

# Неалкогольная жировая болезнь печени и энтеральная недостаточность: коморбидность их развития

Я.М. Вахрушев, Е.В. Сучкова, А.П. Лукашевич

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

## Аннотация

В статье отражены современные литературные данные по эпидемиологии и факторам риска неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Важным аспектом является описание современных взглядов сочетанного поражения гепатобилиарного тракта и тонкой кишки. Особая роль в развитии НАЖБП отводится нарушениям кишечной микробиоты. Показано значение энтерогапатической циркуляции желчных кислот в развитии заболеваний кишечника и печени. Представляется актуальным дальнейшее изучение коморбидности развития НАЖБП и энтеропатии для разработки патогенетически обоснованной терапии.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, тонкая кишка, синдром избыточного бактериального роста, желчные кислоты, липополисахарид.

**Для цитирования:** Вахрушев Я.М., Сучкова Е.В., Лукашевич А.П. Неалкогольная жировая болезнь печени и энтеральная недостаточность: коморбидность их развития. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (12): 84–89. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000134

## Non-alcoholic fatty liver disease and enteral insufficiency: comorbidity of their development

Ya.M. Vakhrushev, E.V. Suchkova, A.P. Lukashevich

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

The article reflects current literature data on the epidemiology and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease. An important aspect is the description of the modern views of combined lesions of the hepatobiliary tract and small intestine. Disorders of the intestinal microbiota play a special role in the development of non-alcoholic fatty liver disease. The value of enterohepatic circulation of bile acids in the development of intestinal and liver diseases was shown. It seems relevant to further study the comorbidity of the development of non-alcoholic fatty liver disease and enteropathy for the development of pathogenetically substantiated therapy.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, small intestine, bacterial overgrowth syndrome, bile acids, lipopolysaccharide.

**For citation:** Vakhrushev Ya.M., Suchkova E.V., Lukashevich A.P. Non-alcoholic fatty liver disease and enteral insufficiency: comorbidity of their development. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (12): 84–89. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000134

ЖК – желчные кислоты  
ЛПС – липополисахарид  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

СИБР – синдром избыточного бактериального роста  
ТГ – триглицериды  
ХС – холестерин  
TLRs – Toll-подобные рецепторы

## Эпидемиология и факторы риска неалкогольной жировой болезни печени

В настоящее время среди хронических диффузных заболеваний печени на первом месте находится неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). НАЖБП – хроническое мультифакториальное заболевание, по данным ряда авторов, его относят к системной патологии с тенденцией к прогрессированию, проявляющееся стеатозом печени, стеатогепатитом и циррозом печени. По данным российского исследования DIREG-1 и -2, проведенного под руководством В.Т. Ивашкина, с 2007 по 2014 г. заболеваемость НАЖБП в российской популяции увеличилась с 27,0 до 37,1% [1, 2]. При обычном течении НАЖБП у 12–40% пациентов с гепатозом через 8–13 лет возникает неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), из них у 15% больных формируются цирроз печени и печеночная недостаточность. В последующем в течение 10 лет у 7% пациентов с циррозом печени развивается гепатоцеллюлярная карцинома [3–8].

Проблема роста заболеваемости НАЖБП связана со значительным ростом числа лиц, страдающих ожирением [9], причем выраженность болезни возрастает с увеличением степени ожирения [10]. У лиц с ожирением НАЖБП встре-

чается в 30–100% случаев. При ультразвуковом исследовании у большинства пациентов с избыточной массой тела выявляются признаки жировой дистрофии печени [11]. У детей и подростков частота жирового гепатоза при ожирении достигает 50%, что в дальнейшем будет способствовать росту числа больных НАЖБП [12]. Известное исследование «Дионис» (Dionysos study, 1994) продемонстрировало наличие гистологически подтвержденного стеатоза у 46% пациентов с ожирением, не злоупотребляющих алкоголем, и у 95% – с ожирением и употребляющих более 60 г чистого этанола в день. Распространенность НАЖБП среди больных сахарным диабетом 2-го типа достигает 70% [13–15]. Наличие сахарного диабета 2-го типа у пациентов с НАЖБП является неблагоприятным прогностическим критерием развития фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [16–21].

