

Я.М. Вахрушев, А.П. Лукашевич*

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела,
Ижевск, Россия

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТОНКОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Ya.M. Vakhrushev, A.P. Lukashevich*

Izhevsk State Medical Academy, Department of Propaedeutics
of Internal Diseases, Izhevsk, Russia

Assessment of the Functional Status of the Small Intestine in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Резюме

Цель работы. Комплексное исследование функционального состояния тонкой кишки и изучение сопряженности его нарушений с развитием неалкогольной жировой болезни печени. **Материалы и методы.** Обследовано 86 больных неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатоза и стеатогепатита по результатам ультразвукового исследования печени на аппарате «SONIX OP» (Канада) и теста FibroMax компании BioPredictiv (Париж, Франция). Пациентам проводилось исследование глюкозы сыворотки крови на анализаторе «Huma Star 600» (Германия) и инсулина методом иммуноферментного анализа. Рассчитывался показатель инсулинорезистентности HOMA-IR. Для определения нарушений полостного пищеварения в тонкой кишке проводили нагрузочный тест с растворимым крахмалом, мембранного пищеварения — с сахарозой, всасывания — с глюкозой. Избыточный бактериальный рост определяли с использованием водородного дыхательного теста на анализаторе ЛактофаН2 компании АМА (Санкт-Петербург). Для оценки толстокишечной микрофлоры проводили посев кала на дисбиоз. **Результаты.** По клиническим данным, у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени поражение тонкой кишки протекает в стертой форме, однако при исследовании ее функционального состояния выявляется существенное снижение полостного и мембранного пищеварения, усиление всасывания. У обследованных больных констатировано повышение инсулина сыворотки крови по сравнению с контрольной группой ($16,64 \pm 0,78$ мкМЕ/мл против $10,46 \pm 0,56$ мкМЕ/мл, $p < 0,0001$). Индекс HOMA-IR также был увеличен у пациентов по сравнению с контрольной группой ($2,84 \pm 0,11$ против $2,05 \pm 0,07$, $p < 0,0001$). Избыточный бактериальный рост был диагностирован у 62 (72%) больных, при этом при стеатозе печени — у 33 (55%), при стеатогепатите 1 степени активности — у 11 (61,1%), при стеатогепатите 2 степени — у 6 (66,7%), при стеатогепатите 3 степени — у 2 (100%) пациентов. По результатам посева кала дисбиоз был выявлен у 56 (65,1%) пациентов. При проведении корреляционного анализа выявлены отрицательные связи между степенью избыточного бактериального роста и полостным пищеварением, между степенью избыточного бактериального роста и мембранным пищеварением, положительная связь — между степенью избыточного бактериального роста и всасыванием. **Заключение.** Неалкогольная жировая болезнь печени сопровождается нарушениями пищеварительной и резорбтивной функций тонкой кишки, развитием дисбиоза. Эти нарушения нередко носят субклинический характер и могут быть выявлены и оценены после специальных исследований.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, мальабсорбция, избыточный бактериальный рост

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

*Контакты: Анна Павловна Лукашевич, e-mail: anna.lukashevich.89@mail.ru

*Contacts: Anna P. Lukashevich, e-mail: anna.lukashevich.89@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9424-6316>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 07.09.2020 г.

Принята к публикации 10.11.2020 г.

Для цитирования: Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТОНКОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(6): 468-474. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-468-474

