

УДК 616.34/.36

РОЛЬ МИКРОБНО-ТКАНЕВОГО КОМПЛЕКСА КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И СИНДРОМА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ*В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, О.И. Ефимов, Н.Л. Денисов*

Военно-медицинская академия им С.М.Кирова, Санкт-Петербург

THE ROLE OF GUT MICROBIAL-TISSUE COMPLEX IN DEVELOPMENT OF CHRONIC SYSTEM INFLAMMATION AND INSULIN-RESISTANCE IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE*V.B. Grinevich, E.I. Sas, O.I. Efimov, N.L. Denisov*

Military-Medical Academy, St.-Petersburg, Russia

Целью данного исследования было изучить роль кишечной микрофлоры в развитии хронического системного воспаления и инсулинорезистентности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП), а также оценить эффекты пребиотической коррекции у данной категории пациентов. Обследовано 96 пациентов, средний возраст $42,8 \pm 13,4$ года. Установлено, что восстановление кишечного биоценоза путем введения в состав комплексной терапии НЖБП пребиотического комплекса способствует не только нормализации показателей углеводного обмена, но и улучшению морфологической картины заболевания в виде снижения степени стеатоза и гистологической активности в печени.

Ключевые слова: кишечная микрофлора, хроническое системное воспаление, инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени.

The aim of this study was to investigate the role of gut microbiota in development of a chronic system inflammation and insulin-resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and to estimate the effects of prebiotical therapy in the given category of patients. 96 patients were examined (mean age $42,8 \pm 13,4$ years). Obtained findings support the hypothesis that restoration of gut biocenosis enhances insulin sensitivity, improves liver function, reduces steatosis and fibrosis in patients with NAFLD.

Key words: gut microbiota, chronic system inflammation, insulin-resistance, non-alcoholic fatty liver disease.

Введение. В соответствии с современным определением состояние инсулинорезистентности (ИР) является отражением недостаточной силы инсулиновых сигналов в цепи внутриклеточных сигнальных молекул, начиная от инсулиновых рецепторов вплоть до финальных субстратов действия инсулина, вовлеченных в плейотропные метаболические и митогенные реакции клеток [6]. Указанные клеточные изменения в свою очередь влекут за собой развитие нарушения толерантности к глюкозе, дислиппротеидемии, атеросклероза, эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии. В связи с этим особое значение приобретает общепринятая концепция так называемого синдрома ИР или «метаболического синдрома», характеризующегося увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, что вызывает развитие артериальной гипертензии и нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов [7].

В настоящее время сформировалось четкое мнение о связи синдрома ИР с кардиоваскулярной патологи-

ей, однако результаты исследований последних лет существенно расширяют понятие синдрома ИР. Так, установлено сочетание ИР с поражением печени, эндотелиальной дисфункцией, синдромом поликистозных яичников, повышением маркеров воспаления, нарушением в системе коагуляции. Выявлены корреляции между нарушением липидного и углеводного обмена, обусловленных инсулинорезистентностью, и гастроэнтерологическими заболеваниями — язвенной болезнью, панкреатитом, неалкогольной жировой болезнью печени, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, синдромом раздраженного кишечника. Устанавливаемые при этом патологические закономерности не зависят от нозологии и касаются общих для всех этих заболеваний патологических процессов [8].

Традиционно при рассмотрении механизмов формирования синдрома ИР большое значение придается печени — главному органу глюконеогенеза. При этом печень является не только «колыбелью» метаболических расстройств, но и мишенью этих нарушений, одним из основных морфологических проявлений которых является избыточное отложение жира в гепатоци-

тах. В последующем происходит изменение функциональной активности клеток печени и комплексная перестройка регуляции гомеостаза, способствующая развитию патоморфологических изменений вначале по типу дистрофии и крупнокапельного ожирения, а в дальнейшем — воспаления и фиброза. [3].

С позиции современных концепций одним из ранних предвестников и признанным компонентом метаболического синдрома является зачастую случайно выявляемая при ультразвуковом исследовании неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП). Распространенность НЖБП до сих пор точно не известна. В европейских странах НЖБП диагностируют приблизительно у 12% пациентов, которым проводят биопсию печени в связи с повышенным уровнем трансаминаз сыворотки крови. Закономерно, что у тучных людей распространенность НЖБП выше и составляет 19%, тогда как при нормальной массе тела диагностируется только в 8,7% случаев [1].

