



**Проф. Т.Д. Звягінцева,
доц. А.І. Чернобай**

Харківський національний медичний
університет

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки та мікробіота кишечника: патогенетичні взаємозв'язки та терапевтичні мішені.

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) являє собою гетерогенне захворювання, на яке впливає складна взаємодія генетичних, епігенетичних факторів, факторів навколишнього середовища та способу життя, західна дієта та куріння, які підвищують ризик розвитку захворювання (рис.1).

Діагноз МАЖХП дотримується певних критеріїв, таких як виявлення стеатозу печінки (з діагностикою, що проводиться за допомогою візуалізації, біомаркерів або гістології) та принаймні однієї характеристики серед надмірної ваги/ожиріння, цукрового діабету 2 типу (ЦД2) та метаболічної дисрегуляції. Останній критерій вимагає наявності як мінімум двох характеристик, включаючи збільшення кола талії, артеріальну гіпертензію, гіпертригліцеридемію, низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), предіабет, резистентність до інсуліну та субклінічне запалення (12, 16, 23, 30).

Клінічне значення МАЖХП обумовлено прогресуючим патерном ураження органу при цьому захворюванні з формуванням фіброзу, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми (2, 3, 13).

В останні десятиліття частка невірусної етіології хронічних захворювань печінки (ХЗП) значно зростає: поширеність МАЖХП коливається від 26% до 39% у загальній популяції, до 42% при запальних захворюваннях кишечника (ВЗК) та 50,7% у дорослих із надмірною вагою/ожирінням. У розвинених країнах МАЖХП становить понад 50% випадків ХЗП та цирозів (33).

Ці тривожні цифри роблять МАЖХП серйозним клінічним та економічним тягарем та новою глобальною епідемією серед хронічних захворювань печінки.

Патогенез МАЖХП обумовлений складними взаємодіями між варіантами генетичної чутливості, факторами довкілля, резистентністю до інсуліну та змінами в мікробіоті кишечника (26).

Взаємодія між цими факторами призводить до зміни метаболізму ліпідів та їх надмірного накопичення в гепатоцитах, що призводить до розвитку жирової хвороби печінки, а зміни мікробіому порушують баланс між прозапальними та протизапальними сигналами, тим самим сприяючи запаленню, яке може призвести до прогресування МАЖХП з наслідком фіброзу та цирозу печінки.

Останнім часом все більше уваги в рамках генезу МАЖХП приділяється ролі осі microbiota-gut-liver axis, яка у ширшому розумінні визначається як вісь «мікробіота-кишечник-печінка».

Вісь мікробіота-кишечник-печінка має тісний анатомічний, а також функціональний зв'язок між кишечником, його мікробіотою та печінкою, що виникає в результаті інтеграції сигналів, що генеруються дієтичними, генетичними факторами та факторами навколишнього середовища. Ця вісь пояснюється збільшенням зв'язків між метаболітами мікробіому кишечника та рецепторами поверхні печінки, які можуть активувати каскад важких подій, що ведуть до інсулінорезистентності, запалення печінки та посилення фіброзу печінки (30).

Слизова оболонка кишечника і судинний бар'єр печінки (воротна вена) є функціональною і анатомічною структурою, яка служить місцем для взаємодії між кишечником і печінкою, обмежуючи системне поширення мікробів і токсинів, дозволяючи поживним речовинам надходити в кровотік і досягати печінки. Контроль мікробних угруповань має

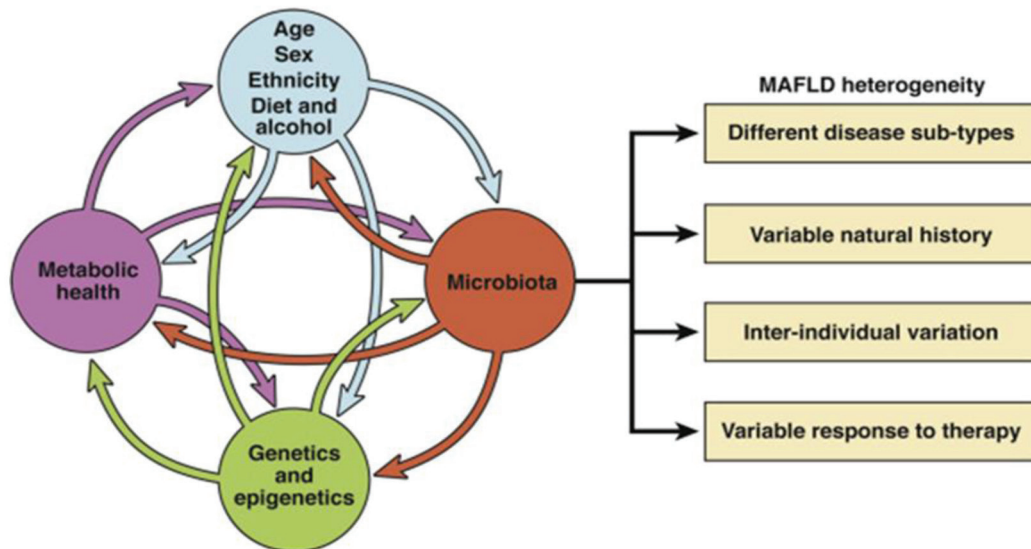


Рисунок 1. Фактори ризику та неоднорідність МАЖХП

Гетерогенність захворювання проявляється ожирінням печінки, включаючи вік, стать, етнічну залежність, споживання алкоголю, харчові показники, гормональний статус, генетичну схильність та епігенетичні фактори, мікробіоту та метаболічний статус. Ціком ймовірно, що вплив різних факторів на кожного індивідуума з часом збільшується, що потім формує фенотип та перебіг хвороби. (по Mohammed Eslam et al. (2020)) (11).

