

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ДІДИК ОЛЬГА КОСТЯНТИНІВНА**

УДК 616.36-003.82+616.379-008.64]-06:616.34-008.6-085

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**СТАН КИШКОВОЇ ПРОНИКНОСТІ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНО-  
АСОЦІЙОВАНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ У ПОЄДНАННІ З  
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ ЇХ ЛІКУВАННЯ**

Галузь знань 22 – «Охорона здоров'я»

Спеціальність 222 – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії PhD

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

\_\_\_\_\_ Дідик О.К.

**Науковий керівник** – Чернявський Володимир Володимирович, доктор медичних наук, професор

Київ –2024

## АНОТАЦІЯ

**Дідик О.К. Стан кишкової проникності в пацієнтів із метаболічно-асоційованою жирковою хворобою печінки у поєднанні із цукровим діабетом 2 типу та шляхи корекції їх лікування.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії PhD у галузі знань 22 «Охорони здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина» – Національний медичний університет імені О.О Богомольця, МОЗ України, Київ, 2024.

Останніми роками зростає інтерес до «вісі кишківник-печінка», дисфункція якої призводить до дисбіозу кишківника, синдрому надмірного бактеріального росту та підвищення кишкової проникності [1,2].

Результати експериментальних та клінічних досліджень виявили збільшення кількості грамнегативних бактерій типу Bacteroidetes порівняно з кількістю грампозитивних бактерій типу Firmicutes у пацієнтів із МАЖХП та ЦД 2 типу [3]. Порушення кишкового бактеріального гомеостазу та зміни вмісту та розподілу бактерій у кишківнику та їх метаболічних функцій у пацієнтів із МАЖХП та ЦД 2 типу призводять до підвищення проникності кишкового бар'єру, бактеріальної транслокації та ендотоксемії, що є тригером посилення синтезу зонуліну – білка, який є одним із регуляторів кишкової проникності [4].

Модуляція кишкової мікробіоти за допомогою антибіотиків, пробіотиків і пребіотиків є сучасним перспективним терапевтичним напрямком корекції дисбіозу кишківника та порушення проникності кишкового бар'єру [4].

**Мета дослідження** - оптимізація діагностики та лікування хворих із метаболічно-асоційованою жирковою хворобою печінки в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення стану кишкової проникності, її впливу на рівень прозапальних цитокінів та ефективності її терапевтичної корекції.

Комісією із питань біотичної експертизи і етики наукових досліджень було схвалено в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця № 150 від 18.10.2021 р. та проводилося на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини №1 з 2020 по 2024 рік і виконано згідно вимог Гельсінської декларації Всесвітньої

медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження» 1964 р. (перегляд 2008 р.). Інформована згода на участь в дослідженні була підписана пацієнтами.

Для вирішення мети і завдань дисертаційної роботи було проведено проспективне інтервенційне рандомізоване дослідження в яке було включено 108 пацієнтів із МАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу, яких розділили на 2 групи. До першої групи входили 52 пацієнти з відсутністю синдрому надмірного бактеріального росту в кишечнику (СНБР). До другої групи – 56 пацієнтів з наявністю СНБР. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб. В першій групі співвідношення чоловіків і жінок становить 37 % (19) та 63 % (33), середній вік чоловіків -  $53,42 \pm 1,62$  і жінок -  $57,56 \pm 2,58$ , в другій групі чоловіків 36 % (20), жінок 64 % (36), середній вік чоловіків -  $56,21 \pm 2,13$  і жінок -  $55,54 \pm 3,77$ . Контрольна група чоловіків 50 % (10), жінок 50 % (10), середній вік чоловіків -  $51,91 \pm 3,69$  та жінок -  $52,64 \pm 2,32$ .

Діагноз МАЖХП встановлювали згідно з рекомендаціями Азіатсько – Тихоокеанської асоціації з вивчення печінки 2020 р., практичних рекомендацій Американської асоціації з вивчення захворювань печінки щодо діагностики та лікування НАЖХП 2018 р. (перегляд 2023 р.), клінічних практичних рекомендацій Американської асоціації клінічної ендокринології з діагностики та лікування НАЖХП в закладах первинної медичної допомоги та ендокринології 2022 р. Згідно з рекомендаціями Американської діабетологічної асоціації 2020 р. (перегляд 2023 р.) встановлювали діагноз цукрового діабету 2 типу. Діагноз СНБР було підтверджено згідно клінічних рекомендацій Американського коледжу гастроентерології 2020 р.

Загальноклінічне дослідження включало збір скарг, анамнезу захворювання і життя, фізикальне обстеження та лабораторні і інструментальні методи дослідження. Антропометричне обстеження включало вимірювання зросту, МТ, ІМТ за формулою Кетле, визначалася ОТ та ОС та співвідношення ОТ/ОС.

До лабораторних досліджень, які виконувалися входили показники функціональних печінкових проб (АлАТ, АсАТ, ЛФ ГГТ, білірубін фракційно, загальний білок, альбумін), вуглеводного (глюкоза крові натще, інсулін, індекс Нома-ІR, НbA1c, пероральний глюкозо-толерантний тест) та ліпідного (ЗХ, ТГ, ЛПНЩ,

ЛПДНЩ, не-ЛПВЩ, ЛПВЩ, ІА) обміну, визначалася концентрація лептину, зонуліну та інтерлейкіну 6 і 10 в сироватці крові. Виконувався дихальний водневий тест з лактулозою. Також досліджувався вміст КЛЖК та вміст Bacteroidetes, Firmicutes у калі. До інструментальних досліджень, які виконувалися входило УЗД з стеатометрією та еластографією печінки.

Було проведено комплексне клініко-лабораторне, лікувально-діагностичне дослідження 108 пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу, розділених на 2 групи з наданням рекомендацій та призначенням терапевтичної корекції стану кишкової проникності в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці:

Група 1 – 52 пацієнти із МАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу з відсутністю СНБР, яким призначався метформін 500 мг по 1 таблетці 2 рази на день та симбіотик 1 капсула 2 рази на добу впродовж 3 місяців.

Група 2 – 56 пацієнтів із МАЖХП та ЦД 2 типу з наявністю СНБР, яким призначалася комбінована терапія – додатково до прийому метформіну та симбіотика призначався рифаксимін 1200 мг/добу тобто в дозуванні 200 мг по 2 таблетки 3 рази на день 2 тижні.

Досліджувані препарати:

1. Метформін 500 мг таблетки пролонгованої дії.
2. Рифаксимін 200 мг таблетки.
3. Кишкотовропний засіб симбіотичної дії - капсули, що містять масляну кислоту 250 мг, фруктоолігосахариди (інулін) 100 мг, та живі ліофілізовані бактерії  $2,7 \times 10^9$  КУО (Bifidobacterium bifidum Bb-06 SD6576 18 мг  $1,8 \times 10^9$  КУО та Bifidobacterium lactis B1-04 ATCC SD5219 1,8 мг  $0,9 \times 10^9$  КУО).

Контрольна група – 20 практично здорових осіб.

**Завдання дослідження:**

1. Проаналізувати показники функціональних печінкових проб, ліпідного і вуглеводного профілю та рівень лептину, ІЛ-6 та ІЛ-10 в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю та відсутністю СНБР.

2. Дослідити середній рівень виділення водню за результатами дихального водневого тесту з лактулозою та вміст Bacteroidetes і Firmicutes в калі у пацієнтів із МАЖХП та ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР.
3. Дослідити стан кишкової проникності та взаємозв'язок між концентрацією зонуліну, ІЛ-6 та ІЛ-10, параметрами структурно-функціональної стану печінки (печінковими амінотрансферазами, ультрасонографічними параметрами стеатозу (КЗУ) та фіброзу печінки (ЖПП)) у пацієнтів із МАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР.
4. Дослідити взаємозв'язок між концентрацією зонуліну та показниками ліпідного та вуглеводного обміну, рівнем лептину і антропометричними показниками в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР.
5. Оцінити функціональний стан кишкової мікробіоти та взаємозв'язок між концентрацією КЛЖК в калі та зонуліну, інтерлейкінами 6 і 10, показниками ліпідного та вуглеводного обміну, параметрами структурно-функціональної стану печінки в пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР.
6. Дослідити вплив рифаксиміну та кишковотропного засобу симбіотичної дії (капсули, що містять масляну кислоту 250 мг, фруктоолігосахариди (інулін) 100 мг, та живі ліофілізовані бактерії  $2,7 \times 10^9$  КУО (Bifidobacterium bifidum Bb-06 SD6576 18 мг  $1,8 \times 10^9$  КУО, а також Bifidobacterium lactis B1-04 ATCC SD5219 1,8 мг  $0,9 \times 10^9$  КУО) на стан кишкової проникності в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу.

**Об'єкт дослідження:** стан кишкової проникності в пацієнтів з МАЖХП та ЦД 2 типу.

**Предмет дослідження:** рівень зонуліну, ІЛ-6 та ІЛ-10 у сироватці крові, показники вуглеводного і ліпідного обміну, параметри структурно-функціонального стану печінки, середній рівень виділення водню за результатами дихального водневого тесту, вмісту Firmicutes і Bacteroidetes та їх співвідношення та КЛЖК в калі, ефективність рифаксиміну та симбіотику в схемах лікування пацієнтів.

**Методи дослідження:** Загальноклінічне дослідження включало збір скарг, анамнезу захворювання і життя, фізикальне обстеження та лабораторні і інструментальні методи дослідження. Антропометричне обстеження включало вимірювання зросту, МТ, ІМТ за формулою Кетле, визначалася ОТ та ОС та співвідношення ОТ/ОС. До лабораторних досліджень входили показники функціональної активності печінки (АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЛФ, білірубін фракційно, загальний білок, альбумін), вуглеводного (глюкоза крові натще, інсулін, індекс НОМА-IR, HbA1c, пероральний глюкозо-толерантний тест) та ліпідного (ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, не-ЛПВЩ, ЛПВЩ, ІА) обміну, визначалася концентрація лептину, зонуліну та інтерлейкіну 6 і 10 в сироватці крові. Виконувався дихальний водневий тест з лактулозою. Також досліджувався вміст КЛЖК та вміст Firmicutes та Bacteroidetes та їх співвідношення в калі. До інструментальних досліджень входили УЗД з стеатометрією та еластографією печінки.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

1. Доповнено наукові дані щодо стану кишкової проникності в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу, шляхом визначення зонуліну в сироватці крові.
2. Вперше було встановлено взаємозв'язки між концентрацією зонуліну та ІЛ-6, ІЛ-10 в сироватці крові, показниками ліпідного і вуглеводного обміну, рівнем лептину та антропометричними показниками, структурно-функціональним станом печінки (печінковими амінотрансферазами, ультрасонографічними параметрами стеатозу (КЗУ) та фіброзу печінки (ЖПП)) у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу.
3. Доповнено наукові дані щодо функціонального стану кишкової мікробіоти шляхом визначення КЛЖК в калі та встановлено взаємозв'язок між концентрацією КЛЖК в калі та зонуліну, ІЛ-6 та ІЛ-10, показниками ліпідного та вуглеводного обміну, параметрами структурно-функціонального стану печінки у пацієнтів із МАЖХП та ЦД 2 типу.
4. Досліджено вплив рифаксиміну та симбіотику (капсули, що містять масляну кислоту 250 мг, фруктоолігосахариди (інулін) 100 мг, та живі ліофілізовані

бактерії  $2,7 \times 10^9$  КУО (*Bifidobacterium bifidum* Bb-06 SD6576 18 мг  $1,8 \times 10^9$  КУО і *Bifidobacterium lactis* Bl-04 ATCC SD5219 1,8 мг  $0,9 \times 10^9$  КУО) на стан кишкової проникності в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу.

При порівнянні статистичних показників антропометрії пацієнтів із МАЖХП у поєднанні із ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР достовірних відмінностей за показниками маси тіла, ІМТ, ОТ, ОС, СТС виявлено не було ( $p > 0,05$ ) відповідно.

При кількісному дослідженні рівня лептину в сироватці крові було виявлено достовірне його зростання в пацієнтів першої групи -  $27,9 \pm 1,5$  нг/мл, другої групи -  $28,2 \pm 1,3$  нг/мл порівняно з контрольною групою  $4,6 \pm 0,7$  нг/мл ( $p < 0,001$ ) відповідно. В пацієнтів першої та другої групи спостерігалось статистично значуще підвищення лептину порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ) відповідно. Вміст лептину в пацієнтів першої та другої групи достовірно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ) відповідно. Підвищення рівня лептину в пацієнтів першої та другої групи свідчить про гіперлептинемію.

При порівнянні показників вуглеводного обміну було встановлено достовірне підвищення рівня глюкози крові натще та через 2 год. після ПГТТ в 2,5 рази, інсуліну в 2,7 рази, індексу НОМА-IR в 4,7 рази, HbA1c в 1,9 рази та С-пептиду в 3 рази в пацієнтів першої і другої групи порівняно з групою контролю ( $p < 0,001$ ) відповідно. Вміст глюкози плазми венозної крові натще та через 2 год. після ПГТТ, інсуліну, HbA1c та індекс НОМА-IR, С-пептид в пацієнтів першої та другої групи достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ).

При порівнянні показників ліпідного обміну у досліджуваних групах було виявлено достовірне підвищення вмісту ЗХ, ТГ, ХС ЛПДНЩ в 1,5 рази, ХС ЛПНЩ в 1,8 рази, ХС не-ЛПВЩ в 2,6 рази, КА в 1,9 рази та зниження в 1,9 рази ХС ЛПВЩ в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ). Рівні показників ліпідного обміну в пацієнтів першої та другої групи статистично значущо відрізнялися ( $p < 0,001$ ). При порівнянні показників ліпідного обміну в досліджуваних групах було виявлено достовірне підвищення вмісту ЗХ, ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ, ХС не-ЛПВЩ, КА та зниження

ХС ЛПВЩ в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ).

При порівнянні показників функціональної активності печінки було виявлено достовірне зростання активності АЛАТ у сироватці крові в пацієнтів першої групи - 62,7 (57,4 – 62,9) Од/л, другої групи - 64,3 (56,2 – 64,7) Од/л порівняно з контрольною групою - 19,3 (17,1 – 20,6) Од/л ( $p < 0,001$ ). Також спостерігалось зростання активності АсАТ в сироватці крові пацієнтів першої групи - 49,5 (49,1 – 52,4) Од/л та другої групи - 53,7 (51,4 – 53,9) Од/л порівняно з контрольною групою - 17,4 (15,3 – 19,7) Од/л ( $p < 0,001$ ). Активність досліджуваних амінотрансфераз сироватки крові відрізнялася в пацієнтів першої та другої групи ( $p < 0,05$ ). Інші показники функціональної активності печінки (ГГТ, ЛФ, загальний білірубін та фракції, загальний білок та альбумін) в пацієнтів двох груп та контрольної групи були в межах референтних значень. Підвищення рівня печінкових амінотрансфераз в пацієнтів першої і другої груп свідчать про гепатоцелюлярне пошкодження, що є наслідком запальної жирової інфільтрації та фіброзу печінки.

При порівнянні ультрасонографічних параметрів стеатозу та фіброзу печінки було виявлено достовірне підвищення КЗУ та ЖПП в пацієнтів першої групи, що становили  $2,93 \pm 0,03$  дБ/см та  $6,94 \pm 0,02$  кПа, другої групи -  $2,95 \pm 0,06$  дБ/см та  $6,94 \pm 0,05$  кПа порівняно з контрольною групою -  $1,38 \pm 0,02$  дБ/см та  $2,12 \pm 0,03$  кПа ( $p < 0,001$ ). Достовірної відмінності між підвищеним КЗУ та ЖПП в пацієнтів першої та другої групи встановлено не було ( $p > 0,05$ ).

Результати стеатометрії та еластографії встановили тяжкий ступінь стеатозу (S3) та початковий фіброз (F1) в пацієнтів першої та другої групи.

В пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР спостерігалось достовірне збільшення вмісту Bacteroidetes в 1,5 рази та в 5,1 рази в пацієнтів з СНБР порівняно з пацієнтами контрольної групи ( $p < 0,001$ ). В пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу із наявністю СНБР спостерігалось збільшення вмісту Bacteroidetes у 7,68 рази порівняно з пацієнтами без СНБР ( $p < 0,05$ ). В пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу без СНБР було виявлено підвищений рівень Firmicutes у 1,8 рази та знижений рівень в 5,5 рази в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні



ЦД 2 типу з наявністю СНБР порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ). У ході дослідження в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні ЦД 2 типу без СНБР встановлено підвищення вмісту Firmicutes у 10 разів порівняно з пацієнтами із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР ( $p < 0,05$ ).

В пацієнтів із МАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу із відсутністю СНБР збільшилося співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes у 2,7 рази та у 3,9 рази в групі з наявністю СНБР порівняно з групою контролю ( $p < 0,001$ ). Під час дослідження в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні ЦД 2 типу з наявністю СНБР встановлено збільшення співвідношення F/V у 1,4 рази порівняно з пацієнтами з відсутністю СНБР ( $p < 0,05$ ).

При порівняльному аналізі результатів дихального водневого тесту з лактулозою досліджуваних груп пацієнтів було виявлено достовірно підвищений середній рівень виділення водню на початку (0 хв) -  $(25,4 \pm 5,1)$  ppm, у перші 20 хв. –  $(46,2 \pm 7,6)$  ppm, потім наступні 40 хв. -  $(58,5 \pm 9,8)$  ppm, 60 хв. -  $(77,3 \pm 8,9)$  ppm, 80 хв. -  $(89,7 \pm 8,7)$  ppm, 100 хв. -  $(100,1 \pm 10,4)$  ppm, 120 хв. -  $(112,2 \pm 10,1)$  ppm, 140 хв. -  $(117,4 \pm 12,7)$  ppm, 160 хв. -  $(121,3 \pm 11,4)$  ppm, 180 хв. -  $(126,6 \pm 13,2)$  ppm, середній -  $(86,1 \pm 10,8)$  ppm у пацієнтів другої групи, що свідчить про наявність СНБР, а саме про збільшення кількості анаеробної мікрофлори в тонкому кишківнику.

В пацієнтів із МАЖХП у поєднанні ЦД 2 типу з відсутністю СНБР та контрольної групи середній рівень виділення водню на початку (0 хв.), наступні 180 хвилин та середній не перевищував референтні показники.

При дослідженні рівня зонуліну в сироватці крові було встановлено достовірне його підвищення у пацієнтів із МАЖХП та ЦД 2 типу без СНБР -  $77,8 \pm 3,4$  нг/мл та групі з наявністю СНБР -  $91,2 \pm 3,6$  нг/мл у порівнянні з контрольною групою  $12,6 \pm 2,5$  нг/мл ( $p < 0,001$ ).

При порівнянні рівня зонуліну в сироватці крові було виявлено статистично значуще його підвищення в 6,2 рази в пацієнтів з МАЖХП та ЦД 2 типу із відсутністю СНБР та в 7,2 рази в групі з наявністю СНБР порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ). При порівнянні рівня зонуліну в сироватці крові було встановлено достовірне його підвищення в 1,2 рази в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні ЦД 2 типу

з наявністю СНБР порівняно з пацієнтами з відсутністю СНБР ( $p < 0,001$ ). Зростання рівня зонуліну у сироватці крові у пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу із наявністю та відсутністю СНБР свідчить про підвищення кишкової проникності в цих пацієнтів.

При дослідженні вмісту ІЛ-6 в сироватці крові було виявлено достовірне його підвищення у пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу з відсутністю СНБР –  $8,5 \pm 2,3$  нг/мл та з наявністю СНБР –  $9,8 \pm 2,4$  нг/мл у порівнянні з контрольною групою  $3,7 \pm 1,1$  нг/мл ( $p < 0,001$ ). Рівень ІЛ-6 в сироватці крові був статистично значуще підвищений в 1,2 рази у пацієнтів із МАЖХП у поєднанні ЦД 2 типу з наявністю СНБР порівняно з відсутністю СНБР ( $p < 0,001$ ). Зростання ІЛ-6 в сироватці крові свідчить про запальний процес.

Вміст ІЛ-10 в сироватці крові був виявлений у межах референтних значень та становив у пацієнтів першої групи -  $3,8 \pm 1,5$  нг/мл, в пацієнтів другої групи –  $2,6 \pm 1,9$  нг/мл ( $p < 0,001$ ) відповідно.

При аналізі коефіцієнтів кореляції в пацієнтів з МАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу з відсутністю та наявністю СНБР виявлено прямо пропорційний сильний кореляційний зв'язок між рівнем зонуліну та ІЛ-6, ІЛ-10 в сироватці крові.

Отримані результати кореляційного аналізу дають підстави стверджувати, що підвищення концентрації зонуліну в сироватці крові взаємопов'язано з прозапальними та протизапальними процесами в слизовій оболонці кишківнику та порушенням проникності кишкового бар'єру.

При проведенні кореляційного аналізу між концентрацією зонуліну у сироватці крові і показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з МАЖХП у поєднанні із ЦД 2 типу з відсутністю та наявністю СНБР було встановлено позитивний лінійний зв'язок середньої сили між рівнями зонуліну та глюкози, інсуліну та індексом НОМА-ІR та слабкої сили зв'язок - із HbA1c і С-пептидом.

Результати кореляційного аналізу вказують на те, що підвищення кишкової проникності асоціюється з гіперглікемією відповідно з тенденцією до підвищення HbA1c та гіперінсулінемією за даними інсуліну та С-пептиду. Таким чином,

порушення проникності кишкового бар'єру патогенетично пов'язано з розвитком інсулінорезистентності.

За результатами кореляційного аналізу між концентрацією зонуліну в сироватці крові та показниками ліпідного обміну у пацієнтів з МАЖХП у поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю та наявністю СНБР було зафіксовано прямо пропорційний зв'язок середньої сили між вмістом зонуліну і ТГ, слабкої сили – з концентрацією ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС не-ЛПВЩ, КА та обернено пропорційний зв'язок середньої сили - із ХС ЛПВЩ.

Згідно з отриманими результатами у пацієнтів з МАЖХП та ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР підвищення концентрації зонуліну у сироватці крові корелювало з показниками ліпідного обміну, що свідчить про те, що підвищення кишкової проникності патогенетично пов'язано з порушенням ліпогенного метаболізму в печінці.

При проведенні кореляційного аналізу між концентрацією зонуліну, лептину та антропометричними показниками у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР, було встановлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між рівнем зонуліну і МТ, ІМТ, слабкої сили - із ОТ, ОС, СТС та прямо пропорційний зв'язок середньої сили – із концентрацією лептину ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Отримані результати кореляційного аналізу дають підстави стверджувати, що підвищення концентрації зонуліну в сироватці крові корелювало з рівнем лептину, антропометричними показниками, що свідчить про взаємозв'язок підвищеної кишкової проникності з адипоінсулярною віссю.

При аналізі коефіцієнтів кореляції у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу з наявністю або відсутністю СНБР було виявлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між концентрацією зонуліну в сироватці крові і показниками функціональних печінкових проб (АлАТ, АсАТ), КЗУ і ЖПП.

За результатами дослідження встановили, що у пацієнтів з МАЖХП та ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР зростання концентрації зонуліну в сироватці крові

корелювало з гепатоцелюлярним пошкодженням (запаленням та некрозом печінки), тяжкістю стеатозу та фіброзу печінки.

В пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу із наявністю СНБР було виявлено підвищений рівень КЛЖК - 175,8 (173,2-179,8)  $\mu\text{моль/г}$  порівняно з групою з відсутністю СНБР, в якій було встановлено зменшення рівня КЛЖК у калі 113,5 (110,8–115,3)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ).

При кількісному дослідженні концентрації масляної кислоти в калі було виявлено достовірне її зниження у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу з наявністю СНБР – 48,9 (47,2 – 50,2)  $\mu\text{моль/г}$  та підвищення - 48,9 (47,2 – 50,2)  $\mu\text{моль/г}$  в групі без СНБР порівняно з контрольною групою - 28,4 (27,2 – 29,8)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ).

В пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу із наявністю СНБР було зафіксовано зменшення рівня масляної кислоти 8,2 (8,1 – 11,4)  $\mu\text{моль/г}$  порівняно з групою з відсутністю СНБР, в якій було встановлено підвищення рівня масляної кислоти 48,9 (47,2 – 50,2)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ).

При дослідженні вмісту оцтової кислоти в калі було виявлено достовірне його підвищення в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу з наявністю СНБР - 116,4 (114,1–122,9)  $\mu\text{моль/г}$  та його зменшення в групі без СНБР – 49,7 (48,5–52,6)  $\mu\text{моль/г}$  порівняно з контрольною групою - 86,3 (85,4 – 87,6)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ) відповідно.

В пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР було зафіксовано зменшення рівня оцтової кислоти 49,7 (48,5–52,6)  $\mu\text{моль/г}$  порівняно з групою з наявністю СНБР, в якій було встановлено підвищення рівня оцтової кислоти 116,4 (114,1–122,9)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ).

При дослідженні вмісту пропіонової кислоти в калі було виявлено достовірне її зменшення в пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю СНБР- 14,9 (11,6 – 15,8)  $\mu\text{моль/г}$  та його підвищення в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу із наявністю СНБР – 51,2 (40,7 – 52,3)  $\mu\text{моль/г}$  порівняно з контрольною групою - 31,7 (30,4 -33,5)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ).

В пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР було зафіксовано підвищення рівня пропіонової кислоти 51,2 (40,7 – 52,3)  $\mu\text{моль/г}$

порівняно з групою з відсутністю СНБР, в якій було встановлено зменшення рівня пропіонової кислоти 14,9 (11,6 – 15,8)  $\mu$ моль/г ( $p < 0,001$ ).

При аналізі коефіцієнтів кореляції у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР було виявлено прямо пропорційний сильний кореляційний зв'язок між концентрацією масляної, оцтової та пропіонової кислоти в калі та зонуліну, ІЛ-6 та ІЛ-10 в сироватці крові.

Отримані результати кореляційного аналізу дають підстави стверджувати, що підвищення концентрації пропіонової кислоти, оцтової кислоти та зниження масляної кислоти пов'язане з прозапальними та протизапальними процесами в слизовій оболонці кишківнику та порушенням проникності кишкового бар'єру.

За результатами кореляційного аналізу в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР та відсутністю СНБР було виявлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між концентрацією масляної кислоти і ЗХС, слабкої сили – із ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС не-ЛПВЩ та КА та обернено пропорційний зв'язок слабкої сили – із ХС ЛПВЩ.

При аналізі коефіцієнтів кореляції у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР. було встановлено прямо пропорційний сильний кореляційний зв'язок між концентрацією оцтової кислоти в калі і ЗХС, слабкої сили - із ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС не-ЛПВЩ, КА та обернено пропорційний зв'язок слабкої сили – із ХС ЛПВЩ.

При дослідженні кореляційних зв'язків у пацієнтів з МАЖХП та ЦД 2 типу з наявністю та відсутністю СНБР було встановлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між вмістом пропіонової кислоти і ЗХС, слабкої сили - із ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС не-ЛПВЩ, КА та обернено пропорційний зв'язок слабкої сили – із ХС ЛПВЩ.

Отримані результати кореляційного аналізу дають підстави стверджувати, що концентрації пропіонової кислоти, оцтової кислоти та масляної кислоти корелюють з показниками ліпідного обміну, що свідчить про участь коротколанцюгових жирних кислот у ліпогенезі в печінці.

За результатами кореляційного аналізу у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР було виявлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між концентрацією масляної, оцтової та пропіонової кислоти було виявлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили з глюкозою, інсуліном та індексом НОМА-IR, HbA1c і C-пептидом.

Отримані результати кореляційного аналізу дають підстави стверджувати, що концентрації пропіонової кислоти, оцтової кислоти та масляної кислоти корелюють з показниками вуглеводного обміну, що свідчить про участь КЛЖК у порушенні вуглеводного гомеостазу.

При аналізі коефіцієнтів кореляції в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР було встановлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між концентрацією масляної, оцтової та пропіонової кислоти і АлАТ, АсАТ та КЗУ та обернено пропорційний зв'язок слабкої сили – із ЖПП.

Згідно результатів кореляційного аналізу було встановлено, що концентрація масляної, оцтової та пропіонової кислоти корелює з показниками функціональної активності печінки (АлАТ, АсАТ), ступенем стеатозу та фіброзу печінки.

Первинними кінцевими точками були зміни концентрації IL-6, IL-10, зонуліну в сироватці крові та вмісту Bacteroidetes і Firmicutes та КЛЖК у калі після надання рекомендацій та призначення пацієнтам досліджуваних груп терапевтичної корекції стану кишкової проникності в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування. Вторинними кінцевими точками була оцінка показників функціональної активності печінки, вуглеводного і ліпідного обміну та ультрасонографічних параметрів стеатозу та фіброзу печінки (КЗУ і ЖПП) в динаміці лікування.

Аналіз динаміки клінічних проявів у пацієнтів першої та другої груп до лікування та через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування дає підстави стверджувати про високу ефективність комбінованої терапії, що включає метформін, симбіотик та рифаксимін призначеної пацієнтам з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу з наявністю СНБР і має більш виражений позитивний клінічний ефект порівняно з комбінацією метформіну та симбіотику призначеного пацієнтам з МАЖХП в

поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю СНБР, що теж продемонструвала динаміку впливу на клінічні прояви.

При порівнянні концентрації ІЛ-6 та ІЛ-10 в досліджуваними групами до лікування та в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування показники статистично відрізнялися ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні ефективності порівнювальних схем лікування на динаміку концентрації ІЛ-6 через 2 тижні порівняно з вихідними показниками до лікування в досліджуваних груп пацієнтів було виявлено статистично значуще його зниження в у пацієнтів першої групи з відсотком зменшення його рівня після проведеного лікування на  $3,5 \pm 1,1$ , у пацієнтів другої групи - з відсотком зменшення рівня на  $46,9 \pm 7,4$ . Через 1 міс. лікування порівняно з показниками ІЛ-6 до лікування в досліджуваних групах було виявлено достовірне зниження в пацієнтів першої групи з відсотковим зменшенням його рівня на  $11,8 \pm 2,6$ , у пацієнтів другої групи - з відсотковим зменшенням на  $52,1 \pm 8,2$ . Через 3 міс. лікування порівняно з вихідними показниками ІЛ-6 до лікування в досліджуваних груп пацієнтів спостерігалось достовірне зниження його рівня в пацієнтів першої групи з відсотковим зменшенням на  $25,9 \pm 6,3$ , у пацієнтів другої групи - з відсотковим зменшенням на  $64,3 \pm 23,2$ .

При порівнянні ефективності порівнювальних схем лікування на динаміку концентрації ІЛ-10 через 2 тижні порівняно з вихідними показниками до лікування в досліджуваних груп пацієнтів було виявлено статистично значуще його підвищення в пацієнтів першої групи з відсотком збільшення його рівня після проведеного лікування на  $2,6 \pm 1,5$ , у пацієнтів другої групи - з відсотком збільшення рівня на  $44,7 \pm 12,2$ . Через 1 міс. лікування порівняно з показниками ІЛ-10 до лікування в досліджуваних груп пацієнтів було виявлено достовірне підвищення у пацієнтів першої групи з відсотковим збільшенням його рівня на  $10,5 \pm 3,1$ , у пацієнтів другої групи - з відсотковим збільшенням його рівня на  $49,1 \pm 13,5$ . Через 3 міс. лікування порівняно з вихідними показниками ІЛ-10 в досліджуваних груп пацієнтів спостерігалось достовірне підвищення його рівня у пацієнтів першої групи з відсотковим збільшенням його рівня на  $26,8 \pm 8,4$ , у пацієнтів другої групи - з відсотковим збільшенням його рівня на  $64,4 \pm 21,6$ .

Проведений аналіз отриманих результатів дослідження рівнів ІЛ-6 та ІЛ-10 в сироватці крові до лікування та через 2 тижні після лікування вказує на швидке зниження концентрації ІЛ-6 до референтних значень та підвищення концентрації ІЛ-10 в пацієнтів з МАЖХП та ЦД 2 типу із наявністю СНБР, яким призначалася комбінована терапія, яка включала метформін, симбіотик та рифаксимін порівняно із пацієнтами з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу без СНБР, в яких було встановлено підвищення концентрації ІЛ-10 вже через 2 тижні після лікування та зниження рівня ІЛ-6 до нормативних значень через 3 місяці лікування метформіном і симбіотиком. Згідно порівняння схем лікування за динамікою зниження рівня ІЛ-6 та підвищення ІЛ-10 в сироватці крові в пацієнтів досліджуваних груп надані результати свідчать, що найбільш ефективною підбраною схемою лікування, яка показала виражений позитивний ефект через 2 тижні лікування є комбінована терапія, що включала метформін, симбіотик та рифаксимін.

Дослідивши динаміку концентрації зонуліну в сироватці крові через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування було оцінено ефективність порівнювальних схем лікування в досліджуваних груп пацієнтів.

При порівнянні концентрації зонуліну в сироватці крові між досліджуваними групами до лікування і в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування показники статистично відрізнялися ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні отриманих результатів дослідження концентрації зонуліну в сироватці крові до лікування та через 2 тижні після лікування було встановлено швидке зниження концентрації зонуліну до референтних значень в пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю СНБР, яким призначалася комбінована терапія, яка включала метформін, симбіотик та рифаксимін порівняно із пацієнтами з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу без СНБР, яким було призначено лікування метформіном і симбіотиком і в яких було досягнуто зниження концентрації зонуліну до нормативних значень через 3 місяці після лікування, але спостерігалось динамічне покращення через 2 тижні, 1 місяць після лікування.

При порівнянні концентрації масляної кислоти в досліджуваних групах пацієнтів на фоні проведеного лікування з визначенням ефективності порівняльних



терапевтичних схем відмічалось поступове досить виражене підвищення масляної кислоти через 2 тижні, 1 міс. та 3 міс в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу з СНБР. Зниження масляної кислоти спостерігалось через 2 тижні і в наступних часових проміжках дослідження в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу без СНБР.

При порівнянні концентрації оцтової та пропіонової кислот в досліджуваних групах пацієнтів на фоні проведеного лікування відмічалось поступове їх підвищення через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю СНБР порівняно з пацієнтами із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю СНБР, в яких рівень оцтової та пропіонової кислот знижувався.

При порівнянні ефективності порівнювальних схем лікування на динаміку вмісту Firmicutes в калі впродовж 3 місяців порівняно з вихідними показниками до лікування в досліджуваних груп пацієнтів було виявлено статистично значуще зниження вмісту Firmicutes в пацієнтів першої групи та підвищення вмісту Firmicutes в пацієнтів другої групи ( $p < 0,05$ ).

В пацієнтів першої групи було виявлено підвищення вмісту Bacteroidetes порівняно зі зниженням рівня Bacteroidetes у пацієнтів другої групи ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні співвідношення F/B у калі між досліджуваними групами до лікування та в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування показники статистично відрізнялися ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні ефективності порівнювальних схем лікування на динаміку вмісту Firmicutes та Bacteroidetes в калі впродовж 3 місяців порівняно з вихідними показниками до лікування в досліджуваних груп пацієнтів було виявлено статистично значуще зниження вмісту Firmicutes та підвищення рівня Bacteroidetes в пацієнтів першої групи та підвищення вмісту Firmicutes і зниження рівня Bacteroidetes в пацієнтів другої групи ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні ефективності порівнювальних схем лікування на динаміку співвідношення F/B в калі впродовж 3 місяців порівняно з вихідними показниками до лікування в досліджуваних груп пацієнтів було виявлено статистично значуще

зменшення співвідношення F/V в пацієнтів першої групи та підвищення співвідношення F/V в пацієнтів другої групи ( $p < 0,05$ ).

Проаналізувавши отримані результати дослідження рівнів показників вуглеводного обміну в пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю СНБР та відсутністю СНБР до лікування та через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування було зафіксовано статистично значущі зниження глюкози крові, індексу НОМА та HbA1c окремо в пацієнтів першої та другої групи ( $p < 0,05$ ). При порівнянні рівня глюкози плазми венозної крові, HbA1c та індекс НОМА-IR, С-пептид в пацієнтів першої та другої групи достовірно не відрізнялися в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці ( $p > 0,05$ ).

При порівнянні показників ліпідного обміну між досліджуваними групами в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування показники статистично відрізнялися ( $p < 0,05$ ).

Проаналізувавши отримані результати дослідження рівня ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ та КА у пацієнтів першої та другої групи до лікування та через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування було виявлено статистично значуще зниження ЗХС, ТГ, КА та підвищення ХС ЛПВЩ. У пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю СНБР спостерігалось виражене зниження ЗХС і ТГ та підвищення ХС ЛПВЩ вже через 2 тижні після лікування комбінованою терапією, що включала метформін, симбіотик та рифаксимін порівняно з пацієнтами із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР, яким призначався додатково до метформіну, симбіотик. Більш виражені статистично значущі зниження (ЗХС, ТГ, КА) та підвищення ХС ЛПВЩ зафіксовані в пацієнтів МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР через 3 місяці після лікування метформіном та симбіотиків.

При порівнянні показників функціональної активності печінки між досліджуваними групами в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування показники статистично відрізнялися ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю та відсутністю СНБР. У пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю та відсутністю СНБР рівні АЛАТ і АсАТ в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування статистично відрізнялися

( $p < 0,05$ ).

Проаналізувавши отримані результати дослідження рівня показників функціональної активності печінки у пацієнтів першої і другої групи до лікування та через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування було виявлено статистично значуще зниження АЛАТ і АсАТ вже через 2 тижні після лікування комбінованою терапією, що включала метформін, симбіотик та рифаксимін у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю СНБР порівняно із пацієнтами з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю СНБР, яким призначався додатково до метформіну, симбіотик.

При порівнянні КЗУ між досліджуваними групами в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування показники статистично відрізнялися ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР. У пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю та відсутністю СНБР КЗУ в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування статистично відрізнявся ( $p < 0,05$ ).

Через 2 тижні після лікування комбінованою терапією, яка включає метформін, симбіотик та рифаксимін у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю СНБР було зафіксовано помірний ступінь стеатозу (S2) згідно зниження КЗУ порівняно з вихідним показником. Також було зафіксовано помірний ступінь стеатозу (S2) згідно зниження КЗУ порівняно з вихідним показником в пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю СНБР, яким додатково до метформіну призначали симбіотик. При порівнянні ЖПП між досліджуваними групами в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування показники статистично не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю та відсутністю СНБР.

Ефективність лікування у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю СНБР визначена за допомогою методу побудови адекватної логістичної моделі та аналізу ROC-кривої залежить від концентрації зонуліну в сироватці крові. Граничним значенням зонуліну в сироватці крові для оптимального лікування пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу було виявлено рівень 48,0 нг/мл. Це

свідчить про те, що підвищення концентрації зонуліну в сироватці крові  $> 48,0$  нг/мл прогнозує ефективність лікування із чутливістю 95,5% та специфічністю 100 % в пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу.

Аналізуючи отримані результати досліджень до лікування та в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування можна стверджувати про ефективність призначених схем лікування пацієнтам першої та другої групи для зниження рівня зонуліну в сироватці крові.

## **ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі представлено актуальне науково-практичного завдання щодо оптимізації діагностики та лікування хворих із метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення стану кишкової проникності, її впливу на рівень прозапальних цитокінів та ефективності її терапевтичної корекції.

1) У пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу було виявлено підвищений рівень ІЛ-6, лептину, глюкози плазми венозної крові натще та через 2 год. після ПГТТ, інсуліну, HbA1c та індекс НОМА-IR, С-пептиду та збільшення ультрасонографічних параметрів стеатозу та фіброзу печінки (КЗУ та ЖПП), які достовірно не відрізнялися в групах, залежно від наявності СНБР ( $p > 0,05$  та  $p < 0,001$  відповідно).

У пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу було встановлено достовірне підвищення вмісту ЗХ, ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ, ХС не-ЛПВЩ, КА та зниження ХС ЛПВЩ та печінкових амінотрансфераз (АлАт і АсАТ), які статистично значущо переважали в групі з СНБР ( $p < 0,001$ ).

2) В пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР спостерігалось збільшення вмісту Bacteroidetes у 7,68 разів порівняно з пацієнтами без СНБР ( $p < 0,05$ ). У ході дослідження в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР встановлено підвищення вмісту Firmicutes у 10 разів порівняно з пацієнтами із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР ( $p < 0,05$ ).

3) У пацієнтів із МАЖХП у поєднанні ЦД 2 типу з наявністю СНБР було встановлено достовірне підвищення рівня зонуліну в сироватці крові порівняно з

пацієнтами з відсутністю СНБР ( $p < 0,001$ ). В обох групах було виявлено прямо пропорційний сильний кореляційний зв'язок між рівнем зонуліну та ІЛ-6, ІЛ-10 в сироватці крові ( $p < 0,05$ ) та було виявлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між концентрацією зонуліну у сироватці крові та показниками функціональних печінкових проб (АлАТ, АсАТ), КЗУ і ЖПП ( $p < 0,05$ ).

4) В пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю та наявністю СНБР було виявлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між рівнями зонуліну і глюкози, інсуліну та індексом НОМА-ІR та слабкої сили зв'язок - із НbА1с і С-пептидом ( $p < 0,05$ ) та було встановлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між концентрацією зонуліну та ТГ, слабкої сили – з концентрацією ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС не-ЛПВЩ, КА та обернено пропорційний зв'язок середньої сили - із ХС ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ). Також було встановлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між рівнем зонуліну і МТ, ІМТ, слабкої сили - із ОТ, ОС, СТС та прямо пропорційний зв'язок середньої сили – із концентрацією лептину ( $p < 0,05$ ).

5) В пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР було виявлено підвищений рівень КЛЖК - 175,8 (173,2-179,8)  $\mu\text{моль/г}$  порівняно з групою з відсутністю СНБР, в якій було встановлено зменшення рівня КЛЖК у калі 113,5 (110,8–115,3)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ) відповідно.

В пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР було зафіксовано зменшення рівня масляної кислоти 8,2 (8,1 – 11,4)  $\mu\text{моль/г}$  порівняно з групою з відсутністю СНБР, в якій було встановлено підвищення рівня масляної кислоти 48,9 (47,2 – 50,2)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ).

В пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР було зафіксовано зменшення рівня оцтової кислоти 49,7 (48,5–52,6)  $\mu\text{моль/г}$  порівняно з групою з наявністю СНБР, в якій було встановлено підвищення рівня оцтової кислоти 116,4 (114,1–122,9)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ).

В пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР було зафіксовано підвищення рівня пропіонової кислоти 51,2 (40,7 – 52,3)  $\mu\text{моль/г}$  порівняно з групою з відсутністю СНБР, в якій було встановлено зменшення рівня пропіонової кислоти 14,9 (11,6 – 15,8)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ).

В групі з наявністю та відсутністю СНБР було зафіксовано прямо пропорційний сильний кореляційний зв'язок між концентрацією масляної, оцтової та пропіонової кислоти в калі та зонуліну, ІL-6, ІL-10 в сироватці крові ( $p < 0,05$ ) та виявлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між концентрацією масляної, оцтової та пропіонової кислоти і ЗХС, слабкої сили – із ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС не-ЛПВЩ та КА та обернено пропорційний зв'язок слабкої сили – із ХС ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ).

В пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю та відсутністю СНБР між концентрацією масляної, оцтової та пропіонової кислоти з глюкозою, інсуліном та індексом НОМА-ІR, НbA1c і С-пептидом було виявлено позитивний лінійний середнього ступеня зв'язок ( $p < 0,05$ ).

б) Пацієнтам з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР було встановлено граничне значення 48,0 нг/мл зонуліну в сироватці крові при перевищенні якого слід додатково призначати рифаксимін та симбіотик з наявністю СНБР та достатньо тільки кишковотропного засобу симбіотичної дії пацієнтам без СНБР. Було встановлено, що ризики відсутності ефекту через лікування в групах статистично значуще відрізняються  $p < 0,001$  і призначення комбінованого лікування, що включає метформін, симбіотик і рифаксимін дозволяє знизити ризик не досягнення зниження рівня зонуліну в сироватці крові в порівнянні з призначенням метформіну і симбіотику через 2 тижні після лікування -  $BP=0,14$  (95 %  $BI$  0,07-0,27), через 1 міс. після лікування -  $BP=0,10$  (95%0,04-0,23), через 3 міс. після лікування - статистично значимого зниження ризику не досягнення зниження рівня зонуліну не виявлено,  $p=0,905$ .

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, кишкова проникність, зонулін, коротколанцюгові жирні кислоти, пробіотик, пребіотик, синдром надмірного бактеріального росту.

## ANNOTATION

**Didyk O.K. The state of intestinal permeability in patients with metabolic-associated fatty liver disease in combination with type 2 diabetes and ways to correct their treatment.** – Qualifying scientific work as a manuscript copyrights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy PhD in the field of knowledge 22 "Health Care", specialty 222 "Medicine" - Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2024.

In recent years, there has been increasing interest in the "gut-liver axis", the dysfunction of which leads to intestinal dysbiosis, bacterial overgrowth syndrome (BBG) and increased intestinal permeability [1,2]. The results of experimental and clinical studies revealed an increase in the number of gram-negative bacteria of the type Bacteroidetes compared to the number of gram-positive bacteria of the type Firmicutes in patients with metabolically-associated fatty liver disease (MAFLD) and diabetes mellitus (DM) type 2 [3]. Violations of intestinal bacterial homeostasis and changes in the content and distribution of bacteria in the intestine and their metabolic functions in patients with MAFLD and type 2 diabetes lead to an increase in the permeability of the intestinal barrier, bacterial translocation and endotoxemia, which is a trigger for increased synthesis of zonulin, a protein that is one from regulators of intestinal permeability [4].