К первичному стеатозу могут приводить ожирение, гиперлипидемия, сахарный диабет 2-го типа. Причинами развития вторичного жирового гепатоза могут служить прием лекарственных препаратов (стероидные гормоны, заместительная гормональная терапия, антиаритмические и антибактериальные препараты, цитостатики, группа противовоспалительных нестероидных средств), хронические

заболевания желудочно-кишечного тракта, быстрое снижение массы тела, парентеральное питание, беременность, заболевания, приводящие к развитию гипоксии. Болезнь Вильсона–Коновалова, абetalipopротениемия, семейный стеатоз печени, болезни накопления гликогена, галактоземия также могут быть причинами развития жирового гепатоза [22, 23].

Причинами накопления триглицеридов (ТГ) в печени являются поступление в избытке свободных жирных кислот, снижение в митохондриях печени скорости  $\beta$ -окисления и увеличение синтеза жирных кислот. Это приводит к снижению синтеза липопротеинов очень низкой плотности, в составе которых ТГ удаляются из печени. В развитии стеатогепатита ведущее значение имеет перекисное окисление липидов под действием свободных жирных кислот, в условиях гиперпродукции активных форм кислорода, продуктов перекисного окисления липидов, провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкинов-6 и -8. В последующем развиваются хроническое персистирующее воспаление, апоптоз, некроз гепатоцитов. Это становится «вторым толчком» в патогенезе НАЖБП, оказывающим значительное влияние на течение болезни за счет интенсивности воспаления и фиброобразования в ткани печени [24].

### Роль микробиоты в развитии энтеропатии и НАЖБП

Изменения в паренхиме печени могут быть вызваны изменениями, происходящими в кишечнике, поскольку анатомическая связь между органами существует благодаря печеночной портальной системе и энтерогапатической циркуляции желчных кислот (ЖК). Бактерии, населяющие кишечник, участвуют в метаболизме липидов и глюкозы. В кишечнике человека обитают девять филов бактерий: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Cyanobacteria*, *Deferribacteres*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Tenericutes*, *TM7* и *Verrucomicrobia*. Основные 4 фила комменсальных организмов, живущих в кишечнике человека, – это *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria* [25].

*Firmicutes* – самый большой фил бактерий, который способен синтезировать короткоцепочечные жирные кислоты. К ним относятся монокарбоновые кислоты с длиной цепи до 8 атомов углерода: уксусная, пропионовая, изомасляная, масляная, изовалериановая, валериановая, изокапроновая и капроновая. Неразветвленные летучие жирные кислоты: уксусная, пропионовая, масляная – образуются при анаэробном брожении углеводов. За счет летучих жирных кислот снижается pH и тормозится рост условно-патогенной микрофлоры, обладающей протеолитическим типом метаболизма. В результате угнетаются гнилостные процессы в кишечнике со снижением образования аммиака, ароматических аминов, сульфидов, эндогенных канцерогенов, которые не только воздействуют на кишечную стенку, но и оказывают системные эффекты [26]. В исследовании у пациентов с НАСГ и ожирением в составе кишечной микрофлоры отмечается увеличение содержания *Bacteroidetes* и снижение *Firmicutes*. Это приводит к увеличению количества кишечных бактерий – продуцентов этанола, и концентрация этанола в сыворотке крови у больных НАСГ значительно повышается. Синтез этанола бактериями ведет

к образованию свободных жирных кислот и окислительного стресса и способствует формированию НАЖБП [27, 28].

В результате употребления жирной пищи, увеличения количества протеолитических бактерий, снижения концентрации короткоцепочечных жирных кислот моторика кишки подавляется. Замедление кишечного транзита увеличивает способность кишечной микрофлоры из класса *Firmicutes* извлекать больше энергии из питательных веществ и запасать ее, что вносит дополнительный вклад в развитие ожирения [29]. Кишечная флора может уменьшить выработку белка, подобного ангиопоэтину, или адипоцитарный фактор, индуцированный голодом, в эпителии кишечника, который ингибирует активность липопротеинлипазы. Активность липопротеинлипазы повышается, что приводит к усиленному захвату свободных жирных кислот и накоплению ТГ в адипоцитах и клетках печени [30].

Взаимосвязь НАСГ и дисбиоза кишечника показана еще в 1980 г. при лечении морбидного ожирения, когда наложение подвздошно-кишечного анастомоза приводило к тяжелому поражению печени [31]. НАСГ часто сопровождается изменениями микрофлоры в тонком кишечнике в виде синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) и при лечении НАЖБП рекомендуется применение препаратов, нормализующих состав кишечной микрофлоры [32]. СИБР и транслокация кишечной флоры приводят к развитию оксидативного стресса и активации системного воспалительного ответа [33].

