

**А.С. Свінціцький,
К.М. Ревенюк, Ю.Ю. Ліва**

**Національний
медичний університет
ім. О.О. Богомольця, м. Київ**

РОЛЬ СИНДРОМУ НАДМІРНОГО БАКТЕРІАЛЬНОГО РОСТУ В РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

Резюме

У статті узагальнено сучасні дані про епідеміологію, етіологію і патогенез неалкогольної жирової хвороби печінки та роль синдрому надмірного бактеріального росту в її розвитку. Розглянуто відповідні механізми впливу кишкової мікрофлори на виникнення і прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки та неалкогольного стеатогепатиту, а також підкреслено важливість її нормалізації як однієї з основних ланок патогенетичної терапії даної патології.

Ключові слова

Неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, синдром надмірного бактеріального росту, мікробіота, пробіотики.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – хронічне захворювання, яке об'єднує стани від доброякісного стеатозу (накопичення тригліцеридів у печінці понад 5,5% за даними магнітно-резонансної томографії) до розвитку лобулярного запалення, балонної дегенерації гепатоцитів, фіброзу, які є морфологічними ознаками неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), та може прогресувати до цирозу печінки з формуванням гепатоцелюлярної карциноми [2, 18].

Термін «неалкогольний стеатогепатит» був введений J.Ludwig у 1980 році для характеристики морфології печінки у 20 хворих, які не вживали алкоголь, але мали зміни, що були характерними для алкогольної хвороби [17]. Переважно це були пацієнти з різними ступенями ожиріння та цукровим діабетом.

Поширеність НАЖХП і НАСГ у популяції становить 20 і 3% відповідно. Близько 30% дорослого населення США та країн Західної Європи страждає на НАЖХП, а в 74-94% із них спостерігаються зміни при дослідженні біоптатів печінки. За даними дослідження NHANES III (Third National Health and Nutritional Examination Survey), поширеність жирової дистрофії печінки становить до 16% випадків у пацієнтів із нормальною масою тіла та до 76% – у хворих з ожирінням [20, 21].

Як модель патогенезу НАСГ С.Р.Дей і О.Ф.Джейс запропонували «гіпотезу двох ударів» [11]. Згідно з нею, перший удар (морфологічно – жирова дистрофія) полягає в тому, що при ожирінні підвищується поступлення до печінки вільних жирних кислот (ВЖК) і розвивається стеатоз печінки; а при

другому ударі (морфологічно – стеатогепатит) – оксидативному стресі – виникає реакція окислення ВЖК і формуються продукти перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і реактивні форми кисню [10]. При порушенні мітохондріального окислення паралельно відбувається продукція супероксиданіонів, що стимулюють реакції ПОЛ. Оксидативний стрес сприяє прогресуванню стеатозу печінки до стеатогепатиту, фіброзу та некрозу з подальшим формуванням цирозу печінки. При стеатозі може проявитись так званий ефект ліпотоксичності [15]. Ліпідні медіатори – продукти ПОЛ (хемотаксичних альдегідів та органічних кислот) – спроможні викликати апоптоз і підтримувати запальний процес. У пацієнтів із метаболічним синдромом підвищується інтенсивність процесів ПОЛ. Серед чинників, відповідальних за підтримання патологічного процесу з прогресуванням фіброзу (крім мітохондріального ураження), варто відзначити активацію зірчастих клітин, що впливає на мобілізацію профібrogenних цитокінів: чинника росту сполучної тканини, трансформуючого чинника росту. Підвищується експресія мікросомальної жирнокислотної оксидази CYP2E1, цитохрому P450 (CYP)2E1. Останній здатний самостійно генерувати вільні радикали з ендogenous кетонів, альдегідів і харчових нітрозамінів [5, 23, 25]. Ряд вчених вказують на важливу роль бактеріальної транслокації, а саме – синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР), у розвитку НАЖХП та її ускладнень [14].

Під СНБР (small intestinal bacterial overgrowth syndrome – SIBOS) розуміють обсіменіння проксимальних відділів тонкої кишки понад 10^5 колоній-утворюючих одиниць у мл кишкового вмісту за

рахунок умовно-патогенної мікрофлори, яка поступає або з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), або внаслідок ретроградної транслокації умовно-патогенних представників мікробіоти товстої кишки. Найменша кількість мікроорганізмів міститься в шлунку та дванадцятипалій кишці (менше 10^3 бактеріальних клітин на грам вмісту), так як соляна кислота, жовч і ферменти підшлункової залози пригнічують ріст більшості мікробів, які потрапляють разом з їжею, а моторна активність перешкоджає стабільній колонізації в просвіті кишечника.

Кількість бактерій прогресивно збільшується від близько 10^4 клітин у тонкій кишці до 10^7 на грам вмісту в дистальних відділах клубової кишки. У товстій кишці популяція анаеробів становить 10^{12} клітин на грам вмісту кишечника [6].