Основной причиной развития НЖБП является повышенное содержание в печени свободных жирных кислот. В соответствии с последними представлениями о патогенезе данного заболевания выделяют два этапа его развития. Первый этап — накопление липидов (триглицеридов) в гепатоцитах, то есть формирование собственно стеатоза печени. Второй этап — развитие воспаления и формирование собственно стеатогепатита. Принято считать, что второй этап заболевания является наиболее важным, поскольку факт воспаления, его интенсивность и степень фиброза ткани печени в большей степени определяют характер течения болезни и ее прогноз. При этом в настоящее время основную роль в развитии стеатогепатита отводят качественным и количественным нарушениям состава микробиоты кишечника, которые рассматриваются в качестве индуктора ФНО- α — стимулированной воспалительной реакции.

В частности, недавно опубликованные данные свидетельствуют о том, что изменение (модификация) состава микробиоты кишечника за счет подавления патогенной и условно-патогенной микрофлоры улучшает толерантность к пероральной нагрузке глюкозой и уменьшает стеатоз печени у мышей с наследственной предрасположенностью к ИР. [10] Кроме того, в этих же исследованиях отмечена корреляция между уменьшением количества патогенных и условно-патогенных бактерий в слепой кишке и снижением концентрации липополисахарида (ЛПС) в плазме крови, а так же уменьшением экспрессии мРНК кишечного шает толерантность к пероральной нагрузке посредством назначения норфлоксацина и ампицилина ФНО- α [9]. Полученные данные свидетельствуют, что микробиота кишечника является фактором, определяющим чувствительность организма к инсулину, при этом улучшение чувствительности к инсулину связано со снижением в плазме крови концентраций ЛПС и продуцируемого кишечником провоспалительного цитокина ФНО- α . [11].

Таким образом, присутствие отдельных бактерий в кишечнике может обуславливать слабо выраженное

хроническое системное воспаление (ХСВ), которое в свою очередь приводит к формированию ИР [5]. А развитие НЖБП можно рассматривать как общепатологическую реакцию на ХСВ, индуцированное дисбиотическими нарушениями. Как правило, метаболические и воспалительные изменения протекают одновременно и клиническое разделение на стеатоз и стеатогепатит носит лишь условный характер.

Благодаря детальному изучению роли отдельных представителей биоценоза кишечника, а также механизмов их совокупных эффектов на гомеостатические процессы макроорганизма, в настоящее время некорректно рассматривать отдельно микрофлору кишечника, слизистую оболочку с питающими ее сосудами, лимфоидными фолликулами, межучасточным веществом и вегетативной нервной системой — все перечисленные компоненты являются элементами единой системы: **микробно-тканевого комплекса кишечника (МТКК)** [2].

Результаты ряда экспериментальных исследований поддерживают идею о том, что восстановление микробно-тканевого комплекса кишечника может сопровождаться улучшением гликемического контроля. Тем не менее необходимо продолжать исследования для того, чтобы доказать, что восстановление качественного и количественного состава микробиоты кишечника действительно является безопасным и эффективным терапевтическим методом комплексного лечения нарушений толерантности к углеводам у человека [4].

Материалы и методы. В качестве базовых в исследовании использованы следующие стационары Санкт-Петербурга: клиника гастроэнтерологии Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, гастроэнтерологический центр 442 ОВКГ им. З.П. Соловьева, гастроэнтерологическое отделение больницы Святой Преподобномученицы Елизаветы. Выборка больных НЖБП формировалась в результате их целенаправленного отбора и наблюдения.

В состав анализируемой выборки было включено 96 больных НЖБП, их средний возраст составил $42,8 \pm 13,4$ года. Соотношение мужчин и женщин было 45,8% и 54,2% (44 и 52 человек, соответственно). Средний возраст мужчин составил $44,1 \pm 14,4$ года, женщин — $41,5 \pm 12,4$ года. Для обеспечения генетической однородности наблюдаемой группы в исследование включали только европеоидов. НЖБП устанавливали как диагноз исключения, при отсутствии у пациентов других этиологических факторов поражения печени.

