

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

*на правах рукописи*

УДК: 616.36-002-036. 12-085.2-092.4

АСАТУЛЛАЕВА ДИЛНОЗА ШОВКАТ КИЗИ

**СОСТОЯНИЕ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА В ДИНАМИКЕ  
ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ  
БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**

5А 510103 – « ТЕРАПИЯ »

Диссертация написана на получение  
академической степени магистра

Научный руководитель:

к.м.н., доцент Раимкулова Н.Р.

Ташкент – 2019

## АННОТАЦИЯ

Нарушения микробиоценоза кишечника человека занимают 3 место в структуре гастроэнтерологической патологии. По различным оценкам эти заболевания выявляются более чем у 65-70% взрослого населения развитых стран и их доля весьма существенна в структуре заболеваний органов пищеварения, а также среди причин развития нетрудоспособности, инвалидизации и смертности (Ивашкин В.Т. и соавт., 2002; Радченко и соавт., 2010; Дуданова Ю.П., 2010). Несмотря на накопленный опыт применения различных препаратов для нормализации микрофлоры кишечника, остается мало изученным влияние пробиотиков на микробиоценоз и клиническое течение хронических заболеваний печени различной этиологии (включая сахарный диабет), в частности, неалкогольной жировой болезни печени (Радченко В.Г., 2010).

В исследование включено 80 больных НАЖБП, из них 40 с наличием СД2, проходивших курс лечения в отделении гастроэнтерологии ГУ «РСНПМЦТ и МР» в период 2016-2018 года. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц. Были изучены клиническо - анамнестические особенности, показатели общеклинических и биохимических анализов крови, инструментальные методы исследования. Больные с НАЖБП были распределены на две группы. Больным была назначена стандартная терапия. Каждая группа была дополнительно разделена на 2 подгруппы по 20 человек, которым был назначен пробиотик Лакто G по 1 капсуле 2 раза в день в течении месяца. В результате исследований были определены особенности микробиоценоза толстой кишки, характерные для больных НАЖБП в зависимости от наличия/отсутствия СД 2 типа, а также обоснованы схемы коррекции дисбактериоза кишечника у больных данной когорты больных.

## ANNOTATION

Dysfunction of microbiocenosis of the human intestine takes the 3rd place in the structure of gastroenterological pathology. According to various estimates, these diseases are revealed in more than 65-70% of the adult population of developed countries and their share is very significant in the structure of diseases of the digestive system, as well as among the causes of disability, disability and mortality (Ivashkin V. T. et al., 2002; Radchenko et al., 2010; Dudanova.P., 2010). Despite the gained experience of using various medications for the normalization of intestinal microflora, the influence of probiotics on microbiocenosis and clinical course of chronic liver diseases of various etiologies (including diabetes), in particular, non-alcoholic fatty liver disease (Radchenko V. G., 2010) still are insufficiently known.

The study included 80 patients with NAFLD, 40 of them with the presence of T2DM who underwent treatment in the Gastroenterology Department SI "RRSPCT and MR" in the period of 2016-2018 years. The control group included 20 healthy individuals. Clinical and anamnestic features, indicators of general clinical and biochemical blood tests, instrumental methods of research were studied. Patients with NAFLD were divided into two groups. Patients were prescribed to the basic therapy. Each group was additionally divided into 2 subgroups of 20 people who were received a probiotic Lacto G 1 capsule 2 times a day for a month. As a result of the studies, the specificity of the intestinal microbiocenosis characteristic of patients with NAFLD depending on the presence/absence of type 2 diabetes was determined, and the schemes of correction of intestinal dysbiosis in patients with this cohort of patients were substantiated.

## АННОТАЦИЯ

Gastroenterologik patologiyalar tarkibida inson mikrobiosenozi buzilishi 3-o'rinni egallaydi. Turli taxminlarga ko'ra, ushbu kasalliklar rivojlangan mamlakatlarning kattalar populyatsiyasining 65-70 foizidan ko'prog'ida aniqlanadi va ularning ulushi ovqat xazm qilish organlari kasalliklari tarkibida, shuningdek, nogironlik va o'limning sabablari orasida juda muhimdir (Ivashkin V.T. vaboshq., 2002; Radchenko va boshq., 2010; Dudanova Yu.P, 2010). Ichak mikroflorasini me'yorlash uchun turli dorilarni qo'llashtirish ajribasi, probiotiklarni mikrobiosenozi ta'siri va turli etiologiyalarning (jumladan qandli diabet), surunkali jigar kasalliklari, xususan, alkogolsiz yog'li jigar kasalligining klinik samarasi juda kam o'rganilgan (Radchenko V.G., 2010).

Tadqiqotga jigar alkogol bo'lmagan yog'li kasalligi bo'lgan 80 nafar bemor, ularning 40tasi 2016-2018 yillarda Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy amaliy tibbiyot markazida davlat institutining gastroenterologiya bo'limida davolangan 2-toifa diabet kasalligi bilan murojat qildi. Nazorat guruhiga 20 ta sog'lom shaxs kiritildi. Klinik-anamnestik xususiyatlar, umumiy klinik va biokimyoviy qon sinovlari ko'rsatkichlari, instrumental tadqiqot usullari o'rganildi. Jigar alkogol bo'lmagan yog'li kasalligi bo'lgan bemorlar ikki guruhga bo'lingan. Bemorlarga standart davolanish belgilandi. Har bir guruh 2-kichik 20 kishilik guruhga bo'lindi, probiotik buyurilgan bemorlar bir oy davomida kuniga 1 kapsuladan 2 marta Lacto G qabul qilishdi. Tadqiqot natijasida 2-toifa diabet mavjudligi / yo'qligiga qarab jigar alkogol bo'lmagan yog'li kasalligi bo'lgan bemorlarning xarakterli yo'g'on ichakning mikrobiosenozi xususiyatlari aniqlandi va bemorlarning ushbu guruh bemorlarda ichak disbiozini tuzatish bo'yicha sxemalar tasdiqlandi.

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ</b>	4
<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	5
<b>ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	9
1.1 ПРОИЗВЕДЕНИЯ ПРЕЗИДЕНТА РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН Ш.М. МИРЗИЁЕВА	9
1.2 НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ КАК АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ XXI ВЕКА	13
1.3 СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ НАЖБП	22
<b>Выводы к главе I</b>	32
<b>ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	33
2.1 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ	33
2.2 ХАРАКТЕРИСТИКА ИСПОЛЬЗОВАННЫХ КЛИНИКО- БИОХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.3 МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.4 ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.5 СТАТИСТИЧЕСКИЙ МЕТОД ОБРАБОТКИ ДАННЫХ	41
<b>ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ</b>	44
3.1 КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ НАЖБП	44
3.2 ИЗУЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ЦИТОЛИЗА И ХОЛЕСТАЗА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ НАЖБП	46
3.3 ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ НАЖБП	47
3.4 СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА У	49

БОЛЬНЫХ С НАЖБП	
3.5 ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У БОЛЬНЫХ НАЖБП С НАРУШЕНИЯМИ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА	50
3.6 ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ НАЖБП ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	55
3.7 ДИНАМИКА ДИСБИОТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА БОЛЬНЫХ НАЖБП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОВЕДЕННОЙ ТЕРАПИИ	58
<b>Выводы к главе III</b>	68
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	69
<b>ВЫВОДЫ</b>	73
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	74
<b>СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ</b>	75
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ</b>	76

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АлАТ - аланинаминотрансфераза
- АсАТ - аспартатаминотрансфераза
- ГГТП - гамма глутамил транспептидаза
- ГЦК - гепатоцеллюлярная карцинома
- ИМТ – индекс массы тела
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
- МС - метаболический синдром
- НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени
- НАСГ - неалкогольный стеатогепатит
- ОТ/ОБ - объем талии/объем бёдер
- ТГ - триглицериды
- УДХК - урсодезоксихолевая кислота
- ХС - холестерин
- ЩФ - щелочная фосфатаза
- CI- доверительный интервал
- IgA- иммуноглобулин А
- М- среднее квадратическое отклонение
- m- среднеарифметическая ошибка
- N - норма
- P - степень достоверности
- t- критерий достоверности различий
- $\chi^2$ - критерий Пирсона

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в XXI веке становится одной из наиболее распространенных форм поражения гепатобилиарной системы во всем мире [24,30,68]. Доля данного заболевания в общей популяции западных стран достигает 20-30%. При этом важным является то, что почти у 15-25% этой группы больных (около 3-5% от общей популяции) выявляется неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который представляет собой активную стадию заболевания, прогрессирующую до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [11, 27, 69]. В последние годы отмечается всплеск интереса к данной проблеме, что обусловлено, в частности, увеличением частоты патологического ожирения среди населения промышленно развитых стран и последовавшим за этим ростом заболеваемости НАЖБП [48,53]. Пациенты, страдающие метаболическим синдромом (МС), имеют максимальный риск развития НАЖБП [3, 23]. В Северной Америке, Европе, Японии распространенность НАЖБП в популяции достигает 10-40%, при этом НАСГ верифицируется в 1,2-4,8% случаев [78]. Констатируется неуклонный рост заболеваемости НАЖБП, на долю которой приходится в Соединенных Штатах Америки (США), 69% заболеваний печени [31]. Распространенность НАСГ у пациентов с хроническим цитоллизом составляет 20-32% [36]. Однако истинная распространенность этого заболевания неизвестна. Практически все опубликованные данные основываются на результатах исследований в специализированных клиниках, причем в них, зачастую, не указываются стадии болезни, нет четких дифференциальных критериев между жировой дистрофией и НАСГ. В связи с этим, интересны секционные данные жертв автокатастроф в США. Стеатогепатит был обнаружен у 1-2% людей с нормальным весом, не имевших указаний на злоупотребление алкоголем, и

у 20% страдавших ожирением. НАСГ присутствует во всех возрастных группах, но его частота растет с возрастом (более 45 лет), по мере прогрессии ожирения, особенно висцерального[5].

В последние годы наблюдается тревожная тенденция к увеличению частоты НАЖБП среди детей. По имеющимся данным, НАЖБП встречается примерно у 3% общей детской популяции и у 53% детей с ожирением [57].

К сегодняшнему дню контролируемые исследования лечения НАЖБП не до конца изучены. Стандарты лечения отсутствуют, а рекомендации носят гибкий характер и могут быть индивидуальными в каждом случае. Лечение включает устранение факторов риска [33,35,50,54]; фармакологическую коррекцию инсулинорезистентности и гиперлипидемии; применение фармакологических препаратов с потенциальным гепатопротективным эффектом [2]. Стандарты лечения Европейского общества по изучению печени и Американской гастроэнтерологической ассоциации предусматривают назначение цитопротекторов (гепатопротекторов). Российские стандарты лечения заболеваний печени, утвержденные приказами Минздравсоцразвития России, также предусматривают назначение гепатопротекторов, к которым относятся препараты расторопши (Силимарин), адеметионин, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), эссенциальные фосфолипиды [6,58]. Многочисленные данные о влиянии снижения массы тела на состояние печени весьма противоречивы [43]. В терапии используются препараты различных фармакологических групп. Важным направлением при лечении больных является поиск альтернативных немедикаментозных методов терапии. Влияние комбинации медикаментозных и немедикаментозных схем терапии изучено не достаточно. В связи с этим поиск оптимальных схем терапии при лечении больных НАЖБП является актуальным.

**Цель исследования:** Провести анализ микрофлоры кишечника в зависимости от нозологической формы неалкогольной жировой болезни печени, разработать схему коррекции дисбактериоза кишечника у данной когорты больных.

**Задачи исследования:**

1. Изучить особенности лабораторных проявлений неалкогольной жировой болезни печени в зависимости от нарушений кишечного микробиоценоза.
2. Оценить эффективность комбинированного применения пробиотика (Лакто G) и стандартной терапии неалкогольной жировой болезнью печени на динамику клинических симптомов.
3. Изучить в сравнительном аспекте эффективность стандартной терапии и ее комбинацию с пробиотиком (Лакто G) на динамику дисбактериоза толстого кишечника у больных с неалкогольной жировой болезнью печени.

**Объект исследования:** Работа основана на анализе данных обследования 80 больных НАЖБП, из них 40 с наличием СД 2 проходивших лечение в гастроэнтерологическом отделении ГУ «РСНПМЦТ и МР» в 2016-2018 годах.