Abstract

The aim. A comprehensive study of the functional state of the small intestine and the study of the relationship of its disorders with the development of non-alcoholic fatty liver disease. **Materials and methods.** 86 patients with non-alcoholic fatty liver disease at the stage of steatosis and steatohepatitis were examined according to the results of ultrasound examination of the liver using the SONIX OP apparatus (Canada) and the FibroMax test of BioPredictiv company (Paris, France). Patients underwent a blood glucose test using an Huma Star 600 analyzer (Germany) and insulin using an enzyme-linked immunosorbent assay. The HOMA-IR insulin resistance index was calculated. In order to determine abnormal digestive disorders in the small intestine, a stress test was performed with soluble starch, membrane digestion with sucrose, absorption with glucose. IDBs were evaluated using a hydrogen breath test on a LactofN2 apparatus from the AMA firm (St. Petersburg). To assess colonic microflora, stool was sown for dysbiosis. **Results.** According to clinical data, in patients with non-alcoholic fatty liver disease, damage to the small intestine occurs in a non-manifest form. However, in the study of the functional state of the small intestine in patients, a significant decrease in cavity and membrane digestion, increased absorption are detected. In patients with non-alcoholic fatty liver disease, an increase in blood insulin was observed compared with the control group ($16,64 \pm 0,78 \mu\text{IU/ml}$ versus $10,46 \pm 0,56 \mu\text{l/ml}$, $p=0,000002$). The HOMA-IR insulin resistance index was also increased in patients compared with the control group ($2,84 \pm 0,11$ versus $2,05 \pm 0,07$, $p=0,00003$). Excessive bacterial growth was diagnosed in 62 (72%) of patients with non-alcoholic fatty liver disease, while with liver steatosis — in 33 (55%), with steatohepatitis 1 degree of activity — in 11 (61,1%), with steatohepatitis 2 degrees — in 6 (66,7%), with steatohepatitis 3 degrees — in 2 (100%) of patients. According to the results of stool stool, dysbiosis was detected in 56 (65,1%) of patients with non-alcoholic fatty liver disease. A correlation analysis revealed negative relationships between the severity of excessive bacterial growth and digestive digestion, between the severity of excessive bacterial growth and membrane digestion, and a positive relationship between the severity of excessive bacterial growth and absorption. **Conclusion.** Non-alcoholic fatty liver disease is accompanied by disorders of the digestive and resorptive functions of the small intestine, and the development of dysbiosis. These disorders are often subclinical in nature and can be identified and evaluated after special studies.

Key words: *non-alcoholic fatty liver disease, malabsorption, excessive bacterial growth*

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 07.09.2020

Accepted for publication on 10.11.2020

For citation: Vakhruшев Ya.M., Lukashevich A.P. Assessment of the Functional State of the Gut in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(6): 468-474. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-468-474

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ИБР — избыточный бактериальный рост, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является распространенным заболеванием печени [1-5]. НАЖБП включает жировую дистрофию, жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов — неалкогольный стеатогепатит и фиброз с возможностью прогрессирования в цирроз печени [6]. Несмотря на активное изучение различных факторов, способствующих развитию НАЖБП, многие аспекты ее патогенеза остаются до конца невыясненными.

В последнее время появляются данные о возможном значении интестинального дисбиоза в развитии НАЖБП [3, 7, 8]. В то же время комплексные исследования, включающие, в том числе, микробиоту кишечника, отсутствуют, хотя интестинопатия может являться фактором риска метаболических

нарушений в печени. Развитие данной проблемы с этих позиций позволило бы изучать функциональные взаимосвязи печени и кишечника при НАЖБП.

Цель нашей работы — комплексное исследование функционального состояния тонкой кишки и изучение сопряженности его нарушений с развитием НАЖБП.

Материалы и методы

В состав анализируемой выборки было включено 86 пациентов с НАЖБП, из них стеатоз печени был выявлен у 60 (69,8%), стеатогепатит — у 26 (30,2%)

пациентов. По степени активности стеатогепатит 1 степени был установлен у 18 (69,2%), 2 степени — у 6 (23,1%), 3 степени — у 2 (7,7%) пациентов. Средний возраст пациентов составил $46,3 \pm 7,5$ лет. Женщин было обследовано 64 (74,4%), мужчин — 22 (25,6%). Средний возраст женщин составил $49,1 \pm 5,6$ лет, мужчин — $41,2 \pm 6,3$ лет.

Критерии включения в исследование: возраст 18-60 лет, НАЖБП на стадии стеатоза и стеатогепатита по результатам ультразвукового исследования печени на аппарате «SONIX OP» (Канада). Ультразвуковые признаки НАЖБП включали увеличение размеров печени, повышение ее эхогенности по отношению к эхогенности почек, относительно сниженная плотность печени по сравнению с селезенкой (печеночно-селезеночный индекс менее 1), уменьшение звукопроводности, затруднение визуализации ветвей печеночной и портальной вен. Степень активности стеатогепатита определяли по биохимическим анализам крови на аланинаминотрансферазу (АЛТ) и аспартатаминотрансферазу (АСТ) с помощью аппарата «Huma Star 600» (Германия). Оценка степени фиброза в печени осуществлялась путем соноэластография на анализаторе AIXPLOERER (Франция) с использованием тестов FibroTest и FibroMax компании BioPredictiv (Париж, Франция).

