



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-106-116

Роль короткоцепочечных жирных кислот в оценке состояния микробиоценоза кишечника и его коррекции у пациентов с НАЖБП различных стадий

Ардатская М.Д.¹, Гарушьян Г.В.², Мойсак Р.П.², Топчий Т.Б.¹

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, 121359, г. Москва, Россия

² ФГКУЗ «ГВКГ войск национальной гвардии», Московская область, Балашиха 143915, Россия

Role of short chain fatty acids in evaluation of gut microbiocenosis disorders and their correction in patients with NAFLD of different stages

M. D. Ardatskaya¹, G. V. Garushyan², R. P. Moysak², T. B. Topchiy¹

¹ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, 121359, Moscow, Russia

² Central Military Clinical Hospital of National Guard, Moscow region, Balashikha 143915, Russia

Для цитирования: Ардатская М. Д., Гарушьян Г. В., Мойсак Р. П., Топчий Т. Б. Роль короткоцепочечных жирных кислот в оценке состояния микробиоценоза кишечника и его коррекции у пациентов с НАЖБП различных стадий. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;161(1): 106–116. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-106-116

For citation: Ardatskaya M. D., Garushyan G. V., Moysak R. P., Topchiy T. B. Role of short chain fatty acids in evaluation of gut microbiocenosis disorders and their correction in patients with NAFLD of different stages. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;161(1): 106–116. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-106-116

✉ Corresponding author:

Ардатская Мария Дмитриевна
Mariya D. Ardatskaya
Scopus Author ID: 8713439300
ma@uni-med.ru

Ардатская Мария Дмитриевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры гастроэнтерологии, Scopus Author ID: 8713439300
Гарушьян Григорий Валерьевич, старший врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения
Мойсак Ростислав Петрович, начальник гастроэнтерологического отделения
Топчий Татьяна Борисовна, к.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии
Mariya D. Ardatskaya, MD, professor, Professor of Department of Gastroenterology, Scopus Author ID: 8713439300
Grigoriy V. Garushyan, Senior Gastroenterologist of Department of Gastroenterology
Rostislav P. Moysak, Head of Department of Gastroenterology
Tatyana B. Topchiy, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Gastroenterology

Резюме

Цель исследования: изучить содержание и качественный состав КЖК в кале и сыворотке крови у больных НАЖБП различных стадий в качестве показателей состояния микробиоценоза кишечника и системного липидного обмена; а также оценить эффективность терапии с использованием рифаксими́на (курсовая терапия) и пси́ллиума (продолжительная терапия) для коррекции выявленных нарушений.

Материалы и методы исследования. Обследовано 115 пациентов, средним возрастом 51,83±8,48 лет (из них 82 мужчин (71,3%), 33 женщин (28,7%)) с НАЖБП различных стадий (стеатоз — 40 чел., НАСГ минимальной активности — 30 чел., НАСГ умеренной активности — 30 чел., цирроз печени (ЦП) класс А по Child-Pugh — 15 чел.). Методом ГЖХ-анализа определялись абсолютное содержание и качественный состав КЖК в кале и сыворотке крови.

Согласно проводимому лечению пациенты разделены на 3 группы: пациенты 1 группы (30 чел.) на фоне модификации образа жизни получали 6-месячный прием пси́ллиума; пациенты 2 группы (35 чел.) в дополнение к модификации образа жизни получали препарат рифаксими́н в дозе 800 мг\сутки на протяжении 7 дней, а также пси́ллиум в течение всего периода наблюдения (6 месяцев); пациенты 3 группы (35 чел.) получали стандартную терапию НАЖБП без лечения, направленного на коррекцию микробиоценоза кишечника.

На фоне проводимого лечения у пациентов 1 и 2 групп уменьшились частота и выраженность клинических проявлений СИБР (в 1 группе частота жалоб на боли в области живота и метеоризм снизилась на 11%, во 2 группе — на 37%, в обеих группах отмечена нормализация стула), по результатам ВДТ СИБР не выявлен, уровень общего эндотоксина определялся в пределах нормальных значений.

В 3 группе отмечена отрицательная динамика: увеличение количества жалоб на боли в области живота на 16%, на метеоризм и неустойчивый стул — на 10%, частота регистрации СИБР возросла на 20%, повышенный уровень общего эндотоксина выявлен у 5,7% пациентов.

Результаты: Абсолютная концентрация КЖК в кале у пациентов НАЖБП (стеатоз) снижена, при НАСГ МА, НАСГ УА и ЦП повышена, в профиле С2-С4 кислот отмечено повышение долей пропионовой и масляной кислот при снижении доли уксусной, значения АИ отклоняются в область резко отрицательных значений, повышается суммарное относительное содержание изокилот, усугубляющиеся по мере утяжеления стадии процесса (при норме Σ (С2-С6)=10,51±2,50 мг/г, С2=0,634±0,004 Ед, С3=0,189±0,001 Ед, С4=0,176±0,004 Ед, АИ= -0,576(±0,012) Ед., Σ (изоСп)=0,068±0,004 Ед.), что свидетельствует о выраженном нарушении видового состава микрофлоры, уменьшении количества и активности облигатных микроорганизмов и увеличении факультативных и остаточных анаэробных бактерий. Данные изменения микробного пейзажа приводят к выраженному нарушению интестинальной фазы обмена липидов.

Абсолютная концентрация КЖК в сыворотке крови у пациентов НАЖБП (стеатоз) снижена, при НАСГ МА и НАСГ УА повышена, в профиле С2-С4 кислот отмечено снижение доли пропионовой и повышение доли масляной кислоты, наиболее выраженное при стеатозе и НАСГ МА. У больных ЦП абсолютная концентрация КЖК повышена, в профиле С2-С4 кислот резко снижена доля уксусной кислоты при повышении долей пропионовой и масляной кислот и суммарного относительного содержания изокилот. Во всех группах повышено содержание капроновой и изокапроновой кислот. При норме Σ (С2-С6)=0,195±0,011 мг/г, С2=0,902±0,006 Ед, С3=0,071±0,004 Ед, С4=0,027±0,002 Ед, Σ (изоСп)=0,040±0,007 Ед., ИСОС6+С6=0,025±0,004 Ед. Данный факт объясняется изменением функционального состояния гепатоцитов, и, следовательно, метаболической функции печени (в частности в отношении обмена липидов).

Клиническая эффективность лечебных схем с использованием препаратов, направленных на купирование выявленных нарушений состояния микрофлоры кишечника (курсовой прием рифаксими́на (при выявленном СИБР в тонкой кишке) на фоне пролонгированного приема псиллиума) у больных НАЖБП различных стадий, подтверждается нормализацией содержания и профиля КЖК в различных биосубстратах. В 3 группе отмечается негативная динамика оцениваемых параметров КЖК.

Таким образом, результаты изучения параметров КЖК в различных биосубстратах свидетельствуют о выраженном изменении кишечного микробиоценоза и его вкладе в развитие и усугубление системных метаболических процессов. Включение в комплексную терапию НАЖБП средств, направленных на коррекцию нарушенного микрорэкологического статуса, является не только эффективным, но и патогенетически необходимым.

Ключевые слова: микробиоценоз кишечника, НАЖБП, короткоцепочечные жирные кислоты, рифаксимин, псиллиум

Summary

Aim of investigation: to study the content and qualitative profile of short-chain fatty acids in feces and blood serum in patients with NAFLD of different stages as indicators of intestinal microbiocenosis status and systemic lipid metabolism, and to evaluate the effectiveness of course antibacterial (rifaximin) and prebiotic (psyllium) therapy in the period of 6 months for the correction of gut microbiocenosis disorders.