Modulation of intestinal microbiota using antibiotics, probiotics, and prebiotics is a modern, promising therapeutic direction for correcting intestinal dysbiosis and intestinal barrier permeability [4].

The purpose of the study is to optimize the diagnosis and treatment of patients with metabolic-associated fatty liver disease in combination with type 2 diabetes mellitus based on the study of the state of intestinal permeability, its effect on the level of pro-inflammatory cytokines and the effectiveness of its therapeutic correction.

The Bioethical Committee of Scientific Research of Bogomolets National Medical University was approved the protocol № 150/18.10.2021. The study was conducted at the clinical base of the Department of Internal Medicine №1 from 2020 to 2024 and was performed in accordance with the requirements of the Helsinki Declaration of the World Medical Association «Ethical principles of medical research involving a person as a research

object» 1964, (2008 Revision). Informed consent for participation in the study was signed by the patients.

To solve the aim and objectives of the dissertation work, a prospective interventional randomized study was conducted, which included 108 patients with MAS in combination with type 2 diabetes, who were divided into 2 groups. The first group included 52 patients with the absence of intestinal bacterial overgrowth syndrome (IBS). The second group includes 56 patients with SIBO. The control group consisted of 20 practically healthy people. In the first group, the ratio of men and women is 37% (19) and 63% (33), the average age of men -  $53.42 \pm 1.62$  and women -  $57.56 \pm 2.58$ , in the second group of men 36% (20), women 64% (36), the average age of men -  $56.21 \pm 2.13$  and women -  $55.54 \pm 3.77$ . Control group men 50% (10), women 50% (10), average age of men -  $51.91 \pm 3.69$  and women -  $52.64 \pm 2.32$ .

The diagnosis of NAFLD was made according to the 2020 Asia-Pacific Association for the Study of the Liver guidelines, the 2018 American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of NAFLD (revision 2023), the American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of NAFLD, and treatment of NAFLD in primary care and endocrinology settings in 2022. According to the 2020 American Diabetes Association (revision 2023) guidelines, type 2 diabetes was diagnosed. The diagnosis of SIBO was confirmed according to the 2020 clinical guidelines of the American College of Gastroenterology.

General clinical examination included collection of complaints, history of illness and life, physical examination and laboratory and instrumental research methods. Anthropometric examination included measurement of height, BW, BMI according to the Quetelet formula, HC and WC and the HC/WC ratio were determined. The laboratory tests performed included the indicators of functional liver tests (ALT, AST, GGT, AP, fractional bilirubin, total protein, albumin), carbohydrate (fasting blood glucose, insulin, Homa-IR index, HbA1c, oral glucose tolerance test) and lipid (CH, TG, LDL, LDL, non-HDL, HDL, IA) metabolism, the concentration of leptin, zonulin, and interleukin 6 and 10 in serum was determined. A breath hydrogen test with lactulose was performed. The content of SF and



the content of Bacteroidetes, Firmicutes in feces were also investigated. Instrumental studies performed included ultrasound with steatometry and elastography of the liver.

A comprehensive clinical-laboratory, medical-diagnostic study was conducted of 108 patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes, divided into 2 groups with the provision of recommendations and the appointment of therapeutic correction of the state of intestinal permeability in dynamics after 2 weeks, 1 month and 3 months: Group 1 – 52 patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes without SIBO, who were prescribed metformin 500 mg 1 tablet 2 times a day and symbiotic 1 capsule 2 times a day for 3 months. Group 2 – 56 patients with MAFLD and type 2 diabetes with SIBO, who were prescribed combined therapy – in addition to metformin and symbiotics, rifaximin 1200 mg/day was prescribed, that is, in a dosage of 200 mg, 2 tablets 3 times a day for 2 weeks.

Researched drugs:

1. Metformin 500 mg prolonged-release tablets.
2. Rifaximin 200 mg tablets.
3. Intestinotropic means of symbiotic action - capsules containing butyric acid 250 mg, fructooligosaccharides (inulin) 100 mg, and live lyophilized bacteria  $2.7 \times 10^9$  CFU (Bifidobacterium bifidum Bb-06 SD6576 18 mg  $1.8 \times 10^9$  CFU and Bifidobacterium lactis BI-04 ATCC SD5219 1.8 mg  $0.9 \times 10^9$  CFU).

Control group - 20 practically healthy people.

Objectives of the study:

1. To analyze the indicators of functional liver tests, lipid and carbohydrate profile, and the level of leptin, IL-6 and IL-10 in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with and without SIBO.
2. To investigate the average level of hydrogen excretion according to the results of the lactulose breath hydrogen test and the content of Bacteroidetes and Firmicutes in the feces of patients with MAFLD and type 2 diabetes, depending on the presence of SIBO.
3. To investigate the state of intestinal permeability and the relationship between the concentration of zonulin, IL-6 and IL-10, parameters of the structural and functional state of the liver (hepatic aminotransferases, ultrasonographic parameters of steatosis and liver

fibrosis) in patients with MAFLD in combined with type 2 diabetes, depending on the presence of SIBO.

4. To investigate the relationship between the concentration of zonulin and indicators of lipid and carbohydrate metabolism, leptin level and anthropometric indicators in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes, depending on the presence of SIBO.

5. To evaluate the functional state of the intestinal microbiota and the relationship between the concentration of SCFAs in feces and zonulin, interleukins 6 and 10, indicators of lipid and carbohydrate metabolism, parameters of the structural and functional state of the liver in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes, depending on the presence SIBO.

6. To investigate the effect of rifaximin and an enterotropic agent with symbiotic action (capsules containing butyric acid 250 mg, fructooligosaccharides (inulin) 100 mg, and live lyophilized bacteria  $2.7 \times 10^9$  CFU (Bifidobacterium bifidum Bb-06 SD6576 18 mg  $1.8 \times 10^9$  CFU, as well as Bifidobacterium lactis B1-04 ATCC SD5219 1.8 mg  $0.9 \times 10^9$  CFU) on the state of intestinal permeability in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes.

The object of the study: the state of intestinal permeability in patients with MAFLD and type 2 diabetes.

The subject of the study: the level of zonulin, IL-6 and IL-10 in serum, indicators of carbohydrate and lipid metabolism, parameters of the structural and functional state of the liver, the average level of hydrogen excretion according to the results of the breath hydrogen test, the content of Firmicutes and Bacteroidetes and their ratio, and SCFAs in feces, efficacy of rifaximin and symbiotics in patient regimens.

Research methods: General clinical research included collection of complaints, history of illness and life, physical examination and laboratory and instrumental research methods. Anthropometric examination included measurement of height, MT, BMI according to the Quetelet formula, HC and WC and the WC/HC ratio were determined. Laboratory tests included indicators of liver functional activity (ALT, AST, GGT, AP, fractional bilirubin, total protein, albumin), carbohydrate (fasting blood glucose, insulin, HOMA-IR index, HbA1c, oral glucose tolerance test) and lipid (cholesterol, TG, LDL,

VLDL, non-HDL, HDL, IA) metabolism, the concentration of leptin, zonulin, and interleukin 6 and 10 in serum was determined. A breath hydrogen test with lactulose was performed. The content of SCFAs and the content of Firmicutes and Bacteroidetes and their ratio in feces were also investigated. Instrumental studies included ultrasound with steatometry and elastography of the liver.

Scientific novelty of the obtained results:

1. Added scientific data on the state of intestinal permeability in patients with in combination with type 2 diabetes, by determining zonulin in serum.

2. For the first time, relationships were established between the concentration of zonulin and IL-6, IL-10 in serum, indicators of lipid and carbohydrate metabolism, leptin level and anthropometric indicators, structural and functional state of the liver (hepatic aminotransferases, ultrasonographic parameters of steatosis and liver fibrosis ) in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes.

3. The scientific data on the functional state of the intestinal microbiota were supplemented by determining the SCFAs in feces and established the relationship between the concentration of SCFAs in feces and zonulin, IL-6 and IL-10, indicators of lipid and carbohydrate metabolism, parameters of the structural and functional state of the liver in patients with MAFLD and type 2 diabetes.

4. The effect of rifaximin and symbiotics (capsules containing butyric acid 250 mg, fructooligosaccharides (inulin) 100 mg, and live lyophilized bacteria  $2.7 \times 10^9$  CFU (Bifidobacterium bifidum Bb-06 SD6576 18 mg  $1.8 \times 10^9$  CFU and Bifidobacterium lactis BI-04 ATCC SD5219 1.8 mg  $0.9 \times 10^9$  CFU) on the state of intestinal permeability in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes.

When comparing the statistical indicators of anthropometry of patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes, depending on the presence of SIBO, there were no significant differences in body weight, BMI, HC, WC, HC/WC ( $p > 0.05$ ), respectively.

Quantitative research of the level of leptin in serum revealed a significant increase in patients of the first group -  $27.9 \pm 1.5$  ng/ml, the second group -  $28.2 \pm 1.3$  ng/ml compared to the control group  $4.6 \pm 0.7$  ng/ml ( $p < 0.001$ ), respectively. In patients of the first and second groups, a statistically significant increase in leptin was observed compared to the control

group ( $p < 0.001$ ), respectively. The content of leptin in patients of the first and second groups was not significantly different ( $p > 0.05$ ), respectively. An increase in the level of leptin in patients of the first and second groups indicates hyperleptinemia.

When comparing indicators of carbohydrate metabolism, a significant increase in fasting blood glucose level and after 2 hours was established. after PGTT by 2.5 times, insulin by 2.7 times, HOMA-IR index by 4.7 times, HbA1c by 1.9 times and C-peptide by 3 times in patients of the first and second groups compared to the control group ( $p < 0.001$ ) respectively. Glucose content of venous blood plasma fasting and after 2 hours. after PGTT, insulin, HbA1c and HOMA-IR index, C-peptide in patients of the first and second groups did not differ significantly ( $p > 0.05$ ).

When comparing the indicators of lipid metabolism in the studied groups, a significant increase in the content of HC, TG, LDL cholesterol by 1.5 times, LDL cholesterol by 1.8 times, non-HDL cholesterol by 2.6 times, AI by 1.9 times and a 1.9 times decrease in HDL in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes, depending on the presence of SIBO compared to the control group ( $p < 0.001$ ). The levels of lipid metabolism indicators in patients of the first and second groups differed statistically significantly ( $p < 0.001$ ). When comparing the parameters of lipid metabolism in the studied groups, a significant increase in the content of HC, TG, HDL, LDL, non-HDL, AI and a decrease HDL in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes, depending on the presence of SIBO compared to the control group ( $p < 0.001$ ).

When comparing indicators of the functional activity of the liver, a significant increase in the activity of ALT in serum was found in patients of the first group - 62.7 (57.4 - 62.9) U/l, in the second group - 64.3 (56.2 - 64.7 Units/l compared to the control group - 19.3 (17.1 - 20.6) Units/l ( $p < 0.001$ ). There was also an increase in the activity of AST in the serum of patients of the first group - 49.5 (49.1 - 52.4) U/l and the second group - 53.7 (51.4 - 53.9) U/l compared to the control group - 17.4 (15.3 - 19.7) units/l ( $p < 0.001$ ). The activity of the studied serum aminotransferases differed in patients of the first and second groups ( $p < 0.05$ ). Other indicators of functional activity of the liver (GGT, AP, total bilirubin and fractions, total protein and albumin) in patients of two groups and the control group were within the reference values. An increase in the level of liver aminotransferases in

patients of the first and second groups indicates hepatocellular damage, which is a consequence of inflammatory fatty infiltration and liver fibrosis.

When comparing the ultrasonographic parameters of liver steatosis and fibrosis, a significant increase in LAC and LS was found in patients of the first group, which were  $2.93 \pm 0.03$  dB/cm and  $6.94 \pm 0.02$  kPa, in the second group -  $2.95 \pm 0.06$  dB/cm and  $6.94 \pm 0.05$  kPa compared to the control group -  $1.38 \pm 0.02$  dB/cm and  $2.12 \pm 0.03$  kPa ( $p < 0.001$ ). There was no significant difference between the increased LAC and LS in patients of the first and second groups ( $p > 0.05$ ).

The results of steatometry and elastography established a severe degree of steatosis (S3) and initial fibrosis (F1) in patients of the first and second groups.

A significant increase in Bacteroidetes was observed in 1.5 times and 5.1 times increase in Bacteroidetes in patients with MAFLD in combination with type 2 DM without SIBO compared to control patients ( $p < 0.001$ ). A 7.68 times increase in the content of Bacteroidetes was observed in patients with MAFLD in combination with type 2 DM with the presence of SIBO compared to patients without SIBO ( $p < 0.05$ ). A 1.8 times increased level of Firmicutes and a 5.5 times decreased level of Firmicutes were found in patients with MAFLD combined with type 2 DM without SIBO compared to the control group ( $p < 0.001$ ). In the course of the study, a 10 times increase in the content of Firmicutes was found in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes without SIBO compared to patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with SIBO ( $p < 0.05$ ).

In patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes without SIBO, the ratio of Firmicutes/Bacteroidetes increased by 2.7 times and by 3.9 times in the group with the presence of SIBO compared to the control group ( $p < 0.001$ ). During the study, the F/B ratio increased by 1.4 times compared to patients without SIBO ( $p < 0.05$ ) in patients with MAFLD in combination with type 2 DM with the presence of SIBO.

In the comparative analysis of the results of the breath hydrogen test with lactulose of the studied groups of patients, a significantly increased average level of hydrogen excretion at the beginning (0 min) - ( $25.4 \pm 5.1$ ) ppm, in the first 20 min, was revealed. - ( $46.2 \pm 7.6$ ) ppm, then the next 40 min. - ( $58.5 \pm 9.8$ ) ppm, 60 min. - ( $77.3 \pm 8.9$ ) ppm, 80 min. - ( $89.7 \pm 8.7$ ) ppm, 100 min. - ( $100.1 \pm 10.4$ ) ppm, 120 min. - ( $112.2 \pm 10.1$ ) ppm, 140 min. - ( $117.4$

$\pm 12.7$ ) ppm, 160 min. - ( $121.3 \pm 11.4$ ) ppm, 180 min. - ( $126.6 \pm 13.2$ ) ppm, average - ( $86.1 \pm 10.8$ ) ppm in patients of the second group, which indicates the presence of SIBO, namely, an increase in the number of anaerobic microflora in the small intestine. In patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes mellitus with the absence of SIBO and the control group, the average level of hydrogen release at the beginning (0 min.), the next 180 minutes, and the average did not exceed the reference indicators.

When examining the level of zonulin in serum, it was found to be significantly increased in patients with MAFLD and type 2 diabetes without SIBO -  $77.8 \pm 3.4$  ng/ml and in the group with the presence of SIBO -  $91.2 \pm 3.6$  ng/ml in compared with the control group  $12.6 \pm 2.5$  ng/ml ( $p < 0.001$ ).

When comparing the level of zonulin in serum, a statistically significant increase of 6.2 times was found in patients with MAFLD and type 2 DM without SIBO and 7.2 times in the group with SIBO compared to the control group ( $p < 0.001$ ). When comparing the level of zonulin in the serum, it was found to be significantly increased by 1.2 times in patients with MAFLD in combination with type 2 DM with the presence of SIBO compared to patients without SIBO ( $p < 0.001$ ). Increased serum zonulin levels in patients with MAFLD in combination with type 2 DM with and without SIBO suggests increased intestinal permeability in these patients.

When studying the content of IL-6 in serum, it was found to be significantly increased in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with the absence of SIBO -  $8.5 \pm 2.3$  ng/ml and with the presence of SIBO -  $9.8 \pm 2.4$  ng/ml in comparison with the control group  $3.7 \pm 1.1$  ng/ml ( $p < 0.001$ ). The level of IL-6 in serum was statistically significantly increased 1.2 times in patients with MAFLD in combination with type 2 DM with the presence of SIBO compared to the absence of SIBO ( $p < 0.001$ ). An increase in IL-6 serum indicates an inflammatory process.

The content of IL-10 in serum was found within the reference values and was  $3.8 \pm 1.5$  ng/ml in patients of the first group,  $2.6 \pm 1.9$  ng/ml in patients of the second group ( $p < 0.001$ ) respectively.

When analyzing the correlation coefficients in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with the absence and presence of SIBO, a directly proportional strong correlation between the level of zonulin and IL-6, IL-10 in serum was revealed.

The obtained results of the correlation analysis give reasons to claim that the increase in the concentration of zonulin in the serum is interrelated with pro-inflammatory and anti-inflammatory processes in the intestinal mucosa and a violation of the permeability of the intestinal barrier.

When conducting a correlation analysis between the concentration of zonulin in the serum and indicators of carbohydrate metabolism in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with the absence and presence of SIBO, a positive linear medium degree relationship was established between the levels of zonulin and glucose, insulin and the HOMA-IR index and weak correlation - with HbA1c and C-peptide.

Correlation analysis results indicate that increased intestinal permeability is associated with hyperglycemia, respectively, with a trend toward higher HbA1c and hyperinsulinemia as measured by insulin and C-peptide. Thus, a violation of the permeability of the intestinal barrier is pathogenetically associated with the development of insulin resistance.

According to the results of the correlation analysis between the concentration of zonulin in blood serum and indicators of lipid metabolism in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with the absence and presence of SIBO, a direct proportional relationship of medium strength was recorded between the content of zonulin and TG, of weak correlation - with the concentration of TC, LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, AI and an inversely proportional relationship of medium strength with HDL-C.

According to the results obtained in patients with MAFLD and type 2 diabetes, depending on the presence of SIBO, the increase in the concentration of zonulin in the serum was correlated with the indicators of lipid metabolism, which indicates that the increase in intestinal permeability is pathogenetically associated with a violation of lipogenic metabolism in the liver.

When performing a correlation analysis between the concentration of zonulin, leptin and anthropometric indicators in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes,

depending on the presence of SIBO a direct proportional moderate of relationship of average strength was established between the level of zonulin and BW, BMI, weak correlation - with HC, WC, WC/HC, and a direct proportional medium of relationship - with leptin concentration ( $p < 0.05$ ), respectively.

The obtained results of the correlation analysis give reasons to state that the increase in the concentration of zonulin in serum was correlated with the level of leptin, anthropometric indicators, which indicates the relationship between increased intestinal permeability and the adipoinular axis.

When analyzing the correlation coefficients in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with the presence or absence of SIBO, a direct proportional medium of relationship was found between the concentration of zonulin in the serum and the indicators of functional liver tests (ALT, AST), LAC and LS.

According to the results of the study, it was established that in patients with MAFLD and type 2 diabetes, depending on the presence of SIBO, the increase in the concentration of zonulin in serum was correlated with hepatocellular damage (inflammation and necrosis of the liver), the severity of steatosis and liver fibrosis.

In patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with the presence of SNBR, an increased level of SCFAs was found - 175.8 (173.2-179.8)  $\mu\text{mol/g}$  compared to the group without SIBO, in which a decrease in the level of SCFAs in feces was found 113.5 (110.8–115.3)  $\mu\text{mol/g}$  ( $p < 0.001$ ).

A quantitative study of the concentration of butyric acid in the feces revealed a significant decrease in it in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with the presence of SIBO - 48.9 (47.2 - 50.2)  $\mu\text{mol/g}$  and an increase - 48.9 (47.2 – 50.2)  $\mu\text{mol/g}$  in the group without SIBO compared to the control group - 28.4 (27.2 – 29.8)  $\mu\text{mol/g}$  ( $p < 0.001$ ).

In patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with the presence of SIBO, a decrease in the level of butyric acid of 8.2 (8.1 - 11.4)  $\mu\text{mol/g}$  was recorded compared to the group without SIBO, in which an increase in the level of butyric acid was found 48.9 (47.2 – 50.2)  $\mu\text{mol/g}$  ( $p < 0.001$ ).



When examining the content of acetic acid in feces, it was found to be significantly increased in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with the presence of SIBO - 116.4 (114.1–122.9)  $\mu\text{mol/g}$ , and its decrease in the group without SIBO - 49.7 (48.5–52.6)  $\mu\text{mol/g}$  compared to the control group - 86.3 (85.4–87.6)  $\mu\text{mol/g}$  ( $p < 0.001$ ), respectively.

In patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes without SIBO, a decrease in the level of acetic acid of 49.7 (48.5–52.6)  $\mu\text{mol/g}$  was recorded compared to the group with the presence of SIBO, in which an increase in the level of acetic acid was found 116, 4 (114.1–122.9)  $\mu\text{mol/g}$  ( $p < 0.001$ ).

When examining the content of propionic acid in feces, it was found to be significantly reduced in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with the absence of SIBO - 14.9 (11.6 - 15.8)  $\mu\text{mol/g}$  and its increase in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with the presence of SIBO - 51.2 (40.7 - 52.3)  $\mu\text{mol/g}$  compared to the control group - 31.7 (30.4 - 33.5)  $\mu\text{mol/g}$  ( $p < 0.001$ ).

In patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with the presence of SIBO, an increase in the level of propionic acid of 51.2 (40.7 - 52.3)  $\mu\text{mol/g}$  was recorded compared to the group without SIBO, in which a decrease in the level of propionic acid was found 14.9 (11.6 – 15.8)  $\mu\text{mol/g}$  ( $p < 0.001$ ).

In the analysis of correlation coefficients in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes, depending on the presence of SIBO, a direct proportional strong correlation was found between the concentration of butyric, acetic and propionic acids in feces and zonulin, IL-6 and IL-10 in serum.

The obtained results of the correlation analysis give reasons to state that the increase in the concentration of propionic acid, acetic acid and the decrease in butyric acid are associated with pro-inflammatory and anti-inflammatory processes in the intestinal mucosa and a violation of the permeability of the intestinal barrier.

According to the results of the correlation analysis, a direct proportional relationship between the concentration of butyric acid and HC, weak correlation - with TG, LDL-C, LDL-C, non-LDL-C - HDL and AI and inverse proportional weak of relationship - with HDL-C.

In the analysis of correlation coefficients in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes, depending on the presence of SIBO, a direct proportional strong correlation was established between the concentration of acetic acid in feces and HC, a weak correlation with LDL-C, LDL-C, non-HDL-C, AI and an inverse proportional weak correlation with HDL-C.

In the study of correlations in patients with MAFLD and type 2 diabetes with the presence and absence of SIBO, a direct proportional medium of relationship was established between the content of propionic acid and HC, a weak relationship - with LDL-C, LDL-C, non-HDL-C, AI and an inverse proportional weak of relationship with HDL-C.

The obtained results of the correlation analysis give reasons to state that the concentrations of propionic acid, acetic acid, and butyric acid are correlated with indicators of lipid metabolism, which indicates the participation of short-chain fatty acids in lipogenesis in the liver.

According to the results of the correlation analysis, in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes, depending on the presence of SIBO, a direct proportional medium of relationship was found between the concentration of butyric, acetic, and propionic acids, a direct proportional moderate of relationship was found with glucose, insulin and HOMA-IR index, HbA1c and C-peptide.

The obtained results of the correlation analysis give reason to assert that the concentrations of propionic acid, acetic acid, and butyric acid are correlated with indicators of carbohydrate metabolism, which indicates the involvement of SCFAs in the violation of carbohydrate homeostasis.

In the analysis of correlation coefficients in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes, depending on the presence of SIBO, a direct proportional relationship of medium strength was established between the concentration of butyric, acetic, and propionic acids and ALT, AST, and LAC, and an inversely proportional relationship of weak strength was established - from the public sector.

According to the results of the correlation analysis, it was established that the concentration of butyric, acetic and propionic acids correlates with indicators of functional activity of the liver (ALT, AST), the degree of steatosis and liver fibrosis.

The primary endpoints were changes in the concentration of IL-6, IL-10, zonulin in the blood serum and the content of Bacteroidetes and Firmicutes and SCFAs in feces after recommendations and the appointment of patients in the studied groups of therapeutic correction of the state of intestinal permeability in dynamics after 2 weeks, 1 month and 3 months after treatment. Secondary endpoints were the evaluation of indicators of functional activity of the liver, carbohydrate and lipid metabolism, and ultrasonographic parameters of liver steatosis and fibrosis (LAC and LS) in the dynamics of treatment.

The analysis of the dynamics of clinical manifestations in patients of the first and second groups before treatment and after 2 weeks, 1 month and 3 months after treatment gives reason to assert the high effectiveness of combined therapy, which includes metformin, symbiotic and rifaximin prescribed to patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with the presence of SIBO and has a more pronounced positive clinical effect compared to the combination of metformin and symbiotics prescribed to patients with MAFLD in combined with type 2 diabetes in the absence of SIBO, which also demonstrated the dynamics of the impact on clinical manifestations.

When comparing the concentration of IL-6 and IL-10 in the studied groups before treatment and in the dynamics after 2 weeks, 1 month and 3 months after treatment, the indicators were statistically different ( $p < 0.05$ ).

When comparing the effectiveness of comparative treatment schemes on the dynamics of IL-6 concentration after 2 weeks compared to the initial indicators before treatment in the studied groups of patients, a statistically significant decrease in it was found in the patients of the first group with a percentage of its level decrease after the treatment by  $3.5 \pm 1.1$ , in patients of the second group - with a percentage decrease in the level of  $46.9 \pm 7.4$ . After 1 month treatment compared to IL-6 indicators before treatment in the studied groups, a significant decrease was found in patients of the first group with a percentage decrease in its level by  $11.8 \pm 2.6$ , in patients of the second group - with a percentage decrease of  $52.1 \pm 8.2$ . After 3 months treatment in comparison with the initial indicators of IL-6 before treatment in the studied groups of patients, a significant decrease in its level was observed in patients of the first group with a percentage decrease of  $25.9 \pm 6.3$ , in patients of the second group - with a percentage decrease of  $64.3 \pm 23.2$ .

When comparing the effectiveness of the comparative treatment regimens on the dynamics of IL-10 concentration after 2 weeks compared to the initial indicators before treatment in the studied groups of patients, a statistically significant increase in it was found in patients of the first group with a percentage increase in its level after the treatment by  $2.6 \pm 1.5$ , in patients of the second group - with a percentage increase in the level of  $44.7 \pm 12.2$ . After 1 month treatment compared to IL-10 indicators before treatment in the studied groups of patients, a significant increase was found in patients of the first group with a percentage increase in its level by  $10.5 \pm 3.1$ , in patients of the second group - with a percentage increase in its level by  $49.1 \pm 13.5$ . After 3 months treatment compared to the baseline values of IL-10 in the studied groups of patients, a significant increase in its level was observed in patients of the first group with a percentage increase in its level by  $26.8 \pm 8.4$ , in patients of the second group - with a percentage increase in its level by  $64.4 \pm 21.6$ .

The analysis of the obtained results of the study of IL-6 and IL-10 levels in the serum before treatment and 2 weeks after treatment indicates a rapid decrease in the concentration of IL-6 to reference values and an increase in the concentration of IL-10 in patients with MAS and type 2 diabetes with in the presence of SNRIs, who were prescribed a combination therapy that included metformin, symbiotic, and rifaximin compared to patients with LMWH in combination with type 2 DM without SNRIs, in whom an increase in IL-10 concentrations was found as early as 2 weeks after treatment and a decrease in IL-6 levels to normative values after 3 months of treatment with metformin and symbiotic. According to the comparison of the treatment regimens according to the dynamics of the decrease in the level of IL-6 and the increase of IL-10 in the blood serum in the patients of the studied groups, the results show that the most effective selected treatment regimen, which showed a pronounced positive effect after 2 weeks of treatment, is a combined therapy that included metformin, symbiotic and rifaximin.

After studying the dynamics of zonulin concentration in blood serum 2 weeks, 1 month and 3 months after treatment, the effectiveness of comparative treatment regimens in the studied groups of patients was evaluated.

When comparing the concentration of zonulin in blood serum between the studied groups before treatment and in the dynamics after 2 weeks, 1 month and 3 months after treatment, the indicators were statistically different ( $p < 0.05$ ).

When comparing the obtained results of the study of the concentration of zonulin in the blood serum before treatment and 2 weeks after treatment, a rapid decrease in the concentration of zonulin to the reference values was established in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with the presence of SIBO, who were prescribed combined therapy that included metformin, symbiotic and rifaximin compared with patients with MAFLD in combination with type 2 DM without SIBO who were assigned metformin and symbiotic treatment and who achieved a decrease in zonulin concentrations to normative values 3 months after treatment, but a dynamic improvement was observed after 2 weeks, 1 a month after treatment.

When comparing the concentration of butyric acid in the studied groups of patients against the background of the treatment carried out with the determination of the effectiveness of comparative therapeutic schemes, a gradual, rather pronounced increase in butyric acid was noted after 2 weeks, 1 month, and 3 months in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with SIBO. A decrease in butyric acid was observed at 2 weeks and at subsequent time points of the study in patients with MAFLD in combination with type 2 DM without SIBO.

When comparing the concentration of acetic and propionic acids in the studied groups of patients against the background of the treatment, their gradual increase was noted after 2 weeks, 1 month and 3 months in patients with MAFLD in combination with type 2 DM with the absence of SIBO compared to patients with MAFLD in combination with type 2 DM with the presence of SIBO, in which the level of acetic and propionic acids decreased.

When comparing the effectiveness of the comparative treatment regimens on the dynamics of the Firmicutes content in feces over a period of 3 months compared to the initial indicators before treatment in the studied groups of patients, a statistically significant decrease in the Firmicutes content was found in the patients of the first group and an increase in the Firmicutes content in the patients of the second group ( $p < 0.05$ ).

In patients of the first group, an increase in the content of Bacteroidetes was found compared to a decrease in the level of Bacteroidetes in patients of the second group ( $p < 0.05$ ).

When comparing the ratio of F/B in feces between the studied groups before treatment and in the dynamics after 2 weeks, 1 month and 3 months after treatment, the indicators were statistically different ( $p < 0.05$ ).

When comparing the effectiveness of comparative treatment regimens on the dynamics of the content of Firmicutes and Bacteroidetes in feces for 3 months compared to the initial indicators before treatment in the studied groups of patients, a statistically significant decrease in the content of Firmicutes and an increase in the level of Bacteroidetes in patients of the first group and an increase in the content of Firmicutes and a decrease in the level of Bacteroidetes were found in patients of the second group ( $p < 0.05$ ).

When comparing the effectiveness of comparative treatment regimens on the dynamics of the F/B ratio in feces over a period of 3 months compared to the initial indicators before treatment in the studied groups of patients, a statistically significant decrease in the F/B ratio was found in patients of the first group and an increase in the F/B ratio in patients of the second group ( $p < 0.05$ ).

Analyzing the obtained results of the study of the levels of carbohydrate metabolism indicators in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with the presence of SIBO and the absence of SIBO before treatment and after 2 weeks, 1 month and 3 months after treatment, a statistically significant decrease in blood glucose, HOMA index and HbA1c was recorded separately in patients of the first and second groups ( $p < 0.05$ ). When comparing the level of venous blood plasma glucose, HbA1c and NOMA-IR index, C-peptide in patients of the first and second groups did not significantly differ in dynamics after 2 weeks, 1 month and 3 months ( $p > 0.05$ ).

When comparing indicators of lipid metabolism between the studied groups in dynamics 2 weeks, 1 month and 3 months after treatment, the indicators were statistically different ( $p < 0.05$ ).

Analyzing the obtained results of the study of the level of HC, TG, HDL-C and AI in patients of the first and second groups before treatment and 2 weeks, 1 month and 3 months after treatment, a statistically significant decrease in HC, TG, AI and an increase in HDL-C

was found. In patients with MAFLD in combination with type 2 DM with the presence of SIBO, a marked decrease in HC, TG and an increase in HDL-C were observed as early as 2 weeks after treatment with a combination therapy including metformin, symbiotic and rifaximin compared to patients with MAFLD in combination with type 2 DM without SIBO, which was prescribed in addition to metformin, a symbiotic. More pronounced statistically significant reductions (HC, TG, AI) and increase in HDL-C were recorded in patients with MAFLD in combination with type 2 DM without SIBO 3 months after treatment with metformin and symbiotics. When comparing the indicators of the functional activity of the liver between the studied groups in dynamics after 2 weeks, 1 month and 3 months after treatment, the indicators were statistically different ( $p < 0.05$ ) in patients with MAFLD combined with type 2 diabetes with and without SIBO. In patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with the presence and absence of SIBO, the levels of ALT and AST in the dynamics 2 weeks, 1 month, and 3 months after treatment were statistically different ( $p < 0.05$ ).

When comparing the indicators of the functional activity of the liver between the studied groups in dynamics after 2 weeks, 1 month and 3 months after treatment, the indicators were statistically different ( $p < 0.05$ ) in patients with MAFLD combined with type 2 diabetes with and without SIBO. In patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with the presence and absence of SIBO, the levels of ALT and AST in the dynamics 2 weeks, 1 month, and 3 months after treatment were statistically different ( $p < 0.05$ ). After analyzing the obtained results of the study of the level of functional activity indicators of the liver in patients of the first and second groups before treatment and 2 weeks, 1 month and 3 months after treatment, a statistically significant decrease in ALT and AST was found already 2 weeks after treatment with combined therapy that included metformin, symbiotic and rifaximin in patients with MAFLD in combination with type 2 DM with SIBO compared to patients with MAFLD in combination with type 2 DM in the absence of SIBO, who were prescribed a symbiotic in addition to metformin. When comparing the LAC between the studied groups in the dynamics 2 weeks, 1 month and 3 months after treatment, the indicators were statistically different ( $p < 0.05$ ) in patients with MAFLD in combination with type 2 DM, depending on the presence of SIBO. In patients with MAFLD in combination

with type 2 diabetes with the presence and absence of SIBO, the dynamics of LAC after 2 weeks, 1 month and 3 months after treatment was statistically different ( $p < 0.05$ ).

After 2 weeks of treatment with combined therapy, which includes metformin, symbiotic and rifaximin, in patients with MAFLD in combination with type 2 DM with the presence of SIBO, a moderate degree of steatosis (S2) was recorded according to a decrease in LAC compared to the baseline. Also, a moderate degree of steatosis (S2) was recorded according to a decrease in LAC compared to the initial indicator in patients with MAFLD in combination with type 2 DM with the absence of SIBO, who were prescribed a symbiotic in addition to metformin. When comparing the dynamics of LS between the studied groups after 2 weeks, 1 month and 3 months after treatment, the indicators did not differ statistically ( $p > 0.05$ ) in patients with MAFLD in combination with type 2 DM with and without SIBO. The effectiveness of treatment in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes in the absence of SIBO was determined using the method of building an adequate logistic model and ROC curve analysis depending on the concentration of zonulin in serum. The cut-off value of zonulin in serum for the optimal treatment of patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes was found to be 48.0 ng/ml. This suggests that an increase in serum zonulin concentration  $> 48.0$  ng/ml predicts treatment efficacy with a sensitivity of 95.5% and a specificity of 100% in patients with SMA combined with type 2 diabetes. Analyzing the obtained results of studies before treatment and in the dynamics after 2 weeks, 1 month and 3 months after treatment, it is possible to assert the effectiveness of the prescribed treatment regimens for patients of the first and second groups to reduce the level of zonulin in serum.

## **CONCLUSIONS**

The dissertation presents an actual scientific and practical task of optimizing the diagnosis and treatment of patients with metabolically associated fatty liver disease in combination with type 2 diabetes based on the study of the state of intestinal permeability, its effect on the level of pro-inflammatory cytokines and the effectiveness of its therapeutic correction.

1) Increased levels of IL-6, leptin, and venous plasma glucose were found in fasting and 2-hour post-diabetic patients. after PGTT, insulin, HbA1c and HOMA-IR index, C-



peptide and increase in ultrasonographic parameters of liver steatosis and fibrosis (LAC and LS), which were not significantly different in the groups, depending on the presence of SIBO ( $p > 0.05$  and  $p < 0.001$  in accordance).

In patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes, a significant increase in the content of HC, TG, HDL-C, LDL-C, non-HDL-C, AI and a decrease in HDL-C and liver aminotransferases (ALT and AST) were found, which statistically significantly prevailed in the group with SIBO ( $p < 0.001$ ).

2) In patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with the presence of SIBO, an increase in the content of Bacteroidetes by 7.68 times was observed compared to patients without SIBO ( $p < 0.05$ ). In the course of the study, a 10-fold increase in the content of Firmicutes was found in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes without SIBO compared to patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with SIBO ( $p < 0.05$ ).

3) A significant increase in the level of zonulin in blood serum was found in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with the presence of SIBO compared to patients without SIBO ( $p < 0.001$ ). In both groups, a direct proportional strong correlation was found between the level of zonulin and IL-6, IL-10 in blood serum ( $p < 0.05$ ), and a direct proportional medium of relationship was found between the concentration of zonulin in blood serum and indicators of functional liver tests (ALT, AST), LAC and LS ( $p < 0.05$ ).

4) In patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with the absence and presence of SIBO, a direct proportional medium of relationship was found between the levels of zonulin and glucose, insulin and the HOMA-IR index, and a weak relationship - with HbA1c and C-peptide ( $p < 0.05$ ) and a direct proportional medium of relationship was established between the concentration of zonulin and TG, of weak correlation - with the concentration of HC, LDL-C, LDL-C, non-HDL-C, AI and an inverse proportional medium of relationship - with HDL cholesterol ( $p < 0.05$ ). Also, a directly proportional relationship of average strength was established between the level of zonulin and BW, BMI, weak correlation - with WC, HC, WC/HC, and a direct proportional moderate of relationship - with leptin concentration ( $p < 0.05$ ).

5) In patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with the presence of SIBO, an increased level of SCFAs was found - 175.8 (173.2-179.8)  $\mu\text{mol/g}$  compared to the group without SIBO, in which a decrease in the level of SCFAs was found in feces 113.5 (110.8–115.3)  $\mu\text{mol/g}$  ( $p < 0.001$ ), respectively.

In patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with the presence of SIBO, a decrease in the level of butyric acid of 8.2 (8.1 - 11.4)  $\mu\text{mol/g}$  was recorded compared to the group without SIBO, in which an increase in the level of butyric acid was found 48.9 (47.2 – 50.2)  $\mu\text{mol/g}$  ( $p < 0.001$ ).

In patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes without SIBO, a decrease in the level of acetic acid of 49.7 (48.5–52.6)  $\mu\text{mol/g}$  was recorded compared to the group with the presence of SIBO, in which an increase in the level of acetic acid was found 116.4 (114.1–122.9)  $\mu\text{mol/g}$  ( $p < 0.001$ ).

In patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes with the presence of SIBO, an increase in the level of propionic acid of 51.2 (40.7 - 52.3)  $\mu\text{mol/g}$  was recorded compared to the group without SIBO, in which a decrease in the level of propionic acid was found 14.9 (11.6 – 15.8)  $\mu\text{mol/g}$  ( $p < 0.001$ ).

In the group with the presence and absence of SIBO, a direct proportional strong correlation was recorded between the concentration of butyric, acetic and propionic acids in feces and zonulin, IL-6, IL-10 in blood serum ( $p < 0.05$ ) and a direct proportional medium of relationship was found between the concentration of butyric, acetic and propionic acids and HC, weak correlation - with TG, LDL-C, LDL-C, non-HDL-C and AI and inverse proportional weak of relationship - with HDL-C ( $p < 0.05$ ).

6) Depending on the presence of SNBR, a limit value of 48.0 ng/ml of zonulin in the blood serum was established for patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes. If it is exceeded, rifaximin and a symbiotic with the presence of SIBO should be additionally prescribed, and only an enteric agent with a symbiotic effect is sufficient for patients without SIBO. It was established that the risks of lack of effect due to treatment in the groups are statistically significantly different  $p < 0.001$  and the appointment of combined treatment including metformin, symbiotic and rifaximin allows to reduce the risk of not achieving a decrease in the level of zonulin in blood serum compared to the appointment of metformin

and symbiotic after 2 weeks after treatment - BP=0.14 (95% CI 0.07-0.27), after 1 month after treatment - BP=0.10 (95%0.04-0.23), after 3 months after treatment - a statistically significant reduction in the risk of not achieving a reduction in the level of zonulin was not found, p=0.905.

**Keywords:** nonalcoholic fatty liver disease, intestinal permeability, zonulin, short-chain fatty acids, probiotic, prebiotic, bacterial overgrowth syndrome.

## Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Дідик О.К., Чернявський В.В., Шипулін В.П. (2023). Оцінка діагностичної цінності зонуліну як біомаркера кишкової проникності у пацієнтів з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. *Запорізький медичний журнал*, 25 (5), 416–420. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.5.280829>
2. Дідик О. К., Чернявський В. В. (2023). Кореляційні зв'язки між рівнем зонуліну, лептину та антропометричними показниками у пацієнтів з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. *Сімейна Медицина. Європейські практики*, (3), 50–54. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.3.2023.289347>
3. Дідик О. К., Чернявський В. В., Шипулін В. П. (2023). Зв'язок рівня зонуліну з показниками вуглеводного обміну у хворих на метаболічно асоційовану жирову хворобу печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. *ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ*, 57 (3), 154–158. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.3.2023.554>
4. Дідик О. К., Чернявський В. В. (2023). Взаємозв'язок між концентрацією зонуліну та показниками ліпідного обміну в пацієнтів із метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. *Сучасна гастроентерологія*, (5), 5-9. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-5-5>
5. Didyk, O. (2024). Assessment of the functional state of gut microbiota in patients with metabolic-associated fatty liver disease in combination with type 2 diabetes mellitus. *GASTROENTEROLOGY*, 58(1), 44–49. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.1.2024.586>
6. V. V. Cherniavskiy, O. K. Didyk (2024). Study of fatty acid-binding protein and Bacteroidetes and Firmicutes levels in patients with metabolic-associated fatty liver disease in combination with type 2 diabetes mellitus and small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Запорізький медичний журнал*, 2024;26(2):114-117. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.2.296120>

7. Olga K. Didyk, Volodymyr V. Chernyavskiy, Vadym P. Shypulin, Viktoriia V. Tishchenko (2024) Effectiveness of rifaximin and probiotics for correction of intestinal permeability in patients with metabolic-associated fatty liver disease in combination with type 2 diabetes mellitus. *Wiadomości Lekarskie Medical Advances*.

### **Опубліковані праці апробаційного характеру**

1. Дідик О.К. Дослідження рівня зонуліну в пацієнтів з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. III International scientific and practical conference Theoretical and practical aspects of science. January 16-17, 2023. Prague, Czech Republic.
2. Дідик О.К. Взаємозв'язок між рівнем зонуліна та феритина в пацієнтів з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. VI International Science Conference «Modern ways of solving the problems of science in the world» February 13-15, 2023. Warsaw, Poland.
3. Дідик О. К. Взаємозв'язок між рівнем зонуліну та сечової кислоти в пацієнтів з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів: сучасний стан проблеми та невирішені питання корекції». 16-17 березня 2023. м. Чернівці.
4. Дідик О. К. Взаємовплив між зонуліном та лептином в пацієнтів з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. «Tissue reactions in the norm, experiment and clinic». All-Ukrainian scientific and practical conference with international participation dedicated to the memory of professor Yu. B. Chaikovsky. Kyiv, June 8-9, 2023.

