

DOI: 10.26693/jmbs05.01.192

УДК 616.36-003.826:616.379-008.64:616.345-008.87:616-008.9

Сірчак Є. С., Грига В. І., Петричко О. І.,
Олексик О. Т., Пічкарь Й. І.

ДИСФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЮ ТА ДИСБІОЗ КИШЕЧНИКА У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

sirchakliza777@gmail.com

Широко вивчається роль ендотелій-залежних факторів, а також порушень мікробіоценозу кишечника у патогенезі багатьох хронічних захворювань печінки, але не з'ясованим залишається вплив дисфункції ендотелію на прогресування судинних уражень у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу.

Мета дослідження – дослідити вираженість дисфункції ендотелію та дисбіоз товстої кишки у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу.

Обстежено 52 хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу. Всім пацієнтам проведено загальноклінічні методи дослідження, а також визначено якісний і кількісний склад мікрофлори товстої кишки та показники дисфункції ендотелію (фактор фон Віллебранда, ендотелін-1), ендотелійзалежна та ендотелійнезалежна вазодилатація).

У всіх обстеженого хворого на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу виявлено дисбіотичні зміни у товстій кишці. При цьому, аналіз ступенів важкості дисбіотичних змін у обстежених хворих вказує дисбіоз переважно III і II ступенів (у 57,7 % і у 23,1 % хворих відповідно). Дисбіоз I ступеня встановлено у 15,4 % пацієнтів, і лише у 3,8 % випадків виявлено дисбіоз IV ступені. Також встановлено наявність дисфункції ендотелію у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу, що проявилось зменшенням ендотелійзалежна та ендотелійнезалежна вазодилатації, а також збільшенням рівнів фактору фон Віллебранда та ендотелін-1 у сироватці крові у порівнянні з контрольною групою. Кореляційний аналіз вказує на залежність між показниками дисфункції ендотелію та ступенем вираженості дисбіозу товстої кишки у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу. При цьому, дисбіоз III ступені корелює із всіма лабораторно-інструментальними показниками дисфункції ендотелію. У хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукро-

вий діабет 2 типу при II ст. дисбіозу товстої кишки виявлено сильну кореляційну залежність між вираженістю ендотелійнезалежної вазодилатації ($r=0,94$; $p<0,01$), фактор фон Віллебранда ($r=0,84$; $p<0,01$), а рівнем ендотелін-1 ($r=0,92$; $p<0,01$). У хворих з дисбіозом товстої кишки IV ст. кореляційну залежність встановити не вдалось, а серед хворих з дисбіозом I ст. негативна кореляційна залежність мала місце з рівнем фактору фон Віллебранда ($r= -0,76$; $p<0,05$) та ендотелін-1 ($r= -0,68$; $p<0,05$).

У хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу встановлено дисбіоз товстої кишки переважно III та II ступенів. Дисфункція ендотелію у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу проявляється зменшенням показників ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації, а також збільшенням лабораторних маркерів дисфункції ендотелію (фактор фон Віллебранда та ендотелін-1). Виявлено пряму залежність між ступенем дисбіозу товстої кишки та вираженістю прогресування показників дисфункції ендотелію у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет 2 типу, дисбіоз товстої кишки, дисфункція ендотелію.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукове дослідження виконано в рамках НДР №851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки і підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики», № державної реєстрації 0115U001103.

Вступ. Згідно з сучасними уявленнями, ендотелій – не просто напівпроникна мембрана, що вистилає внутрішню поверхню судин, а дифузно розсіяний усіма тканинами активний ендокринний орган, найбільший в організмі (в тілі людини середньої маси міститься близько одного трильйона ендотеліоцитів – 1,8 кг), здатний до безперервної

продукції біологічно активних речовин. Однією з основних функцій ендотелію є збалансоване виділення регуляторних субстанцій, що визначають цілісну роботу системи кровообігу [1].

Високоспецифічними маркерами дисфункції ендотелію (ДЕ) є десквамовані ендотеліоцити, NO, ендотелін-1 (ЕТ-1) і фактор фон Віллебранда (фФВ). Деякі фактори постійно синтезуються в ендотелії й виділяються в кров у базолатеральному напрямку, наприклад, NO, синтез якого при ДЕ порушується, що веде до зниження його концентрації в плазмі крові [2]. Інші фактори накопичуються в ендотелії й виділяються з нього при стимуляції або пошкодженні, зокрема фФВ. Окремі фактори, до яких належить ЕТ-1, у нормі практично не синтезуються, але їх вміст різко збільшується при стимуляції ендотелія [3].