**Методы исследования:** в план обследования были включены следующие методы : клинические, биохимические, инструментальные, микробиологические, статистические.

**Научная новизна:** Впервые была изучена частота встречаемости и особенности нарушений кишечного микробиоценоза у больных НАЖБП различной этиологии. Были определены особенности микробиоценоза толстой кишки, характерные для больных НАЖБП в зависимости от наличия/отсутствия сахарного диабета 2 типа. Была предложена

оптимальная схема коррекции дисбактериоза кишечника у данной когорты больных.

**Практическая значимость:** Выявлена диагностическая значимость нарушений микрофлоры кишечника при НАЖБП. Доказана целесообразность применения коррекции микробиоценоза у больных с НАЖБП с целью устранения «третьего толчка» развития заболевания, нормализации энтерогепатической рециркуляции ЖК, и повышения эффективности лечения больных НАЖБП.

Клиническое значение полученных результатов заключается в необходимости более тщательного обследования пациентов с НАЖБП для оценки факторов риска прогрессирования патологии не только самой печени, но и сердечно-сосудистых заболеваний.

**Опубликованность результатов исследования.** По результатам исследования были оформлены научные публикации в виде 3-х статей (1 зарубежная) и 4 тезисов (2 зарубежных).

**Объем и структура магистерской диссертации.** Магистерская диссертация изложена на 90 страницах компьютерного набора. Состоит из введения, обзора литературы, раздела «Материал и методы исследования», результатов собственных исследований, заключения, выводов, научной новизны исследования и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 135 источников, из них 33 русскоязычных и 102 зарубежных. Работа иллюстрирована 12 таблицами, 3 рисунками.

## **ГЛАВА I**

### **ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

#### **1.1. Произведения Президента Республики Узбекистан**

**Ш.М. Мирзиёева**

С обретением в 1991 году независимости, Узбекистан провозгласил приверженность принципам демократии и социальной справедливости. Для реализации этих принципов необходимо было заложить фундамент новой государственности, увязывая его с опытом современного развития демократии в мире, тысячелетней историей и культурными традициями народа. Формирование правового демократического государства - большая и сложная задача. Каждый шаг в этом направлении включает в себя не только решение необходимых практических задач государственного строительства, но и отражает стремление нашего общества до конца осознать суть и значение происходящих процессов.

Каждая страна выбирает свой путь развития в зависимости от политической, экономической ситуации, исторических и культурных традиций. Узбекистан, не отвергая всего полезного из мирового опыта и собственной практики, разрабатывает свой путь социально-экономического и политико-правового развития. Для реализации данной задачи были проведены конструктивные беседы и обсуждения с широкими слоями населения, представителями общественности и предпринимательских кругов, руководителями и специалистами государственных органов, а также изучены действующее законодательство, информационно-аналитические материалы, доклады, рекомендации и обзоры национальных и международных организаций, проведен анализ опыта развитых зарубежных стран.

На основе сбора, глубокого изучения и обобщения поступивших предложений был разработан проект Указа Президента Республики Узбекистан «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», предусматривающий утверждение:

Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах (далее – Стратегия действий).

Государственной программы по реализации Стратегии действий в Год диалога с народом и интересов человека (далее – Государственная программа).

В основу Стратегии действий легли концептуальные вопросы общественно-политического, социально-экономического, культурно-гуманитарного развития страны, озвученные Президентом Республики Узбекистан Шавкатом Мирзиёевым в ходе предвыборной избирательной кампании, многочисленных встреч с общественностью, представителями деловых кругов, а также государственных органов [1].

Целью Стратегии действий являются коренное повышение эффективности проводимых реформ, создание условий для обеспечения всестороннего и ускоренного развития государства и общества, модернизация страны и либерализация всех сфер жизни [2].

В частности, определены 5 приоритетных направлений развития страны:

1. Совершенствование государственного и общественного строительства;
2. Обеспечение верховенства закона и дальнейшее реформирование судебно-правовой системы;
3. Развитие и либерализация экономики;
4. Развитие социальной сферы;

5. Обеспечение безопасности, межнационального согласия и религиозной толерантности, осуществление взвешенной, взаимовыгодной и конструктивной внешней политики.

Стратегию действий предусматривается реализовать в пять этапов, в рамках каждого из которых будет утверждаться отдельная ежегодная Государственная программа по ее реализации в соответствии с объявляемым наименованием года.

В рамках реализации первого направления Государственной программы – «Совершенствование государственного и общественного строительства» предусматривается усиление роли Олий Мажлиса в системе государственной власти, коренное улучшение качества законотворческой деятельности, повышение роли политических партий в жизни государства [2]. Второе направление Государственной программы предусматривает меры по обеспечению верховенства закона и подлинной независимости суда. Так, планируются создание Высшего судейского совета, призванного обеспечить самостоятельность судей при принятии решений, формирование профессионального судейского корпуса, реализация мер по защите прав и законных интересов судей [2].

Для реализации мер, указанных в третьем направлении – «Развитие и либерализация экономики», предусматриваются обеспечение стабильности национальной валюты и цен, поэтапное внедрение современных рыночных механизмов валютного регулирования, расширение доходной базы местных бюджетов, расширение внешнеэкономических связей, внедрение современных технологий для производства экспорто-ориентированной продукции и материалов, развитие транспортно-логистической инфраструктуры, повышение инвестиционной привлекательности для развития предпринимательства и иностранных инвесторов, улучшение налогового администрирования, внедрение современных принципов и механизмов регулирования

банковской деятельности, развитие многопрофильных фермерских хозяйств, а также ускоренное развитие индустрии туризма.

Четвертое направление – «Развитие социальной сферы» предусматривает реализацию мер по повышению занятости населения, совершенствованию системы социальной защиты и охраны здоровья граждан, развитию и модернизации дорожно-транспортной, инженерно-коммуникационной и социальной инфраструктур, улучшению обеспечения населения электроэнергией, газом, качества социальной помощи уязвимым слоям населения, повышению статуса женщин в общественно-политической жизни, реформированию сферы здравоохранения, обеспечению доступности дошкольных образовательных учреждений, повышению качества и развитию общего среднего образования, среднего специального и высшего образования.

В частности, предусмотрено безусловное исполнение программ занятости населения путем создания 256,4 тысячи рабочих мест за счет реализации около 25 тысяч инвестиционных проектов по комплексному развитию территорий. В регионах с наиболее высоким уровнем безработицы намечается создать 46,8 тысячи новых рабочих мест, выделить кредиты 10 тысячам выпускников образовательных учреждений для начала предпринимательской деятельности. Включены меры по поддержке старшего поколения, совершенствованию порядка выдачи социальных пособий, реформированию сферы здравоохранения. Так, планируются реконструкция 78 районных медицинских объединений, 7 городских и 2 областных многопрофильных медицинских центров, обеспечение службы скорой медицинской помощи 1200 единицами специального автотранспорта.

В рамках пятого направления – «Обеспечение безопасности, межнационального согласия и религиозной толерантности, а также осуществление взвешенной, взаимовыгодной и конструктивной

внешней политики» предусматриваются реализация мер по защите конституционного строя, суверенитета, территориальной целостности республики, совершенствование системы информационной, нормативно-правовой базы в сфере кибер безопасности, организация и развитие системы оповещения населения о чрезвычайных ситуациях, смягчение последствий Аральской катастрофы, а также разработка Концепции приоритетных направлений политики в сфере международных отношений и Концепции государственной политики в религиозной сфере. Контроль за полным, своевременным и качественным выполнением мероприятий, включенных в Государственную программу, возложен на комиссии, образованные по каждому из пяти направлений Стратегии действий. На указанные комиссии возлагается не только осуществление исполнения вышеизложенных задач, но и непосредственная подготовка проектов, соответствующих ежегодных государственных программ по реализации Стратегии действий в 2018-2021 годах [1,2].

## **1.2. Неалкогольная жировая болезнь печени как актуальная проблема гастроэнтерологии XXI века**

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) привлекает внимание не только гепатологов и гастроэнтерологов, но и специалистов смежных специальностей [6,21]. При данном заболевании жировая ткань находится в условиях персистирующего воспаления, которое сопровождается повышенным синтезом провоспалительных цитокинов находящимися в ней макрофагами. Среди этих цитокинов следует отметить роль фактора некроза опухолей - альфа (ФНО-альфа), который снижает секрецию адипонектина, адипокина, обладающего противовоспалительными свойствами. Следует также отметить, что инсулинорезистентность (ИР) — основной этиологический фактор развития неалкогольного стеатоза — может приводить к развитию сахарного диабета (СД) [5,15,49]. Ожирение,

еще один фактор сердечно-сосудистого риска, в большинстве случаев имеет место у пациентов с НАЖБП [36,37,48]. Таким образом, у пациентов с НАЖБП повышен риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности. НАЖБП можно считать дополнительным независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [12,45].

Распространенность неалкогольного стеатоза печени у жителей экономически развитых стран мира составляет в среднем 20–35%, неалкогольного стеатогепатита – 3% [52,53]. В США стеатоз печени имеют 34% взрослого населения, в Японии – 29% [90]. По некоторым данным, распространенность НАЖБП в Западной Европе составляет 20-30%, в странах Азии - 15%, а Саудовской Аравии при проведении компьютерной томографии печени она составляет около 10% [44,47]. С января 2002 г. по август 2003 г. в рамках второй фазы исследования Dionysos изучалась распространенность и факторы риска НАЖБП. В исследовании участвовало 659 пациентов [41,42]. Установлена связь НАЖБП с повышенной массой тела, гипертриглицеридемией, сахарным диабетом 2 типа, возрастом. Опубликованы данные эпидемиологического исследования, проведенного в Бразилии. Среди 1280 пациентов, средний возраст которых составил  $49,68 \pm 13,59$  лет, 53,35 мужчин, у 85% не выявлялись симптомы заболевания. Гиперлипидемия наблюдалась у 66,8%, ожирение – 44,7%, повышение веса – 44,4%, диабет - 22,7%, метаболический синдром – 41,3%. Повышение АЛТ, АСТ и ГГТП выявлены в 55,8%, 42,2% и 63,1% случаев, соответственно. По данным биопсии, произведенной у 437 пациентов, изолированный стеатоз определялся в 42% случаев, стеатогепатит - в 58%, в 27% из них – фиброз, цирроз выявлялся у 15,4%, в 0,7%- гепатоцеллюлярная карцинома. В Российской Федерации до недавнего времени отсутствовали данные о распространенности НАЖБП. В 2007 году проводилось открытое многоцентровое рандомизированное проспективное исследование –

наблюдение DIREG\_L\_01903, в роли координатора которого выступал академик РАМН, профессор В.Т.Ивашкин. Получены следующие результаты: НАЖБП была выявлена у 26,1% пациентов, среди них цирроз печени обнаружен у 3% больных, стеатоз – у 79,9%, стеатогепатит – у 17,1%. В возрастной группе до 48 лет НАЖБП отмечалась у 2305/15336 (15%) пациентов; в возрастной группе от 48 лет – у 5638/15095 (37,4%) пациентов. По результатам исследования была установлена значимость всех анализируемых факторов риска, причем наиболее распространенными факторами в популяции НАЖБП были: наличие артериальной гипертензии, дислипидемия, отклонение от нормы холестерина и абдоминальное ожирение [23]. По каждому фактору риска доля пациентов в популяции НАЖБП была выше, чем доля пациентов с этим же фактором риска во всей популяции пациентов, включенных в анализ [10]. НАЖБП выявляется во всех возрастных группах населения, включая детей, но чаще (в 60–75% случаев) встречается у женщин в возрасте 40–50 лет с различными метаболическими нарушениями [134].

В 2010 году по данным скрининговых исследований, проведенных сотрудниками РСНПМЦТ и МР в городе Ташкенте была выявлена патология гепатобиларной системы у 65% пациентов, обратившихся на приём не к гастроэнтерологу [ 3]. Однако, какую долю при этом занимала НАЖБП не было изучено.

У больных ожирением распространенность различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и составляет, по данным исследований, 75–93%, причем НАСГ диагностируется у 18,5–26%, фиброз – 20–37%, цирроз печени у 9–10% больных [63,84]. При морбидном ожирении частота встречаемости НАЖБП возрастает до 95–100% [77,80. 89]. Среди больных СД2 НАЖБП выявляется у 50–75% пациентов [18].

