

АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОТОКСИКОЗУ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ДИСБІОЗОМ

© Н. М. Олійник

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. У розвитку та прогресуванні ендотоксикозу при цирозі печінки доведена роль метаболічного синдрому та дисбіозу кишечника.

Мета – дослідити окремі показники ендотоксикозу, вираження його дисбалансу у хворих на ЦП з дисбіозом кишечника при наявності метаболічного синдрому.

Матеріал і методи. Було обстежено 101 хворого на ЦП різної етіології. Верифікацію діагнозу проводили на основі анамнестичних, клінічних, лабораторних (біохімічних, серологічних) даних, визначали сироваткові маркери вірусів гепатиту В та С, результатів ультразвукового дослідження печінки за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України.

Результати. Аналіз показників EI у хворих на ЦП різної етіології виявив вірогідне підвищення рівня маркерів у всіх етіологічних групах. У жінок з ЦП алкогольної етіології спостерігали більш виражений рівень IEIE порівняно із чоловіками. Спостерігалось вірогідне зростання маркерів ендотоксикозу при декомпенсації ЦП. Аналіз маркерів ендотоксикозу у хворих на ЦП при наявності метаболічного синдрому виявив вірогідне підвищення всіх показників у групі М, порівняно з групою Ц.

Висновки. У хворих на ЦП з дисбіозом спостерігається виражений ендотоксикоз. Рівень IEIE був вищим за контрольний в 2,3 раза, СМП1 – в 1,7 раза, СМП2 – в 2,0 раза ($p < 0,05$), що є показником виражених проявів ендотоксикозу при ЦП. Рівень маркерів ендотоксикозу виявився достовірно вищим у хворих на ЦП при наявності метаболічного синдрому, що призводить до поглиблення процесів фіброгенезу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цироз печінки, ендотоксикоз, метаболічний синдром, дисбіоз кишечника.

Вступ. Актуальною проблемою для сучасної медицини є тенденція до росту хронічних захворювань печінки, їх прогресуючого перебігу з формуванням цирозу печінки (ЦП). При цьому незворотні зміни в печінці та її функціональна недостатність призводять до прогресуючих патологічних змін в усьому організмі з інвалідизацією хворого в соціально активному віці [1, 2].

Загально визнаним є той факт, що печінка є органом-мішенню при метаболічному синдромі (МС). Стеатоз та стеатогепатит, які вважають відправною точкою МС, спричиняють розвиток дисліпідемії, порушують метаболізм гормонів, знижують інактивацію інсуліну. Таким чином, печінка відіграє провідну роль у прогресуванні МС, запускаючи одну з патогенетичних ланок МС – гіперінсулінемію [3–5].

Ендотоксемія, яка у хворих на ЦП розвивається в основному внаслідок порушення детоксикаційної функції печінки, відіграє значну роль у прогресуванні її патології. В основі патогенезу ЦП лежить некроз гепатоцитів та прогресуючий фіброз, що супроводжуються гіперпродукцією прозапальних цитокінів клітинами Купфера та розвитком ендотоксикозу [6, 7]. Численними клінічними та експериментальними дослідженнями доведено, що у хворих із ЦП порушення кишкової мікробіоти зустрічаються більш ніж в 90 % випадків, а тому, в якості сильного стимулятора синтезу прозапальних цитокінів, приєднується бактеріальний ендо-

токсин. Концентрація бактеріального ендотоксину грамнегативної мікрофлори кишкового біоценозу, яка домінує при дисбіозах, значно зростає в системній циркуляції, завдяки підвищеній проникності кишкової стінки. Активація та генералізація умовно-патогенної мікрофлори може мати тяжкі клінічні наслідки для хворих з ЦП і є фактором ризику таких ускладнень як печінкова енцефалопатія (ПЕ), гепаторенальний синдром, спонтанний перитоніт [8–10].

Мета – вивчення окремих показників ендотоксикозу, вираження його дисбалансу у хворих на ЦП з дисбіозом при наявності метаболічного синдрому.

