

УДК 616.379-008.64+612.352.2- 08+576.8.097.29

**ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИКОТЕРАПИИ И ГЕПАТОПРОТЕКЦИИ
НА УРОВНИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ
И ЭНДОТОКСЕМИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА
И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**

Е.А. Кондратюк¹, П.Н. Боднар¹, Н.И. Лисяный², Л.Н. Бельская²

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

²ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А.П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев, Украина

Целью данного исследования было изучение влияния пробиотика Симбитер и гепатопротектора Глутаргин на уровни провоспалительных цитокинов и эндотоксемии у пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП. Выявлено повышение уровня антител IgG к липополисахаридам (ЛПС) и молекул средней массы (МСМ), увеличение продукции провоспалительных цитокинов в кишечнике у больных СД 2-го типа с НАЖБП. Установлена их корреляция со степенью дисбиотических нарушений, что подтверждает участие эндотоксинов грамотрицательной микрофлоры кишечника в развитии воспаления. Применение комплекса препаратов: гепатопротектор Глутаргин и мультипробиотик Симбитер уменьшало степень системного воспаления, сопровождалось статистически достоверным снижением уровней сывороточных провоспалительных цитокинов и СРБ, уменьшало эндогенную эндотоксемию: уровень молекул средней массы и IgG к ЛПС в сыворотке крови и локальную продукцию провоспалительных цитокинов. Это коррелировало с улучшением показателей микроэкологии кишечника у больных СД 2-го типа с НАЖБП.

Ключевые слова: сахарный диабет, неалкогольная жировая болезнь печени, цитокины, эндотоксемия, гепатопротектор, пробиотик.

**ВПЛИВ ПРОБІОТИКОТЕРАПІЇ ТА ГЕПАТОПРОТЕКЦІЇ
НА РІВНІ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ТА ЕНДОТОКСЕМІЇ
У ХВОРИХ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ
ТА НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ**

К.О. Кондратюк¹, П.М. Боднар¹, М.І. Лисяний², Л.М. Бельская²

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка О.П. Ромоданова НАМН України», м.Київ, Україна

Метою дослідження було вивчення впливу пробіотика Симбітер та гепатопротектора Глутаргін на рівні прозапальних цитокінів та ендотоксемії у пацієнтів з ЦД 2-го типу та НАЖХП. Виявлено підвищення рівня антитіл IgG до ліпополісахаридів (ЛПС) та молекул середньої маси (МСМ), збільшення продукції прозапальних цитокінів в кишечнику хворих ЦД 2-типу з НАЖХП, встановлена їх кореляція зі ступенем дисбіотичних порушень, що підтверджує участь ендотоксинів грамнегативної флори кишечника у розвитку запалення. Застосування комплексу препаратів: гепатопротектор Глутаргін та мультипробіотик Симбітер знижувало рівень системного запалення, супроводжуючись статистично вірогідним зниженням рівнів сироваткових прозапальних цитокінів, СРБ, маркерів ендогенної ендотоксемії: рівень молекул середньої маси та IgG до ЛПС в сироватці крові, локальну продукцію прозапальних цитокінів, що корелювало з покращенням показників мікроекології кишечника у хворих ЦД 2-го типу з НАЖХП.

Ключові слова: цукровий діабет, неалкогольна жирова хвороба печінки, цитокіни, ендотоксемія, гепатопротектор, пробіотик.

INFLUENCE OF PROBIOTIC THERAPY AND HEPATOPROTECTION ON LEVELS OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES AND ENDOTOXEMIA IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

K.O. Kondratiuk ¹, P.N. Bodnar ¹, N.I. Lisyany ², L.N Belska ²

¹ A.A. Bogomolest National Medical University, Kyiv, Ukraine

² A.P. Romodanov Institute of Neurosurgery of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim of this study was to investigate the effect of probiotic Symbiter and hepatoprotector Glutargin on levels of pro-inflammatory cytokines and endotoxemia in patients with type 2 diabetes and NAFLD. Increased levels of IgG antibodies to lipopolysaccharides (LPS) and molecules of medium mass and, increased production of pro-inflammatory cytokines in the intestine in patients with type 2 diabetes and NAFLD has been revealed, their correlation with the degree of dysbiotic violations, that confirms the involvement of gram-negative endotoxin of intestinal microflora in the inflammation development, has been established. Application of the complex medications: hepatoprotector Glutargin and multiprobiotic Symbiter reduced level of systemic inflammation associated with a statistically significant reduction of inflammatory cytokines and CRP serum levels, reduced endogenous endotoxemia: the level of the average molecular weight and LPS IgG in serum and local production of proinflammatory cytokines, which correlated with improvement of microecological intestinal indicators in patients with type 2 diabetes and NAFLD.

