

Значение синдрома избыточного бактериального роста в нарушении метаболических функций печени при неалкогольной жировой болезни печени

Я.М. Вахрушев, А.П. Лукашевич

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

Резюме

Цель. Изучить основные метаболические функции печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и оценить взаимосвязь этих нарушений с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР).

Материалы и методы. Обследованы 50 пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза. В верификации диагноза использовались ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы и данные теста FibroMax. Проводилось исследование показателей липидного, углеводного, белкового, пигментного, минерального обмена и обмена ферментов в крови. СИБР изучали по результатам водородного дыхательного теста с лактулозой с помощью анализатора «ЛактофаН2».

Результаты. У пациентов с НАЖБП выявлено значимое увеличение общего холестерина (медиана 5,9 ммоль/л против 5,0 ммоль/л, $p=0,000013$), триглицеридов (1,35 г/л против 0,9 г/л, $p=0,014$), глюкозы (5,65 ммоль/л против 5,1 ммоль/л, $p=0,000001$) сыворотки крови по сравнению с контрольной группой. Обнаружены увеличение общего белка и тенденция к снижению альбумина, увеличение натрия и кальция в сыворотке крови. У пациентов с НАЖБП имеет место значимое увеличение маркеров цитолиза и холестаза по сравнению с контрольной группой. СИБР выявлен в 72% случаев, при этом у 50% пациентов нарушена функция илеоцекального клапана, у 19,4% – замедлена моторика желудочно-кишечного тракта или имеет место дисбиоз толстой кишки. При проведении корреляционного анализа выявлены положительные связи между СИБР, с одной стороны, и глюкозой ($r=0,83$, $p<0,05$), общим белком ($r=0,35$, $p<0,05$), кальцием ($r=0,5$, $p<0,05$) – с другой; отрицательная связь между СИБР и альбумином ($r=-0,8$, $p<0,05$). При этом выявлена положительная связь между СИБР и приростом гликемии после нагрузки глюкозой, т.е. всасыванием в тонкой кишке.

Заключение. Установленные нарушения метаболических функций печени при НАЖБП тесно связаны с СИБР.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, синдром избыточного бактериального роста, метаболические нарушения

Для цитирования: Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П. Значение синдрома избыточного бактериального роста в нарушении метаболических функций печени при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (2): 169–173. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200622

The importance of the bacterial overgrowth syndrome in the development of disorders metabolic functions of the liver in non-alcoholic fatty liver disease

Ya.M. Vakhrushev, A.P. Lukashevich

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Aim. To study the basic metabolic functions of the liver in patients with non-alcoholic fatty liver disease and to assess the relationship of these disorders with the bacterial overgrowth syndrome.

Materials and methods. 50 patients with non-alcoholic fatty liver disease at the stage of steatosis were examined. In the verification of the diagnosis, hepatobiliary system ultrasound and FibroMax test data were used. A study was conducted of indicators of lipid, carbohydrate, protein, pigment, mineral metabolism and the exchange of enzymes in the blood. The bacterial overgrowth syndrome was studied by the results of a hydrogen breath test with lactulose using a LactofaH2 analyzer.

Results. Patients with non-alcoholic fatty liver disease showed a significant increase in total cholesterol (median 5.9 mmol/l vs 5.0 mmol/l, $p=0.000013$), triglycerides (1.35 g/l vs 0.9 g/l, $p=0.014$), glucose (5.65 mmol/l against 5.1 mmol/l, $p=0.000001$) of blood serum compared with the control group. An increase in total protein and a tendency to decrease in albumin, an increase in serum sodium and calcium were detected. In patients with non-alcoholic fatty liver disease there is a significant increase in the markers of cytolysis and cholestasis compared with the control group. The bacterial overgrowth syndrome was detected in 72% of cases, with ileocecal valve function impaired in 50% of patients, gastrointestinal motility slowed down, or colon dysbiosis occurred. A correlation analysis revealed positive relationships between the bacterial overgrowth syndrome on the one hand and glucose ($r=0.83$, $p<0.05$), total protein ($r=0.35$, $p<0.05$), calcium ($r=0.5$, $p<0.05$) on the other hand; negative relationship between the bacterial overgrowth syndrome and albumin ($r=-0.8$, $p<0.05$). In this case, a positive relationship between the bacterial overgrowth syndrome and the increase in glycemia after glucose loading, that is, absorption in the small intestine, was revealed.

