

rotic lesions caused the development of AMI are most often detected in the anterior interventricular branch (49% of cases) and in the right CA (28,2% of cases). At the same time, 74,1% of stenoses are classified as a type "C", including occlusions (53,6%). The immediate (technical) angiographic success of balloon angioplasty of the infarction associated CA was registered in 90,4% of cases. Favourable angiographic outcomes by stenting were achieved in 96,6% of cases. At the same time, the procedural success in view of repeated interventions was achieved in 91,5%, and good clinical results were found out in 86,7% of patients. The largest average degree of residual constriction was noted after the angiographic bypass in stenoses of type "C", and the smallest one was observed in cases of type "B" lesions.

УДК 616.36-003.826-036.1-092:616-056.527:616.61-036.12

**Антонів А. А.**

## **ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ ТА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК**

ВДЗН України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

*Мета дослідження:* з'ясування патогенетичної ролі вмісту у крові бактеріального ендотоксину на маркери пошкодження гепатоцитів, ступінь стеатозу та фіброзу печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит із ожирінням залежно від форми та стадії хронічної хвороби нирок, їх прогресування. *Матеріали і методи.* Для реалізації цієї мети обстежено 170 хворих на неалкогольний стеатогепатит віком від 40 до 55 років. Усі хворі були розподілені наступним чином. Групу 1 склали пацієнти із неалкогольним стеатогепатитом із супутнім ожирінням I ступеня у кількості 70 осіб. Групу 2 склали хворі на неалкогольний стеатогепатит із ожирінням I ступеня із коморбідною хронічною хворобою нирок I-II ст. (хронічний пієлонефрит) у кількості 100 осіб. Обстежено 30 практично здорових осіб, які за віком та статтю статистично достовірно не відрізнялись від основної групи та групи порівняння. *Результати дослідження та їх обговорення.* У статті наведено теоретичне узагальнення особливостей стану мікробіому порожнинного вмісту товстої кишки за коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту з ожирінням та хронічною хворобою нирок I-III ст., який характеризується розвитком глибокого дисбіозу (II-III ст.) із появою і переважанням патогенної мікрофлори, зростанням кількості умовно патогенних бактерій і дріжджових грибків роду *Candida*, вірогідним дефіцитом представників нормальної мікробіоти: лактобактерій, біфідобактерій, бактероїдів. *Висновок.* В результаті дослідження було встановлено, що показник вмісту в крові бактеріального ендотоксину має високу прогностичну цінність як маркер прогресування неалкогольного стеатогепатиту на тлі хронічної хвороби нирок та ожиріння при зростанні вище 0,23 ЕО/мл (чутливість – 87,1 %, специфічність – 91,6 %).

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, хронічна хвороба нирок, патогенез, бактеріальний ендотоксин.

*Дана робота є фрагментом НДР «Патогенетичні механізми взаємообтяження та клінічні особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок, обґрунтування диференційованого лікування», державний реєстраційний номер 0111U006303.*

Бактеріальний ендотоксин (БЕ) – це ліпополісахарид, що входить до складу мембрани клітинної стінки грам-негативних бактерій, є індуктором синтезу макрофагами монооксиду нітрогену (NO) шляхом індукції індукцибельної NO-синтази (NOS) [1,5,6]. Структура БЕ включає три домени: ліпід А, невелике ядро з олігосахаридів і О-антиген. Ліпід А – сполука, до складу якої входять переважно жирні кислоти, глюкозамін і залишки фосфорної кислоти [1]. БЕ взаємодіє з ендотелієм, тромбоцитами, макрофагами, нейтрофілами, базофілами, тучними клітинами, гепатоцитами [6]. БЕ зв'язується з атерогенними ліпопротеїнами низької густини (ЛПНГ) і транспортується до органів та тканин [18]. Індукція БЕ NOS та утворення значної кількості NO відіграють головну роль у пригніченні активності бактеріальних та пухлинних клітин шляхом блокування їх ферментів, у розвитку та підтриманні патологічного процесу в організмі [1]. Відомо, що БЕ і цитокіни індують запальну реакцію організму, що призводить до пошкодження гепатоцита

[1,6]. БЕ, що надходять у системний і ворітний кровотік з товстої кишки (ТК), справляють токсичний вплив на ендотелій судин та синусоїдів печінки [1,11].