Термин "НАСГ" введен в 1980 г. Ludwig J. и соавт. для обозначения хронического заболевания печени, не связанного с употреблением этанола, но имеющего гистологическую картину, сходную с алкогольным гепатитом [32]. Он опубликовал свои наблюдения за больными, в анамнезе которых отсутствовали указания на злоупотребление алкоголем, но морфологическая картина при исследовании биоптатов печени была неотличима от картины алкогольного гепатита. Сочетание двух основных диагностических критериев (признаки жировой дистрофии с лобулярным гепатитом и отсутствие алкоголизма) дало основание предложить для таких случаев термин "НАСГ". Вначале к этим наблюдениям относились скептически, но за последние годы количество сообщений о НАСГ увеличилось, и в настоящее время его рассматривают как самостоятельное заболевание. Для обозначения этого заболевания применяли также ряд других терминов (например, псевдоалкогольный гепатит; гепатит с жировой дистрофией печени; стеатонекроз; диабетический гепатит), но наиболее распространенным остается термин НАСГ [72].

НАЖБП на сегодняшний день уже вытеснила такие распространенные патологии печени как алкогольная болезнь печени и вирусные гепатиты в экономически развитых странах, заняв первое место по распространенности [12]. Были опубликованы данные, свидетельствующие о том, что 6,3% мужчин и 2,6% женщин (пациентов с сахарным диабетом второго типа) умирают от цирроза печени в исходе НАСГ, а не от сердечно-сосудистых заболеваний, которые выступают в качестве ведущей причины смерти таких пациентов [7,8].

Принято считать, что чаще всего (в 69–100% случаев) НАСГ сочетается с ожирением [91,104]. Масса тела большинства таких больных превышает идеальную на 10–40%. В случае превышения массы тела на 10–20% риск возникновения сахарного диабета 2 типа на 44% выше, чем у людей, имеющих нормальную массу тела. Абдоминальный тип ожирения

является наиболее характерным атрибутом развития стеатоза печени и НАСГ. В то же время, по разным данным, в 2,7–9% НАСГ наблюдается у людей с нормальной массой тела, а В.Васон и соавт. (1999) выявили ожирение всего у 39% больных с НАСГ [40]. В большинстве случаев степень ожирения не коррелирует со степенью жирового гепатоза. Кроме того, быстрая потеря массы тела, а также формирующийся при этом синдром мальабсорбции тоже имеют важное патогенетическое значение для формирования НАСГ. Накопление жира в ткани печени (в гепатоцитах, а также звездчатых клетках) в данном случае может быть следствием повышения поступления свободных жирных кислот в печень, снижения скорости окисления свободных жирных кислот в митохондриях печени, снижения синтеза или секреции липопротеинов очень низкой плотности. Таким образом, НАСГ может прогрессировать в цирроз печени, приводить к печеночно-клеточной недостаточности и даже гепатоцеллюлярной карциноме. Популяционные исследования позволяют предположить, что около 80% криптогенных циррозов печени являются исходами НАСГ [105,111,114]. В то же время распространенность НАЖБП, соотношение ее форм (прежде всего цирротической и нецирротической) в популяции, а также значимость факторов риска в развитии заболевания является предметом многочисленных дискуссий [123,125,129]. В основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества триглицеридов (ТГ) и других производных холестерина в гепатоцитах вследствие нарушения баланса между синтезом и утилизацией этих органических молекул [43]. Потенциальные патофизиологические механизмы развития НАЖБП включают следующие процессы:

- повреждение митохондрий продуктами перекисного окисления жирных кислот;

- повышение синтеза эндогенных жирных кислот или уменьшение высвобождения их из печени и утилизации;
- нарушение высвобождения ТГ из клеток печени в форме липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Единого хорошо изученного механизма развития НАЖБП не существует: он является сложным многофакторным процессом [56]. В качестве его главного звена рассматривают ИР и изменение профиля гормонов — регуляторов жирового обмена (лептина, адипонектина и др.) [16]. Доказана также роль кишечной микрофлоры, которая опосредованно, вследствие попадания липополисахаридов грамотрицательных бактерий в порталный кровоток, активирует через Toll-подобные рецепторы 4-го типа иннатный иммунный ответ и приводит к развитию воспаления и активации продукции фиброзного матрикса [73]. В последние годы активно изучают проблему наследственной предрасположенности к развитию НАСГ у пациентов с НАЖБП, а также к быстрому прогрессированию фиброза печени: установлено значение полиморфизма генов адипонутрина (PNPLA3), рецепторов, активируемых пролифератом пероксисом (PPAR), а также белков, участвующих в обмене липидов, инсулина, реакциях оксидативного стресса (например, циклооксигеназы COX2) [17,38].

Помимо ИР, к развитию характерных изменений в печени могут приводить токсические воздействия: прием некоторых лекарственных препаратов (глюкокортикоидов, амиодарона, синтетических эстрогенов, тамоксифена, тетрациклина, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), метотрексата, соматостатина, рифампицина, амитриптилина, нифедипина), влияние химических веществ (мышьяка, хлоронафталена, тетрахлорида углерода, хлороформа, хрома, дихлордифенилтрихлорэтана, диоксина, свинца, фосфора, тетрахлорэтана и пентахлорэтана), воздействие фитотоксинов и микотоксинов (афлатоксинов, аманицинов и

горимитрина), быстрое уменьшение МТ (в том числе при неадекватно проводимом лечении ожирения), синдром мальабсорбции (вследствие наложения илеоюнонального анастомоза, билиарно-панкреатической стомы, гастропластики по поводу ожирения, расширенной резекции тонкой кишки), длительное парентеральное питание [24].

Периферическая ИР, т. е. снижение чувствительности периферических тканей, прежде всего мышц и белой жировой ткани, к инсулину, сопровождается развитием гипергликемии и/ или гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия и часто наблюдающаяся при ожирении активация симпатико-адреналовой системы приводят к усилению липолиза в жировой ткани с высвобождением повышенного количества свободных жирных кислот (СЖК), в то время как в печени снижается скорость их окисления. Увеличенный приток СЖК к печени и недостаточное их окисление способствуют избыточному накоплению ТГ в гепатоцитах и секреции большого количества липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Роль митохондриального окисления уменьшается, что приводит к дефициту аденозинтрифосфата (АТФ) в клетке. На фоне имеющегося стеатоза это создает предпосылки к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), следствием чего являются накопление высокотоксичного малонового диальдегида и развитие окислительного стресса. Существенный дефицит АТФ, активация ПОЛ, выработка Fas-лиганда, избыточная продукция фактора некроза опухоли альфа в печени и жировой ткани, высокая активность трансформирующего фактора роста бета и интерлейкина-8 сопровождаются гибелью гепатоцитов по механизму апоптоза или некроза, развитием нейтрофильной воспалительной инфильтрации и фиброза печени[127].

При выявлении НАЖБП необходимо тщательно оценивать антропометрические параметры и метаболические факторы, а также наличие заболеваний. Скрининговое обследование для выявления НАЖБП

показано пациентам, у которых имеются доказанные ассоциированные состояния:

- ожирение;
- *сахарный диабет* (СД) 2-го типа;
- дислипидемия;

Кроме того, повышать риск развития НАЖБП могут следующие заболевания:

- синдром поликистозных яичников;
- гипотиреоз;
- синдром обструктивного апноэ во сне;
- гипогонадизм;
- гипопитуитаризм;
- панкреатодуоденальная резекция;
- дефицит витамина D, а также прием тамоксифена [121].

Кишечная флора в настоящее время рассматривается в качестве основного метаболического внутреннего органа, состоящего из более 10<sup>14</sup> микроорганизмов и содержащего второй геном (названный метагеномом), который в 100–400 раз больше, чем у людей [107]. Независимые крупномасштабные исследования [128] и связанные с ними проекты, такие как Human Microbiome Project [124] или MetaHit consortium [107], совершили крупный прорыв в понимании состава микрофлоры и ее функций в различных патологических условиях. Полученные данные свидетельствуют о важном влиянии кишечной микрофлоры на здоровье [121] и на патогенез определенных воспалительных и метаболических [70] заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа [117] и ожирение. Недавние публикации также указывает на потенциальную роль

микрофлоры в развитии НАЖБП [122,133]. Неалкогольная жировая болезнь печени является серьезным заболеванием, которое может привести к циррозу или раку печени [92,93] и смерти, связанной с болезнью печени. Кроме того, данные показывают, что НАЖБП коррелирует с увеличением оценок риска сердечно-сосудистых заболеваний. Несколько небольших исследований предположили, что НАЖБП индуцирует не только повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний независимо от обычных факторов риска [46, 120] и других компонентов метаболического синдрома, но также и повышает риск смерти, связанный с ней [116]. Так как печень и кишечник связаны анатомически через печеночную портальную систему, кишечная микрофлора и ее метаболические побочные продукты могут влиять на печеночную патологию [126].

Желудочно-кишечный тракт содержит в себе наибольшее количество бактерий человеческого организма, которые имеют разнообразные физиологические функции, в том числе играют активную роль в метаболизме глюкозы и липидов. В кишечнике человека и животных обитают девять фил бактерий Actinobacteria, Bacteroidetes, Cyanobacteria, Deferribacteres, Firmicutes, Proteobacteria, Tenericutes, TM7 и Verru-comicrobia [87]. Среди комменсальных организмов, населяющих кишечник человека, доминируют 4 основных фила: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria и Proteobacteria. Firmicutes является самым густонаселенным бактериальным филлом, способным производить ряд короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и включает в себя 250 родов, таких как Lactobacillus, Streptococcus, Mycoplasma и Clostridium. Bacteroidetes включает 20 родов, наиболее распространенным из которых являются Bacteroides. На уровне фил у пациентов с ожирением и пациентов с НАСГ имеется подобное увеличение Bacteroidetes и снижение Firmicutes по сравнению со здоровыми людьми. Прогрессивное увеличение

Proteobacteria по сравнению со здоровыми людьми в группах с ожирением и НАСГ является единственным филум с существенной разницей у пациентов с ожирением и НАСГ. Снижение Firmicutes при ожирении и НАСГ в основном объясняется снижением представительства двух семей: Lachnospiraceae и Ruminococcaceae, с наибольшим сокращением родов Blautia и Faecalibacterium. Увеличение Proteobacteria в основном объясняется увеличением количества Enterobacteriaceae, особенно Escherichia, которые прогрессивно увеличивались со значительной разницей от ожирения до НАСГ. В табл. представлены результаты ряда исследований, в которых изучался состав микрофлоры у больных со стеатозом печени или стеатогепатитом на фоне ожирения. Увеличивается количество кишечных бактерий-продуцентов этанола, а концентрация этанола в сыворотке крови значительно повышается у больных НАСГ, по сравнению с пациентами с ожирением или со здоровыми людьми [86]. Эндогенный синтез этанола, возможно, в свою очередь, способствует образованию свободных жирных кислот и окислительного стресса, что еще больше подчеркивает потенциальную роль бактерий-продуцентов этанола в патогенезе НАЖБП [133].

### **1.3. Современные подходы к фармакотерапии НАЖБП**

Современные подходы к ее терапии НАЖБП направлены главным образом на устранение или ослабление факторов, ведущих к развитию заболевания: снижение веса, коррекцию гиперлипидемии и гипергликемии, отмену потенциально гепатотоксичных препаратов и т. д. [4,106,135]. Эти мероприятия эффективны лишь у относительно небольшой части больных, однако более специфичные методы лечения не разработаны [11,13,29,50].

Сбалансированное питание, достаточная физическая активность основа лечения НАЖБП [69,71,118,119]. Так, употребление высококалорийной пищи и продуктов с высоким содержанием фруктозы (газированные напитки, консервы, фастфуды) является одним из важных факторов риска

развития НАЖБП/НАСГ [95]. В исследовании по эффективности диеты в лечении НАЖБП продемонстрировано снижение степени выраженности стеатоза [22]. При наличии избыточной массы тела необходимо постепенное уменьшение, т.е. на 10% и не более чем на 0,5–1,0 кг в неделю. При быстром уменьшении массы тела возможно прогрессирование стеатогепатита или развитие других нежелательных последствий. В метаанализе показано наличие корреляции снижения веса и уменьшения выраженности стеатоза и уровня аминотрансминаз. Кроме того, снижение массы тела на 4–14% ассоциировано со статистически значимым уменьшением содержания триглицеридов в гепатоцитах (35–81%). В 5 исследованиях отмечено снижение выраженности воспаления, причем в 2 статистически значимое; в одном исследовании показано достоверное уменьшение степени выраженности фиброза [7,8].

