. 1г). У групі порівняння ми також спостерігали лише тенденцію до зниження зазначених показників. Рівень ТГ зменшився з $2,67 \pm 0,74$ ммоль/л до $2,59 \pm 0,64$ ммоль/л ($p = 0,772$) (рис. 1в) та відповідно ЗХС — з $6,12 \pm 0,90$ ммоль/л до $5,99 \pm 0,69$ ммоль/л ($p = 0,348$) (рис. 1г).

Гепатопротекторний ефект мультипробіотики симбітер, що проявляється зниженням рівня трансаміназ, підтверджується даними, отриманими нами під час інструментального дослідження печінки. Нами відзначено статистично вірогідне зниження жорсткості печінки, виміряної з допомогою ЕХЗ, на 10,4 % ($p = 0,003$) (рис. 2а) в динаміці лікування лише в основній групі хворих. У групі порівняння жорсткість печінки до лікування становила $9,69 \pm 3,21$ кПа та знизилась до $9,53 \pm 3,03$ кПа ($p = 0,721$) (рис. 2а).

Одночасно зі зменшенням рівня трансаміназ та вираженості запальної відповіді, яка спостерігається у цієї групи хворих в плазмі крові, зниження показників жорсткості за даними ЕХЗ є непрямим підтвердженням зменшення запально-некротичних змін в паренхімі печінки на тлі проведеної терапії, що також підтверджується рутинним УЗ-обстеженням у В-режимі (рис. 2б, в, 3). Ми спостерігали статистично вірогідне зменшення розміру лівої частки печінки з $81,6 \pm 14,79$ мм до $78,65 \pm 12,42$ мм ($p = 0,033$) та тенденцію до зменшення розміру правої частки після курсу пробіотикотерапії. До лікування розмір правої частки становив $177,55 \pm 20,42$ мм, а після — $175,3 \pm 21,73$ мм ($p = 0,182$). У групі порівняння статистично вірогідної зміни розмірів часток печінки в динаміці лікування не виявлено (рис. 2б, в).

До лікування в 5 % хворих основної групи з підвищеним рівнем трансаміназ діагностовано легкий ступінь стеатогепатозу, у 45 % — середній ступінь та 50 % мали виражений ступінь. Після проведеного курсу лікування мультипробіотиком структура хворих за ступенем вираженості стеатогепатозу становила: у 10 % — легкий ступінь, у 65 % — середній ступінь та лише у 25 % — виражений ступінь стеатогепатозу ($p = 0,251$). Так, кількість пацієн-

тів із вираженим ступенем гепатозу зменшилась вдвічі під впливом лікування (рис. 3). У групі порівняння вираженість гепатозу на тлі лікування не змінилася. У 10 % хворих виявлено легкий ступінь гепатозу, у 70 % — середнього ступеня та у 20 % — виражений стеатогепатоз.

Отримані результати в сукупності з даними інструментальних методів дослідження свідчать, що у хворих із НАЖХП та нормальним рівнем трансаміназ в основному проявляється гіполіпемічний та антистеатогенний ефект симбітеру. Після курсу терапії пробіотиком у хворих не спостерігалось статистично вірогідної різниці між маркерами цитолітичного синдрому в динаміці лікування. Так, рівень АЛТ знизився з $27,21 \pm 7,46$ Од/л до $26,45 \pm 6,46$ Од/л ($p = 0,395$) (рис. 4а) та АСТ відповідно з $25,76 \pm 5,23$ до $24,72 \pm 5,42$ ($p = 0,221$) (рис. 4б). У групі порівняння також відмічалась лише тенденція до зниження печінкових ферментів. Рівень АЛТ становив до початку лікування $27,96 \pm 5,67$ Од/л та після — $27,98 \pm 5,99$ Од/л ($p = 0,987$) (рис. 4а) та АСТ відповідно $25,55 \pm 7,16$ Од/л і $24,90 \pm 8,47$ Од/л ($p = 0,672$) (рис. 4б).