Як правило, під час процесу мікросомального окиснення будь-яких токсинів при їх надходженні у великій кількості – у гепатоцитах генерується значна кількість активних форм кисню (АФК) та нітрогену, які активують процеси пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та окиснювальну модифікацію білків (ОМБ) мембран як внутрішньоклітинних структур (ядра, мітохондрій, лізосом), так і плазматичної мембрани клітини у цілому [12]. Наслідком оксидативного та нітрозитивного стресу є жирова (стеатоз) та гідропічна дистрофія гепатоцитів, порушення структури хроматину, прискорення апоптозу, цитоліз із поліморфноклітинною інфільтрацією печінкових часточок (стеатогепатит) і активація системи перисинусоїдальних зірчастих клітин Іто з формуванням перичелюлярного, перисинусоїдального, централобулярного, портального, септального фіброзу

печінкової тканини [12,19]. Отже, порушення взаємодії гепатобіліарної системи та мікробіому порожнинного вмісту товстої кишки (МПВТК) призводить до функціональних змін як у самих органах, так і в організмі в цілому [4,11,12]. Водночас, наявність дисбіозу порожнинного вмісту товстої кишки (ПВТК) може справити негативний вплив на сечовидільну систему і, зокрема, на перебіг хронічної хвороби нирок (ХХН) (хронічний пієлонефрит) у хворих на НАСГ, за якої контамінація патогенної мікрофлори у ТК може стати джерелом ендогенного інфікування та запалення чашково-мискової системи і паренхіми нирок [2,3,14], а повторні курси антибактеріальних препаратів та уросептиків призводять до виникнення та прогресування дисбіозу ТК, можуть справити негативний гепатотоксичний вплив. Зазначені обставини визначають доцільність проведення досліджень у даному напрямку.

#### **Мета дослідження**

З'ясування патогенетичної ролі вмісту у крові бактеріального ендотоксину на маркери пошкодження гепатоцитів, ступінь стеатозу та фіброзу печінки у хворих на НАСГ із ожирінням залежно від форми та стадії ХХН, їх прогресування.

#### **Матеріал та методи дослідження**

Обстежено 170 хворих на НАСГ віком від 40 до 55 років. Усі хворі були розподілені наступним чином. Групу 1 склали пацієнти із НАСГ із супутнім ожирінням I ступеня у кількості 70 осіб. Групу 2 склали хворі на НАСГ із ожирінням I ступеня із коморбідною ХХН I-II ст. (хронічний пієлонефрит) у кількості 100 осіб. Обстежено 30 практично здорових осіб (ПЗО), які за віком та статтю статистично достовірно не відрізнялись від основної групи та групи порівняння. Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, аутоімунного чи медикаментозного генезу, як причини холестатичного чи цитолітичного синдромів, а також результатів УСГ обстеження. Діагностику та лікування ХХН здійснювали згідно рекомендаціями клінічних настанов ДУ "Інститут нефрології НАМН України" (2012) [3]. У дослідження були включені хворі на ХХН I-III стадії без нефротичного синдрому із хронічним неускладненим пієлонефритом у фазі стихання загострення або із латентним перебігом.

При надходженні хворих у стаціонар визначали маркери пошкодження паренхіми печінки за загальноприйнятим переліком активності ферментів (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, обчислення коефіцієнту де Рітіса, гама-глутамілтрансфераза, лужна фосфатаза), вмістом у крові білірубіну; маркерів функціонального стану печінки (вміст у крові альбумінів, фракцій білірубіну, протромбіновий час), функці-

онального стану нирок (вміст у крові креатиніну, цистатину, сечовини, обчислення швидкості клубочкової фільтрації), ліпідограми, іонограми, глікемічного профілю крові, обчислення індексів інсулінорезистентності. Для визначення структурних змін паренхіми печінки та нирок проводили УСГ дослідження. З метою кількісної оцінки змін ехогенності печінки використали метод еходенситометрії із обчисленням гепато-ренального індексу (ГРІ) (Webb M. et al., 2009) [19]. Для оцінки наявності та ступеня стеатозу гепатоцитів проводили біохімічний Стеато-тест, для оцінки стадії фіброзу печінки використовували Фібротест (T.Poynardt, Франція) [19] в умовах лабораторії Sinevo. Усім хворим проводили антропометрію з визначенням індексу маси тіла (ІМТ), обводу талії (ОТ), обводу стегон (ОС) та їх співвідношення: індексу талія/стегна (ІТС=ОТ/ОС). За ожиріння вважали ІМТ більше 30 кг/м<sup>2</sup>.