Дослідження мікробіому і його впливу на стан здоров'я і на розвиток захворювань визнано одним із 10 найбільших досягнень XXI століття [4]. У здорових людей мікробіота кишечника дуже різноманітна, оскільки її мінливість у гастроінтестинальному тракті залежить від багатьох факторів, включно з генетичними, фізіологічними, психологічними та екологічними детермінантами [5], а зумовлена віковими особливостями.

Мікробіота кишечника виконує багато функцій, спрямованих на підтримання стабільності та рівноваги в організмі. Функціонально кишкова мікробіота відіграє важливу роль у перетравлюванні поживних речовин, біодоступності лікарських засобів, виробленні коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК), імунних медіаторів, у продукції метаболітів та модуляції експресії генів [6,7]. Бактерії кишечника здатні виробляти активні метаболіти, що необхідні для різних систем організму людини. Мікрофлора продукує величезну кількість метаболітів, ендогенних нейротрансмітерів, а також різних біологічно активних речовин. Кишкова мікрофлора має величезний метаболічний потенціал і здійснює сотні біохімічних процесів в організмі. У підтримці гомеостазу кишкова мікрофлора не поступається жодному життєво важливому органу в організмі [8].

Широко вивчається роль ендотелій-залежних факторів, а також порушень мікробіоценозу кишечника у патогенезі багатьох хронічних захворювань печінки, але не з'ясованим залишається вплив ДЕ на прогресування судинних уражень у хворих на НАСГ та ЦД 2 типу.

Мета дослідження – дослідити вираженість дисфункції ендотелію та дисбіоз товстої кишки у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 52 хворих на НАСГ та ЦД 2 типу, які перебували на

стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному та ендокринологічному відділеннях Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака м. Ужгород за 2016-2019 рр.

Всі дослідження були проведені за згодою пацієнтів, а методика їх проведення відповідає Гельсінській декларації 1975 р. і її перегляду 1983 р., Конвенції Європи про захист прав людей і законодавчих органів України. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Хворі були віком від 29 до 62 років, середній вік становив $48,3 \pm 5,7$ років; чоловіків було 29 (55,8 %), жінок - 23 (44,2 %).

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб у віці від 24 до 64 років, середній вік становив $47,6 \pm 5,8$ років. Чоловіків було 12 (60,0%), жінок - 8 (40,0%).

Обстеженим хворим проведено загальноклінічні, антропометричні, лабораторно-інструментальні методи дослідження. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. При антропометричному дослідженні визначали зріст, вагу, обвід талії, а також розраховували індекс маси тіла (ІМТ).

Всім хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою. У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження для визначення функціонального стану печінки, показників ліпідного та вуглеводного обмінів (глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c,%), а також проведено детальне дослідження крові з акцентом на визначення основних гемореологічних і гемостатичних показників.

Надання медичної допомоги хворим на НАСГ та ЦД 2 типу проводили згідно з клінічними протоколами лікування МОЗ України та локальних протоколів. Діагноз НАЖХП, а саме – НАСГ встановлено відповідно до критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) та клінічних рекомендацій EASL-EASD-EASO по діагностиці та лікуванню НАЖХП [9]. Ступінь ураження печінки розраховано з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів: NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), Фібротест. Діагноз ЦД 2 типу встановлено згідно рекомендацій International Diabetes Federation (IDF, 2005 р.), а саме визначення рівня глюкози у сироватці крові та через 2 години після вуглеводного навантаження, що проводилося за допомогою глюкозооксидантного методу. Ступінь важкості діабету оцінювали за рівнем HbA1c, який визначали за допомогою хромогенного аналізу на апараті Sysmex 560 (Японія) із використанням реактивів фірми Siemens.