В литературе описываются Toll-подобные (сигнальные) рецепторы (TLRs), которые способны распознавать микробные сигналы по их клеточной поверхности. В портальной системе печени эти рецепторы являются контролирующим фактором, так как бактерии могут стать причиной воспалительных процессов в печени. Выделяют четыре вида TLRs, которые могут участвовать в развитии НАЖБП. TLRs2 определяет пептидогликан и липотейхоевую кислоту, которые являются компонентами стенки грамположительных бактерий. TLRs4 распознает липополисахариды (ЛПС) грамотрицательных бактерий. TLRs5-рецепторы чувствительны к бактериальному флагеллину. TLRs9 распознает неметильные фрагменты CpG-динуклеотидов бактериальной ДНК [25].

Связь между микрофлорой кишечника и TLRs4 продемонстрирована на грызунах с помощью различных диет. У грызунов, находящихся на диете с высоким содержанием жиров, отмечено усиление воспаления через индукцию TLRs4, что сопровождалось повышением кишечной проницаемости и уровня эндотоксина, прогрессированием ожирения. У TLRs4-дефицитных мышей такого эффекта не наблюдалось [34]. В другом исследовании также отмечено, что у TLRs4-мутантных мышей отмечалась устойчивость к развитию НАЖБП [35].

Кишечная микробиота активно участвует в метаболизме холина, входящего в состав клеточной мембраны гепатоцитов. Холин участвует в обмене жиров в печени и способствует их выведению [36]. Дефицит холина в диете приводит к накоплению ТГ в гепатоцитах, формированию НАЖБП, которое претерпевает обратное развитие при введении холина парентерально [37]. Кишечная микрофлора способствует превращению диетического холина в токсические метиламины (диметиламин, триметиламин). Переход этих

#### Сведения об авторах:

Вахрушев Яков Максимович – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела

Сучкова Елена Владимировна – д.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела

#### Контактная информация:

Лукашевич Анна Павловна – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела; тел.: +7(909)060-17-18; e-mail: anna.lukashevich.89@mail.ru

аминов в печени в триметиламин-N-оксид может вызывать воспаление печени и способствовать формированию НАСГ [38]. Использование метионин-холин-дефицитной диеты в модели на мышах способно индуцировать НАСГ, так как способствует повышению накопления ТГ в печени, активации перекисного окисления липидов, повышению уровня аланинаминотрансферазы, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , никотинамид-адениндинуклеотидфосфата и маркеров фиброза печени. Подобных изменений не наблюдалось у мышей, дефицитных по TLRs4 и его корцептору MD-2 (миелоидного фактора дифференцировки). Это исследование показывает возможность развития стеатоза и фиброза печени в модели НАСГ у мышей при распознавании ЛПС через TLRs4 и MD-2 [39].

Нарушения кишечной микрофлоры встречаются у большинства больных с хроническими заболеваниями печени и воспалительными заболеваниями кишечника, причем тяжесть клинических проявлений заболевания нередко связывают с выраженностью изменений микробиологии кишечника. Контаминация кишечника условно-патогенной и патогенной микрофлорой у таких пациентов способствует расстройству полостного и пристеночного пищеварения и всасывания микронутриентов [40]. Так, при корреляционном анализе установлена умеренная отрицательная связь между СИБР и приростом гликемии после приема растворимого крахмала ( $r=-0,64$ ), т. е. чем более выражен СИБР, тем сильнее страдает полостное пищеварение в тонкой кишке. Между СИБР и мембранным пищеварением также наблюдается умеренная отрицательная связь ( $r=-0,53$ ): чем более выражен СИБР, тем меньше прирост гликемии после перорального приема сахарозы, тем сильнее страдает мембранное пищеварение. Зависимость между СИБР и всасыванием в тонкой кишке – положительная, средней силы ( $r=0,4$ ), т. е. на фоне усиленного всасывания увеличивается и СИБР и, следовательно, происходит бактериальная транслокация в кровь и далее в желчь, что способствует прогрессированию воспалительного процесса в печени и билиарном тракте [41].