Conclusion. The established violations of the metabolic functions of the liver with non-alcoholic fatty liver disease are closely related to the bacterial overgrowth syndrome.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, bacterial overgrowth syndrome, metabolic disorders

For citation: Vakhrushev Ya.M., Lukashevich A.P. The importance of the bacterial overgrowth syndrome in the development of disorders metabolic functions of the liver in non-alcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (2): 169–173. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200622

АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспартатаминотрансфераза
 ГГТП – γ -глутамилтранспептидаза
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ПТИ – протромбиновый индекс
 СИБР – синдром избыточного бактериального роста
 ТГ – триглицериды
 ХС – холестерин
 ЩФ – щелочная фосфатаза

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из самых распространенных хронических диффузных заболеваний печени [1–3]. При НАЖБП имеют место нарушения метаболических процессов, в частности липидного и углеводного обмена, что является как причиной, так и следствием НАЖБП; при стеатозе печени страдает белковый обмен [4]. Выявляемые метаболические нарушения при НАЖБП многие исследователи связывают с инсулинорезистентностью, липотоксичностью, оксидативным стрессом [5]. Вместе с тем не у всех пациентов, страдающих НАЖБП, обязательно отмечается инсулинорезистентность, как, например, у лиц, в генотипе которых присутствуют мутации генов PNPLA3, TM6SF2, что подтверждает генетическую предрасположенность к развитию данного заболевания [6, 7].

В последнее время большой интерес вызывает изучение роли тонкой кишки в нарушении метаболических процессов, так как тонкая кишка является одним из центральных органов в регуляции обмена веществ [8, 9]. Здесь происходят гидролиз и резорбция пищевых веществ, находящиеся в определенной зависимости от кишечной микробиоты [10–12]. Однако эти вопросы, имеющие теоретическое и практическое значение, остаются недостаточно изученными.

Цель исследования – изучение основных метаболических функций печени у пациентов с НАЖБП и оценка сопряженности этих нарушений с полостным избыточным бактериальным ростом.

Материалы и методы

Верификация НАЖБП осуществлялась по результатам ультразвукового исследования гепатобилиарной системы на аппарате SONIX OP (Канада). Исключение фиброза печени проводилось с помощью теста FibroMax (FM) и эластографии печени на анализаторе AIXPLOERER (Франция). Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: поражения печени другой этиологии (вирусной, алкогольной, аутоиммунной, лекарственной), гепатит, фиброз и цирроз печени, беременность и лактация, эндокринные заболевания, наличие опухолей любой локализации, психических расстройств, хронических заболеваний внутренних органов в стадии декомпенсации.

Липидный обмен у пациентов оценивали по содержанию общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови на анализаторе FP-901(M) компании Labsystems (Финляндия). Углеводный обмен изучали по концентрации

глюкозы в сыворотке крови на анализаторе Huma Star 600 (Германия) и результатам глюкозотолерантного теста. Глюкозотолерантный тест проводили следующим образом: сначала натощак оценивали уровень глюкозы в капиллярной крови, затем пациенты принимали внутрь 75 г глюкозы, растворенной в 200 мл воды, далее гликемия определялась повторно через 30, 60 и 120 мин. Для определения глюкозы в капиллярной крови использовали глюкометр Accu-Chek Актив и тест-полоски. Белковый обмен оценивали по концентрации общего белка и альбуминов в сыворотке крови, используя стандартный набор реагентов на анализаторе FP-901(M) компании Labsystems (Финляндия). Протромбиновый индекс (ПТИ) и фибриноген исследовали с помощью прибора-коагулометра Cognay KG-4 (Польша). Содержание билирубина в сыворотке крови изучали, используя анализатор Huma Star 600 (Германия). Минеральный обмен включал определение натрия, калия, кальция в сыворотке крови с помощью анализатора Isoline. Уровень ферментов (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспартатаминотрансфераза – АСТ, щелочная фосфатаза – ЩФ, γ -глутамилтранспептидаза – ГГТП) исследовали на анализаторе компании Labsystems (Финляндия).