Ультразвукове дуплексне сканування плечової артерії (ПА) виконувалося на апараті HDI-1500 (США), з використанням імпульсно-хвильового доплерівського датчика 2,5 МГц і 5-10 МГц - „Zonare” (США). Ендотеліязалежну вазодилатацію (ЕЗВД) ПА вивчали по методу, запропонованому D. Celermajer. Дослідження проводили в режимі двовірніого сканування з синхронним записом електрокардіограми (ЕКГ); діаметр ПА вимірювали у фазу діастолу у V-режимі, в доплер-режимі оцінювали зміну швидкості кровотоку до і під час проби з реактивною гіперемією. Стимулом ЕЗВД була реактивна гіперемія, що створюється манжеткою, накладеною на ділянку дистальніше проведеного дослідження. Діаметр ПА вимірювали у стані спокою (через 10-15 хв. відпочинку). У манжеті створювали тиск 200-300 мм.рт.ст. на 5 хв., після чого тиск усували, діаметр і швидкість кровотоку вимірювали відразу після зняття манжети протягом 5 хвилин з інтервалом в 30 секунд. Збільшення діаметру ПА через 60-90 секунд на тлі реактивної гіперемії на 10% і більше вважали нормальною реакцією. Менший ступінь дилатації або вазоконстрикцію оцінювали як патологічну реакцію.

Після відновлення діаметру ПА через 15 хв. хворі приймали 0,5 мг нітрогліцерину сублінгвально. У даній методиці нітрогліцерин використовували як ендотеліязалежний (ЕНВД) стимул, що викликає релаксацію периферичних судин. Вимірювання повторювали через 2 і 5 хв. після прийому нітрогліцерину. Реакцію на посилення кровотоку розраховували як різницю діаметру на тлі реактивної гіперемії і початкового, реакцію на нітрогліцерин – як різницю діаметру на 2-й хвилині після прийому нітрогліцерину і початкового. Нормальною реакцією ПА умовно прийнято рахувати її розширення на тлі реактивної гіперемії на 10% і більш від початкового діаметру. Менший ступінь вазодилатації або вазоконстрикція вважається патологічною реакцією. ДЕ верифікувалась при розширенні судини на реактивну гіперемію достовірно менше, ніж на прийом нітратів [10].

Всім обстеженим хворим проведено визначення рівня фактору фон Віллебранда (ффВ), як одного із лабораторних маркерів ДЕ (за допомогою хромогенного аналізу на апараті Sysmex 560 (Японія), використовуючи реактиви фірми Siemens), а також сироватці крові методом імуноферментного аналізу визначено активність ендотеліну 1 (ЕТ-1) з використанням тест-систем фірми «Biomedica» (Австрія).

Дослідження якісного і кількісного складу мікрофлори товстої кишки (ТК) проводили методом посіву десятикратних розведень (10^{-1} - 10^{-9}) фекалій на стандартний набір селективних і диференційно-діагностичних поживних середовищ для виділення

аеробних і анаеробних мікроорганізмів. Ступінь ТК оцінювали за класифікацією Куваєвої І. Б., Ладодо К. С. (1991 р.).

Аналіз і обробка результатів обстежених хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати дослідження. Групу обстежених склали хворі на НАСГ на ЦД 2 типу середньої ступені важкості (субкомпенсований вуглеводний обмін), які характеризувалися відносно хорошим самопочуттям, відсутністю гіпоглікемічних реакцій, рівнем глюкози в крові натще до 8,5 ммоль/л, після їжі – до 10 ммоль/л, HbA1c – не вище 9 %.

Результати антропометричного дослідження вказують на порушення індексу маси тіла у переважної більшості обстежених пацієнтів, а саме - ожиріння I та II ступенів (у 42,3 % та у 15,4 % обстежених відповідно), а також надмірну вагу – у 32,7 % хворих, і лише у 9,6 % хворих встановлено нормальна вага.

Аналіз мікробного складу фекалій у обстежених хворих на НАСГ та ЦД 2 типу вказує на змінами в кількісному і якісному складі мікрофлори ТК, що проявляється зниженням рівня представників анаеробної флори (біфідобактерій нижче 10^7 , а також лактобактерій нижче 10^6), а також підвищенням кількості представників патогенної мікрофлори. Результати наведені у **таблиці 1**.

У обстежених хворих на НАСГ та ЦД 2 типу діагностовано підвищення кількості *Klebsiella* (до $3,71 \pm 0,22$ lg КОЕ/г), *Proteus* (до $2,65 \pm 0,19$ lg КОЕ/г), *Clostridium* (до $5,23 \pm 0,09$ lg КОЕ/г), патогенних *Staphylococcus* (до $4,82 \pm 0,10$ lg КОЕ/г), а також грибів роду *Candida* (до $4,07 \pm 0,11$ lg КОЕ/г).