вирішальне значення для підтримки гомеостазу осі мікробіота-кишечник-печінка (18).

Існують загальні механізми, що базуються на трансляційних дослідженнях, які можуть пояснити роль мікробіоти кишечника в патогенезі МАЖХП у людини.

До них відносяться:

- зміни якісного та кількісного складу кишкової мікробіоти та альтерації бар'єрної функції слизової оболонки кишечника здатні призводити до надходження внутрішньопросвітних антигенів через систему ворітної вени до печінки, індукуючи пошкодження гепатоцитів та активацію прозапальних процесів,

- підвищена проникність кишечника з транслокацією мікробних продуктів у портальну циркуляцію,

- модуляція жовчних кислот та продуктів мікробних метаболітів, таких як етанол, коротколанцюгові жирні кислоти та похідні амінокислот, здатні модулювати метаболізм печінки та запалення (22, 24).

Вісь кишечник-печінка бере участь не тільки в ініціації, а й у прогресуванні МАЖХП.

У пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, зокрема з МАЖХП, відзначаються підвищення проникності слизової оболонки кишечника та дисбіотичні зміни кишкового мікробіоти.

Порушення мікробіоти кишечника пов'язані з низкою хронічних захворювань, включаючи ожиріння, метаболічний синдром та метаболічно-асоційовану жирову хворобу печінки (МАЖХП).

Накопичуються докази, що мікробіота кишечника грає ключову роль фізіологічному гомеостазі, координуючи реакції імунної системи у вигляді модуляції мікросередовища кишечника. Зміни мікробіоти кишечника через генетичні фактори або фактори

навколишнього середовища, такі як особливості харчування або ліки, антибіотики або нестероїдні протизапальні препарати, можуть призвести до модуляції структури або різноманітності мікробіоти кишечника, відомої як дисбактеріоз. У свою чергу, дисбактеріоз може призводити до метаболічних порушень, таких як ЦД2, ожиріння, метаболічний синдром та МАЖХП (9, 10, 15).

При аналізі товстокишкової мікробіоти типовими змінами для МАЖХП є збільшення Bacteroidetes, зменшення Firmicutes, що призводить до зниження співвідношення F/B у більшості досліджень, зниження чисельності Coprococcus та Eubacterium та збільшення прозапальних таксонів, таких як Proteobacteria та Enterobacteriaceae.

У цих пацієнтів спостерігається зниження різноманітності мікробіоти порівняно з здоровими.

Кишкова мікробіота значно відрізняється у здорових людей і пацієнтів з метаболічними захворюваннями, що в останніх проявляється зменшенням кількості «корисних» бактерій, що продукують коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), та збільшенням кількості прозапальних бактерій, переважання яких призводить до порушення енергетичного балансу, бар'єрної функції кишечника та посилення хронічного запалення слабкого ступеня.

Існують припущення, що бактерії, що належать до типу Bacteroidetes, характеризуються високою здатністю до синтезу КЛЖК, а бактерії типу Firmicutes більшою мірою сприяють розвитку системного запалення при МАЖХП (29).

Зміни, що спостерігаються у пацієнтів з МАЖХП та фіброзом, являють собою збільшення чисельності Proteobacteria на рівні філуму, Enterobacteriaceae на

рівні сімейства, та *Escherichia* на рівні роду, та зниження відносної кількості фекальних *Clostridium sensu stricto*.

Дослідження останніх років свідчать про те, що зміни у складі мікробіома, ймовірно, не такі важливі, як зміни функціонального потенціалу мікробної спільноти кишечника (1, 30).

Ймовірні механізми, що зв'язують мікробіом кишечника з жировою хворобою печінки, ґрунтуються на наступному:

Кишковий бар'єр представлений слизовим компонентом, що забезпечує першу лінію захисту та збереження в преепітеліальній зоні секреторних IgA, антибактеріальних субстанцій (α -дефензини, лізоцим, негативно-заряджені групи муцинів, кателіцидини, інтестинальний трейфойловий фактор (MUC2)) та епітеліальним компонентом, що складається з одношарового циліндричного епітелію, представленого ентероцитами, клітинами Панета, М-клітинами, келихоподібними клітинами. Клітини епітеліального шару тісно примикають один до одного, що забезпечується комплексами щільних міжклітинних контактів.

Порушення бар'єрної функції, пов'язані зі змінами щільних контактів, призводять до підвищення проникності слизової оболонки кишківника.

На структурно-функціональну стабільність щільних контактів кишечника впливають безліч екзогенних та ендогенних факторів: якісні та кількісні зміни

кишкового мікробіома (внаслідок антибіотикотерапії, дієтичних факторів та перенесеного гострого інфекційного гастроентериту), прийом нестероїдних протизапальних препаратів, дієта з високим вмістом жирів та інші. Порушення функції кишкового епітелію через порушення щільних контактів призводить до ендотоксемії та індукції толл-подібного рецептора 4 (TLR4). Харчовий холін метаболізується мікробіомом кишечника з утворенням триметиламіну (ТМА), який знижує біодоступність холіну.