Material and methods: The survey included 115 patients (82 (71,3%) men, 33 (28,7%) women) with NAFLD of different stages (steatosis — 40 people, nonalcoholic steatohepatitis (NASH) of minimal activity — 30 people, NASH of moderate activity — 30 people, liver cirrhosis class A Child-Pugh — 15 people) at the average age of 51,83±8,48 years old. All the patients were examined by research of short-chain fatty acids (SCFA) using gas-liquid chromatographic analysis in various biological substrates (blood serum and feces).

According to the management scheme, the patients with NAFLD were divided into 3 groups. The first group of 30 people (on the background of lifestyle modification) received a 6-month intake of psyllium. The second group of 35 people in addition to lifestyle modification received a 7-day course of rifaximin (7 — days/800 mg/d) and psyllium during the period of observation (6 months). The third group of 35 people received standard therapy of NAFLD without pharmacotherapy aimed to correction of gut microbiocenosis disorders.

In the course of treatment the frequency and severity of clinical manifestations of intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBO) reduced in patients of groups 1 and 2 (in group 1 the complaints on abdominal pain and flatulence decreased by 11%, in group 2 — by 37%, the normalization of stool occurred in both groups), SIBO was not detected according to the results of the hydrogen breath test with lactulose, the level of total endotoxin was determined within normal values.

Negative dynamics was noted in group 3: the increase in the number of complaints of abdominal pain by 16%, flatulence and unstable stool — by 10%, the frequency of registration of SIBO increased by 20%, increased level of total endotoxin was detected in 5.7% of patients.

Results. The absolute concentration of SCFA in feces in patients with NAFLD (steatosis) is reduced, in patients with NASH of minimal activity, NASH of moderate activity and liver cirrhosis is increased, in the profile of C2-C4 acids there was the increase in the share of propionic and butyric acids and the decline in the share of acetic acid, the anaerobic index (AI) deflected in the region of strongly negative values, the total relative content of isoacids increased in all groups of patients, worsening with the severity of the pathological process (at normal $\Sigma(C2-C6)=10.51\pm 2.50$ mg/g, $C2=0.634\pm 0.004$, $C3=0.189\pm 0.001$, $C4=0.176\pm 0.004$, $AI=-0.576(\pm 0.012)$, $\Sigma(isoCn)=0.068\pm 0.004$). The obtained results indicate marked changes in the qualitative and quantitative composition of the microflora, the decrease in the number and activity of obligate microorganisms and the increase in facultative and residual anaerobic bacteria. These changes in the microbial landscape lead to the marked disorders in the intestinal phase of lipid metabolism.

The absolute concentration of SCFA in serum in patients with NAFLD (steatosis) is reduced, in patients with NASH of minimal activity, NASH of moderate activity is increased, in the profile of C2-C4 acids there is the decrease in the share of propionic acid and the increase in the share of butyric acid, most pronounced in steatosis and NASH of minimal activity. In patients with liver cirrhosis, the absolute concentration of SCFA in serum is increased, in the profile of C2-C4 acids, the share of acetic acid is sharply reduced with an increase in the share of propionic and butyric acids and the total relative content of isoacids. The content of caproic and isocaproic acids is increased in all groups (at normal $\Sigma(C2-C6)=0.195\pm 0.011$ mg/g, $C2=0.902\pm 0.006$, $C3=0.071\pm 0.004$, $C4=0.027\pm 0.002$, $\Sigma(isoCn)=0.040\pm 0.007$, $isoC6+C6=0.025\pm 0.004$). This fact can be explained by the changes in the functional state of hepatocytes, and, consequently, in the metabolic function of the liver (in particular with respect to lipid metabolism).

The clinical efficacy of therapeutic management with the use of drugs aimed at the relief of the intestinal microflora disorders (course of rifaximin (if SIBO is identified) on the background of prolonged ingestion of psyllium) in patients with NAFLD of different stages, is supported by the normalization of the content and profile of SCFA in various biological substrates. In patients of group 3 there was noted the negative dynamics of estimated parameters SCFA.

Thus, the results of the undertaken research of the parameters of SCFA in various biosubstrates indicate the marked changes in the intestinal microbiocenosis and their contribution to the development and enhancement of systemic metabolic processes. The inclusion of means aimed at correcting the microecological status disorders in the complex management of NAFLD is not only effective, but also pathogenetically necessary.

Keywords: intestinal microbiocenosis, NAFLD, short-chain fatty acids, rifaximin, psyllium

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время представляет собой важную проблему общественного здоровья. Несмотря на кратковременный благоприятный прогноз [1], НАЖБП является хроническим, прогрессирующим заболеванием, иногда трудно диагностируемым. Специалисты считают НАЖБП главным фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний, определяющим их исход [2, 3]. Распространенность НАЖБП неуклонно растет. Согласно недавним эпидемиологическим исследованиям, проведенным зарубежными специалистами, данной патологией страдает 17–46% взрослого населения в зависимости от диагностического метода, возраста, пола и этнической принадлежности [4]. Кроме того, представлены данные о том, что до 80% случаев криптогенных циррозов (ЦП) являются исходом НАЖБП. В Соединенных Штатах Америки НАЖБП стоит на третьем месте среди показаний для трансплантации печени [5]. В связи с этим ожидается, что к 2030 году НАЖБП станет наиболее частой причиной трансплантации печени в развитых странах [6]. В России частота НАЖБП по результатам популяционных исследований DIREG 1, DIREG_L_01903, DIREG 2, составляла 27% в 2007 г., а в 2014–37,1%, что выводит ее на первое место среди заболеваний печени [7, 8].

Все чаще ученые говорят о сочетанном действии множества факторов, детерминирующих возникновение НАЖБП, включая генетические, социальные, поведенческие аспекты и факторы окружающей среды. Важным моментом современ-

ного представления о патогенезе НАЖБП является признание роли нарушений микробиоценоза кишечника, а именно: изменения качественного и/или количественного состава микрофлоры толстого кишечника и синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке. Установлен механизм воздействия указанных нарушений кишечной микрофлоры на прогрессирование повреждений печени, с одной стороны, путем воздействия на гомеостаз глюкозы и обмен липидов, а с другой стороны, путем индукции и поддержания воспалительного процесса в печени, что предполагает влияние на темпы прогрессирования НАЖБП от стеатоза до стеатогепатита и ЦП [9, 10, 11].

Отечественными и зарубежными учеными выявлен фундаментальный факт обмена низкомолекулярными метаболитами между индигенной микрофлорой и макроорганизмом. Это послужило основой для создания принципиально новых методов оценки состояния микробиоценоза и участия метаболитов микрофлоры в функциях организма человека [12, 13, 14]. В нескольких исследованиях показаны возможности методов метаболомики в идентификации потенциальных биомаркеров НАЖБП и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), с помощью которых можно проводить скрининг-диагностику этого заболевания и даже определять степень фиброза печени [15, 16].

Одним из самых перспективных методов метаболомики в плане оценки состояния микробиоценоза различных биотопов человеческого орга-

низма считается определение короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), являющихся продуктами жизнедеятельности различных родов микроорганизмов, методом газожидкостного хроматографического (ГЖХ) анализа. Экспериментально доказано, что определение количественного и качественного состава КЖК методом ГЖХ-анализа позволяет быстро и точно оценить состояние индигенной микрофлоры кишечника, обладает большей чувствительностью и специфичностью исследования, воспроизводимостью результатов по сравнению с «рутинным» бактериологическим методом; обеспечивает высокую точность в оценке основных аэробных, и главное, анаэробных популяций микроорганизмов с указанием их родовой принадлежности, не требуя воспроизведения нативных условий обитания. Кроме того, допускается неограниченное время доставки в лабораторию, не оказывая влияния на результаты исследования. Он также может использоваться в качестве теста для оценки эффективности проводимого лечения и индивидуального подбора терапии [12, 17–21].