Аналіз проведених досліджень показав наявність гіперхолестеринемії та підвищення рівня ТГ у двох групах пацієнтів. Під впливом симбітеру відбулося вірогідне зниження цих показників в групі хворих із нормальним рівнем трансаміназ. Концентрація ТГ зменшилась на 16,9 % ($p = 0,005$) (рис. 4в) та ЗХС — на 6,17 % ($p = 0,001$) (рис. 4г). У групі порівняння ми спостерігали лише тенденцію до зниження показників ліпідного обміну. Рівень ТГ знизився з $2,37 \pm 0,7$ ммоль/л до $2,27 \pm 0,66$ ммоль/л ($p = 0,286$) (рис. 4в) та ЗХС — із $5,74 \pm 0,83$ ммоль/л до $5,64 \pm 0,83$ ммоль/л ($p = 0,360$) (рис. 4г).

Антистеатогенний ефект пробіотики підтверджується даними інструментальних досліджень. У хворих із нормальними рівнями трансаміназ також спостерігалось підвищення показників жорсткості паренхіми печінки за даними ЕХЗ, проте воно було нижчим, ніж у хворих на НАЖХП та з підвищеними рівнями трансаміназ. Тому жорсткість печінки за даними ЕХЗ може використовуватися як неінвазивний маркер діагностики НАЖХП. Ці результати відповідають отриманим нами раніше вимірюванням під час моделювання експериментального неалкогольного стеатогепатозу [1].

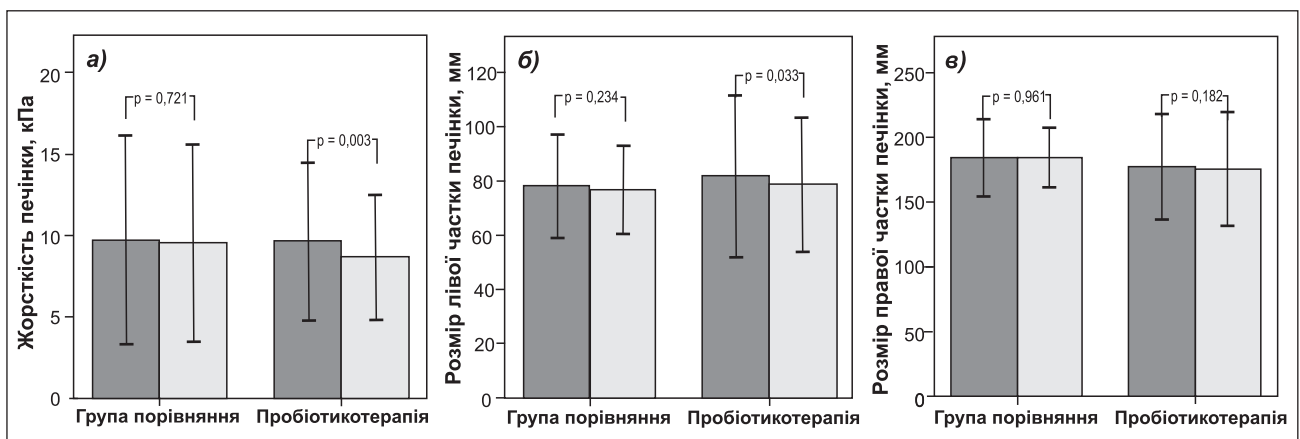


Рисунок 2. Динаміка сонографічних показників на фоні лікування у хворих на ЦД2 із НАЖХП та підвищеним рівнем трансаміназ

За нашими результатами, лише у хворих основної групи спостерігалось статистично вірогідне зниження жорсткості печінки на 12 % ($p < 0,001$) (рис. 5а), що свідчить про зменшення накопичення ТГ у тканині печінки та вираженості стеатогепатозу. За даними рутинного УЗД у В-режимі легкий ступінь стеатогепатозу діагностовано в 16 %, середнього ступеня — у 60 % та виражений — у 24 % хворих. Після курсу пробіотикотерапії кількість хворих із середнім ступенем не змінилася. Проте ми констатували збільшення хворих із легким ступенем жирового гепатозу (36 %) в основному за рахунок значного зниження числа хворих із вираженим стеатогепатозом (4 %) ($p = 0,064$). Розмір часток печінки в динаміці лікування не змінився (рис. 5б, в). Розмір лівої частки печінки до лікування становив $78,88 \pm 14,99$ мм та після лікування — $77,08 \pm 13,13$ мм ($p = 0,201$), правої — $176,96 \pm 19,36$ мм та $176,24 \pm 19,35$ мм ($p = 0,701$) відповідно.