Всем пациентам в динамике было проведено комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, включавшее: оценку выраженности клинических проявлений болевого абдоминального и диспепсического синдромов с использованием балльной визуально-аналоговой шкалы; определение биохимических показателей крови (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, билирубин, щелочная фосфатаза, γ -глутаминтранспептидаза, амилаза, глюкоза, калий, церулоплазмин, медь, железо, протромбин, α_1 -антитрипсин, гликозилированный гемоглобин, фруктозамин, С-пептид); а также уровней

инсулина и глюкагона; фенотипирование липопротеидов сыворотки крови; оценку иммунологических показателей (интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли- α); проведение перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ) с определением уровня инсулина натощак, в первый и второй час теста; показатели инсулинорезистентности, коэффициенты: QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) $=1/[\log(I0)+\log(G0)]$, где I0 — базальное содержание глюкозы в крови (мг/дл), G0 — базальное содержание инсулина в крови (мМЕ/мл), НОМА-IR (модель оценки гомеостаза для инсулинорезистентности) вычисляли по формуле: [инсулин натощак (мЕд/мл) глюкоза натощак (ммоль/л)] / 22,5; ультразвуковое исследование органов брюшной полости; оценку микробного пейзажа кала; определение маркеров вирусных гепатитов и выполнение ПЦР; осмотр нарколога на предмет исключения склонности к употреблению алкоголя; биопсию печени с последующим морфологическим исследованием биоптатов (по E. Brunt, 2000).

В соответствии с дизайном исследования пациенты были разделены на две группы. Пациенты основной группы, помимо стандартной терапии, получали пребиотический комплекс Эубикор внутрь по 2 пакетика 3 раза в день сроком 3 месяца. Группа сравнения получала только стандартную терапию препаратами урсодеохисовой кислоты. Из исследования исключали пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов оценки микробного пейзажа кала и в частности доли представителей условно-патогенной и патогенной микрофлоры показал, что у больных НЖБП в большом проценте случаев в диагностически значимом титре выявлялись эшерихии с гемолизирующими свойствами, стафилококки, дрожжеподобные грибы, вейлонеллы, условно-патогенные энтеробактерии.

В подтверждение сопряженности нарушений углеводного обмена с изменениями состава кишечной микрофлоры, у больных НЖБП было установлено, что рост коэффициента НОМАIR наблюдался при повышении концентрации гемолитической кишечной палочки ($r=0,60$; $p<0,05$) и дрожжеподобных грибов ($r=0,62$; $p<0,05$) в кишечном содержимом. Такой же характер связи был выявлен между уровнем НОМАIR и количеством стафилококков ($r=0,82$; $p<0,01$) и клебсиелл ($r=0,79$; $p<0,01$).

С другой стороны, нарастание ИР сопровождалось снижением количества облигатной микрофлоры кишечника. В подтверждение этого выявлена обратная связь между выраженностью ИР и содержанием бифидобактерий ($r=-0,76$; $p=0,01$). Кроме того, отмечена обратная корреляционная связь между содержанием клостридий и уровнем QUICKI ($r=-0,60$; $p=0,05$), подтверждающая влияние клостридиальной флоры на углеводный обмен.

Вероятнее всего, изменения МТКК у больных НЖБП сопровождаются нарушением состояния равновесного обмена пищевыми субстратами между различными микроорганизмами, кишечным эпителием и пищевыми ингредиентами, а так же развитием ХСВ.

Выявленные закономерности свидетельствуют о том, что достижение нормального состояния МТКК тесно связано со снижением ИР периферических тканей.

Для изучения причинно-следственных связей, обуславливающих зависимость и вклад клинических, лабораторных и инструментальных показателей у больных НЖБП в формирование морфологических признаков НЖБП, был использован множественный регрессионный анализ. Для этого с помощью корреляционного анализа были отобраны переменные с высоким уровнем достоверности ($p<0,05$), связанные со значениями исследованных гистологических характеристик. Далее посредством поочередного включения в модель наиболее значимых показателей были сформированы группы факторов для построения моделей множественной регрессии.

Уравнение множественной регрессии (I) для показателя «стадия стеатоза» (по Brunt, 2000) у больных НЖБП имело следующий вид:

$$Y = -5,27 - 0,48X_1 + 0,2X_2 - 0,2X_3 + 0,05X_4 + 0,18X_5 + 0,25X_6 \quad (I) \\ F = 29,6 \quad p \rightarrow 0$$

где: Y — степень стеатоза (1 — I ст., 2 — II ст., 3 — III ст.); X_1 — уровень ЛПВП (ммоль/л); X_2 — индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$); X_3 — степень дисбиотических нарушений; X_4 — уровень инсулина на 1-й час ПТТГ (пкмоль/л); X_5 — концентрация E. coli (гемолизирующие) в содержимом толстой кишки (lgKOE/г); X_6 — повышенная экзогенность печени по данным УЗИ (1 — нет, 2 — есть).

