

Особливості дисбіотичних порушень у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та неалкогольною жировою хворобою печінки

К.О. Кондратюк¹, П.М. Боднар¹, М.І. Лисяний², Л.М. Бельська², Т.О. Лисяна³, І.Г. Пономарьова³

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

²ДУ «Інститут нейрохірургії ім. академіка А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

³ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

У статті наведені результати дослідження рівнів дисбіотичних порушень, ендотоксемії та прозапальних цитокінів в сироватці крові та копрофільтратах у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП).

У хворих з ЦД2 із НАЖХП в порівнянні з хворими ЦД2 або НАЖХП відзначається більш виражене збільшення концентрації сироваткових прозапальних цитокінів, що свідчить про наявність значної запальної та імунопатологічної реакції. Порівняльний аналіз вмісту цитокінів залежно від ступеня дисбіотичних порушень показав, що у хворих з ЦД2, НАЖБП або при поєднанні даних патологій відзначається системне і локальне (в кишечнику) підвищення прозапальних цитокінів, яке виявляється при декомпенсованій та при субкомпенсованій формі дисбіотичних порушень. Виявлена кореляція рівня антитіл IgG до ЛПС та прозапальних цитокінів у хворих на ЦД2 та НАЖХП свідчить про патогенетичну роль ендотоксинів грамнегативної мікрофлори в індукції системного запалення. Підвищений вміст сироваткових прозапальних цитокінів у хворих на ЦД2 в поєднанні з НАЖХП корелює з рівнем даних цитокінів в копрофільтратах та ступенем дисбіотичних порушень кишечника, що необхідно враховувати при індивідуальній корекції мікробіоценозу при комплексному лікуванні даних хворих.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, мікробіота кишечника, дисбіоз, цитокіни.

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) – одне з найпоширеніших захворювань у світі із неухильною тенденцією до зростання. У його патогенезі важливу роль відіграють інсулінорезистентність, порушення синтезу та підвищення продукції глюкози печінкою. У 75% хворих на ЦД2 відзначають ускладнення, пов'язані з дисліпідемією та ожирінням, що сприяє розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [1, 2].

Провідну роль у розвитку НАЖХП відіграє «оксидативний стрес», який активує процеси перекисного окиснення ліпідів та синтез прозапальних цитокінів, а також бактеріальна ендотоксемія, пов'язана з дисбіозом кишечника. Контамінація кишечника умовно-патогенною і патогенною мікрофлорою призводить до порушення білково-жирового, холестеринного та білірубінового обміну з утворенням шкідливих метаболітів – ендотоксинів. Останні, проникаючи через слизову оболонку кишечника в систему кровообігу, в печінку, негативно впливають на гепатоцити, пошкоджують їхні клітинні мембрани, спричиняють фрагментацію нуклеїнових кислот, індують утворення продуктів вільнорадикального окиснення, апоптоз та підвищений синтез про-

запальних цитокінів, розвиток та прогресування запального процесу та некротичні зміни в клітинах печінки [3, 4].

Однак на сьогодні залишається багато нез'ясованих питань щодо патогенетичних зв'язків дисбіотичних порушень кишечника, ендотоксемії та продукції прозапальних цитокінів у хворих ЦД2 та НАЖХП.

Мета дослідження: визначити рівні дисбіотичних порушень кишечника, ендотоксемії та прозапальних цитокінів в сироватці крові та копрофільтратах у хворих на ЦД2 та НАЖХП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням перебували 118 хворих, серед яких: 64 пацієнта з ЦД2 та НАЖХП (I група), 26 пацієнтів з ЦД2 (II група) та 28 пацієнтів з НАЖХП (III група). Контрольну групу склали 25 здорових обстежених.

Стан мікробіоти кишечника оцінювали на підставі результатів бактеріологічного дослідження випорожнень. Визначили вміст основних представників облигатної мікрофлори (біфідо- і лактобактерії, кишкові палички з незмінними біологічними властивостями, фекальні стрептококи), а також – спектр умовно-патогенних мікроорганізмів та різних видів грибів роду *Candida*.

Для ідентифікації дріжджоподібних грибів застосовували харчове середовище Сабуро. Чашки з посівами інкубували в термостаті при температурі 37±1°C протягом трьох днів, а потім проводили мікроскопіювання в 40% розчині їдкого натрію. Для подальшої ідентифікації виділених дріжджоподібних грибів використовували набори МІКРОЛА-ТЕСТ «Кандідатест 22» (Erba Lachema s.r.o. (Чехія).