У хворих групи порівняння ми спостерігали тенденцію до збільшення жорсткості печінки. До лікування її рівень становив $7,02 \pm 1,14$ кПа та після — $7,11 \pm 1,40$ кПа ($p = 0,589$) (рис. 5а). Отримані результати підтверджу-

ються у даній групі хворих рутинним УЗ-обстеженням у В-режимі (рис. 5б, в, 3). Так, у динаміці лікування у 23,5 % хворих відзначали виражений ступінь стеатогепатозу до та після лікування. Також ми відзначали зростання кількості хворих із гепатозом середнього ступеня з 47,1 до 58,8 % в основному за рахунок прогресування захворювання, оскільки легкий ступінь до лікування ми діагностували в 29,4 %, а після — лише у 17,6 % ($p = 0,697$). Статистично вірогідної зміни розмірів часток печінки в динаміці лікування ми також не відзначали.

Висновки

Застосування мультипробіотика симбігер позитивно впливає на динаміку основних клінічних проявів НАЖХП. Препарат справляє двонаправлену терапевтичну дію. У хворих із підвищеними трансаміазами пробіотик забезпечує в основному гепатопротекторний ефект, який проявляється зниженням рівня трансаміназ, запально-некротичних змін у паренхімі печінки. У хворих на НАЖХП та з нормальними трансаміазами в основному проявляються гіполіпідемічний та антистеатогенний ефекти мультипробіотика.