Материалы и методы

В ходе работы обследовано 115 пациентов, средним возрастом $51,83 \pm 8,48$ лет (из них 82 мужчин (71,3%), 33 женщины (28,7%) с НАЖБП различных стадий (стеатоз – 40 чел., НАСГ минимальной активности (НАСГ МА) – 30 чел., НАСГ умеренной активности (НАСГ УА) – 30 чел., цирроз печени (ЦП) класс А по Child-Pugh – 15 чел.).

Исходно 53 человека (46%) исследуемой выборки предъявляли хотя бы одну или комбинацию жалоб на неприятные ощущения в виде чувства тяжести, дискомфорта в животе, болевых ощущений различного характера, метеоризм, вздутие живота, flatulенцию и неустойчивый стул.

Всем 115 пациентам проведен водородный дыхательный тест с лактулозой на выявление СИБР (анализатор «Gastrolyzer», Bedford, Великобритания). Частота встречаемости СИБР у пациентов НАЖБП различных стадий в целом составила 46%. При этом в группе стеатоза СИБР выявлен у 10 пациентов (25%), в группе НАСГ МА – у 14 (46,7%), в группе НАСГ УА – у 20 (66,7%), в группе ЦП – у 9 (60%).

При оценке выраженности эндотоксемии у всех больных методом активированных частиц («МАЧ-Endotox spp.», НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН и НПФ «Рохат») в группе стеатоза зафиксированы показатели, не превышающие нормы, в группе НАСГ МА у 2 пациентов (6,7%) выявлена II степень активирования частиц, в группе НАСГ УА II степень активирования частиц имели 9 чел. (30%) и III степень – 1 чел. (3,33%), в группе ЦП у 2 (13,3%) человек констатируется II степень, у 5 (33,3%) человек – III степень, у 2 (13,3%) человек – IV активирования частиц.

Для проведения лечебных мероприятий пациенты (100 чел.) со стеатозом и НАСГ разделены на три группы. В качестве базовой терапии всем больным с НАЖБП даны рекомендации по модификации образа жизни (диетические рекомендации по ограничению общей калорийности рациона на 25% от

С учетом современных данных о роли микробиоты в развитии НАЖБП активно разрабатываются и терапевтические подходы, включающие препараты, обладающие плейотропным действием в отношении модулирования кишечной микрофлоры и коррекции метаболических, моторных и дисбиотических нарушений [21, 22, 23].

Однако, на сегодняшний день систематического изучения состояния микробиоценоза кишечника при НАЖБП с использованием методов метаболомики, а также оценки эффективности методов лечебной коррекции выявленных нарушений микробной экосистемы не проводилось.

Все вышеизложенное послужило основанием для формулирования **цели исследования**: изучить содержание и качественный состав КЖК в кале и сыворотке крови у больных НАЖБП различных стадий в качестве показателей состояния микробиоценоза кишечника и системного липидного обмена; а также оценить эффективность терапии с использованием рифаксими́на (курсовая терапия) и пси́ллиума (продолжительная терапия) для коррекции выявленных нарушений.

исходной и рекомендации по увеличению физической нагрузки), в соответствии с современными рекомендациями [4, 24].

Пациентам 1 группы – 30 человек без СИБР (стеатоз) – в дополнение к модификации образа жизни назначен 6-месячный прием пси́ллиума в средней дозе $14,3 \pm 3,8$ г/сутки: по 1 пакету 5–6 раз в день за 15 минут до приема пищи, в целях обеспечения нормальной работы МК.

Пациентам 2 группы (35 чел.) с установленным СИБР различной степени тяжести (из них: НАСГ МА – 14 чел., НАСГ УА – 21 чел.) в дополнение к модификации образа жизни применен препарат рифаксими́н в дозе 800 мг/сутки на протяжении 7 дней для проведения деконтаминации тонкой кишки, а также прием пси́ллиума в течение всего периода наблюдения (6 месяцев).

3 группу (35 чел.) составили: 10 человек со стеатозом и выявленным СИБР, 16 – с НАСГ МА без СИБР, 9 – с НАСГ УА без СИБР. В данной группе не проводились лечебные мероприятия, направленные на коррекцию микробиоценоза кишечника для оценки прогноза течения заболевания.

Комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования применялся исходно (до начала лечения) и на 6-й месяц терапии.

Определение абсолютного содержания и профиля низкомолекулярных метаболитов сахаролитической толстокишечной микрофлоры, а именно КЖК (C2–C6) в кале и сыворотке периферической крови, проводилось методом ГЖХ на хроматографе с детектором ионизации в пламени проведено исходно и на фоне проводимой терапии.

На фоне проведенного лечения получена положительная динамика в виде уменьшения интенсивности основных симптомов клинических проявлений СИБР. В 1 группе частота жалоб на боли в области живота, вздутие и метеоризм снизилась на 11%, жалобы на обстипацию и диарею

купированы полностью. Во 2 группе у всех пациентов отмечена нормализация стула, у 37% полностью купирован метеоризм и значительно уменьшился болезненный дискомфорт по ходу толстой кишки. В 3 группе зафиксирована отрицательная динамика: увеличилось количество жалоб на боли в области живота на 16%, на 10% участились жалобы на метеоризм и неустойчивый стул.

По результатам контрольного ВДТ в 1 и 2 лечебных группах СИБР не выявлен, в 3 группе частота регистрации СИБР возросла на 20%. Уровень общего ЭТ в 1 и 2 группах определялся в пределах нормальных значений. В 3 группе у 2 пациентов впервые выявлена II степень активирования

частиц, что говорит о повышении уровня общего ЭТ в системном кровотоке.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием интегрированной системы статистической обработки и графической визуализации данных SPSS и стандартного статистического пакета Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, USA) для вероятности 95%.

Для сравнения средних показателей КЖК между изучаемыми группами и подтверждения их достоверности использовали линейный регрессионный анализ с вычислением доверительных интервалов угла наклона (а) и свободного члена (b) в уравнениях регрессии.

Результаты

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК (C2-C6), относительного содержания C2-C4 кислот, вносящих основной вклад в пул кислот, значений анаэробных индексов, уровня изокислот и изоC6+C6 в кале у пациентов НАЖБП в зависимости от стадии и у практически здоровых лиц¹ представлены в таблице 1.

Абсолютная концентрация КЖК в кале у пациентов НАЖБП в стадии стеатоза снижена по сравнению с группой практически здоровых лиц (7,63 мг/г при норме 10,51 мг/г). При НАСГ МА, НАСГ УА и ЦП отмечается тенденция к повышению данного показателя (11,54 мг/г, 12,96 мг/г и 13,54 мг/г соответственно).

Нами было изучено относительное содержание (доля) КЖК с длиной цепи C2-C4 ($rCn = \Sigma(C2+C3+C4)/Cn$) в кале у данных категорий больных (таблица 1).