Неперетравлювані вуглеводи (наприклад, харчові волокна) піддаються ферментації мікробіомом кишечника і призводять до утворення коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК).

Мікробіом кишечника метаболізує жовчні кислоти, тим самим регулюючи пул жовчних кислот, що призводить до змін передачі сигналів фарнезоїдного Х-рецептора (FXR).

Мікробіота кишечника також бере участь у регуляції жовчних кислот та їх метаболітів, які, у свою чергу, регулюють метаболізм глюкози, ліпідів та холіну, а також енергетичний гомеостаз (5, 9, 14).

Етанол може генеруватись мікробіомом кишечника. Мікробіом кишечника може сприяти порушенню гомеостазу амінокислот (рис. 2).

У пацієнтів з НАЖХП відзначається підвищення проникності слизової оболонки кишківника та дисбіотичні зміни кишкового мікробіома.

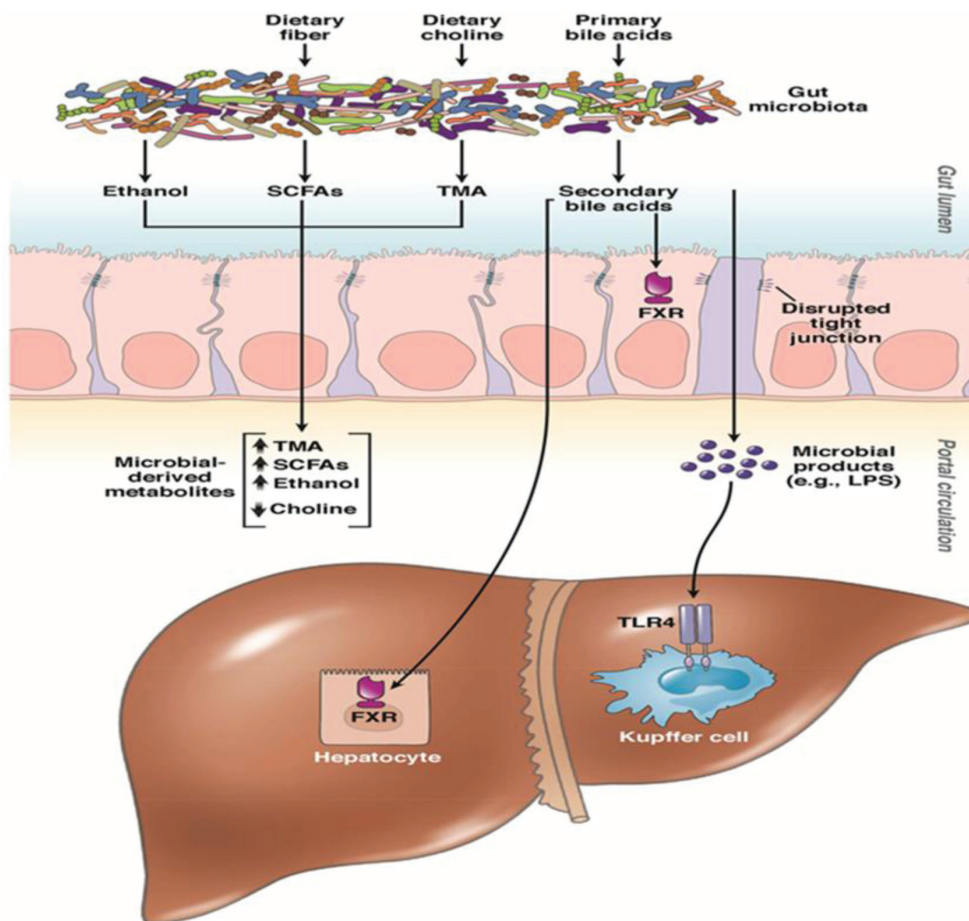


Рисунок 2. Взаємозв'язок МАЖХП та кишкової мікробіоти (по S.R. Sharpton et al., 2020) {5}.

Метааналіз A. Shah et al., проведений у 2017 р. та узагальнив результати 19 досліджень, показав, що ХЗП значно асоційовано із синдромом надлишкового бактеріального зростання (СНБЗ) (31). У недавньому метааналізі K. Wijarnpreecha et al., опублікованому в 2020 р., також виявлено, що МАЖХП значно асоційована з СНБЗ (32).

Причини розвитку СНБЗ при МАЖХП до кінця не відомі. Передбачається кілька механізмів, за допомогою яких СНБЗ може сприяти прогресуванню НАЖХП: надлишкове надходження в кровотік бактеріальних ендотоксинів (плазматичного бактеріального LPS-ліпополісахариду, пептидогліканів, ліпотиєвої кислоти, бактеріального флагеліну, неметильних фрагментів бактеріальної ДНК) (1, 22).

МАЖХП асоційована зі змінами мікробіоти та підвищенням проникності слизової оболонки, що підтверджується зафіксованим вищим рівнем плазматичного бактеріального LPS у цих пацієнтів.

У пацієнтів з МАЖХП та асоційованим ожирінням спостерігаються якісні та кількісні зміни мікробіоти кишечника (підвищення Firmicutes та зниження Bacteroidetes), які призводять до зниження продукції коротколанцюгових жирних кислот та підвищення проникності кишкової стінки внаслідок порушення міжклітинних щільних контактів, що веде до підвищеної транслокації бактерій.