Key words: diabetes, non-alcoholic fatty liver disease, cytokines, endotoxemia, hepatoprotector, probiotic.

Актуальность проблемы сахарного диабета обусловлена значительной распространенностью, а также ассоциацией данной патологии с развитием сложных сопутствующих заболеваний и осложнений, ранней инвалидизацией и смертностью. По оценкам экспертов Международной диабетической федерации (2013) количество больных сахарным диабетом составляет 382 млн. человек в мире, а к 2035 году прогнозируют их увеличение до 592 млн., при этом 85-90% составят больные с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа) [1].

У 75% больных СД 2-го типа отмечаются осложнения связанные с дислипидемией и ожирением, что способствует развитию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Ассоциация СД 2-го типа, НАЖБП и метаболических расстройств проявляется развитием, прогрессированием инсулинорезистентности, а также провоспалительных состояний [2-4].

При сочетании СД 2-го типа и НАЖБП увеличивается количество провоспалительных цитокинов, их гиперпродукция приводит к развитию воспалительного процесса и некротическим изменениям в печеночных клетках [5, 6].

Важная роль в развитии воспалительного компонента при НАЖБП принадлежит бактериальной эндотоксемии, связанной с дисбиозом кишечника. Проникновение в кровь и в печень кишечных эндотоксинов способствует усилению синтеза провоспалительных цитокинов. Под воздействием провоспалительных

цитокинов, хемокинов, прооксидантов, продуктов перекисидации липидов, некроза гепатоцитов и других факторов отмечается активация стеллатных клеток и превращение их в миофибробласты, что является ведущим звеном прогрессирования стеатогепатита. В результате происходит пролиферация, хемотаксис этих клеток, избыточная продукция компонентов соединительной ткани и, как следствие, развивается фиброз.

Лечение СД 2-го типа и НАЖБП остается актуальной проблемой. Имеются данные о влиянии пробиотиков на модификацию роста и размножение анаэробных грамотрицательных бактерий, способных уменьшать эндотоксемию, уровень провоспалительных цитокинов, что приводит к замедлению фиброзообразования в печени [7, 8].

В связи с этим **целью данного исследования** являлось изучение влияния гепатопротектора Глутаргин и пробиотика Симбитер на уровне провоспалительных цитокинов и эндотоксемии у пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 64 пациента с СД-2 типа и НАЖБП, получающих перорально сахароснижающую терапию. Все больные разделены на две группы: у 32-х пациентов (группа А) применяли гепатопротектор Глутаргин, 32 пациента (группа В) получали гепатопротектор Глутаргин совместно с пробиотиком

Симбитер. Контрольную группу составили 25 условно здоровых донора. Рекомендованные дозы: гепатопротектор Глутаргин — 0,75 г три раза в сутки, мультипробиотик Симбитер — 10 г дважды в сутки; продолжительность лечения — 30 дней.

Концентрацию цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 1 β , 6, 8, ИНФ- γ , ФНО- α) и СРБ (С реактивный белок) определяли в сыворотке периферической крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов «Вектор-Бест» (Россия), основанного на твердофазном «сэндвич» – варианте согласно инструкции фирмы производителя.

В основу определения уровня антител к липополисахаридам (ЛПС) положен метод ИФА. Киммобилизованным ЛПС добавляли сыворотку и после инкубации и удаления несвязавшихся компонентов выявляли специфические иммунокомплексы с помощью меченых пероксидазой хрена антивидных антител против Ig G человека ЗАО «Вектор-Бест», Россия. Индикаторная система в ИФА антител к ЛПС грамотрицательных энтеробактерий состояла из H₂O₂ и ортофенилдиамина. Результаты регистрировали на спектрофотометре Immunochem при длине волны 540 нм.

Оценку эндогенной интоксикации в сыворотке крови проводили по спектру молекул средней массы (МСМ) [9]. Принцип метода основан на освобождении сыворотки крови от высокомолекулярных пептидов и белков с использованием трихлоруксусной кислоты и количественном опре-

делении, полученным после центрифугирования надосадочной жидкости уровня МСМ по поглощению в монохроматическом световом потоке при длине волн 254 и 280 нм. Выделяли 2-е фракции МСМ при 254 нм – токсическая фракция (гидрофобные токсины и продукты неполного распада белков) и 280 нм ароматическая фракция (ароматические аминокислоты). Результаты представлены в условных единицах экстинкции с вычислением коэффициента распределения – $KP = E_{280}/E_{254}$.