## ЗМІСТ

<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ.....</b>	<b>49</b>
<b>ВСТУП.....</b>	<b>50</b>
<b>РОЗДІЛ 1. Огляд наукової літератури.</b>	
<b>Сучасні уявлення про патогенез, діагностику стану кишкової проникності у хворих із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу і тактику їх ведення.....</b>	<b>55</b>
1.1. Сучасні патофізіологічні аспекти стану кишкової проникності при МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу.....	55
1.2. Патогенетичний взаємозв'язок між СНБР та МАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу.....	60
1.3. Оцінка функціонального стану мікробіоти кишківника.....	64
1.4. Оцінка діагностичної значимості зонуліну як біомаркера кишкової проникності.....	66
1.5. Сучасні методи дослідження кишкової проникності.....	68
1.6. Сучасні підходи до лікування пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу залежно від стану кишкової проникності.....	73
<b>РОЗДІЛ 2. Матеріали і методи дослідження.....</b>	<b>75</b>
2.1. Загальна характеристика досліджуваних груп пацієнтів.....	75
2.2. Дизайн дослідження.....	81
2.3. Методи дослідження.....	83
2.4. Методи статистичної обробки результатів дослідження .....	84
<b>РОЗДІЛ 3. Клініко-діагностична характеристика пацієнтів із МАЖХП в поєднанні з ЦД 2-го типу .....</b>	<b>86</b>
3.1. Порівняльна характеристика досліджуваних груп пацієнтів за антропометричними показниками та показниками вуглеводного та ліпідного обміну.....	86
3.2. Порівняльна характеристика досліджуваних груп хворих за структурно-функціональним станом печінки .....	89
3.3. Дослідження вмісту Bacteroidetes і Firmicutes в калі у пацієнтів досліджуваних груп.....	92

3.4. Порівняльний аналіз результатів водневого дихального тесту з лактулозою досліджуваних груп пацієнтів.....93

**РОЗДІЛ 4. Стан кишкової проникності в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу.....95**

4.1. Порівняльна характеристика досліджуваних груп пацієнтів за рівнем зонуліну в сироватці крові, ІЛ-6, ІЛ-10 та дослідження їх кореляційного зв'язку.....95

4.2. Взаємозв'язок між концентрацією зонуліну та показниками вуглеводного та ліпідного обміну.....97

4.3. Кореляційний зв'язок між рівнем зонуліну, лептину та антропометричними показниками.....99

4.4. Кореляційний зв'язок між рівнем зонуліну та структурно-функціональним станом печінки.....100

**РОЗДІЛ 5. Функціональний стан мікробіоти кишківника в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу.....101**

5.1. Дослідження концентрації КЛЖК в калі у пацієнтів порівняльних груп.....101

5.2. Кореляційний зв'язок між концентрацією КЛЖК в калі та зонуліну, ІЛ-6, ІЛ-10.....103

5.3. Кореляційний зв'язок між концентрацією КЛЖК в калі та показниками ліпідного та вуглеводного обміну.....104

5.4. Кореляційний зв'язок між концентрацією КЛЖК в калі та структурно-функціональним станом печінки .....108

**РОЗДІЛ 6. Диференційований підхід до лікування хворих із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу з урахуванням стану кишкової проникності.....110**

6.1. Вплив рифаксиміну та пробіотичної терапії на стан кишкової проникності та оцінка ефективності порівнювальних схем лікування за динамікою клінічних проявів, концентрації зонуліну, ІЛ-6, ІЛ-10 в сироватці крові, вмісту Bacteroidetes і Firmicutes та КЛЖК в калі через 2 тижні, 1 та 3 місяці після лікування .....110

6.2. Порівняльна характеристика досліджуваних груп пацієнтів за показниками вуглеводного і ліпідного обміну та структурно-функціональним станом печінки через 2 тижні, 1 та 3 місяці після лікування.....	127
6.3. Прогностична роль зонуліна в сироватці крові та КЛЖК у калі в підборі оптимального лікування у досліджуваних груп пацієнтів.....	133
<b>РОЗДІЛ 7. Аналіз і узагальнення результатів дослідження .....</b>	<b>136</b>
ВИСНОВКИ	
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	
ДОДАТКИ	



## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ**

**АлАТ - аланінамінотрансфераза**

**АсАТ - аспартатамінотрансфераза**

**ГГТП - гамма-глутамілтранспептідаза**

**ІФА – імуноферментний аналіз**

**КД – кишковий дисбіоз**

**КА – коефіцієнт атерогенності**

**КЗУ – коефіцієнт затухання ультразвуку**

**КУО – колонієутворюючі одиниці**

**ЛФ – лужна фосфатаза**

**МАЖХП – метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки**

**МС – метаболічний синдром**

**ПЕГ - поліетиленгліколь**

**<sup>51</sup>Cr EDTA – <sup>51</sup>хром-етилендіамінтетраоцтова кислота**

**ELISA – імуноферментний аналіз**

**FABP – білки, що зв'язують жирні кислоти**

**GST – глутатіон-S-трансфераза**

**IFN  $\gamma$  – інтерферон  $\gamma$**

**Ig – імуноглобулін**

**NF- $\kappa$ B – нуклеарний фактор**

**NLR – Nod-подібні рецептори**

**PRR – рецептори розпізнавання образів**

## ВСТУП

### Актуальність теми

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінка є найпоширенішим мультисистемним хронічним захворюванням печінки в усьому світі, яка патофізіологічно взаємопов'язана з ожирінням, інсулінорезистентністю, цукровим діабетом 2 типу і атерогенною дисліпідемією та включає широкий спектр захворювань від стеатозу печінки до стеатогепатиту, фіброзу і цирозу печінки і може прогресувати до гепатоцелюлярної карциноми [5].

Регіональною асоціацією печінки у Південній Америці та Азіатсько – Тихоокеанському регіоні із міжнародною групою експертів із 22 країн, а також експертами з країн Близького Сходу та Північної Африки було досягнуто консенсусу стосовно зміни назви неалкогольної жирової хвороби печінки на іншу – МАЖХП, що поєднує метаболічні зміни, асоційовані з жировою хворобою печінки та діагностичні критерії, що ґрунтуються на встановленні стеатозу печінки разом з одним із наступних трьох критеріїв: надмірною масою тіла/ожирінням, наявністю ЦД 2 типу чи проявами метаболічного синдрому [5-13].

Підвищений інтерес у науковців та практикуючих лікарів представляють діагностичні методи оцінки бар'єрної функції кишківника, засновані на молекулярному аналізі білків, залучених в структуру кишкового бар'єру, до яких відноситься зонулін, який регулює оборотно кишкову проникність в тонкій кишці шляхом модуляції міжклітинних щільних контактів та бере участь у вродженому імунітеті кишківника. На даний час ведуться багаточисленні дослідження присвячені пошукам біомаркерів стану кишкової проникності, що дозволить використовувати його для діагностики та удосконаленого комплексу лікувальних заходів порівняно зі стандартною терапією у пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу [14,15].

Модуляція кишкової мікробіоти за допомогою антибіотиків, пробіотиків і пребіотиків є сучасним перспективним терапевтичним напрямком корекції дисбіозу кишківника та порушення проникності кишкового бар'єру [16].

**Зв'язок роботи із науковими програмами, планами і темами**  
Дисертанткою розроблено концепцію і дизайн дослідження, проведено

загальноклінічне, лабораторно-інструментальне обстеження пацієнтів для відбору вибірки тематичних пацієнтів, виконано збирання й статистичну обробку даних з аналізом отриманих результатів, написання тексту дисертаційної роботи, статей та тез і впровадження результатів дослідження у заклади охорони здоров'я.

**Мета дослідження** - оптимізація діагностики та лікування хворих із метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу шляхом вивчення стану кишкової проникності, її впливу на рівень прозапальних цитокінів та ефективності її терапевтичної корекції.

**Завдання дослідження:**

1. Проаналізувати показники функціональних печінкових проб, ліпідного і вуглеводного профілю та рівень лептину, інтерлейкіну 6 і 10 в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю та наявністю СНБР.
2. Дослідити середній рівень виділення водню за результатами дихального водневого тесту з лактулозою та вміст *Bacteroidetes* і *Firmicutes* в калі у пацієнтів із МАЖХП та ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР.
3. Дослідити стан кишкової проникності та взаємозв'язок між концентрацією зонуліну, інтерлейкіну 6 та 10, параметрами структурно-функціональної стану печінки (печінковими амінотрансферазами, ультрасонографічними параметрами стеатозу (КЗУ) та фіброзу печінки (ЖПП)) у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР.
4. Дослідити взаємозв'язок між концентрацією зонуліну та показниками ліпідного та вуглеводного обміну, рівнем лептину і антропометричними показниками в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР.
5. Оцінити функціональний стан кишкової мікробіоти та взаємозв'язок між концентрацією КЛЖК в калі та зонуліну, ІЛ-6, ІЛ-10, показниками ліпідного та вуглеводного обміну, параметрами структурно-функціональної стану печінки в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР.
6. Дослідити вплив рифаксиміну та кишковотропного засобу симбіотичної дії на стан кишкової проникності у пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

**Об'єкт дослідження:** стан кишкової проникності при МАЖХП та ЦД 2 типу.

**Предмет дослідження:** рівень зонуліну, ІЛ-6 і ІЛ-10 в сироватці крові, показники вуглеводного і ліпідного обміну, параметри структурно-функціонального стану печінки, середній рівень виділення водню за результатами дихального водневого тесту, вмісту Firmicutes і Bacteroidetes та їх співвідношення та КЛЖК в калі, ефективність рифаксиміну та симбіотику в схемах лікування пацієнтів.

**Методи дослідження:** Загальноклінічне дослідження включало збір скарг, анамнезу захворювання і життя, фізикальне обстеження та лабораторні і інструментальні методи дослідження. Антропометричне обстеження включало вимірювання зросту, МТ, ІМТ за формулою Кетле, визначалася ОТ та ОС та співвідношення ОТ/ОС. До лабораторних досліджень входили показники функціональної активності печінки (АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЛФ, білірубін фракційно, загальний білок, альбумін), вуглеводного (глюкоза крові натще, інсулін, індекс НОМА-IR, HbA1c, пероральний глюкозо-толерантний тест) та ліпідного (ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, не-ЛПВЩ, ЛПВЩ, ІА) обміну, визначалася концентрація лептину, зонуліну та інтерлейкіну 6 і 10 в сироватці крові. Виконувався дихальний водневий тест з лактулозою. Також досліджувався вміст КЛЖК та вміст Firmicutes та Bacteroidetes та їх співвідношення в калі. До інструментальних досліджень входили УЗД з стеатометрією та еластографією печінки.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

1. Доповнено наукові дані щодо стану кишкової проникності в пацієнтів з МАЖХП у поєднанні із ЦД 2 типу, шляхом визначення зонуліну в сироватці крові.
2. Вперше було встановлено взаємозв'язки між концентрацією зонуліну та ІЛ-6, ІЛ-10 в сироватці крові, показниками ліпідного і вуглеводного обміну, рівнем лептину та антропометричними показниками, структурно-функціональним станом печінки (печінковими амінотрансферазами, ультрасонографічними параметрами стеатозу (КЗУ) та фіброзу печінки (ЖПП)) у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу.

3. Доповнено наукові дані щодо функціонального стану кишкової мікробіоти шляхом визначення КЛЖК в калі та встановлено взаємозв'язок між концентрацією КЛЖК в калі та зонуліну, IL-6, IL-10, показниками ліпідного та вуглеводного обміну, параметрами структурно-функціонального стану печінки у пацієнтів із МАЖХП та ЦД 2 типу.
4. Досліджено вплив рифаксиміну та симбіотику на стан кишкової проникності у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу.

### **Практичне значення дисертаційної роботи**

Рекомендувати визначення концентрації зонуліну в сироватці крові для дослідження стану кишкової проникності, який продемонстрував важливе діагностичне значення як біомаркера кишкової проникності в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу.

Пацієнтам з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю синдрому надмірного бактеріального росту при перевищенні граничного рівня зонуліну в сироватці крові > 48 нг/мл слід призначати рифаксимін та кишковотропний засіб симбіотичної дії протягом 2 тижнів лікування.

Пацієнтам з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю СНБР додатково слід призначати тільки кишковотропний засіб симбіотичної дії протягом 3 місяців лікування.

Визначення рівня зонуліну в сироватці крові прогнозує ефективність лікування із чутливістю 95,5% та специфічністю 100 % у пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу.

Рекомендувати досліджувати коротколанцюгові жирні кислоти в калі для дослідження функціонального стану мікробіоти кишківника в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу.

### **Впровадження результатів дослідження у практику**

В дисертаційній роботі представлені результати дослідження, які будуть впроваджені в навчальний процес та в ЗОЗ.

## **Особистий внесок здобувача, публікації, структура та обсяг дисертації**

Дисертанткою проаналізовано огляд літератури згідно тематики дисертації, розроблено концепцію і дизайн дослідження, проведено загальноклінічне, лабораторно-інструментальне обстеження пацієнтів для відбору вибірки тематичних пацієнтів, виконано збирання й статистичну обробку даних з аналізом отриманих результатів, написання тексту дисертаційної роботи з анотацією на 183 стр., 7 статей та 4 тез.

## **РОЗДІЛ 1. Огляд наукової літератури.**

### **Сучасне уявлення про патогенез, діагностику стану кишкової проникності у хворих із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу та тактику їх ведення.**

#### **1.1. Сучасні патофізіологічні аспекти стану кишкової проникності при МАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу**

Визначення термінів «кишковий бар'єр» та «кишкова проникність» описують два різні аспекти однієї і тієї ж анатомічної структури - кишкової стінки, що складається з слизової оболонки та підслизової основи, а також м'язової та серозної оболонок [17].

Кишковий бар'єр складається зі складної комбінації механічних, хімічних, імунологічних та мікробних бар'єрів [18]. Механічний бар'єр утворений з шару слизу, епітеліальних клітин, міжклітинних контактів і власної пластинки [18]. Судинний бар'єр кишківника складається з ендотеліальних клітин судин, перицитів, фібробластних клітин і кишкових гліальних клітин [18,19]. Хімічний бар'єр включає шлункову кислоту, слиз, жовч і жовчні кислоти, мукополісахариди, травні ферменти, лізоцими, антимікробні пептиди [19]. Імунологічний бар'єр складається з кишкових епітеліальних клітин, мононуклеарних фагоцитів, вроджених лімфоїдних клітин, В- і Т-лімфоцитів і келихоподібних клітин [19]. Мікробний бар'єр містить понад сто трильйонів мікроорганізмів, що включають бактерії, гриби, найпростіші, археї [19].

Гомеостаз кишкового бар'єру залежить від співвідношення між кишковою мікробіотою та кишковим епітелієм [20]. Кишкова мікробіота синтезує коротколанцюгові жирні кислоти в товстому кишківнику, які є регуляторами кишкового метаболізму [20].

Кишковий бар'єр - це складна багатокomпонентна система, що складається переважно з трьох великих структурних елементів: слизу, шару епітеліальних клітин та власної пластинки слизової оболонки [20]. Першим елементом кишкового бар'єру є слиз, що складається з двох компонентів: внутрішнього та зовнішнього адгезійного шару [20]. Слиз виділяється келихоподібними клітинами, і служить першим фізичним

захистом в бар'єрі, що запобігає адгезії бактерій і безпосередньому контакту антигенів, бактеріальних ендотоксинів з епітеліальними клітинами шляхом секреції  $\alpha$ -дефензинів, лізоциму та IgA. Елементами шару слизу є високоглікозильовані білки муцину з центральним білковим ядром (у великій кількості амінокислотними залишками серину, треоніну та проліну), що покривають епітелій кишківника [20].

Муцини відносяться до сімейства глікопротеїнів і поділяються на два типи: муцини, що входять до складу слизу і муцини, прикріплені до білкових рецепторів, експресованих на поверхні епітеліальних клітин [21]. Мікробіоту можна вважати першим регулятором експресії муцинових генів. Бактерії, що знаходяться в просвіті кишківника, можуть активувати різні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, які за допомогою внутрішньоядерних медіаторів змінюють експресію генів, визначаючи транскрипцію певного підкласу муцинів [22]. Крім муцинів, слизовий шар складається з Fc  $\gamma$ -гамма зв'язуючого білка, який відіграє роль у регуляції MUC2, TTF3, який виконує захисну та репаративну функцію та фосфоліпід фосфатидилхоліну, який через взаємодію з муцинами може генерувати просторову перебудову, в якій жирні кислоти фосфоліпід фосфатидилхоліну рухаються до просвіту кишечника, утворюючи один гідрофобний захисний шар на зовнішній поверхні слизу [23].

Основу кишкового бар'єру становить шар циліндричних епітеліальних клітин. Виділяють п'ять видів кишкових епітеліоцитів, кожен з яких бере участь в утворенні кишкового бар'єру та виконує певні функції: перший вид - стовпчасті епітеліоцити (ентероцити), їх різновид - мікроскладчасті клітини (М-клітини), другий вид - келихоподібні клітини, третій вид - ендокриноцити, четвертий вид - клітини Панета та п'ятий вид - недиференційовані епітеліоцити [23, 24]. Епітеліальні клітини містять на поверхні рецептори розпізнавання паттернів (PPRs), Toll -подібні рецептори та NOD -подібні рецептори, які мають специфічні домени зв'язування, з якими бактерії зв'язуються і запускають внутрішньоклітинні сигнальні каскади, що призводять до вивільнення цитокінів, хемокінів та антибактеріальних пептидів, що беруть участь у захисних механізмах проти патогенних мікроорганізмів [24, 25].



Під базальною мембраною епітеліального шару розташовується власна пластинка слизової оболонки, що містить велику кількість Т-лімфоцитів, плазматичних клітин, макрофагів та дендритних клітин [25].

Т-регуляторні клітини мають вирішальне значення для підтримки імунного гомеостазу, оскільки здатні пригнічувати активацію імунних клітин, які беруть участь у запаленні кишківника, а також індукувати імунну толерантність до антигенів [26]. Власна пластинка також містить ендокринну та ентеральну нервову систему, яка відіграє важливу роль в нервово-запальних реакціях та гомеостазі кишкового бар'єру [27].

В даний час більшість дослідників дотримуються точки зору, що підвищена проникність кишкового епітелію пов'язана переважно з порушенням міжклітинних контактів [28]. Міжклітинні контакти епітеліальних клітин побудовані за єдиним принципом та включають такі структури як щілинні контакти (*gap junctions*), щільні контакти (*tight junctions*) або зони злиття (*zonula occludens*), десмосоми (*desmosome*), зони адгезії (*zonula adherens*) [29-31].

Щілинні контакти забезпечують обмін клітин низькомолекулярними речовинами [32]. Основу структури щілинних контактів становлять білки – конексини. Конексини утворюють конексони - трансмембранний канал, що складається з 6 конексинів. Конексони формують щілинний контакт через який проникає вода, електроліти та інші речовини. Склад конексонів (типи конексинів) визначає проникність щілинних контактів для різних речовин [33].

Щільні міжклітинні контакти - це мультибілкові комплекси, які включають чотири сімейства трансмембранних білків: оклюдин, клаудин, молекули клітинної адгезії (*Junctional adhesion molecules - JAMs*) та трицелюлін [34].

Білки сімейства ZO (*zonula occludens*) включають ZO-1, ZO-2, ZO-3, внутрішньоклітинні багатодоменні білки, які є частиною надродини асоційованої гуанілаткінази та мають неактивний ферментативний гуанілаткіназоподібний домен [35]. Ці внутрішньоклітинні каркасні білки зв'язуються з численними трансмембранними білками щільних міжклітинних контактів на рівні с-кінцевої

частини та актиновими мікрофіламенами через білки, пов'язані з цитоскелетом на рівні n-кінцевої частини для здійснення регуляторних функцій [36].

Адгезивні контакти складаються з трансмембранних білків: E-кадгерин і нектин, пов'язані з цитоскелетом, а також катенін і афадин, з'єднані з актиновими філаменами [36].

Десмосоми - це глікопротеїни трансмембранного шару, десмоглеїн і демоколін, які є білками кадгерину, пов'язаними з проміжними кератиновими філаменами [36, 37].

Щільні контакти, зони адгезії та десмосоми складають апікальний з'єднувальний комплекс, який підтримує щільну щіткову облямівку мікрворсинок і регулює бар'єрну функцію епітелію та міжклітинний транспорт [38].

Кишкова проникність характеризує функцію кишкового бар'єру, який регулює проникнення вмісту просвіту, а саме антигенів та бактерій через шар епітеліальних клітин або між епітеліальними клітинами (парацелюлярний шлях), або через клітини (трансцелюлярний шлях) шляхом вимірювання трансепітеліального опору, тобто здатності до пасивної дифузії іонного заряду через епітелій та аналізу швидкості потоку через кишкову стінку певних молекул [39].

Потік через епітеліальний бар'єр відбувається через трансепітеліальний транспорт, який включає трансцелюлярні та парацелюлярні шляхи [40].

Трансцелюлярний шлях - це пасивна дифузія жиророзчинних та малих гідрофільних сполук через клітини та опосередковується апікальними та базолатеральними трансмембранними транспортерами з високою субстратною специфічністю [39,40]. Парацелюлярний шлях є менш вибіркоvim і може включати рух молекул через епітеліальний бар'єр через шлях пори або шлях витoku. Третій шлях проникності, необмежений шлях, створюється пошкодженням епітелію [40,41].

Загалом визнано, що існують 2 шляхи парацелюлярної проникності епітелію: шляхи «витoku» та «пори», які регулюються щільними контактами та визначають кишкову проникність. Шлях «пори» є селективним щодо розміру та заряду, транспортує молекули з максимальним діаметром приблизно від 0,5 нм до приблизно 1 нм. Шлях «витoku» не є зарядово-селективним, дозволяє проникати

молекулам діаметром до 10 нм [41-43].

Підвищена кишкова проникність характеризується дисфункцією кишкового бар'єру, що призводить до порушення трансепітеліального транспорту, а саме парацелюлярного шляху проникності епітелію та функції щільних міжклітинних контактів [44, 45].

Порушення кишкового бактеріального балансу та їх метаболічних функцій призводить до підвищення проникності кишкового бар'єру [46]. ЛПС (LPS) — це активні компоненти ендотоксину синтезовані грамнегативними бактеріями роду *Bacteroidetes*. ЛПС взаємодіють із системою CD14 на поверхні епітелію кишківника, діючи як ко-рецептор, потім розпізнаються Toll-подібними рецепторами 4 (TLR4), і надалі утворюють комплекс LPS/CD14/TLR4, що сприяє транслокації через кишкову стінку ендотоксину, що призводить до підвищеного синтезу зонуліну – білка-регулятора проникності кишкового бар'єру [47-50]. При взаємодії між рецепторами на поверхні епітелію та зонуліном відбувається запуск каскаду реакцій, які сприяють до відкриття щільних міжклітинних контактів і підвищеної проникності кишкового бар'єру [51-53].

Підвищена кишкова проникність призводить до бактеріальної транслокації та ендотоксемії, що викликають активацію сигнальних каскадів та стимуляцію надмірної продукції прозапальних цитокінів та хемокинів клітинами Купфера, які запускають процес хронічного субклінічного запалення, який призводить до запально-деструктивних змін в печінці із подальшим прогресуванням до фіброзу печінки та сприяють підвищеній абсорбції моносахаридів із кишківника, розвитку гіперглікемії та інсулінорезистентності [53-56].

## 1.2. Особливості стану кишкової мікробіоти та патогенетичний взаємозв'язок СНБР із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу

«Вісь кишківник-печінка» (axis gut-liver) заснована на молекулярному, анатомічному та функціональному взаємозв'язку між функціями кишківника, мікробіотою і печінкою, порушення якої потенційно є ключовими патогенетичними ланками у розвитку захворювань печінки [57]. За допомогою молекулярно-біологічних методів детекції КМ встановлено, що у практично здорових людей приблизно 90 % складу КМ представлено анаеробними бактеріями, які належать до 2-х груп: грампозитивні *Firmicutes* і грамнегативні *Bacteroidetes* (20 родів) [58]. В значно меншій кількості зафіксовано *Proteobacteria*, *Cyanobacteria*, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia* та *Fusobacteria*. Тип *Firmicutes* (~64%) — найбільший бактерійний філум, який складається з понад 250 родів, зокрема *Lactobacillus*, *Mycoplasma*, *Ruminococcus*, *Bacillus* і різновиди *Clostridium*. Тип *Bacteroidetes* (~26%) — представлений класами *Bacteroides*, *Flavobacteria* та *Sphingobacteria* [59-62].

Дисбіозом кишківника вважають дисбаланс якісного та кількісного складу мікрофлори з переважанням умовно-патогенних та патогенних штамів, що сприяють порушенню структурних змін слизової оболонки та підвищенню проникності кишкового бар'єра, як наслідок, метаболічній ендотоксемії і бактеріальній транслокації [63].

Результати багаточисленних досліджень, які вивчали зміни КМ у хворих з предіабетом порівняно з практично здоровими особами виявили зменшення вмісту загальної кількості представників бактерій ряду *Clostridiales* та збільшення кількості *Sutterella*, *Streptococcus*, *Dorea* та *Ruminococcus*, а також зменшення чисельності бактерії, яка розкладає муцин – *Akkermansia muciniphila*, що належить до типу *Verrucomicrobia* [67,68]. У хворих на ЦД 2 типу виявлено збільшення в кишківнику родів бактерій: *Fusobacterium*, *Blautia* і *Ruminococcus* та зниження кількості родів бактерій: *Faecalibacterium*, *Akkermansia*, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* [68-71].

Декілька досліджень окремо вивчало взаємозв'язок бактерій роду *Lactobacillus* з порушенням вуглеводного обміну в хворих із предіабетом та ЦД 2 типу. Було виявлено збільшення кількості *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus salivarius* та зменшення кількості *Lactobacillus amylovorus* [71-74].

Одні з найбільших досліджень, присвячених взаємозв'язку ЦД 2 типу і КМ, були виконані у Китаї [75] та Швеції [76]. В обох дослідженнях було зафіксоване зменшення вмісту бактерій родів *Roseburia* та *Faecalibacterium prausnitzii*, які продукують коротколанцюгові жирні кислоти [76].

У декількох роботах обговорювалося підвищення співвідношення великих філумів *Firmicutes/Bacteroidetes* [77-80], проте ні в Китаї, ні Швеції ці дані не були підтвержені. У цих масштабних дослідженнях не підтвердився взаємозв'язок зниження різноманітності КМ з розвитком ЦД 2 типу [80]. У китайському дослідженні за участю 345 пацієнтів з ЦД 2 типу, яким провели метагеномний аналіз КМ було виявлено збільшення частки умовно-патогенних мікроорганізмів, таких представників як *C. ramosum*, *C. symbiosum*, *Eggerthella lenta*, *Escherichia coli*, *Bacteroides caccae* і *Clostridium hathewayi* [79-83]. Цей взаємозв'язок підтверджувався у дослідженні Larsen N, et al [84].

За результатами досліджень, які вивчали склад КМ у хворих з МАЖХП виявлено збільшення кількості *Bacteroidetes* (81,0 %) в порівнянні з кількістю *Lactobacilius* (16,9 %) і *Bifidobacterium* (2,0 %) [85]. Ці дані узгоджуються з результатами дослідження V.W. Wong та співавт.: збільшення частки *Bacteroidetes* (67,6%) порівняно з *Firmicutes* (22,3%), актинобактеріями та іншими мікроорганізмами (4,1%) [85-89].

В іншому дослідженні за участю 57 пацієнтів з МАЖХП, у яких вивчали таксономічний склад кишкової мікробіоти з використанням секвенування 16S-субодиниці РНК бактерій у калі було зафіксовано переважання частки *Bacteroides* при НАСГ, а *Ruminococcus* – при вираженому фіброзі печінки [90, 91].

У декількох перехресних дослідженнях у пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу встановили надмірний бактеріальний ріст тонкої кишки та підвищення рівня ендотоксину в крові, що призводять до підвищеної кишкової проникності

[92,93]. Результати експериментальних та клінічних досліджень виявили збільшення кількості грамнегативних бактерій типу *Bacteroidetes* порівняно з кількістю грампозитивних бактерій типу *Firmicutes* в хворих з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу [94]. Бактеріальні компоненти кишкової мікробіоти є лігандами Toll-подібних рецепторів [94]. Дисбіоз кишківника та порушення проникності кишкового бар'єру сприяють підвищенню експресії в печінці Toll-подібних рецепторів (TLR2, TLR4, TLR5 та TLR9), які розпізнають ліпополісахариди, пептидоглікан, флагеллін та бактеріальну ДНК та індукують системне запалення та некрозапалення печінки [94-96]. У 1998 році Day et al. [97] була представлена гіпотеза «двох ударів» для пояснення патогенезу МАЖХП, згідно якої інсулінорезистентність призводить до виникнення стеатозу (перший удар), який підвищує чутливість печінки до оксидативного стресу [97,98]. Посилений ліполіз в жировій тканині призводить до підвищеного  $\beta$ -окиснення жирних кислот і, як наслідок, підвищення синтезу активних форм кисню та активації оксидативного стресу (другий удар) [97,98]. Гіперглікемія, ЦД 2 типу, стеатоз печінки та гіперліпідемія спричинені порушенням інсулін-індукованої інгібіції синтезу глюкози в печінці з підвищеною стимуляцією ліпогенезу (печінковою IP) [99]. Інсулін зменшує надходження жирних кислот до печінки шляхом регуляції ліполізу в жировій тканині та контролю синтезу глюкози в печінці. Зменшення активності піруваткарбоксилази та концентрації ацетил-КоА призводить до зниження в печінці перетворення пірувату у глюкозу. Прискорений ліполіз в жировій тканині спричиняє збільшення синтезу глюкози в печінці, що додатково посилює ліпогенез *de novo* у печінці при МАЖХП та інсулінорезистентності [100-103]. Печінковий ліпогенез *de novo* - це біосинтетичний процес генерації з ацетил-КоА жирної кислоти, субстрат якого для якого синтезується через гліколіз і метаболізм вуглеводів [104].

Інсулінорезистентність тісно взаємопов'язана з гіперглікемією і гіперінсулінемією, що призводить до порушення метаболізму ліпідів у печінці шляхом підвищення активності білка, що зв'язує елемент вуглеводної реакції та білка 1с, який зв'язує регуляторний елемент стеролу і є регулятором ліпогенезу *de novo* у печінці [105-107].

Накопичення ліпідів у печінці та внутрішньоклітинний стрес активують транскрипцію та вивільнення прозапальних цитокінів [107-109]. Оксидативний стрес у печінці є один з ключових механізмів розвитку МАЖХП, викликаний високими концентраціями ендотоксину через порушення проникності кишкового бар'єру, що призводить до посилення синтезу зонуліну – білка, який є регулятором кишкової проникності [107,108].

Кишкова мікробіота впливає на метаболізм жовчних кислот, таким чином КД сприяє розвитку та прогресуванню МАЖХП [109,110]. Печінка виділяє первинні жовчні кислоти та антимікробні молекули (імуноглобулін А (IgA) та ангіогенін) у жовчовивідні шляхи, які досягають просвіту кишківника та сприяють підтримці кишкового еубіозу [109,110,111]. Під час ентерогепатичної циркуляції жовчі жовчні кислоти (BAs) діють як сигнальні молекули, взаємодіючи з фарнезоїдним ядерним X рецептором (FXR) та G-білок-пов'язаним рецептором жовчних кислот 1 (GPBAR1) [112]. Ця взаємодія сприяє модуляції синтезу печінкової жовчної кислоти, метаболізму глюкози, ліпідного обміну [112]. По «вісі кишківник-печінка» системний кровотік транспортує метаболіти, мікроби та молекулярні структури, асоційовані з мікробами (MAMPs) в печінку через ворітну вену, що впливає на функцію печінки, а метаболіти печінки з харчових, ендогенних та ксенобіотичних речовин (тобто вільні жирні кислоти, метаболіти холіну та метаболіти етанолу) транспортуються в кишківник через капілярну систему [112-115]. Цей механізм безперервної рециркуляції молекул через кровеносні капіляри впливає на кишковий бар'єр [115]. Підвищена кишкова проникність призводить до підвищення ендогенної секреції етанолу і абсорбції ліпополісахаридів з надходженням їх порталним кровотоком у печінку та стимуляції Toll- та Nod-подібних рецепторів, що здатні стимулювати вроджену імунну відповідь за допомогою активації лімфоїдної тканини кишківника та викликають активацію сигнальних каскадів та стимуляцію надмірної продукції прозапальних цитокінів та хемокінів клітинами Купфера, що призводить до запалення, фіброзу та некрозу печінки [115-120]. Інша гіпотеза «множинних ударів» свідчить про вплив інших факторів, а саме адипокінів та мітохондріальної дисфункції, що сприяють розвитку та прогресуванню МАЖХП [121-123]. Лептин - це гормон і

цитокін, який секретується в адипоцитах і призводить до акумуляції тригліцеридів у печінці [124]. Лептинорезистентність викликає гіперінсулінемію та інсулінорезистентність, що займають ключову роль в механізмі розвитку ожиріння, МАЖХП та ЦД 2 типу [124]. При ЦД 2 типу гіперглікемія індукує підвищену кишкову проникність через GLUT2-залежні механізми та порушення функції кишкового бар'єру [125].

### **1.3. Оцінка діагностичної значимості КЛЖК як біохімічного маркера функціонального статусу кишкової мікробіоти та стану кишкової проникності**

КЛЖК є монокарбоновими кислотами з довжиною ланцюга до 6 атомів вуглецю. До складу КЛЖК входять масляна, пропіонова та оцтова кислоти, які є основними метаболітами, що синтезуються кишковою мікробіотою в товстій кишці шляхом анаеробної бактеріальної ферментації неперетравлених полісахаридів, таких як харчові волокна і крохмаль, які поглинаються колоноцитами через  $H^+$ -залежні або натрієво-залежні монокарбоксилатні транспортери [126-128].

Відносна частка пропіонової, оцтової та масляної кислоти залежить від субстрату, складу мікробіоти та часу транзиту харчових волокон по кишківнику і становить близько 500–600 ммоль у молярному співвідношенні 3:1:1, що відповідає 60% оцтової кислоти, 20% пропіонової кислоти та 20% масляної кислоти [128-130].

Бактерії типу *Bacteroidetes* синтезують оцтову і пропіонову кислоту, тоді як типу *Firmicutes* – масляну кислоту як первинний метаболічний кінцевий продукт. *Bifidobacterium breve* UCC2003, *Bifidobacterium longum* NCIMB 8809 та *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* GCL2505 також виробляють оцтову кислоту [130-132]. КЛЖК є енергетичним субстратом для епітеліальних клітин кишківника та через зв'язування з рецепторами, пов'язаними з G-білками, такими як рецептори вільних жирних кислот 2 і 3 (FFAR2 і FFAR3), а також GPR109а/HCAR2 і GPR164 (рецептори гідрокарбонових кислот) або інгібуючи деацетилазу гістонів (HDAC) впливають на імунітет слизової оболонки кишківника та регулюють стан кишкового бар'єру [132]. КЛЖК активують рецептори на ентероендокринних L-клітинах



кишківника, що індукують секрецію гормонів кишківника, а також  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (GABA) і серотоніну (5-HT), який є нейромедіатором, що регулює шлунково-кишкову моторику, секреторні функції та стан кишкової проникності [133]. КЛЖК стимулюють секрецію GLP-1 шляхом активації рецептора вільних жирних кислот 2 (FFAR2), який опосередковано регулює рівень глюкози в крові шляхом збільшення секреції інсуліну та зменшення секреції глюкагону підшлунковою залозою [134]. Підвищена секреція GLP-1 призводить до зниження оксидативного стресу і перекисного окислення ліпідів у печінці, що сприяє зменшенню ступеня стеатозу печінки [135]. Синтезовані мікробіотою в товстій кишці КЛЖК досягають системного кровообігу та інших тканин, що призводить до активації бурої жирової тканини, регуляції мітохондріальної функції печінки, підвищення секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози та енергетичного гомеостазу [136]. Периферично КЛЖК впливають на системне запалення, індукуючи диференціацію Т-регуляторних клітин і регулюючи секрецію інтерлейкінів [137].

В ентероциті ацетат, бутират і пропіонат перетворюються на ацетил-КоА або пропініл-КоА за допомогою ацетил-КоА-карбоксилаз або  $\beta$ -окислення з утворенням АТФ через цикл лимонної кислоти. Цей шлях сприяє підтримці гомеостазу клітин, включаючи функцію апікальних з'єднувальних комплексів [138].

КЛЖК взаємодіють з епітеліальними Toll-подібними рецепторами і активують сигнальний шлях NF- $\kappa$ B, який регулює цілісність епітеліальних клітин кишківника [139]. Масляна кислота є найголовнішим регулятором щільних міжклітинних контактів кишкового бар'єру та впливає на аберантну експресію ZO-1 і зменшує транслокацію ЛПС, що призводить до інгібування активації макрофагів, продукування прозапальних цитокінів і інфільтрації нейтрофілів, що призводить до зниження ураження печінки у щурів [139-141].

Масляна і пропіонова кислоти через взаємодію з рецептором вільної жирної кислоти 3 (FFAR3) знижують продукцію індукованої синтази оксиду азоту (iNOS), моноцитарного хемоаттрактантного білка-1 (MCP-1), TNF- $\alpha$  та IL-6 в LPS-індукованих моноцитах [142].

Наукові літературні огляди та дослідження свідчать про участь оцтової та

пропіонової кислот у глюконеогенезі та ліпогенезі в печінці. Масляна кислота індукує експресію генів, що активують кишковий глюконеогенез [143]. КЛЖК відіграють важливу роль у регулюванні цілісності епітеліального бар'єру через скоординовану регуляцію білків щільних контактів, які регулюють внутрішньоклітинну молекулярну систему між кишковим просвітом і порталною системою печінки [144].

#### **1.4. Оцінка діагностичної значимості зонуліну як біомаркера кишкової проникності в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2-го типу**

Великий інтерес представляють діагностичні методи оцінки бар'єрної функції кишечника, засновані на молекулярному аналізі білків, залучених в структуру кишкового бар'єру, до яких відноситься зонулін.

Відкриття токсину *zonula occludens* (*zonula occludens toxin*, *Zot*) – ентеротоксину, що експресується токсигенними штамми *Vibrio cholerae*, який швидко і оборотно відкриває щільні міжклітинні контакти, розширило розуміння складних механізмів, що регулюють проникність кишківника. Комбінація афінноочищених anti-Zot-антитіл дозволила ідентифікувати гомолог *Zot* кишківника людини [144]. Це сталося у 2000 році у медичній школі Мерилендського університету, коли під керівництвом Fasano et al. досліджували механізми виникнення діареї у хворих холерою [144]. Вони виявили, що рекомбінантний зонулін призводить до відкриття щільних міжклітинних контактів та демонструє підвищення проникності слизової оболонки тонкої кишки під час тестування *ex vivo* [144]. Підвищена проникність зберігалася протягом 24 годин після впливу зонуліну та поверталася до вихідного рівня через 48 годин [145-148].

Зонулін – білок із сімейства гаптоглобіну схожий за структурою до прегаптоглобіну-2 з молекулярною масою більше 47 кДа синтезується у печінці та кишківнику і відіграє ключову роль у підтримці гомеостазу слизової оболонки кишківника за рахунок регулювання щільних міжклітинних контактів [149,151].

Гаптоглобін-2 разом з гаптоглобіном-1 є одним із двох варіантів людських гаптоглобінів, які є гетеродимерними глікопротеїнами плазми, що складаються з  $\alpha$ -

та  $\beta$ -поліпептидних ланцюгів, ковалентно пов'язаних між собою дисульфідними зв'язками [152]. Роль гаптоглобінів — зв'язувати гемоглобін, утворюючи стабільні комплекси, запобігаючи окислювальному пошкодженню тканин, спричиненому вільним гемоглобіном [153]. На противагу цьому, до цього часу не було відомо про біологічну активність прегаптоглобіну-2. Структурний аналіз білкових ланцюгів зонуліну показав подібність зі структурою різних факторів росту [154].

Зонулін трансактивує рецептор епідермального фактора росту через рецептор, активований протеазою 2. Потім білок активує фосфоліпазу C (2), яка гідролізує фосфатидилінозит з вивільненням інозитол-1,4,5-трифосфату (IP-3) і діацилгліцерину (DAG) [155]. Потім протеїнкіназа C альфа (PKC- $\alpha$ ) активується або безпосередньо через DAG, або через вивільнення внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$  через IP-3 [155]. Пов'язана з мембраною, активована PKC- $\alpha$  каталізує фосфорилування білків щільних міжклітинних контактів, у тому числі білка zone occludens 1 (ZO-1) і міозину 1C, а також полімеризацію розчинного G-актину в F-актин [155]. Комбінація фосфорилування білків щільних міжклітинних контактів і полімеризації актину викликає перегрупування ниток актину і призводить до подальшого витіснення білків (включаючи ZO-1) з щільних міжклітинних контактів [156].

Грамнегативні бактерії та їх компоненти (ліпополісахариди, пептидоглікан, флагеллін та бактеріальна ДНК) викликають вивільнення зонуліну через зв'язування з рецептором хемокіну CXCR3 [156]. Вивільнення зонуліну залежить від MyD88. MyD88 приймає участь в стимуляції цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-1b, IL-6, IL-12, NF- $\kappa$ B і макрофагального запального протеїну-1 (MIP-1) [157]. Зонулін спричиняє трансактивацію рецептору епідермального фактора росту після вивільнення в кишковий простір (EGFR) шляхом активованого протеазою рецептора 2 (PAR 2), який призводить до залежного від протеїнкінази C альфа (PKC- $\alpha$ ) відкриття щільних міжклітинних контактів [158]. Підвищена парацелюлярна кишкова проникність призводить до проходження молекул з молекулярною масою більше 3,5 кДа через кишковий бар'єр та мікробних антигенів у власну пластинку, де вони можуть взаємодіяти з компонентами імунної системи. Інактивація зонуліну відбувається шляхом протеолітичної деградації трипсином IV [159].

«Золотим стандартом» функціональних досліджень кишкової проникності вважають екскреторні тести, а саме проведення лактулозно-манітолового тесту та інших тестів [159]. Альтернативним методом дослідження кишкової проникності є зонуліновий тест [159].

Зонулін – це білок-регулятор проникності кишкового бар'єра і парацелюлярного шляху всмоктування [159]. Це підтверджується результатами досліджень Miele et al., яке показало, що ступінь стеатозу печінки корелював з СНБР та підвищенням кишкової проникності, яку досліджували за допомогою екскреторного тесту з міченою Cr-51 етилендіамінтетраоцтової кислоти у пацієнтів з МАЖХП [160] та Giorgio et al., яке продемонструвало, що підвищення кишкової проникності, яку визначали за допомогою лактулозно-манітолового тесту корелювало із запаленням та фіброзом печінки [161].

Дослідження стану кишкової проникності у пацієнтів з НАЖХП та НАСГ, у роботі Hendy et al. [162] виявило підвищення кишкової проникності на підставі зростання рівня зонуліну в сироватці крові та спостерігався позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем зонуліну та печінковими трансаміназами (АлАТ та АсАТ). Pacifico et al. [163] дослідив зростання рівня зонуліну у сироватці крові та його прямо пропорційний кореляційний зв'язок із тяжкістю стеатозу печінки.

Зростання концентрації зонуліну у сироватці крові свідчило про підвищену кишкову проникність дозволило Zhang et al. [164] та Moreno-Navarrete et al. [165] встановити кореляцію між концентрацією зонуліну та показниками вуглеводного профілю (індексом НОМА-IR, HbA1c, С-пептидом, рівнем глюкози крові, інсуліну) у пацієнтів із ЦД 2 типу та у дітей з ожирінням та інсулінорезистентністю.

### **1.5. Сучасні методи дослідження кишкової проникності**

До сучасних методів дослідження кишкової проникності (оцінки функції кишкового бар'єру *in vivo*) належать:

- Функціональні методи до яких відносять екскреторні тести.

Екскреторні тести визначають ступінь проникності у різних відділах ШКТ за фракційною екскрецією з сечею перорально введених маркерів (моно- і/або дисахаридів та інших), що метаболізуються протягом 6-годинного періоду [166]. Методологія дослідження передбачає одночасне використання маркерів малого розміру пор (5–8 Å) і маркерів великого розміру пор (9,5–11 Å) [166]. Кишкова проникність розраховується як співвідношення між проходженням маркера великої та малої пори через кишковий бар'єр методом високоефективної рідинної хроматографії в комбінації з мас-спектрометрією зразків сечі [167].

До маркерів малих пор відносять поліетиленгліколь та моносахариди (манітол і L-рамноза), а до маркерів великих пор - <sup>51</sup>хром-етилендіамінтетраоцтова кислота ( <sup>51</sup>Cr-EDTA) та дисахариди (лактолоза, сукралоза, сахароза) [167]. Незважаючи на те, що тест на кишкову проникність *in vivo* не розрізняє парацелюлярну та трансцелюлярну проникність, маркери великих пор проникають крізь кишковий бар'єр через парацелюлярний шлях [168].

Для оцінки проникності шлунку використовують сахарозу, оскільки гідролізується в 12-палій кишці, проникності тонкої кишки – лактулозу і манітол, оскільки метаболізуються мікробіотою товстої кишки, проникності товстої кишки – сукралозу, ПЕГ і <sup>51</sup>Cr-EDTA, оскільки не метаболізуються мікробіотою товстої кишки [169].

Лактулозо-манітоловий тест використовується для оцінки проникності тонкої кишки. За концентрацією лактулози та манітолу у сечі, яку збирають протягом 6 год оцінюють ступінь проникності та всмоктування. Підвищена проникність лактулози призводить до збільшення співвідношення вмісту лактулози до манітолу в сечі, що свідчить про підвищену проникність тонкої кишки [170].

- Бактеріальні тести до них відносяться:

1. Оцінка бактеріальних ліпополісахаридів – ендотоксинів

Ліпополісахарид (ендотоксин) є структурним компонентом клітинної стінки грамнегативних бактерій. За хімічною структурою ендотоксин представляє комплекс з молекулярною масою 2000–20 000 Да, який складається з ліпиду А та гідрофільного полісахариду [171]. Для дослідження рівнів ЛПС у крові ворітної вени та

периферичній крові використовують імуноферментний аналіз ЛПС, латекс-аглотинацію, коагутинацію, полімеразну ланцюгову реакцію, LAL (Limulus amoebocyte lysate)-тест [171].

## 2. Визначення циркулюючих антитіл до ядра ендотоксину у крові

Як альтернатива дослідження рівнів ЛПС у крові ворітної вени та периферичній крові було запропоновано вимірювання циркулюючих антитіл до ядра ендотоксину у сироватці крові – методу, що дозволяє кількісно визначати імуноглобуліни (IgG, IgM та IgA) у гостру фазу пошкодження кишкового бар'єру [172].

## 3. Визначення рівня D-лактату в плазмі крові

D-лактат є бактеріальним метаболітом. Низькі рівні D-лактату виявляють у здорових людей, але у разі порушення проникності кишкового бар'єру цей показник може збільшуватися внаслідок підвищеної бактеріальної транслокації [173].

4. Визначення конкретного типу та рівня КЛЖК дозволяє провести комплексну оцінку функціонального стану мікробіоти кишківника та порушення проникності кишкового бар'єру [174].

Масляна кислота зменшує бактеріальну транслокацію та модифікує експресію білків щільних контактів клаудину-1 та клаудину-2 для регуляції та відновлення бар'єрної функції кишкової стінки [174]. Дефіцит або недостатність масляної кислоти можна розглядати як опосередкований показник порушення бар'єрної функції товстої кишки [174].

- Визначення біомаркерів для оцінки кишкової проникності

До біомаркерів, що дозволяють оцінити кишкову проникність крім зонуліну належать:

1. Цитрулін - це непротеїногенна амінокислота, що продукується ентероцитами тонкої кишки з глютаміну, що надходить з їжею і є проміжним продуктом метаболізму амінокислот, беручи участь у аргініновому циклі. При запаленні слизової оболонки кишківника маса ентероцитів зменшується і рівень цитруліну також знижується, що дозволяє вважати його біомаркером маси ентероцитів і, отже, проникності кишківника [175].