Дієта з високим вмістом жирів, яка характерна для більшості хворих на МАЖХП, змінює мікробіом, що, у свою чергу, послаблює кишковий бар'єр, також негативно впливає на структурно-функціональну стабільність щільних контактів епітеліоцитів слизової оболонки кишечника (17, 21).

Підвищена циркуляція ендотоксинів (LPS та інших компонентів бактеріальної клітини) у портальному кровотоці активує клітини Купфера шляхом індукції внутрішньоклітинного нуклеарного фактора (NFκB), що призводить до синтезу прозапальних цитокінів та хемокинів (TNF-α, IL-1β, IL-6, TGF-β) які є субстратом запального компонента МАЖХП та індукції фіброгенезу.

Останнім часом з'явилася інформація, що свідчить про зниження моторики ШКТ у пацієнтів, які страждають на жирову хворобу печінки. Так, зазначено, що швидкість ороцекального транзиту у пацієнтів із МАЖХП уповільнена у 22% випадків (1, 29, 30).

У формуванні та прогресуванні СНБЗ важливе значення має порушення функцій ілеоцекального клапана, оскільки в цьому випадку фекальна мікрофлора ретроградно колонізує тонку кишку (1).

Якісні та кількісні порушення складу мікробіоти розглядаються як індуктор стимульованої TNF-α запальної реакції в печінці. (рис. 3).

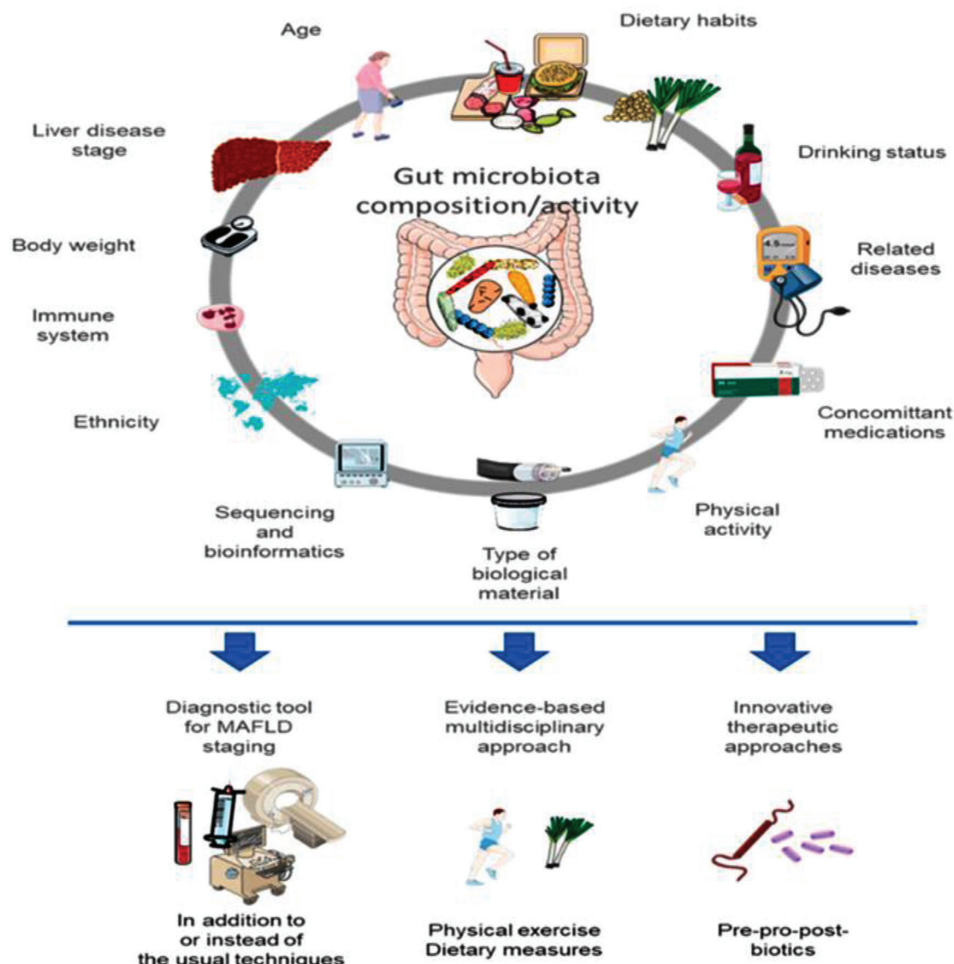


Рисунок 3. Метаболічні ко-фактори, що впливають на склад та активність мікробіоти кишечника при МАЖХП (по Lanthier N. et al. 2022) (24).

Лікування МАЖХП має бути комплексним, спрямованим на різні ланки патогенезу захворювання.

Пацієнтам з МАЖХП, асоційованих з дисбіозом кишечника доцільно максимально знизити споживання алкоголю, продуктів, що містять глютен та молочних продуктів, а також уникати необґрунтованого застосування антибактеріальних та нестероїдних протизапальних препаратів.

З урахуванням тісного зв'язку патогенетичних механізмів МАЖХП з підвищенням проникності слизової оболонки кишечника та ендотоксемією в рамках комплексної терапії цих захворювань, доцільно використовувати комбінацію препаратів, спрямованих на відновлення функціонального стану печінки та мікробіоти.