Состояние микробиоты кишечника оценивали на основании результатов бактериологического исследования испражнений. Определяли содержание основных представителей облигатной микрофлоры (бифидо- и лактобактерии, кишечные палочки с неизменными биологическими свойствами, фекальные стрептококки), а также – спектр условно-патогенных микроорганизмов и различных видов грибов р. *Candida*.

Для определения степени дисбактериоза кишечника проводили количественный учет выросших колоний на 5% кровяном агаре, пищевых средах Эндо, Сабуро, Сименса, MRS, желточно-солевом агаре. Регистрировали следующие степени тяжести кишечного дисбактериоза: 1 степень – компенсированный (латентный дисбиоз) характеризуется изменением количественного состава аэробных микроорганизмов (увеличением или уменьшением количества эшерихий) при нормальном соотношении бифидо- и лактобак-

терий; 2 степень – субкомпенсированный (локализованная форма) наряду со снижением качественного и количественного состава эшерихий проявляется заметным уменьшением содержания бифидобактерий с одновременным ростом условно-патогенных микроорганизмов; 3 степень – декомпенсированный, характеризуется существенными изменениями содержания кишечной палочки в сочетании с уменьшением количества бифидобактерий и некоторым снижением количества лактобацилл, выраженным ростом условно-патогенной флоры; 4 степень (генерализованный дисбиоз) – значительный рост содержания кишечной палочки, практически полное отсутствие бифидобактерий, уменьшение количества молочнокислых бактерий, увеличение уровня условно-патогенных и патогенных микроорганизмов [10].

Для получения копрофильтратов (супернатантов) 1 г фекалий гомогенизировали, а затем суспендировали в физиологическом растворе натрия хлорида в соотношении 1:10. После центрифугирования при частоте оборотов 2000 об / мин – 30 мин. надосадочную жидкость (копрофильтраты) отбирали в отдельную емкость и подвергали дальнейшим исследованиям.

Оценку результатов исследования проводили с использованием методов биостатистики. При проведении анализа показателей, распределение которых отличалось от нормального, для представления показателей рассчитывалось значение медианы (Me),

первого (Q_I) и третьего (Q_{III}) квартилей – Me ($Q_I - Q_{III}$). В случае анализа показателей, распределение которых не отличалось от нормального, результаты были представлены в виде ($\pm m$), где \bar{x} – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка. Для интервальной оценки на графиках приводится медианное значение показателя и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Для сравнения средних значений показателей между группами в случае нормального закона распределения использовался критерий Стьюдента, в случае отличия закона распределения от нормального – критерий W-Вилкоксона. Во всех случаях проведения анализа критический уровень значимости ($\alpha_{кр.}$) составил 0,05. Для оценки корреляционных взаимосвязей между показателями использовали коэффициент корреляции Пирсона. При величине коэффициента корреляции менее 0,3 связь оценивалась как слабая, от 0,31-0,5 – как умеренная, выше 0,5 – как значительная. Статистический анализ проводился с использованием статистических пакетов MedCalc 15.2.2 (MedCalc Software, 1993–2015) и MedStat [11].

Результаты и их обсуждение

Исследование уровня провоспалительных цитокинов до лечения у больных СД 2-го типа и НАЖБП показало их статистически достоверное повышение в сыворотке крови, по сравнению с контрольной группой (табл. 1)

Содержание цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови и копрофильтратах у больных СД 2-го типа и НАЖБП

Исследуемый материал	Показатели	Me ($Q_1 - Q_{III}$), пг/мл		Уровень значимости отличий, p
		СД 2+НАЖБП (n=64)	Группа контроля (n=25)	
Сыворотка крови	ФНО- α	4,20 (3,7-4,9)	0,60 (0,5-0,6)	< 0,001
	ИЛ-6	4,90 (4,4-5,6)	2,0 (1,9-2,1)	<0,001
	ИЛ-8	4,50 (4,2-5,1)	1,90 (1,8-2)	< 0,001
	ИЛ-1 β	6,90 (6,6-7,2)	1,60 (1,5-1,7)	< 0,001
	ИНФ- γ	0,90 (0,8-1,0)	4,80 (4,5-5,1)	< 0,001
Копрофильтраты	ФНО- α	2,25 (0,85-3,7)	0,10(0,1-0,1)	< 0,001
	ИЛ-6	1,80 (0,85-4,9)	0,05 (0-0,1)	< 0,001
	ИЛ-8	1,25 (0,6-1,9)	0,05(0-0,1)	< 0,001