2. Білки, що зв'язують жирні кислоти (Fatty acid binding proteins, FABP) - це сімейство невеликих цитозольних водорозчинних білків, які присутні в ентероцитах, в результаті пошкодження ентероцитів можуть бути виявлені, внаслідок чого можуть виступати як біологічні маркери загибелі ентероцитів і атрофії слизової оболонки кишківника [176]. Дані білки беруть участь у транспорті жирних кислот з апікальної мембрани ентероциту в ендоплазматичний ретикулум, де і відбувається синтез складних ліпідів [176]. Білки сімейства FABP можуть бути використані як маркери пошкодження тканини, оскільки є низькомолекулярними розчинними білками, розташованими у цитоплазмі і які мають високу тканинну специфічність [176]. У кишківнику присутні три види FABP: кишковий тип - експресується більше в тонкій кишці, ніж у товстій, печінковий тип - експресується в печінці, кишечнику та нирках та I-BABP - кишковий білок, що зв'язує жовчні кислоти, експресується тільки в здухвинній кишці [176]. Ці білки можуть бути виявлені як у плазмі крові, так та в сечі за допомогою ІФА [176].
3.  $\alpha$ -глутатіон S-трансфераза ( $\alpha$ -GST)  
Глутатіон-S-трансфераза (GST) - це група ферментів, що беруть участь у клітинному захисті, детоксикації токсичних та чужорідних сполук всередині клітини шляхом кон'югації їх із глутатіоном. Ці ферменти діляться на чотири великі підгрупи. Для дослідження кишкової проникності визначають  $\alpha$ -GST, фермент, який міститься у кишківнику, печінці та нирках і може бути потенційним маркером пошкодження кишкового епітелію [177]. Однак підвищений рівень  $\alpha$ -GST у плазмі або сечі може свідчити про пошкодження не тільки кишківника, але також печінки та нирок, і його визначення буде достовірним лише за підозри на ізольоване ураження кишечника [ 177].
4. Альфа-1-антитрипсин – основний компонент альфа-1-фракції білків сироватки крові. Це глікопротеїн, що виробляється гепатоцитами, кишковими макрофагами, моноцитами, ентероцитами та клітинами Панета і вивільняється в системний кровотік, а також є головним інгібітором еластази нейтрофілів та серинових протеаз. При підвищеній кишковій проникності внаслідок

порушення бар'єрної функції кишківника альфа-1-антитрипсин проникає із сироватки в кишківник і завдяки стійкості до деградації травними ферментами в кишківнику використовується як маркер кишкової проникності [178].

Концентрація альфа-1-антитрипсина визначається імунохімічними методами (ІФА, імунотурбідиметрія).

Кишковий кліренс альфа -1-антитрипсина – обсяг сироватки, що містить альфа-1-антитрипсин у кількості, який дорівнює обсягу, виведеному із калом протягом 24 годин [179]. Розраховується по масі фекалій, що виділяються протягом доби, концентрації альфа-1-антитрипсина у зразку сироватки крові, зібраної під час збору калу [179].

#### 5. Секреторний IgA, дефензини

- Ендоскопія у дослідження кишкового бар'єру
  1. Конфокальна ендомікроскопія, яка дозволяє виявити проникання внутрішньовенного введення флюоресцину через слизову оболону під час ендоскопії [179].
  2. Ендоскопічна імпедансометрія слизової оболонки кишківника [179].
  3. Поєднання ендоскопічних методів із екскреторними тестами підтверджує порушення бар'єрної функції кишківника [179].
- Морфологічні методи

«Золотим стандартом» діагностики стану кишкової проникності становить гістологічний аналіз кишкового епітелію з дослідженням характерних морфологічних змін [180]. Зміни в білках щільних міжклітинних контактів можуть бути в кількості оцінені в зразках тканин шляхом конфокального аналізу однорідних Z-зрізів, перпендикулярних клітинної поверхні епітелію [180]. Імуногістохімічне дослідження дозволяє виявити локалізацію білків щільних міжклітинних контактів, таких як клаудини і окклюдин, і їх розподіл в тканинах [180].



## **1.6. Сучасні підходи до лікування пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу залежно від стану кишкової проникності**

У дослідженні S. Liang та співавт. показано, що призначення пробіотиків у мишей, в яких раціон харчування був із високим вмістом жирів, призводило до поліпшення ІМТ, ОТ, ОС, толерантності до глюкози та інсуліну. Використання пробіотика знижувало прояви дисліпідемії, що супроводжувалися гіпертригліцеридемією і покращувало гістологічну картину печінки (знижувало ступінь стеатозу печінки) [180-181].

Було виявлено суперечливі дані тестування декількох видів *Lactobacillus* у якості пробіотиків і впливу їх на показники вуглеводного профілю. *Lactobacillus casei* Shirota, *Lactobacillus reuteri* і *Lactobacillus sporogenes* поліпшували показники вуглеводного обміну в пацієнтів із ЦД 2 типу [181], однак у всіх клінічних випадках при комбінації з бактеріями роду *Bifidobacterium* [181].

Пробіотики відіграють важливу роль у вроджених і адаптивних імунних реакціях, модулюючи імунні клітини, такі як дендритні клітини, макрофаги та В- і Т-лімфоцити [181]. Взаємодія між ентероцитами та пробіотиками в основному відбувається на поверхні кишкового бар'єру, включаючи епітелій кишківника та власну пластинку. Кишкова мікробіота відокремлена від кишкового епітелію шаром слизу, що виділяється келихоподібними клітинами [181]. Пробіотичні бактерії приєднуються до епітеліальних клітин кишківника та активують їх за допомогою рецепторів розпізнавання образів [181]. Цитокіни, стимульовані пробіотичними бактеріями, призводять до активації Т-регуляторних клітин, які підтримують імунний гомеостаз у слизовій оболонці кишечника. Tregs є ефективними супресорами імунної відповіді та відіграють ключову роль в обмеженні імунної відповіді [182-183]. Кишкові антигени переносяться до ДК через спеціалізовані ентероцити, відомі як М-клітини, які розташовані в епітелії, що покриває Пейєрову ділянку. Пробіотики обробляються безпосередньо ДК у власній пластинці в просвіті кишківника. Кишкові ДК можуть активувати наївні Т-клітини CD8<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> і направляти відповіді хелперних Т-клітин на Th1, Th2, Th17 або регуляторні моделі [184-187]. Імунна

відповідь Th1 в основному характеризується виробленням IFN- $\gamma$  і бере участь у клітинно-опосередкованому імунітеті. Імунна відповідь Th2 включає вивільнення IL-4, IL-5, що індукує гуморальний імунітет [187]. Імунна відповідь Th17 характеризується виробленням IL-17. Індукція Tregs вивільняє IL-10 або TGF- $\beta$ . Крім того, пробіотики індукують дозрівання В-клітин у плазматичні клітини, що продукують імуноглобулін Ig A [188]. Епітеліальні клітини кишечника вивільняють цитокіни та хемокіни, створюючи мікрооточення у власній пластинці кишечника, що дозволяє клональному розширенню В-клітин для синтезу IgA. IgA мігрують через епітелій у шар слизу, де вони контролюють адгезію бактерій до тканини [187,188].

Численні дослідження вказують на те, що модуляція кишкової мікробіоти рифаксиміном і пробіотичними бактеріями, дріжджами (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces boulardii*) і пребіотиками забезпечує зниження проникності кишкового бар'єру та сприяє його цілісності, зменшує бактеріальну транслокацію та ендотоксемію [188]. Встановлено, що рифаксимін з пробіотиками та пребіотиками призводить до зниження рівня ендотоксину, печінкових трансаміназ, показників вуглеводного та ліпідного профілю, прозапальних цитокінів, а також до зниження стадії стеатозу печінки [188]. Згідно з науковими даними, рифаксимін має широкий спектр антимікробної дії проти грамнегативних і грампозитивних аеробних і анаеробних бактерій, має еубіотичні властивості і підвищує відносну кількість *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* в кишечнику. Рифаксимін безпосередньо регулює експресію білків щільного з'єднання, головним чином *zonula occludin-1*, таким чином знижуючи кишкову проникність [188,189]. Пробіотики містять живі бактерії, які здатні зміцнювати кишковий бар'єрний шар, а також модулювати імунну систему. *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* виробляють коротколанцюгові жирні кислоти в товстій кишці шляхом бактеріальної анаеробної ферментації неперетравлених полісахаридів і мають протизапальні, імуномодулюючі, антиоксидантні, антибактеріальні властивості. Мінімально необхідна доза, що забезпечує терапевтичний ефект, повинна становити від 8 до 9 log КУО/мл [189,190].

Пребіотики - це неперетравлювані ферментовані сполуки, які індукують ріст і активність деяких родів мікроорганізмів у товстій кишці, як правило, *Lactobacillus* і

*Bifidobacterium*. Завдяки своїй хімічній структурі пребіотики не всмоктуються в тонкій кишці, а ферментуються і використовуються в товстій кишці ендogenousними бактеріями як метаболічні субстрати, включаючи коротколанцюгові жирні кислоти [190]. Наявність пребіотиків може пригнічувати адгезію патогенів, модулювати ліпідний обмін. Інулін і пектин є двома найбільш використовуваними пребіотиками. Інулін є одним із найвідоміших пребіотичних олігосахаридів із визнаними специфічними та різними функціональними властивостями, такими як модуляція кишкової мікробіоти, запобігання адгезії та колонізації патогенами, стимуляція протизапальних ефектів, модуляція перистальтики кишківника, регуляція ліпідного і вуглеводного обміну [190]. Пектини є складними полісахаридами, які виявляють біфідогенні та загалом пребіотичні властивості щодо різних штамів пробіотичних мікроорганізмів [190].

## **РОЗДІЛ 2. Матеріали і методи дослідження**

### **2.1 Загальна характеристика досліджуваних груп пацієнтів**

Комісією із питань біотичної експертизи і етики наукових досліджень в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця № 150 від 18.10.2021 р. було схвалено дослідження і виконувалося на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини №1 з 2020 по 2024 рік.

Для вирішення мети і поставлених задач дисертаційної роботи було проведено проспективне інтервенційне рандомізоване дослідження в яке було включено 108 пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу, яких розподілили на 2 групи. До першої групи входили 52 пацієнти з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю СНБР. До другої групи – 56 пацієнти з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю СНБР. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб. Загальна характеристика досліджуваних груп пацієнтів за віком та статтю наведена в *таблиці 2.1.1*. Пацієнти були розподілені відповідно до вікової класифікації ВООЗ, що представлено в *таблиці 2.1.2*.

Гендерний і віковий склад пацієнтів досліджуваних груп та групи контролю достовірно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ).

В першій групі співвідношення чоловіків і жінок становить 37 % (19) та 63 % (33), середній вік чоловіків -  $53,42 \pm 1,62$  і жінок -  $57,56 \pm 2,58$ , в другій групі чоловіків 36 % (20), жінок 64 % (36), середній вік чоловіків -  $56,21 \pm 2,13$  і жінок -  $55,54 \pm 3,77$ . Контрольна група чоловіків 50 % (10), жінок 50 % (10), середній вік чоловіків -  $51,91 \pm 3,69$  та жінок -  $52,64 \pm 2,32$ .

Вік пацієнтів знаходився в межах від 25 до 75 років. Загальна кількість пацієнтів 108 (100 %) включала пацієнтів молодого віку від 25 до 44 років – 26 (24 %), середнього віку від 44 до 60 років – 49 (45 %), похилого віку від 60 до 75 років – 33 (31 %). В першій групі пацієнти жіночої статі знаходилися у віковому діапазоні від 25 до 44 років – 10 (19 %), чоловічої статі – 5 (10 %), від 44 до 60 років жіночої статі – 9 (17 %), чоловічої статі – 10 (19 %), похилий вік від 60 до 75 років жіночої статі – 10 (19 %), чоловічої статі – 8 (15 %). В другій групі пацієнти жіночої статі були у віці від 25 до 44 років - 6 (11 %), чоловічої статі – 10 (18 %), від 44 до 60 років жіночої статі – 12 (21 %), чоловічої статі – 8 (14 %), похилий вік від 60 до 75 років жіночої статі – 14 (25 %), чоловічої статі – 6 (11 %). Пацієнти контрольної групи жіночої статі віком від 25 до 44 років – 3 (15 %), чоловічої статі – 2 (10 %), віком від 44 до 60 років жіночої статі – 4 (20 %), чоловічої статі – 5 (25 %), віком від 60 до 75 років жіночої статі – 3 (15 %), чоловічої статі – 3 (15 %).

**Таблиця 2.1.1.** Загальна характеристика досліджуваних груп пацієнтів за віком та статтю (Mean $\pm$ SD)

<b>Показник</b>		<b>Група пацієнтів</b>			
		<b>Перша група (n=52)</b>	<b>Друга група (n=46)</b>	<b>Контрольна група (n=20)</b>	<b>P</b>
<b>Середній вік (роки)</b>	<b>Жінки</b>	$57,56 \pm 2,58$	$55,54 \pm 3,77$	$52,64 \pm 2,32$	P>0,05
	<b>Чоловіки</b>	$53,42 \pm 1,62$	$56,21 \pm 2,13$	$51,91 \pm 3,69$	

<b>Стать</b>	<b>Жінки</b> <i>n / %</i>	33 / 63 %	36 / 64 %	10 / 50 %	
	<b>Чоловіки</b> <i>n / %</i>	19 / 37 %	20 / 36 %	10 / 50 %	

Примітка: n- кількість пацієнтів, %

**Таблиця 2.1.2.** Розподіл пацієнтів за статтю відповідно до вікової класифікації ВООЗ

<b>Вік, роки</b>	<b>Група пацієнтів</b>					
	<b>Всього</b> <i>(n=108)</i>		<b>Перша група</b> <i>(n=52)</i>		<b>Друга група</b> <i>(n=56)</i>	
			<b>Чол.</b>	<b>Жін.</b>	<b>Чол.</b>	<b>Жін.</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n/%</b>		<b>n/%</b>	
<b>Всього</b>	108	100%	23/44%	29/56%	24/43%	32/57%
<b>Молодий вік</b> <i>25-44 років</i>	31	29 %	5 (10%)	10 (19%)	10 (18%)	6 (11%)
<b>Середній вік</b> <i>44-60 років</i>	39	36 %	10 (19%)	9 (18%)	8 (14%)	12 (21%)
<b>Похилий вік</b> <i>60-75 років</i>	38	35 %	8 (16 %)	10 (19 %)	6 (11%)	14 (25%)

Діагноз МАЖХП встановлювали згідно з рекомендаціями Азіатсько – Тихоокеанської асоціації з вивчення печінки 2020 р. та рекомендацій Американської асоціації із вивчення захворювань печінки щодо діагностики та лікування НАЖХП 2018 р. (перегляд 2023 р.), клінічних практичних рекомендацій Американської

асоціації клінічної ендокринології з діагностики та лікування НАЖХП в закладах первинної медичної допомоги та ендокринології 2022 р. [191].

Згідно рекомендацій Американської діабетологічної асоціації 2020 р. (перегляд 2023 р.) за критеріями діагностики порушень показників вуглеводного обміну: 1)  $HbA1c > 6,5 \%$ ; 2) глюкоза плазми венозної крові натще  $\geq 7,0$  ммоль/л; 3) пероральний ГТТ  $\geq 11,0$  ммоль/л встановлювали діагноз цукрового діабету 2 типу.

Діагноз СНБР було підтверджено згідно клінічних рекомендацій Американського коледжу гастроентерології 2020 р. [192].

Критеріями включення були чоловіки і жінки у віці від 25 до 75 років, пацієнти з МАЖХП у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, діагноз, яких встановлювали за підвищенням активності печінкових трансаміназ та визначеного ступеня стеатозу за результатами УЗ-стеатометрії проведеного за шкалою затухання ультразвуку (КЗУ  $\geq 2,20$  дБ/см) і оцінки ступеня фіброзу печінки за шкалою METAVIR та критеріїв діагностики порушень показників вуглеводного та ліпідного обміну, позитивний результат дихального водневого тесту з лактулозою (зростання рівня водню на 20 ppm та вище) для встановлення СНБР чи негативний – для виключення СНБР у цих пацієнтів.

Критеріями виключення з дослідження були: вірусні гепатити; алкогольна хвороба печінки; аутоімунний гепатит; медикаментозно-індуковане ураження печінки; підвищенням активності печінкових амінотрансаміназ вище 3 верхніх меж норми; гепатолентикулярну дегенерацію; ЦД 1 типу; ЦД 2 типу декомпенсований ; харчова алергія; непереносимість гістаміну; непереносимість глютену; целиакія; запальні захворювання кишківника; захворювання щитовидної залози; онкологічні захворювання; пацієнти з перенесеним інфарктом міокарда та гострим порушенням мозкового кровообігу; прийом антибіотиків за останні 6 місяців перед дослідженням; вагітність; відмова від участі в дослідженні.

Розподіл пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу залежно від ступеня стеатозу представлено в *таблиці 2.1.3*. Загальна кількість пацієнтів 108 (100 %) включала пацієнтів з легким ступенем стеатозу (S1) - 8 (7 %), з помірним ступенем стеатозу (S2) - 15 (14 %), з тяжким ступенем стеатозу (S3) - 85 (79 %). У першій групі

встановлений легкий ступінь стеатозу (S1) у 5 (10 %) пацієнтів, помірний ступінь стеатозу (S2) у 8 (15 %) пацієнтів, тяжкий ступінь стеатозу (S3) у 39 (75 %) пацієнтів. У другій групі виявили легкий ступінь стеатозу (S1) у 3 (5 %) пацієнтів, помірний ступінь стеатозу (S2) у 7 (13 %) пацієнтів, тяжкий ступінь стеатозу (S3) у 46 (82 %).

**Таблиця 2.1.3** Розподіл пацієнтів з МАЖХП та ЦД 2 типу залежно від ступеня стеатозу печінки

<b>Ступінь жирової інфільтрації</b>	<b>Група пацієнтів</b>	
	<b>Перша група (n=52)</b>	<b>Друга група (n=56)</b>
<b>Легкий ступінь стеатозу (S1)</b>	5 (10 %)	3 (5 %)
<b>Помірний ступінь стеатозу (S2)</b>	8 (15 %)	7 (13 %)
<b>Тяжкий ступінь стеатозу (S3)</b>	39 (75 %)	46 (82 %)

Розподіл пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу за ступенем фіброзу печінки представлено в таблиці 2.1.4. та на рисунку 2.1.2.

Загальна кількість пацієнтів 108 (100 %) включала пацієнтів з початковим фіброзом печінки (F1) - 100 (93 %), з помірним ступенем фіброзу печінки (F2) - 8 (7 %). У першій групі встановлений початковий фіброз печінки (F1) у 47 (90 %) пацієнтів, помірний фіброз (F2) у 5 (10 %) пацієнтів. У другій групі виявили початковий фіброз печінки (F1) у 53 (95 %) пацієнтів, помірний фіброз печінки (F2) у 3 (5 %) пацієнтів.

**Таблиця 2.1.4.** Розподіл досліджуваних груп пацієнтів за ступенем фіброзу печінки

	<b>Група пацієнтів</b>
--	------------------------

<b>Ступінь фіброзу</b>	<b>Перша група (n=52)</b>	<b>Друга група (n=56)</b>
<b>Початковий фіброз (F1)</b>	47 (90 %)	53 (95 %)
<b>Помірний фіброз (F2)</b>	5 (10 %)	3 (5 %)

Розподіл пацієнтів за клінічними проявами представлено в *таблиці 2.1.5*.

Загальний розподіл 108 (100 %) пацієнтів за клінічними проявами включав у 96 (87 %) пацієнтів діарею, у 94 (85 %) пацієнтів метеоризм, у 83 (75 %) пацієнтів бурчання в животі, у 63 (57 %) пацієнтів нудоту, у 58 (53 %) пацієнтів біль / дискомфорт в животі, у 27 (25 %) пацієнтів загальну слабкість. При порівняльній характеристиці груп пацієнтів за клінічними проявами було виявлено, що домінантними проявами у відсотковому співвідношенні залежно від кількості пацієнтів в першій групі було встановлено в 38 (90 %) пацієнтів метеоризм, в 36 (86 %) пацієнтів діарею, в 30 (71 %) пацієнтів бурчання в животі. В другій групі в 42 (91 %) пацієнтів діарею, в 39 (85 %) пацієнтів бурчання в животі, в 37 (80 %) пацієнтів метеоризм. Іншими клінічними прояви у першій групі було виявлено в 21 (50 %) пацієнтів біль / дискомфорт в животі, в 20 (48 %) пацієнтів нудоту, в 10 (24 %) пацієнтів загальну слабкість. В другій групі у 27 (59 %) пацієнтів нудоту, у 24 (52 %) пацієнтів біль / дискомфорт в животі, у 13 (28 %) пацієнтів загальну слабкість.

**Таблиця 2.1.5.** Розподіл досліджуваних груп пацієнтів за клінічними проявами

<b>Клінічні прояви</b>	<b>Група пацієнтів</b>	
	<b>Перша група (n=52)</b>	<b>Друга група (n=56)</b>
<b>Нудота</b>	20 (48 %)	27 (59 %)
<b>Бурчання в животі</b>	30 (71 %)	39 (85 %)
<b>Метеоризм</b>	38 (90 %)	37 (80 %)
<b>Біль / дискомфорт в животі</b>	21 (50 %)	24 (52 %)



<i>найбільш виражений в правому підребер'ї, мезогастрії та гіпогастрії</i>		
<i>Діарея</i>	36 (86 %)	42 (91 %)
<i>Загальна слабкість</i>	10 (24 %)	13 (28 %)

## 2.2. Дизайн дослідження

Комісією із питань біотичної експертизи і етики наукових досліджень в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця № 150 від 18.10.2021 р. було схвалено і представлено на *рисунку 2.2.1.*

Було проведено комплексне клініко-лабораторне, лікувально-діагностичне дослідження 108 пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу, розділених на 2 групи з наданням рекомендацій та призначенням терапевтичної корекції стану кишкової проникності в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяців .

**Контрольна група** – 20 практично здорових пацієнтів.

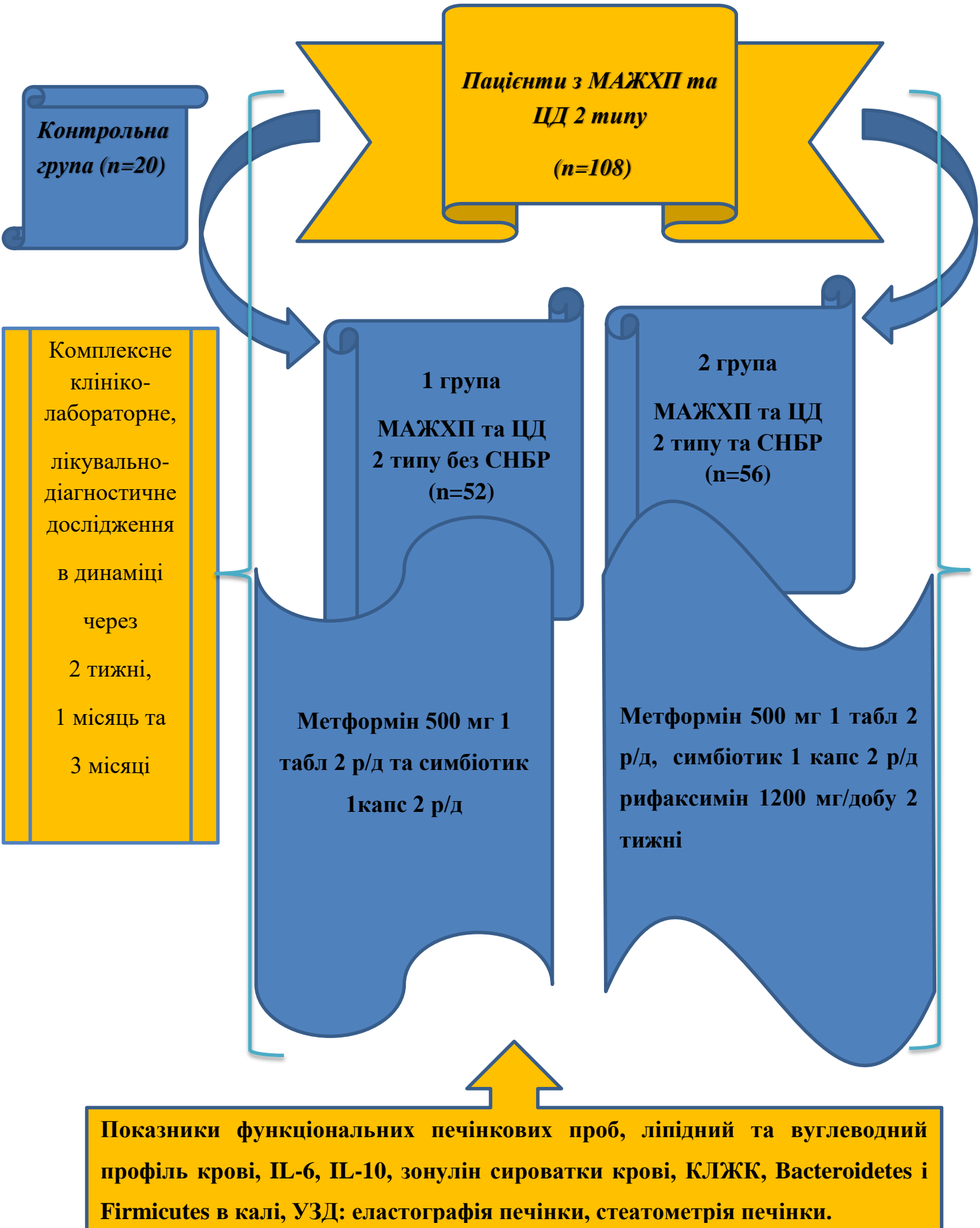
**Група 1** – 52 пацієнти із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю СНБР, яким призначався метформін 500 мг 1 таблетка 2 рази на добу та симбіотик 1 капсула 2 рази на добу впродовж 3 місяців.

**Група 2** – 56 пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю СНБР, яким призначалася комбінована терапія – додатково до прийому метформіну та симбіотика призначався рифаксимін 1200 мг/добу тобто у дозуванні 200 мг 2 таблетки 3 рази на добу 2 тижні.

Досліджувані препарати:

1. Метформін 500 мг таблетки пролонгованої дії.
2. Рифаксимін 200 мг таблетки.
3. Симбіотик - капсули, що містять масляну кислоту 250 мг, фруктоолігосахариди (інулін) 100 мг, та живі ліофілізовані бактерії  $2,7 \times 10^9$  КУО (*Bifidobacterium bifidum* Bb-06 SD6576 18 мг  $1,8 \times 10^9$  КУО та *Bifidobacterium lactis* B1-04 ATCC SD5219 1,8 мг  $0,9 \times 10^9$  КУО).

**Рисунок 2.2.1. Дизайн дослідження**



Загальноклінічне дослідження включало збір скарг, анамнезу захворювання і життя, фізикальне обстеження та лабораторні і інструментальні методи дослідження. Антропометричне обстеження включало вимірювання зросту, МТ, ІМТ за формулою Кетле, визначалася ОТ та ОС та співвідношення ОТ/ОС.

Для оцінки показників функціональних печінкових проб (АЛАТ, АсАТ, ГГТП, ЛФ, білірубін фракційно, загальний білок, альбумін), вуглеводного (глюкоза крові натще, інсулін, індекс Нома-ІR, HbA1c, пероральний глюкозо-толерантний тест) та ліпідного (загальний холестерин, тригліцериди, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, не-ЛПВЩ, ЛПВЩ, ІА) обміну були зібрані зразки крові. Аналізи проводили за допомогою біохімічного аналізатору Cobas 6000 з відповідними наборами реагентів (Roche Diagnostics, Швейцарія) за загальноновизнаними методиками.

Для визначення вмісту зонуліну у сироватці крові застосовували метод ELISA з використанням тест систем IDK Zonulin ELISA, KR5601 (Immunodiagnostic AG, Німеччина). Для визначення лептину в сироватці крові використовували метод ELISA.

Концентрацію ІL-6 і І0 у сироватці крові встановлювали методом ELISA із застосуванням тест-систем Human Interleukin 6 і 10 ELISA Kit (Elabscience, США).

Вміст коротколанцюгових жирних кислот у калі визначали методом газової хроматографії з мас-спектрометрією на газовому хроматографі Perkin Elmer Clarus 680 GC (виробник США).

Кількість Bacteroidetes, Firmicutes в фекаліях встановлювали методом ПЛР в реальному часі. Бактеріальну ДНК визначали на термоциклері Rotor-Gene 6000 (QIAGEN, Німеччина) із застосуванням праймерів ДНК 16S рРНК і реагентів NanoDrop ND-8000 (Thermo Scientific, США).

Для діагностики МАЖХП застосовувався метод УЗ-стеатометрією та еластографії печінки, який виконувався апаратом Ultrasonics P7.

Для визначення ступеня стеатозу за результатами УЗ-стеатометрії застосовувалася шкала коефіцієнта затухання ультразвуку.

Для оцінки ступеня фіброзу печінки застосовували шкалу METAVIR за коефіцієнтом зсувнохвильової еластометрії.

Методика проведення дихального водневого тесту з лактулозою включала 2 етапи. 1 етап (перше вимірювання) - пацієнт глибоко вдихає, затримує дихання на 15 с, потім повільно видихає через мундштук апарату Advanced Hydrogen Breath Testing (Micro H<sub>2</sub> Meter). 2 етап – наступні вимірювання (2-9) проводили після прийому 10 г лактулози розчиненої в 250 мл води з інтервалом 20 хв протягом 3 год.

Критерієм позитивного результату тесту становило підвищення рівня водню у повітрі, що видихається  $> 20$  ppm за наявності подвійного піка рівня водню, підвищення протягом 180 хв  $> 20$  ppm в будь-якій з проб повітря після навантаження субстратом порівняно з вихідним або зростання більш ніж на 12 ppm порівняно з вихідним рівнем водню протягом перших 40-60 хв.

#### **2.4. Методи статистичної обробки результатів дослідження**

Для статистичної обробки результатів застосовували програму GraphPad Prism версії 9.5.1.733, програмний пакет Microsoft Office та Microsoft Excel 2016, MedStat версії 5.2. і EZR версії 3.4.1. (R Foundation Statistical Computing). Під час статистичного аналізу оцінювалися кількісні та якісні змінні. Якісні дані представлені у вигляді абсолютних значень і відсотків. При перевірці розподілу отриманих даних на нормальність застосовували критерій Шапіро-Вілка. У випадку нормального розподілу кількісні змінні описувалися середнім арифметичним значенням зі стандартним відхиленням ( $\text{Mean} \pm \text{SD}$ ), якщо він відрізнявся від нормального розподілу, медіаною з першим і третім квантилем (Mediana (Q1-Q3)). При перевірці відмінностей для нормального розподілу даних використовувався метод множинних порівнянь ANOVA, при відмінності від нормального - тест Крускала-Уолліса. У разі нормального розподілу даних для перевірки вірогідності різниці середніх значень використовували непарний t-критерій Стьюдента, а в разі відмінності від нормального розподілу – критерій Вілкоксона. У разі нормального розподілу з використанням одностороннього дисперсійного аналізу повторних вимірювань (ANOVA) з попереднім впровадженням критерію сферичності Моклі, або у випадку відмінності від нормального розподілу використовувався критерій Фрідмана для аналізу різниці між значеннями в різні моменти часу дослідження. У разі повторних

вимірювань визначалася вірогідність різниці між 3-ма і більше середніми значеннями у разі нормального розподілу перевіряли методом повторних вимірювань ANOVA, у разі не нормального розподілу – критерієм Фрідмана.

Для кореляційного аналізу між змінними розраховували коефіцієнт кореляції Пірсона та рангової кореляції Спірмена.

Відмінності між групами дослідження вважали статистично значущими за умови  $p < 0,05$ .

### **РОЗДІЛ 3. Клініко-діагностична характеристика пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу**

### 3.1. Порівняльна характеристика досліджуваних груп пацієнтів за антропометричними показниками та показниками вуглеводного та ліпідного обміну

При порівнянні статистичних показників антропометрії (таблиця 3.1.1.) пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР достовірної відмінності за показники маси тіла, ІМТ, ОТ, ОС, СТС виявлено не було ( $p > 0,05$ ). В ході дослідження було виявлено достовірні відмінності при порівнянні показників маси тіла, ІМТ, ОТ, ОС, СТС пацієнтів першої та другої групи з контрольною групою ( $p < 0,001$ ).

**Таблиця 3.1.1.** Порівняльна характеристика досліджуваних груп за статтю та антропометричними даними

Показник, одиниці вимірюван ня		Група пацієнтів		
		Перша група (n=52)	Друга група (n=56)	Контрольна група (n=20)
Маса тіла, кг	Ж	82,4±3,2*#	84,1±2,4*	71,2±2,1
	Ч	93,6±2,1*#	90,4±3,2*	78±1,4
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	Ж	27,3 (25,7-28,9)*#	26,6 (26,1-29,2)*	23,4 (22,6-24,2)
	Ч	29,1 (26,4-29,5)*#	28,9 (27,7-29,7)*	23,9 (23,1-24,9)
ОТ, см	Ж	87,8 (85,4-88,1)* #	86,9 (84,3-87,9)*	76,5 (74,2-80,4)
	Ч	97,2 (94,1-98,6)* #	98,6 (96,7-100,5)*	92,2 (91,5-93,9)
ОС, см	Ж	97,4 (97,1-100,3)* #	98,2 (97,6-100,7)*	94 (92-110)
	Ч	105,2 (102,6-106,8)* #	104,6 (102,8-107)*	105 (104-108)
СТС	Ж	0,85 (0,84-0,88)* #	0,86 (0,85-0,88)*	0,78 (0,77-0,85)

	<b>Ч</b>	0,92 (0,91-0,95)* #	0,93 (0,92-0,95)*	0,9 (0,89-0,94)
--	----------	---------------------	-------------------	-----------------

Примітка: \* -  $p < 0,001$  щодо групи контролю; # -  $p > 0,05$  1 групи щодо 2 групи.

При лабораторному дослідженні було встановлено підвищення лептину та показників вуглеводного і ліпідного обміну у пацієнтів першої та другої групи порівняно з контрольною групою.

При кількісному дослідженні рівня лептину в сироватці крові було виявлено достовірне його зростання в пацієнтів першої групи -  $27,9 \pm 1,5$  нг/мл, другої групи -  $28,2 \pm 1,3$  нг/мл порівняно з контрольною групою  $4,6 \pm 0,7$  нг/мл ( $p < 0,001$ ). В пацієнтів першої та другої групи спостерігалось статистично значуще підвищення рівня лептину порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ). Вміст лептину в пацієнтів першої та другої групи достовірно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ). Підвищення рівня лептину в пацієнтів першої та другої групи свідчить про гіперлептинемію.

При порівнянні показників вуглеводного обміну (таблиця 3.1.2) було встановлено достовірне підвищення рівня глюкози крові натще та через 2 год. після ПГТТ в 2,5 рази, інсуліну в 2,7 рази, індексу НОМА-IR в 4,7 рази, HbA1c в 1,9 рази та С-пептиду в 3 рази в пацієнтів першої та другої групи порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ). Вміст глюкози плазми венозної крові натще та через 2 год. після ПГТТ, інсуліну, HbA1c та індекс НОМА-IR, С-пептид в пацієнтів першої та другої групи достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ).

**Таблиця 3.1.2.** Порівняльна характеристика досліджуваних груп пацієнтів за показниками вуглеводного профілю

<b>Показник, одиниці вимірювання</b>	<b>Група пацієнтів</b>		
	<b>Перша група (n=52)</b>	<b>Друга група (n=56)</b>	<b>Контрольна група (n=20)</b>
<b>Глюкоза плазми венозної крові натще, ммоль/л</b>	$11,2 \pm 0,1^{* \#}$	$11,3 \pm 0,1^{*}$	$4,5 \pm 0,3$

<i>Інсулін, мОд/л</i>	27,6±0,8*#	27,7±0,6*	10,4±0,1
<i>Індекс НОМА-IR</i>	10,4±0,3*#	10,3±0,5*	2,2±0,2
<i>НbA1c, %</i>	8,9 (8,5-9,7)*#	8,8 (8,2-10,3)*	4,7 (4,2-4,8)
<i>С-пептид, нг/мл</i>	5,4±0,1*#	5,5±0,2*	1,8±0,1
<i>Глюкоза плазми після ПГТТ, ммоль/л</i>	12,5 (11,9-12,8) *#	12,7 (12,3-13,1)*	5,1 (4,7-5,5)

Примітка: \* -  $p < 0,001$  щодо групи контролю; # -  $p > 0,05$  1 групи щодо 2 групи.

При порівнянні показників ліпідного обміну (таблиця 3.1.3.) в досліджуваних групах було виявлено достовірне підвищення вмісту ЗХ, ТГ, ХС ЛПДНЩ в 1,5 рази, ХС ЛПНЩ в 1,8 рази, ХС не-ЛПВЩ в 2,6 рази, КА в 1,9 рази та зниження в 1,9 рази ХС ЛПВЩ в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ). Рівні показників ліпідного обміну в пацієнтів першої та другої групи статистично значущо відрізнялися ( $p < 0,001$ ). При порівнянні показників ліпідного обміну в досліджуваних групах було виявлено достовірне підвищення вмісту ЗХ, ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ, ХС не-ЛПВЩ, КА та зниження ХС ЛПВЩ в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 3.1.3. Порівняльна характеристика досліджуваних груп пацієнтів за показниками ліпідного обміну

<i>Показник, одиниці вимірювання</i>	<i>Група пацієнтів</i>		
	<i>Перша група (n=42)</i>	<i>Друга група (n=46)</i>	<i>Контрольна група (n=20)</i>
<i>ЗХС, ммоль/л</i>	5,75 (5,34 – 5,88)*#	5,81 (5,24 – 5,99)*	3,93 (3,72 – 4,11)
<i>ТГ, ммоль/л</i>	1,98 (1,86 – 2,11)*#	2,07 (1,91 – 2,23)*	1,24 (1,11 – 1,34)
<i>ХС ЛПВЩ, ммоль/л</i>	0,94 ± 0,06*#	0,92 ± 0,02*	1,79 ± 0,07



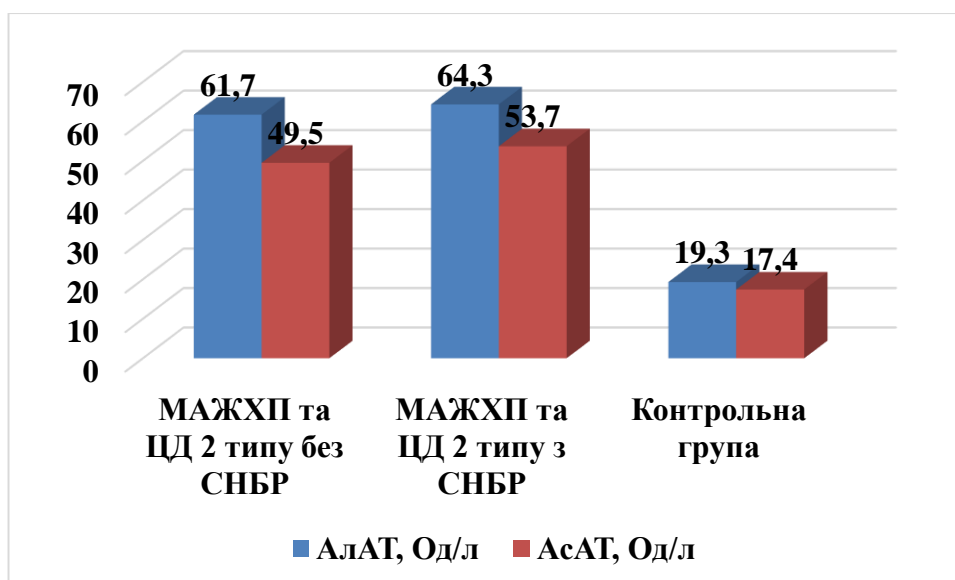
<i>ХС ЛПНЩ, ммоль/л</i>	3,64 ± 0,08*#	3,79 ± 0,16*	2,13 ± 0,41
<i>ХС ЛПДНЩ, ммоль/л</i>	1,12 (0,93 – 1,29)*#	1,15 (0,91 – 1,36)*	0,77 (0,62 – 0,85)
<i>ХС не-ЛПВЩ, ммоль/л</i>	4,65 ± 0,04*#	4,68 ± 0,07*	1,8 ± 0,04
<i>КА</i>	4,42 (3,98 – 4,81)*#	4,49 (4,27 – 4,87)*	2,31 ( 2,23 – 2,42)

Примітка: \* -  $p < 0,001$  щодо групи контролю; # -  $p < 0,05$  1 групи щодо 2 групи;

### 3.2. Порівняльна характеристика досліджуваних груп хворих за структурно-функціональним станом печінки

При порівнянні показників функціональних печінкових проб (таблиця 3.2.1) було виявлено достовірне підвищення активності АлАТ у сироватці крові в пацієнтів першої групи - 61,7 (57,4 – 62,9) Од/л, другої групи - 64,3 (56,2 – 64,7) Од/л порівняно з контрольною групою - 19,3 (17,1 – 20,6) Од/л ( $p < 0,001$ ). Також спостерігалось зростання активності АсАТ у сироватці крові пацієнтів першої групи - 49,5 (49,1 – 52,4) Од/л та другої групи - 53,7 (51,4 – 53,9) Од/л порівняно з контрольною групою - 17,4 (15,3 – 19,7) Од/л ( $p < 0,001$ ). Активність досліджуваних амінотрансфераз сироватки крові відрізнялася в пацієнтів першої та другої групи ( $p < 0,05$ ). Інші показники функціональної активності печінки (ГГТ, ЛФ, загальний білірубін та фракції, загальний білок та альбумін) в пацієнтів двох груп та контрольної групи були в межах референтних значень. Зростання рівня печінкових амінотрансфераз в пацієнтів першої та другої груп свідчать про гепатоцелюлярне пошкодження, що є наслідком запальної жирової інфільтрації та фіброзу печінки.

На *рисунку 3.2.1.* наведено рівень печінкових амінотрансфераз в досліджуваних груп пацієнтів



**Таблиця 3.2.1.** Порівняльна характеристика досліджуваних груп пацієнтів за показниками функціональних печінкових проб

<b>Показник, одиниці вимірювання</b>	<b>Група пацієнтів</b>		
	<b>Перша група (n=52)</b>	<b>Друга група (n=56)</b>	<b>Контрольна група (n=20)</b>
<b>АЛП, Од/л</b>	61,7 (57,4-62,9)*#	64,3 (56,2-64,7)*	19,3 (17,1 – 20,6)
<b>АсАТ, Од/л</b>	49,5 (49,1–52,4)*#	53,7 (51,4-53,9)*	17,4 (15,3 – 19,7)
<b>ГГТ, Од/л</b>	37,1 ± 3,4*#	38,3 ± 3,6*	33,2 ± 3,1
<b>ЛФ, Од/л</b>	47,9 ± 2,3*#	51,2 ± 2,2*	41,8 ± 2,2
<b>Загальний білірубін, мколь/л</b>	11,1 ± 1,8*#	9,4 ± 1,6*	9,8 ± 1,4
<b>Прямий білірубін, мколь/л</b>	5,9 ± 0,2*#	4,8 ± 0,5*	6,4 ± 0,8
<b>Непрямий білірубін, мколь/л</b>	5,2 ± 0,1*#	4,6 ± 0,3*	3,4 ± 0,2

<i>Загальний білок, г/л</i>	69,8 ± 1,3*#	71,9 ± 1,6*	65,6 ± 1,7
<i>Альбумін, г/л</i>	48,1 ± 2,6*#	49,5 ± 2,4*	53,4 ± 1,6

Примітка: \* - p<0,001 щодо групи контролю; # - p<0,05 1 групи щодо 2 групи;

При порівнянні ультрасонографічних параметрів стеатозу та фіброзу печінки (таблиця 3.2.2.) було виявлено достовірне підвищення КЗУ та ЖПП в пацієнтів першої групи, що становили 2,93 ± 0,03 дБ/см та 6,94 ± 0,02 кПа, другої групи - 2,95 ± 0,06 дБ/см та 6,94 ± 0,05 кПа порівняно з контрольною групою - 1,38 ± 0,02 дБ/см та 2,12 ± 0,03 кПа (p<0,001). Достовірної відмінності між підвищеним КЗУ та ЖПП в пацієнтів першої та другої групи встановлено не було (p>0,05).

Результати стеатометрії та еластографії встановили тяжкий ступінь стеатозу (S3) та початковий фіброз (F1) в пацієнтів першої та другої групи.

**Таблиця 3.2.2.** Порівняльна характеристика досліджуваних груп за ультрасонографічними параметрами стеатозу та фіброзу печінки (Mean±SD)

<i>Показник</i>	<i>Група пацієнтів</i>		
	<i>Перша група (n=52)</i>	<i>Друга група (n=56)</i>	<i>Контрольна група (n=20)</i>
<i>Коефіцієнт затухання ультразвуку (КЗУ), дБ/см</i>	2,93 ± 0,03*	2,95 ± 0,06*	1,38 ± 0,02
<i>Жорсткість паренхіми печінки (ЖПП), кПа</i>	6,94 ± 0,02*	6,94 ± 0,05*	2,12 ± 0,03

Примітки: \* - p<0,001 щодо групи контролю; # - p>0,05 1 групи щодо 2 групи.