Состояние кишечной микробиоты оценивали по результатам водородного дыхательного теста с лактулозой, выполненного с помощью анализатора «ЛактофанН2» компании «Ассоциация медицины и аналитики» (Россия). Дыхательный тест проводили следующим образом: сначала натощак исследовали уровень водорода в выдыхаемом воздухе, затем пациенты принимали внутрь 20 г лактулозы, растворенной в 200 мл воды, далее концентрация водорода определялась повторно через каждые 20 мин в течение 100 мин. Степень тяжести синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) устанавливалась по приросту концентрации водорода ранее 60-й минуты исследования по отношению к исходному значению: 1-я степень – от 10 до 50 ppm, 2-я степень – от 50 до 100 ppm, 3-я степень – более 100 ppm [1].

Полученные результаты сравнивали с показателями контрольной группы, которая состояла из 55 человек в возрасте от 18 до 60 лет без заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения StatSoft Statistica версии 10.0.1011. Проверка нормальности распределения проводилась с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка, распределение отличалось от нормального. В связи с отсутствием нормального распределения для подсчетов выбраны непараметрические методы. Данные исследования представлены в виде медианы (Median) и

Сведения об авторах:

Вахрушев Яков Максимович – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела. ORCID: 0000-0003-4634-2658

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; ORCID: 0000-0001-9424-6316

межквартильного размаха (25–75-й перцентиль), минимальных и максимальных значений (min и max). Статистическая значимость различий (p) количественных величин между независимыми группами оценивалась с помощью критерия Манна–Уитни, между зависимыми группами – с применением критерия Вилкоксона. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия между группами считались статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами (p) $<$ 0,05.

Результаты

Обследованы 50 пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза печени в возрасте от 18 до 60 лет, медиана возраста составила 50 лет (45; 55). Среди обследованных мужчин – 14 (28%), женщин – 36 (72%).

Результаты исследований метаболических показателей у пациентов с НАЖБП представлены в **табл. 1**. При исследовании липидного обмена выявлено значимое увеличение общего ХС и ТГ в сыворотке крови у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой. У пациентов с НАЖБП отмечено увеличение базального уровня глюкозы сыворотки крови по сравнению с контрольной группой. По результатам глюкозотолерантного теста выявлены усиление всасывания глюкозы по сравнению с контрольной группой у 18 (36%) пациентов, нарушение толерантности к углеводам – у 30 (60%).

У пациентов с НАЖБП определены увеличение общего белка сыворотки крови по сравнению с контрольной группой и тенденция к снижению альбумина. У больных наблюдается незначительное увеличение ПТИ, фибриногена и общего билирубина в сыворотке крови. При НАЖБП выявлено значимое увеличение натрия и кальция в сыворотке крови и отмечено незначимое повышение калия по сравнению с группой контроля.

Как показано в **табл. 2**, у пациентов с НАЖБП имеет место значимое увеличение маркеров цитолиза (АЛТ и АСТ) и холестаза (ГГТП) по сравнению с контрольной группой.

Результаты исследования кишечной микробиоты у пациентов с НАЖБП приведены в **табл. 3**. По данным критерия Вилкоксона между исследованием на 0 и 20-й минутах выявлен значимый прирост концентрации водорода ($T=3,00$; $Z=2,82$; $p=0,0047$), критерий Вилкоксона между исследованием на 0 и 40-й минутах ($T=4,5$; $Z=2,34$; $p=0,019$) также указывает на значимый прирост содержания водорода в выдыхаемом воздухе, что свидетельствует о наличии СИБР у пациентов с НАЖБП. По сравнению с контрольной группой у пациентов с НАЖБП выявлено значимое увеличение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе на 40 и 60-й минутах исследования. Среди всех обследованных пациентов СИБР выявлен в 36 (72%) случаях. При этом у 18 (50%) пациентов отмечен непрерывный рост концентрации водорода в выдыхаемом воздухе (имеет место нарушение функции илеоцекального клапана), у 11 (30,6%) – рост с последующим снижением (функция илеоцекального клапана сохранена), у 7 (19,4%) – прироста концентрации водорода не произошло за все время исследования (имеет место дефицит бактерий, расщепляющих лактулозу, либо замедлена моторика ЖКТ). При оценке степени тяжести СИБР 1-й степени установлен у 18 (62,1%), 2-й степени – у 7 (24,1%), 3-й степени – у 4 (13,8%) пациентов соответственно.

При проведении корреляционного анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена выявлены положительные связи между СИБР и глюкозой ($r=0,83$, $p<0,05$), СИБР и общим белком ($r=0,35$, $p<0,05$), СИБР и кальцием ($r=0,5$, $p<0,05$) и сильная отрицательная связь между СИБР и альбумином ($r=-0,8$, $p<0,05$) сыворотки крови. При этом выявлены положительные связи между СИБР и всасыванием в тонкой кишке на 30 и 60-й минутах исследования ($r=0,27$ и $0,39$, $p<0,05$ соответственно).