Из таблицы видно, что у больных НАЖБП и ЦП наблюдается повышение доли пропионовой и масляной кислот

(C3 стеатоз = 0,205 ед., C4 стеатоз = 0,218 ед.,

$C3_{НАСГ МА} = 0,215$ ед., $C4_{НАСГ МА} = 0,227$ ед.,

$C3_{НАСГ УА} = 0,221$ ед., $C4_{НАСГ УА} = 0,248$ ед.,

$C3_{ЦП} = 0,248$ ед., $C4_{ЦП} = 0,231$ ед.)

при снижении относительного содержания уксусной кислоты

(C2 стеатоз = 0,577 ед., $C2_{НАСГ МА} = 0,561$ ед.,

$C2_{НАСГ УА} = 0,531$ ед., $C2_{ЦП} = 0,521$ ед.).

При этом, изменения данных параметров КЖК усугубляются при нарастании стадии процесса и исхода в ЦП.

Для количественной оценки изменения окислительно-восстановительного баланса в полости кишечника был рассчитан анаэробный индекс (АИ). АИ – это отношение суммы концентраций (С) восстановленных кислот к менее восстановленным: (С пропионовая+С масляная)/С уксусная [25].

У больных НАЖБП и ЦП значения АИ отклоняются в сторону резко отрицательных значений по сравнению с нормой, усугубляющиеся также при нарастании стадии процесса и исхода в ЦП

(АИ стеатоз = -0,733 ед., $АИ_{НАСГ МА} = -0,788$ ед., $АИ_{НАСГ УА} = -0,884$ ед., $АИ_{ЦП} = 0,919$ ед.).

Наиболее выраженное отклонение АИ отмечается у пациентов ЦП.

Суммарное относительное содержание изокислот и суммарное относительное содержание изокaproновой и капроновой кислот (iC6+C6) в кале у пациентов НАЖБП (стеатоз, НАСГ МА) не изменено по сравнению с нормой

(ΣiCn стеатоз = 0,061 ед., $\Sigma iCn_{НАСГ МА} = 0,058$ ед.,

$\Sigma(iC6+C6)$ стеатоз = 0,015 ед.,

$\Sigma(iC6+C6)_{НАСГ МА} = 0,019$ ед.).

При НАСГ УА и ЦП отмечается повышение данных параметров

($\Sigma iCn_{НАСГ УА} = 0,084$ ед., $\Sigma iCn_{ЦП} = 0,104$ ед., при $p < 0,05$ по сравнению с нормой,

$\Sigma(iC6+C6)_{НАСГ УА} = 0,021$ ед., $\Sigma(iC6+C6)_{ЦП} = 0,021$ ед.).

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК (C2-C6), относительного содержания C2-C4 кислот, вносящих основной вклад в пул кислот, уровня изокислот и изоC6+C6 в сыворотке крови у пациентов НАЖБП в зависимости от стадии, ЦП и у практически здоровых лиц представлены в таблице 2.

Абсолютная концентрация КЖК в сыворотке крови у пациентов НАЖБП (стеатоз) снижена по сравнению с группой практически здоровых лиц (0,162 мг/г при норме 0,195 мг/г). При НАСГ отмечается тенденция к повышению данного показателя (НАСГ МА 0,211 мг/г, НАСГ УА 0,221 мг/г, ЦП 0,459 мг/г). При ЦП выявлено достоверное повышение абсолютной концентрации КЖК в сыворотке крови в 2,4 раза по сравнению с нормальными значениями и в 2 раза по сравнению с показателями НАЖБП.

У больных НАЖБП различных стадий в сыворотке крови исходно отмечается снижение относительного количества пропионовой и повышение доли масляной кислоты

(C3 стеатоз = 0,059 ед., C4 стеатоз = 0,038 ед.,

$C3_{НАСГ МА} = 0,050$ ед., $C4_{НАСГ МА} = 0,034$ ед.,

$C3_{НАСГ УА} = 0,063$ ед., $C4_{НАСГ УА} = 0,021$ ед.).

¹ В качестве нормативов абсолютного и качественного содержания КЖК использованы данные Регистрационного удостоверения № ФС-2006/030-у от 17.03.2006 г. (авт. М.Д. Ардатская, О.Н. Минушкин, Н.С. Иконников).

Группы больных	Сумма (C2-C6) мг/г	уксусная к-та (C2) ед	пропионовая к-та (C3) ед	масляная к-та (C4) ед	Анаэробный индекс (АИ) ед	Σ (изоСп)	ИзоС6+С6 ед
Норма	10,51±2,50	0,634±0,004	0,189±0,001	0,176±0,004	-0,576 (±0,012)	0,068±0,004	0,013±0,005
Стеатоз	7,63±1,94	0,577±0,010*	0,205±0,011*	0,218±0,011*	-0,733 (±0,022) *	0,061±0,010	0,015±0,005
НАСГ МА	11,54±2,78	0,561±0,012 *	0,215±0,013 *	0,227±0,012 *	-0,788(±0,027) *	0,058±0,010	0,019±0,005
НАСГ УА	12,96±0,92	0,531±0,010*	0,221±0,011*	0,248±0,011*	-0,884 (±0,030) *	0,084±0,007*	0,021±0,007
ЦП	13,54±1,47	0,521±0,009* **	0,248±0,011* **	0,231±0,011*	-0,919 (±0,019) ***	0,104±0,010*	0,021±0,005

Примечание: * p<0,05 – по сравнению с нормой, ** p<0,05 – при сравнении показателей между группами.
Note. p<0,05 – compared to the norm, p<0,05 – compared between the groups

Группы больных	Сумма (C2-C6) мг/г	уксусная к-та (C2) ед	пропионовая к-та (C3) ед	масляная к-та (C4) ед	Σ (изоСп)	ИзоС6+С6 Ед
Норма	0,195±0,011	0,902±0,006	0,071±0,004	0,027±0,002	0,040±0,007	0,025±0,004
Стеатоз	0,162±0,013**, **	0,903±0,007**	0,059±0,004* **	0,038±0,003* **	0,037±0,010	0,039±0,006* **
НАСГ МА	0,211±0,031**	0,916±0,009**	0,050±0,004* **	0,034±0,004**	0,035±0,009	0,041±0,005* **
НАСГ УА	0,221±0,041**	0,915±0,008**	0,063±0,006**	0,021±0,004**	0,041±0,011	0,043±0,007* **
ЦП	0,459±0,051*,**	0,858±0,005* **	0,083±0,004* **	0,059±0,002* **	0,112±0,018* **	0,051±0,006* **

Примечание: * p<0,05 – по сравнению с нормой, ** p<0,05 – при сравнении показателей между группами.
Note. p<0,05 – compared to the norm, p<0,05 – compared between the groups

При этом наиболее выраженное снижение доли пропионовой кислоты выявлено у больных НАСГ минимальной активности, наиболее значимое повышение относительного содержания масляной кислоты – у пациентов НАЖБП в стадии стеатоза.

При проведении корреляционного анализа относительного содержания пропионовой кислоты и уровня сывороточного холестерина, и масляной кислоты и уровня триглицеридов в сыворотке крови больных НАЖБП установлено, что коэффициент корреляции доли пропионовой и уровня холестерина составляет $r=0,92$, коэффициент корреляции доли масляной кислоты и уровня триглицеридов $r=0,94$.

У больных ЦП отмечено резкое снижение относительного содержания уксусной кислоты и повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислот.

Достоверность полученных данных подтверждена результатами линейного регрессионного анализа уровней пропионовой, масляной кислот в зависимости от стадии НАЖБП и ЦП.

Также у больных ЦП отмечено резкое повышение суммарного относительного содержания изокислот. При этом, значимого отклонения значений этого параметра у пациентов НАЖБП (стеатоз, НАСГ МА, НАСГ УА) не выявлено.