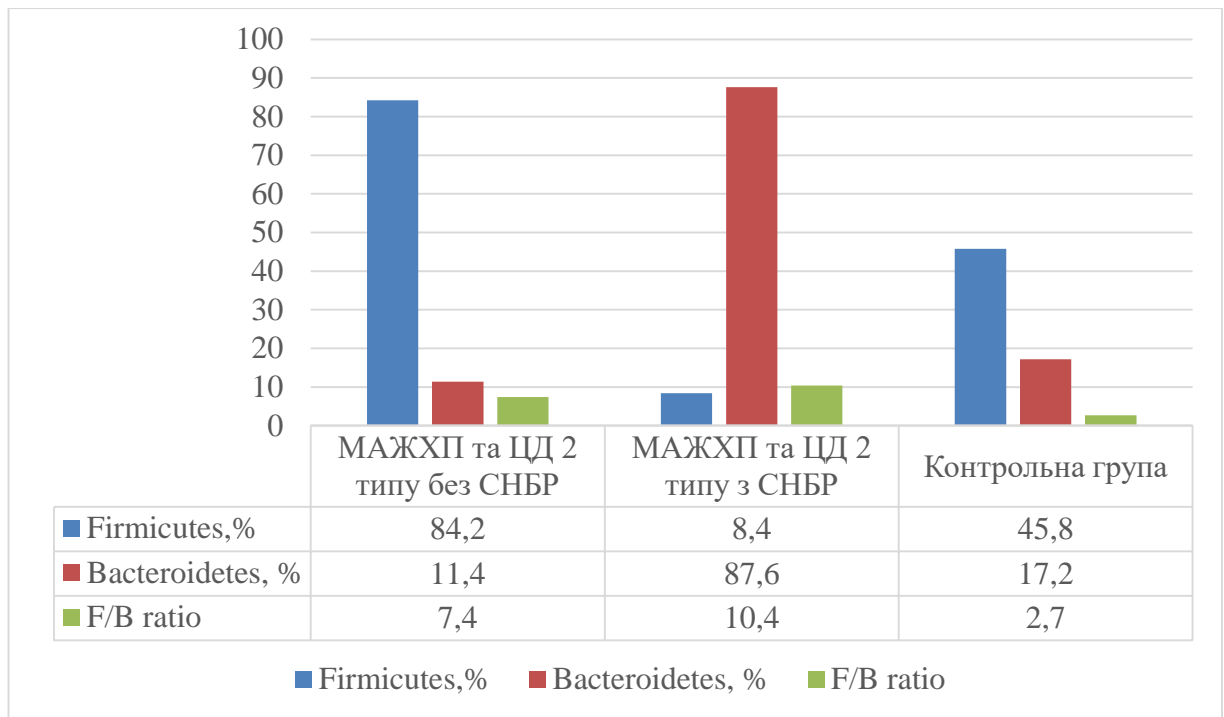
### **3.3. Дослідження вмісту Bacteroidetes і Firmicutes в калі у пацієнтів досліджуваних груп**

Порівняльна характеристика досліджуваних груп пацієнтів за вмістом Bacteroidetes і Firmicutes та їх співвідношення в калі представлена на *рисунку 3.3.1*.

В пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР спостерігалось достовірне збільшення вмісту Bacteroidetes в 1,5 рази та в 5,1 рази в пацієнтів з СНБР порівняно з пацієнтами контрольної групи ( $p < 0,001$ ). В пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР спостерігалось збільшення вмісту Bacteroidetes у 7,68 разів порівняно з пацієнтами без СНБР ( $p < 0,05$ ). В пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу без СНБР було виявлено підвищений рівень Firmicutes у 1,8 рази та зменшення рівня в 5,5 рази в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні ЦД 2 типу з наявністю СНБР порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ). У ході дослідження в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні ЦД 2 типу без СНБР встановлено підвищення вмісту Firmicutes у 10 разів порівняно з пацієнтами із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР ( $p < 0,05$ ).

В пацієнтів із МАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу із відсутністю СНБР збільшилося співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes у 2,7 рази та у 3,9 рази в групі з наявністю СНБР порівняно з групою контролю ( $p < 0,001$ ). Під час дослідження в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні ЦД 2 типу з наявністю СНБР встановлено збільшення співвідношення F/B у 1,4 рази порівняно з пацієнтами з відсутністю СНБР ( $p < 0,05$ ).

*Рисунок 3.4.1.* Порівняльна характеристика досліджуваних груп пацієнтів за вмістом Bacteroidetes і Firmicutes та їх співвідношення в калі



### 3.4. Порівняльний аналіз результатів дихального водневого тесту з лактулозою досліджуваних груп пацієнтів

Результати дихального водневого тесту з лактулозою досліджуваних груп пацієнтів представлено в *таблиці 3.4.1*. При порівняльному аналізі результатів дихального водневого тесту з лактулозою досліджуваних груп пацієнтів було виявлено достовірно підвищений середній рівень виділення водню на початку (0 хв) -  $(25,4 \pm 5,1)$  ppm, у перші 20 хв. -  $(46,2 \pm 7,6)$  ppm, потім наступні 40 хв. -  $(58,5 \pm 9,8)$  ppm, 60 хв. -  $(77,3 \pm 8,9)$  ppm, 80 хв. -  $(89,7 \pm 8,7)$  ppm, 100 хв. -  $(100,1 \pm 10,4)$  ppm, 120 хв. -  $(112,2 \pm 10,1)$  ppm, 140 хв. -  $(117,4 \pm 12,7)$  ppm, 160 хв. -  $(121,3 \pm 11,4)$  ppm, 180 хв. -  $(126,6 \pm 13,2)$  ppm, середній -  $(86,1 \pm 10,8)$  ppm у пацієнтів другої групи, що свідчить про наявність СНБР, а саме про збільшення кількості анаеробної мікрофлори в тонкому кишківнику.

В пацієнтів із МАЖХП у поєднанні ЦД 2 типу з відсутністю СНБР та контрольної групи середній рівень виділення водню на початку (0 хв.), наступні 180 хвилин та середній не перевищував референтні показники.

**Таблиця 3.4.1.** Порівняльна характеристика досліджуваних груп пацієнтів за показниками дихального водневого тесту з лактулозою, ppm (Mean±SD)

<i>Вимірювання, хв</i>	<i>Група пацієнтів</i>		
	<i>Перша група (n=52)</i>	<i>Друга група (n=56)</i>	<i>Контрольна група (n=20)</i>
<b>0</b>	0	25,4 ± 5,1	0
<b>20</b>	3,8 ± 0,1	46,2 ± 7,6	2,4 ± 0,2
<b>40</b>	4,1 ± 0,8	58,5 ± 9,8	2,6 ± 0,1
<b>60</b>	5,4 ± 0,5	77,3 ± 8,9	2,9 ± 0,3
<b>80</b>	5,9 ± 0,9	89,7 ± 8,7	3,2 ± 0,5
<b>100</b>	6,7 ± 1,1	100,1 ± 10,4	3,5 ± 0,4
<b>120</b>	7,3 ± 1,4	112,2 ± 10,1	3,9 ± 0,6
<b>140</b>	7,7 ± 1,2	117,4 ± 12,7	4,3 ± 0,7
<b>160</b>	8,4 ± 1,3	121,3 ± 11,4	4,6 ± 0,9
<b>180</b>	8,6 ± 1,7	126,6 ± 13,2	4,8 ± 0,2
<b><i>Середній</i></b>	6,4 ± 1,6	86,1 ± 10,8	3,6 ± 0,7

Примітка: \* -  $p < 0,001$  щодо групи контролю; # -  $p < 0,05$  1 групи щодо 2 групи;

## **РОЗДІЛ 4. Стан кишкової проникності у пацієнтів з МАЖХП та ЦД 2 типу**

### **4.1. Порівняльна характеристика досліджуваних груп пацієнтів за рівнем зонуліну, ІЛ-6, ІЛ-10 в сироватці крові та дослідження їх кореляційного зв'язку**

Порівняльна характеристика досліджуваних груп пацієнтів за рівнем зонуліну, ІЛ-6, ІЛ-10 в сироватці крові представлено в *таблиці 4.1.1.*

При дослідженні вмісту зонуліну в сироватці крові було встановлено достовірне його підвищення в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2-го типу без СНБР -  $77,8 \pm 3,4$  нг/мл та із наявністю СНБР -  $91,2 \pm 3,6$  нг/мл у порівнянні з контрольною групою  $12,6 \pm 2,5$  нг/мл ( $p < 0,001$ ) відповідно.

При порівнянні рівня зонуліну в сироватці крові було виявлено статистично значуще його підвищення в 6,2 рази у пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю СНБР та в 7,2 рази з наявністю СНБР порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ) відповідно. При порівнянні рівня зонуліну в сироватці крові було встановлено достовірне його підвищення в 1,2 рази в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні ЦД 2 типу з наявністю СНБР порівняно з пацієнтами з відсутністю СНБР ( $p < 0,001$ ) відповідно. Зростання рівня зонуліну у сироватці крові у пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю та відсутністю СНБР свідчить про підвищення кишкової проникності в цих пацієнтів.

При дослідженні вмісту ІЛ-6 у сироватці крові було встановлено достовірне його зростання у пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2-го типу із відсутністю СНБР –  $8,5 \pm 2,3$  нг/мл та з наявністю СНБР –  $9,8 \pm 2,4$  нг/мл у порівнянні з контрольною групою  $3,7 \pm 1,1$  нг/мл ( $p < 0,001$ ) відповідно. Рівень ІЛ-6 в сироватці крові був статистично значуще підвищений в 1,2 рази у пацієнтів із МАЖХП у поєднанні ЦД 2 типу з наявністю СНБР порівняно з відсутністю СНБР ( $p < 0,001$ ) відповідно. Зростання ІЛ-6 в сироватці крові свідчить про запальний процес.

Вміст ІЛ-10 в сироватці крові був виявлений у межах референтних значень та становив у пацієнтів першої групи -  $3,8 \pm 1,5$  нг/мл, в пацієнтів другої групи –  $2,6 \pm 1,9$  нг/мл ( $p < 0,001$ ) відповідно.

**Таблиця 4.1.1.** Порівняльна характеристика досліджуваних груп за рівнем зонуліну, ІЛ-6, ІЛ-10 в сироватці крові (Mean±SD)

<b>Показник</b>	<b>Група пацієнтів</b>		
	<b>Перша група (n=52)</b>	<b>Друга група (n=56)</b>	<b>Контрольна група (n=20)</b>
<b>Зонулін, нг/мл</b>	77,8 ± 3,4*#	91,2 ± 3,6*	12,6±2,5
<b>ІЛ-6, нг/мл</b>	8,5 ± 2,3*#	9,8 ± 2,4*	3,7 ± 1,1
<b>ІЛ-10, нг/мл</b>	3,8 ± 1,5 *#	2,6 ± 1,9*	6,4 ± 1,6

Примітка: \* -  $p < 0,001$  1 та 2 групи щодо групи контролю; # -  $p > 0,05$  1 групи щодо 2 групи;

У таблиці 4.1.2. наведено результати кореляційного аналізу. При аналізі коефіцієнтів кореляції в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2-го типу із відсутністю та наявністю СНБР виявлено прямо пропорційний сильний кореляційний зв'язок між рівнем зонуліну та ІЛ-6, ІЛ-10 в сироватці крові.

**Таблиця 4.1.2.** Кореляційні зв'язки між рівнем зонуліну та ІЛ-6, ІЛ-10 в досліджуваних групах пацієнтів ( $p < 0,05$ )

<b>Показник</b>	<b>Група пацієнтів</b>	
	<b>Перша група (n=52)</b>	<b>Друга група (n=56)</b>
	<b>Зонулін, нг/мл</b>	
<b>ІЛ-6, нг/мл</b>	r=0,711	r=0,717
<b>ІЛ-10, нг/мл</b>	r=0,706	r=0,708

Отримані результати кореляційного аналізу дають підстави стверджувати, що підвищення концентрації зонуліну в сироватці крові взаємопов'язано з прозапальними та протизапальними процесами в слизовій оболонці кишківнику та порушенням проникності кишкового бар'єру.



## 4.2. Взаємозв'язок між концентрацією зонуліну та показниками вуглеводного та ліпідного обміну

Результати кореляційного аналізу між концентрацією зонуліну та показниками вуглеводного обміну в досліджуваних групах пацієнтів наведено в *таблиці 4.2.1.*

При проведенні кореляційного аналізу між концентрацією зонуліну у сироватці крові та показниками вуглеводного профілю в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю та наявністю СНБР було встановлено позитивний лінійний зв'язок середньої сили між рівнями зонуліну і глюкози, інсуліну та індексом НОМА-IR та слабкої сили зв'язок - із HbA1c і С-пептидом.

**Таблиця 4.2.1.** Кореляційні зв'язки між рівнем зонуліну та показниками вуглеводного обміну в досліджуваних групах пацієнтів ( $p < 0,05$ )

Показник	Група пацієнтів	
	Перша група (n=52)	Друга група (n=56)
	Зонулін, нг/мл	
Глюкоза плазми венозної крові натще, ммоль/л	r=0,341	r=0,345
Інсулін, мОд/л	r=0,326	r=0,328
Індекс НОМА-IR	r=0,433	r=0,437
HbA1c, %	r=0,232	r=0,235
С-пептид, нг/мл	r=0,224	r=0,225
Глюкоза плазми венозної крові через 2 год. після ПГТТ, ммоль/л	r=0,336	r=0,338

Результати кореляційного аналізу стверджують, що підвищена кишкова проникність асоціюється з гіперглікемією відповідно до тенденції підвищення HbA1c і гіперінсулінемією за даними інсуліну та С-пептиду. Таким чином, порушення

проникності кишкового бар'єру патогенетично пов'язано з розвитком інсулінорезистентності.

За результатами кореляційного аналізу між концентрацією зонуліну в сироватці крові та показниками ліпідного обміну (таблиця 4.2.2.) в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю та наявністю СНБР було виявлено позитивний лінійний зв'язок середньої сили між концентраціями зонуліну і ТГ, слабкої сили – з концентрацією ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС не-ЛПВЩ, КА та обернено пропорційний зв'язок середньої сили - із ХС ЛПВЩ.

**Таблиця 4.2.2.** Кореляційні зв'язки між концентрацією зонуліну і показниками ліпідного профілю в досліджуваних групах пацієнтів ( $p < 0,05$ )

Показник	Група пацієнтів	
	Перша група (n=52)	Друга група (n=56)
	Зонулін, нг/мл	
ЗХС, ммоль/л	r=0,254	r=0,257
ТГ, ммоль/л	r=0,465	r=0,469
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	r= - 0,434	r= - 0,436
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	r=0,262	r=0,264
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	r=0,236	r=0,238
ХС не-ЛПВЩ, ммоль/л	r=0,218	r=0,221
КА	r=0,192	r=0,196

Згідно з отриманими результатами у пацієнтів з МАЖХП із ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР. Підвищення концентрації зонуліну у сироватці крові корелювало із показниками ліпідного профілю, що свідчить про те, що підвищення кишкової проникності патогенетично пов'язано з порушенням ліпогенного метаболізму в печінці.

### 4.3. Кореляційний зв'язок між рівнем зонуліну, лептину та антропометричними показниками

При проведенні кореляційного аналізу між рівнем зонуліну, лептину та антропометричними показниками (таблиця 4.3.1.) в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2-го типу, залежно від наявності СНБР було встановлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між рівнем зонуліну і МТ, ІМТ, слабкої сили - із ОТ, ОС, СТС та прямо пропорційний зв'язок середньої сили – із концентрацією лептину ( $p < 0,05$ ) відповідно.

**Таблиця 4.3.1.** Кореляційні зв'язки між концентрацією зонуліну, лептину і антропометричними показниками в досліджуваних групах пацієнтів ( $p < 0,05$ )

Показник	Група пацієнтів	
	Перша група (n=52)	Друга група (n=56)
	Зонулін, нг/мл	
МТ, кг	r = 0,326	r = 0,331
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	r = 0,344	r = 0,349
ОТ, см	r = 0,241	r = 0,247
ОС, см	r = 0,262	r = 0,268
СТС	r = 0,259	r = 0,264
Лептин, нг/мл	r = 0,447	r = 0,445

Отримані результати кореляційного аналізу дають підстави стверджувати, що підвищення концентрації зонуліну в сироватці крові корелювало з рівнем лептину, антропометричними показниками, що свідчить про взаємозв'язок підвищеної кишкової проникності з адипоінсулярною віссю.

#### 4.4. Кореляційний зв'язок між рівнем зонуліну та структурно-функціональним станом печінки

При аналізі коефіцієнтів кореляції (таблиця 4.4.1.) в пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю та відсутністю СНБР було виявлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між концентрацією зонуліну в сироватці крові і показниками функціональних печінкових проб (АлАТ, АсАТ), КЗУ і ЖПП.

**Таблиця 4.4.1.** Кореляційні зв'язки між рівнем зонуліну та структурно-функціональним станом печінки ( $p < 0,05$ )

Показник	Група пацієнтів	
	Перша група ( $n=52$ )	Друга група ( $n=56$ )
	Зонулін, нг/мл	
АлАТ, Од/л	$r = 0,387$	$r = 0,391$
АсАТ, Од/л	$r = 0,373$	$r = 0,376$
КЗУ, дБ/см	$r = 0,486$	$r = 0,488$
ЖПП, кПа	$r = 0,464$	$r = 0,467$

За результатами дослідження встановили, що у пацієнтів з МАЖХП із ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР зростання концентрації зонуліну у сироватці крові корелювало із гепатоцелюлярним пошкодженням (запаленням та некрозом печінки), тяжкістю стеатозу та фіброзу печінки

## РОЗДІЛ 5. Функціональний стан мікробіоти кишківника в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2-го типу

### 5.1. Дослідження концентрації КЛЖК в калі у пацієнтів порівняльних груп

Порівняльна характеристика досліджуваних груп пацієнтів за концентрацією КЛЖК в калі представлена в *таблиці 5.1.1.*

В пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР було виявлено підвищений рівень КЛЖК - 175,8 (173,2-179,8)  $\mu\text{моль/г}$  порівняно з групою з відсутністю СНБР, в якій було встановлено зменшення рівня КЛЖК у калі 113,5 (110,8–115,3)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ) відповідно.

При кількісному дослідженні концентрації масляної кислоти в калі було виявлено достовірне її зниження у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу з наявністю СНБР – 48,9 (47,2 – 50,2)  $\mu\text{моль/г}$  та підвищення - 48,9 (47,2 – 50,2)  $\mu\text{моль/г}$  в групі без СНБР порівняно з контрольною групою - 28,4 (27,2 – 29,8)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ).

В пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР було зафіксовано зменшення рівня масляної кислоти 8,2 (8,1 – 11,4)  $\mu\text{моль/г}$  порівняно з групою з відсутністю СНБР, в якій було встановлено підвищення рівня масляної кислоти 48,9 (47,2 – 50,2)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ).

При дослідженні вмісту оцтової кислоти в калі було виявлено достовірне його підвищення в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу з наявністю СНБР - 116,4 (114,1–122,9)  $\mu\text{моль/г}$  та його зменшення в групі без СНБР – 49,7 (48,5–52,6)  $\mu\text{моль/г}$  порівняно з контрольною групою - 86,3 (85,4 – 87,6)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ).

В пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР було зафіксовано зменшення рівня оцтової кислоти 49,7 (48,5–52,6)  $\mu\text{моль/г}$  порівняно з групою з наявністю СНБР, в якій було встановлено підвищення рівня оцтової кислоти 116,4 (114,1–122,9)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ).

При дослідженні вмісту пропіонової кислоти в калі було виявлено достовірне її зменшення в пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю СНБР- 14,9 (11,6 – 15,8)  $\mu\text{моль/г}$  та його підвищення в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2

типу із наявністю СНБР – 51,2 (40,7 – 52,3)  $\mu\text{моль/г}$  порівняно з контрольною групою - 31,7 (30,4 -33,5)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ) відповідно.

В пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР було зафіксовано підвищення рівня пропіонової кислоти 51,2 (40,7 – 52,3)  $\mu\text{моль/г}$  порівняно з групою з відсутністю СНБР, в якій було встановлено зменшення рівня пропіонової кислоти 14,9 (11,6 – 15,8)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ).

**Таблиця 5.1.1.** Порівняльна характеристика досліджуваних груп пацієнтів за концентрацією КЛЖК в калі

<b>Показник</b>	<b>Група пацієнтів</b>		
	<b>Перша група (n=52)</b>	<b>Друга група (n=56)</b>	<b>Контрольна група (n=20)</b>
<b>КЛЖК, <math>\mu\text{моль/г}</math></b>	113,5 (110,8–115,3)*#	175,8 (173,2–179,8)*	148,3 (135,4-156,2)
<b>Оцтова кислота, <math>\mu\text{моль/г}</math></b>	49,7 (48,5–52,6)*#	116,4 (114,1–122,9)*	86,3 (85,4 – 87,6)
<b>Пропіонова кислота, <math>\mu\text{моль/г}</math></b>	14,9 (11,6 – 15,8)*#	51,2 (40,7 – 52,3)*	31,7 (30,4 -33,5)
<b>Масляна кислота, <math>\mu\text{моль/г}</math></b>	48,9 (47,2 – 50,2)*#	8,2 (8,1 – 11,4)*	28,4 (27,2 – 29,8)

Примітка: \* -  $p < 0,001$  1 та 2 групи щодо групи контролю; # -  $p < 0,05$  1 групи щодо 2 групи;

При дослідженні функціонального стану кишкової мікробіоти встановлено зниження масляної кислоти в пацієнтів з СНБР, що свідчить про зменшення бутират-продукуючих бактерій і, як наслідок, масляної кислоти, важливої для модуляції імунної системи, регулювання цілісності і функцій кишкового бар'єру та підвищення антибактеріальної активності макрофагів, які сприяють захисним і репаративним

процесам у кишківнику. Це також може свідчити про зменшення кількості Firmicutes в кишківнику, які продукують масляну кислоту.

Виявлена підвищена концентрація оцтової та пропіонової кислоти в пацієнтів без СНБР дає підстави стверджувати про їх участь в прозапальному процесі у слизовій оболонці кишківнику. Це також може вказувати на наявність підвищеної кількості Bacteroidetes в кишківнику, які синтезують оцтову і пропіонову кислоту.

## 5.2. Кореляційний зв'язок між концентрацією КЛЖК в калі та зонуліну, ІЛ-6, ІЛ-10 в сироватці крові

При аналізі коефіцієнтів кореляції (таблиці 5.2.1., 5.2.2., 5.2.3.) в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу, залежно від наявності СНБР було виявлено прямо пропорційний сильний кореляційний зв'язок між концентрацією масляної, оцтової та пропіонової кислоти в калі та зонуліну, ІЛ-6, ІЛ-10 в сироватці крові.

**Таблиця 5.2.1.** Кореляційні зв'язки між концентрацією масляної кислоти в калі та зонуліну, ІЛ-6, ІЛ-10 в сироватці крові ( $p < 0,05$ )

Показник	Група пацієнтів	
	Перша група (n=52)	Друга група (n=56)
	Масляна кислота, $\mu\text{моль/г}$	
Зонулін, $\text{нг/мл}$	$r=0,727$	$r=0,729$
ІЛ-6, $\text{нг/мл}$	$r=0,728$	$r=0,731$
ІЛ-10, $\text{нг/мл}$	$r=0,746$	$r=0,752$

**Таблиця 5.2.2.** Кореляційні зв'язки між концентрацією оцтової кислоти в калі та зонуліну, ІЛ-6, ІЛ-10 в сироватці крові ( $p < 0,05$ )

Показник	Група пацієнтів	
	Перша група (n=52)	Друга група (n=56)

	<i>Оцтова кислота, моль/г</i>	
<i>Зонулін, нг/мл</i>	r=0,733	r=0,735
<i>ІЛ-6, нг/мл</i>	r=0,736	r=0,742
<i>ІЛ-10, нг/мл</i>	r=0,744	r=0,749

**Таблиця 5.2.3.** Кореляційні зв'язки між концентрацією пропіонової кислоти в калі та зонуліну, ІЛ-6, ІЛ-10 в сироватці крові (p<0,05)

<i>Показник</i>	<i>Група пацієнтів</i>	
	<i>Перша група (n=52)</i>	<i>Друга група (n=56)</i>
	<i>Пропіонова кислота, моль/г</i>	
<i>Зонулін, нг/мл</i>	r=0,737	r=0,742
<i>ІЛ-6, нг/мл</i>	r=0,744	r=0,748
<i>ІЛ-10, нг/мл</i>	r=0,751	r=0,755

Отримані результати кореляційного аналізу дають підстави стверджувати, що концентрації пропіонової кислоти, оцтової кислоти та масляної кислоти пов'язане з прозапальними та протизапальними процесами в слизовій оболонці кишківнику та порушенням проникності кишкового бар'єру.

### **5.3. Кореляційний зв'язок між концентрацією КЛЖК в калі та показниками ліпідного та вуглеводного обміну**

За результатами кореляційного аналізу (*таблиця 5.3.1.*) в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю СНБР та відсутністю СНБР було виявлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між концентрацією масляної кислоти і ЗХС, слабкої сили – із ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС не-ЛПВЩ та КА та обернено пропорційний зв'язок слабкої сили – із ХС ЛПВЩ.



**Таблиця 5.3.1.** Кореляційний зв'язок між концентрацією масляної кислоти в калі та показниками ліпідного обміну ( $p < 0,05$ )

Показник	Група пацієнтів	
	Перша група ( $n=52$ )	Друга група ( $n=56$ )
	Масляна кислота, $\mu\text{моль/г}$	
ЗХС, $\text{ммоль/л}$	$r=0,316$	$r=0,321$
ТГ, $\text{ммоль/л}$	$r=0,235$	$r=0,239$
ХС ЛПВЩ, $\text{ммоль/л}$	$r= - 0,233$	$r= - 0,238$
ХС ЛПНЩ, $\text{ммоль/л}$	$r= 0,225$	$r= 0,229$
ХС ЛПДНЩ, $\text{ммоль/л}$	$r= 0,209$	$r= 0,211$
ХС не-ЛПВЩ, $\text{ммоль/л}$	$r= 0,251$	$r= 0,253$
КА	$r= 0,228$	$r= 0,232$

При аналізі коефіцієнтів кореляції (таблиця 5.3.2.) в пацієнтів із МАЖХП із ЦД 2-го типу, залежно від наявності СНБР. було встановлено прямо пропорційний сильний кореляційний зв'язок між концентрацією оцтової кислоти в калі і ЗХС, слабкої сили - із ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС не-ЛПВЩ, КА та обернено пропорційний зв'язок слабкої сили – із ХС ЛПВЩ.

**Таблиця 5.3.2.** Кореляційний зв'язок між концентрацією оцтової кислоти в калі та показниками ліпідного обміну ( $p < 0,05$ )

Показник	Група пацієнтів	
	Перша група ( $n=52$ )	Друга група ( $n=56$ )
	Оцтова кислота, $\mu\text{моль/г}$	
ЗХС, $\text{ммоль/л}$	$r=0,323$	$r=0,328$
ТГ, $\text{ммоль/л}$	$r=0,229$	$r=0,234$
ХС ЛПВЩ, $\text{ммоль/л}$	$r= - 0,242$	$r= - 0,245$
ХС ЛПНЩ, $\text{ммоль/л}$	$r=0,224$	$r=0,228$
ХС ЛПДНЩ, $\text{ммоль/л}$	$r=0,207$	$r=0,213$
ХС не-ЛПВЩ, $\text{ммоль/л}$	$r=0,256$	$r=0,259$
КА	$r=0,235$	$r=0,240$

При дослідженні кореляційних зв'язків (таблиця 5.3.3.) в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу з наявністю та відсутністю СНБР було встановлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між вмістом пропіонової кислоти і ЗХС, слабкої сили - із ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС не-ЛПВЩ, КА та обернено пропорційний зв'язок слабкої сили – із ХС ЛПВЩ.

Таблиця 5.3.3. Кореляційний зв'язок між концентрацією пропіонової кислоти в калі та показниками ліпідного обміну ( $p < 0,05$ )

Показник	Група пацієнтів	
	Перша група (n=52)	Друга група (n=56)
	Пропіонова кислота, $\mu\text{моль/г}$	
ЗХС, $\text{ммоль/л}$	$r=0,336$	$r=0,338$
ТГ, $\text{ммоль/л}$	$r=0,242$	$r=0,247$
ХС ЛПВЩ, $\text{ммоль/л}$	$r= - 0,251$	$r= - 0,256$
ХС ЛПНЩ, $\text{ммоль/л}$	$r=0,233$	$r=0,239$
ХС ЛПДНЩ, $\text{ммоль/л}$	$r=0,210$	$r=0,215$
ХС не-ЛПВЩ, $\text{ммоль/л}$	$r=0,260$	$r=0,264$
КА	$r=0,244$	$r=0,250$

Отримані результати кореляційного аналізу дають підстави стверджувати, що концентрації пропіонової кислоти, оцтової кислоти та масляної кислоти корелюють з показниками ліпідного обміну, що свідчить про участь коротколанцюгових жирних кислот у ліпогенезі в печінці.

За результатами кореляційного аналізу (таблиця 5.3.4., 5.3.5., 5.3.6.) в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР було виявлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між концентрацією масляної, оцтової та пропіонової кислоти було виявлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили з глюкозою, інсуліном та індексом НОМА-IR, HbA1c і С-пептидом.

Таблиця 5.3.4. Кореляційний зв'язок між концентрацією масляної кислоти в калі та показниками вуглеводного обміну ( $p < 0,05$ )

	Група пацієнтів
--	-----------------

<i>Показник</i>	<i>Група пацієнтів</i>	
	<i>Перша група (n=52)</i>	<i>Друга група (n=56)</i>
	<i>Масляна кислота, μмоль/г</i>	
<i>Глюкоза плазми венозної крові натще, ммоль/л</i>	r=0,368	r=0,372
<i>Інсулін, мОд/л</i>	r=0,345	r=0,349
<i>Індекс НОМА-IR</i>	r=0,382	r=0,388
<i>НbA1c, %</i>	r=0,336	r=0,342
<i>C-пептид, нг/мл</i>	r=0,334	r=0,345

*Таблиця 5.3.5.* Кореляційний зв'язок між концентрацією оцтової кислоти в калі та показниками вуглеводного обміну (p<0,05)

<i>Показник</i>	<i>Група пацієнтів</i>	
	<i>Перша група (n=52)</i>	<i>Друга група (n=56)</i>
		<i>Оцтова кислота, μмоль/г</i>
<i>Глюкоза плазми венозної крові натще, ммоль/л</i>	r=0,374	r=0,378
<i>Інсулін, мОд/л</i>	r=0,352	r=0,357
<i>Індекс НОМА-IR</i>	r=0,391	r=0,393
<i>НbA1c, %</i>	r=0,345	r=0,352
<i>C-пептид, нг/мл</i>	r=0,331	r=0,335

*Таблиця 5.3.6.* Кореляційний зв'язок між концентрацією пропіонової кислоти в калі та показниками вуглеводного обміну (p<0,05)

<i>Показник</i>	<i>Група пацієнтів</i>	
	<i>Перша група (n=52)</i>	<i>Друга група (n=56)</i>
		<i>Пропіонова кислота, μмоль/г</i>

<i>Глюкоза плазми венозної крові, ммоль/л</i>	r=0,381	r=0,385
<i>Інсулін, мОд/л</i>	r=0,362	r=0,367
<i>Індекс НОМА-IR</i>	r=0,394	r=0,396
<i>HbA1c, %</i>	r=0,354	r=0,361
<i>C-пептид, нг/мл</i>	r=0,337	r=0,342

Отримані результати кореляційного аналізу дають підстави стверджувати, що концентрації пропіонової кислоти, оцтової кислоти та масляної кислоти корелюють з показниками вуглеводного обміну, що свідчить про участь КЛЖК у порушенні вуглеводного гомеостазу.

#### **5.4. Кореляційний зв'язок між концентрацією КЛЖК в калі та структурно-функціональним станом печінки**

При аналізі коефіцієнтів кореляції (*таблиця 5.4.1., 5.4.2., 5.4.3.*) в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР було встановлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між концентрацією масляної, оцтової та пропіонової кислоти і АлАТ, АсАТ та КЗУ та обернено пропорційний зв'язок слабкої сили – із ЖПП.

**Таблиця 5.4.1.** Кореляційні зв'язки між концентрацією масляної кислоти в калі та структурно-функціональним станом печінки ( $p < 0,05$ )

<i>Показник</i>	<i>Група пацієнтів</i>	
	<i>Перша група (n=52)</i>	<i>Друга група (n=56)</i>
	<i>Масляна кислота, моль/г</i>	
<i>АлАТ, Од/л</i>	r=0,312	r=0,318
<i>АсАТ, Од/л</i>	r=0,323	r=0,327
<i>КЗУ, дБ/см</i>	r=0,301	r=0,308

<b>ЖПП, кПа</b>	$r = - 0,218$	$r = - 0,214$
-----------------	---------------	---------------

**Таблиця 5.4.2.** Кореляційні зв'язки між концентрацією оцтової кислоти в калі та структурно-функціональним станом печінки ( $p < 0,05$ )

<b>Показник</b>	<b>Група пацієнтів</b>	
	<b>Перша група (n=52)</b>	<b>Друга група (n=56)</b>
	<b>Оцтова кислота, <math>\mu\text{моль/г}</math></b>	
<b>АлАТ, Од/л</b>	$r = 0,313$	$r = 0,317$
<b>АсАТ, Од/л</b>	$r = 0,322$	$r = 0,329$
<b>КЗУ, дБ/см</b>	$r = 0,309$	$r = 0,305$
<b>ЖПП, кПа</b>	$r = - 0,211$	$r = - 0,218$

**Таблиця 5.4.3.** Кореляційні зв'язки між концентрацією пропіонової кислоти в калі та структурно-функціональним станом печінки ( $p < 0,05$ )

<b>Показник</b>	<b>Група пацієнтів</b>	
	<b>Перша група (n=52)</b>	<b>Друга група (n=56)</b>
	<b>Пропіонова кислота, <math>\mu\text{моль/г}</math></b>	
<b>АлАТ, Од/л</b>	$r = 0,319$	$r = 0,321$
<b>АсАТ, Од/л</b>	$r = 0,321$	$r = 0,327$
<b>КЗУ, дБ/см</b>	$r = 0,302$	$r = 0,306$
<b>ЖПП, кПа</b>	$r = - 0,215$	$r = - 0,219$

Згідно результатів кореляційного аналізу було встановлено, що концентрація масляної, оцтової та пропіонової кислоти корелює з показниками функціональної активності печінки (АлАТ, АсАТ), ступенем стеатозу та фіброзу печінки.

## **РОЗДІЛ 6. Диференційований підхід до лікування хворих із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу з урахуванням стану кишкової проникності**

### **6.1. Вплив рифаксиміну та пробіотичної терапії на стан кишкової проникності та оцінка ефективності порівнювальних схем лікування за динамікою клінічних проявів, концентрації зонуліну, ІЛ-6, ІЛ-10 в сироватці крові, вмісту *Bacteroidetes* і *Firmicutes* та КЛЖК в калі через 2 тижні, 1 та 3 місяці після лікування**

Для досягнення мети було визначено первинні та вторинні кінцеві точки дисертаційного дослідження. Первинними кінцевими точками були зміни концентрації ІЛ-6, ІЛ-10, зонуліну в сироватці крові та вмісту *Bacteroidetes* і *Firmicutes* та КЛЖК у калі після призначення пацієнтам досліджуваних груп терапевтичної корекції стану кишкової проникності в динаміці через 2 тижні, 1 міс. та 3 міс. після лікування. Вторинними кінцевими точками була оцінка показників функціональної активності печінки, вуглеводного і ліпідного обміну та ультрасонографічних параметрів стеатозу та фіброзу печінки (КЗУ і ЖПП) в динаміці лікування.

Для терапевтичної корекції стану кишкової проникності пацієнтам із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю СНБР (n=52) додатково до стандартної цукрознижувальної терапії (метформін 500 мг 1 таблетка 2 рази на добу) було призначено симбіотик 1 капсула 2 рази на добу впродовж 3 місяців.

Пацієнтам із МАЖХП із ЦД 2 типу з наявністю СНБР (n=56) до комбінованої терапевтичної корекції, яка включала прийом метформіну та симбіотику додатково призначався рифаксимін 1200 мг/добу тобто в дозуванні 200 мг по 2 таблетки тричі на добу 2 тижні.

У таблиці 6.1.1. наведено динаміку клінічних проявів у досліджуваних груп пацієнтів до та після терапевтичної корекції стану кишкової проникності.

При проведенні оцінки динаміки основних клінічних проявів та порівнянні з даними до лікування у пацієнтів першої групи спостерігалось зменшення нудоти на 19 % через 2 тижні після лікування метформіном та симбіотиком, у пацієнтів другої групи на 42 % через 2 тижні після комбінованої терапії з рифаксиміном. При

порівнянні з даними до лікування та через 1 міс. після лікування в пацієнтів було встановлено зменшення нудоти на 27 %, у пацієнтів другої групи – на 46 %. До лікування та через 3 міс. після призначеного лікування у пацієнтів першої групи нудота зменшилася на 38,5 %, у пацієнтів другої групи – на 55 %. При порівнянні до лікування та через 6 міс. терапевтичної корекції спостерігалось зменшення нудоти у пацієнтів першої групи на 44 %, у пацієнтів другої групи – на 57 %. При порівнянні до лікування та через 2 тижні після лікування в першій групі зменшилася нудота на 8 %, у другій групі – на 4 %. При порівнянні через 1 міс та через 3 міс після лікування у пацієнтів першої групи – на 11 %, у пацієнтів другої групи – на 9 %.

При порівнянні до лікування та через 2 тижні після лікування у пацієнтів першої групи знизилась бурчання в животі на 21 %, в другій групі – на 63 %. До лікування та через 1 міс. після лікування знизилась бурчання в животі у пацієнтів першої групи - на 33 %, у пацієнтів другої групи – на 78 %. При порівнянні до лікування та через 3 міс було виявлено зниження бурчання в животі у пацієнтів першої групи на 47 %, у пацієнтів другої групи - на 81 %.

При порівнянні через 2 тижні та через 1 міс лікування у пацієнтів першої групи знизилась бурчання в животі на 12 %, у пацієнтів другої групи – на 15 %. При порівнянні через 1 міс та через 3 міс після лікування у пацієнтів першої групи знизилась бурчання в животі – на 14 %, у пацієнтів другої групи – на 3 %.

При порівнянні до лікування та через 2 тижні після лікування у пацієнтів першої групи зменшився метеоризм на 16 %, в другій групі – на 56 %. До лікування та через 1 міс. після лікування зменшився метеоризм у пацієнтів першої групи – на 26 %, у пацієнтів другої групи – на 67 %. При порівнянні до лікування та через 3 міс було виявлено зменшення метеоризму в пацієнтів першої групи на 76 %, в пацієнтів другої групи – на 76 %. При порівнянні через 1 міс та через 3 міс після лікування у пацієнтів першої групи зменшився метеоризм – на 50 %, у пацієнтів другої групи – на 9 %.

При порівнянні до лікування та через 2 тижні після лікування у пацієнтів першої групи зменшився біль / дискомфорт в животі на 6 %, в другій групі – на 37 %. До лікування і через 1 міс. після лікування зменшився біль / дискомфорт в животі у пацієнтів першої групи – на 14 %, у пацієнтів другої групи – на 41 %. При порівнянні

до лікування та через 3 міс було виявлено зменшення болю / дискомфорту в животі у пацієнтів першої групи на 33 %, у пацієнтів другої групи – на 45 %. При порівнянні через 2 тижні та через 1 міс лікування у першій групі зменшився біль / дискомфорт в животі на 8 %, у пацієнтів другої групи – на 4 %. При порівнянні через 1 міс. після лікування та через 3 міс у пацієнтів першої групи зменшився біль в животі – на 19 %, у пацієнтів другої групи – на 4 %.

При порівнянні до лікування та через 2 тижні після лікування в пацієнтів знизилася діарея на 24 %, у пацієнтів другої групи – на 65 %. До лікування та через 1 міс. після призначеного лікування у пацієнтів першої групи зменшилася діарея на 36 %, у пацієнтів другої групи – на 71 %. При порівнянні до лікування та через 3 міс. терапевтичної корекції спостерігалось зменшення діареї у пацієнтів першої групи на 48 %, у пацієнтів другої групи – на 76 %. При порівнянні через 2 тижні та через 1 міс лікування у першій групі зменшилася діарея на 12 %, у другій групі – на 6 %. При порівнянні через 1 міс і через 3 міс після лікування у пацієнтів першої групи – на 12 %, у пацієнтів другої групи – на 5 %.

При порівнянні до лікування та через 2 тиж. після лікування в пацієнтів зменшилася загальна слабкість на 3 %, у пацієнтів другої групи – на 13 %. До лікування та через 1 міс. після призначеного лікування у пацієнтів першої групи зменшилася загальна слабкість на 7 %, у пацієнтів другої групи – на 17 %. При порівнянні до лікування та через 3 міс. терапевтичної корекції спостерігалось зменшення загальної слабкості у пацієнтів першої групи на 12 %, у пацієнтів другої групи – на 21 %. При порівнянні через 2 тижні та через 1 міс. лікування у першій групі зменшилася загальна слабкість на 4 %, у пацієнтів другої групи – на 4 %. При порівнянні через 1 міс. і через 3 міс. після лікування у пацієнтів першої групи зменшилася загальна слабкість на 5 %, у пацієнтів другої групи – на 4 %.

**Таблиця 6.1.1.** Динаміка клінічних проявів у досліджуваних груп пацієнтів до та після терапевтичної корекції стану кишкової проникності

<b>Клінічні прояви</b>	<b>Часовий проміжок</b>	<b>Перша група (n=52)</b>	<b>Друга група (n=56)</b>	<b>P</b>
------------------------	-------------------------	---------------------------	---------------------------	----------



Нудота	До лікування	20 (48 %)	27 (59 %)	<0,001
	2 тижні	12 (29 %)	8 (17 %)	<0,001
	1 місяць	9 (21 %)	6 (13 %)	<0,001
	3 місяці	4 (10 %)	2 (4 %)	<0,001
	P#	<0,001	<0,001	
Бурчання в животі	До лікування	30 (71 %)	39 (85 %)	<0,001
	2 тижні	21 (50 %)	10 (22 %)	<0,001
	1 місяць	16 (38 %)	3 (7 %)	<0,001
	3 місяці	10 (24 %)	2 (4 %)	<0,001
	P#	<0,001	<0,001	
Метеоризм	До лікування	38 (90 %)	37 (80 %)	<0,05
	2 тижні	31 (74 %)	11 (24 %)	<0,05
	1 місяць	27 (64 %)	6 (13 %)	<0,05
	3 місяці	6 (14 %)	2 (4%)	<0,05
	P#	<0,001	<0,001	
Біль / дискомфорт в животі	До лікування	21 (50 %)	24 (52 %)	<0,05
	2 тижні	19 (44 %)	7 (15 %)	<0,05
	1 місяць	15 (36 %)	5 (11 %)	<0,05
	3 місяці	7 (17 %)	3 (7 %)	<0,05
	P#	<0,001	<0,001	
Діарея	До лікування	36 (86 %)	42 (91 %)	<0,05
	2 тижні	26 (62 %)	12 (26 %)	<0,05
	1 місяць	21 (50 %)	9 (20 %)	<0,05
	3 місяці	16 (38 %)	7 (15 %)	<0,05
	P#	<0,001	<0,001	
Загальна слабкість	До лікування	10 (24 %)	13 (28 %)	<0,05
	2 тижні	9 (21 %)	7 (15 %)	<0,05

	1 місяць	7 (17 %)	5 (11 %)	<0,05
	3 місяці	5 (12 %)	3 (7 %)	<0,05
	P#	<0,01	<0,01	

Аналіз динаміки клінічних проявів у пацієнтів першої та другої групи до лікування та через 2 тижні, 1 міс. та 3 міс. після лікування дає підстави стверджувати про високу ефективність комбінованої терапії, що включає метформін, симбіотик та рифаксимін призначеної пацієнтам із МАЖХП із ЦД 2 типу з наявністю СНБР і має більш виражений позитивний клінічний ефект порівняно з комбінацією метформіну та симбіотику призначеного пацієнтам з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю СНБР, що теж продемонструвала динаміку впливу на клінічні прояви.

В таблиці 6.1.2. представлена оцінка ефективності порівнювальних схем лікування в досліджуваних груп пацієнтів за динамікою концентрації ІЛ-6 та ІЛ-10 в сироватці крові через 2 тижні, 1 міс. та 3 міс. та відносне (у відсотках) зменшення рівня ІЛ-6 та збільшення рівня ІЛ-10 після проведеного курсу лікування.

При порівнянні концентрації ІЛ-6 та ІЛ-10 в досліджуваними групами до лікування та в динаміці через 2 тижні, 1 міс., та 3 міс. після лікування показники статистично відрізнялися ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні ефективності порівнювальних схем лікування на динаміку концентрації ІЛ-6 через 2 тижні після лікування порівняно з вихідними показниками до лікування в досліджуваних груп пацієнтів було виявлено статистично значуще його зниження в у пацієнтів першої групи з відсотком зменшення його рівня після проведеного лікування на  $3,5 \pm 1,1$ , у пацієнтів другої групи - з відсотком зменшення рівня на  $46,9 \pm 7,4$ . Через 1 міс. після лікування порівняно з показниками ІЛ-6 до лікування в досліджуваних групах було виявлено достовірне зниження в пацієнтів першої групи з відсотковим зменшенням його рівня на  $11,8 \pm 2,6$ , у пацієнтів другої групи - з відсотковим зменшенням на  $52,1 \pm 8,2$ . Через 3 міс. після лікування порівняно з вихідними показниками ІЛ-6 до лікування в досліджуваних груп пацієнтів спостерігалось достовірне зниження його рівня в пацієнтів першої групи з

відсотковим зменшенням на  $25,9 \pm 6,3$ , у пацієнтів другої групи - з відсотковим зменшенням на  $64,3 \pm 23,2$ .