Інтенсивність окиснювальної модифікації білків у сироватці крові визначали за методом Дубінінової О.Є. та співавт. у модифікації І.Ф. Мецишена. Вміст у крові молекулярного продукта ПОЛ: малонового альдегіду (МА) у плазмі крові та Ер – вивчали за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим. Вміст у крові відновленого глутатіону (ВГ) визначали титраційним методом за О.В. Травіною у модифікації І.Ф. Мецишена, І.В. Петрової. Інтенсивність ендотоксикозу вивчали за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів (СМП) за методом Н.І. Габріелян, вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO) (нітритів, нітратів) за методом L.C. Green із співавт., активністю аргінази крові за Л.М. Костюк, І.Ф. Мецишеним. Визначення вмісту ендотоксину в сироватці крові хворих здійснювали за допомогою ЛАЛ-тесту Toxin Sensor Chromatogenic LAL Endotoxin Assay Kit (GenScript, США).

Мікробіоценоз ПВТК вивчали мікробіологічним методом шляхом засіву десятикратних розведень випорожнень на диференційно-діагностичні живильні середовища згідно з методичними рекомендаціями „Мікробіологіческа діагностика дисбактериозов” МОЗ УРСР (1986). Основними маркерами, що дозволили зробити висновки про дисбіотичні зміни були: видова належність аеробів та анаеробів, кількісна характеристика (концентрація) та частота зростання висіяних колоній. Верифікацію ступеню важкості дисбіозу здійснювали на основі класифікації І.Б. Куваєвої, К.С. Ладодо (1991р.) [7].

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, які були отримані. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро-Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнє (M) ± стандартне відхилення (S). При непараметричному розподілі дані представ-

лені у вигляді медіани (Me) як міри положення, верхнього (Q75) і нижнього квантилів (Q25) у якості міри розсіювання. Дискретні величини представлені у вигляді абсолютних та відносних частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стьюдента, F-критерію Фішера. У випадку ненормального розподілу, використовували: медіанний тест, розрахунок рангового U-критерію Манна-Уїтні, для множинного порівняння – T-критерій Вілкоксона (у випадку дослідження залежних груп). Для оцінки міри залежності між перемінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена у випадку розподілу показників, що вірогідно відрізнялися від нормального. Для порівняння дискретних величин у незалежних групах застосовували критерій  $\chi^2$  максимальної правдоподібності (log-likelihood) (МП  $\chi^2$ ), для порівняння пар дискретних величин використовувався розрахунок модифікації точного критерію Фішера (mid-p). Для прогнозування перебігу НАСГ та ХХН, визначення діагностичної значущості показників використовували ROC-аналіз з обчисленням площі, обмеженої ROC-кривою (AUC). Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

### Результати дослідження та їх обговорення

У хворих на НАСГ вміст у крові БЕ у хворих 2 групи був підвищений в 3,8 рази і становив ( $0,38 \pm 0,01$ ) ЕО/мл проти зростання у 2,2 рази у порівнянні з групою ПЗО – у хворих 1 групи ( $0,22 \pm 0,01$ ) ЕО/мл ( $p < 0,05$ ). Зростання вмісту БЕ у хворих із коморбідністю НАСГ із ХХН супроводжувалось зростанням індексу стеатозу гепатоцитів (за стеатотестом) ( $r = 0,71$ ,  $p < 0,05$ ), індексом фіброзу (за фібротестом) ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,05$ ), активності цитолізу гепатоцитів (АлАТ,  $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ), підвищенням вмісту в крові нітритів/нітратів ( $r = 0,73$ ,  $p < 0,05$ ), інтенсивності оксидативного стресу, що підтверджує кореляційний взаємозв'язок із вмістом МА у крові ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,05$ ), функціональним станом нирок – із ШКФ за креатиніном ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,05$ ), ШКФ за цистатином ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,05$ ), ступенем ендотоксикозу (вмістом СМП у крові ( $r = 0,83$ ,  $p < 0,05$ ), активністю аргінази ( $r = -0,76$ ,  $p < 0,05$ ), вмістом у крові глутатіону відновленого ( $r = -0,78$ ,  $p < 0,05$ ), вмістом у крові  $H_2S$  ( $r = -0,81$ ,  $p < 0,05$ ). Нами встановлено високий рівень значущості показника вмісту в крові БЕ у прогресуванні НАСГ (зростання стадії фіброзу на порядок) на тлі ХХН: AUC ROC  $0,851 \pm 0,035$  (95 % CI 0,79 - 0,91,  $p < 0,0001$ ). Згідно з отриманими даними, граничним рівнем,

який вказує на прогресування НАСГ із зростанням ступеня стеатозу, цитолізу, фіброзу вважали рівень БЕ вище 0,23 ЕО/мл (чутливість – 87,1 %, специфічність – 91,6 %).