Суммарное относительное содержание изокапроновой и капроновой кислот (iC6+C6) у пациентов НАЖБП различных стадий и при ЦП повышено по сравнению с нормой.

При проведении корреляционного анализа суммарного относительного содержания изокапроновой и капроновой кислот (iC6+C6) и уровня триглицеридов в сыворотке крови у пациентов НАЖБП различных стадий установлено, что коэффициент корреляции составляет $r=0,87$.

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК (C2-C6), относительного содержания C2-C4 кислот, вносящих основной вклад в пул кислот, значений анаэробных индексов, уровня изокислот и изоC5/C5 в кале у больных НАЖБП на фоне лечения или в динамике представлены в таблице 3.

У пациентов 1 группы после лечения отмечена динамика к повышению абсолютной концентрации КЖК (с $7,63\pm1,94$ мг/г (исходно) до $8,34\pm1,63$ мг/г). Обратная тенденция отмечена у больных 2 группы: отмечено снижение абсолютной концентрации (с $11,6\pm2,89$ мг/г (исходно) до $9,98\pm1,32$ мг/г). При динамическом наблюдении за больными 3 группы, в комплекс лечения которых не были включены препараты, воздействующие на микробиоценоз кишечника, выявлено повышение данного параметра до $12,67\pm1,54$ мг/г.

На фоне проводимой терапии у больных 1 и 2 групп зарегистрировано достоверное изменение относительного содержания C2-C4 кислот в сторону формирования нормопрофиля (отмечается достоверное снижение относительного содержания пропионовой и масляной кислот, увеличение доли уксусной кислоты).

Значения анаэробного индекса (АИ) сместились в область нормальных показателей (у пациентов

Таблица 1.

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК (C2-C6), относительного содержания C2-C4 кислот; значений анаэробных индексов; Σ (изоСп (= изоC4 + изоC5 + изоC6), изоC6 + C6 в кале у больных НАЖБП в зависимости от стадии (стеатоз, НАСГ минимальной и умеренной активности), ЦП и у практически здоровых лиц.

Table 1.

Results of research of absolute concentration of SCFA (C2-C6), profile of C2-C4 acids, anaerobic indexes, total relative content of isoacids Σ isoCn (=isoC4+isoC5+isoC6), isoC6+C6 in feces in patients with NAFLD according to the stage of disease (steatosis, NASH of minimal activity, NASH of moderate activity), liver cirrhosis and in practically healthy people.

Таблица 2.

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК (C2-C6), относительного содержания C2-C4 кислот; Σ (изоСп = изоC4+изоC5 + изоC6), изоC6 + C6 в сыворотке крови у пациентов НАЖБП в зависимости от стадии (стеатоз, НАСГ минимальной и умеренной активности), ЦП и у практически здоровых лиц

Table 2.

Results of research of absolute concentration of SCFA (C2-C6), profile of C2-C4 acids, total relative content of isoacids Σ isoCn (=isoC4+isoC5+isoC6), isoC6+C6 in serum in patients with NAFLD according to the stage of disease (steatosis, NASH of minimal activity, NASH of moderate activity), liver cirrhosis and in practically healthy people.

Таблица 3.

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК (C2-C6), относительного содержания C2-C4 кислот; значений анаэробных индексов;
Σ изоCn (= изоC4+изоC5+изоC6), изоC5/C5 в кале у больных НАЖБП на фоне лечения или в динамике.

Table 3.

Results of research of absolute concentration of SCFA (C2-C6), profile of C2-C4 acids, anaerobic indexes, total relative content of isoacids Σ isoCn (=isoC4+isoC5+isoC6), isoC5/C5 in feces in patients with NAFLD on the background of the treatment and in dynamics.

Группы больных	Сумма (C2-C6) мг/г	уксусная к-та (C2) ед	пропионовая к-та (C3) ед	масляная к-та (C4) ед	Анаэробный индекс (АИ) ед	Σ (изоCn)	изоC5/C5
Норма	10,51±2,50	0,634±0,004	0,189±0,001	0,176±0,004	-0,576 (±0,012)	0,068±0,004	до 2,1
1 группа (исходно)	7,63±1,94	0,577±0,010*	0,205±0,011*	0,218±0,011*	-0,733 (±0,022) *	0,061±0,010	2,9±0,6
1 группа (через 6 мес.)	8,34±1,63	0,616±0,011*	0,194±0,012	0,190±0,009*	-0,623 (±0,019) *	0,064±0,010	1,9±0,5
2 группа (исходно)	11,6±2,89	0,530±0,012 *	0,223±0,013 *	0,247±0,012 *	-0,887(±0,029) *	0,084±0,010*	4,51±1,5*
2 группа (через 6 мес.)	9,98±1,32	0,601±0,010* **	0,201±0,011*, **	0,198±0,010*, **	-0,663 (±0,030) ***	0,053±0,011**	2,4±0,7**
3 группа	12,67±1,54	0,473±0,009 ***	0,243±0,016 ***	0,284±0,021* ***	-1,114 (±0,039) ***	0,099±0,010**	5,21±1,13* **

Примечание: * p<0,05 – по сравнению с нормой, ** p<0,05 – при сравнении показателей на фоне лечения или в динамике (без лечения).
Note. p<0,05 – compared to the norm, p<0,05 – compared between the indicators on the background of the treatment and in dynamics (without treatment)

Таблица 4.

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК (C2-C6), относительного содержания C2-C4 кислот; Σ (изоCn = изоC4+изоC5+изоC6), изоC6+C6 в сыворотке крови у пациентов НАЖБП на фоне лечения или в динамике

Table 4.

Results of research of absolute concentration of SCFA (C2-C6), profile of C2-C4 acids, total relative content of isoacids Σ isoCn (=isoC4+isoC5+isoC6), isoC6+C6 in serum in patients with NAFLD on the background of the treatment and in dynamics.

Группы больных	Сумма (C2-C6) мг/г	уксусная к-та (C2) ед	пропионовая к-та (C3) ед	масляная к-та (C4) ед	Σ (изоCn)	ИзоC6+C6 Ед
Норма	0,195±0,011	0,902±0,006	0,071±0,004	0,027±0,002	0,040±0,007	0,025±0,004
1 группа (исходно)	0,162±0,013 *	0,903±0,007	0,059±0,004 *	0,038±0,003 *	0,037±0,010	0,039±0,006 *
1 группа (через 6 мес.)	0,178±0,031*	0,902±0,010	0,066±0,005*	0,032±0,005*	0,034±0,008	0,031±0,006
2 группа (исходно)	0,221±0,041**	0,915±0,008**	0,063±0,006 **	0,021±0,004**	0,041±0,011	0,043±0,007 *
2 группа (через 6 мес.)	0,209±0,016*	0,898±0,011*	0,078±0,006	0,024±0,005	0,034±0,008	0,031±0,006
3 группа	0,261±0,049*,**	0,908±0,009	0,058±0,004* **	0,034±0,004* **	0,056±0,018	0,057±0,007 * **

Примечание: * p<0,05 – по сравнению с нормой, ** p<0,05- при сравнении показателей на фоне лечения или в динамике (без лечения)
Note. p<0,05 – compared to the norm, p<0,05 – compared between the indicators on the background of the treatment and in dynamics (without treatment)

1 группы разность показателей АИ до и после лечения составила 0,110 ед., разность показателей АИ после лечения – норма составила –0,047 ед.; у пациентов 2 группы – разность показателей АИ до и после лечения составила 0,224 ед., разность показателей АИ после лечения – норма составила –0,087 ед.)