Слід зауважити, що всіх обстеженого хворого на НАСГ та ЦД 2 типу виявлено дисбіотичні зміни у ТК. При цьому, аналіз ступенів важкості дисбіотичних змін у обстежених хворих вказує дисбіоз переважно III і II ступенів (у 57,7 % і у 23,1 % хворих відповідно). Дисбіоз I ступеня встановлено у 15,4 % пацієнтів, і лише у 3,8 % випадків виявлено дисбіоз IV ступені (**рис. 1**).

Аналізуючи лабораторно-інструментальні показники встановлено наявність ДЕ у хворих на НАСГ та ЦД 2 типу, що проявилася зменшенням ЕЗВД та ЕНВД, а також збільшенням рівнів ффВ та ЕТ-1 у сироватці крові у порівнянні з контрольною групою (**табл. 2, 3**).

При доплерографічному обстеженні у хворих на НАСГ та ЦД 2 типу виявили достовірно зменшення діаметру ПА порівняно з показниками контрольної групи. Також визначали гіперергічну реакцію у відповідь на оклюзію – приріст діаметру ПА (**табл. 3**).

Таблиця 1 – Зміни кількісного та якісного склад мікрофлори ТК у обстежених хворих та контрольної контрольної групи

Показник	Обстежені	
	Контрольна група (n=20)	Хворі на НАСГ та ЦД 2 типу (n=52)
Bifidobacterium:		
частота (%)	100,0	80,8*
Ig КОЕ/г	8,61±0,13	6,08±0,11*
Lactobacillus:		
частота (%)	100,0	82,7
Ig КОЕ/г	6,84±0,15	5,06±0,128
Escherichia:		
частота (%)	100,0	90,4
Ig КОЕ/г	7,95±0,08	6,01±0,16*
Enterococcus:		
частота (%)	100,0	44,2**
Ig КОЕ/г	7,55±0,22	5,44±0,15**
Enterobacter:		
частота (%)	7,55±0,22	40,3*
Ig КОЕ/г	1,13±0,09	3,10±0,19**
Citrobacter:		
частота (%)	45,0	26,9*
Ig КОЕ/г	1,45±0,07	2,79±0,07*
Staphylococcus:		
частота (%)	35,0	51,9*
Ig КОЕ/г	3,23±0,11	4,82±0,10*
Klebsiella:		
частота (%)	20,0	51,9*
Ig КОЕ/г	1,07±0,07	3,71±0,22**
Clostridium:		
частота (%)	15,0	42,3**
Ig КОЕ/г	4,22±0,19	5,23±0,09*
Proteus:		
частота (%)	10,0	36,5**
Ig КОЕ/г	20,33±0,08	2,65±0,19**
Candida:	Контрольна група 10,0% (3,26±0,08)	
частота (%)	10,0	20,5
Ig КОЕ/г	3,26±0,08	4,07±0,11

Примітка: відмінності між показниками у контрольній групі та обстеженими пацієнтами достовірні: * - p <0,05; ** - p <0,01.

Кореляційний аналіз вказує на залежність між показниками ДЕ та ступенем вираженості дисбіозу ТК у хворих на НАСГ та ЦД 2 типу (табл. 4).

При цьому, дисбіоз III ступені корелює із всіма лабораторно-інструментальними показниками ДЕ. У хворих на НАСГ та ЦД 2 типу при II ст. дисбіозу

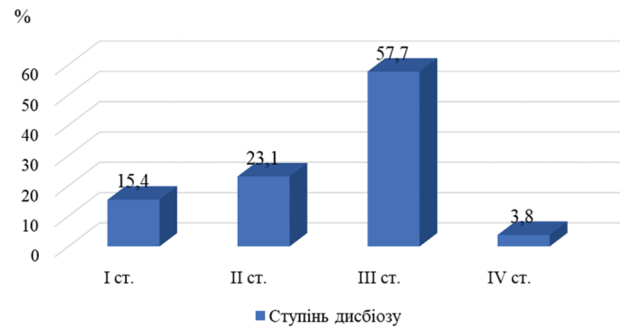


Рис. 1. Розподіл обстежених хворих на НАСГ та ЦД 2 типу по ступеням важкості дисбіозу ТК

Таблиця 2 – Зміни лабораторних показників ДЕ у обстежених хворих

Показник	Обстежені	
	Контрольна група (n=20)	Хворі на НАСГ та ЦД 2 типу (n=52)
ффВ (%)	97,51±7,66	203,60±8,91 *
ЕЕ-1 (фмоль/мл)	0,30±0,04	1,09±0,08 *

Примітка: відмінності між показниками у контрольній групі та обстеженими пацієнтами достовірні: * - p <0,01.