Для визначення ступеня дисбактеріозу кишечника проводили кількісний облік колоній, що виростили на 5% кров'яному агарі, харчових середовищах Ендо, Сабуро, Сіменса, MRS, жовтково-сольовому агарі.

Ступінь дисбіотичних змін визначали згідно з методичними рекомендаціями «Діагностика та лікування дисбіозу кишечника у ревматологічних хворих», Київ, 1999 р. Реєстрували такі ступені важкості кишкового дисбактеріозу: 1-й ступінь – компенсований (латентний дисбіоз), характеризується зміною кількісного складу аеробних мікроорганізмів (збільшенням чи зменшенням кількості ешерихій) при нормальному співвідношенні біфідо- і лактобактерій; 2-й ступінь – субкомпенсований (локалізована форма), разом зі зниженням якісного і кількісного складу ешерихій проявляється помітним зменшенням вмісту біфідобактерій з одночасним зростанням умовно-патогенних мікроорганізмів; 3-й ступінь – декомпенсований, характеризується суттєвими змінами вмісту кишкової палички в поєднанні зі зменшенням кількості біфідобактерій і деяким зниженням кількості лактобацил, вираженим зростанням умовно-пато-

Вміст цитокінів у сироватці крові (пг/мл)

Показники	Група, Ме (QI - QIII)				Рівень значущості /відмінності, р
	I (n=64)	II (n=26)	III (n=28)	Контроль (n=25)	
ФНО-α	4,15 ^{*\$&} (3,7-4,85)	1,25 [#] (0,9-2)	2,15 ^{*#} (1,6-2,75)	0,6 ^{#&} (0,5-0,6)	<0,001
ІЛ-6	4,9 ^{*\$&} (4,4-5,55)	2,7 ^{#&} (2,4-3,2)	3,9 ^{*#&} (3,7-4,2)	2 ^{#&} (1,9-2,1)	<0,001
ІЛ-8	4,5 ^{*\$&} (4,15-5,1)	2,4 ^{#&} (2,2-2,9)	3,65 ^{*#&} (3,4-3,9)	1,9 ^{#&} (1,8-2)	<0,001

Примітки: * – відмінність від групи контролю статистично значуща, p<0,01;

– відмінність від групи I статистично значуща, p<0,01;

\$ – відмінність від групи II статистично значуща, p<0,01;

& – відмінність від групи III статистично значуща, p<0,01 (множинні порівняння – критерій Шеффе у випадку нормального закону розподілу, критерій Данна у випадку відмінності закону розподілу від нормального).

генної флори; 4-й ступінь – генералізований дисбіоз, значне зростання вмісту кишкової палички, практично повна відсутність біфідобактерій, зниження кількості молочнокислих бактерій, зростання рівня умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів.

Концентрацію цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНО-α) визначали в сироватці периферійної крові та копрофільтратах методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням наборів «Вектор-Бест» (Росія). На першій стадії аналізу досліджувані та контрольні зразки інкубували з іммобілізованими в лунках специфічними проти певного цитокіну антигенами. Найвний в зразках цитокінів зв'язувався з іммобілізованими антигенами, потім цитокінів, що взаємодіяв із вторинними антитілами. Завершення реакції здійснювали шляхом внесення субстратної суміші. Інтенсивність жовтого фарбування, що пропорційна концентрації певного цитокіну в зразку, визначали на спектрофотометрі Immunochem («High Technology, Inc.», США) при довжині хвилі 540 нм.

В основу визначення рівнів антитіл до ліпополісахаридів E.coli (ЛПС) покладений метод імуноферментного аналізу (ІФА). До іммобілізованих ЛПС додавали сироватки та після інкубації і видалення компонентів, що не зв'язались, виявляли специфічні імунокомплекси за допомогою мічених пероксидазою хрину антивідних антитіл проти IgG людини («Вектор-Бест», Росія). Індикаторна система в ІФА антитіл до ЛПС грамнегативних ентеробактерій складалась з H₂O₂ та ортофенілдіаміну. Результати реєстрували на спектрофотометрі Immunochem («High Technology, Inc.», США) при довжині хвилі 540 нм.