Фундамент сучасної концепції про кишкову мікрофлору було закладено ще на початку ХХ століття в роботах великого російського вченого, основоположника еволюційної патології, ембріології та імунології, лауреата Нобелівської премії за 1908 рік І.І. Мечникова, який вказував на центральну роль «біоплівки із сотень видів мікроорганізмів, що вкривають, як рукавичкою, шкіру та слизові оболонки організму, у підтримці духовного і фізичного здоров'я людини, його стійкості до впливу несприятливих зовнішніх чинників».

Кишкова мікрофлора відіграє важливу роль у життєзабезпеченні організму людини, так як у нормальних умовах вона виконує цілий ряд корисних функцій: захисну, імунну, детоксикуючу, стимуляцію синтезу біологічно активних речовин і вітамінів, стимуляцію моторної функції ШКТ, бере участь у перетравлюючій функції кишечника. Фактично метаболічні можливості кишкової мікрофлори можна порівняти з можливостями печінки, тому її можна розглядати як окремий «орган» [7, 9, 12].

В. Noefert вперше описав зв'язок між хронічними захворюваннями печінки та порушенням мікрофлори кишечника ще 80 років тому. З того часу значна поширеність СНБР у пацієнтів із патологією печінки, його зв'язок із ступенем важкості, мінімальною та латентною печінковою енцефалопатією, а також підвищеним ризиком спонтанного бактеріального перитоніту, були неодноразово показані в багаточисленних дослідженнях [22]. Згідно з останніми даними, кишкова мікробіота може впливати на розвиток або прогресування НАЖХП, НАСГ, хвороб печінки, асоційованих із недостатністю кишечника, первинного склерозивного холангіту. Основна її роль пов'язана з прямою дією бактерій та продуктів їх життєдіяльності на вироблення медіаторів запалення, таких як фактор некрозу пухлини (TNF- α), або з перехресними реакціями між мікробними антигенами та компонентами тканин людини [1].

Виявлено декілька механізмів, за допомогою яких кишкова мікрофлора сприяє розвитку та прогресуванню НАЖХП і НАСГ. Досить добре вивчена роль мікрофлори та її взаємодія з характером харчування в патогенезі ожиріння. Було показано, що грамнегативні анаероби, такі як *Bacteroides thetaiotamicron*, можуть розщеплювати більшість глікозидних зв'язків, викликати деградацію полісахаридів рослин, і, таким чином, давати організму хазяїна 10-15% від його потреб в енергії. Саме здатність патологічної мікрофлори кишечника до посиленого катаболізму з часом призводить до розвитку ожиріння, що є основним чинником виникнення НАЖХП [1, 4].

Основою лікування хворих на НАЖХП є вплив на патогенетичні механізми розвитку захворювання, корекція метаболічних порушень, оксидативного стресу [16, 18, 19, 24], а також, зважаючи на вищеперераховані дані, нормалізація кишкової мікрофлори, яка, згідно із сучасними рекомендаціями, досягається завдяки застосуванню пробіотиків, пребіотиків (лактоза, інулін), симбіотиків (пробіотики + пребіотики) [2, 7, 13].

Пробіотики (від лат. *pro* – для, замість, на захист + грец. *bios* – життя) – лікарські засоби та продукти, які містять живі клітини непатогенних мікроорганізмів і використовуються для відновлення нормальної мікрофлори людини.

Корекцію дисбіотичних порушень за допомогою замісної бактеріотерапії, що ґрунтується на застосуванні пробіотиків, стали використовувати на початку 70-х років минулого століття. Це були одно-, двоштамові препарати, які містили ліофілізовану біомасу клітин *coli*-бактерій, біфідобактерій і лактобацил, які часто застосовують й сьогодні для корекції дисбіозів. Останніми роками асортимент пробіотиків помітно розширився, нині їх відомо близько 60.

Мультипробіотик останнього покоління Симбітер ацидофільний являє собою мутуалістичний симбіоз 14 штамів пробіотичних бактерій (біфідобактерій, лактобацил, лактококів і пропіоновокислих бактерій) із високою концентрацією життєдіяльних клітин, має важливі фізіологічні та пробіотичні властивості. Він не потребує додаткової активації, а починає проявляти свою дію одразу з ротової порожнини, оскільки це жива біомаса клітин, а не ліофілізат, в якому мікроорганізми знаходяться в анабіозі. Згідно із сучасним уявленням, механізм позитивної дії пробіотика заснований на багатоманітності властивостей індигенної мікрофлори та передбачає його здатність активно пригнічувати життєдіяльність патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, укріплювати бар'єрну функцію слизових оболонок, активувати природну мікробіоту, позитивно впливати на її метаболічну активність, стимулювати імунну систему, брати участь у покращенні травної функції, прояв-

ляти антагоністичну, антиоксидичну, антимуґагенну та антиоксидантну дію [3, 8].

Таким чином, проаналізувавши дані сучасних джерел світової літератури, можна констатувати,

що СНБР відіграє вагому роль у розвитку та прогресуванні НАЖХП і НАСГ, що обов'язково варто враховувати при лікуванні даної категорії пацієнтів.