Согласно представленных в таблице 1 данных, уровни ФНО- α и ИНФ- γ превышали контрольные значения в 6-7 раз и составляли в среднем 4,2 пг/мл (от 3,7 до 4,9 пг/мл) для ФНО- α и 4,8 пг/мл (от 4,5 пг/мл до 5,1 пг/мл) для ИНФ- γ . Средний уровень ИЛ-6 и ИЛ-8, был увеличен в 2-2,5 раза и составил 4,9 пг/мл (от 4,4 пг/мл до 5,6 пг/мл) и 4,5 пг/мл (от 4,2 пг/мл до 5,1 пг/мл) соответственно. Концентрация ИЛ-1 β у больных СД 2-го типа и НАЖБП составила 6,9 пг/мл (от 6,6 пг/мл до 7,2 пг/мл), что в среднем в 4 раза превышало показатели нормы 1,6 пг/мл (от 1,5 пг/мл до 1,7 пг/мл).

Повышение уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных СД 2-го типа и НАЖБП сопровождалось повышением С реактивного белка (СРБ). Уровень СРБ в данной группе больных до лечения составил $17, 28 \pm 0,31$ мг/мл

при контроле – $3,42 \pm 0,17$ мг/мл. Значительное повышение уровней провоспалительных цитокинов и СРБ у больных СД2 и НАЖБП отражает характер воспаления и свидетельствует о их роли в патогенезе этой патологии. Известно, что ФНО- α является индуктором активации макрофагов, выработки избыточных количеств реактивных форм кислорода и оксида азота, обладающих прямым цитотоксическим эффектом на гепатоциты. В дополнение, ФНО- α при участии ИНФ- γ оказывает прямое цитотоксическое действие на гепатоциты и способствует развитию фиброза печени [12].

Результаты современных научных исследований свидетельствуют о том, что эндотоксины (ЭТ) грамотрицательной микрофлоры кишечника, реактивные формы кислорода и продукты перекисного окисления липидов являются индукторами ги-

перпродукции провоспалительных цитокинов [13-14].

Исследование уровня антител IgG к ЛПС и содержания МСМ выявило 3-4 – кратное их повышение в сыворотке крови больных СД 2-го типа и НАЖБП. Содержание токсической фракции МСМ₂₅₄ в сыворотке составило $0,272 \pm 0,003$ усл. ед при контроле – $0,134 \pm 0,001$ усл. ед., уровень ароматической фракции МСМ₂₈₀ в 2 раза превышал показатели контроля. Анализ уровней изучаемых цитокинов позволил выявить высокую корреляционную зависимость ($r > 0,5$) между уровнями ФНО- α , ИЛ-6, 8 и уровнем антител IgG к ЛПС в сыворотке у больных с сочетанной патологией СД2 + НАЖБП до лечения (ФНО- α и уровень антител IgG к ЛПС, $r = 0,64$; ИЛ-6 и уровень антител IgG к ЛПС, $r = 0,51$; ИЛ-8 и уровень антител IgG к ЛПС, $r = 0,52$; ИЛ-1 β и уровень антител IgG к ЛПС, $r = 0,31$; ИНФ- γ и уровень антител IgG к ЛПС, $r = 0,30$;) что, по-видимому, подтверждает участие эндотоксинов грамотрицательной микрофлоры в индукции системного воспаления при данной патологии.

Мы также исследовали локальную продукцию провоспалительных цитокинов и степень дисбиотических нарушений в копрофильтратах больных СД 2-го типа и НАЖБП. Отмечено наличие глубоких изменений качественного и количественного состава микрофлоры у данного контингента пациентов. Так, у 46 (71,9 %) больных до лечения отмечали наличие дисбактериоза II степени, который сопровождался

снижением качественного и количественного состава эшерихий, заметным уменьшением содержания бифидобактерий с одновременным ростом условно-патогенных микроорганизмов; у 18 (28,1%) больных отмечались существенные изменения содержания кишечной палочки в сочетании с уменьшением количества бифидобактерий и некоторым снижением количества лактобацилл, выраженным ростом условно-патогенной флоры характерных для III степени дисбиотических нарушений.

Исследование локальной продукции в копрофильтратах провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, 8) у больных СД 2-го типа и НАЖБП до лечения показало их статистически достоверное повышение (таблица 1). Проведенный анализ уровней цитокинов в зависимости от степени дисбиотических нарушений показал, что у больных СД 2-го типа и НАЖБП отмечается системное (сыворотка крови) и локальное (кишечник) повышение уровней провоспалительных цитокинов, которое выявляется в основном при декомпенсированной форме, и в небольшом количестве, при субкомпенсированной форме дисбиотических нарушений. Выявлено наличие сильной корреляционной связи между уровнями провоспалительных цитокинов и степенью дисбиоза ($r > 0,5$) (таблица 2).