Таблица 1. Метаболические показатели у пациентов с НАЖБП

Показатели	Медиана		Min		Max		25–75-й перцентиль		P
	пациенты с НАЖБП	контрольная группа	пациенты с НАЖБП	контрольная группа	пациенты с НАЖБП	контрольная группа	пациенты с НАЖБП	контрольная группа	
ХС, ммоль/л	5,9	5,0	3,9	3,4	8,7	6,2	5,0–6,9	4,5–5,3	0,000013
ТГ, г/л	1,35	0,9	0,52	0,75	4,29	1,8	0,9–1,66	0,85–0,92	0,014
Глюкоза, ммоль/л	5,65	5,1	3,42	3,63	6,4	6,0	5,19–6,29	4,9–5,2	0,000001
Общий белок, г/л	72,0	65,4	63	62,4	87	79	70,0–77,0	65,3–67,3	0,000001
Альбумины, %	42,7	46,5	32,4	36,6	52	56,8	39,3–47,3	42,7–48,6	0,1
ПТИ, %	103,0	98	89	96	108	103	97,0–106,0	96,0–103,0	0,44
Фибриноген, г/л	3,0	2,5	1,8	2,25	4,25	3,25	2,7–3,5	2,25–3,0	0,25
Билирубин, мкмоль/л	10,7	9,85	4,4	6,93	33,17	17,6	8,5–13,25	9,4–10,4	0,18
Калий	4,3	4,15	3,4	3,9	5,2	4,7	4,1–4,7	4,05–4,45	0,38
Натрий	144,0	139	139,0	137,0	147,0	141,0	141,0–145	138,0–140,0	0,00025
Кальций	2,24	2,03	2,0	1,98	3,2	2,22	2,08–2,37	2,0–2,18	0,027

Таблица 2. Обмен ферментов у пациентов с НАЖБП

Показатель, ед/л	Медиана		Min		Max		25–75-й перцентиль		P
	пациенты с НАЖБП	контрольная группа	пациенты с НАЖБП	контрольная группа	пациенты с НАЖБП	контрольная группа	пациенты с НАЖБП	контрольная группа	
АЛТ	23	16,5	9	9	38	28	17–29	16–18	0,0014
АСТ	23	18	14	15	40	32	20–27	17–21	0,00056
ЩФ	154	164	41	85	336	222	97–207	163–171	0,53
ГГТП	30,5	25	8	5	162	31	20–47	23–27	0,0041

Таблица 3. Результаты исследования кишечной микрофлоры по данным концентрации водорода (ppm) в выдыхаемом воздухе у пациентов с НАЖБП

Время исследования, мин	Медиана		Min		Max		25–75-й перцентиль		P
	пациенты с НАЖБП	контрольная группа	пациенты с НАЖБП	контрольная группа	пациенты с НАЖБП	контрольная группа	пациенты с НАЖБП	контрольная группа	
0 (натощак)	5	4	1	1	29	8	3–11	2–5	0,52
20	7	4	2	2	31	14	5–12	4–8	0,08
40	19	4	3	2	113	14	5–54	3–9	0,0019
60	35	13	2	3	177	24	11–70	6–18	0,048
80	58	30,5	2	12	182	51	19–96	26–46	0,08
100	69	42,5	2	18	205	70	39–95	37–58	0,051

Обсуждение

По данным настоящего исследования, у большинства больных НАЖБП наблюдается нарушение основных метаболических функций печени. Естественно, ожирение гепатоцитов приводит не только к прогрессированию НАЖБП, но и в последующем к формированию гипер- и дислипидемии. Согласно данным литературы, НАЖБП часто сочетается с нарушениями углеводного обмена [11], что согласуется с результатами наших исследований. Усиление всасывания глюкозы у пациентов с НАЖБП может быть связано с увеличением проницаемости кишечного эпителия, что, возможно, обусловлено воздействием патогенных и условно-патогенных микроорганизмов тонкой кишки на барьерную функцию кишечника [13]. Кроме того, по литературным данным, СИБР может приводить к избирательному увеличению транспорта и других веществ через кишечную стенку [14–16]. С этим фактом можно связать показанное нами повышение уровней натрия и кальция в крови у пациентов с НАЖБП.