Критерии исключения из исследования: повреждение печени другой этиологии (алкогольной, лекарственной, вирусной, аутоиммунной), воспалительные заболевания кишечника, беременность и лактация, онкологические заболевания, психические расстройства.

Пациентам проводилось исследование глюкозы сыворотки крови на анализаторе «Huma Star 600» (Германия). Содержание инсулина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа, используя моноклональные антитела стандартного набора реактивов «DRG Insulin ELISA». Для определения степени компенсаторности повышенного уровня инсулина рассчитывался показатель инсулинорезистентности НОМА-IR по формуле: $[\text{инсулин натощак (мЕД/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}] / 22,5$.

В оценке функционального состояния тонкой кишки использованы, помимо клинических данных, результаты исследования этапов пищеварительного процесса и состояния кишечной микрофлоры. Для определения нарушений полостного пищеварения в тонкой кишке проводили нагрузочный тест с полисахаридом (растворимым крахмалом), мембранного пищеварения — с дисахаридом (сахарозой), всасывания — с моносахаридом (глюкозой). Все нагрузочные тесты выполнялись аналогично друг другу: вначале натощак определяли уровень глюкозы в капиллярной крови, далее пациенты принимали внутрь 50 г растворимого крахмала, сахарозы или глюкозы, растворенных в 200 мл воды, затем

уровень гликемии оценивался повторно через 30, 60 и 120 минут с помощью прибора «ЭКСКАН-Г» с глюкозооксидазной мембраной МГ-1.

Избыточный бактериальный рост (ИБР) определяли с использованием водородного дыхательного теста, выполненного на аппарате Лактофан2 фирмы АМА (Санкт-Петербург). Сначала пациентам измеряли натощак концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе. Далее пациенты принимали внутрь по 20 г лактулозы, растворенной в 200 мл воды. Затем определяли концентрацию водорода каждые 20 минут в течение 2 часов. Результат теста считали положительным при увеличении градиента водорода более 10 ppm в 1-й час исследования [9]. Степень тяжести ИБР оценивали в зависимости от концентрации водорода: 1 степень — увеличение от 10 до 50 ppm, 2 степень — от 50 до 100 ppm, 3 степень — более 100 ppm [10].

Состояние толстокишечной микрофлоры оценивали по концентрации кишечных палочек, стрептококков, энтерококков, бифидобактерий, лактобацилл, золотистого стафилококка, дрожжеподобных грибов, протей, клебсиелл, клостридий, синегнойной палочки и других условно-патогенных микроорганизмов в 1 г кала [11]. Степень тяжести дисбиоза оценивали согласно классификация И.Б. Куваевой, К.С. Ладодо (1991) [12].

Полученные в ходе исследования данные сравнивали с показателями группы контроля, включающей 30 практически здоровых лиц от 18 до 60 лет.

Пациентов включали в исследование после подписания ими информированного добровольного согласия по приказу № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012г (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012г под № 24082), с соблюдением этических принципов.

Анализ данных проводился с помощью программы StatSoft Statistica 10.0.1011. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, проверка на равенство дисперсий — методом Ливена. Большинство выборок было приближено к нормальному распределению, в связи с чем использовались статистические методы для параметрических распределений. Для анализа зависимостей использовался метод корреляционного анализа с вычислением коэффициентов линейной корреляции (r) Пирсона. Статистическую значимость различий (p) количественных величин между независимыми группами осуществляли с использованием t -критерия независимых выборок Стьюдента. В зависимых группах использовали t -критерий зависимых выборок. Данные исследования представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение. Различия между группами принимались за статистически значимые при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами (p) $< 0,05$.