Отримання копрофільтратів проводили згідно з методи-

кою Я.С. Шварцман [5]. Для отримання копрофільтратів (супернатантів) 1 г фекалій гомогенізували, а потім суспензували у фізіологічному розчині натрію хлориду у співвідношенні 1:10. Після центрифугування при частоті обертів 2000 об/хв протягом 30 хв надосадову рідину (копрофільтрат) відбирали в окрему ємність і піддавали подальшим дослідженням.

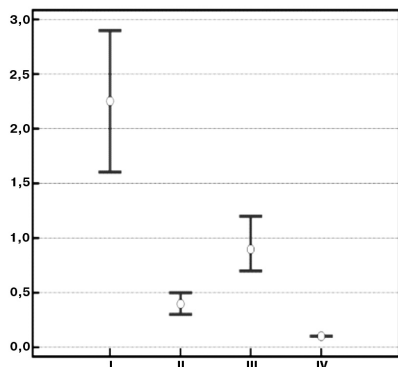
Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою статистичних пакетів MedCalc 14.12.0 (MedCalc Software, 1993–2014) та MedStat. Для оцінювання кореляційних зв'язків між показниками використовували коефіцієнт кореляції Спірмена. При коефіцієнті кореляції менше 0,3 зв'язок оцінювали як слабкий, від 0,31–0,5 – як помірний, вище 0,5 – як значний.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

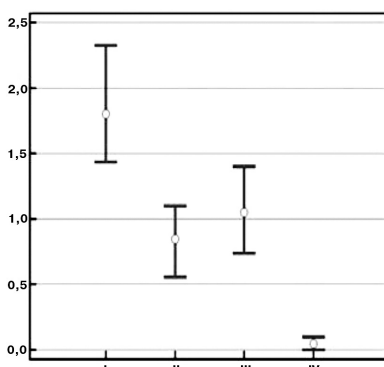
У більшості пацієнтів з ЦД2 в поєднанні з НАЖХП (I група) зареєстровано глибокі зміни якісного та кількісного складу мікрофлори. Вони відповідали III ступеню дисбактеріозу, який було виявлено у 46 (71,9%) хворих, наявність дисбактеріозу II ступеня було зареєстровано у 18 (28,1%) обстежених. Частота реєстрації дисбактеріозу III та II ступеня у пацієнтів з НАЖХП (III група) склала 12 (42,9%) і 16 (57,1%) випадків відповідно.

При дослідженні рівня прозапальних цитокінів в сироватці крові та копрофільтратах хворих на ЦД2, НАЖХП та при поєднанні ЦД2 з НАЖХП виявлено підвищений вміст ФНО-α, ІЛ-6 та ІЛ-8 (табл. 1).

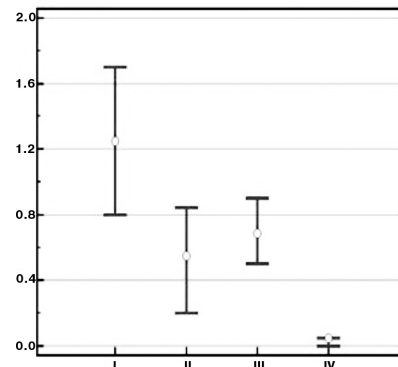
Як видно з наведених даних, у хворих з ЦД2 (II група) в



Мал. 1. Показники ФНО-α (пг/мл) в копрофільтратах обстежених: I – ЦД2+ НАЖХП, II – ЦД2, III – НАЖХП, IV – контроль. Наведено медіанне значення та 95% довірчий інтервал



Мал. 2. Показники ІЛ-6 (пг/мл) в копрофільтратах обстежених: I – СД2+ НАЖБП, II – СД2, III – НАЖБП, IV – контроль. Наведено медіанне значення та 95% довірчий інтервал



Мал. 3. Показники ІЛ-8 (пг/мл) в копрофільтратах обстежених: I – ЦД2+ НАЖХП, II – ЦД2, III – НАЖХП, IV – контроль. Наведено медіанне значення та 95% довірчий інтервал

Кореляційні зв'язки між рівнем продукції прозапальних цитокінів та ступенем дисбіотичних порушень у обстежених хворих