Пациентам рекомендуют средиземноморский тип питания: потребление большого количества фруктов, овощей, рыбы, ограничение потребления жирного «красного» мяса. Рекомендуется включать в рацион питания продукты, содержащие повышенное количество мононенасыщенных и омега 3-полиненасыщенных жирных кислот, растительной клетчатки, и продукты, имеющие низкий гликемический индекс, ограничить потребление сладких напитков и продуктов, содержащих простые углеводы [59,61,85,112].

Одним из эффективных методов воздействия на патогенез заболевания является коррекция образа жизни и физическая активность [78]. Показаны умеренные аэробные нагрузки, например ходьба не менее 20 мин не реже 5 раз в неделю, плавание, езда на велосипеде. Физические упражнения, в частности плавание (5 ч в неделю), помогают избежать негативного влияния потребления продуктов с высоким содержанием фруктозы при невозможности соблюдать режим здорового питания. Регулярное выполнение дозированных физических упражнений приводит к

улучшению гистологической картины печени при НАСГ даже без клинически значимого уменьшения массы тела, а также способствует снижению холестерина в сыворотки крови [51,100,130,132].

При коррекции массы тела медикаментозные средства можно применять лишь как дополнение к мероприятиям по соблюдению здорового образа жизни при их недостаточной эффективности. Медикаментозная терапия НАЖБП преследует две цели: повышение чувствительности тканей к инсулину и уменьшение степени повреждения печени [62,74]. Для лечения НАЖБП рекомендуют различные лекарственные препараты.  $\omega$ 3-,  $\omega$ 6-, и  $\omega$ 9-полиненасыщенные жирные кислоты - лекарственные средства, которые являются препаратами первой линии для лечения гипертриглицеридемии у пациентов с НАСГ, однако считать их препаратами выбора для терапии НАЖБП/ НАСГ до получения результатов рандомизированных клинических исследований преждевременно [79,114].

Статины назначают для коррекции дислипидемии у пациентов с НАЖБП/НАСГ, однако результаты клинических исследований, проводимых с целью оценки влияния статинов на НАЖБП, еще не получены. Наиболее хорошо изучены эффективность и безопасность симвастатина и аторвастатина в дозе 20–40 мг на ночь, а также правастатина, ловастатина, розувастатина. Пациентам с компенсированной функцией печени терапия статинами не противопоказана. Согласно последним данным, статины редко вызывают поражение печени, в связи с чем контроль активности трансаминаз с целью мониторинга гепатотоксичности не показан. На стадии декомпенсированного ЦП статины не назначают углеводы [85].

С целью коррекции повышенного уровня триглицеридов в крови используют фибраты, единственным безопасным представителем которых в настоящий момент является фенофибрат. Препарат может быть использован в виде монотерапии и как дополнение к статинам. Интересно,

что фенофибрат увеличивает чувствительность тканей к инсулину, тем самым ограничивая накопление липидов в печени и мышцах. [34,103].

Согласно исследованиям витамин Е в дозе 800 мг/сут улучшает гистологическую картину печени у пациентов с морфологически доказанным НАСГ без сопутствующего СД и, таким образом, может быть включен в комплексную терапию при лечении только данной группы пациентов, а также детей с НАСГ. В отсутствие отдаленных результатов исследований применение витамина Е при лечении пациентов с СД, криптогенным ЦП, ЦП в исходе НАСГ или без морфологической верификации диагноза НАСГ не рекомендуется. Более того, получены достоверные данные о проканцерогенном потенциале витамина Е в высоких дозах (800 мг/сут и более), в частности в отношении рака предстательной железы. Оптимальной дозой витамина Е считают 400 мг/сут [55,98].

Метформин относится к группе сахароснижающих средств — бигуанидов [60]. Метформин улучшает тканевую чувствительность к инсулину и таким образом увеличивает захват глюкозы клетками печени и мышц, а также приводит к перераспределению висцерального жира, что соответствует его благоприятному воздействию на чувствительность к инсулину и клинические исходы [108-110]. Спектр положительных эффектов метформина включает также снижение массы тела (за счет центрального аноректического действия), стимуляцию  $\beta$ -окисления жирных кислот, снижение концентрации ТГ, общего холестерина (ХС) и ХС ЛПНП в сыворотке крови. Отдаленные результаты терапии метформином при НАСГ оказались неудовлетворительными в отношении воспалительных и фибротических изменений в печени, и в настоящее время применение метформина не входит в рекомендации по лечению НАЖБП, за исключением случаев развития НАСГ у детей, когда можно использовать метформин в дозе 500 мг 2 раза в сутки [97].

Пентоксифиллин, вышедший на европейский фармацевтический рынок в 1972 г. под торговым наименованием Трентал в качестве средства для лечения нарушений периферического кровообращения, до настоящего времени продолжает оставаться предметом пристального интереса исследователей. Пентоксифиллин ингибирует продукцию ряда цитокинов (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и интерферона), играющих роль в развитии воспаления и иммунного ответа организма. Установлено, что препарат угнетает продукцию ФНО $\alpha$  за счет ингибирующего действия на транскрипцию его гена. Исследования препарата у больных с НАСГ продолжаются. Возможность внедрения пентоксифиллина в медицинскую практику по этому показанию будет в значительной степени зависеть от разработки стратегии, направленной на предупреждение желудочно-кишечных побочных эффектов препарата [29,57].

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) обладает цитопротективным, антиоксидантным, антифибротическим, антиканцерогенным действиями и является модулятором апоптоза. В ряде исследований показана эффективность УДХК в нормализации функциональных проб печени при НАЖБП на стадии стеатогепатита. Результаты исследований по изучению эффективности УДХК в лечении пациентов с гистологически доказанным НАСГ выявили снижение активности aminотрансфераз и уменьшение степени выраженности фиброза по данным ФиброТеста в сравнении с плацебо [39,96, 108].

В 2015 г. опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования, в котором изучали влияние УДХК на взаимодействие между метаболизмом липидов в печени и висцеральной белой жировой ткани у пациентов с морбидным ожирением. УДХК увеличивала утилизацию печеночного ХС, противодействовала эффектам липотоксичности, приводила к достоверному снижению уровней АсАТ, ГГТП, общего ХС,

ХС ЛПНП, ТГ, токсичных жирных кислот в ткани печени и белой жировой ткани [88].

В последние годы установлено влияние УДХК на ИР — один из ведущих механизмов патогенеза МС и НАЖБП [14,20,82,96]. Так, в нескольких исследованиях показано уменьшение ИР под влиянием УДХК. Кроме того, УДХК снижает восприимчивость гепатоцитов к воспалительным агентам и нормализует спектр липидов, что делает рациональным ее применение при лечении пациентов с НАЖБП. В других исследованиях выявлено достоверное снижение ИР ( $p < 0,001$ ), нормализация липидного профиля с повышением уровня ЛПВП ( $p = 0,037$ ) и уменьшением толщины комплекса интима–медиа коронарных артерий у пациентов с НАЖБП ( $p < 0,001$ ), а также достоверное снижение уровня АлАТ и АсАТ ( $p < 0,001$ ) на фоне терапии УДХК [110]. Таким образом, у пациентов с НАЖБП УДХК приводит к уменьшению выраженности стеатоза, эффектов липотоксичности и, согласно некоторым данным, фиброза печени; дает метаболический эффект, способствуя нормализации липидного спектра, уменьшает ИР и приводит к уменьшению толщины комплекса интима–медиа [109].

Другим не менее рекомендуемым препаратом является адеметионин. Согласно исследованию профессора А. Ю. Барановского из Санкт-Петербурга, применение «Гептрала» на протяжении 6-ти месяцев в дозе 1200 мг в день привело к нормализации трансаминаз у подавляющего числа пациентов. Эффект был достигнут очень быстро. В качестве дополнительного эффекта применения Адеметионина отмечено снижение уровня сывороточного холестерина на фоне полугодовой терапии данным препаратом [7,8].

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действие, они способны восстанавливать целостность клеточных мембран. Изучение эффективности ЭФЛ в трех

репрезентативных группах пациентов с НАЖБП: первичная НАЖБП, НАЖБП и СД 2-го типа на фоне базовой терапии метформином и пиоглитазоном, НАЖБП и смешанная гиперлипидемия, получавших аторвастатин и эзетимиб, показало снижение активности трансаминаз, улучшение эхоструктуры печени по данным УЗИ и эластографии независимо от степени выраженности НАЖБП и наличия фонового заболевания ( $p \leq 0,001$ ). Все пациенты получали ЭФЛ по 1800 мг/сут в течение 24 нед, затем по 900 мг/сут в течение следующих 24 нед, им также рекомендовали стандартизированную диету и дозированные физические нагрузки. Рецидив через 6 месяцев после отмены лечения был зафиксирован у 35,9% пациентов с первичной НАЖБП и у 27,1% пациентов с НАЖБП и СД 2-го типа или смешанной гиперлипидемией [54].

Из препаратов растительного происхождения получены данные о возможной эффективности в лечении НАЖБП препаратов на основе расторопши [33]. Основным действующим началом экстракта расторопши является силимарин, наиболее активным компонентом которого служит силибинин. Механизм действия силимарина изучен недостаточно. Имеются определенные данные о противовоспалительных и антифибротических свойствах силибинина, что актуально в лечении НАСГ у пациентов с ожирением. В небольшом плацебо-контролируемом исследовании пациенты с НАСГ получали легалон, и у них было отмечено снижение активности сывороточных трансаминаз [65].

В экспериментальных и клинических исследованиях изучены естественные антагонисты патогенной микрофлоры – пробиотики [83]. Наибольшее количество исследований проведено в педиатрии, а самыми хорошо изученными являются лактобактерии. В четырех рандомизированных контролируемых исследованиях у взрослых и детей также

продемонстрирована способность *Enterococcus faecium* SF 68 уменьшать длительность эпизода диареи. [29].

Различные штаммы *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* являются наиболее широко используемыми бактериями-пробиотиками [99]. Манипуляции с бактериальной флорой приводят к снижению продукции провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6, интерферон-гамма и др.) с помощью понижающей регуляции фактора NF-κB (универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла) и уменьшают окислительный стресс. Прием пробиотиков снижает активность уреазы бактериальной микрофлоры, уменьшает фекальное значение pH, снижает аминокислотную ферментацию и адсорбцию аммиака. Пробиотики могут уменьшать уровень аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы), улучшать состояние липидемии (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности) у больных НАЖБП [67,58]. Пробиотики улучшают гистологические показатели печени, а также уменьшают общее содержание жирных кислот в печени на животных моделях при НАЖБП. Терапия пробиотиками с изменением образа жизни значительно снижает оценку фиброза печени по эластографии в динамике по сравнению с плацебо у пациентов с НАЖБП. Пероральный прием пробиотиков рекомендуется для профилактики и лечения ожирения, резистентности к инсулину, диабету 2-го типа и НАЖБП. В качестве адъювантной терапии пробиотические комбинации с метформином могут понизить печеночные аминотрансферазы лучше, чем прием только метформина у пациентов с НАСГ [113, 115].