Результаты

Пациенты предъявляли жалобы на дискомфорт и боли в правом подреберье — 22 (25,6%), в околопупочной области — 24 (27,9%), по ходу толстой кишки — 14 (16,3%) пациентов. Были отмечены диспепсические симптомы: горечь во рту — у 11 (12,8%), тошнота — у 14 (16,3%), изжога — у 10 (11,6%), метеоризм — у 32 (37,2%), запоры — у 20 (23,3%), поносы — у 15 (17,4%), сочетание запоров и поносов — у 7 (8,1%) пациентов. При объективном исследовании отмечен налет на языке у 67 (77,9%), болезненность при пальпаторном исследовании в правом подреберье — у 18 (20,9%), в околопупочной области — у 28 (32,6%), по ходу толстой кишки — у 12 (14,0%) пациентов. Увеличение размеров печени отмечено у 26 (30,2%) па-

циентов. Таким образом, НАЖБП сопровождают клинические признаки поражения печени и кишечника.

При исследовании функционального состояния тонкой кишки у пациентов в зависимости от стадии НАЖБП не было отмечено существенных различий, но выявлены изменения на всех 3 этапах пищеварительного процесса (табл. 1).

При проведении пробы с растворимым крахмалом отмечено достоверное снижение прироста гликемии у пациентов с НАЖБП по отношению к группе контроля, что означает угнетение полостного гидролиза в тонкой кишке. При проведении пробы с сахарозой также выявлено уменьшение прироста гликемии у пациентов с НАЖБП по отношению к группе контроля, что констатирует недостаточность мембранного гидролиза в тонкой кишке.

Таблица 1. Состояние гидролизно-резорбционного процесса в тонкой кишке у пациентов с НАЖБП (ммоль/л)

Table 1. The state of the hydrolysis-resorption process in the small intestine in patients with non-alcoholic fatty liver disease (mmol/l)

Нагрузочные тесты/ Loading tests	Период исследования/ Test period	НАЖБП на стадии стеатоза/ Patients with steatosis (n=60) M±SD	НАЖБП на стадии стеатогепатита/ Patients with steatohepatitis (n=26) M±SD	Контрольная группа/ Group of control (n=30) M±SD
С крахмалом/ With starch	Натощак/ On an empty stomach	5,67±0,1** ρ ² < 0,0001	5,54±0,12** ρ ² < 0,0001	4,6±0,49
	Через 30 минут после нагрузки/ In 30 minutes after load	5,98±0,2** ρ ¹ =0,002 ρ ² < 0,0001	5,74±0,21** ρ ¹ =0,003 ρ ² < 0,0001	6,95±0,18* ρ ¹ < 0,0001
	Через 60 минут после нагрузки/ In 60 minutes after load	5,77±0,2* ρ ¹ =0,04	4,79±0,35* ρ ¹ < 0,0001	5,87±0,38* ρ ¹ < 0,0001
	Через 120 минут после нагрузки/ In 120 minutes after load	4,93±0,25* ρ ¹ < 0,0001	4,79±0,38* ρ ¹ =0,0015	4,34±0,36* ρ ¹ =0,0008
С сахарозой/ With sucrose	Натощак/ On an empty stomach	5,93±0,11** ρ ² < 0,0001	5,68±0,12** ρ ² < 0,0001	4,69±0,44
	Через 30 минут после нагрузки/ In 30 minutes after load	7,02±0,88* ρ ¹ =0,005	6,93±0,67* ρ ¹ =0,002	6,89±0,18* ρ ¹ < 0,0001
	Через 60 минут после нагрузки/ In 60 minutes after load	6,72±0,25** ρ ¹ < 0,0001 ρ ² < 0,0001	6,2±0,78	5,07±0,41
	Через 120 минут после нагрузки/ In 120 minutes after load	4,97±0,16** ρ ¹ < 0,0001 ρ ² =0,0004	5,27±0,47** ρ ² =0,002	4,33±0,37
С глюкозой/ With glucose	Натощак/ On an empty stomach	5,41±0,1** ρ ² < 0,0001	5,67±0,1** ρ ² < 0,0001	4,71±0,2
	Через 30 минут после нагрузки/ In 30 minutes after load	8,8±0,2** ρ ¹ < 0,0001 ρ ² < 0,0001	8,94±0,15** ρ ¹ < 0,0001 ρ ² < 0,0001	7,0±0,17* ρ ¹ < 0,0001
	Через 60 минут после нагрузки/ In 60 minutes after load	7,9±0,33** ρ ¹ < 0,0001 ρ ² < 0,0001	6,56±0,47* ρ ¹ =0,002	5,91±0,17* ρ ¹ < 0,0001
	Через 120 минут после нагрузки/ In 120 minutes after load	6,18±0,19** ρ ¹ < 0,0001 ρ ² < 0,0001	6,34±0,22** ρ ¹ =0,0004 ρ ² < 0,0001	4,5±0,32