Установленная в наших исследованиях гиперпродукция провоспалительных цитокинов может быть обусловлена усилением трансмембранной транслокации и перенагрузкой

Таблица 2.

Корреляционные взаимосвязи между уровнями продукции провоспалительных цитокинов и степенью дисбиотических нарушений у больных СД 2-го типа и НАЖБП до лечения

Показатели		Коэффициент корреляции Пирсона, r
ФНО-α (сыворотка)	ФНО-α (копрофильтрат)	0,657
ИЛ 6 (сыворотка)	ИЛ 6 (копрофильтрат)	0,573
ИЛ 8 (сыворотка)	ИЛ 8 (копрофильтрат)	0,419
ФНО-α (копрофильтрат)	Степень дисбиотических нарушений	0,649
ИЛ 6 (копрофильтрат)	Степень дисбиотических нарушений	0,567
ИЛ 8(копрофильтрат)	Степень дисбиотических нарушений	0,599

организма пациентов ЛПС, что связано с нарушением количественного и качественного состава микробиотического состава кишечника при дисбактериозе [14].

Таким образом, у больных СД 2-го типа и НАЖБП выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИНФ-γ, ИЛ-1β, 6 и 8), уровня СРБ в сыворотке крови, что свидетельствует о выраженном системном воспалительном процессе в печени. Повышение уровней антител IgG к ЛПС, МСМ и провоспалительных цитокинов в копрофильтратах, которое коррелировало со степенью дисбиотических нарушений, свидетельствует о патогенетической роли эндотоксинов грамотрицательной микрофлоры кишечника в индукции системного воспаления, что позволило нам использовать патогенетически обоснованное применение мультипробиотика Симбитер и гепатопротектора Глутаргин у этих больных.

Исследование уровней провоспалительных цитокинов в сыворот-

ке крови после лечения больных СД 2-го типа и НАЖБП показало, что применение препарата Глутаргин понижало уровень ФНО-α в 1,5 раза и ИНФ-γ в 1,4 раза. Содержание ИЛ 1β, 6, 8 в сыворотке крови также статистически достоверно ($p < 0,001$) уменьшалось (табл. 3) и составило соответственно 4,9 пг/мл (от 4,7 пг/мл до 5,2 пг/мл) – для ИЛ- 1β; 4,4 пг/мл (от 3,8 пг/мл до 4,6 пг/мл) для ИЛ-6; 3,4 пг/мл (3,1 пг/мл до 3,7 пг/мл) для ИЛ-8, при этом не достигало значений контрольной группы (табл. 1, табл. 3).

Включение в схему лечения больных СД 2-го типа и НАЖБП Глутаргина и мультипробиотика Симбитер (группа В) сопровождалось более выраженным снижением процесса системного воспаления: снижением уровней сывороточных провоспалительных цитокинов, уменьшением маркера острофазного воспаления – протеина СРБ. Как видно из данных приведенных в табл. 3, концентрация ФНО-α в сыворотке крови после завершения терапии в группе В

Таблица 3.

**Содержание цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови
у больных СД 2 и НАЖБП до/после лечения**

Группа	Показатель	Ме (Q _I -Q _{III}), пг/мл		Уровень значи- мости отличий (до/после), р
		До лечения (n=32)	После лечения (n=32)	
А (СД 2 и НАЖБП, лечение – Глутаргин)	ФНО-α	4,3 (3,7-4,9)	2,9 (2,3-3,1)	< 0,001
	ИЛ-6	5,2 (4,5-5,8)	4,4 (3,8-4,6)	< 0,001
	ИЛ-8	4,6 (4,2-5,1)	3,4 (3,1-3,7)	< 0,001
	ИЛ-1β	7 (6,8-7,4)	4,9 (4,7-5,2)	< 0,001
	ИНФ-γ	4,9 (4,6-5,2)	3,5(3,3-3,6)	< 0,001
В (СД 2 и НАЖБП, лечение – Глутаргин и Симбитер)	ФНО-α	4,1 (3,7 -4,7)	2,3 (1,9-2,7)*	< 0,001
	ИЛ-6	4,9 (4,4-5,3)	3,1 (3-3,7)*	< 0,001
	ИЛ-8	4,5 (4,2-5,0)	2,9 (2,7-3,2)*	< 0,001
	ИЛ-1β	6,9 (6,8-7,3)	4 (3,9-4,4)*	< 0,001
	ИНФ-γ	4,8 (4,5-5,1)	2,7 (2,4-2,9)*	< 0,001

Примечание: * - отличия от группы А статистически значимы, $p < 0,05$ (критерий Стьюдента в случае нормального закона распределения, критерий W-Вилсона в случае отличия закона распределения от нормального).