Как следует из уравнения I, прогрессирование стеатоза печени ассоциировалось с уменьшением уровня ЛПВП, что было обусловлено как антиатерогенными свойствами данной фракции липопротеидов, так и ранее выявленной возможностью ЛПВП предупреждать развитие ИР. Повышение степени стеатоза печени закономерно сочеталась со степенью дисбиотических нарушений, как одного из основных патогенетических факторов НЖБП. Связь стеатоза печени с уровнем инсулина на 1-й час ПТТГ отражала сопряженность патогенетических механизмов развития СГ с формированием нарушений углеводного обмена. Прямая корреляционная связь уровня гемолизирующих эшерихий с ростом степени стеатоза указывала на сопряженность изменений именно данного микробиологического эпитопа с отложением жира в печени.

Модель множественной регрессии (уравнение II) для показателя «морфологическая активность заболевания» (по Brunt, 2000) у больных НЖБП имела вид:

$$Y = -4,5 + 0,8X_1 + 0,29X_2 + 0,25X_3 + 0,21X_4 + 0,02X_5 + 0,02X_6 - 0,13X_7 \quad (II) \\ F = 16,36 \quad p \rightarrow 0$$

где: Y — степень морфологической активности в печени (1 — I ст., 2 — II ст., 3 — III ст.); X_1 — степень стеатоза (по Brunt, 2000) по данным морфологического исследования (1 — I степень, 2 — II степень, 3 — III степень); X_2 — уровень АЛТ (ммоль/л); X_3 — индекс НОМАIR; X_4 — уровень ТГ (ммоль/л); X_5 — инсулин натощак (пкмоль/л); X_6 — индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$); X_7 — концентрация бактериоидов в содержимом толстой кишки (lgKOE/г).

Как следует из уравнения II, степень морфологической активности в печени была пропорциональна жировой дистрофии гепатоцитов при гистологическом исследовании биоптатов, что отражало возможность самостоятельного прогрессирования жировых изменений в печени до воспалительных. Наличие воспалительной активности в печени закономерно сочеталось с увеличением активности аланинаминотрансферазы, а также с ростом НОМАIR, что указывает на важную роль нарушений углеводного обмена в генезе данного синдрома. Весьма примечательной явилась прямая связь морфологической активности в печени с уровнем триглицеридов, содержание которых, как известно, наряду с жировым гепатозом, нарастает на фоне формирования ИР и является ранним критерием МС. Зависимость признака от индекса массы тела пациента реализовалась посредством усугубления степени стеатоза в печени при избыточной массе тела. В то же время представляется важным наличие зависимости между изучаемым показателем и уровнем инсулина натощак, что подтверждало прямую ассоциативность нарушений углеводного обмена с активностью воспалительных изменений в печени. Морфологическая активность в печени имела обратную связь с концентрацией бактериоидов, как одного из факторов неспецифической иммунной защиты, препятствующей формированию второго этапа НЖБП.

Как следует из табл. 1, результаты микробиологического исследования кала показали, что добавление

исследуемых групп имел уровень IL-1 β ($r=0,51$, $p<0,05$) (рис. 1А). Он характеризовался достоверным снижением ($p<0,03$) в I группе с $26,5\pm 3,5$ пг/мл до $14,2\pm 2,8$ пг/мл на фоне лечения, в то время как во II группе отмечалась лишь тенденция к его снижению с $25,4\pm 3,4$ пг/мл до $19,7\pm 4,3$ пг/мл (рис. 1). Уровень ФНО- α изменялся в соответствии с динамикой состояния кишечного микробиоценоза (рис. 1Б). Так в I группе он уменьшался с $85,1\pm 3,5$ пг/мл до $32,5\pm 5,5$ пг/мл, в то время как во II — с $81,4\pm 2,5$ пг/мл до $51,2\pm 4,8$ пг/мл.

Анализ динамики иммунологических показателей в процессе лечения у пациентов обеих групп (табл. 2) свидетельствует о повышении естественного защитного барьера слизистой оболочки кишечника, что проявляется в повышении уровня иммуноглобулинов класса А на фоне тенденции к уменьшению содержания иммуноглобулинов классов М и G, а также концентрации циркулирующих иммунных комплексов. Изменение последнего показателя в группе больных, получавших в дополнение к стандартной пребиотическую терапию, было статистически достоверным ($p=0,035$).

