

Применение пробиотиков при неалкогольной жировой болезни печени

Джимшиашвили А.И., Цивенко О.И.

На сегодняшний день общепризнано, что одним из основных факторов риска развития ССЗ и атеросклероза является дислипидемия [1, с. 468-470].

Печень играет важную роль в развитии атерогенной дислипидемии, изменения липидного метаболизма начинаются на уровне гепатоцита. В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) считается одним из основных факторов риска ССЗ [2, с. 25]. Предположения об участии кишечной микрофлоры в холестериновом обмене, было выдвинуто еще в прошлом веке. С тех пор накоплено много доказательств того, что резидентная и транзитная микрофлора в организме человека активно участвует в стеринном метаболизме (синтез, трансформация или разрушение экзогенных и эндогенных стеринов [3, с. 127]. До настоящего времени недостаточно изученными является частота встречаемости и степень выраженности кишечного дисбактериоза у больных НАЖБП, роль изменений нормального микробиценоза кишечника в развитии основных клинических проявлений, влияние последних на состояние кишечной микрофлоры, а также динамику и направленность указанных изменений на фоне лечения.

С учетом всего вышеизложенного **цель** настоящей работы усовершенствовать диагностику и изучить эффективность пробиотика в коррекции дисбиоза кишечника у больных НАЖБП.

Материал и методы исследования

В гастроэнтерологическом центре КУОЗ «ОКБ-ЦЭМП и МК» г. Харькова было обследовано 68 больных НАЖБП, средний возраст которых составил $42,7 \pm 11,5$ года. Соотношение мужчин и женщин среди больных было 53% и 47%. Контролем служили 20 практически здоровых лиц. Диагноз НАЖБП был верифицирован с помощью проведенного исследования функционального состояния печени с использованием комплекса клинико-лабораторных, биохимических и инструментальных методов. Выборочно 5 больным диагноз

НАЖБП был подтвержден с помощью пункционной биопсии. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости проводилось с помощью аппарата «Siemens S-450» (Германия) с линейным датчиком. Диагноз дисбиоза кишечника основывался на изучении клинической симптоматики и данных бактериограммы кала, которая проводилась по традиционной методике Р.Б.Эпштейн-Литвак, Ф.Л.Вильшанской (1969). С учетом характера изменений в составе кишечной микрофлоры выделяли четыре степени дисбиоза.

Результаты и обсуждение

Исследованиями установлено, что нарушения кишечного микробиоценоза (КМ) выявлялись у всех обследованных. При этом исследуемые были распределены на четыре группы: больные НАЖБП с дисбиозом 1 степени — 17 человек (25 %), 2 степени - 19 человек (28%), 3 степени — 15 человек (22%), 4 степени — 17 человек (25%). Таким образом, из четырёх степеней дисбактериоза у больных НАЖБП приоритетное значение имела вторая степень.

У всех пациентов с поражением печени отмечалось уменьшение содержания анаэробных микроорганизмов, относящихся к симбионтным микроорганизмам на 2-3 порядка ниже по сравнению с существующими нормативами. На этом фоне наблюдается повышенное содержание условно-патогенных аэробных микроорганизмов в среднем до уровня 4-5 КОЕ/г. При анализе жалоб пациентов было выявлено, что наиболее частыми клиническими признаками дисбиоза у больных НАЖБП являются болевой синдром, расстройства стула, метеоризм, симптомы полигиповитаминоза и мальдигестии. Было отмечено, что боль в правом подреберье увеличивалась по мере прогрессирования нарушений микробиоты, что может быть обусловлено растяжением фиброзной капсулы печени, а также расстройствами в билиарной системе.

Прогрессирование дисбиоза сопровождалось нарастанием уровня общего билирубина, его фракций, активности ЩФ и ГГТП. Уровень альбуминов у

больных с дисбиозом 3-й степени был достоверно ниже, чем у лиц с 1-й степенью (таб. 1).

Таблица 1. Биохимические показатели сыворотки крови у больных НАЖБП с КД, ($m \pm n$)

Показатель	Степень дисбиоза				
	Контроль (n=20)	I (n=17)	II (n=19)	III (n=15)	IV (n=17)
АЛТ, Ед/л	28,4±8,9	65,3±9,8*	94,3±12,7 **	115,4±12,1	137,3±11,5****
АСТ, Ед/л	24,9±8,8	46,8±9,7	56,7±9,9	61,7±11,2	89,3±12,1****
Билирубин мкмоль/л	21,4±5,1 4,9±1,6 15,1±4,2	39,1±8,2* 15,1±5,1 * 22,1±5,2	51,3±7,9 24,1±3,9 25,1±6,9	54,7±6,9 28,3±5,8 37,2±4,7	80,1±5,3**** 28,9±6,4 45,5±5,1
ЩФ, Е/л	132,8±30,8	158,4±34,8	200,4±23,7	269,4±20,9***	297,4±18,4
ГГТП, Е/л	38,4±13,9	70,2±10,1*	139,4±10,5**	181,1±12,5***	220,2±6,9****
Альбумины, %	60,1±5,7	58,4±7,0	49,9±7,2	43,8±7,3	39,9±5,1
γ глобулины, %	15,9±2,8	18,4±2,1	25,3±3,5**	26,9±3,3	27,2±3,2
ПТИ, %	94,1±5,4	82,4±5,5	79,6±5,1	70,9±6,9	69,1±7,8