Група хворих	Показники	Коефіцієнт кореляції Спірмена, r
I	ФНО-α сироватки / ФНО-α копрофільтрат	0,649
	ІЛ-6 сироватки / ІЛ-6 копрофільтрат	0,522
	ІЛ-8 сироватки / ІЛ-8 копрофільтрат	0,419
	ФНО-α копрофільтрат / ступінь дисбіотичних порушень	0,538
	ІЛ-6 копрофільтрат / ступінь дисбіотичних порушень	0,528
	ІЛ-8 копрофільтрат / ступінь дисбіотичних порушень	0,586
II	ФНО-α сироватки / ФНО-α копрофільтрат	0,778
	ІЛ-6 сироватки / ІЛ-6 копрофільтрат	0,740
	ІЛ-8 сироватки / ІЛ-8 копрофільтрат	0,500
	ФНО-α копрофільтрат / ступінь дисбіотичних порушень	0,683
	ІЛ-6 копрофільтрат / ступінь дисбіотичних порушень	0,616
	ІЛ-8 копрофільтрат / ступінь дисбіотичних порушень	0,760
III	ФНО-α сироватки / ФНО-α копрофільтрат	0,785
	ІЛ-6 сироватки / ІЛ-6 копрофільтрат	0,514
	ІЛ-8 сироватки / ІЛ-8 копрофільтрат	0,334
	ФНО-α копрофільтрат / ступінь дисбіотичних порушень	0,444
	ІЛ-6 копрофільтрат / ступінь дисбіотичних порушень	0,666
	ІЛ-8 копрофільтрат / ступінь дисбіотичних порушень	0,554

Примітки: при величині коефіцієнта кореляції Спірмена (r) <0,3 – зв'язок слабкий, від 0,31–0,5 – помірний, >0,5 – значний.

сироватці крові виявлено дворазове підвищення ФНП-α та півторазове збільшення рівнів ІЛ-6 та ІЛ-8. У копрофільтратах підвищений вміст одночасно всіх трьох цитокінів (ФНП-α, ІЛ-6 та ІЛ-8) виявлено у хворих з ЦД2 з дисбактеріозом III ступеня (див. табл. 1 мал. 1–3).

Кореляційний коефіцієнт між ступенем дисбіотичних порушень та продукцією цитокінів в копрофільтратах обстежених II групи склав для ФНП-α – 0,778; для ІЛ-6 – 0,740; для ІЛ-8 – 0,500. Відсутність або низький рівень (до 0,2 пг/мл) в біотопі одночасно двох цитокінів (ФНП-α та ІЛ-6) виявляли в 7,7% випадків, що поєднувалось з субкомпенсаторною формою дисбактеріозу у хворих на ЦД2.

У пацієнтів III групи встановлено більш виражене в порівнянні з пацієнтами II групи підвищення цитокінів в сироватці крові і в копрофільтратах. Так, у хворих з НАЖХП (III група) рівень сироваткового ФНП-α склав 2,12±0,50 пг/мл, рівень ІЛ-6 – 3,96±0,26 пг/мл та ІЛ-8 – 3,66±0,31 пг/мл, а у пацієнтів з ЦД2 (II група) рівень ФНО-α, ІЛ-6 та ІЛ-8 відповідно був 1,37±0,59 пг/мл, 2,76±0,44 пг/мл та 2,55±0,39 пг/мл.

При поєднанні ЦД2 з НАЖХП (I група) діагностовано найбільше підвищення рівня прозапальних цитокінів: у 65,6% випадків нами виявлено значне підвищення рівня ФНП-α в сироватці крові (в 5–8 разів більше у порівнянні зі значеннями контрольної групи), у 12,5% випадків спостерігалось помірне підвищення ФНП-α (отримані значення в сироватці крові перевищували контрольні показники не більше ніж у 2 рази). При цьому підвищення вмісту ІЛ-6 у 3–4 рази в сироватці крові хворих I групи відзначено тільки у 40,6% випадків, а ІЛ-8 – у 35,9% обстежених.

У копрофільтратах хворих з ЦД2 з НАЖХП (I група) встановлене 3-кратне підвищення ФНП-α в порівнянні з показниками хворих з НАЖХП (III група) та 5-кратне підвищення у порівнянні з відповідними значеннями хворих з ЦД2 (II група). Рівні ІЛ-6 та ІЛ-8 в копрофільтратах хворих I групи перевищували в середньому в 2 рази відповідні показники хворих II та III груп обстежених. Проведений кореляційний аналіз між прозапальними цитокінами та ступенем

дисбіозу у хворих з ЦД2 з НАЖХП виявив наявність сильного позитивного кореляційного зв'язку (r>0,5) між даними показниками (табл. 2).