Интересные клинические данные получены в недавнем метаанализе с участием 134 пациентов в четырех рандомизированных контролируемых исследованиях по приему пробиотиков (включая виды *Lactobacillus*,

*Bifidobacterium* и *Streptococcus*) для лечения НАЖБП или НАСГ [83]. По сравнению с плацебо, пробиотики значительно уменьшили уровни сывороточных аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности и фактора некроза опухоли-альфа. С другой стороны, не было получено никаких существенных изменений в индексе массы тела, уровне глюкозы или холестерина липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови на фоне приема пробиотиков. Согласно данным Плотниковой Е.Ю. и соавт. оптимальным выбором для лечения НАЖБП может стать Максилак® — синбиотик, который содержит в одной капсуле 4,5 миллиарда КОЕ (колониеобразующая единица бактерий) 9 культур кишечных бактерий: *Lactobacillus helveticus*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum*, и пребиотик — олигофруктозу. Содержащиеся в составе Максилак® *Lactobacillus* подавляют рост патогенной микрофлоры, перерабатывают лактозу до простых сахаров, что полезно для лиц с лактазной ферментной недостаточностью, непереносимостью молока и молочных продуктов. *Bifidobacterium*, которые также входят в состав Максилак®, поддерживают нормальные процессы пристеночного пищеварения, подавляют рост патогенной микрофлоры, способствуют стимулированию иммунитета, снижению pH пищевой массы. Пребиотик — олигофруктоза стимулирует быстрое размножение полезных бактерий и тормозит развитие болезнетворных бактерий внешнего происхождения, уменьшает загрязнение кишечника токсинами и улучшает его работу, стимулирует перистальтику, служит для профилактики запоров, диареи, улучшения функций желудочно-кишечного тракта. Благодаря применению инновационной технологии производства MURE® (Multi Resistant Encapsulation), бактерии, присутствующие в Максилак®, защищены от

кислого содержимого желудочного сока, солей желчи и пищеварительных ферментов. Такая защита позволяет им адаптироваться и прижиться в просвете кишечника, сохранив высокую биологическую активность. Таким образом, бактерии *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* попадают к очагу заболевания, где и начинают проявлять свое действие [25]. По данным узбекских ученых пациентам с НАЖБП необходимо также назначать препараты для восстановления микрофлоры кишечника [17]. Ряд исследователей изучили влияние различных штаммов пробиотиков, их комбинаций и форм (живые или лиофилизированные) с целью профилактики НАЖБП экспериментально у крыс. Животным были назначены лиофилизированные монопробиотики и их комбинации (*Lactobacillus casei* IMVB-7280, *Bifidobacterium animalis* VKL, *Bifidobacterium animalis* VKB). Авторы пришли к заключению, что штаммы лиофилизированных монопробиотиков более эффективны по сравнению с живыми пробиотическими штаммами [75]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании экспериментально доказано, что применение мультиштамменных пробиотиков, содержащих *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Propionibacterium* в течение 8 недель способствует снижению жирового накопления в печени, уровня аминотрансфераз и провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 при НАЖБП [76]. Также учеными было подчеркнуто, что применение мультиштамменных пробиотиков в комбинации с омега 3 жирными кислотами в течение 8 недель способствует значительному снижению ГГТП, ТГ и ОХ, а также цитокинового профиля ИЛ-1 $\beta$  ( $p=0.029$ ), ФНО- $\alpha$  ( $p<0.001$ ), ИЛ-8 ( $p=0.029$ ), ИЛ-6 ( $p=0.003$ ), and ФНО- $\gamma$  ( $p=0.016$ ) [76]. Получены данные весьма многочисленных исследований, посвященных НАЖБП [30,31,131]. Многочисленность этих исследований обусловлена тем, что эта проблема крайне актуальна в первую очередь в виду широчайшей

распространенности данной нозологической формы [64,66,68,116]. Таким образом, НАЖБП представляет собой гетерогенную группу заболеваний, значительно различающихся по совокупности этиопатогенетических факторов, скорости прогрессирования и прогнозу. В то время как у большинства пациентов стеатоз так и остается стеатозом в течение всей жизни, у некоторых из них болезнь характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с развитием цирроза, а в ряде случаев — гепатоцеллюлярной карциномы. Гетерогенность НАЖБП обуславливает отсутствие единого общепринятого стандарта лечения таких больных. Безусловно, всем пациентам с избыточной массой тела необходимо рекомендовать добиваться ее уменьшения с помощью низкокалорийной диеты и регулярных физических нагрузок, причем эффект последних представляется более значимым. Назначение средств, повышающих чувствительность тканей к инсулину, обосновано с патогенетической точки зрения, однако они не всегда оказывают выраженное и стойкое действие. Другой важный механизм развития воспаления на фоне стеатоза, т. е. перехода НАЖБП в стадию НАСГ, — оксидативный стресс, ведущий к повреждению мембран и избыточной продукции провоспалительных и профиброгенных цитокинов. Следовательно, назначение препаратов с мембранстабилизирующим и антиоксидантным действием пациентам с НАСГ также представляется логичным[16].

## ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ I

НАЖБП, являясь одним из тяжелых заболеваний в гепатологии, поражает большую часть трудоспособного населения и представляет серьезную проблему для системы здравоохранения. Данные мировой статистики показывают, почти у 15-25% больных НАЖБП (около 3-5% от общей популяции) выявляется неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который представляет активную стадию заболевания, прогрессирующую до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). По данным Антоненко О.М. в лечении рекомендуется устранение факторов риска, фармакологическая коррекция инсулинорезистентности и гиперлипидемии, применение фармакологических препаратов с потенциальным гепатопротективным эффектом. Согласно стандартам лечения НАЖБП Европейского общества по изучению печени и Американской гастроэнтерологической ассоциации показано назначение цитопротекторов (гепатопротекторов). Вялов С.С. в своих исследованиях также подчеркивает необходимость назначения гепатопротекторов. К ним относятся препараты расторопши, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), эссенциальные фосфолипиды, введенные в реестр лекарственных средств и утвержденные приказами Минздравсоцразвития Узбекистана. По данным гастроэнтеролога Р.Узбекистан проф. Каримова М.М. пациентам с НАЖБП необходимо назначать препараты для восстановления микрофлоры кишечника. На сегодняшний день можно сделать вывод, что пациентам с НАЖБП необходим комплекс лечебных мер с учетом индивидуальных особенностей болезни и коморбидности. Для оценки эффекта той или иной схемы терапии, по-видимому, требуются дальнейшие исследования. Таким образом, проведенный анализ литературных данных по изучаемой проблеме показывает, что НАЖБП является весьма распространенной и серьезной медико-социальной проблемой, вопросы ее диагностики, лечения и профилактики прогрессирования остаются не полностью решен

## ГЛАВА II

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

Для решения поставленных цели и задач в исследовании приняли участие 80 больных НАЖБП, проходивших курс стационарного и в дальнейшем амбулаторного лечения в отделении гастроэнтерологии ГУ «РСНПМЦТ и МР» в период 2016-2018 года.

В основу исследования положены данные 80 больных, из них 40 пациентов (1- группа) с НАЖБП без сахарного диабета, 40 больных (2 группа) с наличием сахарного диабета 2 типа и 20 практически здоровых лиц (контрольная группа) без клинических и инструментально-диагностических признаков НАЖБП.

Возрастная градация больных составляла от 29 до 77 лет, из них 24 мужчин и 56 женщины. Распределение больных в зависимости от возраста и пола представлено в таблице 2.1.1.

**Таблица 2.1.1**

#### **Распределение больных НАЖБП в зависимости от возраста и пола**

**(п – число пациентов)**

Возраст, лет	Больные НАЖБП			
	Муж	%	Жен	%
До 30	2	2,5	-	-
31-40	7	8,75	9	11,25
41-50	3	3,75	13	16,25
Старше 51	12	15	34	42,5
Всего	24	30	56	70

Как видно из таблицы, пик заболеваемости НАЖБП приходится на возрастной период старше 50 лет (57,5%), то есть в старшем возрасте. Заболевание чаще встречалось у мужчин, где соотношение женщин и мужчин составляло 2,3:1.

Клиническое обследование включало в себя возраст пациентов, анализ жалоб, сбор анамнеза и физикальный осмотр. Все измерения осуществлялись в одном и том же помещении, в одно и то же время суток.

В антропометрические параметры исследования включались масса тела, рост, ОТ, ОБ, расчёт ИМТ и соотношения ОТ/ОБ. Для диагностики ожирения использовался ИМТ, определяемый как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах:  $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$ . ИМТ в диапазоне от 25,0 до 29,9 соответствовал категории избыточного веса; от 30,0 до 34,9 - ожирению первой степени; от 35,0 до 39,9 - ожирению второй степени; ИМТ более 40 - ожирению третьей степени.

В исследование не включались больные с гепатитами вирусной, алкогольной и лекарственной этиологии, болезнями накопления, кардиальным фиброзом печени, циррозами печени, хронической почечной недостаточностью, недостаточностью кровообращения 2б, 3 стадии, органическим заболеванием толстой кишки, ожирением (установленные генетические дефекты, церебральное ожирение, эндокринное ожирение (гипофизарное, гипотиреоидное, надпочечниковое).

Диагноз НАЖБП устанавливался после детального изучения жалоб пациентов, анамнеза заболевания и жизни, объективных и лабораторно-инструментальных данных. Учитывая стадийность развития НАЖБП, мы использовали несколько кодов (МКБ)-10: K76.0 – жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках; K73.0 (K73.0, L73.9) – хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках; K74.6 –

другой и неутонченный цирроз печени. Верификация диагноза СГ основывалась на характерных для жирового гепатоза ультразвуковых показателях, при отсутствии других причин для изменения звукопроводимости печени (вирусные, алкогольные, токсические и т. д.), при нормальных или умеренно повышенных показателях АлАТ, билирубина, ЩФ и ГГТП. При наличии характерных для жирового гепатоза ультразвуковых изменений в печени и увеличении показателей цитолиза (больше 2N), билирубина, ЩФ и ГГТП устанавливался диагноз НАСГ. Диагноз СД устанавливался после консультации эндокринолога с подтвержденными лабораторными анализами (глюкоза крови, нарушенную толерантность к глюкозе и гликогемоглобин. )

Проведенный анализ антропометрических показателей обследованных больных с НАЖБП показал, что у группы больных с наличием сахарного диабета показатель ИМТ был достоверно выше, чем аналогичный показатель у больных с 1 группой (Табл. 2.1.2).

Таблица 2.1.2

**ИМТ обследованных больных с НАЖБП, (M±m)**

<b>Параметры</b>	<b>ИМТ</b>
1 - группа (n- 40)	29,5±1,26
2 - группа (n- 40)	33,7±1,22*

Примечание: \* - разница достоверна по сравнению со СГ (p< 0, 05)

Сопутствующая патология определялась с использованием стандартных диагностических подходов, характерных для каждой нозологической формы. Данные о сопутствующих заболеваниях среди анализируемой выборки больных представлены в таблице 2.1.3. Как видно из таблицы среди сопутствующей патологии первое место занимали такие заболевания гепатобилиарной системы, как хронический холецистит (88,75%).

Таблица 2.1.3

Частота встречаемости сопутствующих заболеваний  
у больных НАЖБП, п (%)

Заболевания	Число (пбольных)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	15(18,75%)
Хронический гастрит В	12 (15%)
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	4 (5%)
Хронический холецистит	71(88,75%)
Хронический панкреатит	22 (27,5%)
Синдром раздраженного кишечника	5 (6,25%)
Ишемическая болезнь сердца	7 (8,75%)
Гипертоническая болезнь	14 (17,5%)

Как видно из таблицы 2.1.3 среди сопутствующей патологии первое место занимали такие заболевания гепатобилиарной системы, как хронический холецистит (88,75%). Из других сопутствующих патологий отмечалась гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (18,75%), хронический панкреатит, преимущественно носящий реактивный, билиарный характер (27,5 %). Также у части 14 пациентов отмечалось наличие гипертонической болезни и у 7 - ишемической болезни сердца.

Больные с НАЖБП были распределены на две группы. С целью коррекции нарушений функции печени пациентам обеих групп (n=80) по показаниям назначался курс метаболической и инфузионной терапии, включающей глюкозу (5% раствор) с аскорбиновой кислотой (5% раствор) - ежедневно внутривенно, капельно – 500 мл, гепатопротекторы (УДХК 10-12 мг/кг в течение 2 месяцев). Диетические рекомендации для больных строились в рамках диеты №5. Больным также рекомендовалась модификация образа жизни, включавшая ежедневные физические упражнения не менее 30 минут ежедневно, ограничение потребления животных жиров и углеводов.

Каждая группа была дополнительно разделена на 2 подгруппы по 20 человек, которым был назначен пробиотик Лакто G по 1 капсуле 2 раза в день в течении 3 месяца.

## **2. 2. Характеристика использованных клинико-биохимических методов исследования**

Обследование больных НАЖБП включало в себя клинико-лабораторные, инструментальные, физико-химические и иммунологические методы, проведенные до и через 30 и 90 дней после начала лечения. Общий план обследования пациента с целью установления диагноза НАЖБП включал:

1. Общий анализ крови.
2. Биохимический анализ крови (АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин).
3. Исследование липидного профиля (ХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП).
4. Микробиологическое исследование.

## **2.3. Микробиологические методы исследования**

Изучение нормальной микрофлоры толстой кишки проводилось в соответствии с рядом методических рекомендаций Смолянской А.З. (1987); Минушкина О.Н. и соавт. (1991), в которых описаны общепринятые методы забора и транспортировки материала в лабораторию, а также культивирования аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов [24].