Обратная динамика показателей относительного содержания C2–C4 кислот и значений АИ отмечена у пациентов 3 группы без проведения корректирующего микробиоценоз лечения: выявлено усугубление параметров качественного содержания кислот, отмечено отклонение значений АИ в область более отрицательных значений (разность показателей АИ до и после лечения составила –0,227 ед., разность показателей АИ после лечения – норма составила –0,538 ед.)

У больных 2 группы отмечено снижение относительного суммарного содержания изокилот и отношения содержания изовалериановой кислоты к валериановой кислоте. В 3 группе выявлена отрицательная динамика, заключающаяся в повышении значений данных параметров.

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК (C2-C6), относительного содержания C2–C4 кислот, вносящих основной вклад в пул кислот, значений анаэробных индексов, уровня изокилот и изоC6+C6 в сыворотке крови у пациентов у больных НАЖБП на фоне лечения или в динамике представлены в таблице 4.

У пациентов 1 группы после лечения отмечена динамика к повышению абсолютной концентрации КЖК (с 0,162±0,013 мг/г (исходно) до 0,178±0,031 мг/г) в сыворотке крови. Обратная тенденция отмечена у больных 2 группы: отмечено снижение абсолютной концентрации (с 0,221±0,041 мг/г (исходно) до 0,209±0,016 мг/г). При динамическом наблюдении за больными 3 группы, в комплекс лечения которых не были включены препараты, воздействующие на микробиоценоз, выявлено повышение данного параметра до 0,261±0,049 мг/г.

На фоне проводимой терапии у больных 1 и 2 групп в сыворотке крови зарегистрировано достоверное изменение относительного содержания C2–C4 кислот в сторону формирования нормопрофиля (отмечается достоверное повышение относительного содержания пропионовой и тенденция к снижению уровня масляной кислот при стеатозе; повышение относительного содержания пропионовой кислоты и тенденция к повышению уровня масляной кислоты – при стеатогепатите).

Обратная динамика показателей относительно содержания C2–C4 кислот отмечена у пациентов 3 группы: выявлено усугубление параметров качественного содержания кислот.

У больных 1 и 2 групп отмечена тенденция к снижению относительного суммарного содержания изокилот и суммарного содержания изокапроновой и капроновой кислот. В 3 группе выявлена отрицательная динамика, заключающаяся в повышении значений данных параметров.

Обсуждение

Результаты изучения абсолютной концентрации КЖК в кале у больных НАЖБП демонстрируют ее снижение при стеатозе и нарастание концентрации при НАСГ МА, НАСГ УА и ЦП, что может быть связано с изменением метаболической активности индигенной микрофлоры, а также с нарушением ее утилизации колоноцитами или абсорбцией.

Выявленное достоверное увеличение долей пропионовой и масляной кислот в кале у больных НАЖБП: с тенденцией к усугублению изучаемых показателей при утяжелении стадии процесса, с одной стороны, указывают на выраженное нарушение видового состава микрофлоры и свидетельствуют об уменьшении количества и активности облигатных микроорганизмов (бифидобактерий, продуцирующих уксусную кислоту) и увеличении факультативных и остаточных анаэробных бактерий (в частности родов *Bacteroides*, *Clostridium* и *Eubacterium spp.*, продуцирующих пропионовую и масляную кислоты) [12, 30], что подтверждается анализом значений АИ, смещенных в область резко отрицательных значений, способствующих активизации факультативных анаэробов и других представителей α - и анаэробной условно-патогенной флоры (о чем свидетельствует также повышенное содержание изокапроновой кислоты). Данный факт согласуется с более частым выявлением СИБР в тонкой кишке, фиксируемыми результатами ВДТ и нарастанием эндотоксина в сыворотке крови.

С другой стороны, данные изменения можно обсудить с позиции участия микроорганизмов в липидном обмене. Известно, что микроорганизмы желудочно-кишечного тракта вмешиваются в липидный (в частности холестеринный) метаболизм, непосредственно воздействуя на ферментные системы клеток хозяина. Так, бифидобактерии, ингибируя активность ГМГ-КоА-редуктазы, уменьшают выход ХС из гепатоцитов (по нашим данным, их активность снижена). При этом различные компоненты микробной клетки анаэробных бактерий (их количество и/или активность, по нашим данным, возрастают) способны индуцировать повышенный синтез ХС в различных клетках организма человека. Таким образом, у больных НАЖБП происходит изменение микробного пейзажа, приводящего к выраженному нарушению интестинальной фазы обмена липидов.

Анализируя параметры КЖК в сыворотке крови, мы выявили следующие изменения: у больных НАЖБП на стадии стеатоза отмечается снижение абсолютной концентрации кислот, снижение доли пропионовой кислоты, повышение доли масляной кислоты и суммарного относительного содержания изокапроновой и капроновой кислот.

Как известно, КЖК с четным числом углеродных атомов являются предшественниками свободных жирных кислот, активирующих синтез триацилглицеридов, холестерина и др. липидов, а КЖК с нечетным числом атомов углерода вовлекаются в β – окисление жирных кислот.

Таким образом, снижение абсолютной концентрации КЖК у больных НАЖБП (стеатоз) может

обусловлено усиленной утилизацией КЖК для синтеза липидов [31].

Изменение профиля кислот в сыворотке крови при стеатозе может быть объяснено с позиций их утилизации гепатоцитами. Как известно, пропионовая кислота является одним из промежуточных субстратов окисления жирных кислот и служит субстратом для образования в печени пропионил-КоА и/или метилмалонил-КоА, обладающих регуляторными функциями в углеводном и липидном обмене [31]. Таким образом, снижение ее содержания может быть связано с усиленной утилизацией пропионата для синтеза холестерина гепатоцитами.

При этом повышение уровня масляной кислоты, вероятно, связано не столько со снижением ее утилизации для синтеза фосфолипидов, сколько с нарушением процессов окисления ХС, которые происходят в эндоплазматическом ретикулуме и во внутренней мембране митохондрий [31].

Отмеченное повышение концентрации изокапроновой и капроновой кислот в крови больных НАЖБП (стеатоз) обусловлено повышением уровня триглицеридов. Как было указано выше, КЖК с четным числом углеродных атомов ($C_nH_{2n}O_2$, где n – четное число) участвуют в биосинтезе длинноцепочечных жирных кислот, а также нейтральных жиров (моно-, ди- и триглицеридов), дифосфатидилглицерина и др.

Анализируя параметры КЖК в сыворотке крови у больных НАЖБП в стадии НАСГ минимальной и умеренной активности и при ЦП, мы отметили повышение абсолютной концентрации кислот.

Учитывая данные литературы, что все КЖК имеют кишечное происхождение и поступают в печень по системе воротной вены, затем определяясь в общем кровотоке в норме в следовых количествах [32, 33–36], увеличение суммарных концентраций КЖК в сыворотке периферической крови у больных НАСГ и ЦП может быть объяснено снижением функционального состояния гепатоцитов.

Характер изменений в профилях КЖК C2-C4 кислот и концентраций изокапроновой и капроновой кислот в сыворотке крови больных НАСГ МА и НАСГ УА фактически не отличается от таковых при стеатозе, и поэтому обсуждение метаболических нарушений, выявленных при стеатозе, можно экстраполировать и на данные группы (что подтверждается наличием высокой корреляционной связи уровня изучаемых кислот (пропионовой и масляной) с содержанием холестерина и триглицеридов) и согласуется с результатами биохимического симптомокомплекса больных НАЖБП различных стадий.