Таблиця 3 – Зміни інструментальних показників ДЕ у обстежених хворих

Показник	Обстежені	
	Контрольна група (n=20)	Хворі на НАСГ та ЦД 2 типу (n=52)
Діаметр ПА на початку дослідження (мм)	4,27±0,06	3,88±0,07
Діаметр на 30 сек реактивної гіперемії (мм)	5,31±0,09	4,51±0,07*
Діаметр на 60 сек реактивної гіперемії (мм)	4,71±0,09	4,12±0,11*
Швидкість кровотоку по ПА (см/сек)	98,31±2,11	74,62±3,08**
ЕЗВД (%)	13,74±2,12	8,44±0,76*
ЕНВД (%)	24,78±2,04	16,20±1,58*

Примітка: відмінності між показниками у контрольній групі та обстеженими пацієнтами достовірні: * - p <0,05, ** - p <0,01.

Таблиця 4 – Зіставлення ступенів вираженості дисбіозу ТК з лабораторними показниками ДЕ у обстежених хворих на НАСГ та ЦД 2 типу

Ступінь важкості дисбіозу ТК	Лабораторний показник ДЕ			
	ЕЗВД	ЕНВД	ффВ	ЕТ-1
I ст.	–	–	r= -0,76; p<0,05	r= -0,68; p<0,05
II ст.	–	r= 0,56; p<0,05	r=0,84; p<0,01	r=0,92; p<0,01
III ст.	r=0,60; p<0,05	r= 0,94; p<0,01	r=0,90; p<0,01	r=0,77; p<0,05

ТК виявлено сильну кореляційну залежність між вираженістю ЕНВД ($r = 0,94$; $p < 0,01$), ффВ ($r = 0,84$; $p < 0,01$), а рівнем ЕТ-1 ($r = 0,92$; $p < 0,01$). У хворих з дисбіозом ТК IV ст. кореляційну залежність встановити не вдалось, а серед хворих з дисбіозом I ст. негативна кореляційна залежність мала місце з рівнем ффВ ($r = -0,76$; $p < 0,05$) та ЕТ-ф ($r = -0,68$; $p < 0,05$).

Отже, за результатами наших досліджень можна встановити, що із збільшенням вираженості дисбіозу ТК (II та III ступені) спостерігаються більш виражені зміни показників ДЕ судин у хворих на НАСГ та ЦД 2 типу.

Обговорення отриманих результатів. На сьогодні не викликає сумніву провідна роль кишкової мікробіоти у формуванні метаболічних уражень в організмі, таких як ожиріння, ЦД 2 типу, а також НАЖХП (Buzzetti E. et al., 2016) [11]. При цьому, при поєднанні декількох негативних факторів (цукровий діабет, інсулінорезистентність) є передумовою більш швидкого прогресування ураження печінки із формування фіброзу, цирозу (Asrih M, Jornaavaz FR, 2013) [12].

У всіх обстежених нами хворих на НАСГ та ЦД 2 типу діагностовано виражені порушення кількісного і якісного складу мікрофлори ТК, а також порушення лабораторно-інструментальних показників ДЕ. Також виявлена закономірність між прогресуванням ураження судинного ендотелію та вираженістю дисбіотичних змін у хворих з НАСГ та ЦД 2 типу.

Експериментальні дослідження (Mohajeri M.H. та співавт., 2018) вказують, що у стерильних ми-

шей, колонізованих кишковою мікробіотою пацієнтів з порушенням мікробіоценозу кишечника, відзначаються збільшення швидкості транзиту по шлунково-кишковому тракту і порушення проникності кишкової стінки, в той час, як у мишей, колонізованих кишковою мікробіотою здорових осіб, перераховані зміни не зареєстровані [13].

Ймовірно, при дисбіозі кишечника порушується всмоктування біологічно активних речовин, в тому числі і тих, що мають здатність впливати на стан ендотелію судин у зв'язку із наявністю функціональних та структурних порушень кишечника у хворих з метаболічними змінами, такими, як НАСГ та ЦД 2 типу, що вимагає подальших досліджень для розкриття можливих механізмів прогресування судинної патології у даного контингенту пацієнтів.