При проведенні клінічного аналізу було встановлено, що у хворих 2 групи частота симптомів кишкової диспепсії зростала у міру прогресування дисбіотичних зрушень у МПВТК та була більшою у порівнянні із аналогічними показниками у хворих 1 групи. Так, розлади випорожнення із переважанням діареї у хворих 2 групи ми спостерігали у 47,0 % проти 26,5 % ( $p < 0,05$ ) у 1 групі; вірогідно відрізнялись також частота здуття живота: у 73,0 % проти 35,3 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. Таку клінічну картину НАСГ із ХХН можна пояснити поглибленням дисбіозу ПВТК.

Дані мікробіологічного дослідження випорожнень свідчать про те, що основними ознаками дисбіозу у даної когорти хворих є виражене зменшення облигатних автохтонних мікроорганізмів: біфідобактерій, лактобактерій, бактероїдів (табл. 1) та збільшення частоти висівання умовно патогенних та патогенних видів мікробних асоціацій – поява ешеріхій з гемолітичними властивостями, патогенних штамів стафілококу, сульфідредуючих клостридій, грибків роду *Candida*. Зокрема, у хворих 1 групи кількість біфідобактерій була нижчою від показника у ПЗО у 1,8 рази ( $p < 0,05$ ), а у хворих 2 групи – у 2,3 рази ( $p < 0,05$ ) із наявністю міжгрупової різниці, що свідчить про те, що у хворих на НАСГ на тлі ХХН кількість представників автохтонної мікробіоти у 1,3 рази менша за показник у хворих на НАСГ. Подібні зміни прослідковувались і у відношенні кількісних показників лактобактерій у групах хворих на НАСГ: у хворих 1 групи кількість лактобактерій була нижчою від показника у ПЗО у 2,0 рази ( $p < 0,05$ ), а у хворих 2 групи – у 2,9 рази ( $p < 0,05$ ) із наявністю міжгрупової різниці (табл. 1).

Таким чином, мало місце вірогідне зниження представників автохтонної мікробіоти із зростанням кількості коморбідних захворювань. Натомість, кількість колоній умовно патогенних бактерій та грибків у випорожненнях вірогідно зростала за коморбідності з ХХН. Зокрема, кількість пептококів у хворих 1 групи була вищою від показника у ПЗО у 1,5 рази ( $p < 0,05$ ), а у хворих 2 групи – у 1,8 рази ( $p < 0,05$ ) із наявністю міжгрупової різниці (табл. 1). Слід зазначити, що у хворих на НАСГ у ПВТК істотно зросла кількість кишкової палички без гемолітичних властивостей: у 1 групі - у 2,2 рази ( $p < 0,05$ ), а у хворих 2 групи – у 2,5 рази ( $p < 0,05$ ) із наявністю міжгрупової різниці. Аналіз ступеня контамінації решти представників патогенної мікробіоти ТК, які були висіяні з випорожнень хворих на НАСГ та ожиріння у високих титрах, вказує на те, що стафілококи, ентеробактер дефіциле, гемолітичні ешеріхії, цитробактери, акінетобактери, серрації, гафнії та превотелли, а також грибки роду *Candida*, що заселяють пристінковий шар слизової оболонки ТК, і є джерелом ендотоксемії і провокаційним

чинником оксидативного та нітрозитивного стресу, оскільки у ПЗО жодна з цих бактерій з порожнинного вмісту товстої кишки не висівалася

(табл. 1). Слід також зазначити, що ступінь контамінації даних представників мікробіоти істотно ( $p < 0,05$ ) зростає із приєднанням ХХН (табл. 1).