Анализ профилей КЖК C2-C4 кислот при ЦП свидетельствует о противоположно направленном характере изменений уксусной, пропионовой и масляной кислот (по сравнению с НАЖБП (стеатоз, НАСГ)).

Установлено, что при ЦП отмечается снижение доли уксусной кислоты при увеличении долей пропионовой и масляной кислот. Данный факт свидетельствует о выраженном снижении

функционального состояния гепатоцитов (уксусная кислота является предшественником ацетил-CoA, регулирующим энергетические клеточные процессы), и, следовательно, снижении метаболической функции печени, которая не катаболизирует токсичные кислоты (в основном с длинной цепи атомов углерода более 4 и изоокислоты), а также не использует основные (C2-C4 кислоты) на метаболические нужды.

К этому же выводу приводит анализ изменений суммарного содержания изомеров КЖК в сыворотке крови. Установленный факт повышения концентраций изоокислот (в совокупности с резким повышением суммарной концентрации КЖК) при ЦП может быть связан только со снижением функционального состояния гепатоцитов (в первую очередь их детоксикационной функции), а объясняется в основном наличием портальной гипертензии и шунтового сброса метаболитов, в частности КЖК, в центральный кровоток, минуя печень.

Динамика параметров КЖК в кале на фоне проведенного лечения у 1 группы пациентов НАЖБП, принимавших в комплексной терапии препараты пищевых волокон (псиллиум), свидетельствует о восстановлении активности микрофлоры и ее качественного состава.

ПВ (в частности псиллиум) относятся к группе пребиотиков, т.е. к веществам немикробного происхождения, способные способны оказывать регулирующее влияние на кишечную микрофлору, через селективную стимуляцию роста или усиление метаболической активности представителей нормальной микрофлоры.

В сыворотке крови этой группы пациентов также отмечается повышение абсолютного содержания КЖК, достигающее практически нормальных значений к 6-му месяцу терапии. В профиле КЖК также происходят положительные изменения, стремясь к нормопрофилю на 6-й месяц исследования. Динамика параметров КЖК соотносится с результатами биохимического исследования крови, оценивающего липидный профиль и функциональное состояние клеток печени.

Таким образом, псиллиум, воздействуя, в основном, на кишечную фазу обмена липидного обмена (восстанавливая баланс микроорганизмов, участвующих в трансформации и синтезе холестерина), обладает также сорбционными свойствами в отношении липидов и желчных кислот. Снижение уровня общих желчных кислот в сыворотке крови приводит к активации их синтеза печенью из холестерина, что способствует увеличению скорости удаления ЛПНП из плазмы [31]. Псиллиум

также нормализует моторику кишечника, вследствие чего снижается обратное всасывание ХС.

Полученные нами данные соотносятся с ранее проведенными исследованиями эффективности гипополипидемического действия оболочки семян *Plantago ovata*, что было доказано в целом ряде (более 50) рандомизированных международных клинических исследований, и данными метаанализа 8 контролируемых исследований, выполненном James W. Anderson [37].

У 2 группы пациентов НАЖБП, принимавших в комплексной терапии препараты рифаксимин (курсовой прием) и псиллиум (продолжительный) для коррекции СИБР, наблюдается снижение абсолютной концентрации КЖК в кале и восстановление нормального относительного содержания уксусной, пропионовой и масляной кислот, также свидетельствующие о восстановлении метаболической активности микрофлоры и ее качественного состава, заключающего в формировании нормального баланса а- и анаэробных микроорганизмов. При этом, также отмечено снижение суммарного относительного содержания изоокислот и отношения содержания изовалериановой кислоты к валериановой, свидетельствующих об элиминации остаточных (условно-патогенных) микроорганизмов, обладающих повышенной протеолитической и отчасти, гемолитической активностью [12, 30].

Данный факт объясняется использованием рифаксимины, обладающего антибактериальной активностью в отношении широкого спектра условно-патогенных микроорганизмов, представителей Г- и Г+ аэробной и анаэробной флоры. Стабилизированное рифаксимином состояние микробиоценоза поддерживается продолжительным приемом псиллиума, обладающего пребиотической активностью.

Динамическое наблюдение за больными 3 группы, не получавшими средств для коррекции микробиоценоза, демонстрирует усугубление не только дисбиотических нарушений (что подтверждается негативной динамикой параметров КЖК), но и клинических проявлений и лабораторных показателей.

Таким образом, результаты изучения параметров КЖК в различных биосубстратах свидетельствуют о выраженном изменении кишечного микробиоценоза и его вкладе в развитие и усугубление системных метаболических процессов. Включение в комплексную терапию НАЖБП средств, направленных на коррекцию нарушенного микробиоценоза, является не только эффективным, но и патогенетически необходимым.

Выводы

1. Абсолютная концентрация КЖК в кале у пациентов НАЖБП (стеатоз) снижена, при НАСГ МА, НАСГ УА и ЦП повышена, в профиле C2-C4 кислот отмечено повышение долей пропионовой и масляной кислот при снижении доли уксусной, значения АИ отклоняются в область резко отрицательных значений, повышается суммарное относительное содержание изоокислот,

усугубляющиеся по мере утяжеления стадии процесса (при норме $\Sigma (C2-C6)=10,51\pm 2,50$ мг/г, $C2=0,634\pm 0,004$ Ед, $C3=0,189\pm 0,001$ Ед, $C4=0,176\pm 0,004$ Ед, $АИ=-0,576(\pm 0,012)$ Ед., $\Sigma(изоCn)=0,068\pm 0,004$ Ед.).

2. Абсолютная концентрация КЖК в сыворотке крови у пациентов НАЖБП (стеатоз) снижена, при НАСГ МА и НАСГ УА повышена, в профиле

C2-C4 кислот отмечено снижение доли пропионовой и повышение доли масляной кислоты, наиболее выраженное при стеатозе и НАСГ МА. У больных ЦП абсолютная концентрация КЖК повышена, в профиле C2-C4 кислот резко снижена доля уксусной кислоты при повышении долей пропионовой и масляной кислот и суммарного относительного содержания изокилот. Во всех группах повышено содержание капроновой и изокапроновой кислот. При норме Σ (C2-C6)=0,195±0,011 мг/г, C2=0,902±0,006 Ед, C3=0,071±0,004 Ед, C4=0,027±0,002 Ед, Σ (изоCn)=0,040±0,007 Ед, ИсоC6+C6=0,025±0,004 Ед.

3. Клиническая эффективность лечебных схем с использованием препаратов, направленных на купирование выявленных нарушений состояния микрофлоры кишечника (курсовой прием рифаксимины (при выявленном СИБР в тонкой кишке) на фоне пролонгированного приема псиллиума) у больных НАЖБП различных стадий, подтверждается нормализацией содержания и профиля КЖК в различных биосубстратах.

4. Включение в комплексную терапию НАЖБП средств, направленных на коррекцию нарушенного микробиологического статуса, является не только эффективным, но и патогенетически необходимым.