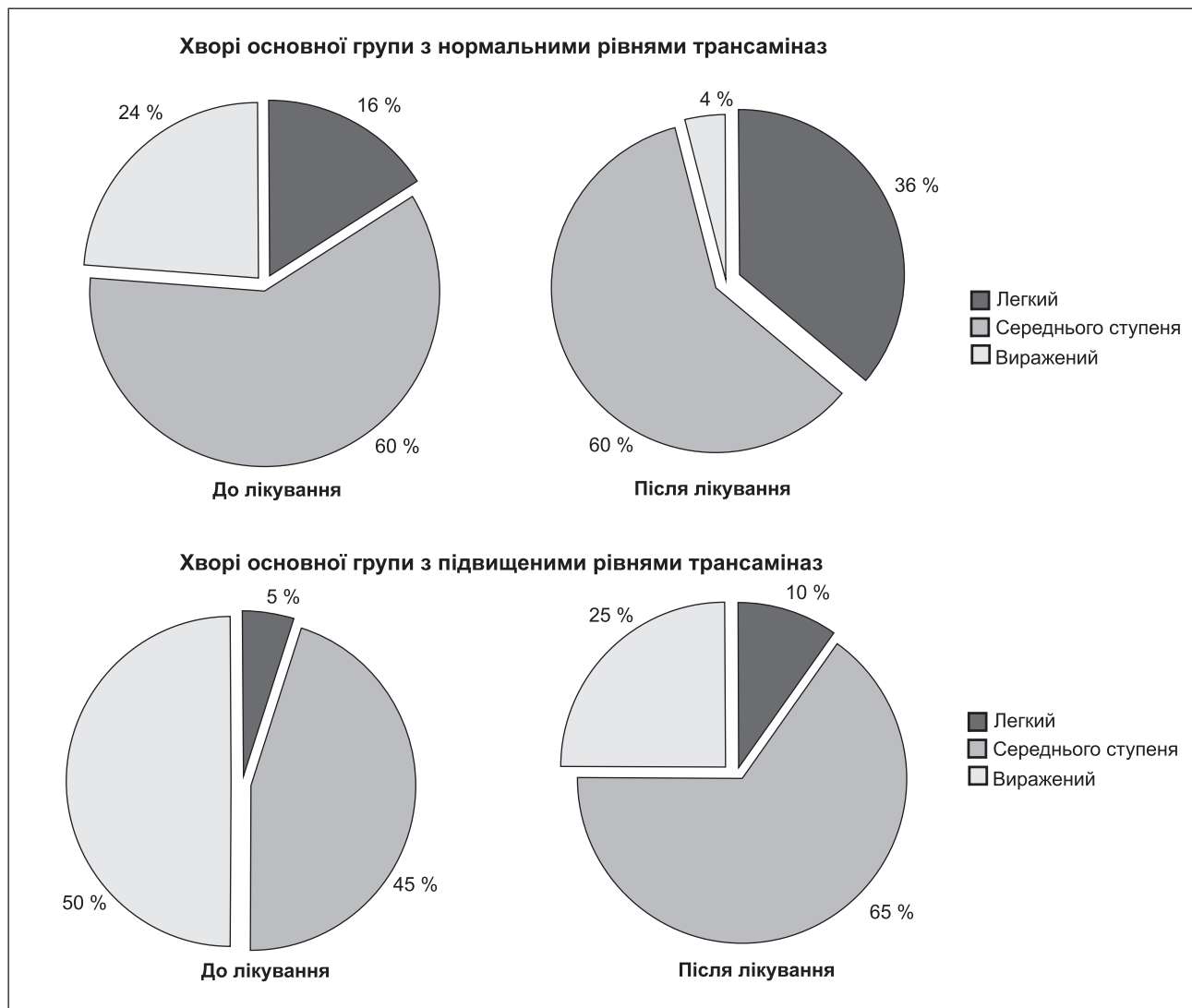


Рисунок 3. Ступінь вираженості жирового гепатозу в динаміці лікування пробіотиком у хворих на ЦД2