Список використаної літератури

1. Кляритская И.Л. Неалкогольная жировая болезнь печени и синдром избыточного бактериального роста: причинно-следственные отношения [Текст] / И.Л. Кляритская, Е.В. Семенихина // Крымский терапевтический журнал. – 2013. – №1. – С. 89-92.
2. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение [Текст] / С.Н. Мехтиева, В.Б. Гриневич, Ю.А. Кравчук, А.В. Бращенко // Лечащий врач. – 2008. – №2. – С. 29-37.
3. Перспективы использования пробиотиков в педиатрии [Текст] / Е.М. Лукьянова, Ю.Г. Антипкин, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Сучасні аспекти застосування пробіотиків в педіатрії: Зб. праць сателітного симпоз., 28 травня 2008 р. – К., 2008. – С. 4-21.
4. Ткач С.М. Кишечная микробиота в норме и при патологии. Современные подходы к диагностике и коррекции кишечного дисбиоза [Текст]: Монография / С.М. Ткач, К.С. Пучков, А.К. Сизенко. – К., 2014. – С. 55-60.
5. Фадеенко Г.Д. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита [Текст] / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №3. – С. 88-95.
6. Федосына Е.А. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени [Текст] / Е.А. Федосына, М.С. Жаркова, М.В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, проктологии. – 2009. – №6. – С. 73-81.
7. Ширококов В.П. Микробиом людини та сучасні методи його оздоровлення [Текст] / В.П. Ширококов, Д.С. Янковський, Г.С. Димент // Інфекційні хвороби. – 2014. – №2. – С. 64-69.
8. Янковский Д.С. Особенности отечественных мультипробиотиков [Текст] / Д.С. Янковский, Р.А. Моисеенко, Г.С. Дымент // Современная педиатрия. – 2009. – №3. – С. 79-84.
9. Clemente J.C. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view [Text] / J.C. Clemente, L.K. Ursell, L.W. Parfree // Cell. – 2012. – Vol. 148. – P. 1258-1270.
10. Day C.P. Pathogenesis of steatohepatitis [Text] / C.P. Day // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 16. – P. 663-678.
11. Day C.P. Steatohepatitis: a tale of two «hits» [Text] / C.P. Day, O.F.W. James // Gastroenterol. – 1988. – Vol. 114 – P. 842-845.
12. Flint H.J. Special issue: the human intestinal microbiota [Text] / H.J. Flint, P.W. O'Toole, F.W. Walker // Microbiology. – 2010. – Vol. 156. – P. 3203-3204.
13. Gratz S.W. Probiotics and gut health: a special focus on liver diseases [Text] / S.W. Gratz, H. Mykkanen, H.S. El-Nezami // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16. – P. 403-410.
14. Ilan Y. Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis [Text] / Y. Ilan // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18. – P. 2609-2618.
15. Malhi H. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease [Text] / H. Malhi, G.J. Gores // Semin. Liver Dis. – 2008. – Vol. 28. – P. 360-369.
16. Metabolic therapy: lessons from liver diseases [Text] / C. Garcia Ruiz, M. Mari, A. Colell [et al.] // Curr. Pharm. Des. – 2011. – Vol. 17. – P. 344-393.
17. Nonalcoholic steatohepatitis [Text] / J. Ludwig, T.R. Viggiano, D.B. McGill [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 1980. – Vol. 55. – P. 434-439.
18. Oh M.K. Review article: diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease [Text] / M.K. Oh, J. Winn, F. Poordad // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 28. – P. 503-522.
19. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A Decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee [Text] / P. Loria, L.E. Adinolfi, S. Bellentani [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2010. – Vol. 42. – P. 272-282.
20. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in Shanghai workunits [Text] / X. Hu, Y. Huang, Z. Bao [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2012. – Vol. 12. – ID 123.
21. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: population based study [Text] / D. Amarapurkar, P. Kamani, N. Patel [et al.] // Ann. Hepatol. – 2007. – Vol. 6. – P. 161-163.
22. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy [Text] / A. Gupta, R.K. Dhiman, S. Kumari [et al.] // J. Hepatol. – 2010. – Vol. 53. – P. 849-855.
23. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in nonalcoholic steatohepatitis [Text] / C.K. Argo, P.G. Northup, A.M. Alosaimi [et al.] // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 51. – P. 371-379.
24. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology [Text] / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine [et al.] // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142. – P. 1592-1609.
25. Zhan Y.T. Roles of liver innate immune cells in nonalcoholic fatty liver disease [Text] / Y.T. Zhan, W. An // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16. – P. 4652-4660.

Надійшла до редакції 12.07.2014

ROLE OF SMALL INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH SYNDROME IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

A.S. Svintsitsky, K.M. Revenok, Y.Y. Liva

Summary

The article presents a new data about epidemiology, etiology and pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease and the role of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in its development. Mechanisms of intestinal microflora influence on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis development and progression are shown. It is emphasized that intestinal microflora normalization is very important component of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis management.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, small intestinal bacterial overgrowth syndrome, microbiota, probiotics.