Проведение ПТТГ позволило выявить снижение уровня глюкозы крови в обеих группах натощак, а также на первый час проведения теста, которое, однако, носило более значимый характер в I группе. При этом динамика изменения основных гормонов, регулирующих углеводный обмен и отражающих фи-

Таблица 1

Динамика микробиологического исследования содержимого толстой кишки у пациентов с НЖБП в зависимости от терапии (M $\pm$ m)

Группы микроорганизмов	Концентрация микроорганизмов КОЕ/г			
	Основная группа (I) (с эубиотиком)		Группа контроля (II) (без эубиотика)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Бифидобактерии	$5,2\pm 0,2\text{H}107$	$6,4\pm 0,4\text{H}108^*$	$5,1\pm 0,3\text{H}107$	$5,4\pm 0,2\text{H}107$
Лактобактерии	$3,1\pm 0,5\text{H}107$	$7,8\pm 0,2\text{H}109^*$	$6,2\pm 0,3\text{H}107$	$3,4\pm 0,5\text{H}108$
Бактероиды	$6,2\pm 0,4\text{H}106$	$2,5\pm 0,4\text{H}107$	$2,1\pm 0,4\text{H}107$	$3,4\pm 0,4\text{H}107$
Пептострептококки	$1,9\pm 0,6\text{H}104$	$6,0\pm 0,6\text{H}104$	$4,2\pm 0,6\text{H}102$	$4,9\pm 0,6\text{H}102$
<i>E. coli</i>	$4,4\pm 0,7\text{H}106$	$7,8\pm 0,3\text{H}106$	$6,3\pm 0,7\text{H}106$	$6,8\pm 0,7\text{H}106$
<i>E. coli</i> (lac-)	$4,3\pm 0,1\text{H}106$	$3,3\pm 0,01\text{H}104$	$4,8\pm 0,01\text{H}106$	$5,0\pm 0,01\text{H}106$
<i>E. coli</i> (гемолизующие)	$4,1\pm 0,8\text{H}103$	—	$4,7\pm 0,7\text{H}103$	$3,3\pm 0,6\text{H}103$
Всего стафилококков	$6,1\pm 0,6\text{H}105$	$1,3\pm 0,7\text{H}104$	$5,0\pm 0,6\text{H}105$	$6,0\pm 0,6\text{H}105$
Клостридии	$4,9\pm 0,9\text{H}104$	$1,2\pm 0,3\text{H}102$	$2,2\pm 0,6\text{H}104$	$1,3\pm 0,4\text{H}104$
Энтерококки	$7,1\pm 0,3\text{H}107$	$3,6\pm 0,4\text{H}107$	$6,7\pm 0,3\text{H}107$	$7,0\pm 0,3\text{H}107$
Дрожжеподобные грибы	$6,3\pm 0,3\text{H}104$	$5,7\pm 0,2\text{H}103$	$5,3\pm 0,5\text{H}104$	$5,6\pm 0,5\text{H}104$

* — различия достоверны по сравнению с II группой ($p<0,05$).

пребиотической терапии в состав лечебного комплекса у пациентов с НЖБП способствует росту облигатной микрофлоры кишечника (бифидум- и лактобактерии), типичной кишечной палочки, а также снижению содержания и элиминации клостридий, стафилококков и грибов рода *Candida* по сравнению с больными II группы.

Необходимо отметить, что значимую высокую связь с наличием дисбиотических изменений в обеих

зиологическую цену ответа организма больного НЖБП на нагрузку углеводами, указывала на раннее развитие инсулинорезистентности. Общей закономерностью для обеих групп явилась динамика изменения глюкогона, которая характеризовалась его незначительным ростом через 1 час проведения теста при снижении уровня глюкозы. В то же время уровень инсулина, как натощак, так и через 1 час проведения теста в основной группе снижался, а в группе