Матеріал і методи дослідження. Для виконання завдання було обстежено 101 хворого на ЦП. Алкогольна етіологія встановлена у 52 осіб (51,5 %), вірусна – у 33 (32,7 %), неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – у 13 (12,8 %) аутоімунна – у 3 (3,0 %), тобто алкогольна етіологія спостерігалася у більшості обстежених пацієнтів. Контрольна група складалася з 20 практично здорових осіб, вона була репрезентативна за основною за віком і статтю. Середній вік обстежених хворих становив $(56,0 \pm 1,1)$ років. Особливості перебігу ЦП вивчали в трьох вікових групах: 25–44 роки (13 хворих), 45–59 років (49 хворих), понад 60 років (38 хворих). Превалювали особи чоловічої статі – 61 (60,4 %), жінок було 40 (39,6 %).

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Для оцінки клінічної симптоматики печінкової патології використовували таку шкалу: відсутність симптому – 0 балів, незначне вираження – 1 бал, помірне – 2 бали, значне – 3 бали.

У пацієнтів із ЦП, незалежно від етіології процесу, переважали астеновегетативний і диспепсичний синдроми (відповідно, 2,91 і 2,76 бали) без суттєвої різниці у чоловіків і жінок, крім проявів ПЕ. Прояви ПЕ у чоловіків були в 1,6 раза більш вираженими, ніж у жінок.

Верифікацію діагнозу здійснювали на підставі анамнестичних, клінічних, лабораторних даних, визначення сироваткових маркерів вірусів гепати-

тів В та С, результатів ультразвукового дослідження печінки та за уніфікованими методиками, затвердженими МОЗ України. Показники ендотоксикозу визначали за вмістом середньомолекулярних пептидів (СМП_{1, 2}) у сироватці крові за методом Н. І. Габрієлян і В. І. Ліпатової (1985) шляхом прямої спектрофотометрії, еритроцитарний індекс ендогенної інтоксикації (ІЕІЕ) – за методикою А. А. Тогайбайєва (1988).

Результати й обговорення. Аналіз маркерів ендотоксикозу у хворих на ЦП різної статі виявив тільки тенденцію до зниження всіх показників у жінок, порівняно з чоловіками (табл. 1).

Таблиця 1. Показники ендогенної інтоксикації у хворих на ЦП різної статі

Показник	ПЗО, n=20	ЦП, n=101	Чоловіки, n=61	Жінки, n=40
ІЕІЕ, %	27,25±1,22	62,90±1,16*	64,44±1,43*	61,00±1,88*
СМП ₁ , ум. од.	334,12±2,46	578,67±14,68*	582,44±20,78*	573,44±20,25*
СМП ₂ , ум. од.	147,50±1,23	302,13±6,73*	307,84±8,18*	295,25±11,40*

Примітка. 1. * – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО (p<0,05).

Спостерігалось вірогідне зростання маркерів ендотоксикозу при декомпенсації ЦП. Так, рівень ІЕІЕ у хворих на декомпенсований ЦП перевищував такий при субкомпенсованому на 28,9 % (p<0,05), СМП₁, СМП₂ – на 25,2 %, 24,9 % відповідно (p<0,05).

Аналіз показників ІЕІ у хворих на ЦП різної етіології виявив вірогідне підвищення рівня маркерів у всіх етіологічних групах (табл. 2).

При цьому у хворих на АЦП показники були вірогідно нижчі, порівняно з іншими етіологічними групами. Так, рівень ІЕІЕ у хворих на АЦП, ВЦП і НАЖХП вірогідно перевищував контрольний, відповідно, в 2,4, 2,3 і 2,4 раза (p<0,05), при АЦП –

в 1,5 раза з достовірною різницею перших трьох груп з АЦП (p<0,05). Аналогічно ІЕІЕ були вірогідно підвищені рівні СМП₁ в 1,7 раза від нормативних показників (p<0,05) при алкогольному і вірусному ЦП, в 1,8 раза – при НАЖХП, в 1,4 – при АЦП, СМП₂ – в 2,1, 2,0, 2,1 і 1,4 раза відповідно з вірогідною міжгруповою різницею перших трьох груп з АЦП (p<0,05).

Аналіз маркерів ендотоксикозу у хворих на ЦП при наявності МС виявив вірогідне підвищення всіх показників як у групі М, так і в групі Ц (p<0,05) (табл. 3). Проте в групі М всі маркери ІЕІ були вірогідно вищими (p<0,05), що свідчить про поглиблення ендотоксикозу при наявності МС.