Для профілактики подальшого розвитку МАЖХП у фіброз і ЦП, патогенетично виправдане призначення антифібротичних препаратів (УДХК, гліциризинової кислоти, препаратів глутатіону, китайського лимонника) в комбінації з пробіотичними препаратами, які модулюють кишкову мікробіоту, зберігають її різноманітність та якісний склад — препарати масляної кислоти, інуліну, що є колопротекторами та енергетичними субстратами для мікробіоти (13).

З метою зменшення ступеня пошкодження печінки та регресу імунзапального компонента в рамках терапії МАЖХП доцільно використовувати препарати урсодезоксихолевої кислоти.

На сьогоднішній день розшифровані різні ефекти УДХК, які є базисом для застосування у пацієнтів із різними фенотипами МАЖХП.

Систематичний огляд 12 рандомізованих контрольованих досліджень (7 досліджень — монотерапія УДХК, 5 — комбінація з іншими препаратами; всього 1160 пацієнтів) продемонстрував, що монотерапія УДХК вела до поліпшення функції печінки у 5 дослідженнях та зменшувала вираженість стеатозу та фіброзу — у 2 (34).

У свою чергу, всі 5 досліджень, в яких оцінювалася ефективність комбінації УДХК з іншими препаратами, продемонстрували суттєве поліпшення функціональних печінкових показників, при цьому в двох з них констатовано зменшення стеатозу та некрозапалення за даними гістології з метою регресу фіброзу, та нормалізації печінкових ферментів (34).

Останні метааналізи А. Sánchez-García і співавт. (2018.) (35), а також L. Simental-Mendía та співавт. (2020) (36) свідчать, що використання УДХК достовірно сприяє нормалізації рівнів маркерів глікемічного статусу (глюкози, глікованого гемоглобіну та інсуліну) та зниження загального холестерину, що важливо в рамках оптимальної моделі лікування МАЖХП.

За даними V. Ratziu і співавт. (2011) застосування високих доз УДХК (28–30 мг/кг) при МАЖХП сприяє зменшенню прогресування фіброзу печінки в динаміці (38).

Сучасний вітчизняний гепатопротектор урсодезоксихолевої кислоти — препарат Урсіс (Київський вітамінний завод) має 2 форми випуску 250 та 500 мг,

призначається при наявності синдромів цитолізу, холестази та імунзапального синдрому різної ступені активності, що супроводжують МАЖХП.

Крім цитопротективного, антихолестатичного, протизапального, імунотулювального та антифібротичного ефектів, препарат надає позитивний вплив на нормалізацію мікрофлори товстого кишечника при дисбіозі.

Нещодавно було отримано докази того, що УДХК впливає на мікробну спільноту, збільшуючи спільну появу певних таксонів (*Ruminococcus*, *Blautia*, *Faecalibacterium* и *F. prausnitzii*) (37).

Таким чином, призначення гепатотропної терапії із застосуванням УДХК пацієнтам з МАЖХП доцільно в рамках нормалізації печінкових ферментів та з метою регресу фіброзу.

Відомо, що дисбіотичні порушення відбуваються на тлі зниження кількісного і якісного співвідношення жовчних кислот (тригідрооксиколевої і дігідроксиколевої, гліко-дезоксиколевої і глікохолевої кислот). Препарат Урсіс може назначатися в дозі 500 та 750 мг на добу місяць та більш, під контролем нормалізації трансаміназ, білірубину, лужної фосфатази, імуніглобулінів, гама-глобулінів. Після прийому препарату кількісне і якісне співвідношення жовчних кислот відновлюється, за рахунок чого і нормалізується мікрофлора кишки.

Завдяки плейотропній дії препарат Урсіс слід застосовувати при МАЖХП з холестерин-асоційованою патологією в поєднанні з дисбіозом кишечника.

Ключова ланка в підтримці та відновленні епітеліального бар'єру слизової оболонки кишечника у хворих на МАЖХП належить комбінованому препарату природного походження — Зафакол 3D, що містить масляну кислоту (бутират), інулін (пробіотик), пробіотик — біфідум-бактерії (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* —10,02x10⁹ KYO), вітамін D3 (14).

Унікальність та ефективність препарату обумовлена його складом:

1. Масляна кислота (бутират) є енергетичним субстратом для багатьох клітин організму, в тому числі колоноцитів та клітин печінки, нормалізує баланс кишкової мікробіоти (створює несприятливі умови для умовно-патогенної і патогенної мікрофлори і сприятливі умови для зростання власної корисної мікрофлори, індукує продукцію антимікробних пептидів і дефензимів, які перешкоджають адгезії та інвазії патогенної флори до слизової оболонки кишечника):

— покращує стан муцину стимулює його синтез, за рахунок підсилення експресії гена MUC2; підвищує його в'язкість, за допомогою підсилення експресії келихоподібними клітинами кишкового фактору TFF-3 (фактор трилісника — муцин-асоційований пептид),

— відновлює епітеліоцити забезпечує їх енергією та відновлює їх мембрани, за рахунок участі в β-окисненні в мітохондріях клітин та синтезу Ацетил-КоА, яка частково йде на утворення АТФ і частково на синтез фосфоліпідів мембран; регулює клі-