Висновки

1. У хворих на НАСГ та ЦД 2 типу встановлено дисбіоз ТК переважно III та II ступенів.
2. ДЕ у хворих на НАСГ та ЦД 2 типу проявляється зменшення показників ЕЗВД та ЕНВД, а також збільшенням лабораторних маркерів ДЕ (ффВ та ЕТ-1).
3. Виявлено пряму залежність між ступенем дисбіозу ТК та вираженістю прогресування показників ДЕ у хворих на НАСГ та ЦД 2 типу.

Перспективи подальших досліджень. Подальше дослідження порушень у кількісному та якісному складі мікрофлори ТК, а також показників ДЕ у хворих на НАСГ та ЦД 2 типу для розкриття можливих зв'язків між прогресуванням судинної патології у даних хворих.

References

1. Agejev FT, Kulejev BD The effect of different approaches to statin therapy in high-risk patients in terms of vascular endothelium. *Health of Ukraine*. 2011; 4(257): 9–10. [Russian]
2. Chatterjee A, Catayay JD Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul Pharmacol*. 2008; 49(4–6): 134–40. PMID: 18692595 PMID: PMC2592563. Doi: 10.1016/j.vph.2008.06.008
3. Dinnik OB, Stanjuk LA, Mostovoj SYe, Mishanich OM Indicators of endothelial dysfunction and state of intracardiac geodynamics in patients with diffuse liver disease. *Ukrainian Cardiology Journal*. 2008; 6: 34–8. [Ukrainian]
4. Beketova HV, Francheski F, Sadrin OH, Kramarev SA Innovative approaches to microbiome correction in pediatric practice. *Health of Ukraine (Thematic number)*. 2016; 2(37): 4–6. [Russian]
5. Mohajeri MH, La Fata G, Steinert RE, Weber P. Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutrition Reviews*. 2018; April: 1–16. PMID: 29701810. doi: 10.1093/nutrit/nuy009
6. Evrense A, Ceylan ME. The Gut-Brain Axis: The Missing Link in Depression. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2015; 13(3): 239–44. PMID: 26598580. PMID: PMC4662178. doi: 10.9758/cpn.2015.13.3.239
7. Rodrigues-Amorim D, Rivera-Baltanás T, Regueiro B, Puch C, de Las Heras ME, Vázquez-Noguerol Méndez R, et al. The role of the gut microbiota in schizophrenia: Current and future perspectives. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2018; 19(8): 571–85. PMID: 29383983. doi: 10.1080/15622975.2018.1433878
8. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing MetaHIT Consortium. *Nature*. 2010; 464(7285): 59–65. PMID: 20203603. PMID: PMC3779803. doi: 10.1038/nature08821
9. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016; 64: 1388–402. PMID: 27062661. Doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004

10. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factor and their interaction. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24(6): 1468-74. doi: 10.1016/0735-1097(94)90141-4
11. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016; 65: 1038–48. PMID: 26823198. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012
12. Asrih M, Jornayvaz FR Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Journal of Endocrinology.* 2013; 218(3): 25–36. PMID: 23833274. doi.org/10.1530/JOE-13-0201
13. Mohajeri MH, Brummer RJM, Rastall RA, Weersma RK, Harmsen HJM, Faas M, et al. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *European Journal of Nutrition.* 2018 May; 57(Suppl 1): 1-14. PMID: 29748817 PMID: PMC5962619. doi: 10.1007/s00394-018-1703-4

УДК 616.36-003.826:616.379-008.64:616.345-008.87:616-008.9

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

*Сирчак Е. С., Грига В. И., Петричко О. И.,
Олексик О. Т., Пичкар Й. И.*

Резюме. Широко изучается роль эндотелий-зависимых факторов, а также нарушений в микробиоценозе кишечника в патогенезе многих хронических заболеваний печени, но не выясненным остается влияние дисфункции эндотелия на прогрессирование сосудистых поражений у больных неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа.

Цель исследования – изучить выраженность дисфункции эндотелия и дисбиоз толстой кишки у больных неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа.

Обследовано 52 больных неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа. Всем пациентам проведено общеклинические, методы исследования, а также определено качественный и количественный состав микрофлоры толстой кишки и показатели дисфункции эндотелия (фактор фон Виллебранда, эндотелин-1, эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая вазодилатация).