Хроническая эндотоксемия связана с увеличением концентрации бактериальных ЛПС. ЛПС поступают из кишечника в кровь в составе хиломикронов (интрацеллюлярно). Второй путь поступления ЛПС в кровь – через межклеточные промежутки (парацеллюлярно). Парацеллюлярный транспорт усиливается при хроническом воспалении и нарушении защитного кишечного барьера. Таким образом, пищевой жир способствует лучшему поглощению ЛПС, что приводит к изменениям в кишечной микрофлоре – уменьшению количества *Eubacterium rectale*, *Bacteroides* и *Bifidobacterium* [42]. Выраженность эндотоксемии положительно коррелирует с уровнем инсулина натощак, глюкозы, общего холестерина (ХС), ТГ у больных сахарным диабетом 2-го типа [43]. ЛПС бактерий через TLRs4 нарушают функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, способствуют инсулинорезистентности через подавление зависимой от глюкозы секреции инсулина. Выявлено, что запуск НАСГ во многом связан с влиянием бактериального ЛПС на купферовские клетки печени [44].

Кишечная микрофлора влияет на энергобаланс не только путем извлечения ее из питательных веществ, но и воздействуя на гены, регулирующие расход и запасание. При изучении генового состава кишечной микрофлоры доказано, что у лиц с избыточной массой тела отсутствуют гены 6 видов бактерий, которые ответственные за развитие инсулинорезистентности и дислипидемии. Низкое содержание генов данных микроорганизмов приводит к повышению уровня глюкозы, инсулина, индекса инсулинорезистентно-

сти, общего ХС, ТГ и снижению концентрации липопротеинов низкой плотности, причем речь идет об уменьшении количества сахаролитических бифидо- и лактобактерий. Известно, что снижение концентрации сахаролитических бактерий уменьшает выработку короткоцепочечных жирных кислот, обеспечивающих почти 20% ежедневной энергетической потребности организма [45].

Микробиота в составе биоупленки первой вступает в контакт со всеми субстанциями, поступающими в организм, трансформируя химические вещества в нетоксичные конечные продукты либо в промежуточные соединения, легко разрушаемые в печени и удаляемые из организма. Нарушение взаимодействия печени и кишечника приводит к взаимным функциональным и структурным изменениям в них самих и в организме в целом, благодаря чему гепатоэнтеральную регуляцию различных органических и неорганических соединений можно причислить к кардинальным гомеостатическим механизмам. Сниженная детоксикационная функция микрофлоры при дисбиозе кишечника увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени, что способствует возникновению в ней метаболических и структурных изменений. Так, НАЖБП-ассоциированный дисбиоз толстой кишки у взрослых пациентов характеризуется увеличением численности эндотоксин- и этанолпродуцирующих грамотрицательных бактерий, прежде всего семейства *Enterobacteriaceae* и рода *Escherichia* (филум *Proteobacteria*), а также рода *Bacteroides* (филум *Bacteroidetes*). Дисбиоз усугубляет нарушения барьерной функции кишечника, способствуя еще большему повышению проницаемости кишечного барьера и транслокации бактерий и эндотоксинов грамотрицательных микроорганизмов с последующей активацией TLRs4, продукцией провоспалительных молекул и цитокинов и развитием воспаления низкой степени активности в печеночной ткани. Указанные дисбиотические изменения способствуют развитию митохондриальной дисфункции, формированию стеатоза при НАЖБП с последующей трансформацией его в НАСГ и прогрессированием заболевания до стадий фиброза и цирроза [46].

Таким образом, кишечные бактерии могут вносить свой вклад в развитие НАЖБП посредством трех механизмов: 1 – увеличение продукции этанола в просвете тонкой кишки; 2 – нарушение метаболизма пищевого холина (требуется для синтеза липопротеинов очень низкой плотности и печеночного экспорта липидов); 3 – высвобождение ЛПС. И этанол, и ЛПС стимулируют воспалительную продукцию цитокинов через NF- $\kappa$ B-опосредованный механизм [47].

### Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот и ее значение в патогенезе поражения тонкой кишки и печени

Микрофлора кишечника принимает активное участие в обмене ЖК. В печени синтезируются «первичные» ЖК – холевая и хенодезоксихолевая. В процессе дальнейшей конъюгации ЖК образуются таурохолевая и гликохолевая кислоты. ЖК поступают в двенадцатиперстную кишку, где происходит процесс эмульгирования экзогенных жиров. Около 90–95% ЖК всасывается в подвздошной кишке и возвращается в печень через воротную вену, а затем вновь секретируется в желчь. Частично первичные ЖК подвергаются 7- $\alpha$ -дегидроксилированию кишечной микрофлорой и образуются «вторичные» ЖК: дезоксихолевая и литохолевая. Они плохо всасываются в кишечнике, и большая их часть выделяется с фекалиями. За счет энтерогепатической циркуляции сохраняется постоянное количество ЖК. При

