

УДК: 616.36:616-07:577.7

Неалкогольная жировая болезнь печени и синдром избыточного бактериального роста: причинно-следственные отношения

И.Л. Кляритская, Е.В. Семенихина

Nonalcoholic fatty liver disease and small intestinal bacterial overgrowth: a causal relationship

I.L. Klyaritskaya, E.V. Semenikhina

¹Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», Симферополь

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, синдром избыточного бактериального роста, интерлейкин 8, липополисахарид-связывающий белок

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – самостоятельная нозологическая единица, которая включает в себя спектр клинично-морфологических изменений паренхимы печени: стеатоз (жировая дистрофия), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), естественное течение которых может привести к развитию терминальных стадий заболевания: циррозу и раку печени.

Стеатоз печени – описательный термин, характеризующий избыточное накопление триглицеридов в цитоплазме гепатоцитов (более 5% от массы тела).

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – хроническое диффузное заболевание печени, морфологическим эквивалентом, которого служит стеатоз, некро-воспалительные изменения ткани печени с формированием последовательных стадий фиброза печени (ФП). Актуальность изучения неалкогольного стеатоза (НАС) связана прежде всего, с высокой вероятностью трансформации последнего в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), с последующим переходом в фиброзные изменения и цирротическим перерождением. Связь между стеатозом, не-

алкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и развитием фиброза изучена недостаточно. Механизм трансформации стеатоза в неалкогольный стеатогепатит включает ряд патогенетических звеньев, идентичных как при алкогольном, так и неалкогольном поражении. Для неалкогольного стеатогепатита – характерно повышение активности ферментов печени в крови и морфологические изменения в биоптатах печени, подобные изменениям при алкогольном гепатите; однако больные с неалкогольным стеатогепатитом не употребляют алкоголь в количествах, способных вызывать повреждение печени алкогольного генеза.

Существующая модель патогенеза неалкогольного стеатогепатита – теория «двух толчков» – объединяет известные факторы риска стеатогепатита. При нарастании ожирения увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК) и развивается стеатоз печени – теория «первичного толчка». Во время этого процесса происходят реакции окисления свободных жирных кислот (СЖК) и

¹95006, Украина, Симферополь, Крым, бульв. Ленина 5/7, e-mail crimtj@mail.ua

образуются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реактивные формы кислорода (РФК) – оксидативный стресс (теория «второго толчка»). Теория «второго толчка» обосновывает развитие стеатогепатита, в связи с чем имеет более важное клиническое и прогностическое значение. Непосредственными факторами, вызывающими воспаление, являются нарушенные функции внутриклеточных структур митохондрий, а факторами, вызывающими гибель гепатоцитов и развитие фиброза, – реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ), секреции цитокинов.

Механизм трансформации стеатоза печени в стеатогепатит имеет ряд патогенетических звеньев. В процессе накопления свободных жирных кислот (СЖК) клетки печени становятся чувствительными и уязвимыми к различным неблагоприятным воздействиям. Токсины эндогенной и экзогенной природы индуцируют избыточную продукцию и накопление в гепатоцитах свободных радикалов и других токсических метаболитов. В процессе окислительного стресса происходит высвобождение ионов железа из ферритина, что дополнительно увеличивает содержание гидроксильных радикалов. При этом свободные радикалы запускают реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) и секрецию цитокинов, включая фактор некроза опухоли – TNF- β , интерлейкин -6 (IL-6) и интерлейкин – 8 (IL-8). Эти патологические реакции ведут к развитию воспалительной клеточной инфильтрации и некрозу печеночных клеток. У многих пациентов этот процесс сопровождается избыточной продукцией соединительной ткани – фиброзом. Возможно также развитие цирроза печени [1].

Существуют общеизвестные факторы, которые могут послужить прогрессии жировой болезни печени (ЖБП), но в последние годы уделяют внимание еще одному фактору – это синдрому избыточного бактериального роста (СИБР).