тинний цикл та попереджує розвиток новоутворень, за рахунок індукції HDACs (гістондеацетилаза),

- зміцнює тісні міжклітинні контакти (модифікує експресію білків щільних контактів CLDN1 і CLDN2; індукує білок щільних контактів SYNPO за допомогою механізмів, що включають пригнічення HDACs),

- зменшує запалення за рахунок збільшення активності регуляторних імунних клітин Tregs, пригнічення синтезу прозапальних цитокінів γ -IFN, TNF- α , IL-1b, 2, 6, 8 і 12; пригнічення активації NF- κ B, iNOS, COX-2, стимуляції синтезу протизапальних цитокінів TGF- β , IL-10; пригнічення адгезії ендотеліальних лейкоцитів,

- інгібує роботу 9 генів, які включені в біосинтез холестерину в організмі і знижує його рівень, впливає на метаболізм жирів, прискорюючи їх розпад, активує кишковий гліюкогенез та сприяє метаболічному контролю ваги тіла та вмісту глюкози.

Бутират послаблює стеатогепатит, індукований дієтою з високим вмістом жиру та запобігає прогресуванню МАЖХП шляхом модулювання мікробіоти кишечника та функції кишкового бар'єру.

2. Інулін та біфідобактерії нормалізують баланс кишкової мікробіоти, сприяють синтезу ендогенної масляної кислоти, зменшують запалення, підтримують баланс між запальною реакцією клітин Th1 / Th17 і імуносупресивною відповіддю клітин Th2 / Treg; знижує проліферацію Т-лімфоцитів Th1 і Th0 шляхом пригнічення IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IFN- γ та ФНП- α і стимулює поділ регуляторних Т-лімфоцитів (T-reg), покращуючи синтез IL-10; впливає на баланс Th1 / Th2.

Bifidobacterium bifidum викликає помітне, стійке покращення щільних контактів кишкового бар'єру.

3. Вітамін D нормалізує баланс кишкової мікробіоти (індукує продукцію антимікробних пептидів (LL-37) і дефензимів (HBD-2), які перешкоджають адгезії та інвазії патогенної флори до слизової оболонки кишечника), грає ключову роль в підтримці цілісності епітеліального бар'єру слизової оболонки кишечника, знижує регуляцію прозапальних цитокінів.

Існує достатня кількість експериментальних і клінічних досліджень, що підтверджують ефективність компонентів препарату «Зафакол».

Дослідження щодо ефективності та безпеки застосування препарату «Зафакол» було проведено у 40 пацієнтів із синдромом подразненого кишечника (СПК) без закрепу у віці від 25 до 65 років (середній вік — (39 ± 17) років) (39).

У контрольній групі хворі з СПК ($n = 20$) отримували базисну терапію (спазмолітик мебеверин та лоперамід за потребою) протягом 1 міс, у дослідній групі пацієнти з СПК ($n = 20$) додатково до базисної

терапії отримували «Зафакол» (1 таблетка 2 рази на день протягом 1 міс).

У хворих на СПК додаткове застосування «Зафакола» супроводжувалося підвищенням ефективності лікування порівняно з базисною терапією — у дослідній групі кількість респондерів (13 із 20 хворих, 65 %) була статистично значуще більшою, ніж у контрольній групі (9 із 20 хворих, 45 %, $p < 0,01$). Крім того, у пацієнтів, які отримували Зафакол, поліпшення консистенції випорожнень зазначено у 75% хворих, зменшення здуття живота — у 70%, зменшення або нормалізація імперативних позивів — у 75%, у контрольній групі — відповідно у 50, 55 та 55% пацієнтів ($p < 0,01$).

Мікробіологічне дослідження калу на наявність кишкового дисбіозу показало, що у хворих на СПК застосування «Зафакола» супроводжувалося хорошим мікробіологічним ефектом, який був статистично значуще більшим, ніж у контрольній групі.

У хворих дослідної групи, які отримували препарат, статистично значимо знизилася частота висівання представників умовнопатогенної флори, ніж у хворих контрольної групи: висівали *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Proteus* і *Escherichia coli* з зміненими ферментативними властивостями (лактозонегативна), а гемолізуюча кишкова паличка не була виявлена в жодного пацієнта.

Автори наголошують, що у хворих на СПК застосування «Зафакола» супроводжувалося статистично значущим підвищенням як клінічної, так і мікробіологічної ефективності лікування. Всі хворі повністю закінчили лікування, у них не відзначалося побічних ефектів, які б вимагали відміни препарату.

Проведене дослідження показало, що «Зафакол», до складу якого входять пробіотичні штами біфідобактерій, пребіотик інулін та масляна кислота, є мультикомпонентним колопротектором з плеiotропними ефектами, і його можна розглядати як безпечний та високоефективний препарат, який добре переноситься, для лікування пацієнтів із СПК без закрепу (39).

Підвищення різноманітності кишкової мікробіоти за допомогою пробіотиків та колопротекторів та препаратів УДХК у пацієнтів із МАЖХП забезпечуватиме сприятливий метаболічний ефект на тлі правильного харчування. Ці препарати слід вважати засобом вибору та патогенетично обґрунтованими при лікуванні пацієнтів з МАЖХП.