дисбиозе усиливается деконъюгация связанных ЖК и образуются токсичные соли. Это приводит к нарушению микроциркуляции в стенке кишки и увеличению всасывания ЖК в подвздошной кишке (до 100%). По принципу обратной связи ингибируется фермент 7- $\alpha$ -гидроксилаза, участвующий в синтезе ЖК из ХС [48]. Таким образом, нарушение выделения ЖК с фекалиями способствует сохранению ХС в крови и в печени, усугубляя дислипидемию, атеросклероз и стеатоз печени.

Нарушение энтерогепатической циркуляции приводит к снижению содержания ЖК в кишечнике. Развивается синдром мальабсорбции, нарушается состав кишечной микрофлоры, образуются в избытке этанол, органические кислоты, снижается рН химуса и усиливается деконъюгация ЖК. Следствием является прогрессирование СИБР в тонком кишечнике, образование повышенного количества эндотоксинов, поступление их в печень и развитие системного воспаления [49, 50]. Таким образом, дисбиоз приводит к нарушению энтерогепатической циркуляции ЖК, а снижение поступления ЖК в кишечнике усугубляет дисбиоз.

ЖК в кишечнике способствуют всасыванию жиров, ХС и жирорастворимых витаминов, одновременно регулируя ядерные рецепторы, такие как фарнезоидный рецептор X, G-белок-связанные мембранные рецепторы TGR5 и др. [51, 52]. Фарнезоидный рецептор X регулирует обмен ЖК и липидов в печени и кишечнике [53]. Изменение в составе кишечной микрофлоры может влиять на активность фарнезоидного рецептора X, изменяя метаболизм липидов в печени [54, 55]. В исследовании, проведенном на мышах, выявлено, что антибиотики уменьшали развитие НАЖБП, которое сопровождалось изменениями в составе ЖК и ингибированием кишечной сигнализации фарнезоидного рецептора X. Одновременно показана необходимость коррекции состава микрофлоры кишечника [56]. Уменьшение поступления ЖК в кишечник снижает антибактериальные свойства желчи [57]. Это приводит к активизации условно-патогенной микрофлоры и развитию СИБР в кишечнике. С другой сто-

роны, известно, что микрофлора кишечника способна осуществлять биотрансформацию ЖК, ХС и стероидных гормонов в различные метаболиты [58].

В желчи у больных с заболеваниями гепатобилиарной системы отмечено снижение ЖК в печеночной и пузырной желчи. При этом наблюдается прямая корреляция между уровнем конъюгированных ЖК (гликохолевой, гликодезоксихолевой, таурохолевой, тауродезоксихолевой) в желчи и всасыванием в тонкой кишке ( $r=0,52$ ) и обратная связь между уровнем деконъюгированных ЖК (дезоксихолевой) в желчи и всасыванием в тонкой кишке ( $r=-0,6$ ). Следовательно, на фоне усиления резорбционной функции тонкой кишки повышается всасывание конъюгированных ЖК. Ускорение возврата конъюгированных ЖК в печень по принципу обратной связи уменьшает синтез свободных ЖК в гепатоцитах и экскрецию в желчь [59]. Усиленным размножением анаэробных микроорганизмов в тощей кишке и повышенной их способностью деконъюгировать связанные ЖК обусловлено развитие патологических изменений в печени [60].