Примечание: * — достоверные изменения к исходному уровню (ρ¹ < 0,05); ** — достоверные изменения к контрольной группе (ρ² < 0,05); n — количество наблюдений
Note: * — reliable changes compared to baseline (ρ¹ < 0,05); ** — reliable changes compared to group of control (ρ² < 0,05); n — number of observations

Прирост гликемии при проведении пробы с глюкозой у пациентов с НАЖБП по отношению к группе контроля был достоверно выше, что указывает на усиление всасывания в тонкой кишке. Также отмечено, что у пациентов с НАЖБП гликемия не снизилась до исходного уровня через 120 минут от начала исследования.

При исследовании содержания инсулина в сыворотке крови у пациентов с НАЖБП базальный уровень инсулина составил $16,64 \pm 0,78$ мкМЕ/мл против $10,46 \pm 0,56$ мкМЕ/мл у группы контроля ($p < 0,0004$). Для анализа полученных данных был вычислен индекс инсулинорезистентности НОМА-IR и отмечено его увеличение у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой ($2,84 \pm 0,11$ против $2,05 \pm 0,07$, $p < 0,0004$).

При копрологическом исследовании у пациентов с НАЖБП была отмечена стеаторея у 50 (58,1%), креаторея — у 22 (25,6%), амилорея — у 34 (39,5%) пациентов.

ИБР был диагностирован у 62 (72%) пациентов с НАЖБП (отмечено увеличение содержания водорода в выдыхаемом воздухе более 10 ppm по сравнению с исходным значением ранее 60-й минуты исследования). При стеатозе печени ИБР был выявлен у 33 (55%), при стеатогепатите 1 степени активности — у 11 (61,4%), при стеатогепатите 2 степени — у 6 (66,7%), при стеатогепатите 3 степени — у 2 (100%) пациентов.

В целом, прирост концентрации водорода в выдыхаемом воздухе у пациентов с НАЖБП к 60-й минуте исследования составил $64,3 \pm 7,8$ ppm против $24,4 \pm 6,5$ ppm у контрольной группы ($p < 0,0004$). При анализе ИБР по степени тяжести 1 степень диагностирована у 40 (64,5%), 2 степень — у 19 (30,7%),

3 степень — у 3 (4,8%) пациентов. При этом достоверной связи между стадией НАЖБП и степенью тяжести ИБР выявлено не было.

В процессе исследования ИБР были отмечены 2 пика концентрации водорода — тонкокишечный и толстокишечный у 24 (38,7%) пациентов с НАЖБП, то есть ИБР у них возникал при сохраненной функции илеоцекального клапана (рис. 1). У 38 (61,3%) пациентов имел место непрерывный рост концентрации водорода, то есть ИБР возникал при илеоцекальной недостаточности (рис. 2).

При проведении корреляционного анализа с вычислением коэффициентов линейной корреляции Пирсона выявлены отрицательные связи между степенью тяжести ИБР и полостным пищеварением в тонкой кишке ($r = -0,68$, $p < 0,05$) и между степенью тяжести ИБР и мембранным пищеварением ($r = -0,53$, $p < 0,05$). Положительная связь определена между степенью тяжести ИБР и всасыванием ($r = 0,44$, $p > 0,05$).