Використання препаратів УДХК (Урсіс) та колопротектора Зафакол 3Д у хворих на МАЖХП зменшує активність запалення, метаболічні порушення, запобігає прогресуванню захворювання печінки та розвитку фіброзу, модулює мікробіоту кишечника та усуває симптоми дисбіозу.

Список використаної літератури

1. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П. Значение синдрома избыточного бактериального роста в нарушении метаболических функций печени при неалкогольной жировой болезни печени / Тер. архив. — 2021. — № 93 (2): 169–173. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200622.
2. Giovanni Tarantino, Clara Balsano, Silvano Junior Santini et al. It Is High Time Physicians Thought of Natural Products for Alleviating NAFLD. Is There Sufficient Evidence to Use Them? // Int. J. Mol. Sci. — 2021, 22, 3424. <https://doi.org/10.3390/ijms222413424>.
3. Dabravolski, S.; Bezsonov, E.; Baig, M.; Popkova, T.; Nedosugova, L.; Starodubova, A.; Orekhov, A. Mitochondrial Mutations and Genetic Factors Determining NAFLD Risk. // Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 4459.
4. Tingting Yan, Hong Wang, Lijuan Cao et al. Glycyrrhizin Alleviates Nonalcoholic Steatohepatitis via Modulating Bile Acids and Meta-Inflammations // Drug Metab. Dispos. — 2018. — Vol.46. — P. 1310–1319, DOI: <https://doi.org/10.1124/dmd.118.082008>.
5. SR Sharpton, V Ajmera, R Loomba. Emerging Role of the Gut Microbiome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: From Composition to Function // Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 January; 17(2): 296–306. doi:10.1016/j.cgh.2018.08.065.
6. Boursier J, Mueller O, Barret M, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota // Hepatology 2016; 63: 764–775. [PubMed: 26600078]
7. Wang B, Jiang X, Cao M, et al. Altered Fecal Microbiota Correlates with Liver Biochemistry in Nonobese Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. // Scientific reports. — 2016;6: 32002. [PubMed: 27550547].
8. Y Zhang, Shifeng Sheng, Su Yan et al. Comparison of gut microbiota in male MAFLD patients // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. — 2022. 12. DOI:10.3389/fcimb.2022.873048.
9. Shen F, Zheng RD, Sun XQ, et al. Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease // Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International 2017; 16: 375–381.
10. Aleksandra A Kolodziejczyk1, Danping Zheng, Oren Shibolet, Eran Elinav. The role of the microbiome in NAFLD and NASH // Mol Med (2019) 11: e9302. P. 1–13.
11. Mohammed Eslam1 Arun J. Sanyal Jacob George. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease // Gastroenterology. — 2020. — Vol. 158, No. 7. P. 1999–2014.
12. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки: фокус на метаболічні порушення та їх корекцію // Здоров'я України. — 2021. Тематичний номер № 4(62). — С. 15–16.
13. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Дивертикулярная болезнь толстого кишечника: терапевтические возможности колонопротекции // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 4 (66). — С. 67–75.
14. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Колонопротекция в гастроентерологии // Сучасна гастроентерологія. — 2016. — № 3 (89). — С. 47–56.
15. Vallianou, N.; Liu, J.; Dalamaga, M. What are the key points in the association between the gut microbiome and nonalcoholic fatty liver disease? // Metabol. Open. — 2019. — Vol.1, P. 9–10.
16. Lau, L.H.S.; Wong, S.H. Microbiota, Obesity and NAFLD. // Adv. Exp. Med. Biol. — 2018. Vol — 1061. — P. 111–125.
17. Schwenger, K.J.; Clermont-Dejean, N.; Allard, J.P. The role of the gut microbiome in chronic liver disease: The clinical evidence revised // JHEP Rep. 2019. — Vol 1, — P. 214–226.
18. Cavallari, J.F.; Pokrajac, N.T.; Zlitni, S.; Foley, K.P.; Henriksbo, B.D.; Schertzer, J.D. NOD2 in hepatocytes engages a liver-gut axis to protect against steatosis, fibrosis, and gut dysbiosis during fatty liver disease in mice // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2020, 319, E305–E314.
19. Boursier, J.; Mueller, O.; Barret, M. et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota // Hepatology. — 2016. Vol 63. — P. 764–775.
20. Loomba, R.; Seguritan, V.; Li, W. et al. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Cell Metab. — 2017. — Vol 2. P. 1054–1062.e1055.
21. Lee, G.; You, H.J.; Bajaj, J.S. et al. Distinct signatures of gut microbiome and metabolites associated with significant fibrosis in non-obese NAFLD // Nat. Commun. — 2020. — Vol. 11. — P. 4982.
22. Ludovico Abenavoli, Giuseppe Guido Maria Scarlata et al. Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Gut Microbiota: From Fatty Liver to Dysmetabolic Syndrome // Medicina. — 2023, Vol. — 59(3), — P. 594; <https://doi.org/10.3390/medicina59030594>.
23. Masarone, M.; Troisi, J.; Aglitti, A.; Torre, P.; Colucci, A.; Dallio, M.; Federico, A.; Balsano, C.; Persico, M. Untargeted metabolomics as a diagnostic tool in NAFLD: Discrimination of steatosis, steatohepatitis and cirrhosis // Metabolomics. — 2021. — Vol 17. — P. 12.
24. Lanthier, N.; Delzenne, N. Targeting the Gut Microbiome to Treat Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: Ready for Prime Time? // Cells. — 2022, — Vol. 11, 2718. <https://doi.org/10.3390/cells11172718>.
25. Aron-Wisniewsky, J.; Vigliotti, C.; Witjes, J. et al. Gut microbiota and human NAFLD: Disentangling microbial signatures from metabolic disorders // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2020. — Vol.17. — P. 279–297.
26. Astbury, S., Atallah, E.; Vijay, A. et al. Lower gut microbiome diversity and higher abundance of proinflammatory genus Collinsella are associated with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis // Gut Microbes. — 2019. — Vol 11. — P. 569–580.
27. Bajaj, J.S. Ng, S.C. Schnabl, B. Promises of microbiome-based therapies // J. Hepatol. — 2022. — Vol. 7. — P. 1379–1391.
28. Demir, M., Lang, S., Hartmann, P et al. The fecal mycobiome in non-alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol. — 2021. — Vol. 76. — P. 788–799.
29. Шестакова Е.А., Покровская Е.В., Самсонова М.Д. Подходы к изучению влияния кишечной микробиоты на развитие метаболических нарушений // Consilium Medicum. — 2021. — №.23(12). — С. 905–909. DOI: 10.2644/2/20751753.2021.12.201289.
30. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Патогенетическое и клиническое значение оси «микробиота — кишечник — печень» // Медицинский совет. — 2022. — №16(7). — P. 69–75. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-69-75>.
31. Shah A., Shanahan E., Macdonald G.A. et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Chronic Liver Disease // Semin Liver Dis. — 2017. — Vol. 37(4). — P. 388–400. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1608832>.