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

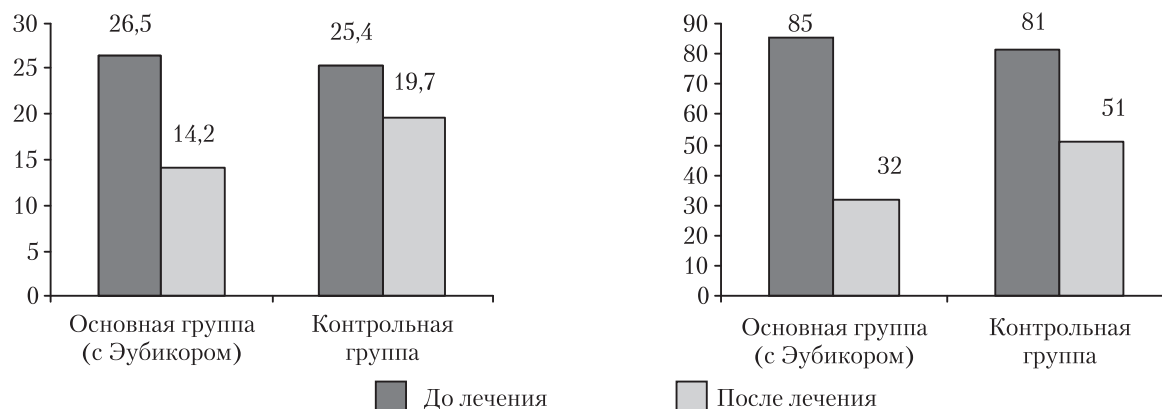


Рис. 1. Динамика содержания IL-1β (А) и FNO-α (Б) в сыворотке крови у больных НЖБП в зависимости от вида проводимой терапии

Таблица 2

Динамика некоторых показателей иммунологического статуса больных НЖБП (M±m)

Показатель	Основная группа (I) (с эубикором)		Группа контроля (II) (без эубикора)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Ig M, г/л	1,54±0,15	1,43±0,28	1,46±0,25	1,34±0,23
Ig G, г/л	23,73±6,38	19,65±4,91	25,11±6,33	19,90±4,33
Ig A, г/л	2,52±1,54	3,41±1,39	2,61±1,36	3,22±1,61
ЦИК, ед.	72,4±12,13	44,8±7,31*	71,6±12,18	59,8±8,22

* — различия достоверные по сравнению с II группой (p<0,05).

контроля имела тенденция к его незначительному росту на 1 час ПТТГ.

Таким образом, сочетанная динамика изменений уровня глюкозы, инсулина и глюкагона в ПТТГ отражала не только способность организма компенсировать углеводную нагрузку, но и демонстрировала чувствительность периферических тканей к действию

а во II группе имела тенденция к его росту, что свидетельствовало о восстановлении функции β-клеток на фоне лечения (вариант экстенсивной адаптации). Между тем соотношение ΔИнсулина/ΔГлюкозы, отражающее физиологическую активность взаимодействия инсулина с рецепторным аппаратом, позволило оценить состояние тканевой ИР (табл. 3).

Таблица 3

Динамика уровня глюкозы и инсулина у больных НЖБП в зависимости от вида проводимой терапии (M±m)

Показатели	Основная группа (I) (с эубикором)		Группа контроля (II) (без эубикора)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Глюкоза, натощак	4,9±1,1	4,4±0,8	4,8±1,0	4,4±0,6
Глюкоза, 1 час ПТТГ	12,9±1,6	11,2±1,2	12,6±1,1	11,9±1,3
Глюкоза, 2 час ПТТГ	5,9±1,1	5,4±0,9	5,8±1,2	5,4±0,8
Инсулин, натощак	27,1±2,4	24,6±2,2	26,7±2,5	24,3±2,4
Инсулин, 1 час ПТТГ	55,5±3,2	42±2,2	53,1±3,4	59±3,6
Инсулин, 2 час ПТТГ	34,6±6,4	30,2±4,2	35,5±7,5	32,4±6,4
Δ глюкозы (в ПТТГ)	7,0	5,8*	6,8	6,5
Δ инсулина (в ПТТГ)	28,4	17,4*	26,4	34,7
Δ инсулина/ Δ Глюкозы	4,06	3	3,88	5,34*

* — различия с группой сравнения, статистически достоверны (p<0,05).

инсулина. Изменения уровня глюкозы в период проведения теста (Δ глюкозы) определяли ее динамику в обеих группах после лечения, которая оказалась менее значимая во II группе. Изменения уровня инсулина носили прямо противоположный характер: в I группе уровень инсулина на фоне лечения снижался,

Как следует из табл. 3, это соотношение в I группе имело тенденцию к снижению с 4,06 до 3 (так называемый вариант интенсивной адаптации), в то время как в контрольной группе данный показатель возрастал с 3,88 до 5,34. То есть, в I группе мы наблюдали не только восстановление функции β-клеток, но и улуч-

шение эффективности действия инсулина на периферические ткани.