Появление диспротеинемии может быть обусловлено снижением синтеза альбуминов из-за воспалительного процесса в печени, подтвержденного нами увеличением АЛТ и АСТ уже на ранней стадии НАЖБП. Изменения белкового метаболизма в печени, возможно, связаны и с СИБР. С помощью корреляционных исследований нами показана сопряженность СИБР и показателей общего белка и альбуминов.

При исследовании кишечной микрофлоры у пациентов с НАЖБП СИБР выявлен в 36 (72%) случаях. Наши данные согласуются с ранее проведенными исследованиями, согласно которым у больных стеатогепатитом СИБР встречается чаще, чем в среднем в популяции, и колеблется в пределах от 50 до 77,8% [11, 17, 18].

Причины, приводящие к развитию СИБР при НАЖБП, до конца не известны. В последнее время появилась инфор-

мация, свидетельствующая о снижении моторики ЖКТ у пациентов, страдающих НАЖБП. Так, отмечено, что скорость ороцекального транзита у пациентов с НАЖБП замедлена в 22% случаев [19]. По нашим данным, при стеатозе печени моторика ЖКТ замедлена в 19,4% случаев. В формировании и прогрессировании СИБР важное значение имеет нарушение функций илеоцекального клапана, поскольку в этом случае фекальная микрофлора ретроградно колонизирует тонкую кишку [20].

Качественные и количественные нарушения состава микробиоты рассматриваются в качестве индуктора стимулированной фактором некроза опухоли α воспалительной реакции в печени [13, 18, 21]. Предполагается несколько механизмов, посредством которых СИБР может способствовать прогрессированию НАЖБП: избыточное поступление в кровоток бактериальных эндотоксинов (липополисахарида, пептидогликанов, липотейхоевой кислоты, бактериального флагеллина, неметильных фрагментов бактериальной ДНК), повышение проницаемости кишечной стенки, а также увеличение выработки эндогенного этанола [11].