* -различия с группой больных НАЖБП с КД 1-й степени статистически достоверны ($p < 0,05$), ** - различия с группой больных НАЖБП с КД 2-й степени статистически достоверны ($p < 0,05$), *** - различия с группой больных НАЖБП с КД 3-й степени статистически достоверны ($p < 0,05$),

**** -различия с группой контроля статистически достоверны ($p < 0,05$).

Лечебные мероприятия у больных НАЖБП с проявлениями дисбиоза целесообразно проводить по нескольким направлениям, ведущими из которых являются: этиотропная терапия основного заболевания, восстановление нарушенных метаболических функций, активизация клеток системы мононуклеарных фагоцитов синусоидов, коррекция дисбиоза толстой кишки. Все обследуемые пациенты были разделены на 2 группы, равноценные по полу, возрасту, степени дисбиотических нарушений в разных нозологических группах. С целью коррекции метаболических нарушений, пациентам обеих групп назначался гепатопротектор (урсодезоксихолевая кислота), по

стандартной схеме в течение 2 недель. Программа лечения пациентов первой группы включала помимо традиционной терапии дополнительное назначение препарата Лациум по 1 саше 2 раза в день за 30 минут до еды в течение 2 недель. Микробиологический контроль состояния микрофлоры проводили на 14 и 63 сутки. В условиях проводимой терапии с использованием лекарственного препарата Лациум наблюдалось повышение количества бифидобактерий ($p < 0,05$) и лактобактерий ($p < 0,05$). Тогда как количество атипичных форм кишечной палочки ($p < 0,05$) и условно-патогенных микроорганизмов либо не изменялось, либо имело тенденцию к уменьшению. В то же время, общепринятая терапия без использования препарата Лациум не выявила существенной динамики в нормализации микробиоты, а в ряде случаев имело место прогрессирование имевшихся ранее дисбиотических изменений. Возрастало количество условно-патогенной аэробной флоры: кишечной палочки с атипичными свойствами, условно-патогенных энтеробактерий ($p < 0,05$) и грибов *Candida*.

По результатам проведенного наблюдения было установлено, что на фоне лечения в наблюдаемых группах изменялся удельный вес различных степеней дисбиоза (таб. 2).

Таблица 2. Показатели микробиоты кишечника у больных НАЖБП на фоне лечения пробиотиком

Показатели	Основная группа, n=32			Группа сравнения, n=36		
	до	после	p	до	после	p
Бифидобактерии	6,78±0,25	7,81±0,21	p<0,05	6,79±0,28	6,81±0,42	p>0,05
Лактобактерии	6,13±0,26	7,41±0,21	p<0,05	6,18±0,35	6,17±1,05	p>0,05
Бактероиды	6,11±0,31	6,59±0,24	p<0,05	6,19±0,45	6,18±0,39	p>0,05
Энтерококки	5,89±0,42	6,55±0,23	p<0,05	5,81±0,48	5,64±0,76	p>0,05
Кишечные палочки с норм. фермент. актив.	3,51±0,63	3,59±0,27	p<0,05	3,54±0,72	3,49±1,12	p>0,05
Кишечные палочки со снижен. фермент. актив	5,58±0,35	6,24±0,11	p<0,05	5,67±0,41	5,89±0,34	p>0,05
Стафилококки	2,8±0,36	2,08±0,29	p<0,05	2,63±0,60	2,52±0,48	p>0,05
Грибы рода <i>Candida</i>	1,50±0,29	0,58±0,24	p<0,05	1,47±0,34	1,63±0,69	p>0,05

Как следует из таблицы 2, в первой группе выраженность кишечного дисбиоза уменьшалась на фоне лечения, а к 63 суткам число лиц без проявлений дисбиоза (24,8%) было достоверно выше, чем во второй группе (3,4%). Количество больных НАЖБП с дисбиозом 1-й степени, дополнительно получавших Лациум, было значимо больше по сравнению с лицами второй группы через 2 месяца (21,3%) против (15,9%). У больных НАЖБП, дополнительно получавших Лациум, проявления болевого абдоминального, диспепсического и холестатического синдрома выявлялись достоверно реже, чем у пациентов второй группы. У всех исследуемых отмечалась умеренная тенденция к снижению активности АЛТ ($p<0,05$) и АСТ ($p<0,05$).

Таким образом, НАЖБП является одним из факторов риска сердечно-сосудистой патологии, СД и способна приводить к развитию осложнений и увеличению риска смерти. В связи с этим терапия данного состояния должна быть комплексной, направленной и на коррекцию дисбиотических изменений толстой кишки как одного из факторов развития дислипидемии.

Список литературы

1. Кузнецова Л.В. Клінічна та лабораторна імунологія / Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Бабаджан В.Д.// Київ. - 2012. – С. - 468-553.
2. Радченко В.Г. Принципы диагностики и лечения дисбиоза кишечника у больных хроническими заболеваниями печени / Радченко В.Г., Ситкин С.И., Селиверстов П.В. //СПб. – 2010. - 36 с.
3. Chen S.H. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome / Chen S.H., He F., Zhou H.L., Wu H.R., Xia C., Li Y.M. // Journal of Digestive Diseases. - 2011. - Vol. 12. - P. 125–130.