При порівнянні ефективності порівнювальних схем лікування на динаміку концентрації ІЛ-10 через 2 тижні після лікування порівняно з вихідними показниками до лікування в досліджуваних груп пацієнтів було виявлено статистично значуще його підвищення в пацієнтів першої групи з відсотком збільшення його рівня після проведеного лікування на  $2,6 \pm 1,5$ , у пацієнтів другої групи - з відсотком збільшення рівня на  $44,7 \pm 12,2$ . Через 1 міс. після лікування порівняно з показниками ІЛ-10 до лікування в досліджуваних груп пацієнтів було виявлено достовірне підвищення у пацієнтів першої групи з відсотковим збільшенням його рівня на  $10,5 \pm 3,1$ , у пацієнтів другої групи - з відсотковим збільшенням його рівня на  $49,1 \pm 13,5$ . Через 3 міс. після лікування порівняно з вихідними показниками ІЛ-10 в досліджуваних груп пацієнтів спостерігалось достовірне підвищення його рівня у пацієнтів першої групи з відсотковим збільшенням його рівня на  $36,8 \pm 8,4$ , у пацієнтів другої групи - з відсотковим збільшенням його рівня на  $64,4 \pm 21,6$ .

**Таблиця 6.1.1.** Оцінка ефективності порівнювальних схем лікування в досліджуваних груп пацієнтів за динамікою концентрації ІЛ-6 та ІЛ-10 в сироватці крові через 2 тижні, 1 міс. та 3 міс.

Показник, одиниці вимірювання	Часовий проміжок	Перша група (n=52)	Друга група (n=56)	P
ІЛ-6, пг/мл	Вихідні	$8,5 \pm 2,3$	$9,8 \pm 2,4$	$<0,05$
	2 тижні	$8,2 \pm 2,2$	$5,2 \pm 1,1$	$<0,05$
	1 місяць	$7,5 \pm 2,1$	$4,7 \pm 1,3$	$<0,05$
	3 місяці	$6,3 \pm 1,8$	$3,5 \pm 0,9$	$<0,05$

	P#	<0,05	<0,05	
IL-10, пг/мл	Вихідні	3,8 ± 1,5	2,6 ± 1,9	<0,05
	2 тижні	3,9 ± 1,4	4,7 ± 1,8	<0,05
	1 місяць	4,2 ± 1,2	5,1 ± 1,3	<0,05
	3 місяців	5,2 ± 1,3	7,3 ± 1,9	<0,05
	P#	<0,05	<0,05	

**Таблиця 6.1.2.** Відносне (у відсотках) зменшення рівня IL-6 та збільшення рівня IL-10 після проведеного курсу лікування через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці порівняно з вихідними рівнями в досліджуваних груп пацієнтів Δ (Mean±SD),%

Показник	Група пацієнтів		Відмінність, p
	Перша група (n=42)	Друга група (n=46)	
	<b>Через 2 тижні</b>		
IL-6, %	-3,5 ± 1,1	-46,9 ± 7,4	< 0,05
IL-10, %	2,6 ± 1,5	44,7 ± 12,2	< 0,05
<b>Через 1 міс.</b>			
IL-6, %	-11,8 ± 2,6	-52,1 ± 8,2	< 0,05
IL-10, %	10,5 ± 3,1	49,1 ± 13,5	< 0,05
<b>Через 3 міс.</b>			
IL-6, %	-25,9 ± 6,3	-64,3 ± 23,2	< 0,05
IL-10, %	26,8 ± 8,4	64,4 ± 21,6	< 0,05
P#	< 0,05	< 0,05	

Проведений аналіз отриманих результатів дослідження рівнів IL-6 та IL-10 в сироватці крові до лікування та через 2 тижні після лікування вказує на швидке зниження концентрації IL-6 до референтних значень та підвищення концентрації IL-10 у пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю СНБР, яким призначалася комбінована терапія, яка включала метформін, симбіотик та

рифаксимін порівняно із пацієнтами із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу без СНБР, в яких було встановлено підвищення концентрації ІЛ-10 вже через 2 тижні після лікування та зниження рівня ІЛ-6 до нормативних значень через 3 місяці лікування метформіном і симбіотиком. Згідно порівняння схем лікування за динамікою зниження рівня ІЛ-6 та підвищення ІЛ-10 в сироватці крові в пацієнтів досліджуваних груп надані результати свідчать, що найбільш ефективною підбраною схемою лікування, яка показала виражений позитивний ефект через 2 тижні лікування є комбінована терапія, що включала метформін, симбіотик та рифаксимін.

Дослідивши динаміку концентрації зонуліну в сироватці крові через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування було оцінено ефективність порівнювальних схем лікування в досліджуваних груп пацієнтів.

При порівнянні динаміки лікування через 2 тижні, 1 міс., та 3 міс. показники концентрації зонуліну у сироватці крові між досліджуваними групами статистично відрізнялися ( $p < 0,05$ ) в таблиці 6.1.3.

Проаналізувавши отримані результати дослідження концентрації зонуліну в сироватці крові у пацієнтів другої групи до лікування та через 2 тижні після лікування комбінованою терапевтичною схемою, що включала метформін, симбіотик та рифаксимін було встановлено статистично значуще зниження зонуліну з відсотковим зменшенням його рівня на  $51,2 \pm 8,7$ . У пацієнтів першої групи було виявлено статистично значуще зниження з відсотковим зменшенням на  $3,4 \pm 1,3$  через 2 тижні після лікування метформіном та симбіотиком порівняно з вихідними показниками концентрації зонуліну. У пацієнтів першої групи було встановлено статистично значуще зниження рівня зонуліну з відсотковим зменшенням його рівня на  $6,7 \pm 2,8$  через 1 міс. після лікування порівняно з вихідними показниками. В пацієнтів другої групи було виявлено достовірне зниження концентрації зонуліну з відсотковим зменшенням його рівня на  $54,1 \pm 9,5$  через 1 міс. після лікування порівняно з вихідними показниками. У пацієнтів першої групи було виявлено достовірне зниження зонуліну з відсотковим зменшенням його рівня на  $48,8 \pm 5,1$  через 3 міс. після лікування порівняно з показниками концентрації зонуліну до лікування. У пацієнтів другої групи спостерігалось достовірне зниження зонуліну з відсотковим

зменшенням його рівня на  $78,7 \pm 26,4$  через 3 міс. після лікування порівняно з вихідними показниками.

**Таблиця 6.1.3.** Оцінка ефективності порівнювальних схем лікування в досліджуваних груп пацієнтів за динамікою концентрації зонуліну в сироватці крові через 2 тижні, 1 міс., та 3 місяці.

Показник, одиниці вимірювання	Часовий проміжок	Перша група (n=52)	Друга група (n=56)	P
Зонулін, нг/мл	Вихідні	$77,8 \pm 3,4$	$91,2 \pm 3,6$	< 0,05 <0,05 <0,05
	2 тижні	$75,2 \pm 3,1$	$44,5 \pm 3,3$	<0,05
	1 місяць	$72,6 \pm 3,2$	$41,9 \pm 3,1$	<0,05
	3 місяці	$39,8 \pm 3,1$	$19,4 \pm 2,9$	<0,05
	P#	<0,05	<0,05	

**Таблиця 6.1.4.** Відносне (у відсотках) зменшення рівня зонуліну після проведеного курсу лікування через 2 тижні, 1 міс., та 3 міс. порівняно з вихідними рівнями в досліджуваних груп пацієнтів  $\Delta$  (Mean $\pm$ SD),%

Показник	Група пацієнтів		
	Перша група (n=52)	Друга група (n=56)	Відмінність, p
	<b>Через 2 тижні</b>		
Зонулін, %	$-3,4 \pm 1,3$	$-51,2 \pm 8,7$	< 0,05
	<b>Через 1 міс.</b>		
Зонулін, %	$-6,7 \pm 2,8$	$-54,1 \pm 9,5$	< 0,05
	<b>Через 3 міс.</b>		

<b>Зонулін, %</b>	-48,8 ± 5,1	-78,7 ± 26,4	< 0,05
<b>P#</b>	< 0,05	< 0,05	

При порівнянні отриманих результатів дослідження концентрації зонуліну в сироватці крові до лікування та через 2 тижні після лікування було встановлено швидке зниження концентрації зонуліну до референтних значень у пацієнтів із МАЖХП із ЦД 2 типу із наявністю СНБР, яким призначалася комбінована терапія, яка включала метформін, симбіотик та рифаксимін порівняно із пацієнтами із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР, яким було призначено лікування метформіном і симбіотиком і в яких було досягнуто зниження концентрації зонуліну до нормативних значень через 3 міс. після лікування, але спостерігалось динамічне покращення через 2 тижні, 1 міс. після лікування було зафіксовано зниження рівня зонуліну до нормативних значень.

Таким чином, результати динамічного 3-місячного дослідження свідчать про ефективність використання рифаксиміну та симбіотику для корекції підвищеної кишкової проникності, що сприяють модуляції проникності кишкового бар'єру та зниження підвищеної кишкової проникності в пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу вже через 2 тижні після комбінованої терапії і через 3 міс. після лікування, що включало додатково до призначення метформіну, симбіотика.

Для оцінки функціонального стану мікробіоти кишківника у пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу було досліджено динаміку концентрації КЛЖК в калі представлену в *таблиці 6.1.5.* оцінку ефективності порівнювальних схем лікування в досліджуваних груп пацієнтів за динамікою загальної концентрації КЛЖК у калі через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування.

При порівнянні концентрації КЛЖК у калі між досліджуваними групами в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування показники статистично відрізнялися ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 6.1.5.** Оцінка ефективності порівнювальних схем лікування в досліджуваних груп пацієнтів за динамікою загальної концентрації КЛЖК у калі через 2 тижні, 1, 3 та 6 місяців після лікування

Показник, одиниці вимірювання	Часовий проміжок	Перша група (n=52)	Друга група (n=56)	P
<i>КЛЖК,</i> <i>μмоль/г</i>	Вихідні	113,5 (110,8–115,3)	175,8 (173,2–179,8)	<0,05
	2 тижні	149,4 (150,1 – 154,3)	165,2 (163,1- 167,2)	<0,05
	1 місяць	155,7 (152,2 – 163,8)	162,7 (161,4 – 165,8)	<0,05
	3 місяці	163,1 (164,7-165,9)	154 (160,1-162,8)	<0,05
	P#	<0,05	<0,05	

#Для даних із нормальним та не нормальним розподілом використовували односторонній повторний аналіз ANOVA та тест Фрідмана відповідно.

Проведений аналіз отриманих результатів дослідження загальної концентрації КЛЖК в калі до лікування та через 2 тижні, 1 міс. та 3 міс. місяців після лікування встановив зниження концентрації КЛЖК до референтних значень вже через 2 тижні у пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР, яким призначалася комбінована терапія, яка включала метформін, симбіотик та рифаксимін. В пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР спостерігалось динамічне покращення через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування, яке включало додатково до призначення метформіну, симбіотику.

Для комплексної оцінки функціонального стану кишкової мікробіоти було досліджено конкретні види КЛЖК в калі та проведено оцінку ефективності порівнювальних схем лікування в досліджуваних груп пацієнтів за динамікою концентрації фракцій КЛЖК у калі через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування наведену в *таблицях 6.1.6., 6.1.7.*

При порівнянні концентрації масляної кислоти між досліджуваними групами в динаміці через 2 тижні, 1 міс та 3 міс. після лікування показники статистично відрізнялися ( $p < 0,05$ ).

Проаналізувавши отримані результати дослідження концентрації масляної кислоти в калі у пацієнтів першої групи до лікування та через 2 тижні після лікування



комбінованою терапевтичною схемою, що включала метформін, симбіотик та рифаксимін було встановлено статистично значуще зниження масляної кислоти з відсотковим збільшенням його рівня на 41,74 (39,2 – 48,1). У пацієнтів другої групи було виявлено достовірне підвищення масляної кислоти з відсотковим збільшенням на 79,95 (78,41– 80,12) через 2 тижні після лікування метформіном та симбіотиком порівняно з вихідними показниками концентрації масляної кислоти. У пацієнтів першої групи було встановлено статистично значуще зниження концентрації масляної кислоти з відсотковим зменшенням рівня на 54,26 (53,64 – 55,41) через 1 міс. після лікування порівняно з вихідними показниками. В пацієнтів другої групи було виявлено достовірне підвищення концентрації масляної кислоти з відсотковим збільшенням на 61,32 (60,42-62,44) через 1 міс. після лікування порівняно з вихідними показниками. У пацієнтів першої групи спостерігали достовірне зниження концентрації масляної кислоти з відсотковим зменшенням на 54,26 (53,64 – 55,41) через 3 міс. після лікування порівняно з вихідними показниками. У пацієнтів другої групи було встановлено статистично значуще підвищення рівня масляної кислоти з відсотковим зменшенням на 32,88 (31,21 – 33,47) через 3 міс. після лікування порівняно з показниками до лікування.

При порівнянні концентрації масляної кислоти в досліджуваних групах пацієнтів на фоні проведеного лікування з визначенням ефективності порівняльних терапевтичних схем відмічалось поступове досить виражене підвищення масляної кислоти через 2 тижні, 1 міс. та 3 міс в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу з СНБР. Зниження масляної кислоти спостерігалось через 2 тижні і в наступних часових проміжках дослідження в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу без СНБР.

**Таблиця 6.1.6.** Оцінка ефективності порівнювальних схем лікування в досліджуваних груп пацієнтів за динамікою концентрації фракцій КЛЖК у калі через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці

Показник, одиниці вимірювання	Часовий проміжок	Перша група (n=52)	Друга група (n=56)	P
<i>Масляна кислота, μмоль/г</i>	Вихідні	48,9 (47,2-50,2)	8,2 (8,1-11,4)	<0,05
	2 тижні	34,5 (13,2 – 17,8)	21,2 (17,8-21,9)	<0,05
	1 місяць	31,7 (19,6 – 22,9)	25,9 (24,7-26,5)	<0,05
	3 місяці	36,8 (36,7 – 38,5)	40,9 (35,4 – 42,1)	<0,05
	P#	<0,001	<0,001	
<i>Оцтова кислота, μмоль/г</i>	Вихідні	49,7 (48,5– 52,6)*#	116,4 (114,1– 122,9)*	<0,05
	2 тижні	55,4 (54,7 – 56,1)	97,3 (96,1 – 99,8)	<0,05
	1 місяць	93,2 (92,6 -105,9)	89,2 (86,5 – 98,3)	<0,05
	3 місяці	97,4 (95,1– 98,2)	87,5 (85,1 – 96,9)	<0,05
	P#	<0,001	<0,001	
<i>Пропіонова кислота, μмоль/г</i>	Вихідні	14,9 (11,6-15,8)	51,2 (40,7 – 52,3)	<0,05
	2 тижні	21,2 (38,4-44,7)	39,4 ( 37,3 – 41,5)	<0,05
	1 місяць	38,7 (37,1-42,5)	34,6 (36,8 – 39,2)	<0,05
	3 місяці	40,3 (32,1 – 34,5)	28,3 (27,1 – 32,5)	<0,05
	P#	<0,05	<0,05	

Примітка. # Для даних із нормальним та не нормальним розподілом використовували односторонній повторний аналіз ANOVA та тест Фрідмана відповідно.

При порівнянні концентрації оцтової кислоти між досліджуваними групами до лікування та в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування показники статистично відрізнялися ( $p < 0,05$ ).

Проаналізувавши отримані результати дослідження концентрації оцтової кислоти в калі у пацієнтів першої групи до лікування та через 2 тижні після лікування

комбінованою терапевтичною схемою встановлено статистично значуще підвищення рівня оцтової кислоти з відсотковим збільшенням його рівня на 10,29 (9,45 – 11,45). У пацієнтів другої групи було виявлено достовірне зниження оцтової кислоти з відсотковим зменшенням на 19,63 (18,74 – 20,27) через 2 тижні після лікування порівняно з вихідними показниками. У пацієнтів першої групи було встановлено статистично значуще зниження концентрації оцтової кислоти з відсотковим підвищенням рівня на 46,67 (41,56 - 48,41) через 1 міс. після лікування порівняно з вихідними показниками. В пацієнтів другої групи було виявлено достовірне зниження концентрації оцтової кислоти з відсотковим зменшенням на 30,49 (28,72 – 32,47) через 1 міс. після лікування порівняно з вихідними показниками. У пацієнтів першої групи спостерігали достовірне підвищення концентрації оцтової кислоти з відсотковим підвищенням рівня на 48,97 (45,41 – 52,45) через 3 міс. після лікування порівняно з вихідними показниками. У пацієнтів другої групи було встановлено статистично значуще зниження рівня оцтової кислоти з відсотковим зменшенням на 33,03 (29,1 – 34,2) через 3 міс. після лікування порівняно з показниками до лікування.

**Таблиця 6.1.7.** Відносне (у відсотках) зменшення концентрації оцтової та пропіонової кислоти та збільшення масляної кислоти в калі після проведеного курсу лікування через 2 тижні, 1 міс. та 3 місяці порівняно з вихідними рівнями в досліджуваних груп пацієнтів  $\Delta$  Median (Q1-Q3),%

Показник	Група пацієнтів		
	Перша група (n=52)	Друга група (n=56)	Відмінність, p
	Через 2 тижні		
$\Delta$ Масляна кислота %	- 41,74 (39,2 – 48,1)	79,95 (78,41 – 80,12)	< 0,05
$\Delta$ Оцтова кислота, %	10,29 (9,45 – 11,45)	-19,63 (18,74 – 20,27)	< 0,05
$\Delta$ Пропіонова кислота, %	29,72 (28,62 – 31,24)	- 29,95 (28,47 – 32,41)	< 0,05

	<i>Через 1 міс.</i>		
<b>Δ Масляна кислота %</b>	-54,26 (53,64 – 55,41)	61,32 (60,42-62,44)	< 0,05
<b>Δ Оцтова кислота, %</b>	46,67 (41,56 - 48,41)	-30,49 (28,72 – 32,47)	< 0,05
<b>Δ Пропіонова кислота, %</b>	61,05 (59,12 – 62,41)	- 47,98 (46,84 – 49,47)	< 0,05
	<i>Через 3 міс.</i>		
<b>Δ Масляна кислота %</b>	-32,88 (31,21 – 33,47)	79,95 (78,41 – 81,24)	< 0,05
<b>Δ Оцтова кислота, %</b>	48,97 (45,41 – 52,45)	-33,03 (29,1 – 34,2)	< 0,05
<b>Δ Пропіонова кислота, %</b>	63,03 (62,14 – 65,17)	-80,92 (79,54 – 82,65)	< 0,05
<b>P#</b>	< 0,05	< 0,05	

Проаналізувавши отримані результати дослідження концентрації пропіонової кислоти в калі у пацієнтів першої групи до лікування та через 2 тижні після лікування комбінованою терапевтичною схемою, що включала метформін, симбіотик та рифаксимін було встановлено статистично значуще підвищення рівня пропіонової кислоти з відсотковим підвищенням його рівня на 29,72 (28,62 – 31,24). У пацієнтів другої групи було виявлено достовірне зменшення пропіонової кислоти з відсотковим зменшенням на 29,9 (25,2 – 30,6) через 2 тижні після лікування вихідними показниками. У пацієнтів першої групи було встановлено статистично значуще зниження концентрації пропіонової кислоти з відсотковим збільшення рівня на 61,05 (59,12 – 62,41) через 1 міс. після лікування порівняно з вихідними показниками. В пацієнтів другої групи було виявлено достовірне зниженням концентрації пропіонової кислоти з відсотковим зменшенням на 47,98 (46,84 – 49,47) через 1 міс. після лікування порівняно з вихідними показниками. У пацієнтів першої групи було виявлено статистично значуще підвищення концентрації пропіонової кислоти з

відсотковим збільшенням на 63,03 (62,14 – 65,17) через 3 міс. після лікування порівняно з показниками до лікування. У пацієнтів другої групи спостерігалось достовірне зниження пропіонової кислоти з відсотковим зменшенням на 80,92 (79,54 – 82,65) через 3 міс. після лікування порівняно з вихідними показниками.

При порівнянні концентрації оцтової та пропіонової кислот в досліджуваних групах пацієнтів на фоні проведеного лікування відмічалось поступове їх підвищення через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю СНБР порівняно з пацієнтами із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю СНБР в яких рівень оцтової та пропіонової кислот знижувався.

В таблиці 6.1.8. представлено динамікою вмісту Firmicutes та Bacteroidetes у калі через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування.

При порівнянні вмісту Firmicutes та Bacteroidetes у калі між досліджуваними групами до лікування та в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування показники статистично відрізнялися ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 6.1.8.** Оцінка ефективності порівнювальних схем лікування в досліджуваних груп пацієнтів за динамікою вмісту Firmicutes та Bacteroidetes у калі через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування

Показник, одиниці вимірювання	Часовий проміжок	Перша група (n=52)	Друга група (n=56)	P
Firmicutes, %	Вихідні	84,2 (73,1 – 87,6)	8,4 (8,2 – 9,5)	<0,05
	2 тижні	79,2 (72,5 – 81,2)	25,1 ( 19,1 – 25,3)	<0,05
	1 місяць	68,8 (67,4 – 70,2)	28,9 (27,4 -30,1)	<0,05
	3 місяці	35,7 (34,3 – 39,1)	42,9 (41,5 – 44,7)	<0,05
	P#	<0,001	<0,001	
Bacteroidetes, %	Вихідні	11,4 (10,3 – 21,8)	87,6 (84,1 – 90,9)	<0,05
	2 тижні	15,9 (14,2 -18,3)	38,2 (34,2 – 39,7)	<0,05
	1 місяць	23,7 (21,4 – 25,1)	31,4 (28,7 – 34,8)	<0,05
	3 місяці	21,2 (18,2 – 26,8)	27,4 (20,5- 25,5)	<0,05

	P#	<0,001	<0,001	
F / B ratio	Вихідні	7,4 (7,1 – 7,6 )	10,4 (9,2 – 11,5)	<0,05
	2 тижні	4,98 (3,24 – 5,04)	0,66 (0,64 – 0,69)	<0,05
	1 місяць	2,9 (2,85 – 3,01)	0,92 (0,89 – 0,95)	<0,05
	3 місяці	1,68 (1,54 – 1,94)	1,05 (1,1 – 1,24)	<0,05
	P#	<0,001	<0,001	

Примітка. # Для даних із нормальним та не нормальним розподілом використовували односторонній повторний аналіз ANOVA та тест Фрідмана відповідно.

При порівнянні ефективності порівнювальних схем лікування на динаміку вмісту Firmicutes в калі впродовж 3 місяців порівняно з вихідними показниками до лікування в досліджуваних груп пацієнтів було виявлено статистично значуще зниження вмісту Firmicutes в пацієнтів першої групи та підвищення вмісту Firmicutes в пацієнтів другої групи ( $p < 0,05$ ).

В пацієнтів першої групи було виявлено підвищення вмісту Bacteroidetes порівняно зі зниженням рівня Bacteroidetes у пацієнтів другої групи ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні співвідношення F/B у калі між досліджуваними групами до лікування та в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування показники статистично відрізнялися ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні ефективності порівнювальних схем лікування на динаміку вмісту Firmicutes та Bacteroidetes в калі впродовж 3 місяців порівняно з вихідними показниками до лікування в досліджуваних груп пацієнтів було виявлено статистично значуще зниження вмісту Firmicutes та підвищення рівня Bacteroidetes в пацієнтів першої групи та підвищення вмісту Firmicutes і зниження рівня Bacteroidetes в пацієнтів другої групи ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні ефективності порівнювальних схем лікування на динаміку співвідношення F/B в калі впродовж 3 місяців порівняно з вихідними показниками до лікування в досліджуваних груп пацієнтів було виявлено статистично значуще

зменшення співвідношення F/B в пацієнтів першої групи та підвищення співвідношення F/B в пацієнтів другої групи ( $p < 0,05$ ).

## 6.2. Порівняльна характеристика досліджуваних груп пацієнтів за показниками вуглеводного та ліпідного обміну та структурно-функціональним станом печінки через 2 тижні, 1 та 3 місяці лікування

При порівнянні вихідні показники вуглеводного обміну (таблиця 6.2.1.) між пацієнтами першої та другої групи статистично не відрізнялися ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 6.2.1.** Оцінка ефективності порівнювальних схем лікування в досліджуваних груп пацієнтів за динамікою рівнів показників вуглеводного обміну через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці

Показник, одиниці вимірювання	Часовий проміжок	Перша група (n=52)	Друга група (n=56)	P
<b>Глюкоза плазми венозної крові, ммоль/л</b>	Вихідні	11,2 ± 0,1	11,3 ± 0,1	>0,05
	2 тижні	10,7 ± 0,3	9,8 ± 0,4	>0,05
	1 місяць	9,5 ± 0,4	8,9 ± 0,1	>0,05
	3 місяці	5,7 ± 0,3	5,2 ± 0,2	>0,05
	P#	<0,05	<0,05	
<b>Індекс НОМА-IR</b>	Вихідні	10,4 ± 0,3	10,3 ± 0,5	>0,05
	2 тижні	8,5 ± 0,1	8,1 ± 0,3	>0,05
	1 місяць	7,1 ± 0,2	7,5 ± 0,1	>0,05
	3 місяці	2,8 ± 0,3	2,5 ± 0,2	>0,05
	P#	<0,05	<0,05	
<b>HbA1c, %</b>	Вихідні	8,9 (8,5-9,7)	8,8 (8,2-10,3)	>0,05
	2 тижні	7,5 (8,3-9,5)	7,2 (8,0-8,9)	>0,05
	1 місяць	6,9 (6,5-8,7)	6,3 (6,2-8,6)	>0,05

	3 місяці	5,1 (5,0-5,5)	4,9 (5,0-5,3)	>0,05
	P#	<0,05	<0,05	

Примітка. # Для даних із нормальним та не нормальним розподілом використовували односторонній повторний аналіз ANOVA та тест Фрідмана відповідно.

Проаналізувавши отримані результати дослідження рівнів показників вуглеводного обміну у пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю СНБР та відсутністю СНБР до лікування та через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування було зафіксовано статистично значущі зниження глюкози крові, індексу НОМА та HbA1c окремо в пацієнтів першої та другої групи ( $p < 0,05$ ). При порівнянні рівня глюкози плазми венозної крові, HbA1c та індекс НОМА-IR, С-пептид в пацієнтів першої та другої групи достовірно не відрізнялися в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці ( $p > 0,05$ ) відповідно.

В *таблицях 6.2.2.* представлено оцінку ефективності порівнювальних схем лікування в досліджуваних груп пацієнтів за динамікою рівнів показників ліпідного обміну через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці.

При порівнянні показників ліпідного обміну між досліджуваними групами в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування показники статистично відрізнялися ( $p < 0,05$ ).

Проаналізувавши отримані результати дослідження рівня ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ та КА у пацієнтів першої та другої групи до лікування та через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування було виявлено статистично значуще зниження ЗХС, ТГ, КА та підвищення ХС ЛПВЩ. В пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу з наявністю СНБР спостерігалось виражене зниження ЗХС і ТГ та підвищення ХС ЛПВЩ вже через 2 тижні після лікування комбінованою терапією, що включала метформін, симбіотик та рифаксимін порівняно з пацієнтами із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР, яким призначався додатково до метформіну, симбіотик. В пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР було виявлено статистично значущі зниження (ЗХС, ТГ, КА) та підвищення ХС ЛПВЩ зафіксовані через 3 місяці після лікування метформіном та симбіотиків.



**Таблиця 6.2.2.** Оцінка ефективності порівнювальних схем лікування в досліджуваних груп пацієнтів за динамікою рівнів показників ліпідного обміну через 2 тижні, 1, та 3 місяці

<b>Показник, одиниці вимірювання</b>	<b>Часовий проміжок</b>	<b>Перша група (n=42)</b>	<b>Друга група (n=46)</b>	<b>P</b>
<b>ЗХС, ммоль/л</b>	Вихідні	5,75 (5,34 – 5,88)	5,81 (5,24 – 5,99)	<0,05
	2 тижні	5,70 (5,69 – 5,74)	4,54 (4,51 – 5,58)	<0,05
	1 місяць	5,61 (5,59 – 5,74)	4,49 (4,45 – 5,52)	<0,05
	3 місяці	4,57 (5,54 – 5,59)	4,41 (4,39 – 5,44)	<0,05
	P#	<0,05	<0,05	
<b>ТГ, ммоль/л</b>	Вихідні	1,98 (1,86 – 2,11)	2,07 (1,91 – 2,23)	<0,001
	2 тижні	1,94 (1,84 – 2,0)	1,98 (1,94 – 1,98)	<0,001
	1 місяць	1,92 (1,84 – 1,98)	1,94 (1,93 – 1,96)	<0,001
	3 місяці	1,88 (1,81 – 1,96)	1,90 (1,89 – 1,93)	<0,001
	P#	<0,05	<0,05	
<b>ХС ЛПВЩ, ммоль/л</b>	Вихідні	0,94 ± 0,06	0,90 ± 0,02	<0,001
	2 тижні	0,97 ± 0,02	1,0 ± 0,03	<0,001
	1 місяць	1,0 ± 0,04	1,3 ± 0,01	<0,001
	3 місяці	1,7 ± 0,01	1,9 ± 0,03	<0,001
	P#	<0,05	<0,05	
<b>КА</b>	Вихідні	4,42 (3,98 – 4,81)	4,49 (4,27 – 4,87)	<0,001
	2 тижні	4,37 (3,96 – 4,78)	4,34 (4,25 – 4,84)	<0,001
	1 місяць	4,34 (3,94 – 4,71)	4,31 (4,24 – 4,81)	<0,001
	3 місяці	4,28 (3,91 – 4,68)	4,26 (4,22 – 4,74)	<0,001
	P#	<0,05	<0,05	

Примітка. # Для даних із нормальним та не нормальним розподілом використовували односторонній повторний аналіз ANOVA та тест Фрідмана відповідно.

В таблиці 6.2.3. наведено оцінку ефективності порівнювальних схем лікування в досліджуваних груп пацієнтів за динамікою рівнів показників функціональної активності печінки через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування.

При порівнянні показників функціональної активності печінки між досліджуваними групами в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування показники статистично відрізнялися ( $p < 0,05$ ) в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу з наявністю та відсутності СНБР. В пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу з наявністю та відсутності СНБР рівні АлАТ і АсАТ в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування статистично відрізнялися ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 6.2.3.** Оцінка ефективності порівнювальних схем лікування в досліджуваних груп пацієнтів за динамікою рівнів показників функціональної активності печінки через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування

Показник, одиниці вимірювання	Часовий проміжок	Перша група (n=52)	Друга група (n=56)	P
<i>АлАТ, Од/л</i>	Вихідні	62,7 (57,4 – 62,9)	64,3 (56,2 – 64,7)	<0,05
	2 тижні	55,8 (55,1 – 57,6)	52,7 (55,4 – 57,9)	<0,05
	1 місяць	55,5 (55,1 – 56,9)	50,2 (52,7 – 54,6)	<0,05
	3 місяці	49,6 (49,3 – 51,4)	47,5 (47,2 – 49,2)	<0,05
	P#	<0,001	<0,001	
<i>АсАТ, Од/л</i>	Вихідні	49,5 (49,1 – 52,4)	53,7 (51,4 – 53,9)	<0,001
	2 тижні	49,1 (48,9 – 52,1)	48,4 (48,1 – 52,6)	<0,001

	1 місяць	48,6 (48,2 – 50,2)	46,2 (45,6 – 49,1)	<0,001
	3 місяці	44,3 (42,1 – 45,2)	42,5 (41,8 – 42,1)	<0,001
	P#	<0,001	<0,001	

Примітка. # Для даних із нормальним та не нормальним розподілом використовували односторонній повторний аналіз ANOVA та тест Фрідмана відповідно.

Проаналізувавши отримані результати дослідження рівня показників функціональної активності печінки у пацієнтів першої та другої групи до лікування та через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування було виявлено статистично значуще зниження АлАТ і АсАТ вже через 2 тижні після лікування комбінованою терапією, що включала метформін, симбіотик та рифаксимін в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР порівняно з пацієнтами із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з відсутністю СНБР, яким призначався додатково до метформіну, симбіотик.

В таблиці 6.2.4. представлена оцінка порівнювальних лікування в досліджуваних груп пацієнтів за динамікою ультрасонографічних параметрів через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяців.

При порівнянні КЗУ між досліджуваними групами в динаміці через 2 тижні, 1 місяць після лікування показники статистично відрізнялися ( $p < 0,05$ ) в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР. В пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю та відсутністю СНБР КЗУ в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування статистично відрізнявся ( $p < 0,05$ ).

Через 2 тижні після лікування комбінованою терапією, яка включає метформін, симбіотик та рифаксимін в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю СНБР було зафіксовано помірний ступінь стеатозу (S2) згідно зниження КЗУ порівняно з вихідним показником. Також було зафіксовано помірний ступінь стеатозу (S2) згідно зниження КЗУ порівняно з вихідним показником у пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу з відсутністю СНБР, яким додатково до метформіну призначали симбіотик.

При порівнянні ЖПП між досліджуваними групами в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування показники статистично не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю або відсутністю СНБР.

**Таблиця 6.2.4.** Оцінка ефективності порівнювальних схем лікування в досліджуваних груп пацієнтів за динамікою ультрасонографічних параметрів через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці

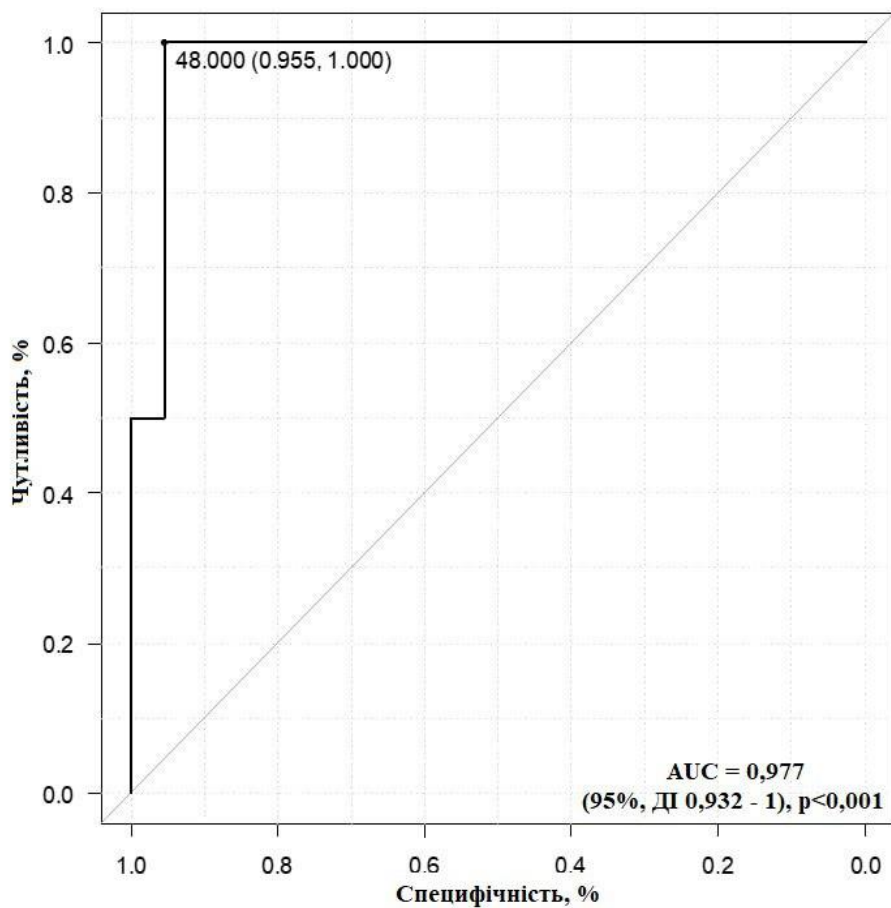
<b>Показник, одиниці вимірювання</b>	<b>Часовий проміжок</b>	<b>Перша група (n=52)</b>	<b>Друга група (n=56)</b>	<b>P</b>
<b>КЗУ, дБ/см</b>	Вихідні	2,93 ± 0,03	2,95 ± 0,06	<0,05
	2 тижні	2,91 ± 0,03	2,85 ± 0,04	<0,05
	1 місяць	2,89 ± 0,02	2,81 ± 0,03	<0,05
	3 місяці	2,77 ± 0,04	2,73 ± 0,01	<0,05
	P#	<0,001	<0,001	
<b>ЖПП, кПа</b>	Вихідні	6,94 ± 0,02	6,94 ± 0,05	>0,05
	2 тижні	6,93 ± 0,02	6,93 ± 0,04	>0,05
	1 місяць	6,93 ± 0,02	6,93 ± 0,04	>0,05
	3 місяці	6,91 ± 0,01	6,91 ± 0,02	>0,05
	P#	>0,05	>0,05	

Примітка. # Для даних із нормальним та не нормальним розподілом використовували односторонній повторний аналіз ANOVA та тест Фрідмана відповідно.

### 6.3. Прогностична роль зонуліну в підборі оптимального лікування в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу

Для визначення граничного значення зонуліну в сироватці крові для оптимального лікування пацієнтів із МАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу і оцінки його прогностичних характеристик було застосовано метод побудови та аналізу кривої операційних характеристик. Аналіз проводився на результатах лікування пацієнтів було розділено на підгрупи: перша підгрупа пацієнтів з успішним лікуванням, друга – з частково успішним або не успішним лікуванням. Проаналізувавши всі факторні ознаки методом покрокового включення/виключення змінних за допомогою інформаційного критерію Акаїке (AIC), який розраховувався за формулою:  $AIC = 2m + N \ln(SSRes/N)$ , де  $m$  – кількість факторних змінних, що включені в модель,  $N$  – об'єм вибірки;  $SSRes$  – сума квадратів залишків було встановлено найбільш значущу факторну ознаку, що впливає на успішне лікування пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу. На визначеній факторній ознаці була побудована логістична модель прогнозування  $AUC=0,977$  (95% ДІ 0,932 – 1),  $p<0,001$ , що є свідченням адекватності побудованої моделі. На *рисунку 6.3.1.* графічно представлено ROC-криву логістичної моделі з визначенням оптимальної границі зонуліну в сироватці крові для успішного лікування пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу.

*Рисунок 6.3.1.* ROC- крива успішності лікування пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу залежно від рівня зонуліну в сироватці крові.



Результати оцінки коефіцієнта моделі представлені в *таблиці 6.3.1.*

**Таблиця 6.3.1.** Коефіцієнт моделі прогнозування успішного лікування пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу

Показник	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm mb$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту від 0, $p$
Const	$7,98 \pm 2.63$	0,002*
Зонулін	$-0,1667 \pm 0,053$	0,002*

Примітка: \* -  $p < 0,05$

Таким чином, було встановлено, що ефективність лікування в пацієнтів із МАЖХП і поєднанні із ЦД 2 типу визначена за допомогою методу побудови адекватної логістичної моделі та аналізу ROC-кривої залежить від концентрації зонуліну в сироватці крові. Граничним значенням зонуліну в сироватці крові для оптимального лікування пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу було виявлено рівень 48,0 нг/мл. Це свідчить про те, що підвищення концентрації зонуліну в сироватці крові  $> 48,0$  нг/мл може спрогнозувати ефективність лікування із чутливістю 95,5% та специфічністю 100 % у пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю СНБР.

При порівнянні ефективності терапевтичних схем лікування підвищеної кишкової проникності в пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу було встановлено, що ризики відсутності ефекту через лікування в групах статистично значуще відрізняються  $p < 0,001$  і призначення комбінованого лікування, що включає метформін, симбіотик і рифаксимін дозволяє знизити ризик не досягнення зниження рівня зонуліну в сироватці крові в порівнянні з призначенням метформіну і симбіотику через 2 тижні після лікування ЗАР=74,5% (95% ВІ 58,5-83,6) та ВР=0,14 (95 % ВІ 0,07-0,27), через 1 міс. після лікування - ЗАР=79,5% (95% ВІ 64,1-87,5) та ВР=0,10 (95%0,04-0,23), через 3 міс. після лікування - статистично значимого зниження ризику не досягнення зниження рівня зонуліну не виявлено,  $p=0,905$ . Аналізуючи отримані результати досліджень до лікування та в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування можна стверджувати про ефективність призначених схем лікування пацієнтам першої та другої групи для зниження рівня зонуліну в сироватці крові.

## РОЗДІЛ 7. Аналіз та узагальнення результатів дослідження

Останніми роками зростає інтерес до «вісі кишківник-печінка», дисфункція якої призводить до дисбіозу кишківника, синдрому надмірного бактеріального росту та підвищення кишкової проникності [1,2].

Результати експериментальних та клінічних досліджень виявили збільшення кількості грамнегативних бактерій типу Bacteroidetes порівняно з кількістю грампозитивних бактерій типу Firmicutes у пацієнтів із МАЖХП та ЦД 2 типу [3]. Порушення кишкового бактеріального гомеостазу та зміни вмісту та розподілу бактерій у кишківнику та їх метаболічних функцій у пацієнтів із МАЖХП та ЦД 2 типу призводять до підвищення проникності кишкового бар'єру, бактеріальної транслокації та ендотоксемії, що є тригером посилення синтезу зонуліну – білка, який є одним із регуляторів кишкової проникності [4].

Модуляція кишкової мікробіоти за допомогою антибіотиків, пробіотиків і пребіотиків є сучасним перспективним терапевтичним напрямком корекції дисбіозу кишківника та порушення проникності кишкового бар'єру [4].

**Мета дослідження** - оптимізація діагностики та лікування хворих із метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення стану кишкової проникності, її впливу на рівень прозапальних цитокінів та ефективності її терапевтичної корекції.

Комісією із питань біотичної експертизи і етики наукових досліджень було схвалено в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця № 150 від 18.10.2021 р. та проводилося на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини №1 з 2020 по 2024 рік і відповідало Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» 1964 р. (перегляд 2008 р.). Пацієнтами була підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Для вирішення мети та завдань дисертаційного дослідження було проведено проспективне інтервенційне рандомізоване дослідження в яке було включено 108 пацієнтів із МАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу, яких було розділено на 2 групи. До першої групи входили 52 пацієнти з відсутністю синдрому надмірного бактеріального



росту в кишечнику (СНБР). До другої групи – 56 пацієнтів з наявністю СНБР. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб. В першій групі співвідношення чоловіків і жінок становить 37 % (19) та 63 % (33), середній вік чоловіків -  $53,42 \pm 1,62$  і жінок -  $57,56 \pm 2,58$ , в другій групі чоловіків 36 % (20), жінок 64 % (36), середній вік чоловіків -  $56,21 \pm 2,13$  і жінок -  $55,54 \pm 3,77$ . Контрольна група чоловіків 50 % (10), жінок 50 % (10), середній вік чоловіків -  $51,91 \pm 3,69$  та жінок -  $52,64 \pm 2,32$ .

Діагноз МАЖХП встановлювали згідно з рекомендаціями Азіатсько – Тихоокеанської асоціації з вивчення печінки 2020 р., практичних рекомендацій Американської асоціації з вивчення захворювань печінки щодо діагностики та лікування НАЖХП 2018 р. (перегляд 2023 р.), клінічних практичних рекомендацій Американської асоціації клінічної ендокринології з діагностики та лікування НАЖХП в закладах первинної медичної допомоги та ендокринології 2022 р. Згідно з рекомендаціями Американської діабетологічної асоціації 2020 р. (перегляд 2023 р.) Діагноз цукрового діабету 2 типу встановлювали. Діагноз СНБР було підтверджено згідно клінічних рекомендацій Американського коледжу гастроентерології 2020 р.

Загальноклінічне дослідження включало збір скарг, анамнезу захворювання і життя, фізикальне обстеження та лабораторні і інструментальні методи дослідження. Антропометричне обстеження включало вимірювання зросту, МТ, ІМТ за формулою Кетле, визначалася ОТ та ОС та співвідношення ОТ/ОС.

До лабораторних досліджень, які виконувалися входили показники функціональних печінкових проб (АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЛФ ГГТ, білірубін фракційно, загальний білок, альбумін), вуглеводного (глюкоза крові натще, інсулін, індекс Нома-ІР, НbA1с, пероральний глюкозо-толерантний тест) та ліпідного (ЗХ, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, не-ЛПВЩ, ЛПВЩ, ІА) обміну, визначалася концентрація лептину, зонуліну та інтерлейкіну 6 і 10 в сироватці крові. Виконувався дихальний водневий тест з лактулозою. Також досліджувався вміст КЛЖК та вміст Bacteroidetes, Firmicutes у калі. До інструментальних досліджень, які виконувалися входило УЗД з стеатометрією та еластографією печінки.

Було проведено комплексне клініко-лабораторне, лікувально-діагностичне дослідження 108 пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу, розділених на 2 групи

з наданням рекомендацій та призначенням терапевтичної корекції стану кишкової проникності в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці:

Група 1 – 52 пацієнти із МАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу з відсутністю СНБР, яким призначався метформін 500 мг 1 таблетка 2 рази на добу та симбіотик 1 капсула 2 рази на добу впродовж 6 місяців.

Група 2 – 56 пацієнтів із МАЖХП та ЦД 2 типу з наявністю СНБР, яким призначалася комбінована терапія – додатково до прийому метформіну та симбіотика призначався рифаксимін 1200 мг/добу тобто в дозі 200 мг 2 таблетки 3 рази на добу 14 днів.