Таблиця 2. Показники ендогенної інтоксикації у хворих на ЦП різної етіології

Показник	ПЗО, n=20	АЦП, n=52	ВЦП, n=33	НАЖХП, n=13	АЦП, n=3
ІЕІЕ, %	27,25±1,22	64,30±1,46*	62,32±1,60*	65,28±3,68*	40,13±5,43*/**/**/ #
СМП ₁ , ум. од.	334,12±2,46	580,47±23,64*	579,72±20,01*	601,64±23,32*	458,67±14,33**/**/**/ #
СМП ₂ , ум. од.	147,50±1,23	308,67±9,12*	301,89±6,50*	306,17±12,16*	206,67±6,67**/**/**/ #

Примітки: 1. * – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО (p<0,05);

2. ** – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на алкогольний цироз печінки (АЦП) (p<0,05);

3. *** – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на вірусний цироз печінки (ВЦП) (p<0,05);

4. # – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на НАЖХП (p<0,05).

Таблиця 3. Показники ендогенної інтоксикації у хворих на ЦП залежно від наявності МС

Показник	ПЗО, n=20	ЦП, n=101	Група М, n=36	Група Ц, n=65
ІЕІЕ, %	27,25±1,22	62,90±1,16*	66,55±1,09*	60,58±1,29*/**
СМП ₁ , ум. од.	334,12±2,46	578,67± 14,68*	599,14±11,12*	564,63±13,04*/**
СМП ₂ , ум. од.	147,50±1,23	302,13±6,73*	313,57±5,98*	295,02±7,08*/**

Примітки: 1. * – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО (p<0,05).

2. ** – різниця вірогідна порівняно з показником у групі М (p<0,05).

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Висновок. У хворих на ЦП з дисбіозом спостерігається виражений ендотоксикоз. Рівень ІЕІЕ був вищим за контрольний в 2,3 рази, СМП₁ – в 1,7 рази, СМП₂ – в 2,0 рази (p<0,05). При наявності МС, у хворих на ЦП прояви ендотоксикозу значно посилюються, що призводить до поглиблення па-

тологічних змін у паренхімі печінки та активації фіброгенезу.

Отже, в комплексну терапію ЦП різної етіології при наявності метаболічного синдрому та дисбіозу кишечника необхідно включати детоксикаційні та пробіотичні препарати.

ЛІТЕРАТУРА

1. The Link between NAFLD and Metabolic Syndrome / F. Radu, C.-G. Potcovaru, T. Salmen [et al.] // *Diagnostics*. – 2023. – Vol. 13. – P. 614. DOI: 3390/diagnostics13040614.
2. Altered Microbiome in Patients with Cirrhosis and Complications / C. Acharya, J.S. Bajaj // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 17. – P. 307–321. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.08.008.
3. Gut microbiota in human metabolic health and disease // Y. Fan, O. Pedersen / *Nat. Rev. Microbiol.* – 2020. – Vol. 19. – P. 55–71. DOI: 10.1038/s41579-020-0433-9.
4. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy / J. Durack, S. V. Lynch // *Exp. Med.* – 2019. – Vol. 216 – P. 20–40. DOI: 10.1084/jem.20180448.
5. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association / S. M. Grundy, J. I. Cleeman, S. R. Daniels [et al.] // *National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 2735–2752.

6. Etiologies and outcomes of cirrhosis in a large contemporary cohort. / H. Hagström // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 56. – P. 727–732. DOI: 10.1080/00365521.2021.1912167.
7. Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases / R. Wang, R. Tang, B. Li, [et al.] // *Cell Mol. Immunol.* – 2021. – Vol. 18 (1). – P. 1–14. DOI: 10.1038/s41423-020-00592-6.
8. Lee N. Y. The Role of the Gut Microbiome in Liver Cirrhosis Treatment. / N. Y. Lee, K. T. Suk // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22. – P. 199. DOI: 10.3390/ijms22010199.
9. Янковський Д. С. Мікробіом у фізіології людини / Д. С. Янковський, В. П. Ширококов, Г. С. Димент // *Інфекційні хвороби.* – 2018. – № 3 (93) – С. 5–17. DOI: 10.11603/1681-2727.2018.3.940.7.
10. The integrative human microbiome project / H. M. P. Integrative, L. M. Proctor, H. H. Creasy [et al.] // *Nature.* – 2019. – Vol. 569, No. 7758. – P. 641–648. DOI: 10.1038/s41586-019-1238-8.