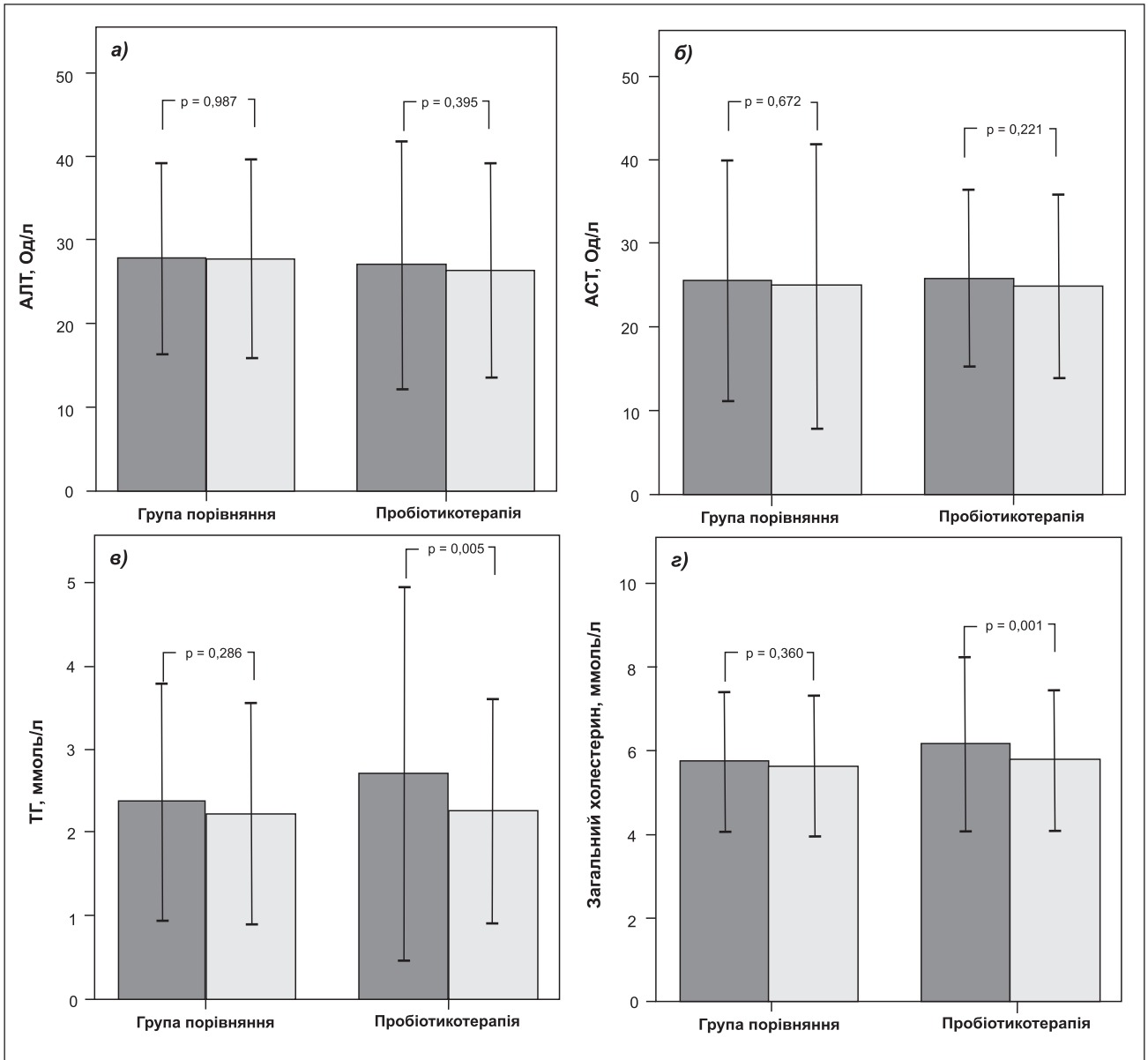


Рисунок 4. Динаміка біохімічних показників на фоні лікування у хворих на ЦД2 із НАЖХП та нормальним рівнем трансаміназ

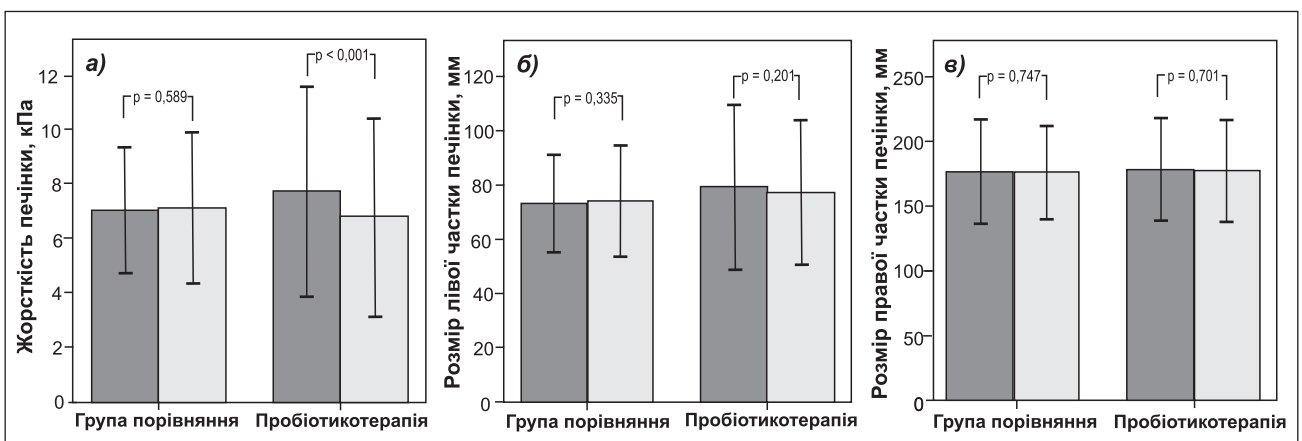


Рисунок 5. Динаміка зміни сонографічних показників на фоні лікування у хворих на ЦД2 із НАЖХП та нормальним рівнем трансаміназ