Досліджувані препарати:

1. Метформін 500 мг таблетки пролонгованої дії.
2. Рифаксимін 200 мг таблетки.
3. Кишкотовропний засіб симбіотичної дії - капсули, що містять масляну кислоту 250 мг, фруктоолігосахариди (інулін) 100 мг, та живі ліофілізовані бактерії  $2,7 \times 10^9$  КУО (*Bifidobacterium bifidum* Bb-06 SD6576 18 мг  $1,8 \times 10^9$  КУО та *Bifidobacterium lactis* B1-04 ATCC SD5219 1,8 мг  $0,9 \times 10^9$  КУО).

Контрольна група – 20 практично здорових осіб.

При порівнянні статистичних показників антропометрії пацієнтів із МАЖХП у поєднанні із ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР достовірних відмінностей за показниками маси тіла, ІМТ, ОТ, ОС, СТС виявлено не було ( $p > 0,05$ ) відповідно.

При кількісному дослідженні рівня лептину в сироватці крові було виявлено достовірне його зростання в пацієнтів першої групи -  $27,9 \pm 1,5$  нг/мл, другої групи -  $28,2 \pm 1,3$  нг/мл порівняно з контрольною групою  $4,6 \pm 0,7$  нг/мл ( $p < 0,001$ ) відповідно. В пацієнтів першої та другої групи спостерігалось статистично значуще підвищення лептину порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ) відповідно. Вміст лептину в пацієнтів першої та другої групи достовірно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ) відповідно. Підвищення рівня лептину в пацієнтів першої та другої групи свідчить про гіперлептинемію.

При порівнянні показників вуглеводного обміну було встановлено достовірне підвищення рівня глюкози крові натще та через 2 год. після ПГТТ в 2,5 рази, інсуліну в 2,7 рази, індексу НОМА-IR в 4,7 рази, HbA1c в 1,9 рази та С-пептиду в 3 рази в пацієнтів першої і другої групи порівняно з групою контролю ( $p < 0,001$ ) відповідно. Вміст глюкози плазми венозної крові натще та через 2 год. після ПГТТ, інсуліну, HbA1c та індекс НОМА-IR, С-пептид в пацієнтів першої та другої групи достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ).

При порівнянні показників ліпідного обміну у досліджуваних групах було виявлено достовірне підвищення вмісту ЗХ, ТГ, ХС ЛПДНЩ в 1,5 рази, ХС ЛПНЩ в 1,8 рази, ХС не-ЛПВЩ в 2,6 рази, КА в 1,9 рази та зниження в 1,9 рази ХС ЛПВЩ в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР. порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ). Рівні показників ліпідного обміну в пацієнтів першої та другої групи статистично значущо відрізнялися ( $p < 0,001$ ). При порівнянні показників ліпідного обміну в досліджуваних групах було виявлено достовірне підвищення вмісту ЗХ, ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ, ХС не-ЛПВЩ, КА та зниження ХС ЛПВЩ в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ).

При порівнянні показників функціональної активності печінки було виявлено достовірне підвищення активності АлАТ у сироватці крові в пацієнтів першої групи - 62,7 (57,4 – 62,9) Од/л, другої групи - 64,3 (56,2 – 64,7) Од/л порівняно з контрольною групою - 19,3 (17,1 – 20,6) Од/л ( $p < 0,001$ ) відповідно. Також спостерігалось зростання активності АсАТ в сироватці крові пацієнтів першої групи - 49,5 (49,1 – 52,4) Од/л та другої групи - 53,7 (51,4 – 53,9) Од/л порівняно з контрольною групою - 17,4 (15,3 – 19,7) Од/л ( $p < 0,001$ ) відповідно. Активність досліджуваних амінотрансфераз сироватки крові відрізнялася в пацієнтів першої та другої групи ( $p < 0,05$ ) відповідно. Інші показники функціональної активності печінки (ГГТ, ЛФ, загальний білірубін та фракції, загальний білок та альбумін) в пацієнтів двох груп та контрольної групи були в межах референтних значень. Підвищення рівня печінкових амінотрансфераз в пацієнтів першої і другої груп свідчать про гепатоцелюлярне пошкодження, що є наслідком запальної жирової інфільтрації та фіброзу печінки.

При порівнянні ультрасонографічних параметрів стеатозу та фіброзу печінки було виявлено достовірне підвищення КЗУ та ЖПП в пацієнтів першої групи, що становили  $2,93 \pm 0,03$  дБ/см та  $6,94 \pm 0,02$  кПа, другої групи -  $2,95 \pm 0,06$  дБ/см та  $6,94 \pm 0,05$  кПа порівняно з контрольною групою -  $1,38 \pm 0,02$  дБ/см та  $2,12 \pm 0,03$  кПа ( $p < 0,001$ ) відповідно. Достовірної відмінності між підвищеним КЗУ та ЖПП в пацієнтів першої та другої групи встановлено не було ( $p > 0,05$ ) відповідно.

Результати стеатометрії та еластографії встановили тяжкий ступінь стеатозу (S3) та початковий фіброз (F1) в пацієнтів першої та другої групи.

В пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР спостерігалось достовірне збільшення вмісту Bacteroidetes в 1,5 рази та в 5,1 рази в пацієнтів з СНБР порівняно з пацієнтами контрольної групи ( $p < 0,001$ ). В пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР спостерігалось збільшення вмісту Bacteroidetes у 7,68 разів порівняно з пацієнтами без СНБР ( $p < 0,05$ ). В пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу без СНБР було виявлено підвищений рівень Firmicutes у 1,8 рази та знижений рівень в 5,5 рази в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні ЦД 2 типу з наявністю СНБР порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ). У ході дослідження в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні ЦД 2 типу без СНБР встановлено підвищення вмісту Firmicutes у 10 разів порівняно з пацієнтами із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР ( $p < 0,05$ ).

В пацієнтів із МАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу із відсутністю СНБР збільшилося співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes у 2,7 рази та у 3,9 рази в групі з наявністю СНБР порівняно з групою контролю ( $p < 0,001$ ). Під час дослідження в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні ЦД 2 типу з наявністю СНБР встановлено збільшення співвідношення F/B у 1,4 рази порівняно з пацієнтами з відсутністю СНБР ( $p < 0,05$ ).

При порівняльному аналізі результатів дихального водневого тесту з лактулозою досліджуваних груп пацієнтів було виявлено достовірно підвищений середній рівень виділення водню на початку (0 хв) - ( $25,4 \pm 5,1$ ) ppm, у перші 20 хв. - ( $46,2 \pm 7,6$ ) ppm, потім наступні 40 хв. - ( $58,5 \pm 9,8$ ) ppm, 60 хв. - ( $77,3 \pm 8,9$ ) ppm, 80 хв. - ( $89,7 \pm 8,7$ ) ppm, 100 хв. - ( $100,1 \pm 10,4$ ) ppm, 120 хв. - ( $112,2 \pm 10,1$ ) ppm, 140 хв.

-  $(117,4 \pm 12,7)$  ppm, 160 хв. -  $(121,3 \pm 11,4)$  ppm, 180 хв. -  $(126,6 \pm 13,2)$  ppm, середній -  $(86,1 \pm 10,8)$  ppm у пацієнтів другої групи, що свідчить про наявність СНБР, а саме про збільшення кількості анаеробної мікрофлори в тонкому кишківнику.

В пацієнтів із МАЖХП у поєднанні ЦД 2 типу з відсутністю СНБР та контрольної групи середній рівень виділення водню на початку (0 хв.), наступні 180 хвилин та середній не перевищував референтні показники.

При дослідженні концентрації зонуліну в сироватці крові було виявлено достовірне його підвищення у пацієнтів із МАЖХП та ЦД 2 типу без СНБР -  $77,8 \pm 3,4$  нг/мл та із наявністю СНБР -  $91,2 \pm 3,6$  нг/мл у порівнянні з контрольною групою  $12,6 \pm 2,5$  нг/мл ( $p < 0,001$ ).

При порівнянні рівня зонуліну в сироватці крові було виявлено статистично значуще його підвищення в 6,2 рази в пацієнтів з МАЖХП та ЦД 2 типу із відсутністю СНБР та в 7,2 рази з наявністю СНБР порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ) відповідно. При порівнянні рівня зонуліну в сироватці крові було встановлено достовірне його підвищення в 1,2 рази в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні ЦД 2 типу з наявністю СНБР порівняно з пацієнтами з відсутністю СНБР ( $p < 0,001$ ) відповідно. Зростання рівня зонуліну у сироватці крові у пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу із наявністю та відсутністю СНБР свідчить про підвищення кишкової проникності в цих пацієнтів.

При дослідженні вмісту ІЛ-6 в сироватці крові було виявлено достовірне його підвищення у пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу з відсутністю СНБР –  $8,5 \pm 2,3$  нг/мл та з наявністю СНБР –  $9,8 \pm 2,4$  нг/мл у порівнянні з контрольною групою  $3,7 \pm 1,1$  нг/мл ( $p < 0,001$ ) відповідно. Рівень ІЛ-6 в сироватці крові був статистично значуще підвищений в 1,2 рази у пацієнтів із МАЖХП у поєднанні ЦД 2 типу з наявністю СНБР порівняно з відсутністю СНБР ( $p < 0,001$ ) відповідно. Зростання ІЛ-6 в сироватці крові свідчить про запальний процес.

Вміст ІЛ-10 в сироватці крові був виявлений у межах референтних значень та становив у пацієнтів першої групи -  $3,8 \pm 1,5$  нг/мл, в пацієнтів другої групи –  $2,6 \pm 1,9$  нг/мл ( $p < 0,001$ ) відповідно.

При аналізі коефіцієнтів кореляції в пацієнтів з МАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу з відсутністю та наявністю СНБР виявлено прямо пропорційний сильний кореляційний зв'язок між рівнем зонуліну та ІЛ-6, ІЛ-10 в сироватці крові.

Отримані результати кореляційного аналізу дають підстави стверджувати, що підвищення концентрації зонуліну в сироватці крові взаємопов'язано з прозапальними та протизапальними процесами в слизовій оболонці кишківнику та порушенням проникності кишкового бар'єру.

При проведенні кореляційного аналізу між концентрацією зонуліну у сироватці крові і показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з МАЖХП у поєднанні із ЦД 2 типу з відсутністю та наявністю СНБР було встановлено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнями зонуліну та глюкози, інсуліну та індексом НОМА-ІR та слабкої сили зв'язок - із НbA1c і С-пептидом.

Результати кореляційного аналізу вказують на те, що підвищення кишкової проникності асоціюється з гіперглікемією відповідно з тенденцією до підвищення НbA1c та гіперінсулінемією за даними інсуліну та С-пептиду. Таким чином, порушення проникності кишкового бар'єру патогенетично пов'язано з розвитком інсулінорезистентності.

За результатами кореляційного аналізу між концентрацією зонуліну в сироватці крові та показниками ліпідного обміну у пацієнтів з МАЖХП у поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю та наявністю СНБР було зафіксовано прямо пропорційний зв'язок середньої сили між вмістом зонуліну і ТГ, слабкої сили – з концентрацією ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС не-ЛПВЩ, КА та обернено пропорційний зв'язок середньої сили - із ХС ЛПВЩ.

Згідно з отриманими результатами у пацієнтів з МАЖХП та ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР підвищення рівня зонуліну в сироватці крові корелювало з показниками ліпідного обміну, що свідчить про те, що підвищення кишкової проникності патогенетично пов'язано з порушенням ліпогенного метаболізму в печінці.

При проведенні кореляційного аналізу між концентрацією зонуліну, лептину та антропометричними показниками у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу,

залежно від наявності СНБР. було встановлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між рівнем зонуліну і МТ, ІМТ, слабкої сили - із ОТ, ОС, СТС та прямо пропорційний зв'язок середньої сили – із концентрацією лептину ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Отримані результати кореляційного аналізу дають підстави стверджувати, що підвищення концентрації зонуліну в сироватці крові корелювало з рівнем лептину, антропометричними показниками, що свідчить про взаємозв'язок підвищеної кишкової проникності з адипоінсулярною віссю.

При аналізі коефіцієнтів кореляції у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу з наявністю або відсутністю СНБР було виявлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між концентрацією зонуліну в сироватці крові та показниками функціональних печінкових проб (АлАТ, АсАТ), КЗУ і ЖПП.

За результатами дослідження встановили, що у пацієнтів з МАЖХП та ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР зростання концентрації зонуліну в сироватці крові корелювало з гепатоцелюлярним пошкодженням (запаленням та некрозом печінки), тяжкістю стеатозу та фіброзу печінки.

В пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР було виявлено підвищений рівень КЛЖК - 175,8 (173,2-179,8)  $\mu\text{моль/г}$  порівняно з групою з відсутністю СНБР, в якій було встановлено зменшення рівня КЛЖК у калі 113,5 (110,8–115,3)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ) відповідно.

При кількісному дослідженні концентрації масляної кислоти в калі було виявлено достовірне її зниження у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу з наявністю СНБР – 48,9 (47,2 – 50,2)  $\mu\text{моль/г}$  та підвищення - 48,9 (47,2 – 50,2)  $\mu\text{моль/г}$  в групі без СНБР порівняно з контрольною групою - 28,4 (27,2 – 29,8)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ).

В пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР було зафіксовано зменшення рівня масляної кислоти 8,2 (8,1 – 11,4)  $\mu\text{моль/г}$  порівняно з групою з відсутністю СНБР, в якій було встановлено підвищення рівня масляної кислоти 48,9 (47,2 – 50,2)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ).

При дослідженні вмісту оцтової кислоти в калі було виявлено достовірне його підвищення в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу з наявністю СНБР - 116,4 (114,1–122,9)  $\mu\text{моль/г}$  та його зменшення в групі без СНБР – 49,7 (48,5–52,6)  $\mu\text{моль/г}$  порівняно з контрольною групою - 86,3 (85,4 – 87,6)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ) відповідно.

В пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР було зафіксовано зменшення рівня оцтової кислоти 49,7 (48,5–52,6)  $\mu\text{моль/г}$  порівняно з групою з наявністю СНБР, в якій було встановлено підвищення рівня оцтової кислоти 116,4 (114,1–122,9)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ).

При дослідженні вмісту пропіонової кислоти в калі було виявлено достовірне її зменшення в пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю СНБР- 14,9 (11,6 – 15,8)  $\mu\text{моль/г}$  та його підвищення в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу із наявністю СНБР – 51,2 (40,7 – 52,3)  $\mu\text{моль/г}$  порівняно з контрольною групою - 31,7 (30,4 -33,5)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ) відповідно.

В пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР було зафіксовано підвищення рівня пропіонової кислоти 51,2 (40,7 – 52,3)  $\mu\text{моль/г}$  порівняно з групою з відсутністю СНБР, в якій було встановлено зменшення рівня пропіонової кислоти 14,9 (11,6 – 15,8)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ).

При аналізі коефіцієнтів кореляції у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР було виявлено прямо пропорційний сильний кореляційний зв'язок між концентрацією масляної, оцтової та пропіонової кислоти в калі та зонуліну, ІІ-6 та ІІ-10 в сироватці крові.

Отримані результати кореляційного аналізу дають підстави стверджувати, що підвищення концентрації пропіонової кислоти, оцтової кислоти та зниження масляної кислоти пов'язане з прозапальними та протизапальними процесами в слизовій оболонці кишківнику та порушенням проникності кишкового бар'єру.

За результатами кореляційного аналізу в пацієнтів з МАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР та відсутністю СНБР було виявлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між концентрацією масляної кислоти і ЗХС, слабкої сили – із ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС не-ЛПВЩ та КА та обернено пропорційний зв'язок слабкої сили – із ХС ЛПВЩ.



При аналізі коефіцієнтів кореляції у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР. було встановлено прямо пропорційний сильний кореляційний зв'язок між концентрацією оцтової кислоти в калі і ЗХС, слабкої сили - із ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС не-ЛПВЩ, КА та обернено пропорційний зв'язок слабкої сили – із ХС ЛПВЩ.

При дослідженні кореляційних зв'язків у пацієнтів з МАЖХП та ЦД 2 типу з наявністю та відсутністю СНБР було встановлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між вмістом пропіонової кислоти і ЗХС, слабкої сили - із ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС не-ЛПВЩ, КА та обернено пропорційний зв'язок слабкої сили – із ХС ЛПВЩ.

Отримані результати кореляційного аналізу дають підстави стверджувати, що підвищення концентрації пропіонової кислоти, оцтової кислоти та зниження масляної кислоти корелюють з показниками ліпідного обміну, що свідчить про участь коротколанцюгових жирних кислот у ліпогенезі в печінці.

За результатами кореляційного аналізу у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР було виявлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між концентрацією масляної, оцтової та пропіонової кислоти було виявлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили з глюкозою, інсуліном та індексом НОМА-IR, HbA1c і C-пептидом.

Отримані результати кореляційного аналізу дають підстави стверджувати, що підвищення концентрації пропіонової кислоти, оцтової кислоти та зниження масляної кислоти корелюють з показниками вуглеводного обміну, що свідчить про участь КЛЖК у порушенні вуглеводного гомеостазу.

При аналізі коефіцієнтів кореляції в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР. було встановлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між концентрацією масляної, оцтової та пропіонової кислоти і АлАТ, АсАТ та КЗУ та обернено пропорційний зв'язок слабкої сили – із ЖПП.

Згідно результатів кореляційного аналізу було встановлено, що концентрація масляної, оцтової та пропіонової кислоти корелює з показниками функціональної активності печінки (АлАТ, АсАТ), ступенем стеатозу та фіброзу печінки.

Первинними кінцевими точками були зміни концентрації ІЛ-6, ІЛ-10, зонуліну в сироватці крові та вмісту Bacteroidetes і Firmicutes та КЛЖК у калі після надання рекомендацій та призначення пацієнтам досліджуваних груп терапевтичної корекції стану кишкової проникності в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування. Вторинними кінцевими точками була оцінка показників функціональної активності печінки, вуглеводного і ліпідного обміну та ультрасонографічних параметрів стеатозу та фіброзу печінки (КЗУ і ЖПП) в динаміці лікування.

Аналіз динаміки клінічних проявів у пацієнтів першої та другої груп до лікування та через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування дає підстави стверджувати про високу ефективність комбінованої терапії, що включає метформін, симбіотик та рифаксимін призначеної пацієнтам з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу з наявністю СНБР і має більш виражений позитивний клінічний ефект порівняно з комбінацією метформіну та симбіотику призначеного пацієнтам з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю СНБР, що теж продемонструвала динаміку впливу на клінічні прояви.

При порівнянні концентрації ІЛ-6 та ІЛ-10 в досліджуваними групами до лікування та в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування показники статистично відрізнялися ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні ефективності порівнювальних схем лікування на динаміку концентрації ІЛ-6 через 2 тижні порівняно з вихідними показниками до лікування в досліджуваних груп пацієнтів було виявлено статистично значуще його зниження в у пацієнтів першої групи з відсотком зменшення його рівня після проведеного лікування на  $3,5 \pm 1,1$ , у пацієнтів другої групи - з відсотком зменшення рівня на  $46,9 \pm 7,4$ . Через 1 міс. лікування порівняно з показниками ІЛ-6 до лікування в досліджуваних групах було виявлено достовірне зниження в пацієнтів першої групи з відсотковим зменшенням його рівня на  $11,8 \pm 2,6$ , у пацієнтів другої групи - з відсотковим зменшенням на  $52,1 \pm 8,2$ . Через 3 міс. лікування порівняно з вихідними показниками ІЛ-6 до лікування в досліджуваних груп пацієнтів спостерігалось достовірне зниження його рівня в пацієнтів першої групи з відсотковим зменшенням на  $25,9 \pm 6,3$ , у пацієнтів другої групи - з відсотковим зменшенням на  $64,3 \pm 23,2$ .

При порівнянні ефективності порівнювальних схем лікування на динаміку концентрації ІЛ-10 через 2 тижні порівняно з вихідними показниками до лікування в досліджуваних груп пацієнтів було виявлено статистично значуще його підвищення в пацієнтів першої групи з відсотком збільшення його рівня після проведеного лікування на  $2,6 \pm 1,5$ , у пацієнтів другої групи - з відсотком збільшення рівня на  $44,7 \pm 12,2$ . Через 1 міс. лікування порівняно з показниками ІЛ-10 до лікування в досліджуваних груп пацієнтів було виявлено достовірне підвищення у пацієнтів першої групи з відсотковим збільшенням його рівня на  $10,5 \pm 3,1$ , у пацієнтів другої групи - з відсотковим збільшенням його рівня на  $49,1 \pm 13,5$ . Через 3 міс. лікування порівняно з вихідними показниками ІЛ-10 в досліджуваних груп пацієнтів спостерігалось достовірне підвищення його рівня у пацієнтів першої групи з відсотковим збільшенням його рівня на  $26,8 \pm 8,4$ , у пацієнтів другої групи - з відсотковим збільшенням його рівня на  $64,4 \pm 21,6$ .

Проведений аналіз отриманих результатів дослідження рівнів ІЛ-6 та ІЛ-10 в сироватці крові до лікування та через 2 тижні після лікування вказує на швидке зниження концентрації ІЛ-6 до референтних значень та підвищення концентрації ІЛ-10 в пацієнтів з МАЖХП та ЦД 2 типу із наявністю СНБР, яким призначалася комбінована терапія, яка включала метформін, симбіотик та рифаксимін порівняно із пацієнтами з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу без СНБР, в яких було встановлено підвищення концентрації ІЛ-10 вже через 2 тижні після лікування та зниження рівня ІЛ-6 до нормативних значень через 3 місяці лікування метформіном і симбіотиком. Згідно порівняння схем лікування за динамікою зниження рівня ІЛ-6 та підвищення ІЛ-10 в сироватці крові в пацієнтів досліджуваних груп надані результати свідчать, що найбільш ефективною підбраною схемою лікування, яка показала виражений позитивний ефект через 2 тижні лікування є комбінована терапія, що включала метформін, симбіотик та рифаксимін.

Дослідивши динаміку концентрації зонуліну в сироватці крові через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування було оцінено ефективність порівнювальних схем лікування в досліджуваних груп пацієнтів.

При порівнянні концентрації зонуліну в сироватці крові між досліджуваними групами до лікування і в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування показники статистично відрізнялися ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні отриманих результатів дослідження концентрації зонуліну в сироватці крові до лікування та через 2 тижні після лікування було встановлено швидке зниження концентрації зонуліну до референтних значень в пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю СНБР, яким призначалася комбінована терапія, яка включала метформін, симбіотик та рифаксимін порівняно із пацієнтами з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу без СНБР, яким було призначено лікування метформіном і симбіотиком і в яких не було досягнуто зниження концентрації зонуліну до нормативних значень, але спостерігалось динамічне покращення через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяців після лікування.

При порівнянні концентрації масляної кислоти в досліджуваних групах пацієнтів на фоні проведеного лікування з визначенням ефективності порівняльних терапевтичних схем відмічалось поступове досить виражене підвищення масляної кислоти через 2 тижні, 1 міс. та 3 міс в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу з СНБР. Зниження масляної кислоти спостерігалось через 2 тижні і в наступних часових проміжках дослідження в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу без СНБР.

При порівнянні концентрації оцтової та пропіонової кислот в досліджуваних групах пацієнтів на фоні проведеного лікування відмічалось поступове їх підвищення через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці в пацієнтів із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю СНБР порівняно з пацієнтами із МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю СНБР в яких рівень оцтової та пропіонової кислот знижувався.

При порівнянні ефективності порівнювальних схем лікування на динаміку вмісту Firmicutes та Bacteroidetes в калі впродовж 3 місяців порівняно з вихідними показниками до лікування в досліджуваних груп пацієнтів було виявлено статистично значуще зниження вмісту Firmicutes в пацієнтів першої групи та підвищення вмісту Firmicutes в пацієнтів другої групи ( $p < 0,05$ ).

В пацієнтів першої групи було виявлено підвищення вмісту *Bacteroidetes* порівняно зі зниженням рівня *Bacteroidetes* у пацієнтів другої групи ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні співвідношення F/V у калі між досліджуваними групами до лікування та в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування показники статистично відрізнялися ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні ефективності порівнювальних схем лікування на динаміку вмісту *Firmicutes* та *Bacteroidetes* в калі впродовж 3 місяців порівняно з вихідними показниками до лікування в досліджуваних груп пацієнтів було виявлено статистично значуще зниження вмісту *Firmicutes* та підвищення рівня *Bacteroidetes* в пацієнтів першої групи та підвищення вмісту *Firmicutes* і зниження рівня *Bacteroidetes* в пацієнтів другої групи ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні ефективності порівнювальних схем лікування на динаміку співвідношення F/V в калі впродовж 3 місяців порівняно з вихідними показниками до лікування в досліджуваних груп пацієнтів було виявлено статистично значуще зменшення співвідношення F/V в пацієнтів першої групи та підвищення співвідношення F/V в пацієнтів другої групи ( $p < 0,05$ ).

Проаналізувавши отримані результати дослідження рівнів показників вуглеводного обміну в пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю СНБР та відсутністю СНБР до лікування та через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування було зафіксовано статистично значущі зниження глюкози крові, індексу НОМА та HbA1c окремо в пацієнтів першої та другої групи ( $p < 0,05$ ). При порівнянні рівня глюкози плазми венозної крові, HbA1c та індекс НОМА-IR, С-пептид в пацієнтів першої та другої групи достовірно не відрізнялися в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці ( $p > 0,05$ ) відповідно.

При порівнянні показників ліпідного обміну між досліджуваними групами в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування показники статистично відрізнялися ( $p < 0,05$ ).

Проаналізувавши отримані результати дослідження рівня ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ та КА у пацієнтів першої та другої групи до лікування та через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування було виявлено статистично значуще зниження ЗХС, ТГ, КА та

підвищення ХС ЛПВЩ. У пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю СНБР спостерігалось виражене зниження ЗХС і ТГ та підвищення ХС ЛПВЩ вже через 2 тижні після лікування комбінованою терапією, що включала метформін, симбіотик та рифаксимін порівняно з пацієнтами із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР, яким призначався додатково до метформіну, симбіотик та підвищення ХС ЛПВЩ зафіксовані в пацієнтів МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР через 3 місяці після лікування метформіном та симбіотиків.

При порівнянні показників функціональної активності печінки між досліджуваними групами в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування показники статистично відрізнялися ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю та відсутністю СНБР. У пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю та відсутністю СНБР рівні АЛАТ і АсАТ в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування статистично відрізнялися ( $p < 0,05$ ).

Проаналізувавши отримані результати дослідження рівня показників функціональної активності печінки у пацієнтів першої і другої групи до лікування та через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування було виявлено статистично значуще зниження АЛАТ і АсАТ вже через 2 тижні після лікування комбінованою терапією, що включала метформін, симбіотик та рифаксимін у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю СНБР порівняно із пацієнтами з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю СНБР, яким призначався додатково до метформіну, симбіотик.

При порівнянні КЗУ між досліджуваними групами в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування показники статистично відрізнялися ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР. У пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю та відсутністю СНБР КЗУ в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування статистично відрізнявся ( $p < 0,05$ ).

Через 2 тижні після лікування комбінованою терапією, яка включає метформін, симбіотик та рифаксимін у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю

СНБР було зафіксовано помірний ступінь стеатозу (S2) згідно зниження КЗУ порівняно з вихідним показником. Також було зафіксовано помірний ступінь стеатозу (S2) згідно зниження КЗУ порівняно з вихідним показником в пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю СНБР, яким додатково до метформіну призначали симбіотик. При порівнянні ЖПП між досліджуваними групами в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування показники статистично не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю та відсутністю СНБР.

Ефективність лікування у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю СНБР визначена за допомогою методу побудови адекватної логістичної моделі та аналізу ROC-кривої залежить від концентрації зонуліну в сироватці крові. Граничним значенням зонуліну в сироватці крові для оптимального лікування пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу було виявлено рівень 48,0 нг/мл. Це свідчить про те, що підвищення концентрації зонуліну в сироватці крові  $> 48,0$  нг/мл прогнозує ефективність лікування із чутливістю 95,5% та специфічністю 100 % в пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу.

Аналізуючи отримані результати досліджень до лікування та в динаміці через 2 тижні, 1 місяць та 3 місяці після лікування можна стверджувати про ефективність призначених схем лікування пацієнтам першої та другої групи для зниження рівня зонуліну в сироватці крові.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено актуальне науково-практичного завдання щодо оптимізації діагностики та лікування хворих із метаболічно-асоційованою жирною хворобою печінки в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення стану кишкової проникності та розробки методів її терапевтичної корекції.

1) У пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу було виявлено підвищений рівень ІЛ-6, лептину, глюкози плазми венозної крові натще та через 2 год. після ПГТТ, інсуліну, HbA1c та індекс НОМА-IR, С-пептиду та збільшення ультрасонографічних параметрів стеатозу та фіброзу печінки (КЗУ та ЖПП), які достовірно не відрізнялися в групах, залежно від наявності СНБР ( $p > 0,05$  та  $p < 0,001$  відповідно).

У пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу було встановлено достовірне підвищення вмісту ЗХ, ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ, ХС не-ЛПВЩ, КА та зниження ХС ЛПВЩ та печінкових амінотрансфераз (АлАТ і АсАТ), які статистично значущо переважали в групі з СНБР ( $p < 0,001$ ).

2) В пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР спостерігалось збільшення вмісту Bacteroidetes у 7,68 разів порівняно з пацієнтами без СНБР ( $p < 0,05$ ). У ході дослідження в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні ЦД 2 типу без СНБР встановлено підвищення вмісту Firmicutes у 10 разів порівняно з пацієнтами із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР ( $p < 0,05$ ).

3) У пацієнтів із МАЖХП у поєднанні ЦД 2 типу з наявністю СНБР було встановлено достовірне підвищення рівня зонуліну в сироватці крові порівняно з пацієнтами з відсутністю СНБР ( $p < 0,001$ ). В обох групах було виявлено прямо пропорційний сильний кореляційний зв'язок між рівнем зонуліну та ІЛ-6, ІЛ-10 в сироватці крові ( $p < 0,05$ ) та було виявлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між концентрацією зонуліну у сироватці крові та показниками функціональних печінкових проб (АлАТ, АсАТ), КЗУ і ЖПП ( $p < 0,05$ ).

4) В пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю та наявністю СНБР було виявлено позитивний лінійний кореляційний зв'язок середньої сили між концентраціями зонуліну і глюкози, інсуліну та індексом НОМА-IR та слабкої сили зв'язок - із HbA1c і С-пептидом ( $p < 0,05$ ) та було встановлено прямо пропорційний



зв'язок середньої сили між концентрацією зонуліну та ТГ, слабкої сили – з концентрацією ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС не-ЛПВЩ, КА та обернено пропорційний зв'язок середньої сили - із ХС ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ). Також було встановлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між рівнем зонуліну і МТ, ІМТ, слабкої сили - із ОТ, ОС, СТС та прямо пропорційний зв'язок середньої сили – із концентрацією лептину ( $p < 0,05$ ).

5) В пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР було виявлено підвищений рівень КЛЖК - 175,8 (173,2-179,8)  $\mu\text{моль/г}$  порівняно з групою з відсутністю СНБР, в якій було встановлено зменшення рівня КЛЖК у калі 113,5 (110,8–115,3)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ) відповідно.

В пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР було зафіксовано зменшення рівня масляної кислоти 8,2 (8,1 – 11,4)  $\mu\text{моль/г}$  порівняно з групою з відсутністю СНБР, в якій було встановлено підвищення рівня масляної кислоти 48,9 (47,2 – 50,2)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ).

В пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР було зафіксовано зменшення рівня оцтової кислоти 49,7 (48,5–52,6)  $\mu\text{моль/г}$  порівняно з групою з наявністю СНБР, в якій було встановлено підвищення рівня оцтової кислоти 116,4 (114,1–122,9)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ).

В пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з наявністю СНБР було зафіксовано підвищення рівня пропіонової кислоти 51,2 (40,7 – 52,3)  $\mu\text{моль/г}$  порівняно з групою з відсутністю СНБР, в якій було встановлено зменшення рівня пропіонової кислоти 14,9 (11,6 – 15,8)  $\mu\text{моль/г}$  ( $p < 0,001$ ).

В групі з наявністю та відсутністю СНБР було зафіксовано прямо пропорційний сильний кореляційний зв'язок між концентрацією масляної, оцтової та пропіонової кислоти в калі та зонуліну, ІЛ-6, ІЛ-10 в сироватці крові ( $p < 0,05$ ) та виявлено прямо пропорційний зв'язок середньої сили між концентрацією масляної, оцтової та пропіонової кислоти і ЗХС, слабкої сили – із ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС не-ЛПВЩ та КА та обернено пропорційний зв'язок слабкої сили – із ХС ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ).

В пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю та відсутністю СНБР між концентрацією масляної, оцтової та пропіонової кислоти було виявлено позитивний лінійний середнього ступеня зв'язок з глюкозою, інсуліном та індексом НОМА-IR, HbA1c і С-пептидом ( $p < 0,05$ ) відповідно.

б) Пацієнтам з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу, залежно від наявності СНБР було встановлено граничне значення 48,0 нг/мл зонуліну в сироватці крові при перевищенні якого слід додатково призначати рифаксимін та симбіотик з наявністю СНБР та достатньо тільки кишковотропного засобу симбіотичної дії пацієнтам без СНБР. Було встановлено, що ризики відсутності ефекту через лікування в групах статистично значуще відрізняються  $p < 0,001$  і призначення комбінованого лікування, що включає метформін, симбіотик і рифаксимін дозволяє знизити ризик не досягнення зниження рівня зонуліну в сироватці крові в порівнянні з призначенням метформіну і симбіотику через 2 тижні після лікування -  $BP=0,14$  (95 %  $BI$  0,07-0,27), через 1 міс. після лікування -  $BP=0,10$  (95%0,04-0,23), через 3 міс. після лікування - статистично значимого зниження ризику не досягнення зниження рівня зонуліну не виявлено,  $p=0,905$ .

## **Практичне значення дисертаційної роботи**

Рекомендувати визначення концентрації зонуліну в сироватці крові для дослідження стану кишкової проникності, який продемонстрував важливе діагностичне значення як біомаркера кишкової проникності у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу.

Пацієнтам з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із наявністю синдрому надмірного бактеріального росту при перевищенні граничного рівня зонуліну в сироватці крові > 48 нг/мл слід призначати рифаксимін та кишковотропний засіб симбіотичної дії протягом 2 тижнів лікування.

Пацієнтам з МАЖХП в поєднанні із ЦД 2 типу із відсутністю СНБР додатково слід призначати тільки кишковотропний засіб симбіотичної дії протягом 3 місяців лікування.

Визначення рівня зонуліну в сироватці крові прогнозує ефективність лікування із чутливістю 95,5% та специфічністю 100 % у пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу.

Рекомендувати досліджувати коротколанцюгові жирні кислоти в калі для дослідження функціонального стану мікробіоти кишківника в пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу, залежно від СНБР.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Eslam, M., Sanyal, A. J., George, J., & International Consensus Panel (2020). MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 158(7), 1999–2014. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
2. Kobayashi, T., Iwaki, M., Nakajima, A., Nogami, A., & Yoneda, M. (2022). Current Research on the Pathogenesis of NAFLD/NASH and the Gut-Liver Axis: Gut Microbiota, Dysbiosis, and Leaky-Gut Syndrome. *International journal of molecular sciences*, 23(19), 11689. <https://doi.org/10.3390/ijms231911689>
3. Shen, F., Zheng, R. D., Sun, X. Q., Ding, W. J., Wang, X. Y., & Fan, J. G. (2017). Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*, 16(4), 375–381. [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(17\)60019-5](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(17)60019-5)
4. Cui Y, Wang Q, Chang R et al. Intestinal Barrier Function-Non-alcoholic Fatty Liver Disease Interactions and Possible Role of Gut Microbiota. *J Agric Food Chem*. 2019 Mar. 13;67(10):2754-2762. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b00080>
5. Younossi, Z. M., Rinella, M. E., Sanyal, A. J., Harrison, S. A., Brunt, E. M., Goodman, Z., Cohen, D. E., & Loomba, R. (2021). From NAFLD to MAFLD: Implications of a Premature Change in Terminology. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 73(3), 1194–1198. <https://doi.org/10.1002/hep.31420>
6. Mendez-Sanchez, N., Arrese, M., Gadano, A., Oliveira, C. P., Fassio, E., Arab, J. P., Chávez-Tapia, N. C., Dirchwolf, M., Torre, A., Ridruejo, E., Pinchemel-Cotrim, H., Castellanos Fernández, M. I., Uribe, M., Giralá, M., Diaz-Ferrer, J., Restrepo, J. C., Padilla-Machaca, M., Dagher, L., Gatica, M., Olaechea, B., ... Silva, M. (2021). The Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH) position statement on the redefinition of fatty liver disease. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 6(1), 65–72. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30340-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30340-X)
7. Shiha, G., Alswat, K., Al Khatry, M., Sharara, A. I., Örmeci, N., Waked, I., Benazzouz, M., Al-Ali, F., Hamed, A. E., Hamoudi, W., Attia, D., Derbala, M., Sharaf-Eldin, M., Al-

- Busafi, S. A., Zaky, S., Bamakhrama, K., Ibrahim, N., Ajlouni, Y., Sabbah, M., Salama, M., ... Soliman, R. (2021). Nomenclature and definition of metabolic-associated fatty liver disease: a consensus from the Middle East and north Africa. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 6(1),57–64.[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30213-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30213-2)
8. Bambha, K., Belt, P., Abraham, M., Wilson, L. A., Pabst, M., Ferrell, L., Unalp-Arida, A., Bass, N., & Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Research Group (2012). Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 55(3), 769–780.<https://doi.org/10.1002/hep.24726>
9. Browning, J. D., Szczepaniak, L. S., Dobbins, R., Nuremberg, P., Horton, J. D., Cohen, J. C., Grundy, S. M., & Hobbs, H. H. (2004). Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 40(6), 1387–1395.<https://doi.org/10.1002/hep.20466>
10. Bedogni, G., Miglioli, L., Masutti, F., Castiglione, A., Crocè, L. S., Tiribelli, C., & Bellentani, S. (2007). Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 46(5), 1387–1391. <https://doi.org/10.1002/hep.21827>
11. Vernon, G., Baranova, A., & Younossi, Z. M. (2011). Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 34(3), 274–285. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>
12. Ong, J. P., & Younossi, Z. M. (2007). Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clinics in liver disease*, 11(1), 1–vii. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2007.02.009>
13. Leite, N. C., Salles, G. F., Araujo, A. L., Villela-Nogueira, C. A., & Cardoso, C. R. (2009). Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 29(1), 113–119. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01718.x>
14. Barbara G, Barbaro MR, Fuschi D et al. Inflammatory and Microbiota-Related Regulation of the Intestinal Epithelial Barrier. *Front Nutr*. 2021 Sep 13;8:718356. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.718356>

15. Di Tommaso N, Gasbarrini A, Ponziani FR. Intestinal Barrier in Human Health and Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23):12836. Published 2021 Dec 6. <https://doi.org/10.3390/ijerph182312836>
16. Bjarnason, I., MacPherson, A., & Hollander, D. (1995). Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology*, 108(5), 1566–1581. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90708-4](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90708-4)
17. Baumgart, D. C., & Dignass, A. U. (2002). Intestinal barrier function. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 5(6), 685–694. <https://doi.org/10.1097/00075197-200211000-00012>
18. Groschwitz, K. R., & Hogan, S. P. (2009). Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 124(1), 3–22. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.038>
19. Paradis, T., Bègue, H., Basmaciyan, L., Dalle, F., & Bon, F. (2021). Tight Junctions as a Key for Pathogens Invasion in Intestinal Epithelial Cells. *International journal of molecular sciences*, 22(5), 2506. <https://doi.org/10.3390/ijms22052506>
20. Gasbarrini, G., & Montalto, M. (1999). Structure and function of tight junctions. Role in intestinal barrier. *Italian journal of gastroenterology and hepatology*, 31(6), 481–488.
21. Miura, K., & Ohnishi, H. (2014). Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology*, 20(23), 7381–7391. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7381>
22. Leung, C., Rivera, L., Furness, J. B., & Angus, P. W. (2016). The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 13(7), 412–425. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.85>
23. Gkolfakis, P., Dimitriadis, G., & Triantafyllou, K. (2015). Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*, 14(6), 572–581. [https://doi.org/10.1016/s1499-3872\(15\)60026-1](https://doi.org/10.1016/s1499-3872(15)60026-1)
24. Brenner, D. A., Paik, Y. H., & Schnabl, B. (2015). Role of Gut Microbiota in Liver Disease. *Journal of clinical gastroenterology*, 49 Suppl 1 (0 1), S25–S27. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000391>

25. Vanni, E., & Bugianesi, E. (2009). The gut-liver axis in nonalcoholic fatty liver disease: Another pathway to insulin resistance?. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 49(6), 1790–1792. <https://doi.org/10.1002/hep.23036>
26. Moore, M. P., Cunningham, R. P., Dashek, R. J., Mucinski, J. M., & Rector, R. S. (2020). A Fad too Far? Dietary Strategies for the Prevention and Treatment of NAFLD. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 28(10), 1843–1852. <https://doi.org/10.1002/oby.22964>
27. Augustyn, M., Grys, I., & Kukla, M. (2019). Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical and experimental hepatology*, 5(1), 1–10. <https://doi.org/10.5114/ceh.2019.83151>
28. Kessoku, T., Kobayashi, T., Imajo, K., Tanaka, K., Yamamoto, A., Takahashi, K., Kasai, Y., Ozaki, A., Iwaki, M., Nogami, A., Honda, Y., Ogawa, Y., Kato, S., Higurashi, T., Hosono, K., Yoneda, M., Okamoto, T., Usuda, H., Wada, K., Kobayashi, N., ... Nakajima, A. (2021). Endotoxins and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Frontiers in endocrinology*, 12, 770986. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.770986>
29. Ferolla, S. M., Armiliato, G. N., Couto, C. A., & Ferrari, T. C. (2014). The role of intestinal bacteria overgrowth in obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients*, 6(12), 5583–5599. <https://doi.org/10.3390/nu6125583>
30. Minokoshi, Y., Kim, Y. B., Peroni, O. D., Fryer, L. G., Müller, C., Carling, D., & Kahn, B. B. (2002). Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*, 415(6869), 339–343. <https://doi.org/10.1038/415339a>
31. Kirpich, I. A., Marsano, L. S., & McClain, C. J. (2015). Gut-liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical biochemistry*, 48(13-14), 923–930. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.06.023>
32. Jayakumar, S., & Loomba, R. (2019). Review article: emerging role of the gut microbiome in the progression of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 50(2), 144–158. <https://doi.org/10.1111/apt.15314>
33. Ma, J., Zhou, Q., & Li, H. (2017). Gut Microbiota and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Insights on Mechanisms and Therapy. *Nutrients*, 9(10), 1124. <https://doi.org/10.3390/nu9101124>

34. Quigley, E. M., & Monsour, H. P. (2015). The Gut Microbiota and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Seminars in liver disease*, 35(3), 262–269. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562946>
35. Wang, L., & Wan, Y. Y. (2019). The role of gut microbiota in liver disease development and treatment. *Liver research*, 3(1), 3–18. <https://doi.org/10.1016/j.livres.2019.02.001>
36. Chu, H., Williams, B., & Schnabl, B. (2018). Gut microbiota, fatty liver disease, and hepatocellular carcinoma. *Liver research*, 2(1), 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.livres.2017.11.005>
37. Sturgeon, C., & Fasano, A. (2016). Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue barriers*, 4(4), e1251384. <https://doi.org/10.1080/21688370.2016.1251384>
38. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res*. 2020 Jan 31;9:F1000 Faculty Rev-69. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20510.1>
39. Fasano A. (2012). Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 10(10), 1096–1100. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.08.012>
40. Fasano A. (2000). Regulation of intercellular tight junctions by zonula occludens toxin and its eukaryotic analogue zonulin. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 915, 214–222. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05244.x>
41. Gian Paolo Caviglia, Chiara Rosso, Davide G. Ribaldone et al. Physiopathology of intestinal barrier and the role of zonulin. *Minerva Biotechnologica* 2019; 31(3). <https://doi.org/10.23736/S1120-4826.19.02554-0>
42. Gámez-Macías, P. E., Félix-Soriano, E., Samblas, M., Sáinz, N., Moreno-Aliaga, M. J., & González-Muniesa, P. (2024). Intestinal Permeability, Gut Inflammation, and Gut Immune System Response Are Linked to Aging-Related Changes in Gut Microbiota Composition: A Study in Female Mice. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 79(4), glae045. <https://doi.org/10.1093/gerona/glae045>