снизилась по сравнению с показани-
ями до лечения в 1,86 раз и состави-
ла в среднем 2,3 пг/мл (от 1,9 пг/мл до
2,7 пг/мл), при этом не достигала со-
ответствующего показателя нормы.
В динамике лечения уровень ИНФ-γ
снизился на 57 % и составил 2,7 пг/мл
(от 2,4 пг/мл до 2,9 пг/мл). Уменьше-
ние ИЛ -1β отмечалось у больных
группы В в 1,7 раз, ИЛ -6 в 1,6 раз и
ИЛ-8 в 1,5 раза (табл. 3).

Следует отметить, что дополни-
тельное использование мультипро-
биотика Симбитер одновременно с
препаратом Глутаргин (группа В) для
лечения больных СД 2 и НАЖБП при-
водило к статистически достоверному
($p < 0,05$) снижению уровня провос-
палительных цитокинов и показате-
лей СРБ в сыворотке крови по отно-
шению к соответствующим показате-
лям пациентов, которым в комплексе

стандартного терапевтического ле-
чения применяли только Глутаргин
(группа А).

Применение гепатопротектора
Глутаргин (группа А), а также пре-
парата Глутаргин и мультипробио-
тика Симбитер (группа В) вызывало
достоверное ($p < 0,001$) снижение эн-
догенной интоксикации организма.
Использование комплекса – гепато-
протектор Глутаргин и мультипроби-
отик Симбитер – способствовало бо-
лее выраженному снижению уровней
IgG к ЛПС и МСМ в сыворотке крови
($p < 0,05$) (табл. 4).

Уменьшение показателей МСМ
при применении Глутаргина, возмож-
но, обусловлено снижением уровня
перекисного окисления липидов [15].
Уменьшение содержания IgG к ЛПС
и МСМ в сыворотке крови при до-
полнительном применении мульти-

**Изменение показателей эндогенной интоксикации и СРБ
в сыворотке крови у больных с СД 2-го типа и НАЖБП после лечения**

Группа	Показатель	$\bar{X} \pm m$		Уровень значимости отличий (до/после), p
		До лечения (n=32)	После лечения (n=32)	
А (СД 2 и НАЖБП, лечение Глутаргин)	МСМ 254, усл.ед.	0,267±0,005	0,224±0,004	< 0,001
	МСМ 280, усл.ед.	0,464±0,006	0,358±0,005	< 0,001
	280/254	1,746±0,022	1,611±0,02	< 0,001
	СРБ, мг/л	17,5±0,41	9,72±0,23	< 0,001
	Ig G к ЛПС, усл.ед.	0,655±0,035	0,577±0,027	< 0,001
В (СД 2 и НАЖБП, лечение Глутаргин и Симбитер)	МСМ 254, усл.ед.	0,278±0,005	0,193±0,003*	< 0,001
	МСМ 280, усл.ед.	0,468±0,004	0,316±0,003*	< 0,001
	280/254	1,69±0,02	1,656±0,019*	< 0,001
	СРБ, мг/л	17,28±0,31	7,51±0,14*	< 0,001
	Ig G к ЛПС, усл.ед.	0,682±0,028	0,439±0,016*	< 0,001

Примечание: * - отличия от группы А статистически значимая, $p < 0,05$ (критерий Стьюдента в случае нормального закона распределения, критерий W-Вилсона в случае отличия закона распределения от нормального).

пробиотика Симбитер, по-видимому, обусловлено влиянием на микробиоциноз кишечника провоспалительных цитокинов. У пациентов группы В уровень декомпенсированных дисбиотических нарушений в кишечнике составил 15,6 %, что было в 3 раза меньше по сравнению с соответствующими показателями группы А и в 4,6 раза меньше по сравнению с показателями дисбиоза до начала лечения.