Таблиця 1  
Стан мікробіоценозу порожнини товстої кишки у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від наявності ХХН (lg KYO/g; M±m)

Мікроорганізми	ПЗО, n=30	Група 1, n=70	Група 2, n=100
Біфідобактерії	9,8±0,09	5,6±0,10*	4,2±0,05*/**
Бактероїди	9,4±0,20	6,4±0,17*	4,7±0,12*/**
Лактобактерії	9,1±0,10	4,5±0,05*	3,1±0,06*/**
Пептококи	5,3±0,28	8,2±0,09*	9,3±0,10*/**
Клостридії сульфідредуючі	5,4±0,48	7,9±0,12*	9,1±0,10*/**
Ешеріхії (N)	3,5±0,08	7,8±0,04*	8,9±0,08*/**
Стафілококи	0	7,4±0,02*	8,6±0,01*/**
Грибки роду Candida	0	6,3±0,05*	8,7±0,03*/**
Ентеробактер	0	7,6±0,15*	8,5±0,14*/**
Ешеріхії (гемоліз <sup>+</sup> )	0	7,1±0,10*	8,7±0,12*/**
Цитробактер	0	8,0±0,03*	9,5±0,05*/**
Серрації	0	6,4±0,04*	8,1±0,05*/**
Гафнії	0	7,1±0,06*	9,6±0,05*/**
Превотели	0	6,2±0,04*	7,8±0,07*/**

Примітка: \* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ( $p < 0,05$ );

\*\* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих 1 групи ( $p < 0,05$ ).

Так, у хворих 2 групи кількість стафілококів перевищує показник у хворих 1 групи у 1,2 рази ( $p < 0,05$ ). Аналогічна закономірність встановлена відносно гемолітичних штамів кишкової палички (у 1,2 рази ( $p < 0,05$ )), цитробактера (у 1,2 рази, ( $p < 0,05$ )), серрацій (у 1,3 рази ( $p < 0,05$ )). Максимальне перевищення показників у хворих на НАСГ із ХХН було встановлено відносно контамінації ентеробактера (у 1,8 рази) і грибків роду Candida (у 1,4 рази ( $p < 0,05$ )).

Важливим також, на нашу думку, був аналіз показника співвідношення представника автохтонної мікробіоти товстої кишки, зокрема біфідобактерій та представника умовно патогенної флори – клостридій (Б/К) залежно від коморбідності з ХХН. Так, середнє значення коефіцієнта Б/К у ПЗО складало 1,81, у хворих 1 групи – 0,71, а у хворих 2 групи – 0,46 ( $p < 0,05$ ).

Перебіг НАСГ із супутніми ожирінням, ХХН та дисбіозом ТК характеризується ростом ендогенної інтоксикації, зтяжними диспепсичними явищами, що потребує фармакологічної корекції із застосування засобів детоксикації та корекції МПВТК. Встановлено виражені зміни у популяційному рівні та видовому складі мікробного пейзажу ПВТК, що здебільшого відповідали II-III ступеню дисбіозу товстої кишки.

### Висновки

1. Показник вмісту в крові бактеріального ендотоксину має високу прогностичну цінність як маркер прогресування неалкогольного стеатогепатиту та його компонентів (стеатозу гепатоцитів, цитолізу та фіброзу) на тлі хронічної хвороби нирок та ожиріння при зростанні вище 0,23 ЕО/мл (чутливість – 87,1 %, специфічність – 91,6%).

2. Важливим компонентом патогенезу неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння та ХХН є метаболічна інтоксикація, яка виникає внаслідок істотного порушення кількісного та

якісного складу мікрофлори ПВТК із розвитком глибокого дисбіозу (II-III ст.), який характеризується появою і переважанням патогенної амонієгенної, гнилісної мікрофлори, зростанням кількості умовно патогенних бактерій і дріжджових грибків роду Candida, вірогідним дефіцитом представників нормальної мікробіоти: лактобактерій, біфідобактерій та бактероїдів.

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є розробка способів корекції встановлених змін мікробіоти порожнинного вмісту товстої кишки у хворих на неалкогольний стеатогепатит із коморбідними ожирінням та ХХН.