Посев испражнений для изучения микрофлоры толстой кишки выполняли 2 раза. Материалом для исследования служили пробы фекалий, собранные сразу же после акта дефекации.

Фекалии в количестве 1 г помещали в пробирку или флакон с 9 мл стерильной среды СКС-199 (среда для контроля стерильности, обогащенная 10 % средой 199). Пробирку с полученным разведением

материала (1: 10) плотно закрывали резиновой пробкой и в течение 2 час доставляли в лабораторию.

В лаборатории из доставленного материала готовили ряд десятикратных серийных разведений в пробирках со средой СКС-199 в объеме 9 мл. Затем из каждого разведения материал засевали по 0,1 мл на чашки с питательными средами в соответствии со схемой.

После внесения материала на чашки с питательными средами его равномерно распределяли стерильным шпателем по поверхности агара. Засеянные чашки, предназначенные для выделения аэробных бактерий, помещали в термостат и инкубировали при 37 °С в течение 1-2 суток (чашки со средой Сабуро оставляли после этого еще на 2 суток при комнатной температуре). Чашки для выделения анаэробных микроорганизмов помещали в аэростат, который заполняли трехкомпонентной газовой смесью и инкубировали в термостате при 37° С в течение 2-3 суток.

Учет результатов анализа и их интерпретация:

1. Подсчет количества каждого вида микроорганизмов в 1 г испражнений.
2. Все типы колоний микроскопировали, а выросшие в анаэробных условиях проверяли на аэротолерантность путем пересева секторами на 5% кровяной агар и выращивания при 37 °С в аэробных условиях.

Отсутствие роста на 5% кровяном агаре свидетельствовало о принадлежности выделенных микроорганизмов к группе строгих анаэробов. Анализ характера роста микроорганизмов на селективных средах позволил провести идентификацию основных представителей анаэробов (лактобактерии, бифидобактерии, бактериоды и др.). Их видовую идентификацию проводили по биохимическим признакам.

3. На чашке с 5 % кровавым агаром отмечали наличие гемолитических форм как кишечной, так и кокковой микрофлоры, долю их от общего количества выросших колоний, соотношение кишечной и кокковой микрофлоры.

Со среды Эндо отсеивали лактозоотрицательные и доминирующие лактозоположительные колонии для дифференциации кишечных палочек, цитробактера, энтеробактера и других условно-патогенных энтеробактерий. Идентификацию выделенных бактерий осуществляли общепринятыми методами.

Количественный микроскопический анализ кала проводился при помощи светового микроскопа (окуляр x 7, объектив x 10). Для этого применяли квадратно-сетчатую вставку, предложенную Г.Г. Автандиловым.

Степень выраженности дисбактериоза оценивали на основании общепринятых критериев согласно классификации В.М. Бондаренко (1998) (Табл. 2.3.1).

Таблица 2.3.1

## Классификация дисбактериоза кишечника

Степень	Данные микробиологического исследования содержимого толстой
I	<p>-Снижение общего количества основных представителей анаэробной микрофлоры (бактероиды, бифидо- и лактобактерии) до <math>10^6</math>-<math>10^7</math> микробных клеток в 1 г фекалий;</p> <p>-уменьшение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью;</p>
II	<p>-снижение общего количества основных представителей анаэробной кишечной микрофлоры до <math>10^5</math> микробных клеток в 1 г фекалий на фоне увеличения колибактериальной флоры;</p> <p>-уменьшение количества эшерихий с нормальной ферментативной активностью при одновременном увеличении (до <math>10^6</math>-<math>10^5</math> микробных клеток в 1 г фекалий) количества их лактозонегативных форм;</p> <p><del>-повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий (протей)</del></p>
III	<p>-снижение общего количества основных представителей анаэробной кишечной микрофлоры до <math>10^6</math> микробных клеток в 1 г фекалий или даже их полным отсутствием в исследуемом материале;</p> <p>-отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью на фоне повышения числа их (до <math>10^6</math> микробных клеток в 1 г фекалий и более) числа их лактозонегативных и гемолитических форм;</p>

IV	-отсутствие основных представителей анаэробной микрофлоры; -отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью; -подавляющее превосходство условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода Candida и
----	--

#### **2.4. Инструментальные методы исследования**

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось всем больным на аппарате «ALOCA» (Япония) с использованием датчика с частотой 3,5МГц в реальном режиме. Особое внимание обращалось на состояние гепатобилиарной системы. Оценивались размеры печени, эхогенность паренхимы печени, видимость сосудистого рисунка.

#### **2.5 Статистический метод обработки данных**

Осуществлена с использованием пакета прикладных программ SPSSv.15.0 (2007) и MSExcel для Windows XP. С помощью стандартных методов вариационной статистики рассчитывали следующие величины и критерии: среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m). Для оценки статистической значимости различий средних в случаях двух выборок использован t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при вероятности ошибки  $p < 0,05$ .

Для анализа взаимосвязей исследуемых показателей использовали метод корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции по формуле Пирсона:

$$r = \frac{n(\sum XY) - (\sum X)(\sum Y)}{\sqrt{[n\sum X^2 - (\sum X)^2][n\sum Y^2 - (\sum Y)^2]}}$$

Уровень значимости корреляции определяли с учетом числа степеней свободы. Достоверными считали изменения с уровнем значимости ошибки I рода  $\alpha$  менее 0,05 при чувствительности менее 80%.

В основу исследования положены данные 80 больных НАЖБП, из них 40 с без наличия СД2 и 40 с НАЖБП с наличием СД2, проходивших курс стационарного и в дальнейшем амбулаторного лечения в отделении гастроэнтерологии ГУ «РСНПМЦТ и МР» в период 2016-2018 года. Возрастная градация больных составляла от 29 до 77 лет, при этом старшая возрастная группа соответствовала 57,5%, из них 24 мужчин и 56 женщины, что свидетельствует о преобладании женского пола над мужским. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами 1 и 2 групп.

Критерием включения больных в исследование являлось наличие НАЖБП, подтверждённое характерными для жирового гепатоза ультразвуковыми и биохимическими показателями. Диагноз СД устанавливался после консультации эндокринолога с подтверждёнными лабораторными анализами (глюкоза крови, нарушенную толерантность к глюкозе и гликогемоглобин.)

В соответствии с целью и задачами работы отбирали следующие данные: клиническо - анамнестические особенности, показатели общеклинических и биохимических анализов крови, инструментальные методы исследования. Оценивались показатели до и после лечения (через 3 месяца). Больные с НАЖБП были распределены на две группы. С целью коррекции нарушений функции печени пациентам обеих групп ( $n=80$ ) по показаниям назначался курс метаболической и инфузионной терапии, включающей глюкозу (5% раствор) с аскорбиновой кислотой (5% раствор) - ежедневно внутривенно, капельно – 500 мл, гепатопротекторы (УДХК 10-12 мг/кг в течение 2 месяцев). Диетические рекомендации для больных строились в рамках диеты №5. Каждая группа была дополнительно

разделена на 2 подгруппы по 20 человек, которым был назначен пробиотик Лакто G по 1 капсуле 2 раза в день в течении 3 месяцев.

## ГЛАВА III

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

В данной главе приводятся результаты исследования функциональных изменений печени, а также представлены результаты биохимического исследования крови: показатели «цитоллиза» и «холестаза» и липидного спектра у больных с НАЖБП, а также исследования микрофлоры кишечника до лечения.

#### 3.1 Клинико-инструментальные исследования больных НАЖБП

Ввиду отсутствия специфических клинических жалоб больных НАЖБП, в наших наблюдениях отмечалось наличие у половины пациентов диспептических проявлений и абдоминально-болевого синдромов, проявляющейся ноющей болью или дискомфортом в правом подреберье без отчетливой связи с приемом пищи (Табл. 3.1.1).

Таблица 3.1.1

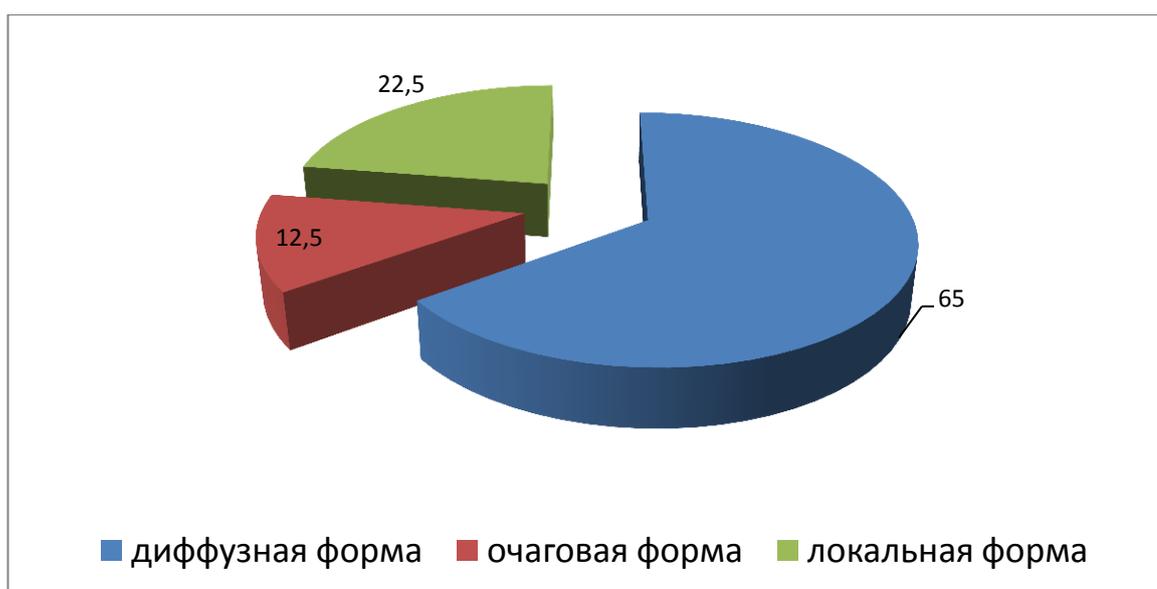
#### Клинические проявления НАЖБП у обследованных больных

Жалобы	Число больных	%
Нарушение аппетита	17	21,25
Боли/ тяжесть в животе	39	48,75
Зуд кожи	14	17,5
Горечь во рту	35	43,75
Тошнота	40	50
Вздутие живота	29	36,25
Нарушения стула	43	53,75
Повышенная утомляемость	65	81,25
Астенический синдром	52	65
Сухость во рту	38	47,5

У части больных отмечались явления дискинезии желчного пузыря по гипомоторному типу. Это сопровождалось чувством тяжести в правом подреберье различной степени интенсивности. Кроме того, у 65 пациентов отмечалась повышенная утомляемость и 52 – астенический синдром. Более детальный анализ выявил, что вышеуказанные жалобы присутствовали у 95% пациентов 2-ой группы. Кроме того, у 14 из них отмечался зуд кожи и у 38 сухость во рту.

Эхосонографически также отмечалось наличие повышения эхогенности измененной паренхимы печени, сопровождающееся акустическим эффектом ослабления ультразвука в глубоких слоях паренхимы. Структура паренхимы печени оставалась однородной. При этом не нарушалась форма органа, контуры оставались ровными, край острый.

У больных с НАЖБП чаще всего встречалась диффузная форма жировой инфильтрации (рисунок 3.1.1) – 52 человека (65% случаев), при которой отмечалось равномерное повышение эхогенности над всей поверхностью печени, очаговая форма была выявлена всего у 10 пациентов (12,5%) и локальная форма у 18 человек (22,5%).



### **Рис. 3.1.1. Распределение форм жировой инфильтрации печени у больных с НАЖБП (%)**

Таким образом, у больных НАЖБП отмечается наличие жировой инфильтрации, представленной наиболее чаще в виде диффузной формы. Также у большинства больных отмечались явления дискинезии желчного пузыря по гипомоторному типу, сопровождающееся чувством тяжести в правом подреберье различной степени интенсивности, а также наличие диспептических проявлений и абдоминально-болевого синдромов, проявляющейся ноющей болью или дискомфортом в правом подреберье без отчетливой связи с приемом пищи. Кроме того, у подавляющего большинства пациентов отмечалась повышенная утомляемость и астенический синдром.