Проведений аналіз вмісту цитокінів залежно від ступеня дисбіотичних порушень свідчив, що у хворих з ЦД2, НАЖБП або при поєднанні даних патологій відзначається системне (сироватка крові) і локальне (кишечник) підвищення прозапальних цитокінів, яке виявляється в основному при декомпенсованій формі і в невеликій кількості випадків – при субкомпенсованій формі дисбіотичних порушень.

Наші результати перекликаються з даними досліджень інших науковців [6], які виявили зміну рівнів ІЛ-1β і ІНФ-γ та підвищення ІЛ-6 в копрофільтратах при субкомпенсованих та декомпенсованих дисбіотичних порушеннях в кишечнику.

У хворих на ЦД2, НАЖХП та при їх поєднанні виявлено певну кореляційну залежність між рівнем прозапальних цитокінів та станом мікробіоти кишечника, встановлено наявність прямих кореляційних зв'язків між рівнями ФНП-α і ІЛ-6 в сироватці крові та в копрофільтратах (див. табл. 2).

Значне підвищення рівнів ФНП-α, ІЛ-6 та ІЛ-8 у хворих на ЦД2 та у хворих з ЦД2 і НАЖБП відображає прогресивний характер запалення і свідчить про роль цитокінової системи в патогенезі даної патології. ФНП-α (ендотоксин-індукований сироватковий фактор) належить до цитокінів, які відіграють провідну роль в ініціації імунозапальних реакцій. На рівні гепатоцитів ФНП-α пригнічує експресію генів, які беруть участь в утилізації і метаболізмі глюкози, процесах окиснення вільних жирних кислот. ФНП-α сповільнює проведення інсулінового сигналу, опосередковано пригнічує дію інсуліну. Інсулінорезистентність, посилення глюконеогенезу та пригнічення утилізації глюкози призводить до розвитку гіперглікемії та порушення толерантності до глюкози. Додатково ФНП-α опосередковано стимулює апоптоз гепатоцитів. ФНП-α та ІЛ-6 активують процеси ліполізу та відіграють ключову роль у виникненні стеатозу печінки, інсулінорезистентності та запалення при НАЖХП. Поряд із цим, ФНП-α за участю ІНФ-γ здатний чинити пряму цитотоксичну дію на гепатоцити, призводячи до розвитку фіброзу печінки [6–13].

Виявлене нами підвищення рівня ФНП- α та ІЛ-6 у хворих І групи (ЦД2 з НАЖХП) в порівнянні з відповідними показниками у хворих ІІ (ЦД2) та ІІІ (НАЖХП) груп відображає більш виражений та прогресивний характер запального процесу і є прогностично несприятливим фактором у даної групи пацієнтів.

Гіперпродукція прозапальних цитокінів може бути зумовлена посиленням трансмембранної транслокації та перевантаженням організму ЛПС, що пов'язано з порушенням кількісного та якісного складу мікробіоти кишечника [14]. Результати проведених нами досліджень засвідчили наявність дисбактеріозу кишечника у всіх групах хворих та спонукали до визначення в сироватці обстежених рівня антитіл ІgG до ЛПС як показника ендогенної інтоксикації. Нами встановлено 2-кратне підвищення рівня антитіл ІgG до ЛПС у хворих з ЦД2 (ІІ група) та 3–4-кратне підвищення у 31% хворих рівня антитіл ІgG до ЛПС з НАЖХП. При поєднанні ЦД2 з НАЖХП рівень антитіл ІgG до ЛПС статистично достовірно ($p < 0,05$) перевищував контрольні значення $0,659 \pm 0,179$ ум. од. при контролі – $0,156 \pm 0,007$ ум. од. відповідно. При цьому у 67,1% досліджуваних хворих нами виявлено значне (6–7-кратне) підвищення даного показника.

Аналіз рівнів цитокінів в сироватці крові дозволив виявити пряму кореляцію між рівнем ФНП- α , ІЛ-6 та рівнем антитіл до ІgG до ЛПС у хворих з НАЖХП (ІІІ група). Так, ФНП- α /рівень антитіл ІgG до ЛПС, $r=0,68$; ІЛ-6/рівень антитіл ІgG до ЛПС, $r=0,65$, у хворих з поєднаною патологією ЦД2 + НАЖХП – ФНП- α і рівень антитіл ІgG до ЛПС, $r=0,67$; ІЛ-6 і рівень антитіл ІgG до ЛПС, $r=0,56$, що свідчить про роль ендотоксинів грамнегативної мікрофлори в індукції системного запалення при даних патологіях.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що при ЦД2 та НАЖХП спостерігається підвищення прозапальних цитокінів в сироватці крові та підвищення рівня відповідних цитокінів в кишечнику, що корелює зі ступенем його дисбіотичних порушень та рівнем антитіл до ЛПС. При поєднанні ЦД2 та НАЖХП діагностовано більш значне