По результатам посева кала дисбиоз был выявлен у 56 (65,1%) пациентов с НАЖБП. При этом было отмечено снижение количества облигатной микрофлоры — бифидобактерий менее 10^9 КОЕ/г у 22 (39,3%) и лактобактерий менее 10^7 КОЕ/г у 20 (35,7%) пациентов. В диагностически значимом титре высевались лактозонегативные и гемолитические кишечные палочки — у 15 (26,8%) и 12 (21,4%) при снижении доли полноценных кишечных палочек — у 18 (32,1%) пациентов соответственно. У многих пациентов были определены те или иные патогенные бактерии — стафилококки, дрожжевые грибки, клостридии и вейлонеллы.

Дисбиоз 1 степени тяжести был диагностирован у 20 (35,7%), 2 степени — у 25 (44,6%), 3 степе-

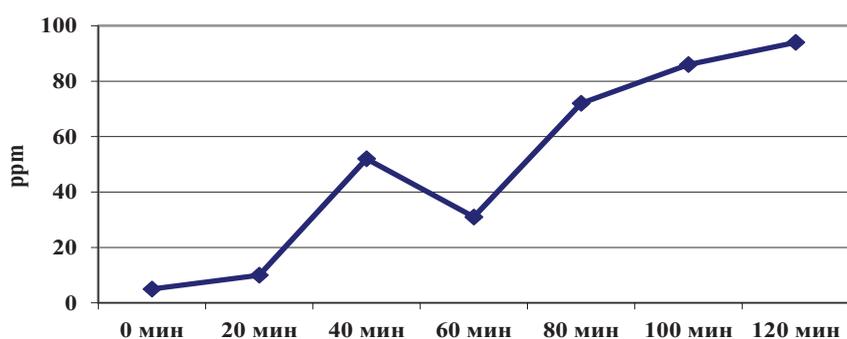


Рисунок 1. ИБР при сохраненной функции илеоцекального клапана
Figure 1. Excessive bacterial growth with preserved function of the ileocecal valve

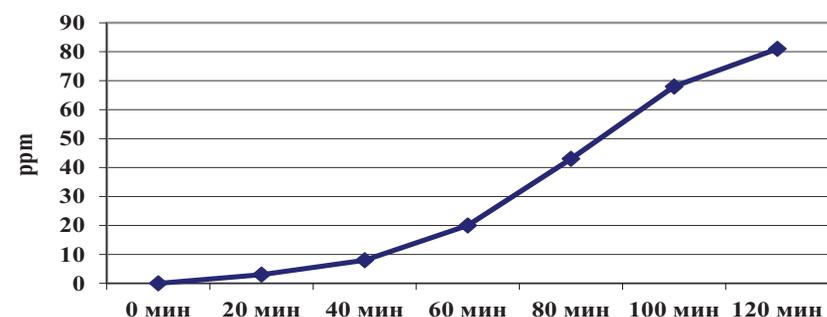


Рисунок 2. ИБР при нарушенной функции илеоцекального клапана
Figure 2. Excessive bacterial growth with impaired function of the ileocecal valve

ни — у 11 (19,6%) пациентов с НАЖБП. При этом была отмечена положительная связь между степенью тяжести дисбиоза и стадией НАЖБП ($r=0,54$, $p > 0,05$). При проведении корреляционного анализа между степенью тяжести дисбиоза и показателем НОМА-IR выявлена положительная связь ($r=0,72$, $p < 0,05$), то есть имеется прямая зависимость между степенью нарушения кишечной микрофлоры и выраженностью инсулинорезистентности.

Обсуждение

У больных НАЖБП на фоне снижения полостного и пристеночного пищеварения наблюдается увеличение резорбции глюкозы в кишечнике. Усиление всасывания глюкозы возможно объяснить увеличением содержания инсулина в крови и наличием инсулинорезистентности. Повышение проницаемости кишечного эпителия при НАЖБП может быть обусловлено и снижением одного из белков плотных контактов кишечного эпителия ZO-1 [7]. Наши данные подтверждаются литературными сведениями, согласно которым при контаминации патогенными и условно-патогенными микроорганизмами тонкой кишки снижаются полостное и мембранное пищеварение, нарушается энтерогепатическая циркуляция с образованием токсичных метаболитов, что приводит к увеличению проницаемости стенки кишки для токсинов, снижению барьерных функций печени и кишечника [3].