Под синдромом избыточного бактериального роста (Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome – SIBOS) понимается патологическое состояние, в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки, преимущественно фекальной микрофлорой, сопровождающееся хронической диареей и мальабсорбцией, в первую очередь жиров и витамина В₁₂ [2]. Как правило, синдром избыточного бактериального роста (СИБР) принято определять, используя количественные критерии. Поскольку в норме количество бактерий в начальных отделах тонкой кишки менее чем 10³ КОЕ/мл (КОЕ – колониобразующие единицы), то синдром избыточного бактериального роста (СИБР) обычно обозначается, как состояние, при котором в просвете проксимального отдела тонкой кишки обнаруживается более чем 10⁵ КОЕ/мл. Как правило, синдром избыточного бактериального роста характеризуется избыточным ростом микрофлоры орофарингеального и толстокишечного происхождения, включая *Streptococci* (71%), *Esherichia Coli* (69%), *Staphylococci*

(25%), *Micrococci* (22%), *Klebsiella* (20%). На данный момент отсутствуют точные данные о распространенности синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), так как его клинические проявления накладываются на симптоматику другой патологии, проявляющейся мальабсорбцией и диареей. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) среди здоровых лиц молодого и среднего возраста низкая, в то время как среди представителей старшей возрастной группы его удельный вес возрастает (до 14,5-15,6%). Эти уровни, однако зависят от используемых диагностических методик и сопутствующей патологии [3].

Предполагаются следующие механизмы развития жировой болезни печени (ЖБП) при синдроме избыточного бактериального роста (СИБР):

- 1) увеличение запаса энергии из пищи;
- 2) способствование отложению жира;
- 3) выделение провоспалительных цитокинов и стимуляции фиброгенеза.

Основываясь на результатах опытов над лабораторными животными, сделано предположение, что синдром избыточного бактериального роста (СИБР) – возможный фактор как развития стеатоза, так и перехода его в стеатогепатит. Этому уже есть клинические подтверждения, основанные на данных, которые говорят о том, что 40% пациентов, у которых обнаружили синдром избыточного бактериального роста (СИБР) по данным водородного дыхательного теста с глюкозой, имеют ультразвуковую картину стеатоза печени, а у 26% этих пациентов имеют неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [4].

Получены интересные данные с помощью водородного дыхательного теста с лактулозой, определяющего скорость ороцекального транзита. Пациенты с жировой болезнью печени (ЖБП) имеют замедленный ороцекальный транзит в 22% случаев. Исходя из этого скорее всего, гипомоторика кишки опосредованно через последующий синдром избыточного бактериального роста (СИБР) может приводить к стеатозу [4].

Также есть экспериментальные и клинические исследования которые показывают наличие связи между синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Повреждение печени и фиброз могут быть связаны с воздействием бактериальных продуктов кишечного происхождения, и прежде всего, с эндотоксином, включая липополисахарид (ЛПС). Были изучены восемнадцать пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (8 мужчин) и 16 здоровых добровольцев подобранных по полу и возрасту. Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) оценивали с помощью лактулозного водородного дыхательного теста, уровня липополисахарид-связывающего белка (LBP) в плазме с помощью ELISA, и экспрессии (в процентах) TLR-2 и CD14 положительных клеток, методом проточной цитометрии. Уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6,

IL-8 и TNF-6) измеряли в плазме крови.

Результаты

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) встречается чаще у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), чем в контрольной группе (77,78% по сравнению с 31,25%, $p < 0,0001$). Уровни липополисахарид-связывающий белка (LBP) и TLR-2 были одинаковыми в обеих группах, экспрессия TLR-4/MD-2 CD14 положительных клеток было выше среди пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ): экспрессия, средние \pm SEM, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) по сравнению с контролем: $20,95 \pm 2,91\%$ против $12,73 \pm 2,29\%$, $p < 0,05$. Среди исследованных цитокинов только IL-8 был достоверно выше у больных, чем в контрольной ($p = 0,04$) и положительно коррелирует с экспрессией TLR-4 ($R = 0,5123$, $p = 0,036$).

Заключение

Пациенты с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) имеют более высокую распространенность развития синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), который связан с повышенной экспрессией TLR-4 и освобождением IL-8. Синдром избы-

точного бактериального роста (СИБР) играет важную роль в неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) благодаря взаимодействию с TLR-4 и индукцией провоспалительных цитокинов IL-8. [5].