Следует отметить, что динамика изменения коэффициентов HOMAIR и QUICKI, характеризующих выраженность инсулинорезистентности, соответствовала изменениям соотношения «Динсулина/Дглюкозы». Так, в I группе HOMAIR снижался с $4,6 \pm 0,4$ до $3,8 \pm 0,2$, в то время как в контрольной группе данный коэффициент достоверно не изменялся — $4,3 \pm 0,4$ и $4,2 \pm 0,2$, соответственно.

Следующим, наиболее значительным, этапом исследования явилась оценка гистологических характеристик печени на фоне лечения (табл. 4).

Как следует из данных табл. 4, на фоне терапии в обеих группах происходило снижение степени стеатоза. Однако у пациентов I группы отмечалось достоверное снижение частоты его 3 степени

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Винницкая Е.В., Шепелева С.Д., Шулятьев И.С. Неалкогольный стеатогепатит в клинике хронических заболеваний печени. Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2003; № 1. — С. 123–126.
2. Гриневич В. Б., С. М. Захаренко, Г.А. Осипов // Симпозиум. Принципы коррекции дисбиозов кишечника. / Лечащий врач. 2008. № 6. — С. 13–20.
3. Гриневич В.Б., Сас Е.И., Ефимов О.И. Неалкогольный стеатогепатит как патофизиологическая адаптивная реакция на атерогенные изменения липидного спектра сыворотки крови // «Медицинский альманах». — № 4, 2009. — С. 54–59.
4. Гриневич В.Б., Сас Е.И., Ефимов О.И., Щербина Н.Н. Коррекция дисбиоза кишечника — фактор преодоления инсулинорезистентности // Российский

Таблица 4

Морфологические характеристики у больных НЖБП на фоне терапии (по Е. Brunt, 2000), n (%)

Показатели	Основная группа (I) (с эубиозом)		Группа контроля (II) (без эубиоза)	
	до лечения (n=50)	после лечения (n=26)	до лечения (n=46)	после лечения (n=24)
1 степень стеатоза	10 (20)	12 (46,1)	6 (13,04)	4 (16,6)
2 степень стеатоза	25 (50)	14 (53,8)	22 (47,8)	13 (54,2)
3 степень стеатоза	19 (38)	2 (7,6)*	14 (30,4)	6 (25)
минимальная активность	24 (48)	16 (61,5)*	21 (45,6)	12 (50)
умеренная активность	16 (32)	8 (30,8)	13 (28,3)	9 (37,5)
выраженная активность	9 (18)	—	5 (10,8)	1 (4,2)

* — различия с группой сравнения достоверны ($p < 0,05$).

($p < 0,04$). Более значимые изменения наблюдались при анализе морфологической активности. Так, в I группе происходило снижение морфологической активности, которое характеризовалось исчезновением выраженного воспаления и достоверным увеличением пациентов с минимальной активностью заболевания ($p < 0,02$). Однонаправленные изменения наблюдались на фоне стандартной терапии в группе сравнения, однако они не носили достоверный характер.

Заключение. Восстановление микробно-тканевого комплекса кишечника путем введения пребиотического комплекса в состав комплексной терапии НЖБП способствует не только нормализации показателей углеводного обмена, но и улучшению морфологической картины заболевания в виде снижения степени стеатоза и гистологической активности в печени. В основе этих эффектов лежат уменьшение выраженности хронического системного воспаления за счет подавления патогенной и условно-патогенной микрофлоры кишечника, снижение выраженности инсулинорезистентности, а также реализация системного гомеостатизирующего потенциала микробно-тканевого комплекса кишечника.

журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — № 1, Том 19, Приложение № 33. 2009. — С. 90–91.

5. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс. Журнал «Цитокины и воспаление», 2008, № 4, стр. 31–36.
6. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Синдром инсулинорезистентности. Рус. мед. журн. 2009; 3 (3): С. 45–49.
7. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. ВНОК. Москва, 2009 г.
8. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром., М. «Медпресс-информ», 2007 г. С. 131–134.
9. Possemiers S. et al. (2009) Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. Gut 58: 1091–1103
10. Membrez M. et al. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. FASEB J. 2008; 22, 2416–2426.
11. Cani P.D. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes 2007; 56, 1761–1772.