В нашем исследовании у большинства пациентов выявлен ИБР, причем выраженность ИБР коррелировала с повышением тяжести НАЖБП. Схожие данные получены и другими исследователями, отметившими, что у больных стеатогепатитом ИБР встречается чаще, чем в среднем в популяции, и колеблется в пределах от 50% до 77,8% [7, 10, 13].

Причины, приводящие к развитию ИБР при НАЖБП, до конца не известны. В последнее время обсуждаются данные, свидетельствующие о снижении моторики желудочно-кишечного тракта у пациентов, страдающих НАЖБП. Так, скорость орцекального транзита у пациентов с НАЖБП была замедлена в 22% случаев. Это может быть одним из условий для развития и прогрессирования ИБР в тонкой кишке [14]. Важнейшее значение в формировании и прогрессировании ИБР имеет нарушение функций илеоцекального клапана, поскольку в этом случае фекальная микрофлора ретроградно колонизирует тонкую кишку [2].

По данным наших исследований в структуре микробиоты при ИБР превалирует патогенная микрофлора. Ранее Кожевников А.А. и соавт. (2017) отметили по 16S рРНК секвенированию у детей со стеатозом печени увеличение количества *Escherichia coli* по сравнению с группой контроля [15]. По данным Плотниковой Е.Ю. (2017 г.), на

уровне филов у больных со стеатогепатитом и ожирением установлено повышение *Bacteroidetes* и уменьшение *Firmicutes* относительно здоровых лиц. При стеатогепатите и ожирении *Firmicutes* снижены преимущественно за счет двух семейств: *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, с наибольшим уменьшением родов *Blautia* и *Faecalibacterium*. Повышение *Proteobacteria* связано с увеличением содержания *Enterobacteriaceae* (особенно *Escherichia*) [8]. Качественные и количественные нарушения состава микробиоты рассматриваются в качестве индуктора ФНО α -стимулированной воспалительной реакции в печени [3, 7, 8]. Предполагается несколько механизмов, посредством которых ИБР может способствовать прогрессированию НАЖБП: избыточное поступление в кровотоки бактериальных эндотоксинов (липополисахарида, пептидогликанов, липотейхоевой кислоты, бактериального флагеллина, неметильных фрагментов бактериальной ДНК), повышение проницаемости кишечной стенки, а также увеличение выработки эндогенного этанола [13]. О тесной функциональной взаимосвязи между состоянием печени и кишечной микрофлоры свидетельствует и наблюдение Кожевникова А.А. и соавт. (2017), когда детям с НАЖБП назначение пробиотиков, содержащих *Lactobacillus*, приводило к снижению АЛТ в 80% случаев [15].

Заключение

НАЖБП часто и закономерно сопровождается нарушениями функций тонкой кишки, в частности, пищеварительной и резорбтивной, развитием дисбиоза. Эти нарушения нередко носят субклинический характер и могут быть выявлены и оценены лишь после специальных исследований. Изучение энтеральных функций расширяет представления о патогенезе НАЖБП и указывают на необходимость лечения не только НАЖБП, но и коррекции энтеральных функций и восстановления микробиоценоза.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Я.М. Вахрушев (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9424-6316>): разработка концепции и дизайна исследования; проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение рукописи для публикации

А.П. Лукашевич (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4634-2658>): сбор, анализ и интерпретация данных; обоснование и написание рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

Ya.M. Vakhrushev (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9424-6316>): development of the concept and design of the study; checking critical intellectual content; final approval of the manuscript for publication
A.P. Lukashevich (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4634-2658>): collection, analysis and interpretation of data; justification and writing of the manuscript

Список литературы/References:

1. Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени — взаимосвязи с метаболическим синдромом. Русский медицинский журнал. 2018; 1(1): 34-40.
Babenko A.Yu., Laevskaya M.Yu. Non-alcoholic fatty liver disease — relationships with metabolic syndrome. Russkij medicinskij zhurnal. 2018; 1(1): 34-40 [In Russian].
2. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Сучкова Е.В. Ассоциация избыточного интестинального бактериального роста и заболеваний гепатобилиарного тракта. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(1): 64-69. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-64-69.
Vakhrushev Ya.M., Lukashevich A.P., Suchkova E.V. Association of intestinal bacterial overgrowth and diseases of hepatobiliary tract. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(1): 64-69. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-64-69 [in Russian].
3. 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 I.V., Lapteva E.A., Lekareva L.I. Nonalcoholic fatty liver disease and colon: the relationship and interaction. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2017; 138(2): 86-91 [In Russian].
4. Логачева И.В., Рязанова Т.А., Макарова В.Р. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у кардиологических больных с избыточной массой тела и ожирением. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28(6): 27-37. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-27-37
Logacheva I.V., Ryzanova T.A., Makarova V.R. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Cardiac Patients with Overweight and Obesity. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2018; 28(6): 27-37. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-27-37 [In Russian].
5. Маршалко Д.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: коморбидность, клиническое значение и методы диагностики фиброза печени. Медицинские науки. 2018; 2: 14-17.
Marshalko D.V., Pchelin I.Y., Shishkin A.N. Nonalcoholic fatty liver disease: comorbidities, clinical significance and evaluation of liver fibrosis. Meditsinskie nauki. 2018; 2: 14-17 [In Russian].
6. Звенигородская Л.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений, патогенетические акценты, подходы к терапии. Трудный пациент. 2015; 10-11: 37-43.
Zvenigorodskaya L.A. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Evolution of Concepts, Pathogenetic Accents Approaches to Therapy. Trudnyy patsiyent. 2015; 10-11: 37-43 [In Russian].
7. Масленников Р.В., Евсютина Ю.В. Неалкогольная жировая болезнь печени, желчные кислоты и кишечная микробиота. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28(4): 84-90. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-84-90
Maslennikov R.V., Evsyutina Yu.V. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Bile Acids and Intestinal Microbiota. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2018; 28(4): 84-90. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-84-90 [In Russian].
8. Плотникова Е.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и микрофлора кишечника. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017; 2: 76-85.
Plotnikova E.Yu. Non-alcoholic fatty liver disease and intestinal microflora. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2017; 2: 76-85 [In Russian].
9. Полуэктова Е.А., Ляшенко О.С., Шифрин О.С. и др. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; 2: 85-91.
Poluektova Ye.A., Lyashenko O.S., Shifrin O.S. et al. Modern methods of studying of human gastrointestinal microflora. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2014; 2: 85-91 [In Russian].
10. Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П. и др. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных неалкогольной жировой болезнью печени. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2018; 4: 92-97. doi: 10.26269/zt25-ms29
Ardatskaya M.D., Garushyan G.V., Moysak R.P. et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik. 2018; 4: 92-97. doi: 10.26269/zt25-ms29 [in Russian].
11. Володин Н.Н., Кафарская Л.И., Коршунов В.М. Характеристика микроорганизмов, колонизирующих кишечник человека. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2002; 5: 98-104.
Volodin N.N., Kafarskaja L.I., Korshunov V.M. Characteristics of microorganisms colonizing the human intestine. Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii. 2002; 5: 98-104 [In Russian].
12. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. Москва: Медицина. 1991; 224 с.
Kuvaeva I.B., Ladodo K.S. Microecological and immune disorders in children. Moskva: Medicina. 1991; 224 p. [In Russian].
13. 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):104-108.
Filatova I.A., Kozlova N.M., Tiricova O.V. et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. Dnevnik Kazanskoj meditsinskoj shkoly. 2018; 4(22):104-108 [In Russian].
14. Федосина Е.А., Жаркова М.С., Маевская М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2009; 19(6):73-81.
Fedosyina Ye.A., Zharkova M.S., Maevskaya M.V. Bacterial intestinal microflora and diseases of the liver. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2009; 19(6):73-81 [In Russian].
15. Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю. и др. Связь состояния кишечной микробиоты с заболеваниями человека и трансплантация микробиоты как способ восстановления ее нормального состава. РМЖ. Медицинское обозрение. 2017; 2: 92-98.
Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.Yu. et al. The relationship between the gut microbiota and human diseases, and the transplantation of microbiota as a way to restore its normal composition. RMZh. Meditsinskoye obozreniye. 2017; 2: 92-98 [In Russian].