Список літератури

1. Боднар П.М., Динник О.Б., Михальчишин Г.П. та ін. Оцінка еластографії хвилі зсуву в діагностиці експериментальної неалкогольної жирової хвороби печінки // Журн. НАМН України. — 2011. — Т. 17, № 4. — С. 422-430.
2. Боднар П.М., Михальчишин Г.П., Кобыляк Н.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет типу 2: патогенез, діагностика та лікування // Ендокринологія. — 2012. — Т. 17, № 1. — С. 94-101.
3. Интегральная роль симбиотической микрофлоры в физиологии человека / Янковский Д.С., Ширококов В.П., Дымент Г.С. — К.: Червона Рута-Турс, 2011. — 502 с.
4. Микрофлора и здоровье человека / Янковский Д.С., Дымент Г.С. — К.: Червона Рута-Турс, 2008. — 502 с.
5. Панькив В.И. Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени. Эффекты метформина // Международный эндокринологический журнал. — 2013. — № 5(53). — С. 55-63.
6. Adachi Y., Moore L.E., Bradford B.U. et al. Antibiotics prevent liver injury in rats following long-term exposure to ethanol // *Gastroenterology*. — 1995. — 108. — P. 218-224.
7. Backhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2004. — 101. — P. 15718-15723.
8. Backhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F., Gordon J.I. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2007. — 104. — P. 979-984.
9. Carter B.A., Karpen S.J. Intestinal failure-associated liver disease: management and treatment strategies past, present and future // *Semin. Liver Dis.* — 2007. — 27. — P. 251-258.
10. Cherbut C., Ferrier L., Roze C. et al. Short-chain fatty acids modify colonic motility through nerves and polypeptide YY release in the rat // *Am. J. Physiol.* — 1998. — 275. — P. 1415-1422.
11. Chalasian N., Younossi Z., Lavine J. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // *Hepatology*. — 2012. — Vol. 55, № 6. — P. 2005-2023.
12. Cope K., Risby T., Diehl A.M. Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: implications for fatty liver disease pathogenesis // *Gastroenterology*. — 2000. — 119. — P. 1340-1347.
13. Day C.P., James O.F. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? // *Gastroenterology*. — 1998. — Vol. 114, № 4. — P. 842-845.
14. Day C.P. Pathogenesis of steatohepatitis // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 16, № 5. — P. 663-678.
15. Faggioni R. et al. Leptin deficiency enhances sensitivity to endotoxin-induced lethality // *Am. J. Physiol.* — 1999. — 276. — P. 136-142.
16. Fukumoto S., Tatewaki M., Yamada T. et al. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2003. — 284. — P. 1269-1276.
17. Gustot T. et al. Differential liver sensitization to Toll-like receptor pathways in mice with alcoholic fatty liver // *Hepatology*. — 2006. — 43. — P. 989-1000.
18. Samuel B.S., Shaito A., Motoike T. et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2008. — 105. — P. 16767-16772.
19. Solga S.F., Diehl A. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics // *J. Hepatol.* — 2003. — Vol. 38. — P. 681-687.
20. Vrieze A., Holleman F., Zoetendal E.G. et al. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition // *Diabetologia*. — 2010. — Vol. 53, № 4. — P. 606-613.

Отримано 27.05.14 ■

Михальчишин Г.П., Боднар П.М., Кобыляк Н.М.
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев

ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИКОТЕРАПИИ НА КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Резюме. Обследованы 72 пациента с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). В соответствии с проведенным курсом терапии все пациенты разделены на две группы. Больные основной группы (n = 45) получали пероральные сахароснижающие средства и мультипробиотик симбтер в течение 30 дней. Для оценки функционального состояния печени исследовали белковый, пигментный, ферментативный и липидный обмен. Всем больным проводили ультразвуковое исследование, в том числе эластографию волны сдвига. Доказана эффективность применения мультипробиотика симбтер ацидофильный концентрат у больных СД 2-го типа с НАЖБП. При повышении трансаминаз гепатопротекторный эффект проявляется снижением их уровня в крови, воспалительно-некротических изменений в паренхиме печени. У больных с нормальными показателями трансаминаз проявляются гипополипидемический и антистеатогенный эффекты мультипробиотика.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени, мультипробиотик симбтер.

Mykhalchyshyn G.P., Bodnar P.M., Kobylyak N.M.
National Medical University named after O.O. Bogomolets,
Kyiv, Ukraine

EFFECT OF PROBIOTIC THERAPY ON CLINICAL-BIOCHEMICAL AND INSTRUMENTAL PARAMETERS OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Summary. We examined 72 patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). According to course of therapy all patients were divided into two groups. Patients of the main group (n = 45) received oral hypoglycemic agents and multiprobiotic symbiter within 30 days. To assess the functional state of the liver we studied protein, pigment, enzyme and lipid metabolism. All patients underwent ultrasound examination, including shear wave elastography. The efficacy of using multiprobiotic symbiter acidophilic concentrated in patients with DM type 2 and NAFLD has been proved. With increasing transaminases, hepatoprotective effect is a decrease of their levels in the blood, inflammatory and necrotic changes in the liver parenchyma. In patients with normal transaminases, hypolipidemic and antisteatogenic effects of multiprobiotic are present.

Key words: diabetes mellitus type 2, nonalcoholic fatty liver disease, multiprobiotic symbiter.