Применение Симбитера и Глутаргина сопровождалось не только достоверным ($p < 0,001$) снижением уровня провоспалительных цитокинов локально (копрофильтраты), по сравнению с соответствующими исходными показателями до начала лечения (табл. 1), но и достоверным ($p < 0,05$) уменьшением уровня ФНО- α и ИЛ-6, по сравнению с соот-

ветствующими показателями больных группы А. Необходимо отметить, что уровень этих провоспалительных цитокинов не достигал контрольных значений по окончании курса терапии как у пациентов группы А, так и у пациентов группы В. Это указывает на необходимость проведения более длительного курса приема мультипробиотика Симбитер. Содержание в копрофильтратах ФНО- α составило в среднем 2,05 пг/мл (от 0,9 пг/мл до 2,85 пг/мл), ИЛ-6 в среднем 1,2 пг/мл (от 0,65 пг/мл до 2,9 пг/мл), ИЛ-8 в среднем 1,55 (от 0,5 пг/мл до 1,4 пг/мл); в группе В ФНО- α составил 1,1 пг/мл (от 0,35 пг/мл до 1,8 пг/мл), ИЛ-6 в среднем – 0,6 пг/мл (от 0,3 пг/мл до 1,7 пг/мл), ИЛ-8 в среднем – 0,55 пг/мл (от 0,3 пг/мл до 1,25 пг/мл), при зна-

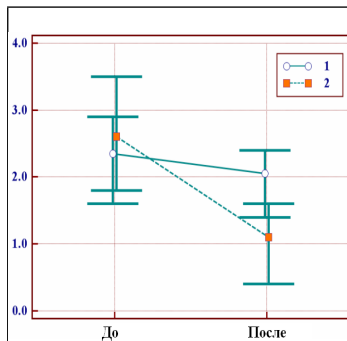


Рисунок 1. Показатель ФНО-α (пг/мл) в копрофильтратах: 1 – группа А, 2 – группа В (представлена Ме и 95% ДИ).

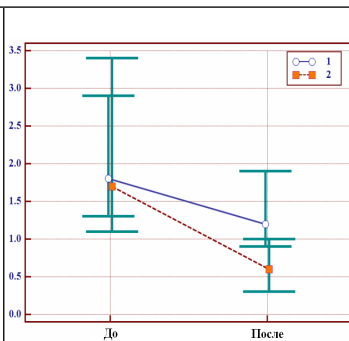


Рисунок 2. Показатель ИЛ-6 (пг/мл) в копрофильтратах: 1 – группа А, 2 – группа В (представлена Ме и 95% ДИ).

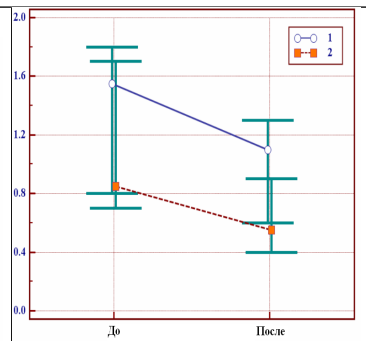


Рисунок 3. Показатель ИЛ-8 (пг/мл) в копрофильтратах: 1 – группа А, 2 – группа В (представлена Ме и 95% ДИ).

чениях контроля 0,1 пг/мл (от 0 до 0,1 пг/мл) для ФНО-α, 0,05 пг/мл (от 0 до 0,1 пг/мл) для ИЛ-6, 0,05 пг/мл (от 0 до 0,1 пг/мл) для ИЛ-8 (рис. 1-3).

Между локальной продукцией провоспалительных цитокинов и степенью дисбиотических нарушений у больных СД 2-го типа и НАЖБП после окончания лечения выявлено наличие высокой степени корреляции для ФНО-α и ИЛ-

6, 8 ($r > 0,8$) для группы В и средней степени ($r > 0,3$) для ФНО-α и ИЛ-6 в группе А (табл. 5).

Таким образом, применение комплекса гепатопротектор Глутаргин и мультипробиотик Симбитер способствовало изменению степени дисбиотических нарушений, что коррелировало ($r > 0,8$) с локальной продукцией провоспалительных цитокинов и снижением уровня эндогенной интоксикации.

Таблица 5.

Корреляционные взаимосвязи между уровнем продукции провоспалительных цитокинов в копрофильтратах и степенью дисбиотических нарушений после лечения у больных СД 2 и НАЖБП

Группа	Показатели		Коэффициент корреляции Пирсона, r
А (Глутаргин) (n=32)	ФНО-α копрофильтрат	Степень дисбиотических нарушений	0,451
	ИЛ 6 копрофильтрат	Степень дисбиотических нарушений	0,332
	ИЛ 8 копрофильтрат	Степень дисбиотических нарушений	0,238
В (Глутаргин и Симбитер) (n=32)	ФНО-α копрофильтрат	Степень дисбиотических нарушений	0,800
	ИЛ 6 копрофильтрат	Степень дисбиотических нарушений	0,832
	ИЛ 8 копрофильтрат	Степень дисбиотических нарушений	0,551

Уменьшение уровня СРБ при применении комплекса гепатопротектор Глутаргин и мультипробиотик Симбитер свидетельствует о патогенетически направленном воздействии данных препаратов при лечении больных с СД 2-го типа и НАЖБП, и позволяет рекомендовать их для включения в стандартную схему лечения данной патологии.