### References

1. Babanyn AA, Zakharova AN, Tovazhnyanskaja EL, y dr. Byokhymicheskye markery oksydantnoho stressa pry endotoksynovom porazhenyy pecheny [Biochemical markers of oxidative stress at the endotoxic defeat of liver]. Eksperymentalnaya i klinichna medycyna. 2012; 1(54):44-7. [Russian]
2. Katerenchuk IP, Jarmola TI. Korekcija kyshkovogho dysbiozu yak skladova antyghomototsychnoi terapiji u kompleksnomu likuvanni khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok – pijelonefryt [A correction of intestinal dysbiosis as constituent of antyghomototoxic therapy is in the holiatry of patients with chronic illness of buds - pyelonephritis] Ukr terapevtychnyj zhurnal. 2007; 3:81-5. [Ukrainian]
3. Kolesnyk MO, Gholubchikov MV, Sajdakova NO, ta in. Klasyfikacija khvorob sechovoi systemy ta vedennja regionalnykh ta nacionalnogoho rejestriv khvorykh z khronichnoju khvorobuju nyrok [Classification of illnesses of the urinary system and conduct of regional and national registers sick with chronic illness of kidneys]: Metod rekomendaciji MOZ Ukrainy, AMN Ukrainy, Ukr Centr naukovoji med. informaciji i patentno-licenzijnji roboty. Kyiv. 2006. 24 s. [Ukrainian]
4. Lazebnyk LB, Zvenyghorodskaja LA, Nylova TV, Cherkashova EA. Rolj metabolitov kyshechnoj mykroflory v dyaghnostyke nealkogholnoj zhyrovoy boleznny pecheny [A role of metabolites of intestinal microflora is in diagnostics of unalcoholic fatty illness of liver]. Experyment y klyn ghastronterologhija. 2012; 11:124-32. [Russian]
5. Rymarenko NV. Riven endotoksynu kyshkovogho pokhodzhennja v syrovatci krovi u VIL-infikovanykh ditej z bakterialnymy anghinamy i kandyydoznm urazhennjam rotogholotky [Level of endotoxin of intestinal origin in the serum of blood for the HIV- infected children with bacterial quinsies and candida defeat of guttural]. Tavrycheskyj medyko-byologhicheskij vestnyk. 2009; 12(1(45)):92-5. [Ukrainian]
6. Tytov VN, Dughyn SF. Syndrom translokacyy, lypopolysakharidy bakteryj, narushenye byologhicheskikh reakcyj vospalenyja y arteryalnogoho davlenyja [Syndrome of translocation, lipopolysaccharides of bacteria, violation of biological reactions of inflammation and arteriotony]. Klyn labor dyaghnostyka. 2010; 4:21-37. [Russian]

7. Fadeenko GD, Boghun LV. Dysbioz kyshechnyka v praktyce vracha-ynternysta [Dysbiosis of bowels in practice of doctor- internist]. Suchasna gastroenterologhija. 2013; 1(69):89-96. [Russian]
8. Khomjak IV, Rotar OV, Petrovskij GG, ta in. Endotoksynova aghresija pry syndromi enteralnoji nedostatnosti u khvorykh na ghostryj nekrotychnyj pankreatyt [Endotoxic aggression at the syndrome of enteral insufficiency for patients with a sharp necrotizing pancreatitis.]. Khirurghija Ukrainy. 2016; 2:51-5. [Ukrainian]
9. Khukhlina OS, Kornijchuk Iju, Mandryk OJe. Nealkogoljna zhyrova khvoroba pechinky, metabolichnyj syndrom i syndrom nadmirmogho bakterialnogho rostu: klinichni osoblyvosti perebighu, patohenetychni mekhanizmy vzajemootjazhennja ta pidkhody do likuvannja [Unalcoholic fatty illness of liver, metabolic syndrome and syndrome of excessive bacterial height : clinical features of motion, nosotropic mechanisms of mutual burden and going near treatment]: Monoghrfija. Chernivci, 2013. 245 s. [Ukrainian]
10. Bakker GJ, Zhao J, Herrema H, Nieuwdorp M. Gut microbiota and energy expenditure in health and obesity. J Clin Gastroenterol. 2015; 49 (Suppl 1): S13-9.
11. Caitriona M, Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. Ther Adv Gastroenterol. 2013; 6:295-308.
12. Chassaing B, Gewirtz AT. Has provoking microbiota aggression driven the obesity epidemic? BioEssays. 2016; 38:122-8.
13. Dorofeyev A, Koliada A, Syzenko G, et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. BMC Microbiology. 2017; 17(120):1-6.
14. Festi D, Schiumerini R, Eusebi LH, Marasco G, Taddia M, Colecchia A. Gut microbiota and metabolic syndrome. World J Gastroenterol. 2014; 20:16079-94.
15. Gérard P. Gut microbiota and obesity. Cell Mol. Life Sci. 2016; 73:147-62.
16. Kwo PY, Cohen MS, Lim JK. ACG Practice Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. Am. J. Gastroenterol advance online publication. 2016. 20 Dec:1-18. 10.1038/ajg.2016.51.
17. Million M, Angelakis E, Maraninchi M, et al. Correlation between body mass index and gut concentrations of Lactobacillus reuteri, Bifidobacterium animalis, Methanobrevibacter smithii and Escherichia coli. Int J Obes. 2013; 37:1460-6.
18. Tang R, Wei Y, Li Y, et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. Gut. 2018; 67(3):534-41.
19. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 34:274-85.
20. Webb M, Yeshua H, Zelber-Sagi S, et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. Am J Roentgenol. 2009; 192(4):909-14.