## Заключение

Результаты исследований последних лет показывают, что существуют характерные изменения кишечной микрофлоры, способствующие развитию и прогрессированию НАЖБП. В коморбидности поражения печени и тонкой кишки определенное значение имеет нарушение энтерогепатической циркуляции ЖК. Однако вопросы терапии коморбидных пациентов практически не разработаны, проводится лечение лишь отдельных заболеваний [61]. Можно ожидать, что с позиции восстановления функционального состояния тонкой кишки открываются возможности рациональной терапии больных НАЖБП с сочетанной энтеропатией.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Drapkina O, Ivashkin V. Prevalence of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in the Russian Federation: the Open, Multicenter, Prospective Study, DIREG 1. *Clin Med Res*. 2015;3(2):31-6. doi: 10.12691/ajcmr-3-2-3
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012;(1):3-9 [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii*. 2012;(1):3-9 (In Russ.)].
3. De Alwis NM, Day CP. Nonalcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol*. 2008;48(1):104-12. doi: 10.1016/j.jhep.2008.01.009
4. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, Guallar E, Clark JM. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ*. 2011;343:6891. doi: 10.1136/bmj.d6891
5. Tacuma Y, Nouse Y. Nonalcoholic steatohepatitis associated hepatocellular carcinoma: our case series and literature review. *Wld J Gastroenterol*. 2010;16(12):1436-41. doi: 10.3748/wjg.v16.i12.1436
6. Waly RS, Yangde Z, Yuxiang C. Hepatocellular carcinoma: focus of different aspects of management. *ISRN Oncol*. 2012;2012:1-12. doi: 10.5402/2012/421673
7. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1342. doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.001
8. Yang JD, Roberts LR. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24(4):899-919. doi: 10.1016/j.idc.2010.07.004
9. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2009;51:371. doi: 10.1016/j.jhep.2009.03.019
10. McCullough AJ. The epidemiology and risk factors of NASH. *Hepatology*. 2013;58(5):1644-54. doi: 10.1002/9780470987438.ch3
11. Duvnjak M, Lerotic I, Barsic N. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13(34):4539-50. doi: 10.3748/wjg.v13.i34.4539
12. Atabek ME. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in obese children. *J Gastroenterol*. 2011;17(39):4445. doi: 10.3748/wjg.v17.i39.4445
13. Ahmed A, Perumpail RB, Harrison SA. High prevalence of hepatic fibrosis in the setting of coexisting diabetes and hepatic steatosis: A case for selective screening in the general population? *Hepatology*. 2016;63(1):20-2. doi: 10.1002/hep.28277
14. Gerskowitch VP, Hodge J, Hull RAD, Shankley NP, Kalindjian SB, McEwen J, Black JW. Unexpected relationship between plasma protein binding and the pharmacodynamics of 2-NAP, a CCK1-receptor antagonist. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(5):618-22. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02789.x
15. Williamson RM, Price JF, Gance S, Perry E, Nee LD, Hayes PC, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic

- fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2011;34:1139-44. doi: 10.2337/dc10-2229
16. Doycheva I, Cui J, Nguyen P, Costa EA, Hooker J, Hoffich H, Bettencourt R, Brouha S, Sirlin CB, Loomba R. Non-invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;43(1):83-95. doi: 10.1111/apt.13405
  17. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Kechagias S, Hultcrantz R. Fibrosis Stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD After Up to 33 Years of Follow-Up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547-54. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
  18. Ertle J, Dechene A, Sowa JP, Penndorf V, Herzer K, Kaiser G, Schlaak JF, Gerken G, Syn WK, Canbay A. Non-alcoholic fatty liver disease progress to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer*. 2011;128:2436-43. doi: 10.1002/ijc.25797
  19. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:686-90. doi: 10.1038/nrgastro.2013.171
  20. Michelotti GA, Machado MV. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:656-60. doi: 10.1038/nrgastro.2013.183
  21. Stickel F, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for hepatocellular carcinoma: mechanisms and implications. *Gut*. 2010;59:1303-7. doi: 10.1136/gut.2009.199661
  22. Подымова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей. Изд. 5-е, перераб. и доп. М.: МИА, 2018 [Podymova SD. Liver disease: a guide for physicians. 5<sup>th</sup> ed. Moscow: MIA, 2018 (In Russ.)].
  23. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif DA, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431
  24. Copaci I, Mindrut E, Micu L, Hortopan M, Voiculescu M. Can disease progression in non-alcoholic steatohepatitis be stopped? *J Hepatol*. 2009;50(1):S358. doi: 10.1016/s0168-8278(09)60989-2
  25. Miura K, Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7381-91. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7381
  26. Rolfe LD. Interactions among microorganisms of the indigenous intestinal flora and their influence on the host. *Rev Infect Dis*. 1984;6(1):73-9. doi: 10.1093/clinids/6.Supplement\_1.S73
  27. Mouzaki M, Comelli EM, Arendt BM, Bonengel J, Fang SK, Fischer SE, McGilvray ID, Allard JP. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013;58:120-7. doi: 10.1002/hep.26319
  28. Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhoury R, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: A connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*. 2012;57:601-9. doi: 10.1002/hep.26093
  29. Ereluwa OO, Sulaiman SA, Wahab MSW. Modulation of gut microbiota in the management of metabolic disorders: the prospects and challenges. *Int J Mol Sci*. 2014;15:4158-88. doi: 10.3390/ijms15034158
  30. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germfree mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:979-84. doi: 10.1073/pnas.0605374104
  31. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor- $\alpha$  in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2001;48:206-11. doi: 10.1136/gut.48.2.206
  32. Wieland A, Frank DN, Harnke B, Bamba A. Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(9):1051-63. doi: 10.1111/apt.13376
  33. Schnabl B. Linking intestinal homeostasis and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29(3):264-70. doi:10.1097/mog.0b013e32835ff948
  34. Kim KA, Gu W, Lee IA, Joh EH, Kim DH. High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway. *PLoS One*. 2012;7(10):e47713. doi: 10.1371/journal.pone.0047713
  35. Rivera CA, Adegboyega PN, van Rooijen N, Tagalicud A., Allman M. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2007;47(4):571-9. doi: 1016/j.jhep.2007.04/019
  36. Vance DE. Role of phosphatidylcholine biosynthesis in the regulation of lipoprotein homeostasis. *Curr Opin Lipidol*. 2008;19(3):223-34. doi: 10.1097/MOL.0b013e3282fee935
  37. Buchman AL, Dubin MD, Moucarzel AA, Jenden DJ, Roch M, Rice KM, Gornbein J, Ament ME. Choline deficiency: a cause of hepatic steatosis during parenteral nutrition that can be reversed with intravenous choline supplementation. *Hepatology*. 1995;22:1399-403. doi: 10.1016/0270-9139(95)90143-4
  38. Corbin KD, Zeisel SH. Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(2):159-65. doi: 10.1097/MOG.0b013e32834e7b4b
  39. Csak T, Velayudham A, Hritz I, Petrasek J, Levin L, Lippai D, Catalano D, Mandrekar P, Dolganiuc A, Kurt-Jones E, Szabo G. Deficiency in myeloid differentiation factor-2 and toll-like receptor 4 expression attenuates non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;300(3):433-41. doi: 10.1152/ajpgi.00163.2009
  40. Селиверстов П., Радченко В., Сафроненкова И., Ситкин С. Взаимоотношения печени и кишечника на фоне дисбаланса микрофлоры толстой кишки. *Врач*. 2009;(10):27-31 [Seliverstov P, Radchenko V, Safronenkova I, Sitkin S. Liver-intestine relationships in colonic microflora dysbalance. *Vrach*. 2009;(10):27-31 (In Russ.)].
  41. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П. Особенности нарушений пищеварения, всасывания и микробиотоза в кишечнике у больных желчнокаменной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017;(2):28-32 [Vakhrushev YaM, Lukashevich AP. Specific features of impaired intestinal digestion, absorption, and microbiocenosis in patients with cholelithiasis. *Therapeutic Archive*. 2017;(2):28-32 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789228-32
  43. Al-Attas O, Al-Daghri N, Al-Rubeaan K. Changes in endotoxin levels in T2DM subjects on antidiabetic therapies. *Cardiovasc Diabet*. 2009;8:20-29. doi: 10.1186/1475-2840-8-20
  44. Rodes N, Khan A, Paul A, Coussa-Charley M, Marinescu D, Tomaro-Duchesneau C, Shao W, Kahouli I, Prakash S. Effect of probiotics Lactobacillus and Bifidobacterium on gut-derived lipopolysaccharides and inflammatory cytokines: an in vitro study using a human colonic microbiota model. *J Microbiol Biotechnol*. 2013;23:518-26. doi: 10.4014/jmb.1205.05018
  45. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473:174-80. doi: 10.1038/nature09944
  46. Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Роль дисбиоза кишечника в развитии митохондриальной дисфункции и неалкогольной жировой болезни печени. *Мецинский совет. Гастроэнтерология*. 2018;(6):90-5 [Seliverstov PV, Sitkin SI, Radchenko VG. The role of intestinal disbiosis in the development of mitochondrial dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease. *Meditsinskii sovet. Gastroenterologiya*. 2018;(6):90-5 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-89-95
  47. Немцов Л.М. Синдром избыточного бактериального роста в кишечнике при заболеваниях печени. *Здравоохранение*. 2015;(4):26-34 [Nemtsov LM. Syndrome of bacteria overgrowth under liver diseases. *Zdravoohranenie*. 2015;(4):26-34 (In Russ.)].
  48. Fuchs C, Claudel T, Trauner M. Bile acid-mediated control of liver triglycerides. *Semin Liver Dis*. 2013;33(4):330-42. doi: 10.1055/s-0033-1358520
  49. Conradas VM, Jorens PJ, De Clerck LS, Van Saene HK, Ieven MM, Bosmans JM, Schuerwegh A, Bridts CH, Wuyts F, Stevens WJ, Anker SD, Rauchhaus M, Vrints CJ. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(4):483-91. doi: org/10.1016/j.ejheart.2003.12.004
  50. Вахрушев Я.М., Горбунов А.Ю., Тронина Д.В., Сучкова Е.В., Ляпина М.В., Хохлачева Н.А. Желчнокаменная болезнь как возможное проявление системной патологии органов пищеварения. *Терапевтический архив*. 2015;87(2):54-8 [Vakhrushev YaM, Gorbunov AYU, Tronina DV, Suchkova EV, Liapina MV, Khokhlaheva NA. Cholelithiasis as a possible manifestation of systemic digestive diseases. *Therapeutic Archive*. 2015;87(2):54-8 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587254-58
  51. Hylemon PB, Zhou HP, Pandak WM, Ren SL, Git G, Dent P. Bile acids as regulatory molecules. *J Lipid Res*. 2009;50(8):1509-20. doi: 10.1194/jlr.R900007-JLR200
  52. Claudel T, Staels B, Kuipers F. The Farnesoid X receptor – A molecular link between bile acid and glucose metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc*. 2005;25(10):2020-31. doi: 10.1161/01.ATV.0000178994.21828.a7