Заключение

В представленном исследовании продемонстрированы особенности нарушений липидного, углеводного, белкового и электролитного обмена у пациентов на ранней стадии НАЖБП. У 72% пациентов выявлен СИБР, при этом у 50% он обусловлен нарушением функции илеоцекального клапана, у 19,4% – замедлением моторики ЖКТ или дисбиозом толстой кишки. Показано, что установленные нарушения метаболических функций печени при НАЖБП тесно связаны с СИБР в кишечнике.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П., Топчий Т.Б. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018;4:92-7 [Ardatskaya MD, Garushyan GV, Moysak RP, Topchiy TB. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik*. 2018;4:92-7 (In Russ.)].
2. Гриневиц В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Канцерогенез у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени без цирроза: роль желчных кислот и кишечной микробиоты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;168(8):4-10. [Grinevich VB, Kravchuk YuA, Ped' VI, et al. Carcinogenesis in patients with non-alcoholic fatty liver disease without cirrhosis: the role of bile acids and intestinal microbiota. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2019;168(8):4-10 (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-4-10
3. Шиповская А.А., Дуданова О.П., Курбатова И.В., Ларина Н.А. Воспаление и инсулинорезистентность в прогрессировании ранних форм неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;168(8):23-8. [Shipovskaya AA, Dudanova OP, Kurbatova IV, Larina NA. Inflammation and insulin resistance in the progression of early forms of non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2019;168(8):23-28 (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-23-28
4. Сучкова Е.В. Функциональное состояние гепатобилиарной системы при жировом гепатозе у больных с сахарным диабетом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;8:26-9 [Suchkova EV. The functional state of the hepatobiliary system in non-alcoholic fatty liver disease in patients with diabetes mellitus. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2009;8:26-9 (In Russ.)].
5. Жирков И.И., Гордиенко А.В., Сердюков Д.Ю., Дорохов Г.Ю. Ключевые моменты этиопатогенеза неалкогольной жировой болезни печени. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019;2(66):219-22 [Zhirkov II, Gordienko AV, Serdyukov DYU, Dorokhov GYu. Key points of etiopathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2019;2(66):219-22 (In Russ.)].
6. Sevastianova K, Kotronen A, Gastaldelli A, et al. Genetic variation in PNP-LA3 (adiponutrin) confers sensitivity to weight loss-induced decrease in liver fat in humans. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(1):104-11. doi: 10.3945/ajcn.111.012369
7. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Genetics*. 2014;46(4):352-6. doi: 10.1038/ng.2901
8. Парфенов А.И. *Энтерология*. М.: МИА, 2009 [Parfenov AI. *Enterologiya*. M.: MIA, 2009 (In Russ.)].
9. Вахрушев Я.М., Ляпина М.В. Клинико-функциональная характеристика тонкой кишки при метаболическом синдроме. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;9:26-9 [Vakhrushev YaM, Lyapina MV. Clinical and functional characteristics of small intestine in the metabolic syndrome. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2011;9:26-9 (In Russ.)].
10. Джулай Г.С., Щелоченков С.В. Микробиота желудочно-кишечного тракта в развитии неалкогольной жировой болезни печени (обзор литературы). *Верхневолжский мед. журн*. 2015;14(3):36-41 [Dzhulay GS, Schelochenkov SV. Gastrointestinal microbiota in development of non-alcoholic fatty liver disease (literature review). *Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal*. 2015;14(3):36-41 (In Russ.)].
11. Филатова И.А., Козлова Н.М., Тирикова О.В. и др. Роль синдрома избыточного бактериального роста в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. *Дневник Казанской медицинской школы*. 2018;4(22):104-8 [Filatova IA, Kozlova NM, Tircicova OV, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Dnevnik Kazanskoy medicinskoy shkoly*. 2018;4(22):104-8 (In Russ.)].
12. Матальгина О.А. Питание – кишечная микробиота – сердечно-сосудистые заболевания. *Новое измерение. Медицина: теория и практика*. 2019;4(1):271-6 [Matalygina OA. Nutrition – intestinal microbiota – cardiovascular diseases. *A new dimensionnull. Medicine: theory and practice*. 2019;4(1):271-6 (In Russ.)].
13. Козлова И.В., Лаптева Е.А., Лекарева Л.И. Неалкогольная жировая болезнь печени и кишечник: взаимосвязи и взаимовлияния. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;138(2):86-91 [Kozlova IV, Lapteva EA, Lekareva LI. Nonalcoholic fatty liver disease and colon: the relationship and interaction. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2017;138(2):86-91 (In Russ.)].
14. Sayin SI, Wahlstrom A, Felin J, et al. Gut Microbiota Regulates Bile Acid Metabolism by Reducing the levels of Tauro- β -muricholic Acid, a Naturally Occurring FXR Antagonist. *Cell Metabolism*. 2013;368(1-2):17-29. doi: 10.1061/j.cmet.2013.01.003
15. Li F, Jiang CT, Krauze KW, et al. Microbiome remodeling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signaling and decreased obesity. *Nature Communications*. 2013;4:2384. doi: 10.1038/ncomms.3384
16. Fuchs C, Claudel T, Trauner M. Bile acid-mediated control of liver triglycerides. *Seminars in Liver Disease*. 2013;33(4):330-42. doi: 10.1055/s-0033-1358520
17. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. *Метаболический синдром и органы пищеварения*. М.: Анахарсис, 2009 [Lazebnik LB, Zvenigorodskaya LA. *Metabolicheskiy sindrom i organy pishchevareniya*. Moscow: Anaharsis, 2009 (In Russ.)].
18. Масленников Р.В., Евсютина Ю.В. Неалкогольная жировая болезнь печени, желчные кислоты и кишечная микробиота. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(4):84-90 [Maslennikov RV, Evsyutina YuV. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Bile Acids and Intestinal Microbiota. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018;28(4):84-90 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-84-90
19. Федосына Е.А., Жаркова М.С., Маевская М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2009;19(6):73-81 [Fedosyina YeA, Zharkova MS, Maevskaya MV. Bacterial intestinal microflora and diseases of the liver. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2009;19(6):73-81 (In Russ.)].
20. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Сучкова Е.В. Ассоциация избыточного интестинального бактериального роста и заболеваний гепатобилиарного тракта. *Архив внутренней медицины*. 2019;9(1):64-9 [Vakhrushev YaM, Lukashevich AP, Suchkova EV. Association of intestinal bacterial overgrowth and diseases of hepatobiary tract. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(1):64-9 (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-64-69
21. Плотникова Е.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и микрофлора кишечника. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2017;2:76-85 [Plotnikova EYu. Non-alcoholic fatty liver disease and intestinal microflora. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2017;2:76-85 (In Russ.)].

Поступила 19.03.2020



OMNIDOCTOR.RU