Литература | References

1. Drapkina O. M. Patogenez, lechenie i epidemiologiya NAZhBP – chto novogo? Epidemiologiya NAZhBP v Rossii [Pathogenesis, treatment and epidemiology of NAFLD – what's new? Epidemiology of NAFLD in Russia] / O. M. Drapkina, V. I. Smirin, V. T. Ivashkin // Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2011; 28: 1717–1721 [in Russian].
2. Lazebnik L. B., Zvenigorodskaya L. A., Nilova T. V., Cherkasheva E. A. Contribution of intestinal microflora metabolites in diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2012; 11: 124–132.
3. Zvenigorodskaya L. A. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Evolution of Concepts // Effektivnaya farmakoterapiya. 2015; 2: 16–22.
4. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // Journal of Hepatology. 2016; 64(6): 1388–1402.
5. Khullar V. Pre-and-post transplant considerations in patients with nonalcoholic fatty liver disease / V. Khullar, A. Dolganiuc, R. J. Firpi // World J Transplant. 2014; 4(2): 81–92.
6. Byrne C. D. NAFLD: A multisystem disease / C. D. Byrne, G. Targher // Journal of hepatology. 2015; 62(1): 47–64.
7. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease / ed. by V. T. Ivashkin – M., 2015. 38 p.
8. Drapkina O. M., Ivashkin V. T. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (Results of open multicenter prospective observational study DIREG L 01903) // RJGHC. 2014; 24(4): 32–38.
9. Kravchuk Y. A. Kliniko-morfologicheskiye osobennosti steatogepatita alkogol'noj i metabolicheskoy etiologii. Diss. ...dokt. med. nauk. – S.-Pb. 2016; 286 p.
10. Arslan N., Sayim O., Tokgöz Y. Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease // Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2014; 27(5–6): 479–484.
11. Paolella G., Mandato C., Pierri L., Poeta M., Di Stasi M., Vajro P. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease // World J Gastroenterol. 2014; 20(42): 15518–15531.
12. Ardatskaya M. D. Klinicheskoye znachenie KZhK pri patologiyi zheludочно-kishechnogo trakta. Diss. ...dokt.med.nauk. – M., 2003. 299 p.
13. Zvyagintceva T. D., Chernobay A. I., Gridneva S. V. Kishchnyy mikrobiom i nealkogol'naya zhirovaya bolezнь pecheni: patogeneticheskiye vzaimosvyazi i korektsiya probiotikami // http://health-ua.com/wp-content/uploads/2016/04/44–45.pdf
14. Beloborodova N. V. Integration of metabolism in man and his microbiome in critical conditions // General Reanimatology. 2012; VIII(4): 42–54.
15. Babak O. Ya., Kolesnikova E. V. The role of adipokines in liver fibrosis at non-alcoholic fatty disease // Modern Gastroenterology. 2009; 5(49): 5–11.
16. Tokushige K., Hashimoto E., Kodama K. et al. Serum metabolomic profile and potential biomarkers for severity of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease // J. Gastroenterol. 2013; 48: 1392–1400.
17. Ledochowski M., Ledochowski E., Eisenmann A. Hydrogen Breath tests. – Verlag Ledochowski, Innsbruck, 2008. – 59 p.
18. Loginov V. A. Sindrom izbytochnogo bakterial'nogo rosta u bol'nyh so snizhennoj kislotoproduciyushchej funkciej zheludka (klinicheskoe znachenie, diagnostika i lechenie). – Diss. ...kand.med.nauk. – 2015; 126 p.
19. Peredyeriy V. G., Tkach S. M., Sizenko A. K., Shvets O. V. Clinical implications of hydrogen breath tests in gastroenterological practice // Modern Gastroenterology. 2010; 4: 26–32.
20. Rusanova E. V., Niyazmatov A. G., Protas I. M. The role of endotoxin in development of suppurative-septic diseases and methods of endotoxin level determination in blood // Almanac of Clinical Medicine. 2013; 29: 70–73.
21. Fedos'ina E. A., Zharkova M. S., Mayevskaya M. V. Bacterial intestinal microflora and liver diseases // RJGHC. 2009; 19(6): 73–81.
22. Kitabatake H., Tanaka N., Fujimori N., Komatsu M., Okubo A., Kakegawa K., Kimura T., Sugiura A., Yamazaki T., Shibata S., Ichikawa Y., Joshita S., Umemura T., Matsumoto A., Koinuma M., Sano K., Aoyama T., Tanaka E. Association between endotoxemia and histological features of nonalcoholic fatty liver disease // World J Gastroenterol. 2017; 23(4): 712–722.
23. Lazebnik L. B., Zvenigorodskaya L. A., Nilova T. V., Cherkashova E. A. Contribution of intestinal microflora metabolites in diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. Experimental and Clinical Gastroenterology Journal. 2012; 11: 124–132.
24. Kurmangulov A. A. Kliniko-funktsional'naya kharakteristika narusheniy mikrobioty kishchnika u pacientov s metabolicheskim sindromom: vozmozhnosti nemedikamentoznoy korektsii. Diss. ...kand.med.nauk. Tyumen, 2016. 129 p.
25. Topchiy S. N. Rol' nizkomolekulyarnykh metabolitov kishchnoy mikroflory v otcenke disbioza, prognoze i lichenii bol'nykh s khirurgicheskimi zabolevaniyami Tolstoy kishki. Diss. ...kand.med.nauk. M., 2006. 127 p.

26. Shevcov V. V. Sostoyaniye microbioty dikhatel'nikh putey I kishhechnika r bol'nikh rakom lyegkogo, associirovanogo s KhOBL, I metody eyo korrektsii. Diss. ...kand. med.nauk. M., 2017. 172 p.
27. Chirkin V.I., Lazarev I. A., Ardatskaya M. D. Long-term effects of alimentary fibers agent of psyllium (Mucofalk) in patients with metabolic syndrome // Clinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2012; 1: 34–42.
28. Ivashkin V.T., Drapkina O. M., Mayev I. V. Non-alcoholic fatty liver disease prevalence among patients outpatient practice of the Russian Federation: DIREG 2 study results. // RJGHC. 2015; 6: 31–41.
29. Luther J., Garber J. J., Khalili H., Dave M., Bale S. S., Jindal R., Motola D. L., et al. Hepatic Injury in Nonalcoholic Steatohepatitis Contributes to Altered Intestinal Permeability. // Cellular and molecular gastroenterology and hepatology. – 2015; 1 (2): 222–232.
30. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association / ed. by V. T. Ivashkin // RJGHC. 2016; 2: 24–42.
31. Bacterial metabolism / ed. By Gunzalus I., Steiner R. M., 1963. 450 p. Метаболизм бактерий. Пер. с англ. / под редакцией И. Гунзалус, Р. Стайнер. М.: Издательство, 1963. – 450 с.
32. Gottschalk G. Bacterial metabolism. M., 1982. 310 p.
33. Byshevskiy A. Sh., Tersenov O. A. Biokhimiya dlya vracha. Ekaterinburg. 1994; 383 p.
34. Almeida J., Galhenage S., Yu J., Kurtovic J., Riordan S. M. Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease // World J Gastroenterol. 2006;12(10):1493–502.
35. Blum H.E., Bode J. C., Bode C., Sartor R. B.(eds.) Gut and Liver.// Proceeding of the Falk Symposium 100. Kluwer Academic Publishers, 1998, p.86–7, 180, 332–6.
36. Clausen M.R., Mortensen P.B., Bendtsen F. Serum levels of short chain fatty acids in cirrhosis and hepatic civa. // Hepatology 1991, V.14, p. 1040–5.
37. Wong J.M., de Souza R., Kendall C. W., Emam A., Jenkins D. J. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids // J Clin Gastroenterol. 2006 Mar;40(3):235–43.
38. Sun M., Wu W., Liu Z., Cong Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases // J Gastroenterol. 2017 Jan;52(1):1–8. doi: 10.1007/s00535–016–1242–9.
39. Anderson J.W., Allgood L. D., Lawrence A., et al.: Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: meta-analysis of 8 controlled trials// Am J Clin Nutr. 2000; 7:472–479.