REFERENCES

1. Radu, F., Potcovaru, C.-G., Salmen, T., Filip, P.V., Pop, C., & Fierbințeanu-Braticievici, C. (2023). The Link between NAFLD and Metabolic Syndrome. *Diagnostics*, 13, 614. DOI: 3390/diagnostics13040614.
2. Acharya, C., & Bajaj, J.S. (2019). Altered Microbiome in Patients with Cirrhosis and Complications. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 17, 307-321. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.08.008.
3. Fan, Y., & Pedersen, O. (2020). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat. Rev. Microbiol.*, 19, 55-71. DOI: 10.1038/s41579-020-0433-9.
4. Durack, J., & Lynch, S.V. (2019). The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *J. Exp. Med.*, 216, 20-40. DOI: 10.1084/jem.20180448.
5. Grundy, S.M., Cleeman, J.I., Daniels, S.R., Donato, K.A., Eckel, R.H., & Franklin, B.A. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*, 112, 2735-2752.

6. Hagström, H. (2021). Etiologies and outcomes of cirrhosis in a large contemporary cohort. *Scand. J. Gastroenterol.*, 56, 727-732. DOI: 10.1080/00365521.2021.1912167.
7. Wang, R., Tang, R., Li, B., Ma, X., Schnabl, B., & Tilg, H. (2021). Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases. *Cell Mol. Immunol.*, 18(1), 1-14. DOI: 10.1038/s41423-020-00592-6.
8. Lee, N.Y., & Suk, K.T. (2021). The Role of the Gut Microbiome in Liver Cirrhosis Treatment. *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 199. DOI: 10.3390/ijms22010199.
9. Yankovsky, D.S., Shirobokov, V.P., & Dyment, G.S. (2018). Мікробіом у фізіології людини [Microbiome in human physiology]. *Інфекційні хвороби – Infectious diseases*, 3(93), 5-17. DOI: 10.11603/1681-2727.2018.3.9407 [in Ukrainian].
10. Integrative, H. M., Proctor, P., & Creasy, H. H. (2019). The Integrative Human Microbiome Project. *Nature.*, 569(7758), 641-648. DOI: 10.1038/s41586-019-1238-8.

ANALYSIS OF ENDOTOXEMIA INDICATORS IN PATIENS WITH LIVER CIRRHOSIS AND METABOLIC SYNDROME AND GUT DYSBIOSIS

©N. M. Oliynyk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. The role of metabolic syndrome and gut dysbiosis in the development and progression of endotoxemia in liver cirrhosis has been established.

The aim – to investigate specific indicators of endotoxemia and its imbalance in patients with liver cirrhosis and gut dysbiosis in the presence of metabolic syndrome.

Material and Methods. 101 patients with liver cirrhosis of various etiologies were examined. The diagnosis was verified based on anamnestic, clinical, and laboratory (biochemical, serological) data, serum markers of hepatitis B and C viruses, ultrasound examination of the liver using standardized methods approved by the Ministry of Health of Ukraine.

Results. Analysis of endotoxemia indicators in patients with liver cirrhosis of different etiologies revealed a probable increase in marker levels in all etiological groups. Women with alcoholic cirrhosis had a more pronounced level of IEIE compared to men. A probable increase in endotoxemia markers was observed during decompensation of liver cirrhosis. Analysis of endotoxemia markers in patients with liver cirrhosis and metabolic syndrome showed a probable increase in all indicators in the metabolic syndrome group compared to the cirrhosis group.

Conclusions. Patients with liver cirrhosis and dysbiosis exhibit pronounced endotoxemia. The level of IEIE was 2.3 times higher than the control, MMP1 was 1.7 times higher, MMP2 was 2.0 times higher ($p < 0.05$), indicating pronounced manifestations of endotoxemia in liver cirrhosis. The level of endotoxemia markers was significantly higher in patients with liver cirrhosis and metabolic syndrome, leading to exacerbation of fibrogenesis processes.

KEY WORDS: liver cirrhosis; endotoxemia; metabolic syndrome; gut dysbiosis.

Отримано 24.06.2023

Електронна адреса для листування: oliynyknimy@tdmu.edu.ua