### Реферат

#### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА С ОЖИРЕНИЕМ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Антонив А. А.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, ожирение, хроническая болезнь почек, патогенез, бактериальный эндотоксин.

Цель исследования: выяснение патогенетической роли содержания в крови бактериального эндотоксина на маркеры повреждения гепатоцитов, степень стеатоза и фиброза печени у больных неалкогольного стеатогепатита с ожирением в зависимости от формы и стадии хронической болезни почек, их прогрессирования. Материалы и методы. Для реализации этой цели обследовано 170 больных неалкогольного стеатогепатитом в возрасте от 40 до 55 лет. Все больные были распределены следующим образом. Группу 1 составили пациенты с неалкогольным стеатогепатитом с сопутствующим ожирением I степени в количестве 70 человек. Группу 2 составили больные неалкогольным стеатогепатитом с ожирением I степени с коморбидной хронической болезнью почек I-II ст. (хронический пиелонефрит) в количестве 100 человек. Обследовано 30 практически здоровых лиц, которые по возрасту и полу статистически достоверно не отличались от основной группы и группы сравнения. Результаты исследования и их обсуждение. В статье приведены теоретическое обобщение особенностей состояния микробиомом полостного содержимого толстой кишки с коморбидным течением неалкогольного стеатогепатита с ожирением и хронической болезнью почек I-II ст., который характеризуется развитием глубокого дисбиоза (II-III ст.) с появлением и преобладанием патогенной микрофлоры, ростом количества условно патогенных бактерий и дрожжевых грибов рода Candida, вероятным дефицитом представителей нормальной микробиоты: лактобактерий, бифидобактерий, бактероидов. Вывод. В результате исследования было установлено, что показатель содержания в крови бактериального эндотоксина имеет высокую прогностическую ценность как маркер прогрессирования неалкогольного стеатогепатита на фоне хронической болезни почек и ожирения при росте выше 0,23 ЭО / мл (чувствительность - 87,1%, специфичность - 91,6%).

### Summary

#### PATHOGENETIC FEATURES OF THE COURSE OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS WITH COMORBIDITIES OF OBESITY AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

Antoniv A. A.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, chronic kidney disease, pathogenesis, bacterial endotoxin.

The purpose of this study was to determine the pathogenetic role of the bacterial endotoxin content in the blood on the hepatocyte damage markers, the severity of steatosis and liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis and comorbid obesity, depending on the form and stage of chronic kidney disease, and its progression. Materials and methods. 170 patients with non-alcoholic steatohepatitis aged 40-55 years were examined. All patients were distributed as follows: group 1 included 70 patients with non-alcoholic steatohepatitis and concomitant obesity of the 1<sup>st</sup> degree; group 2 involved 100 patients with non-alcoholic steatohepatitis, obesity of the 1<sup>st</sup> degree and comorbid chronic kidney disease of I-II st. (chronic pyelonephritis). We examined 30 healthy persons (HPs), who by their age and sex were not significantly different from the main group and the comparison group. The article provides the theoretical generalization of the features of the microbial status of the colon content (MSCC) during the course of non-alcoholic steatohepatitis and comorbidities of obesity and chronic kidney disease of the I-III stages that is characterized by the development of marked dysbiosis (II-III st.) manifested with the occurrence and growing prevalence of pathogenic microflora, an increase in the number of opportunistic bacteria and yeasts of the genus Candida, a probable deficiency of representatives of normal microbiota as lactobacilli, bifidobacteria, bacteroids. Conclusion. The

study has demonstrated the blood bacterial endotoxin content is of a high predictive clinical value as a marker showing the progression of non-alcoholic steatohepatitis against the background of chronic kidney disease and obesity with a growth above 0.23 EO / ml (sensitivity makes up 87.1%, specificity makes up 91.6%).