### **3.2. Изучение маркеров «цитоллиза» и «холестаза» в сыворотке крови больных НАЖБП**

Исследования биохимических параметров сыворотки крови, характеризующих состояние цитолитических и холестатических показателей гепатоцитов, мы проводили отдельно у 1 и 2 группы. Проведенные исследования показали, что (Табл. 3.2.1), у больных отмечалось повышение маркеров «цитоллиза» АлАТ (цитоплазматический фермент, в большом количестве присутствующий в печени) в 2,8 и 3,3 раза ( $p < 0,05$ ) и АсАТ (митохондриальный фермент, присутствующий в больших количествах в сердце, печени, скелетной мускулатуре и почках) в 2,9 и 3,8 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). Повышение активности трансаминаз свидетельствует о повреждении тканей за счет выхода ферментов из разрушенных клеток. Несмотря на то, что АлАТ является более специфичным маркером повреждения гепатоцитов, чем АсАТ вследствие преимущественной локализации его в паренхиме печени, однако отличительной чертой больных с НАЖБП является увеличение коэффициента АСТ/АЛТ.

Величина общего билирубина была увеличена, но она была статистически не значимой. Показатель ГГТП был увеличен в 1 группе больных на 100% ( $p < 0,05$ ), а во 2 группе в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ). Показатель ЩФ (маркер холестаза) был увеличен у больных НАЖБП обеих групп в 4,0 и 4,8 раза соответственно по сравнению со здоровыми лицами, достоверно.

Таблица 3.2.1

**Показатели биохимических показателей сыворотки крови больных  
НАЖБП ( $M \pm m$ )**

<b>Показатели</b>	<b>АлАТ, Ед/л</b>	<b>АсАТ, Ед/л</b>	<b>Билирубин, мкмоль/л</b>	<b>ЩФ, Ед/л</b>	<b>ГГТП, Ед/л</b>
<b>Здоровые лица</b>	19,3 $\pm$ 3,3	15, 2 $\pm$ 4,4	9, 2 $\pm$ 0,51	79,7 $\pm$ 10,2	39,73 $\pm$ 7,3
<b>1 группа</b>	55, 8 $\pm$ 6,62*	44, 0 $\pm$ 6,98*	21,02 $\pm$ 1,17*	317,9 $\pm$ 25,34*	79,78 $\pm$ 16,18*
<b>2 группа</b>	62,7 $\pm$ 7,86*	58, 4 $\pm$ 9,05*	22, 04 $\pm$ 2,62*	377, 1 $\pm$ 31, 46*	95, 95 $\pm$ 19, 08*

Примечание: \*- разница достоверна по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0, 05$ )

Таким образом, проведенные в данном разделе исследования показали, что у пациентов с НАЖБП отмечается достоверное увеличение показателей «цитоллиза» и «холестаза» в сыворотке крови. Однако более выраженные изменения были выявлены во 2-ой группе.

**3.3. Показатели липидного спектра сыворотки крови больных  
НАЖБП**

Помимо биохимических маркеров цитолитических и холестатических процессов в печени, другим, не менее важным модифицируемым показателем как для верификации диагноза НАЖБП, так и для оценки течения заболевания является определение липидного

спектра сыворотки крови. Мы в своих исследованиях проводили определение в сыворотке крови обследованных больных не столько содержания общего ХС, обладающего довольно низкой диагностической информативностью, а комплексное изучение холестерина, ЛПВП, ЛПНП и ТГ.

Как было видно из полученных результатов (Табл. 3.3.1), характерной особенностью течения НАЖБП было увеличение содержания общего ХС в сыворотке крови в 1 группе на 86% и во 2-ой - в 2 раза достоверно. При этом, изменения липидного спектра характеризовались как увеличением содержания ЛПНП (в 2, 7 и 3,0 раза), так и снижением доли ЛПВП (на 44% и 50% соответственно). Это наблюдалось на фоне увеличения в сыворотке крови содержания ТГ. У больных 2 группы вышеуказанные сдвиги в липидном спектре были представлены в более выраженной степени.

Таблица 3.3.1

**Липидный спектр сыворотки крови больных НАЖБП**

<b>Параметры</b>	<b>ХС, ммоль/л</b>	<b>ЛПНП</b>	<b>ЛПВП</b>	<b>ТГ</b>
<b>Здоровые лица</b>	3, 6± 0,4	1, 7± 0,3	1,6± 0, 2	1, 1± 0, 3
<b>1 группа</b>	6, 7± 0,7*	4, 6± 0,3*	0,9± 0, 2*	2, 9± 0, 2*
<b>2 группа</b>	7, 5± 0, 9*	5, 1± 0, 4*	0, 8± 0, 1*	3, 8± 0, 3*

Примечание: \*- разница достоверна по сравнению за здоровыми лицами (p< 0, 05)

Таким образом, проведенные в данном разделе исследования показали, что течение НАЖБП сопровождается нарушениями липидного спектра сыворотки крови, что выражается снижением ЛПВП и увеличением пула ЛПНП и ТГ. Дисбаланс липидного спектра был

пропорционален тяжести заболевания и отмечался достоверно выше у пациентов НАЖБП с наличием СД2.

### 3.4. Состояние кишечного микробиоценоза у больных с НАЖБП

Наличие и степень дисбиотических изменений толстого кишечника у больных НАЖБП диагностировалась с учетом данных клинико-микробиологического исследования по критериям, приведенным в главе 2.

Исследования показали, что из всех обследованных 80 больных с НАЖБП дисбактериоз был отмечен у 76 (95%) больных. Так, дисбиоз 1 степени был выявлен у 16 (20, 0%) больных 2 степени – у 50% больных, 3 степени – у 20% и 4 степени у 5%.

В таблице 3.4.1 представлены данные о частоте выявления кишечного дисбактериоза у больных НАЖБП. Как было видно из полученных результатов, нарушения кишечной микрофлоры было более выражено у больных НАЖБП с наличием СД2. Так, у больных 1 группы отмечался преимущественно дисбактериоз 1 и 2 степени у 11 (13, 75%) и 15 (18, 75%) соответственно, и дисбиоз 3 степени 10 (12, 5%) пациентов. У больных 2 группы преимущественно отмечался дисбактериоз 2 степени (31, 25%). Необходимо отметить, что у 4 (5%) пациентов был отмечен дисбиоз 4 степени.

Таблица 3.4.1

#### Степень дисбактериоза у больных с НАЖБП

	<b>Нормо флора</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
<b>1 группа</b>	4 (5%)	11 (13, 75%)	15 (18, 75%)	10 (12, 5%)	-
<b>2 группа</b>	-	5 (6, 25%)	25 (31, 25%)	6 (7, 5%)	4 (5%)

Изучение состава кишечной флоры при дисбактериозах у больных НАЖБП показало, что наибольшее количество связей, как положительных, так и отрицательных, их сила и уровень значимости с другими микроорганизмами, колонизирующими толстую кишку, было характерно для бактериоидов. Так, имелась положительная корреляционная связь между концентрацией бактериоидов, с одной стороны, и бифидо- ( $r=0,58$ ;  $p<0,01$ ) и лактобактериями ( $r=0,70$ ;  $p<0,01$ ), с другой, а также между содержанием бифидо- и лактобактерий ( $r=0,44$ ;  $p<0,05$ ), что может быть обусловлено наличием общих механизмов регуляции их численности. В то же время увеличение количества бактериоидов, бифидо-и лактобактерий, эшерихий с нормальной активностью сочеталось со снижением содержания условно патогенной микрофлоры, гемолитических микроорганизмов, стафилококков, протей и дрожжеподобных грибов.

Таким образом, у всех больных НАЖБП выявлялись нарушения кишечного микробиоценоза преимущественно 2-й степени. Кроме того, наиболее выраженные нарушения кишечной микрофлоры регистрировались у больных НАЖБП с наличием СД2. При корреляционном анализе зависимостей между показателями кишечного микробиоценоза у больных НАЖБП установлено, что наибольшее количество связей, их сила и уровень значимости с другими микроорганизмами, колонизирующими толстую кишку, было характерно для бактериоидов.

### **3.5. Особенности клинических проявлений у больных НАЖБП с нарушениями кишечного микробиоценоза**

Основные клинические проявления дисбиотических изменений в толстом кишечнике у больных с НАЖБП были представлены абдоминально- болевыми и диспептическими синдромами. Изучение выраженности абдоминально - болевого и диспептических синдромов,

ввиду своей размытости картины и накладывания на симптоматику основного заболевания и определенной субъективности выраженности изучаемых симптомов, создавало затруднения в их дифференцировке у больных с 1-ой и 2-ой группой. По этой причине выраженность этих симптомов мы оценивали в целом у больных с НАЖБП. Выраженность абдоминально-болевой симптоматики у больных с НАЖБП в зависимости от степени дисбактериоза представлена в таблице 3.5.1.

Таблица 3.5.1

**Особенности болевого абдоминального синдрома у больных НАЖБП, ассоциированной с дисбактериозом, n=39 (%)**

Локализация боли в животе	Степень дисбактериоза			
	I	II	III	IV
Боль в эпигастрии	-	4 (10,0%)	2 (12,5%)	
Боль в правом подреберье	2 (12,5%)	11* (27,5%)	1 (6,25%)	1 (25,0%)
Боль в левой подвздошной области	-	3 (7,5%)	1 (6,25%)	
Боли внизу живота (околопупочная)	-	3 (7,5%)	7 (43,75%)	3** (75,0%)

\* - различия группы больных НАЖБП с дисбактериозом 2 степени статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

\*\* - различия группы больных НАЖБП с дисбактериозом 4 степени статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

Из таблицы следует, что у большинства (более 2/3) больных НАЖБП выявлялась боль в животе. При этом особенностью болевого синдрома явилось наличие связи между степенью кишечного дисбактериоза и локализацией болей в животе. Так, при дисбактериозе 1-ой степени у больных НАЖБП более характерными были боли в правом

подреберье - в (12,5%) случаев. Боли вокруг пупка, в левой подвздошной области, внизу живота и по всему животу не выявлялись. При дисбактериозе 2 степени нарушения кишечного микробиоценоза сопровождались преобладанием болей в правом подреберье, достаточно большой частотой выявления болей в эпигастрии, относительно редкой, как и в предыдущей группе, частотой болей внизу живота, в левой подвздошной области, по всему животу.

У больных НАЖБП с дисбактериозом 3 и 4 степени отмечались боли в околопупочной области и разлитые боли по всему животу по сравнению с пациентами с 1-й и 2-й степенью нарушений. Наличие данной локализации болевого абдоминального синдрома у больных НАЖБП объяснялось тем, что эти больные в большинстве были пациенты с жалобами на нарушение функции кишечника. Подтверждением этому служило наличие достоверной связи болей в околопупочной области и разлитых болей с диспептическими проявлениями, такими как тошнота ( $p=0,8$ ), метеоризм ( $p=0,7$ ), неустойчивый стул ( $p=0,6$ ).

В целом, для сочетания НАЖБП и 1 и 2-й степенью дисбактериоза характерны боли в правом подреберье, для 3-й и 4 степени - боли в околопупочной области, а также комбинация болей различной локализации. При этом частота выявления боли вокруг пупка может использоваться для дифференциации более выраженной степени дисбактериоза.

Определение дисбиотических изменений в кишечнике у больных с НАЖБП в зависимости от выраженности диспептического синдрома также выявило некоторые особенности (Табл. 3.5.2).

Таблица 3.5.2

**Диспептическая симптоматика у больных НАЖБП в зависимости от степени дисбактериоза**

Симптомы	Степень дисбактериоза
----------	-----------------------

	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
<b>Снижение аппетита</b> <b>(n=17)</b>	1 (6, 25%)	2 (5, 76%)*	10 (62, 5%)*	4* (100%)
<b>Тошнота</b> <b>(n=40)</b>	-	20 (50, 0%)	16* (100%)	4* (100%)
<b>Метеоризм постоянный/ периодический (n=29)</b>	-	10 (25, 0%)	15* (93, 73%)	4* (100%)
<b>Неустойчивый стул/ Диарея (n=43)</b>	-	23 (57, 5%)	16* (100%)	4* (100%)

\* - различия с группой больных НАЖБП с дисбактериозом 1 и 2 степени статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

Как было видно из полученных данных, при НАЖБП отмечаются прямо пропорциональные изменения между выраженностью дисбиотических изменений в толстом кишечнике и диспептической симптоматики.