підвищення прозапальних цитокінів (ФНО- α , ІЛ-6 та ІЛ-8), котре виявлялось переважно при декомпенсованій формі дисбіозу. Це свідчить про наявність більш вираженого запального процесу в печінці та залучення цитокінової системи в розвиток імунопатологічного процесу.

Порушення функції печінки призводить до дисбалансу мікробіоценозу кишечника за рахунок збільшення пропорції потенційно патогенних грамнегативних бактерій, значного накопичення ендотоксинів, які стимулюють локальну та системну гіперпродукцію прозапальних цитокінів. Підвищення концентрації прозапальних цитокінів в периферійній крові є відзеркаленням системної реакції організму на локальне пошкодження в кишечнику, що необхідно враховувати при розробленні патогенетично обґрунтованого лікування даної патології.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ЦД2 з НАЖХП в порівнянні з хворими ЦД2 або НАЖХП відзначається більш виражене збільшення концентрації прозапальних цитокінів в сироватці крові, що свідчить про наявність значної запальної та імунопатологічної реакції.

2. Порівняльний аналіз вмісту цитокінів залежно від ступеня дисбіотичних порушень свідчить, що у хворих з ЦД2, НАЖБП або при поєднанні даних патологій відзначається системне і локальне (в кишечнику) підвищення прозапальних цитокінів, яке виявляється при декомпенсованій формі та при субкомпенсованій формі дисбіотичних порушень.

3. Виявлена кореляція рівня антитіл ІgG до ЛПС та прозапальних цитокінів у хворих ЦД2 та НАЖХП свідчить про патогенетичну роль ендотоксинів грамнегативної мікрофлори в індукції системного запалення.

4. Підвищений вміст прозапальних цитокінів в сироватці крові хворих ЦД2 в поєднанні з НАЖХП корелює з рівнем даних цитокінів в копрофільтратах та ступенем дисбіотичних порушень кишечника, що необхідно враховувати при комплексному лікуванні даних хворих.

Особенности дисбиотических нарушений у больных с сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени Е.А. Кондратюк, П.Н. Боднар, Н.И. Лисяный, Л.Н. Бельская, Т.А. Лисяная, И.Г. Пономарева

В статье приведены результаты исследования уровней дисбиотических нарушений, эндотоксемии и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и копрофильтратах у больных с сахарным диабетом 2-го типа (СД) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). У больных с СД2 и НАЖБП по сравнению с больными СД2 или НАЖБП отмечается более выраженное увеличение концентрации сывороточных провоспалительных цитокинов, что свидетельствует о наличии значительной воспалительной и иммунопатологической реакции. Сравнительный анализ содержания уровня цитокинов в зависимости от степени дисбиотических нарушений показал, что у больных с СД2, НАЖБП или при сочетании данных патологий отмечается системное и локальное (в кишечнике) повышение провоспалительных цитокинов, которое проявляется при декомпенсированной и субкомпенсированной форме дисбиотических нарушений. Обнаруженная корреляция уровня антител ІgG к ЛПС и провоспалительным цитокинам у больных с СД2 и НАЖБП свидетельствует о патогенетической роли эндотоксина грамотрицательной микрофлоры в индукции системного воспаления. Повышенное содержание сывороточных провоспалительных цитокинов у больных с СД2 в сочетании с НАЖБП коррелирует с уровнем данных цитокинов в копрофильтратах и степенью дисбиотических нарушений кишечника, что необходимо учитывать при индивидуальной коррекции микробиоценоза при комплексном лечении данных больных.
Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени, микробиота кишечника, дисбиоз, цитокины.

Features of dysbiotic disturbances in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease K.O. Kondratiuk, P.M. Bodnar, N.I. Lysianuy, L.M. Belska, T.O. Lysiana, I.G. Ponomariova

To explore the levels of dysbiotic violations, endotoxemia and proinflammatory cytokines in serum and koprofiltrates in patients with DM2 and NAFLD.

In patients with DM2 and NAFLD compared with patients only with DM2 or only with NAFLD we observed marked increase in serum concentrations of proinflammatory cytokines, indicating the presence of significant inflammatory and immunopathological reactions. Comparative analysis of the contents of cytokines depending on the dysbiotic disorders showed that patients with DM2, NAFLD or with a combination of these pathologies observed systemic and local (in the gut) increase in pro-inflammatory cytokine which is found mainly in decompensated form of dysbiosis, and a small number of cases, subcompensated form of dysbiotic violations. The correlation between the level of ІgG antibodies to LPS and the level of proinflammatory cytokines in patients with DM2 and NAFLD suggests a pathogenic role of endotoxin of gram-negative microorganisms in the systemic inflammation induction. Increased serum levels of proinflammatory cytokines in patients with DM2 combined with NAFLD correlate with the level of cytokines in koprofiltrates and degree of intestinal dysbiotic disorders that have to be considered in individual microbiocenosis correction during treatment of these patients.

Key words: diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, intestinal microbiota, dysbiosis, cytokines.

Сведения об авторах

Кондратиук Екатерина Алексеевна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г. Шевченко, 13. E-mail: kondratiuk_valentina@mail.ru

Боднар Петр Николаевич – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г. Шевченко, 13. E-mail: endo@nmu.kiev.ua

Лисяний Николай Иванович – отделение нейроиммунологии ГУ «Институт нейрохирургии им. ак. А.П. Ромоданова», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 32; тел.: (044) 483-81-93

Бельская Людмила Николаевна – отделение нейроиммунологии ГУ «Институт нейрохирургии им. ак. А.П. Ромоданова», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 32; тел.: (044) 483-81-93

Лисяная Тамара Александровна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Пономарева Инна Григорьевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: Microbik@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Боднар П.М., Михальчишин Г.П., Кобиляк Н.М. Неалкогольная жировая хвороба печінки у хворих на цукровий діабет типу 2: патогенез, діагностика та лікування // *Ендокринологія*. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 94–101.
2. Маммаев С.Н., Багомедова Н.В., Богомолов П.О. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите // *РЖГТН*. – 2007. – № 4. – С. 35–39.
3. Силиверстов П.В., Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Ситкин С.И. Взаимоотношения печени и кишечника на фоне дисбаланса микрофлоры толстой кишки // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2010. – № 2–3. – С. 15–18.
4. Закиров И.Г. Дисбактериоз кишечника при хронических вирусных гепатитах. – Казань, 2003. – 86 с.
5. Шварцман Я.С., Хазенсон Л.Б. Местный иммунитет. – Л., 1978. – 68 с.
6. Алешухина А.В., Яговкин Э.Я., Бондаренко В.М. Изменение профиля провоспалительных цитокинов в кишечнике человека при дисбактериозе на фоне антибиотикотерапии // *Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2012. – № 6. – С. 81–85.
7. Корнійчук І.Ю. Особливості цитокінової регуляції та кооперації при неалкогольній жировій хворобі печінки на фоні ожиріння // *Буковинський медичний вісник*. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 214–216.
8. Brass E.P., Vetter W.H. Interleukin-6, but not tumour necrosis, increases lipogenesis in rat hepatocyte primary cultures / *Biochem. J.* – 1994. – V. 301, № 1. – P. 193–197.
9. Kim H.J., Higashimori T., Park S.Y. et al. Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin activation in vivo / *Diabetes*. – 2004. – V. 153, № 4. – P. 1060–1067.
10. Fernandes-Real J.M., Richard V. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome / *Endocr. Rev.* – 2003. – V. 24. – P. 278–301.
11. Ma K.L., Ruan X.Z., Powis S.H. Inflammatory stress exacerbates lipid accumulation in hepatic cells and fatty liver of apolipoprotein E mice / *Hepatology*. – 2008. – V. 48, № 3. – P. 770–781.
12. Kasprzak A., Seidel R., Spachacz R. Intracellular expression of proinflammatory cytokines (IL-1 alpha, TNF alpha, IL-6) in chronic hepatitis. *Rak. Akad. Med. Bialymst.* – 2004. – V. 49, № 2. – P. 207–209.
13. Bastard J.P., Maachi M., Lagatbu et al. Recent advances in relationship between obesity, inflammation and insulin resistance / *Eur. Cytokine Netw.* – 2006. – № 17. – P. 4–12.
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.

Статья поступила в редакцию 24.02.2015