У всех обследованных больных неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа выявлено дисбиотические изменения в толстой кишке. При этом, анализ степени тяжести дисбиотических изменений у обследованных больных указывает на дисбиоз преимущественно II и III степеней (у 57,7% и у 23,1% больных соответственно). Дисбиоз I степени установлено у 15,4% пациентов, и только у 3,8% случаев выявлено дисбиоз IV степени. Также установлено наличие дисфункции эндотелия у больных неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа, что проявилось уменьшением эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации, а также увеличением уровней фактора фон Виллебранда и эндотелин-1 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. Корреляционный анализ указывает на зависимость между показателями дисфункции эндотелия и степенью выраженности дисбиоза толстой кишки у больных неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа. При этом, дисбиоз III степени коррелирует со всеми лабораторно-инструментальными показателями дисфункции эндотелия. У больных неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа при дисбиозе толстой кишки II ст. обнаружена сильная корреляционная зависимость между эндотелийнезависимой вазодилатации ($r = 0,94$; $p < 0,01$), ФФА ($r = 0,84$; $p < 0,01$), уровнем эндотелин-1 ($r = 0,92$; $p < 0,01$). У больных с дисбиозом толстой кишки IV ст. корреляционную зависимость установить не удалось, а среди больных с дисбиозом I ст. отрицательная корреляционная зависимость имела место с уровнем фактора фон Виллебранда ($r = -0,76$; $p < 0,05$) и ЭТ-1 ($r = -0,68$; $p < 0,05$).

У больных неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа установлено дисбиоз толстой кишки преимущественно III и II степеней. Дисфункция эндотелия у больных неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа проявляется уменьшением показателей эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации, а также увеличением лабораторных маркеров дисфункции эндотелия (фактора фон Виллебранда и эндотелин-1). Выявлена прямая зависимость между степенью дисбиоза толстой кишки и выраженностью прогрессирования показателей дисфункции эндотелия у больных неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет 2 типа, дисбиоз толстой кишки, дисфункция эндотелия.

UDC 616.36-003.826:616.379-008.64:616.345-008.87:616-008.9

**Endothelial Dysfunction and Intestinal Dysbiosis
in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis and Type 2 Diabetes Mellitus**

**Sirchak Ye. S., Griga V. I., Petrichko O. I.,
Oleksyk O. T., Pichkar Yo. I.**

Abstract. The role of endothelium-dependent factors, as well as disorders of intestinal microbiocenosis, in the pathogenesis of many chronic liver diseases is being widely studied. However, the effect of endothelial dysfunction on the progression of vascular lesions in patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus remains unclear.

The purpose of the study was to research the severity of endothelial dysfunction and intestinal dysbiosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus.

Material and methods. 52 patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus were examined. All patients underwent general clinic research where the qualitative and quantitative composition of the microflora of colon and indicators of endothelial dysfunction (von Willbrand factor, endothelin-1), endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation) were determined.

Results and discussion. All patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus showed dysbiotic changes in colon. At the same time the analysis of severity of dysbiotic changes in examined patients indicated mainly the III and II grade of dysbiosis (in 57.7% and in 23.1% of patients accordingly). I grade of dysbiosis was detected in 15.4% of patients and only 3.8% of cases have IV grade of dysbiosis.

We also noted the presence of endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus manifested by the decrease of endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation and the increase in serum von Willbrand factor and endothelin-1 levels, compared with the control group. The correlation analysis indicated the dependence between the indicators of endothelial dysfunction and the severity of colonic dysbiosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus. At the same time, grade III dysbiosis correlated with all laboratory-instrumental indicators of endothelial dysfunction. In patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes at grade II colon dysbiosis showed a strong correlation between the severity of endothelium-independent vasodilation ($r=0.94$; $p<0.01$), von Willbrand factor ($r=0.84$; $p<0.01$) and endothelin-1 level ($r=0.92$; $p<0.01$).

We did not find correlation dependence in patients with grade IV dysbiosis. In patients with grade I dysbiosis negative correlation dependence occurred with the level of von Willbrand factor ($r= -0.76$; $p<0.05$) and endothelin-1 ($r= -0.68$; $p<0.05$).

Conclusion. The patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus had colonic dysbiosis, mainly grade III and II. Endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus was manifested by decrease in endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation indicators as well as increase of laboratory markers of endothelial dysfunction (von Willbrand factor and endothelin-1). A direct correlation between the degree of colon dysbiosis and the severity of progression of endothelial dysfunction was revealed in patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus.

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis, type 2 diabetes mellitus, colon dysbiosis, endothelial dysfunction.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 02.08.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування