

UDC: 616.36-008.847.9-06-085:615.272:[615.246.6:579.82

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(141\).2023.70-78](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(141).2023.70-78)

Received: March 06, 2023

Accepted: June 29, 2023

Динаміка показників кишкової проникливості у пацієнтів з метаболічно-асоційованою жирковою хворобою печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу

Павловський Леонід, Чернявський Володимир, Тищенко Вікторія, Гвоздецька Леся

Кафедра внутрішньої медицини № 1 Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Pavlovskiy Leonid

E-mail: Leonya09@i.ua

Анотація: відомо, що у хворих з метаболічно-асоційованою жирковою хворобою печінки (МАЗХП) частіше, ніж у здорових осіб, зустрічається підвищена проникність кишкової стінки, яка впливає на перебіг та прогресування МАЗХП. У зв'язку з цим метою нашої роботи стало дослідження впливу пробіотиків та кишкового антибіотика – рифаксиміну на загальний рівень зонуліну, окклюдину, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та лактулозно-манітоловий індекс у пацієнтів з МАЗХП в поєднанні з ЦД 2-го типу. У дослідженні взяли участь 60 хворих з МАЗХП у поєднанні з ЦД 2-го типу, які були розподілені на дві групи. Пацієнтам обох груп в якості лікування був призначений прийом метформіну в дозі 500 мг 2 рази на добу та гіпокалорійна дієта з щоденним дефіцитом 400-500 ккал в поєднанні з 30-хвилинною ходьбою 5 разів на тиждень. Крім того, пацієнти другої групи додатково приймали комбінований синбіотик (*S.boulardii*, *L.acidophilus*, *L.rhamnosus*, інулін) 1 капсула 2 рази на день 3 місяці та рифаксимін 200 мг 2 таблетки 3 рази на добу 14 днів. До контрольної групи увійшли 20 здорових добровольців. За допомогою методу ELISA в плазмі обох груп був визначений загальний рівень зонуліну, окклюдину та ІЛ-6 до та через 3 місяці після лікування. Рівень кишкової проникливості досліджувався з використанням лактулозно-манітолового тесту. У пацієнтів з МАЗХП у поєднанні з ЦД 2-го типу рівень зонуліну, окклюдину, ІЛ-6 та лактулозно-манітоловий індекс були достовірно підвищені у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,001$). У пацієнтів, які приймали пробіотики та рифаксимін, рівень зонуліну, окклюдину, ІЛ-6 та лактулозно-манітоловий індекс достовірно знизилися у порівнянні з пацієнтами, які не приймали їх ($p < 0,001$). У пацієнтів з МАЗХП у поєднанні з ЦД 2-го типу підтверджена ефективність пробіотичної терапії та рифаксиміну у покращенні стану кишкової епітеліальної проникності.

Ключові слова: non-alcoholic fatty liver disease, zonulin, occludin, interleukin-6, permeability, probiotics, rifaximin.

Вступ

МАЗХП є одним із найпоширеніших захворювань у медицині (Younossi et al., 2018). Вона зустрічається у 30 – 100 % хворих з ожирінням, 10 – 75 % хворих на ЦД 2-го типу, 20 – 92 % у пацієнтів з гіперліпідемією, а та-

кож у 10 – 24 % практично-здорових людей (Bellentani, 2017). Крім цього, МАЗХП є інтегральною ланкою, що зв'язує між собою ЦД 2-го типу, інсулінорезистентність (ІР), метаболічний синдром, серцево-судинні захворювання. На сьогодні все більшу увагу привертає

взаємозв'язок між печінкою та кишечником, так звана вісь «печінка-кишечник». Це не дивно, адже печінка і кишечник є важливими органами, які за рахунок окисних процесів, активного функціонування мікробіоти та екскреції продуктів метаболізму знешкоджують екзо- та ендотоксини. Порушення синхронної роботи цих органів призводить до змін як у значених системах, так і в організмі в цілому.

Сьогодні існує достатньо даних, щодо ролі підвищеної проникності кишкової стінки в розвитку та прогресуванні МАЖХП (Albillos et al., 2020). Насамперед, проникність кишкового епітеліального бар'єру тісно пов'язана з рівнем ліпополісахарид-зв'язуючого білка, надмірна продукція якого характерна для пацієнтів з МАЖХП (Wong et al., 2015). Крім того, при розвитку неалкогольного стеатогепатиту відзначається збільшення кількості грам-негативних бактерій роду *Bacteroidetes*, які є можливими джерелами ендотоксину, що також регулює проникність епітеліального бар'єру кишечника (Boursier et al., 2016).

Мікробіота кишечника і виділені нею ендотоксини беруть участь в механізмі розвитку інсулінорезистентності, зокрема, через взаємодію між ліпополісахаридом і рецепторами TLR4 (Toll-like receptor 4), які знаходяться на поверхні гепатоцитів, моноцитів, тучних клітин, В-клітин, клітин епітелію кишечника (Kim et al., 2010). Як відомо, зонулін та окклюдин є одними із основних білків, що реалізують механізм «воріт кишечника» і впливають на щільність з'єднань між ентероцитами (Tripathi et al., 2009). Транслокація ліпополісахаридів сприяє зменшенню кількості білків зонуліну і окклюдину, що призводить до підвищення кишкової проникності. Зміни кишкової мікробіоти відіграють важливу роль в індукції і прогресуванні ураження печінки, доповнюючи шкідливу дію безпосередніх етіологічних чинників. Таким чином, корекція кількісного та якісного складу кишкової мікробіоти є однією із потенційних стратегій лікування МАЖХП. Такі висновки були зроблені в результаті досліджень, які продемонстрували позитивну роль «корисних» бактерій у лікуванні МАЖХП (Eslamparast et al., 2013).

Існують дані, щодо ролі керамідів в розвитку IP, ЦД 2-го типу та МАЖХП (Pavlovskyi et al., 2020). Зокрема, завдяки зниженню експресії рецепторів GLUT-4, порушенню β -окисненню жирів і накопиченню тригліцеридів в гепатоцитах, розвитку оксидативного стресу, мітохондріальної дисфункції та апоптозу (Chaurasia et al., 2015; Pagadala et al., 2012).

Мета

Дослідити вплив різних пробіотичних штамів та кишкового антибіотика – рифаксиміну на ступінь кишкової проникності та перебіг МАЖХП, шляхом визначення основних маркерів підвищеної кишкової проникності – зонуліну, окклюдину, IL-6 та лактулозно-манітолового індексу.

Матеріали та методи

Роботу виконано на кафедрі внутрішньої медицини №1 НМУ ім. О. О. Богомольця з 2020 по 2022 рік. В дослідженні прийняло участь 60 пацієнтів (30 жінок та 30 чоловіків) з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу. До контрольної групи увійшли 20 здорових добровольців. Діагноз МАЖХП встановлювався за результатами виявлення ознак стеатозу при УЗД, УЗД-стеатометрії (Ultrasign soneus P7), а також на підставах виявлення підвищеної активності АЛТ, АСТ у пацієнтів з ознаками метаболічної дисрегуляції, інсулінорезистентністю або встановленим ЦД 2-типу. Коефіцієнт затухання (КЗ) при стеатометрії відповідав наступним ступеням стеатозу: S_1 – легкий стеатоз КЗ 2,20 – 2,29 дБ/с, S_2 – помірний КЗ 2,30 – 2,90 дБ/см і S_3 – важкий КЗ > 2,90 дБ/см. Діагноз ЦД 2-го типу встановлювався на основі підвищеного рівня глюкози крові натще $\geq 7,0$ ммоль/л, збільшення її після тесту з навантаженням > 11,1 ммоль/л, а також підвищеного глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) $\geq 6,5$ %. Критеріями виключення з дослідження були: вірусні, паразитарні, бактеріальні, токсичні (алкогольні), медикаментозні гепатити, вродженні, метаболічні захворювання печінки, пацієнти з декомпенсованим ЦД 2-го типу та інсулінозалежні пацієнти.

Для визначення рівня фракції керамідів C16:0, C18:0, C24:1 був використаний метод рідинної хроматографії з мас-спектрометрією (Shimadzu Nexera X2 UHPLC, Shimadzu LCMS-8045 mass-spectrometer). Визначен-

ня проводилось згідно методики Kasumov (Kasumov et al., 2010).

Для кількісного визначення зонуліну, окклюдину та ІЛ-6 в сироватці використовувався метод ELISA.

Кишкову проникливість було досліджено шляхом проведення лактулозно-манітолового тесту згідно методу Generoso. (Generoso et al., 2003). Тест був проведений вранці після 12-годинного утримання від їжі та нікотину. Після збору сечі вранці, пацієнтам був запропонований розчин лактулозного сиропу з 5 г та 2 г манітолу. Через 6 годин після прийому розчину, був зібраний повторний аналіз сечі. Лактулозно-манітоловий індекс більше 0,03 вважався ознакою підвищеної кишкової проникливості.

Пацієнти з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу були поділені на дві групи. Першій групі було рекомендовано прийом метформіну у дозі 500 мг 2 рази на добу та зниження маси тіла, шляхом зміни раціону харчування за рахунок гіпокалорійної дієти та фізичних навантажень (дозовані аеробні фізичні вправи 150-200 хв/тиж). Друга група пацієнтів окрім вищевказаного лікування приймала додатково синбіотик, який містив такі штами як: *S.bouardii* ($2,5 \times 10^9$ КУО), *L.acidophilus* ($2,5 \times 10^9$ КУО), *L.rhamnosus* (1×10^9 КУО), а також

інулін (25 мг) – по 1 капсулі 2 рази на день протягом 3 місяців та рифаксимін у дозі 200 мг 2 таблетки 3 рази на добу 14 днів. Оцінка біохімічних показників та рівня зонуліну, окклюдину, ІЛ-6 і лактулозно-манітолового індексу здійснювалася на початку та через 3 місяці +/- 10 днів після лікування.

Статистичну обробку результатів було виконано за допомогою комп'ютерної програми Med Stat версія 5.2 (НМУ ім. О. О. Богомольця, Київ). Кількісні змінні описували середнім арифметичним значенням (X) з середнім відхиленням (SD). Для визначення характеру розподілу отриманих даних використовували критерій Шапіро-Уїлка. Для показників, які не виявили відмінностей розподілу значень від нормального використовувався t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок. Для визначення залежності між змінними проводили кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r).

Результати

При порівнянні пацієнтів основної групи з контрольною, були виявлені достовірні відмінності в індексі маси тіла, а також в лабораторних та інструментальних показниках. Основні характеристики пацієнтів обох груп наведені в табл. 1.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика обох груп ($X \pm SD$)

Показники	МАЖХП з ЦД 2-го типу (n=60)	Контрольна група (n=20)	p
Стать	30 чоловіків та 30 жінок	10 чоловіків та 10 жінок	$p < 0,05$
Вік	$55 \pm 2,2$	$53 \pm 2,3$	$p > 0,05$
ІМТ кг/м ²	$30 \pm 1,2$	$23 \pm 1,2$	$p < 0,001$
КЗ дБ/см	$2,61 \pm 0,5$	$2,13 \pm 0,5$	$p < 0,001$
НbA _{1c} , %	$6,8 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,1$	$p < 0,001$
Глюкоза крові ммоль/л	$6,5 \pm 0,3$	$5,0 \pm 0,3$	$p < 0,001$
АСТ ОД/л	$60 \pm 3,5$	$34 \pm 3,4$	$p < 0,001$
АЛТ ОД/л	$65 \pm 2,8$	$28 \pm 3,1$	$p < 0,001$
Цераміди С16:0 мкмоль/л	$0,5 \pm 0,1$	$0,13 \pm 0,03$	$p < 0,001$
Цераміди С18:0 мкмоль/л	$0,14 \pm 0,01$	$0,03 \pm 0,01$	$p < 0,001$
Цераміди С24:1 мкмоль/л	$1,5 \pm 0,1$	$0,05 \pm 0,02$	$p < 0,001$
Зонулін (нг/мл)	$7,8 \pm 0,6$	$3,9 \pm 0,5$	$p < 0,001$
Окклюдин (нг/мл)	$4,2 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,3$	$p < 0,001$
ІЛ-6 (пг/мл)	$4,5 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,5$	$p < 0,001$

Примітки: НbA_{1c} – глікований гемоглобін; АСТ – аспаратамінотрансфераза; АЛТ – аланінамінотрансфераза; ІМТ – індекс маси тіла

Кількісні зміни АЛТ, АСТ та стеатометрії до та через 3 місяці після лікування наведені в табл. 2.

В результаті лікування у пацієнтів обох груп відмічалось динамічне покращення лабораторних та інструментальних маркерів МАЖХП. Проте, у групі пацієнтів, що приймали пробіотики та рифаксимін, було відмічено достовірне зниження активності АСТ, АЛТ, та КЗ у порівнянні з пацієнтами першої групи ($p < 0,05$).

Кількісні характеристики різних фракцій керамідів в обох групах до та після лікування представлені в табл. 3.

При порівнянні концентрації керамідів в обох групах до лікування, виявлено, що різниця керамідів С16:0, С18:0, С24:1 була статистично незначущою ($p > 0,05$). На фоні проведеного лікування концентрація керамідів С16:0, С18:0, С24:1 достовірно зменшилася в обох групах, найбільше у пацієнтів другої групи ($p < 0,05$).

Загальний рівень зонуліну плазми крові в двох групах до та через 3 місяці після лікування наведений на рис. 1.

При кількісному дослідженні рівня зонуліну в сироватці крові було виявлено, що

у пацієнтів, які додатково приймали пробіотичну терапію разом з рифаксиміном, рівень зонуліну був нижче у порівнянні з групою пацієнтів, які не приймали цю терапію $5,5 \pm 0,2$ і $6,1 \pm 0,2$ нг/мл відповідно ($p < 0,05$).

Загальний рівень окклюдину плазми крові в двох групах до та через 3 місяці після лікування наведений на рис. 2.

При кількісному дослідженні рівня окклюдину в сироватці крові було виявлено, що пацієнти, які додатково приймали пробіотичну терапію разом з рифаксиміном рівень окклюдину був нижче ніж пацієнтів, які не приймали цю терапію $3,2 \pm 0,2$ і $3,6 \pm 0,2$ нг/мл відповідно ($p < 0,05$).

Загальний рівень ІЛ-6 плазми крові в двох групах до та через 3 місяці після лікування наведений на рис. 3.

При кількісному дослідженні рівня ІЛ-6 плазми крові було виявлено, що у пацієнтів, які додатково приймали пробіотичну терапію разом з рифаксиміном, рівень ІЛ-6 був достовірно нижче ніж пацієнтів, які не приймали цю терапію $3,5 \pm 0,2$ і $3,9 \pm 0,2$ пг/мл відповідно ($p < 0,05$).

При проведенні лактулозно-манітолового тесту було виявлено, що у обох групах пацієнтів

Таблиця 2. Порівняльна характеристика основних груп ($X \pm SD$)

Показники	Перша група (n=30)		Друга група (n=30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
АСТ ОД/л	$62 \pm 2,0$	$55 \pm 2,5^*$	$61 \pm 2,5$	$45 \pm 1,5^*$
АЛТ ОД/л	$64 \pm 1,5$	$54 \pm 1,8^*$	$63 \pm 2,0$	$40 \pm 2,0^*$
КЗ ДБ/см	$2,64 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,2^*$	$2,62 \pm 0,2$	$2,55 \pm 0,2^*$

Примітки: * $p < 0,05$ – різниця щодо показників контрольної групи є статистично значущою.

Таблиця 3. Порівняльна характеристика фракцій керамідів С16:0, С18:0, С24:1 мкмоль/л ($X \pm SD$)

Показник	Перша група (n=30)	Друга група (n=30)	Перша група (n=30)	Друга група (n=30)
	До лікування		Після лікування	
С16:0	$0,50 \pm 0,03^*$	$0,53 \pm 0,2^*$	$0,40 \pm 0,04^{**}$	$0,25 \pm 0,04^{**}$
С18:0	$0,14 \pm 0,01^*$	$0,15 \pm 0,02^*$	$0,083 \pm 0,009^{**}$	$0,062 \pm 0,008^{**}$
С24:1	$1,5 \pm 0,05^*$	$1,4 \pm 0,02^*$	$1,33 \pm 0,02^{**}$	$1,2 \pm 0,06^{**}$

Примітки: * $p > 0,05$ – різниця щодо показників контрольної групи є статистично незначущою;

** $p < 0,05$ – різниця щодо показників контрольної групи є статистично значущою.

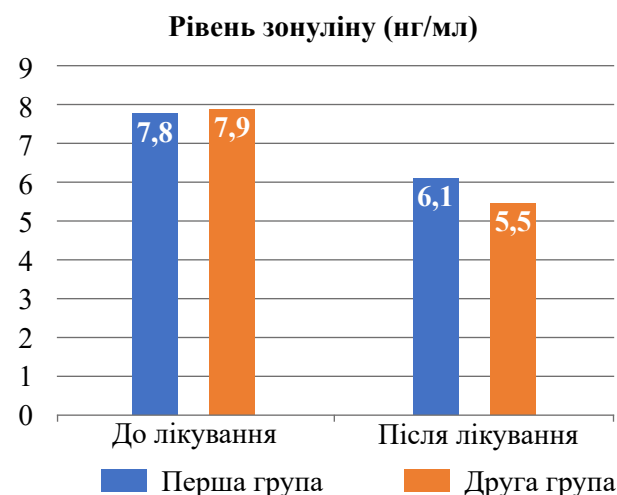


Рис. 1. Порівняльна характеристика рівня зонуліну плазми крові в обох групах ($X \pm SD$)

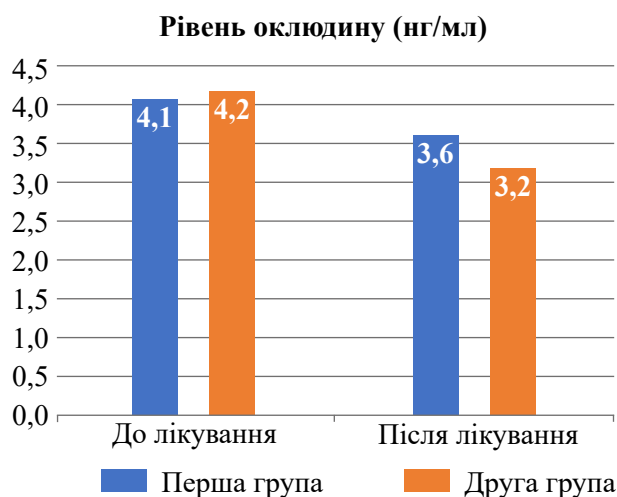


Рис. 2. Порівняльна характеристика рівня оклюдину плазми крові в обох групах ($X \pm SD$)

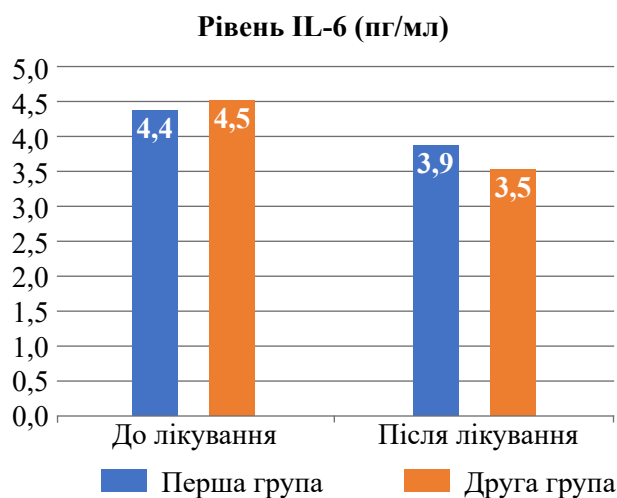


Рис. 3. Порівняльна характеристика рівня ІЛ-6 плазми крові в обох групах ($X \pm SD$)

ентів на початку лікування лактулозно-манітоловий індекс був достовірно підвищений у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,001$). Проте у пацієнтів, які приймали пробіотики та рифаксимін, лактулозно-манітоловий індекс через 3 місяці був достовірно нижче у порівнянні з пацієнтами, які не приймали цю терапію 0,03 (0,04; 0,05) та 0,05 (0,04; 0,06) ($p < 0,001$) відповідно (рис. 4).

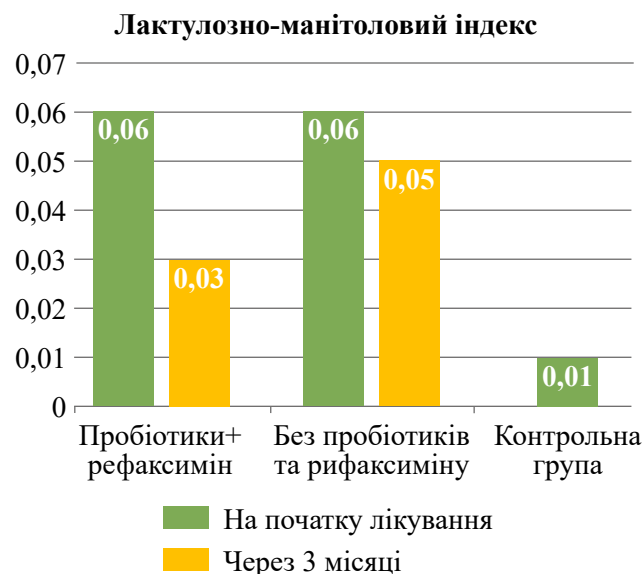


Рис. 4. Порівняльна характеристика лактулозно-манітолового індексу в обох групах

Під час аналізу кореляційних зв'язків було виявлено такі зміни. Показник сироваткового зонуліну та оклюдину слабо корелювали з $HbA1c$ та помірно з КЗ, глюкозою крові, АСТ і АЛТ ($p < 0,05$). В той же час показник ІЛ-6 помірно корелював зі всіма досліджуваними параметрами ($p < 0,05$) (табл. 4).

Обговорення

Сьогодні МАЖХП є однією із головних проблем в сучасній медицині, що має прогресуючий перебіг і призводить до розвитку стеатогепатиту та цирозу. Розвиток МАЖХП чітко пов'язаний з ЦД 2-го типу, інсулінорезистентністю, серцево-судинними захворюваннями.

На теперішній час однією із основних версій, яка пояснює розвиток МАЖХП є, так звана, «мультиударна» теорія. В основі якої, важливу роль відіграє порушення гомеостазу кишечника. Як відомо, кишечник є захисним бар'єром, так званими, «воротами», які зат-

Таблиця 4. Кореляційні зв'язки зонуліну, окклюдину та ІЛ-6

Показники	Зонулін	Окклюдин	ІЛ-6	p
КЗ ДБ/см	r = 0,345	r = 0,310	r = 0,482	p < 0,05
HbA _{1c} , %	r = 0,268	r = 0,252	r = 0,320	p < 0,05
Глюкоза ммоль/л	r = 0,305	r = 0,225	–	p < 0,05
АСТ ОД/л	r = 0,360	r = 0,330	r = 0,369	p < 0,05
АЛТ ОД/л	r = 0,390	r = 0,360	r = 0,390	p < 0,05
Зонулін нг/мл	–	r = 0,380	r = 0,305	p < 0,05
Окклюдин нг/мл	r = 0,380	–	r = 0,340	p < 0,05
ІЛ-6 пг/мл	r = 0,305	r = 0,305	–	p < 0,05

римують і знешкоджують велику кількість токсинів та потенційно небезпечних бактерій. У зв'язку з перманентним контактом з зовнішнім середовищем, бар'єр кишечника може послаблюватись, що призводить до підвищеної його проникності і розвитку численних захворювань. Так, існують дані щодо ролі синдрому «протікаючого кишечника» у розвитку шкірних захворювань, інсулінорезистентності, ожиріння та ін. (Hiroshi, 2016). Також підвищення кишкової проникності призводить до захворювань печінки у зв'язку з тим, що більше 70% крові печінка отримує від кишечника через порталну вену.

Одні з ключових структурних білків, які забезпечують кишковий бар'єр є зонулін та окклюдин. Саме ці білки утворюють щільні контакти між кишковими клітинами, роблячи кишечник непроникним для патогенної кишкової мікробіоти та токсинів. Однак, при порушенні цілісності кишкового епітелію, зонулін та окклюдин проникають у кровотік, тим самим сигналізуючи про підвищення кишкової проникності. Зв'язок підвищеного рівня зонуліну та окклюдину, як маркерів кишкової проникності, був виявлений при ЦД 2-го типу та інсулінорезистентності. Так, наприклад, одне дослідження продемонструвало кореляцію між рівнем прозапальних цитокінів (гаптоглобін, ІЛ-6, фактор некрозу пухлини альфа – TNF- α) та рівнем зонуліну у пацієнтів з ожирінням (Zak-Gołab et al., 2013).

Серед одних з можливих механізмів розвитку підвищеної кишкової проникності є дисбіоз кишечника, стан, який характеризується порушенням кількісної та якісної рівноваги кишкової мікробіоти (Machado et al., 2016). Роль дисбіозу в розвитку МАЖХП була доведена в численних дослідженнях, що дало підстави до розробки нових підходів до лікування пацієнтів з МАЖХП. Такі висновки спираються на дані досліджень, що продемонстрували потенційну роль пробіотиків у зниженні активності АЛТ, АСТ, покращення інсуліночутливості та корекції дисліпідемії (Monem et al., 2017; Gao et al., 2016). Окрім цього, в ряді досліджень було доведено, що додавання пробіотиків до основного лікування пацієнтам з МАЖХП сприяло зниженню рівня прозапальних цитокінів (Kobyliak et al., 2018). Важливе значення також має вплив кишкового антибіотика – рифаксиміну на запальний процес, що виникає паралельно з підвищеною кишковою проникністю. Так, прийом рифаксиміну пацієнтами з неалкогольним стеатогепатитом, асоціювався зі зниженням рівня ІЛ-6, TNF- α , цитокератину-18. Крім цього, в результаті лікування рифаксиміном також спостерігалося зниження активності трансаміназ (Abdel-Razik et al., 2018).

У нашому дослідженні було виявлено підвищений рівень зонуліну, окклюдину, ІЛ-6 та лактулозно-манітоловий індекс у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні з ЦД 2-го типу. Також в ході нашого дослідження були знайдені слаб-

кі та помірні кореляційні зв'язки між зонуліном, окклюдином і ІІ-6 з основними лабораторними (АЛТ, АСТ, глюкоза крові, НbA_{1c}) та інструментальними (КЗ) показниками ($p < 0,05$). Крім цього, результати дослідження довели, що додатковий прийом синбіотика (*S.boulardii*, *L.acidophilus*, *L.rhamnosus*, інулін) та рифаксиміну разом з основною терапією сприяє зниженню загального рівня зонуліну, окклюдину, ІІ-6 та лактулозно-манітолового індексу у пацієнтів з МАЖХП та ЦД 2-го типу. Також у пацієнтів на фоні цього лікування знизилась активність АЛТ і АСТ та покращились результати стеатометрії.

Висновок

За результатами нашого дослідження можна зробити висновок, що у пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу спостерігається підвищений рівень зонуліну, окклюдину, ІІ-6 та лактулозно-манітоловий індекс. Пацієнти, які додатково приймали пробіотики та рифаксимін, рівень зонуліну, окклюдину, ІІ-6 та лактулозно-манітоловий індекс у них знизився, що свідчить про ефективність дано-

го підходу лікування у покращенні кишкової проникності та перебігу МАЖХП.

Фінансування

Дана стаття не отримувала зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Відсутній.

Згода на публікацію

Згода на публікацію отримана від усіх пацієнтів які були залучені у проспективне дослідження.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0001-7121-5867](https://orcid.org/0000-0001-7121-5867) (A, B, C) Leonid Pavlovskyi

[0000-0001-5831-8810](https://orcid.org/0000-0001-5831-8810) (A, E, F) Volodymyr Chernyavskyi

[0000-0002-4157-4428](https://orcid.org/0000-0002-4157-4428) (A, C, E) Victoria Tischenko

[0000-0002-3973-762X](https://orcid.org/0000-0002-3973-762X) (A, B, E) Lesia Hvozdetzka

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article.

ЛІТЕРАТУРА

Abdel Monem, S.M. (2017). Probiotic Therapy in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis in Zagazig University Hospitals. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*, 7 (1). 101-106. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1226.

Abdel-Razik, A., Mousa, N., Shabana, W., Refaey, M., Elzebery, R., Elhelaly, R., Zalata K., Abdelsalam, M., A Eldeeb, A., Awad, M., Elgamel, A., Attia, A., El-Wakeel N., Eldars, W. (2018). Rifaximin in nonalcoholic fatty liver disease: hit multiple targets with a single shot. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*, 30(10). 1237-1246. doi: 10.1097/MEG.0000000000001232.

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. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.003.

Bellentani, S. (2017). The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver international*, 37 Suppl 1:81-84. doi: 10.1111/liv.13299.

Boursier, J., Mueller, O., Barret, M., Machado, M., Fizanne, L., Araujo-Perez, F., Guy, C., Seed, P., Rawls, J., David, L., Hunault, G., Oberti, F., Calès, P., Diehl, A. (2016). The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*, 63(3). 764-775. doi: 10.1002/hep.28356.

Chaurasia, B., Summers, S. (2015). «Ceramide – Lipotoxic Inducers of Metabolic Disorders». *Trends in Endocrinology & Metabolism*, Vol. 26, No. 10. doi: 10.1016/j.tem.2015.07.006.

Colombini, M. (2010). «Ceramide channels and their role in mitochondria-mediated apoptosis». *Biochimica et Biophysica Acta*, Volume 1797, Issues 6–7, Pages 1239-1244. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2010.01.021>.

Eslamparast, T., Eghtesad, S., Hekmatdoost, A., Poustchi, H. (2013). Probiotics and Nonalcoholic Fatty liver Disease. *Middle East journal of digestive diseases*, 5(3). 129–136. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3990183/>.

Gao, X., Zhu, Y., Wen, Y., Liu, G., Wan, C. (2016). Efficacy of probiotics in non-alcoholic fatty liver disease in adult and children: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatology research*, 46. 1226–1233. doi: 10.1111/hepr.12671.

Generoso, M. De Rosa, M., De Rosa, R., De Magistris, L., Secondulfo, M., Fiandra, R., Carratù, R., Carteni, M. (2003). Cellobiose and lactulose coupled with mannitol and determined using ion-exchange chromatography with pulsed

amperometric detection, are reliable probes for investigation of intestinal permeability. *Journal of chromatography, B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, 783(2). 349-57. doi: 10.1016/s1570-0232(02)00766-3.

Hiroshi, F. (2016). Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflammatory intestinal diseases*, 1(3). 135–145. doi: 10.1159/000447252.

Kasumov, T., Huang, H., Chung, Y., Zhang, R., McCullough, A., Kirwan, J. (2010). «Quantification of ceramide species in biological samples by liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry». *Analytical Biochemistry*, 401. 154–161. doi: 10.1016/j.ab.2010.02.023.