43. Liu, L., Yin, M., Gao, J., Yu, C., Lin, J., Wu, A., Zhu, J., Xu, C., & Liu, X. (2023). Intestinal Barrier Function in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of clinical and translational hepatology*, 11(2), 452–458. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2022.00089>
44. Julio-Pieper, M., & Bravo, J. A. (2016). Intestinal Barrier and Behavior. *International review of neurobiology*, 131, 127–141. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2016.08.006>
45. Galipeau, H. J., & Verdu, E. F. (2016). The complex task of measuring intestinal permeability in basic and clinical science. *Neurogastroenterology and motility*, 28(7), 957–965. <https://doi.org/10.1111/nmo.12871>
46. Kocot, A. M., Jarocka-Cyrta, E., & Drabińska, N. (2022). Overview of the Importance of Biotics in Gut Barrier Integrity. *International journal of molecular sciences*, 23(5), 2896. <https://doi.org/10.3390/ijms23052896>
47. Chopyk, D. M., & Grakoui, A. (2020). Contribution of the Intestinal Microbiome and Gut Barrier to Hepatic Disorders. *Gastroenterology*, 159(3), 849–863. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.077>
48. Maslennikov, R., Poluektova, E., Zolnikova, O., Sedova, A., Kurbatova, A., Shulpekova, Y., Dzhakhaya, N., Kardasheva, S., Nadinskaia, M., Bueverova, E., Nechaev, V., Karchevskaya, A., & Ivashkin, V. (2023). Gut Microbiota and Bacterial Translocation in the Pathogenesis of Liver Fibrosis. *International journal of molecular sciences*, 24(22), 16502. <https://doi.org/10.3390/ijms242216502>
49. Wood Heckman LK, DeBoer MD, Fasano A. Zonulin as a potential putative biomarker of risk for shared type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Jul;36(5), e3309. <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.3309>
50. Hatting, M., Tavares, C. D. J., Sharabi, K., Rines, A. K., & Puigserver, P. (2018). Insulin regulation of gluconeogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1411(1), 21–35. <https://doi.org/10.1111/nyas.13435>
51. Fitriakusumah, Y., Lesmana, C. R. A., Bastian, W. P., Jasirwan, C. O. M., Hasan, I., Simadibrata, M., Kurniawan, J., Sulaiman, A. S., & Gani, R. A. (2019). The role of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) in Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) patients evaluated using Controlled Attenuation Parameter (CAP) Transient Elastography

- (TE): a tertiary referral center experience. *BMC gastroenterology*, 19(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0960-x>
52. Gudan, A., Jamioł-Milc, D., Hawryłkiewicz, V., Skonieczna-Żydecka, K., & Stachowska, E. (2022). The Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Non-Alcoholic Liver Diseases: NAFLD, NASH, Fibrosis, Cirrhosis-A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression. *Nutrients*, 14(24), 5261. <https://doi.org/10.3390/nu14245261>
53. Gudan, A., Kozłowska-Petriczko, K., Wunsch, E., Bodnarczuk, T., & Stachowska, E. (2023). Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: What Do We Know in 2023?. *Nutrients*, 15(6), 1323. <https://doi.org/10.3390/nu15061323>
54. Jayachandran, M., & Qu, S. (2023). Non-alcoholic fatty liver disease and gut microbial dysbiosis-underlying mechanisms and gut microbiota mediated treatment strategies. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 24(6), 1189–1204. <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09843-z>
55. Hu, H., Lin, A., Kong, M., Yao, X., Yin, M., Xia, H., Ma, J., & Liu, H. (2020). Intestinal microbiome and NAFLD: molecular insights and therapeutic perspectives. *Journal of gastroenterology*, 55(2), 142–158. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01649-8>
56. Chen, H. T., Huang, H. L., Li, Y. Q., Xu, H. M., & Zhou, Y. J. (2020). Therapeutic advances in non-alcoholic fatty liver disease: A microbiota-centered view. *World journal of gastroenterology*, 26(16), 1901–1911. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i16.1901>
57. Safari, Z., & Gérard, P. (2019). The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 76(8), 1541–1558. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03011-w>
58. Lonardo, A., Nascimbeni, F., Maurantonio, M., Marrazzo, A., Rinaldi, L., & Adinolfi, L. E. (2017). Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms. *World journal of gastroenterology*, 23(36), 6571–6592. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i36.6571>
59. Vesković, M., Šutulović, N., Hrnčić, D., Stanojlović, O., Macut, D., & Mladenović, D. (2023). The Interconnection between Hepatic Insulin Resistance and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease-The Transition from an Adipocentric to

Liver-Centric Approach. *Current issues in molecular biology*, 45(11), 9084–9102. <https://doi.org/10.3390/cimb45110570>

60. Ghosh, S., Whitley, C. S., Haribabu, B., & Jala, V. R. (2021). Regulation of Intestinal Barrier Function by Microbial Metabolites. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 11(5), 1463–1482. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.02.007>

61. Gasaly, N., de Vos, P., & Hermoso, M. A. (2021). Impact of Bacterial Metabolites on Gut Barrier Function and Host Immunity: A Focus on Bacterial Metabolism and Its Relevance for Intestinal Inflammation. *Frontiers in immunology*, 12, 658354. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.658354>

62. Fu, Y., Lyu, J., & Wang, S. (2023). The role of intestinal microbes on intestinal barrier function and host immunity from a metabolite perspective. *Frontiers in immunology*, 14, 1277102. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1277102>

63. Allam-Ndoul, B., Castonguay-Paradis, S., & Veilleux, A. (2020). Gut Microbiota and Intestinal Trans-Epithelial Permeability. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6402. <https://doi.org/10.3390/ijms21176402>

64. Miranda-Ribera A, Ennamorati M, Serena G et al. Exploiting the Zonulin Mouse Model to Establish the Role of Primary Impaired Gut Barrier Function on Microbiota Composition and Immune Profiles. *Front Immunol.* 2019 Sep 19;10:2233. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02233>

65. Miele, L., Valenza, V., La Torre, G., Montalto, M., Cammarota, G., Ricci, R., Mascianà, R., Forgione, A., Gabrieli, M. L., Perotti, G., Vecchio, F. M., Rapaccini, G., Gasbarrini, G., Day, C. P., & Grieco, A. (2009). Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 49(6), 1877–1887. <https://doi.org/10.1002/hep.22848>

66. Giorgio, V., Miele, L., Principessa, L., Ferretti, F., Villa, M. P., Negro, V., Grieco, A., Alisi, A., & Nobili, V. (2014). Intestinal permeability is increased in children with non-alcoholic fatty liver disease, and correlates with liver disease severity. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 46(6), 556–560. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.02.010>

65. Hendy, O. M., Elsabaawy, M. M., Aref, M. M., Khalaf, F. M., Oda, A. M. A., & El Shazly, H. M. (2017). Evaluation of circulating zonulin as a potential marker in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 125(7), 607–613. <https://doi.org/10.1111/apm.12696>
66. Pacifico, L., Bonci, E., Marandola, L., Romaggioli, S., Bascetta, S., & Chiesa, C. (2014). Increased circulating zonulin in children with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology*, 20(45), 17107–17114. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i45.17107>
67. Küme, T., Acar, S., Tuhan, H., Çatlı, G., Anık, A., Gürsoy Çalan, Ö., Böber, E., & Abacı, A. (2017). The Relationship between Serum Zonulin Level and Clinical and Laboratory Parameters of Childhood Obesity. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 9(1), 31–38. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.3682>
68. Moreno-Navarrete, J. M., Sabater, M., Ortega, F., Ricart, W., & Fernández-Real, J. M. (2012). Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PloS one*, 7(5), e37160. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037160>
69. Zhang, D., Zhang, L., Zheng, Y., Yue, F., Russell, R. D., & Zeng, Y. (2014). Circulating zonulin levels in newly diagnosed Chinese type 2 diabetes patients. *Diabetes research and clinical practice*, 106(2), 312–318. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.08.017>
70. Serek, P., & Oleksy-Wawrzyniak, M. (2021). The Effect of Bacterial Infections, Probiotics and Zonulin on Intestinal Barrier Integrity. *International journal of molecular sciences*, 22(21), 11359. <https://doi.org/10.3390/ijms222111359>
71. Veres-Székely, A., Szász, C., Pap, D., Szebeni, B., Bokrossy, P., & Vannay, Á. (2023). Zonulin as a Potential Therapeutic Target in Microbiota-Gut-Brain Axis Disorders: Encouraging Results and Emerging Questions. *International journal of molecular sciences*, 24(8), 7548. <https://doi.org/10.3390/ijms24087548>
72. He, X., Ji, G., Jia, W., & Li, H. (2016). Gut Microbiota and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Insights on Mechanism and Application of Metabolomics. *International journal of molecular sciences*, 17(3), 300. <https://doi.org/10.3390/ijms17030300>

73. Day C. P. (2006). From fat to inflammation. *Gastroenterology*, 130(1), 207–210. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.017>
74. Ding, Y., Yanagi, K., Cheng, C., Alaniz, R. C., Lee, K., & Jayaraman, A. (2019). Interactions between gut microbiota and non-alcoholic liver disease: The role of microbiota-derived metabolites. *Pharmacological research*, 141, 521–529. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.01.029>
75. Ponzetto, A., Figura, N., & Riva, P. (2019). Non-alcoholic liver disease and gut bacteria. *Pharmacological research*, 142, 101. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.02.012>
76. Lee, K., & Jayaraman, A. (2019). Interactions between gut microbiota and non-alcoholic liver disease: The role of microbiota-derived metabolites. *Pharmacological research*, 142, 314. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.02.013>
77. Aleman, R. S., Moncada, M., & Aryana, K. J. (2023). Leaky Gut and the Ingredients That Help Treat It: A Review. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(2), 619. <https://doi.org/10.3390/molecules28020619>
78. Mungamuri, S. K., & Vijayasarathy, K. (2020). Role of the Gut Microbiome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Progression. *Critical reviews in oncogenesis*, 25(1), 57–75. <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2020035667>
79. Meyer, F., Wendling, D., Demougeot, C., Prati, C., & Verhoeven, F. (2023). Cytokines and intestinal epithelial permeability: A systematic review. *Autoimmunity reviews*, 22(6), 103331. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103331>
80. Camilleri M. (2019). Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*, 68(8), 1516–1526. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318427>
81. Vanuytsel, T., Tack, J., & Farre, R. (2021). The Role of Intestinal Permeability in Gastrointestinal Disorders and Current Methods of Evaluation. *Frontiers in nutrition*, 8, 717925. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.717925>
82. Hollander D. (1999). Intestinal permeability, leaky gut, and intestinal disorders. *Current gastroenterology reports*, 1(5), 410–416. <https://doi.org/10.1007/s11894-999-0023-5>
83. Camilleri, M., Madsen, K., Spiller, R., Greenwood-Van Meerveld, B., & Verne, G. N. (2012). Intestinal barrier function in health and gastrointestinal

- disease. *Neurogastroenterology and motility*, 24(6), 503–512.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01921.x>
84. Benedé-Ubieto, R., Cubero, F. J., & Nevzorova, Y. A. (2024). Breaking the barriers: the role of gut homeostasis in Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Gut microbes*, 16(1), 2331460. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2331460>
85. Antonini, M., Lo Conte, M., Sorini, C., & Falcone, M. (2019). How the Interplay Between the Commensal Microbiota, Gut Barrier Integrity, and Mucosal Immunity Regulates Brain Autoimmunity. *Frontiers in immunology*, 10, 1937. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01937>
86. Schoultz, I., & Keita, Å. V. (2020). The Intestinal Barrier and Current Techniques for the Assessment of Gut Permeability. *Cells*, 9(8), 1909. <https://doi.org/10.3390/cells9081909>
87. Vanuytsel, T., Tack, J., & Farre, R. (2021). The Role of Intestinal Permeability in Gastrointestinal Disorders and Current Methods of Evaluation. *Frontiers in nutrition*, 8, 717925. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.717925>
88. Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Tuohy, K. M., Chabo, C., Waget, A., Delmée, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferrières, J., Tanti, J. F., Gibson, G. R., Casteilla, L., Delzenne, N. M., ... Burcelin, R. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 56(7), 1761–1772. <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
89. Gudan, A., Jamioł-Milc, D., Hawryłkiewicz, V., Skonieczna-Żydecka, K., & Stachowska, E. (2022). The Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Non-Alcoholic Liver Diseases: NAFLD, NASH, Fibrosis, Cirrhosis-A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression. *Nutrients*, 14(24), 5261. <https://doi.org/10.3390/nu14245261>
90. Riordan, S. M., McIver, C. J., & Williams, R. (1998). Liver damage in human small intestinal bacterial overgrowth. *The American journal of gastroenterology*, 93(2), 234–237. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00234.x>
91. Augustyn, M., Gryś, I., & Kukła, M. (2019). Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical and experimental hepatology*, 5(1), 1–10. <https://doi.org/10.5114/ceh.2019.83151>

92. Juanola, O., Francés, R., & Caparrós, E. (2024). Exploring the Relationship between Liver Disease, Bacterial Translocation, and Dysbiosis: Unveiling the Gut-Liver Axis. *Visceral medicine*, 40(1), 12–19. <https://doi.org/10.1159/000535962>
93. Albillos, A., de Gottardi, A., & Rescigno, M. (2020). The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *Journal of hepatology*, 72(3), 558–577. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.003>
94. Mandato, C., Delli Bovi, A. P., & Vajro, P. (2021). The gut-liver axis as a target of liver disease management. *Hepatobiliary surgery and nutrition*, 10(1), 100–102. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2020.03.27>
95. Milosevic, I., Vujovic, A., Barac, A., Djelic, M., Korac, M., Radovanovic Spurnic, A., Gmizic, I., Stevanovic, O., Djordjevic, V., Lekic, N., Russo, E., & Amedei, A. (2019). Gut-Liver Axis, Gut Microbiota, and Its Modulation in the Management of Liver Diseases: A Review of the Literature. *International journal of molecular sciences*, 20(2), 395. <https://doi.org/10.3390/ijms20020395>
96. Haque, T. R., & Barritt, A. S., 4th (2016). Intestinal microbiota in liver disease. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 30(1), 133–142. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.004>
97. Hagymási, K., Bacsárdi, A., Egresi, A., Berta, E., Tulassay, Z., & Lengyel, G. (2018). A bélflóra patofiziológiai jelentősége és szerepe mint terápiás célpont májbetegségekben [The role of gut microbiota in chronic liver diseases, and treatment possibilities]. *Orvosi hetilap*, 159(36), 1465–1474. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31178>
98. Aitbaev, K. A., Murkamilov, I. T., & Fomin, V. V. (2017). Bolezni pecheni: patogeneticheskaia rol' kishchnogo mikrobioma i potentsial terapii po ego moduliatsii [Liver diseases: The pathogenetic role of the gut microbiome and the potential of treatment for its modulation]. *Terapevticheskii arkhiv*, 89(8), 120–128. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017898120-128>
99. Altamirano-Barrera, A., Uribe, M., Chávez-Tapia, N. C., & Nuño-Lámbarri, N. (2018). The role of the gut microbiota in the pathology and prevention of liver disease. *The Journal of nutritional biochemistry*, 60, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.03.006>

100. Woodhouse, C. A., Patel, V. C., Singanayagam, A., & Shawcross, D. L. (2018). Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 47(2), 192–202. <https://doi.org/10.1111/apt.14397>
101. Liu, J., Yang, D., Wang, X., Asare, P. T., Zhang, Q., Na, L., & Shao, L. (2022). Gut Microbiota Targeted Approach in the Management of Chronic Liver Diseases. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 12, 774335. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.774335>
102. Konturek, P. C., Harsch, I. A., Konturek, K., Schink, M., & Zopf, Y. (2018). Leber-Darm-Achse: Wie Darmbakterien die Leber beeinflussen [Gut-liver axis: How intestinal bacteria affect the liver]. *MMW Fortschritte der Medizin*, 160(Suppl 5), 11–15. <https://doi.org/10.1007/s15006-018-1051-6>
103. Tilg, H., Cani, P. D., & Mayer, E. A. (2016). Gut microbiome and liver diseases. *Gut*, 65(12), 2035–2044. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312729>
104. Benedé-Ubieto, R., Cubero, F. J., & Nevzorova, Y. A. (2024). Breaking the barriers: the role of gut homeostasis in Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Gut microbes*, 16(1), 2331460. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2331460>
105. Gabbia, D., & De Martin, S. (2023). Targeting the Adipose Tissue-Liver-Gut Microbiota Crosstalk to Cure MASLD. *Biology*, 12(12), 1471. <https://doi.org/10.3390/biology12121471>
106. Lu, X., Yang, R., Chen, Y., & Chen, D. (2024). NAD metabolic therapy in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Possible roles of gut microbiota. *iScience*, 27(3), 109174. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109174>
107. Forlano, R., Martinez-Gili, L., Takis, P., Miguens-Blanco, J., Liu, T., Triantafyllou, E., Skinner, C., Loomba, R., Thursz, M., Marchesi, J. R., Mullish, B. H., & Manousou, P. (2024). Disruption of gut barrier integrity and host-microbiome interactions underlie MASLD severity in patients with type-2 diabetes mellitus. *Gut microbes*, 16(1), 2304157. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2304157>



108. Schwärzler, J., Grabherr, F., Grander, C., Adolph, T. E., & Tilg, H. (2024). The pathophysiology of MASLD: an immunometabolic perspective. *Expert review of clinical immunology*, 20(4), 375–386. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2294046>
109. Dong, T., Li, J., Liu, Y., Zhou, S., Wei, X., Hua, H., Tang, K., Zhang, X., Wang, Y., Wu, Z., Gao, C., & Zhang, H. (2024). Roles of immune dysregulation in MASLD. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 170, 116069. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.116069>
110. Stojic, J., Kukla, M., & Grgurevic, I. (2023). The Intestinal Microbiota in the Development of Chronic Liver Disease: Current Status. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(18), 2960. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13182960>
111. Goma E. Z. (2020). Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie van Leeuwenhoek*, 113(12), 2019–2040. <https://doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7>
112. Christensen E. (2019). *Ugeskrift for laeger*, 181(2), V07180485.
113. Nishikawa, H., Fukunishi, S., Asai, A., Yokohama, K., Ohama, H., Nishiguchi, S., & Higuchi, K. (2021). Dysbiosis and liver diseases (Review). *International journal of molecular medicine*, 48(3), 183. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.5016>
114. Albhaisi, S. A. M., Bajaj, J. S., & Sanyal, A. J. (2020). Role of gut microbiota in liver disease. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 318(1), G84–G98. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00118.2019>
115. Minemura, M., & Shimizu, Y. (2015). Gut microbiota and liver diseases. *World journal of gastroenterology*, 21(6), 1691–1702. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i6.1691>
116. Schnabl, B., & Brenner, D. A. (2014). Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology*, 146(6), 1513–1524. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.020>
117. Schnabl B. (2013). Linking intestinal homeostasis and liver disease. *Current opinion in gastroenterology*, 29(3), 264–270. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32835ff948>
118. Fouts, D. E., Torralba, M., Nelson, K. E., Brenner, D. A., & Schnabl, B. (2012). Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome in mouse models of liver

- disease. *Journal of hepatology*, 56(6), 1283–1292.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.01.019>
119. Benten, D., & Wiest, R. (2012). Gut microbiome and intestinal barrier failure--the "Achilles heel" in hepatology?. *Journal of hepatology*, 56(6), 1221–1223.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.03.003>
120. Cesaro, C., Tiso, A., Del Prete, A., Cariello, R., Tuccillo, C., Cotticelli, G., Del Vecchio Blanco, C., & Loguercio, C. (2011). Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 43(6), 431–438.  
<https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.10.015>
121. Brandl, K., & Schnabl, B. (2015). Is intestinal inflammation linking dysbiosis to gut barrier dysfunction during liver disease?. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 9(8), 1069–1076. <https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1057122>
122. Hrcir, T., Hrcirova, L., Kverka, M., & Tlaskalova-Hogenova, H. (2019). The role of gut microbiota in intestinal and liver diseases. *Laboratory animals*, 53(3), 271–280.  
<https://doi.org/10.1177/0023677218818605>
123. Chang, C., & Lin, H. (2016). Dysbiosis in gastrointestinal disorders. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 30(1), 3–15. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.001>
124. Sidhu, M., & van der Poorten, D. (2017). The gut microbiome. *Australian family physician*, 46(4), 206–211.
125. Plaza-Díaz, J., Solís-Urra, P., Rodríguez-Rodríguez, F., Olivares-Arancibia, J., Navarro-Oliveros, M., Abadía-Molina, F., & Álvarez-Mercado, A. I. (2020). The Gut Barrier, Intestinal Microbiota, and Liver Disease: Molecular Mechanisms and Strategies to Manage. *International journal of molecular sciences*, 21(21), 8351.  
<https://doi.org/10.3390/ijms21218351>
126. Mouries, J., Brescia, P., Silvestri, A., Spadoni, I., Sorribas, M., Wiest, R., Mileti, E., Galbiati, M., Invernizzi, P., Adorini, L., Penna, G., & Rescigno, M. (2019). Microbiota-driven gut vascular barrier disruption is a prerequisite for non-alcoholic steatohepatitis development. *Journal of hepatology*, 71(6), 1216–1228.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.005>

127. Zhang, J., Zhou, J., He, Z., & Li, H. (2024). Bacteroides and NAFLD: pathophysiology and therapy. *Frontiers in microbiology*, 15, 1288856. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1288856>
128. An, L., Wirth, U., Koch, D., Schirren, M., Drefs, M., Koliogiannis, D., Nieß, H., Andrassy, J., Guba, M., Bazhin, A. V., Werner, J., & Kühn, F. (2022). The Role of Gut-Derived Lipopolysaccharides and the Intestinal Barrier in Fatty Liver Diseases. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 26(3), 671–683. <https://doi.org/10.1007/s11605-021-05188-7>
129. Grootjans, J., Thuijls, G., Verdam, F., Derikx, J. P., Lenaerts, K., & Buurman, W. A. (2010). Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World journal of gastrointestinal surgery*, 2(3), 61–69. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v2.i3.61>
130. Camilleri, M., Nadeau, A., Lamsam, J., Nord, S. L., Ryks, M., Burton, D., Sweetser, S., Zinsmeister, A. R., & Singh, R. (2010). Understanding measurements of intestinal permeability in healthy humans with urine lactulose and mannitol excretion. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 22(1), e15–e26. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2009.01361.x>
131. Bischoff, S. C., Barbara, G., Buurman, W., Ockhuizen, T., Schulzke, J. D., Serino, M., Tilg, H., Watson, A., & Wells, J. M. (2014). Intestinal permeability—a new target for disease prevention and therapy. *BMC gastroenterology*, 14, 189. <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0189-7>
132. Wang, L., Llorente, C., Hartmann, P., Yang, A. M., Chen, P., & Schnabl, B. (2015). Methods to determine intestinal permeability and bacterial translocation during liver disease. *Journal of immunological methods*, 421, 44–53. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2014.12.015>
133. Odenwald, M. A., & Turner, J. R. (2017). The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target?. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 14(1), 9–21. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.169>
134. Seethaler, B., Basrai, M., Neyrinck, A. M., Nazare, J. A., Walter, J., Delzenne, N. M., & Bischoff, S. C. (2021). Biomarkers for assessment of intestinal permeability in clinical

practice. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 321(1), G11–G17. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00113.2021>

135. Silva, Y. P., Bernardi, A., & Frozza, R. L. (2020). The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Frontiers in endocrinology*, 11, 25. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>

136. Wolever, T. M., Brighenti, F., Royall, D., Jenkins, A. L., & Jenkins, D. J. (1989). Effect of rectal infusion of short chain fatty acids in human subjects. *The American journal of gastroenterology*, 84(9), 1027–1033.

137. Tolhurst, G., Heffron, H., Lam, Y. S., Parker, H. E., Habib, A. M., Diakogiannaki, E., Cameron, J., Grosse, J., Reimann, F., & Gribble, F. M. (2012). Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*, 61(2), 364–371. <https://doi.org/10.2337/db11-1019>

138. Portincasa, P., Bonfrate, L., Vacca, M., De Angelis, M., Farella, I., Lanza, E., Khalil, M., Wang, D. Q., Sperandio, M., & Di Ciaula, A. (2022). Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: Implications in Glucose Homeostasis. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1105. <https://doi.org/10.3390/ijms23031105>

139. Silva, Y. P., Bernardi, A., & Frozza, R. L. (2020). The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Frontiers in endocrinology*, 11, 25. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>

140. Gao, Z., Yin, J., Zhang, J., Ward, R. E., Martin, R. J., Lefevre, M., Cefalu, W. T., & Ye, J. (2009). Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*, 58(7), 1509–1517. <https://doi.org/10.2337/db08-1637>

141. Vinolo, M. A., Rodrigues, H. G., Nachbar, R. T., & Curi, R. (2011). Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*, 3(10), 858–876. <https://doi.org/10.3390/nu3100858>

142. den Besten, G., Bleeker, A., Gerding, A., van Eunen, K., Havinga, R., van Dijk, T. H., Oosterveer, M. H., Jonker, J. W., Groen, A. K., Reijngoud, D. J., & Bakker, B. M. (2015). Short-Chain Fatty Acids Protect Against High-Fat Diet-Induced Obesity via a PPAR-Dependent Switch From Lipogenesis to Fat Oxidation. *Diabetes*, 64(7), 2398–2408. <https://doi.org/10.2337/db14-1213>

143. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7(3):189-200. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082>
144. Ikeda T, Nishida A, Yamano M et al. Short-chain fatty acid receptors and gut microbiota as therapeutic targets in metabolic, immune, and neurological diseases. *PharmacolTher*.2022;239:108273.<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108273>
145. Long, Q., Luo, F., Li, B., Li, Z., Guo, Z., Chen, Z., Wu, W., & Hu, M. (2024). Gut microbiota and metabolic biomarkers in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Hepatology communications*, 8(3), e0310.
146. Vallianou, N., Christodoulatos, G. S., Karampela, I., Tsilingiris, D., Magkos, F., Stratigou, T., Kounatidis, D., & Dalamaga, M. (2021). Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Perspectives. *Biomolecules*, 12(1), 56.<https://doi.org/10.3390/biom12010056>
147. Cho, M. S., Kim, S. Y., Suk, K. T., & Kim, B. Y. (2018). Modulation of gut microbiome in nonalcoholic fatty liver disease: pro-, pre-, syn-, and antibiotics. *Journal of microbiology (Seoul, Korea)*, 56(12), 855–867. <https://doi.org/10.1007/s12275-018-8346-2>
148. Koopman, N., Molinaro, A., Nieuwdorp, M., & Holleboom, A. G. (2019). Review article: can bugs be drugs? The potential of probiotics and prebiotics as treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 50(6), 628–639. <https://doi.org/10.1111/apt.15416>
149. Suk, K. T., & Kim, D. J. (2019). Gut microbiota: novel therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 13(3), 193–204. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1569513>
150. Han, R., Ma, J., & Li, H. (2018). Mechanistic and therapeutic advances in non-alcoholic fatty liver disease by targeting the gut microbiota. *Frontiers of medicine*, 12(6), 645–657. <https://doi.org/10.1007/s11684-018-0645-9>
151. Maestri M, Santopaolo F, Pompili M et al. Gut microbiota modulation in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Effects of current treatments and future strategies. *Front Nutr*. 2023 Feb 16;10:1110536. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1110536>

152. Paolella, G., Mandato, C., Pierri, L., Poeta, M., Di Stasi, M., & Vajro, P. (2014). Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology*, 20(42), 15518–15531. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i42.15518>
153. Kitsugi K, Kawata K, Noritake H et al. Rifaximin Improves Liver Functional Reserve by Regulating Systemic Inflammation. *J Clin Med*. 2023 Mar 13;12(6):2210. <https://doi.org/10.3390/jcm12062210>
154. Mohamad Nor MH, Ayob N, Mokhtar NM et al. The Effect of Probiotics on Hepatic Steatosis, Small Intestinal Mucosal Immune Function, and Intestinal Barrier in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*. 2021 Sep 14;13(9):3192. <https://doi.org/10.3390/nu13093192>
155. Ponziani FR, Zocco MA, D'Aversa F et al. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol*. 2017;23(25):4491-4499. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i25.4491>
156. Ayob N, Muhammad Nawawi KN, Mohamad Nor MH et al. The Effects of Probiotics on Small Intestinal Microbiota Composition, Inflammatory Cytokines and Intestinal Permeability in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biomedicines*. 2023 Feb 20;11(2):640. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020640>
157. Nazzaro F, Fratianni F, Orlando P, Coppola R. Biochemical Traits, Survival and Biological Properties of the Probiotic *Lactobacillus plantarum* Grown in the Presence of Prebiotic Inulin and Pectin as Energy Source. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2012 May 15;5(5):481-492. <https://doi.org/10.3390/ph5050481>
158. Xie, C., & Halegoua-DeMarzio, D. (2019). Role of Probiotics in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Does Gut Microbiota Matter?. *Nutrients*, 11(11), 2837. <https://doi.org/10.3390/nu11112837>
159. Kobyljak, N., Abenavoli, L., Mykhalchyshyn, G., Kononenko, L., Boccuto, L., Kyriienko, D., & Dynnyk, O. (2018). A Multi-strain Probiotic Reduces the Fatty Liver Index, Cytokines and Aminotransferase levels in NAFLD Patients: Evidence from a Randomized Clinical Trial. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*, 27(1), 41–49. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.271.kby>

160. Ayob, N., Muhammad Nawawi, K. N., Mohamad Nor, M. H., Raja Ali, R. A., Ahmad, H. F., Oon, S. F., & Mohd Mokhtar, N. (2023). The Effects of Probiotics on Small Intestinal Microbiota Composition, Inflammatory Cytokines and Intestinal Permeability in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biomedicines*, 11(2), 640. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020640>
161. Mohamad Nor, M. H., Ayob, N., Mokhtar, N. M., Raja Ali, R. A., Tan, G. C., Wong, Z., Shafiee, N. H., Wong, Y. P., Mustangin, M., & Nawawi, K. N. M. (2021). The Effect of Probiotics on Hepatic Steatosis, Small Intestinal Mucosal Immune Function, and Intestinal Barrier in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*, 13(9), 3192. <https://doi.org/10.3390/nu13093192>
162. DuPont H. L. (2016). Introduction: understanding mechanisms of the actions of rifaximin in selected gastrointestinal diseases. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 43 Suppl 1, 1–2. <https://doi.org/10.1111/apt.13406>
163. Bajaj, J. S., Barbara, G., DuPont, H. L., Mearin, F., Gasbarrini, A., & Tack, J. (2018). New concepts on intestinal microbiota and the role of the non-absorbable antibiotics with special reference to rifaximin in digestive diseases. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 50(8), 741–749. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.04.020>
164. Dumitrascu, D. L., Bakulin, I., Berzigotti, A., Cravo, M., Gombošová, L., Lukas, M., Pietrzak, A., Remes-Troche, J. M., Romero-Gómez, M., Balmori, M. A., Gonçalves, T. C., Hamzaoui, L., Juricek, R., Moreira, L., Neubauer, K., Surdea-Blaga, T., Tikhonov, I. N., Trna, J., Ianiro, G., Ponziani, F. R., ... Gasbarrini, A. (2023). Update on the Role of Rifaximin in Digestive Diseases. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*, 32(1), 92–109. <https://doi.org/10.15403/jgld-4871>
165. Pimentel M. (2009). Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert opinion on investigational drugs*, 18(3), 349–358. <https://doi.org/10.1517/13543780902780175>
166. Xu, J., Liang, R., Zhang, W., Tian, K., Li, J., Chen, X., Yu, T., & Chen, Q. (2020). *Faecalibacterium prausnitzii*-derived microbial anti-inflammatory molecule regulates

- intestinal integrity in diabetes mellitus mice via modulating tight junction protein expression. *Journal of diabetes*, 12(3), 224–236. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12986>
167. Kang, D. J., Kakiyama, G., Betrapally, N. S., Herzog, J., Nittono, H., Hylemon, P. B., Zhou, H., Carroll, I., Yang, J., Gillevet, P. M., Jiao, C., Takei, H., Pandak, W. M., Iida, T., Heuman, D. M., Fan, S., Fiehn, O., Kurosawa, T., Sikaroodi, M., Sartor, R. B., ... Bajaj, J. S. (2016). Rifaximin Exerts Beneficial Effects Independent of its Ability to Alter Microbiota Composition. *Clinical and translational gastroenterology*, 7(8), e187. <https://doi.org/10.1038/ctg.2016.44>
168. Mendez-Sanchez, N., Coronel-Castillo, C. E., Cordova-Gallardo, J., & Qi, X. (2023). Antibiotics in Chronic Liver Disease and Their Effects on Gut Microbiota. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(10), 1475. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12101475>
169. Xue, L., He, J., Gao, N., Lu, X., Li, M., Wu, X., Liu, Z., Jin, Y., Liu, J., Xu, J., & Geng, Y. (2017). Probiotics may delay the progression of nonalcoholic fatty liver disease by restoring the gut microbiota structure and improving intestinal endotoxemia. *Scientific reports*, 7, 45176. <https://doi.org/10.1038/srep45176>
170. Porras, D., Nistal, E., Martínez-Flórez, S., Pisonero-Vaquero, S., Olcoz, J. L., Jover, R., González-Gallego, J., García-Mediavilla, M. V., & Sánchez-Campos, S. (2017). Protective effect of quercetin on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice is mediated by modulating intestinal microbiota imbalance and related gut-liver axis activation. *Free radical biology & medicine*, 102, 188–202. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.037>
171. Jian, J., Nie, M. T., Xiang, B., Qian, H., Yin, C., Zhang, X., Zhang, M., Zhu, X., & Xie, W. F. (2022). Rifaximin Ameliorates Non-alcoholic Steatohepatitis in Mice Through Regulating gut Microbiome-Related Bile Acids. *Frontiers in pharmacology*, 13, 841132. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.841132>
172. Boursier, J., Mueller, O., Barret, M., Machado, M., Fizanne, L., Araujo-Perez, F., Guy, C. D., Seed, P. C., Rawls, J. F., David, L. A., Hunault, G., Oberti, F., Calès, P., & Diehl, A. M. (2016). The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 63(3), 764–775. <https://doi.org/10.1002/hep.28356>



173. Tsai, M. C., Liu, Y. Y., Lin, C. C., Wang, C. C., Wu, Y. J., Yong, C. C., Chen, K. D., Chuah, S. K., Yao, C. C., Huang, P. Y., Chen, C. H., Hu, T. H., & Chen, C. L. (2020). Gut Microbiota Dysbiosis in Patients with Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study in Taiwan. *Nutrients*, 12(3), 820. <https://doi.org/10.3390/nu12030820>
174. Gangarapu, V., Ince, A. T., Baysal, B., Kayar, Y., Kılıç, U., Gök, Ö., Uysal, Ö., & Şenturk, H. (2015). Efficacy of rifaximin on circulating endotoxins and cytokines in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 27(7), 840–845. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000348>
175. Maximos, M., Bril, F., Portillo Sanchez, P., Lomonaco, R., Orsak, B., Biernacki, D., Suman, A., Weber, M., & Cusi, K. (2015). The role of liver fat and insulin resistance as determinants of plasma aminotransferase elevation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 61(1), 153–160. <https://doi.org/10.1002/hep.27395>
176. Engin A. (2017). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Advances in experimental medicine and biology*, 960, 443–467. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5\\_19](https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_19)
177. Enomoto, M., Kaji, K., Nishimura, N., Fujimoto, Y., Murata, K., Takeda, S., Tsuji, Y., Fujinaga, Y., Takaya, H., Kawaratani, H., Namisaki, T., Akahane, T., & Yoshiji, H. (2022). Rifaximin and lubiprostone mitigate liver fibrosis development by repairing gut barrier function in diet-induced rat steatohepatitis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 54(10), 1392–1402. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2022.04.012>
178. Maslennikov, R., Poluektova, E., Zolnikova, O., Sedova, A., Kurbatova, A., Shulpekova, Y., Dzhakhaya, N., Kardasheva, S., Nadinskaia, M., Bueverova, E., Nechaev, V., Karchevskaya, A., & Ivashkin, V. (2023). Gut Microbiota and Bacterial Translocation in the Pathogenesis of Liver Fibrosis. *International journal of molecular sciences*, 24(22), 16502. <https://doi.org/10.3390/ijms242216502>
179. Li, H. Y., Zhou, D. D., Gan, R. Y., Huang, S. Y., Zhao, C. N., Shang, A., Xu, X. Y., & Li, H. B. (2021). Effects and Mechanisms of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics on Metabolic Diseases Targeting Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients*, 13(9), 3211. <https://doi.org/10.3390/nu13093211>

180. Zheng, Y., Zhang, Z., Tang, P., Wu, Y., Zhang, A., Li, D., Wang, C. Z., Wan, J. Y., Yao, H., & Yuan, C. S. (2023). Probiotics fortify intestinal barrier function: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Frontiers in immunology*, 14, 1143548. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1143548>
181. Rose, E. C., Odle, J., Blikslager, A. T., & Ziegler, A. L. (2021). Probiotics, Prebiotics and Epithelial Tight Junctions: A Promising Approach to Modulate Intestinal Barrier Function. *International journal of molecular sciences*, 22(13), 6729. <https://doi.org/10.3390/ijms22136729>
182. Mayorgas, A., Dotti, I., & Salas, A. (2021). Microbial Metabolites, Postbiotics, and Intestinal Epithelial Function. *Molecular nutrition & food research*, 65(5), e2000188. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202000188>
183. Markowiak-Kopeć, P., & Śliżewska, K. (2020). The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*, 12(4), 1107. <https://doi.org/10.3390/nu12041107>
184. Ratajczak, W., Rył, A., Mizerski, A., Walczakiewicz, K., Sipak, O., & Laszczyńska, M. (2019). Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs). *Acta biochimica Polonica*, 66(1), 1–12. [https://doi.org/10.18388/abp.2018\\_2648](https://doi.org/10.18388/abp.2018_2648)
185. Andoh A. (2016). Physiological Role of Gut Microbiota for Maintaining Human Health. *Digestion*, 93(3), 176–181. <https://doi.org/10.1159/000444066>
186. Gatta, L., & Scarpignato, C. (2017). Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 45(5), 604–616. <https://doi.org/10.1111/apt.13928>
187. Sasso, M., Beaugrand, M., de Ledinghen, V., Douvin, C., Marcellin, P., Poupon, R., Sandrin, L., & Miette, V. (2010). Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound in medicine & biology*, 36(11), 1825–1835. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005>

188. Quigley, E. M. M., Murray, J. A., & Pimentel, M. (2020). AGA Clinical Practice Update on Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Expert Review. *Gastroenterology*, 159(4), 1526–1532. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.090>
189. Rinella, M. E., Neuschwander-Tetri, B. A., Siddiqui, M. S., Abdelmalek, M. F., Caldwell, S., Barb, D., Kleiner, D. E., & Loomba, R. (2023). AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 77(5), 1797–1835. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323>
190. Bahirwani, R., & Griffin, C. (2022). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: A patient-friendly summary of the 2018 AASLD guidelines. *Clinical liver disease*, 19(6), 222–226. <https://doi.org/10.1002/cld.1216>
191. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al.(2023). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. 46 (1), 19-40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>
192. Cusi, K., Isaacs, S., Barb, D., Basu, R., Caprio, S., Garvey, W. T., Kashyap, S., Mechanick, J. I., Mouzaki, M., Nadolsky, K., Rinella, M. E., Vos, M. B., & Younossi, Z. (2022). American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 28(5), 528–562. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>

## ДОДАТКИ

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

Проректор з наукової роботи та інновацій

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця

д.мед.н., професор Земсков С.В.



15 квітня 2024 р.

### Акт впровадження

Результатів, отриманих в дисертаційній роботі у практику охорони здоров'я

#### **Пропозиції для впровадження.**

- 1) Рекомендувати визначення концентрації зонуліну в сироватці крові для дослідження стану кишкової проникності, який продемонстрував важливе діагностичне значення як біомаркера кишкової проникності в пацієнтів із метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.
- 2) Пацієнтам із метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу з наявністю синдрому надмірного бактеріального росту при перевищенні граничного рівня зонуліну в сироватці крові > 48 нг/мл слід призначати рифаксимін та кишковотропний засіб симбіотичної дії протягом 2 тижнів лікування.
- 3) Пацієнтам із метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу з відсутністю синдрому надмірного бактеріального росту додатково слід призначати тільки кишковотропний засіб симбіотичної дії протягом 3 місяців лікування.

**Ким запропоновано, адреса виконавця:** Дідик О.К. аспірант кафедри внутрішньої медицини № 1 НМУ імені О.О. Богомольця (бульв. Тараса Шевченка,17).

#### **Джерело інформації:**

1. Дідик О.К., Чернявський В.В., Шипулін В.П. (2023). Оцінка діагностичної цінності зонуліну як біомаркера кишкової проникності у пацієнтів з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. *Запорізький медичний журнал*, 25 (5), 416–420. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.5.280829>
2. Дідик О. К., Чернявський В. В. (2023). Кореляційні зв'язки між рівнем зонуліну, лептину та антропометричними показниками у пацієнтів з

метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. *Сімейна Медицина. Європейські практики*, (3), 50–54. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.3.2023.289347>

3. Дідик О. К., Чернявський В. В., Шипулін В. П. (2023). Зв'язок рівня зонуліну з показниками вуглеводного обміну у хворих на метаболічно асоційовану жирову хворобу печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. *ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ*, 57 (3), 154–158. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.3.2023.554>

4. Дідик О. К., Чернявський В. В. (2023). Взаємозв'язок між концентрацією зонуліну та показниками ліпідного обміну в пацієнтів із метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. *Сучасна гастроентерологія*, (5), 5-9. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-5-5>

5. Didyk, O. (2024). Assessment of the functional state of gut microbiota in patients with metabolic-associated fatty liver disease in combination with type 2 diabetes mellitus. *GASTROENTEROLOGY*, 58(1), 44–49. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.1.2024.586>

6. V. V. Cherniavskiy, O. K. Didyk (2024). Study of fatty acid-binding protein and Bacteroidetes and Firmicutes levels in patients with metabolic-associated fatty liver disease in combination with type 2 diabetes mellitus and small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Запорізький медичний журнал*, 2024;26(2):114-117. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.2.296120>

7. Olga K. Didyk, Volodymyr V. Chernyavskiy, Vadym P. Shypulin, Viktoriia V. Tishchenko (2024) Effectiveness of rifaximin and probiotics for correction of intestinal permeability in patients with metabolic-associated fatty liver disease in combination with type 2 diabetes mellitus. *Wiadomości Lekarskie Medical Advances*.

**Де і коли впроваджено:** кафедра внутрішньої медицини № 1 НМУ імені О.О. Богомольця.

**Термін впровадження:** грудень 2020- квітень 2024 р.

**Форма впровадження:** використання матеріалів у науково-дослідній роботі, впровадження у лікувальну роботу та навчальний процес кафедри внутрішньої медицини № 1, в тому числі в навчальні плани лікарів-інтернів.

**Зауваження та пропозиції:** зауважень немає. Матеріали дисертаційної роботи рекомендовані для використання в клінічній практиці та в навчальному процесі на кафедрі внутрішньої медицини № 1.

Відповідальний за впровадження

д.мед. н., професор,

завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1

Шипулін В.П.

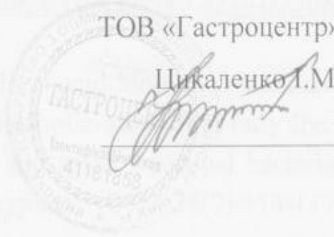




Директор

ТОВ «Гастроцентр»

Цикаленко І.М.



### Акт впровадження

Результатів, отриманих в дисертаційній роботі у практику охорони здоров'я

#### Пропозиції для впровадження.

1) Оптимізувати діагностику та лікування хворих з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення стану кишкової проникності, її впливу на рівень прозапальних цитокінів та ефективності її терапевтичної корекції.

**Ким запропоновано, адреса виконавця:** Дідик О.К. аспірант кафедри внутрішньої медицини № 1 НМУ імені О.О. Богомольця (бульв. Тараса Шевченка,17).

#### Джерело інформації:

1. Дідик О.К., Чернявський В.В., Шипулін В.П. (2023). Оцінка діагностичної цінності зонуліну як біомаркера кишкової проникності у пацієнтів з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. *Запорізький медичний журнал*, 25 (5), 416–420. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.5.280829>
2. Дідик О. К., Чернявський В. В. (2023). Кореляційні зв'язки між рівнем зонуліну, лептину та антропометричними показниками у пацієнтів з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. *Сімейна Медицина. Європейські практики*, (3), 50–54. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.3.2023.289347>
3. Дідик О. К., Чернявський В. В., Шипулін В. П. (2023). Зв'язок рівня зонуліну з показниками вуглеводного обміну у хворих на метаболічно асоційовану жирову хворобу печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. *ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ*, 57 (3), 154–158. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.3.2023.554>
4. Дідик О. К., Чернявський В. В. (2023). Взаємозв'язок між концентрацією зонуліну та показниками ліпідного обміну в пацієнтів із метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. *Сучасна гастроентерологія*, (5), 5-9. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-5-5>

5. Didyk, O. (2024). Assessment of the functional state of gut microbiota in patients with metabolic-associated fatty liver disease in combination with type 2 diabetes mellitus. *GASTROENTEROLOGY*, 58(1), 44–49. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.1.2024.586>

6. V. V. Cherniavskiy, O. K. Didyk (2024). Study of fatty acid-binding protein and Bacteroidetes and Firmicutes levels in patients with metabolic-associated fatty liver disease in combination with type 2 diabetes mellitus and small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Запорізький медичний журнал*, 2024;26(2):114-117. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.2.296120>

7. Olga K. Didyk, Volodymyr V. Chernyavskiy, Vadym P. Shypulin, Viktoriia V. Tishchenko (2024) Effectiveness of rifaximin and probiotics for correction of intestinal permeability in patients with metabolic-associated fatty liver disease in combination with type 2 diabetes mellitus. *Wiadomości Lekarskie Medical Advances*.

**Де і коли впроваджено:** ТОВ «Гастроцентр»

**Термін впровадження:** грудень 2020- квітень 2024 р.

**Форма впровадження:** використання матеріалів у навчальній роботі в рамках первинної спеціалізації з гастроентерології від кафедри внутрішньої медицини № 1 НМУ ім.О.О. Богомольця на базі ТОВ «Гастроцентр», впровадження у лікувальну роботу амбулаторно-поліклінічного відділення.

**Зауваження та пропозиції:** зауважень немає. Матеріали дисертаційної роботи рекомендовані для використання в клінічній практиці

Відповідальний за впровадження

Директор

ТОВ «Гастроцентр»

Цикаленко І.М.