53. Matsubara T, Li F, Gonzalez FJ. FXR signaling in the enterohepatic system. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;368(1-2):17-29. doi: 10.1061/j.mce.2012.05.004
54. Sayin SI, Wahlstrom A, Felin J, Jantty S, Marschall HU, Bamberg K, Angelin B, Hyötyläinen T, Orešič M, Bäckhed F. Gut Microbiota Regulates Bile Acid Metabolism by Reducing the levels of Tauro- $\beta$ -muricholic Acid, a Naturally Occurring FXR Antagonist. *Cell Metab.* 2013;368(1-2):17-29. doi: 10.1061/j.cmet.2013.01.003
55. Li F, Jiang CT, Krauze KW, Li YF, Albert I, Hao HP, Fabre KM, Mitchell JB, Patterson AD, Gonzalez FJ. Microbiome remodeling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signaling and decreased obesity. *Nat Commun.* 2013;4:2384. doi: 10.1038/ncomms.3384
56. Zhang Y, Lee FY, Barrera G, Lee H, Vales C, Gonzalez FJ, Willson TM, Edwards PA. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci.* 2006;103(4):1006-11. doi: 10.1073/pnas.0506982103
57. Маевская Е.А., Черемушкин С.В., Кривобородова Н.А., Кучерявый Ю.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: от последних научных данных к рутинной практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2013;(5):29-40 [Mayevskaya YeA, Cheremushkin SV, Krivoborodova NA, Kucheryavy YuA. Small-intestinal bacterial overgrowth syndrome: from recent scientific data to everyday practice. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii.* 2013;(5):29-40 (In Russ.)].
58. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: руководство для врачей. М.: МИА, 2011 [Il'chenko A.A. Diseases of the gallbladder and biliary tract: a guide for physicians. Moscow: MIA, 2011 (In Russ.)].
59. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Горбунов А.Ю., Пенкина И.А. Интестинальные механизмы в нарушении энтерогапатической циркуляции желчных кислот при желчнокаменной болезни. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2017;72(2):105-11 [Vakhrushev YaM, Lukashevich AP, Gorbunov AYU, Penkina IA. Intestinal Mechanisms of Enterohepatic Circulation Disturbance of Bile Acids in Cholelithiasis. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk.* 2017;72(2):105-11 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn807
60. Савельев В.С., Петухов В.А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения. М.: Боррес, 2011 [Savelev VS, Petukhov VA. Gallstone disease and indigestion syndrome. Moscow: Borres, 2011 (In Russ.)].
61. Чукаева И.И., Самородская И.В., Ларина В.Н. Сочетанная патология: дискуссионные вопросы терминологии, учета и влияния на выбор тактики ведения пациента. *Терапевтический архив.* 2018;90(8):125-30 [Chukayeva II, Samorodskaya IV, Larina VN. The prevalence of multimorbidity: discussion about the terminology, registration and its effect on patient's health care utilization. *Therapeutic Archive.* 2018;90(8):125-30 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh2018908125-130

Поступила 06.11.2018