УДК 618.2-073.4

**Ахундова Г. И., Шамхалова И. А.**

## **ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ И ДОППЛЕРОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ОЦЕНКЕ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ВЫКИДЫША В РАННИЕ СРОКИ**

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджан

*Целью данной работы было оценить ультразвукографические показатели и систоло-диастолическое отношение у пациенток с угрозой выкидыша в ранние сроки гестации. Материал и методы. Обследовано 104 беременных женщин в сроки гестации 5 - 12 недель. В основную группу вошли 84 беременных с угрозой невынашивания ранних сроков, в контрольную группу - 20 женщин с физиологическим течением беременности без признаков угрозы невынашивания. В контрольной группе средний возраст составил  $25,24 \pm 1,0$  лет, в основной группе  $26,8 \pm 1,07$  лет. Наряду с клиническими методами проведены УЗИ и доплерометрическое исследование. Результаты. Среди гинекологической патологии достоверно чаще встречались заболевания воспалительного характера (эндометрит, аднексит) - 38,1%. При УЗИ гематома различной локализации отмечалась в 98,8% случаев, гипертонус миометрия - в 57,1%, нарушение формирования желтого тела - в 48,8%. В 54,8% случаев встречались все три признака. У 66,7% беременных объем внутриматочной гематомы не превышал  $9 \text{ см}^3$ . В основной группе хорион чаще располагался в области внутреннего зева (40,5%), в контрольной группе наиболее часто хорион локализовался по передней стенке (40,0%). В основной группе систоло-диастолическое отношение в правой маточной артерии по сравнению с контрольным показателем был снижен на 27,0% ( $p < 0,05$ ), в левой - на 23,7%. Выводы. Всем беременным женщинам целесообразно проводить ультразвукографию в I триместре в сроке до 12 недель. Полученные нами результаты четко демонстрируют ценность этого исследования.*

Ключевые слова: беременность, 1 триместр, угроза выкидыша, ультразвукография, гематома, доплерометрия.

*Данная работа является фрагментом выполняемой диссертации на соискание ученой степени доктора философии по медицине «Прогнозирование и профилактика потери беременности первой половины».*

### **Введение**

Одной из сложных проблем в гинекологии является самопроизвольный выкидыш. Угрожающий выкидыш является наиболее распространенным осложнением в ранние сроки беременности, который наблюдается приблизительно у 20% беременных женщин до 20 недель беременности [1,2,3,4]. Большая часть выкидышей, около 80%, отмечена в сроке беременности до 12 нед. Хотя у многих женщин с угрозой выкидыша беременность продолжается, увеличивается риск выкидыша в течение данной беременности в 2,6 раза, а у 17% женщин с угрозой выкидыша отмечаются дополнительные осложнения беременности [5,6,7,8].

Первый триместр беременности - один из самых ответственных периодов, в котором формируется фетоплацентарная система, и в тоже время могут иметь место осложнения, существует высокая вероятность репродуктивных потерь [4,9]. В данный период получить большой объем информации позволяет трансвагинальный метод ультразвукового исследования (УЗИ), при котором детально исследуется полость матки. Ультрасонография I триместра направлена на визуализацию жизнеспособности, установле-

ние сроков беременности, выявление множественной беременности, наблюдение маточных структур, измерение затылочной полупрозрачности, оценку грубой аномалии плода и выявление других особых признаков [10,11]. Также необходимую информацию можно получить, используя доплерометрию, поскольку имеются данные о существенной роли снижения маточного кровотока в прерывании беременности [12,13].

Несомненно, вызывает интерес формирование маточно-плацентарного кровотока с угрозой прекращения беременности в ранние сроки, что указывает на целесообразность детального изучения причин потери беременности в I триместре.

### **Цель исследования**

Оценить ультразвукографические показатели и систоло-диастолическое отношение у пациенток с угрозой выкидыша в ранние сроки гестации.

### **Материал и методы исследования**

Обследовано 104 беременных женщин в сроки гестации 5 - 12 недель. Беременные были разделены на 2 группы: основная группа - 84