Таким образом, учитывая то, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является чрезвычайно частой патологией, актуальность этой проблемы не вызывает сомнения. Если простой стеатоз печени в большинстве случаев протекает доброкачественно, то неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) характеризуется повреждением гепатоцитов, воспалением и фиброзом печени, который может приводить к развитию цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциноме.

Литература

1. Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на проблему.
2. М.А. Ардатская, О.Н. Минушкин. Синдром избыточного бактериального роста: определение, современные подходы к диагностике и лечебной коррекции // *Consilium Medicum*.
3. *Медицинский вестник* выпуск №496 от 25.09.2009
4. Cheung O., Sanyal A.J. - 2009.-25.-230-237.
5. Shanab A.A., Scully P., Bckley M., OrMabony L., Shanabab F., Garzareen S., Murphy E., Quigley E.M. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohapatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8.

Неалкогольная жировая болезнь печени и синдром избыточного бактериального роста: причинно-следственные отношения

И.Л. Кляритская, Е.В. Семенихина

В статье представлены данные исследований, цель которых была обнаружить распространенность синдрома избыточного бактериального роста у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. В результате которых определили, что пациенты с неалкогольным стеатогепатитом имеют более высокую распространенность развития синдрома избыточного бактериального роста, который связан с повышенной экспрессией TLR-4 и освобождением IL-8. Синдром избыточного бактериального роста играет важную роль в неалкогольном стеатогепатите благодаря взаимодействию с TLR-4 и индукцией провоспалительных цитокинов IL-8.

Основываясь на результаты опытов над лабораторными животными, сделали предположение, что синдром избыточного бактериального роста является возможным фактором как развития стеатоза, так и перехода его в стеатогепатит.

Также получены интересные данные, с помощью водородного дыхательного теста с лактулозой, определяли скорость ороцекального транзита. В результате чего обнаружили, что пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени имеют замедленный ороцекальный транзит в 22% случаев.

Неалкогольна жирова хвороба печінки та синдром надлишкового бактеріального росту: причинно-наслідкові відносини

І.Л. Кляритська, К.В. Семеніхіна

У статті представлені дані досліджень, мета яких була виявити поширеність синдрому надлишкового бактеріального росту у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом. В результаті яких визначили, що пацієнти з неалкогольним стеатогепатитом мають більш високу поширеність розвитку синдрому надлишкового бактеріального росту, який зв'язан з підвищеною експресією TLR-4 та звільненням IL-8. Синдром надлишкового бактеріального росту відіграє важливу роль у неалкогольному стеатогепатиті завдяки взаємодії з TLR-4 та індукцією протизапальних цитокінів IL-8.

Грунтуючись на результати дослідів над лабораторними тваринами, зробили припущення, що синдром надлишкового бактеріального росту є можливим фактором як розвитку стеатозу, так і переходу його у стеатогепатит.

Також отримані цікаві данні, за допомогою водневого дихального тесту з лактулозою, визначали швидкість ороцекального транзиту. У наслідок чого виявили, що пацієнти з неалкогольною жировою хворобою печінки мають уповільнений ороцекальний транзит у 22% випадків.

Nonalcoholic fatty liver disease and small intestinal bacterial overgrowth: a causal relationship

I.L. Klyaritskaya, E.V. Semenikhina

The paper presents the research data, the purpose of which was to identify the prevalence of bacterial overgrowth in patients with nonalcoholic steatohepatitis. As a result of this research have determined that patients with nonalcoholic steatohepatitis have a higher prevalence of small intestinal bacterial overgrowth which is associated with enhanced expression of TLR-4 and release of IL-8. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBOS) may have an important role in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) through interactions with TLR-4 and induction of the pro-inflammatory cytokine, IL-8.

Based on the results of experiments on laboratory animals, made the assumption on that small intestinal bacterial overgrowth (SIBOS) is a possible factor for both the development of steatosis and its transition to steatohepatitis.

Also produced interesting data, by the hydrogen breath test with lactulose was determined speed of small intestinal transit. In consequence of which determined that patients with nonalcoholic fatty disease have a slow transit of small intestinal transit in 22% of cases.