Kim, J., Sears, D. (2010). TLR4 and Insulin Resistance. *Gastroenterology research and practice*, 2010:212563. doi: 10.1155/2010/212563.

Kobyliak, 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. *J Journal of gastrointestinal and liver diseases: JGLD*, 27(1). 41-49. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.271.kby.

Machado, V., Cortez-Pinto, H. (2016). Diet, Microbiota, Obesity, and NAFLD: A Dangerous Quartet. *International journal of molecular sciences*, 17(4). 481. doi: 10.3390/ijms17040481.

Pagadala, M., Kasumov, T., McCullough, A., Zein, N., Kirwan, H. (2012). «Role of ceramides in nonalcoholic fatty liver disease». *Trends in Endocrinology and Metabolism*, Vol. 23, No. 8. doi: 10.1016/j.tem.2012.04.005.

Pavlovskiy, L. Shypulin, V., Chernyavskiy, V., Linevska, K. (2020). The effect of different treatment strategies in patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with insulin resistance and type 2 diabetes mellitus on ceramide concentration. *Збірник наукових праць ЛОГОС, Травень 2020*, с. 15-20, doi:10.36074/15.05.2020.v3.05.

Tripathi, A., Lammers, K., Goldblum, S., Shea-Donohue, T., Netzel-Arnett, S., Buzza, M., Antalis, T., Vogel, S., Zhao, A., Yang, S., Arrietta, M., Meddings, J., Fasano A. (2009). Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(39). 16799-804. doi: 10.1073/pnas.0906773106.

Wong, V., Wong, G., Chan, H., Yeung, D., Chan, R., Chim, A., Chan, C., Tse, Y., Woo, J., Chu, W., Chan, H. (2015). Bacterial endotoxin and nonalcoholic fatty liver disease in the general population: a prospective cohort study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 42(6). 731-40. doi: 10.1111/apt.13327.

Younossi, Z., Anstee, Q., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., George, J., Bugianesi, E. (2018). Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 15(1). 11-20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109.

Zak-Gołąb, A., Kocełak, P., Aptekorz, M., Zientara, M., Juszczak, L., Martirosian, G., Chudek, J., Olszanecka-Glinianowicz, M. (2013). Gut microbiota, microinflammation, metabolic profile, and zonulin concentration in obese and normal weight subjects. *International journal of endocrinology*, 2013:674106. doi: 10.1155/2013/674106.

Dynamics of intestinal permeability indicators in patients with metabolic-associated fatty liver disease in combination with type 2 diabetes

Pavlovskiy Leonid, Chernyavskiy Volodymyr, Tyshchenko Victoria, Lesya Gvozdetska

Department of Internal Medicine №1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Pavlovskiy Leonid

E-mail: Leonya09@i.ua

Abstract: it is known that increased permeability of the intestinal wall affects the course and progression of fatty liver disease more often in patients with metabolically associated fatty liver disease (MAFLD) than in healthy individuals. In this regard, the aim of our work was to investigate the effect of probiotics and an intestinal antibiotic – rifaximin on the total level of zonulin, occludin, interleukin-6 (IL-6) and the lactulose-mannitol ratio in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes. The study involved 60 patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes,

who were divided into two groups. Patients in both groups were treated with metformin at a dose of 500 mg 2 times a day and a hypocaloric diet with a daily deficit of 400-500 kcal in combination with 30-minute walking 5 times a week. In addition, the patients of the second group additionally took a combined synbiotic (*S.boulardii*, *L.acidophilus*, *L.rhamnosus*, inulin) 1 capsule 2 times a day for 3 months and rifaximin 200 mg 2 tablets 3 times a day for 14 days. The control group included 20 healthy volunteers. Using the ELISA method, the total level of zonulin, occludin and IL-6 in the plasma of both groups was determined before and 3 months after treatment. The level of intestinal permeability was studied using the lactulose-mannitol test. The levels of zonulin, occludin, IL-6, and lactulose-mannitol ratio were significantly increased in patients with MAFLD combined with type 2 DM compared to the control group ($p < 0.001$). In patients who took probiotics and rifaximin, the levels of zonulin, occludin, IL-6, and lactulose-mannitol ratio were significantly reduced compared to patients who did not take them ($p < 0.001$). The effectiveness of probiotic therapy and rifaximin in improving the state of intestinal epithelial permeability has been confirmed in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes.

Keywords: [liver disease](#), [occludin](#), [interleukin-6](#), [permeability](#), [probiotics](#), [rifaximin](#).



Copyright: © 2022 by the authors;
licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an **open access**
article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License
(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)