Выводы

1. Увеличение сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка у больных СД 2-го типа и НАЖБП свидетельствует о выраженной воспалительной и иммунопатологической реакции.

2. Выявлено повышение уровня антител IgG к ЛПС и МСМ, увеличение продукции провоспалительных цитокинов в кишечнике у больных СД 2-го типа с НАЖБП, установлена

их корреляция со степенью дисбиотических нарушений, что подтверждает участие эндотоксинов грамотрицательной микрофлоры кишечника в развитии воспаления.

3. Применение комплекса препаратов: гепатопротектор Глутаргин и мультипробиотик Симбитер снижало уровень системного воспаления, сопровождалось статистически достоверным снижением уровней сывороточных провоспалительных цитокинов и СРБ у больных СД 2-го типа с НАЖБП.

4. Включение в терапию больных СД 2-го типа с НАЖБП комплекса гепатопротектора Глутаргин и мультипробиотика Симбитер уменьшало эндогенную эндотоксемию: уровень молекул средней массы и IgG к ЛПС в сыворотке крови и локальную продукцию провоспалительных цитокинов, что коррелировало с улучшением показателей микроэкологии кишечника.

Литература

1. IDF Diabetes Atlas, 2013
2. Боднар П.М., Михальчишин Г.П., Кобиляк 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. Абрагамович О. О. Захворювання печінки змішаної етіології: сучасні принципи діагностики та комплексного лікування / О. О. Абрагамович, О. Е. Макеева, К. Б. Долатказіна, Л. М. Пронів, М. Т. Панасюк, М. О. Абрагамович, У. О. Абрагамович // Світ медицини та біології. - 2007. - № 4. - С. 89-97.
4. Хворостінка В.М., Лавриненко О.В., Журавльова Л.В. Патогенетичні аспекти жирової дистрофії печінки при цукровому діабеті 2 типу.//Сучасна гастроентерологія - 2009. - №3. - С. 91-97.
5. Маммаев С.Н., Багомедова Н.В., Богомолов П.О. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите. //РЖГГН. - 2007. - №4. - С. 35-39.
6. Литвиненко Е.А., Боднар П.Н., Лисяный Н.И., Бельская Л.Н. Цитокиновый статус у больных с сахарным диабетом 2 типа с неалкогольной жировой болезнью печени // Імунологія та алергологія: наука і практика..-2013.-№3. - С. 65-68.
7. Fran J.G., Xu Z.J., Wang G.L., Effect of lactulose on establishment of rat nonalcoholic steatohepatitis model //World J.Gastroenterol.-2005.-V.11 - P. 5053-5056.

8. Solga S.F., Diehl A. Non-alcoholic fatty liver disease : lumen-liver interaction and possible role for probiotics // *J.Hepatol.* – 2003.– V. 38. –P. 681–687.
9. Громашевская Л.Л. Средние молекулы как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме // *Лаб. диагностика.* – 1997. – №1. – С. 11 – 16.
10. Кондратюк Е.А., Боднар П.Н., Янковский Д.С., Лысяная Т.А., Пономарёва И.Г. / Лечение микроэкологии кишечника у больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени. // *Гепатологія.* – 2015. – №1 – С. 42–51.
11. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине /Пер. с англ. В.П. Леонова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с.
12. Корнійчук І.Ю. Особливості цитокинової регуляції та кооперації при неалкогольній жировій хворобі печінки на фоні ожиріння. // *Буковинський медичний вісник.* – 2011. – Т.15. – №2. – С. 214–216.
13. Маммаев С.Н., Багомедова Н.В., Богомолов П.О. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите. // *РЖГГН.* – 2007. – №4. – С.35–39.
14. Белоглазов В.А., Гордиенко А.И., Ильченко Ф.Н. Роль эндотоксина грамотрицательной микрофлоры кишечника в патогенезе системного хронического воспаления у больных при ожирении, метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа. // *Клиническая хирургия.* – 2012. – №8. – С. 4–5.
15. Хухліна О.С. Досвід застосування Глутаргіну в комплексній терапії хронічного гепатиту у хворих на цукровий діабет 2 типу // *Сучасна гастроентерологія* – 2003. – №3. – С. 56–59.