32. Wijarnpreecha K., Lou S., Watthanasuntorn K., Kroner P.T. et al. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. // *Eur. J Gastroenterol. Hepatol.* — 2020. — Vol. 32(5). — P. 601–608. <https://doi.org/10.1097/ME.0000000000001541>.
33. Zobair M Younossi, Aaron B Koenig, Dinan Abdelatif et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology.* — 2016. — Vol.64(1). — P. 73–84. doi: 10.1002/hep.28431. Epub 2016 Feb 22.
34. Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. // *BMC Gastroenterol.* 2013; 13: 140. 35. Adriana Sánchez-García, Amirhossein Sahebkar, Mario Simental-Mendía. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials // *Pharmacol Res.* 2018 Sep; 135: 144-149. doi: 10.1016/j.phrs.2018.08.008.
36. Mario Simental-Mendía, Adriana Sánchez-García, Luis E. Simental-Mendía. Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials // *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Aug; 86(8): 1476–1488.
37. Talima Pearson, J. Gregory Caporaso, Monica Yellowhair et al. Effects of ursodeoxycholic acid on the gut microbiome and colorectal adenoma development // *Cancer Med.* 2019 Feb; 8(2): 617–628.
38. Ratziu Vlad, Victor de Ledinghen, Frédéric Oberti et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // *Clinical Trial J. Hepatol.* — 2011 May;54(5):1011-9. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.030.
39. Ткач С.М., Дорофеев А.Э. Эффективность «Зафакола» при функциональных и воспалительных заболеваниях кишечника // *Сучасна гастроентерологія.* — 2017. — №. 2 (94). — С. 111–119.

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки та мікробіота кишечника: патогенетичні взаємозв'язки та терапевтичні мішені.

Проф. Т.Д. Звягінцева, доц. А.І. Чернобай

Харківський національний медичний університет

У статті представлено характеристику метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки (МАЖХП) у поєднанні з кишковою мікробіотою. Розкрито фактори ризику розвитку МАЖХП, значення осі «мікробіота-кишечник-печінка» у прогресуванні жирової хвороби печінки та у порушенні мікробіома кишечника з розвитком дисбіозу кишечника, що призводить до метаболічних порушень в організмі. Патогенетично обґрунтовано застосування препарату УДХК (Урсіс) та колопротектора Зафакол 3Д, які є засобами патогенетичної терапії у пацієнтів МАЖХП та дисбіозом кишечника.

Ключові слова: метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП), мікробіом кишечника, вісь «мікробіота-кишечник-печінка» уседексихолева кислота, колопротектор.

Metabolic-associated fatty liver disease and gut microbiota: pathogenetic relationships and therapeutic targets.

Prof. T.D. Zvyagintseva, assoc. prof. A.I. Chernobay

Kharkiv National Medical University

The article presents the characteristics of metabolically associated fatty liver disease (MAFLD) in combination with intestinal microbiota. The risk factors for the development of MAFLD, the importance of the «microbiota-intestine-liver» axis in the progression of fatty liver disease and in the disruption of the intestinal microbiome with the development of intestinal dysbiosis, which leads to metabolic disorders in the body, are revealed. The use of the drug UDHA (Ursis) and coloprotector Zafacol 3D, which are means of pathogenetic therapy in patients with MAFLD and intestinal dysbiosis, is pathogenetically justified.

Key words: metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD), gut microbiome, «microbiota-gut-liver axis», ursodeoxycholic acid, coloprotector.

Контактна інформація: Чернобай Алла Іллівна —
к.мед.н., доцентка кафедри терапії 2
Харківського національного медичного університету,
пр. Героїв Харкова, 197, т. 0972191210,
e-mail: ai.chernobai@knmu.edu.ua

Стаття до редакції надійшла 12.04.2023 р.