У больных с НАЖБП с дисбактериозом 1 степени было свойственно меньшая по сравнению с остальными пациентами выраженность явлений диспепсии в основном за счет снижения аппетита. При НАЖБП с дисбиозом 2 степени отмечалась большая частота тошноты и неустойчивый стул. При НАЖБП с 3-й степенью нарушений микробиоценоза спектр выявляемых признаков диспепсии и их удельный вес были значительно выше. При дисбиозе 4 степени такие симптомы как снижение аппетита, метеоризм, и диарея, неустойчивый стул присутствовали у всех больных.

По мере возрастания степени дисбактериоза было выявлено прогрессирующее снижение аппетита. Различия с группой сравнения были достоверны как у больных НАЖБП с 2-ой, 3-й, так и с 4-й степенью нарушения микробиоценоза толстой кишки, а частота встречаемости данного симптома составила 5, 76%, 62, 5% и 100%, соответственно. Наряду с прогрессированием дисбактериоза увеличивалась частота

встречаемости метеоризма. У больных с дисбактериозом 3 и 4 степеней отмечался неустойчивый стул, что было достоверно больше, чем у пациентов с 1-й и 2-й степенью нарушений. В результате анализа клинических проявлений больных НАЖБП было выявлено, что отличительными признаками нарушений кишечного дисбиоза может быть выраженность таких симптомов как метеоризм и неустойчивый стул.

Таким образом, проведенные в данном разделе исследования показали, что степень дисбиотических изменений в толстом кишечнике прямо коррелировала со степенью выраженности абдоминально - болевого и диспептических синдромов.

Согласно проведенным исследованиям было выявлено, что у больных НАЖБП отмечается наличие жировой инфильтрации, представленной наиболее чаще в виде диффузной формы. Также у большинства больных отмечались явления дискинезии желчного пузыря по гипомоторному типу, сопровождающееся чувством тяжести в правом подреберье различной степени интенсивности, а также наличие диспептических проявлений и абдоминально-болевого синдромов, проявляющейся ноющей болью или дискомфортом в правом подреберье без отчетливой связи с приемом пищи. Кроме того, у подавляющего большинства пациентов отмечалась повышенная утомляемость и астенический синдром.

При исследовании биохимических параметров сыворотки крови было выявлено, что у пациентов с НАЖБП отмечается достоверное увеличение показателей «цитоллиза» и «холестаза» в сыворотке крови, а также нарушения липидного спектра сыворотки крови, что выражается снижением ЛПВП и увеличением пула ЛПНП и ТГ. Однако более выраженные изменения были выявлены во 2-ой группе. Биохимический дисбаланс был пропорционален тяжести заболевания и отмечался достоверно выше у пациентов НАЖБП с наличием СД2.

Исследования микрофлоры кишечника показали, что у всех больных НАЖБП выявлялись нарушения кишечного микробиоценоза преимущественно 2-й степени. Кроме того, наиболее выраженные нарушения кишечной микрофлоры регистрировались у больных НАЖБП с наличием СД2. При корреляционном анализе зависимостей между показателями кишечного микробиоценоза у больных НАЖБП установлено, что наибольшее количество связей, их сила и уровень значимости с другими микроорганизмами, колонизирующими толстую кишку, было характерно для бактериоидов. Степень дисбиотических изменений в толстом кишечнике прямо коррелировала со степенью выраженности абдоминально - болевого и диспептических синдромов.

### **3.6. Динамика биохимических показателей сыворотки крови больных НАЖБП после лечения**

Все больные с НАЖБП (п-80), включая пациентов с СД2 (п-40) и без СД (п-40) лечение начинали с 10 дневного стационарного и в дальнейшем амбулаторного курса лечения. С целью коррекции нарушений функции печени пациентам по показаниям назначался курс метаболической и инфузионной терапии, включающей глюкозу (5% раствор) с аскорбиновой кислотой (5% раствор) - ежедневно внутривенно, капельно – 500 мл, гепатопротекторы (УДХК 10-12 мг/кг в течение 2 месяцев). Диетические рекомендации для больных строились в рамках диеты №5. Больным также рекомендовалась модификация образа жизни, включавшая ежедневные физические упражнения не менее 30 минут ежедневно, ограничение потребления животных жиров и углеводов, при полной абстиненции. Каждая группа была дополнительно разделена на 2 подгруппы по 20 человек, которым был назначен пробиотик Лакто G по 1 капсуле 2 раза в день в течении месяца.

Изучение показателей «цитоллиза» и «холестаза» (Табл. 3.6.1) у больных 1 группы (I и II подгруппы) показало, снижение АлАТ на 71,1 % и

67, 4% (p<0,05), АсАТ на 68,1% и 64,8% (p<0,05), билирубина на 51,1% и 55,0% (p<0,05) соответственно. Кроме того, у данных пациентов маркер холестаза ЩФ был снижен на 66,2% и 65,0%, а ГГТП на 56,5% и 61,0%, достоверно. Таким образом, у больных обеих подгрупп мы определили нормализацию изучаемых параметров примерно в одинаковой степени. Изучение биохимических параметров сыворотки крови больных НАЖБП с наличием СД2 показал, что снижение АлАТ на 64,7% и 64,7% (p<0,05), АсАТ на 63,8% и 58,8%, билирубина на 47,2% и 37,2% (p<0,05), ЩФ на 61,2% и 51,0%(p<0,05), ГГТП на 61,2% и 52,7% (p<0,05), соответственно подгруппе I и II. Более тщательный анализ выявил, что добавление пробиотика к основному лечению показал более значимое восстановление изучаемых показателей в группе НАЖБП без СД2.

Таблица 3.6.1

**Биохимические показатели сыворотки крови больных НАЖБП  
в динамике лечения**

Показатели	1 группа (НАЖБП)			2 группа (НАЖБП+СД2)		
	До лечения	I	II	До лечения	I	II
		n=20	n=20		n=20	n=20
<b>АлАТ, Ед/л</b>	58, 8± 6,62	15, 9± 4,12*	17, 9± 3,79**	62,7± 7,86	22, 6 ± 4,0*	28, 5 ± 4,3*
<b>АсАТ, Ед/л</b>	44, 0± 6,98	14, 1± 3,30*	14, 6± 2,11**	58, 4± 9,05	21, 2 ± 3,0*	28, 8 ± 4,0 + 8, 0*
<b>Билирубин, ммоль/л</b>	21,02± 1,17	10,5± 0,52*	9,5± 0,55**	22, 04± 2,62	12, 1 ± 3,6*	14, 4 ± 1,3 + 8, 0*
<b>ЩФ,</b>	317,9±	107,7±	111,5±	377, 1±	145, 0 ±	186, 0 ±

Ед/л	25,34	14,51*	12,43**	31,46	20,0*	18,0 + 8,0*
ГГТП, Ед/л	79,78± 16,18	34,73± 5,4*	31,14± + 8, 0*6,1*	95,95± 19,08	36,0 ± 6,0*	45,0 ± 8,0*

\* - ( $p < 0,05$ ) разница достоверна по сравнению с показателями до лечения

\*\* - ( $p < 0,05$ ) разница достоверна по сравнению с показателями 2 группы (подгруппа I)

Изучение динамики другого, не менее важного маркера жировой дистрофии печени, липидного спектра выявило следующие характеристики (Табл. 3.6.2).

Таблица 3.6.2

**Показатели липидного спектра сыворотки крови больных НАСГ в динамике лечения**

Показатели	1 группа			2 группа		
	До лечения	n=20	n=20	До лечения	n=20	n=20
ХС, ммоль/л	6,7±0,7	4,9 ± 0,5*	4,5 ± 0, 9*	7,5± 0, 9	5,3 ±0,5*	5,0 ±0,4*
ЛПНП, ммоль/л	4,6± 0,3	3,9 ± 0,4	3,7 ±0,4*	5,1± 0, 4	4,4 ±0,4	4,2 ±0,3*
ЛПВП, ммоль/л	0,9± 0,2	1,3 ± 0,1*	1,4 ±0,2*	0,8± 0, 1	1,3 ±0,2*	1,4 ±0,1*
ТГ, ммоль/л	2,9± 0, 2	1,8 ± 0,3	1,6 ±0,1*	3,8± 0, 3	2,5 ±0,2*	2,2 ±0,3**

\* - ( $p < 0,05$ ) разница достоверна по сравнению с показателями до лечения  
\*\*- ( $p < 0,05$ ) разница достоверна по сравнению с показателями 2 группы  
(подгруппа I)

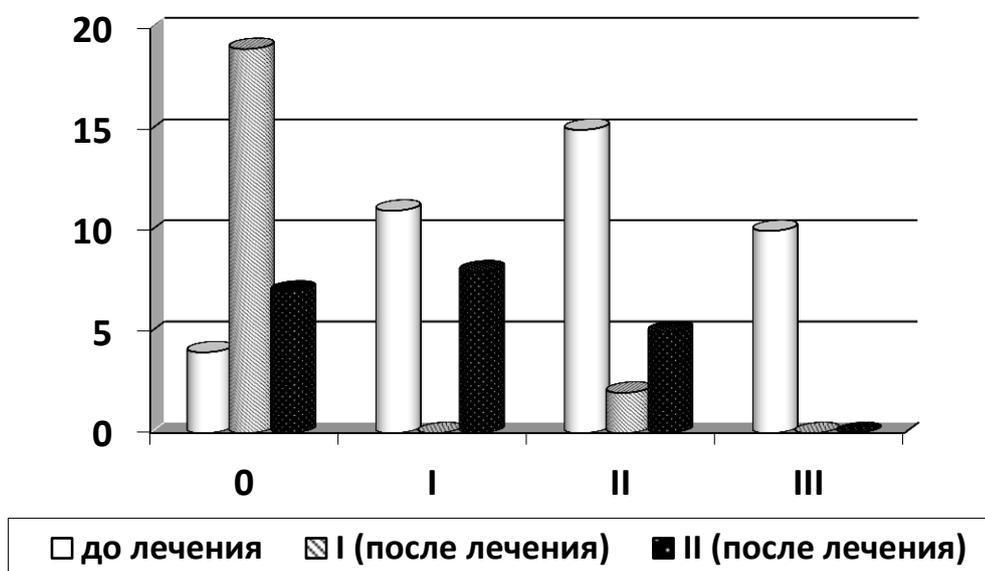
Несмотря на значимое изменение в липидном спектре после лечения, она не достигло нормальных значений за исключением ЛПВП в 2-х группах и ОХ в 1-ой группе. Это диктует необходимость добавлять в схему терапии таких больных дополнительно липидоснижающие препараты (статины). При отдельном расчете этих показателей мы выявили снижение уровня ХС в 1 группе (I, II) на 32,9 и 26,9% % ( $p < 0, 05$ ), ЛПНП 16% и 15,3% ( $p < 0, 05$ ), ТГ 44, 9% и 38,0% ( $p < 0, 05$ ), при достоверном увеличении содержания ЛПВП на 44, 5% и 55,5% ( $p < 0, 05$ ), соответственно. У пациентов 2 группы (I, II) ХС был снижен на 29,4% и 33,4 % ( $p < 0, 05$ ), ЛПНП 13,8% и 17,7% ( $p < 0, 05$ ), ТГ 34,3% и 42, 2% ( $p < 0, 05$ ), при достоверном увеличении содержания ЛПВП на 62, 5% и 75,0% ( $p < 0, 05$ ) , соответственно. Таким образом, добавление пробиотика к базисной терапии потенцирует действие гепатотропных средств и уменьшает патологическую нагрузку печень.

### **3.7. Динамика дисбиотических показателей толстого кишечника больных НАЖБП в зависимости от проведенной терапии**

Изучение биохимических и микробиологических изменений толстого кишечника больных с НАЖБП в динамике включало в себя определение изучение динамики степени дисбиотических изменений.

Изучение показателей дисбиоза у больных НАЖБП в период до лечения показало наличие различной степени дисбиотических изменений в толстом кишечнике больных в виде дисбактериоза различных степеней. Наибольший процент дисбиотических изменений был отмечен у больных с НАЖБП с СД2. Проведенный курс лечения показал (Рис.3.7.1), что у больных с 1 группы в обеих исследуемых подгруппах больных с дисбактериозом III степени не было отмечено. Также было зафиксировано

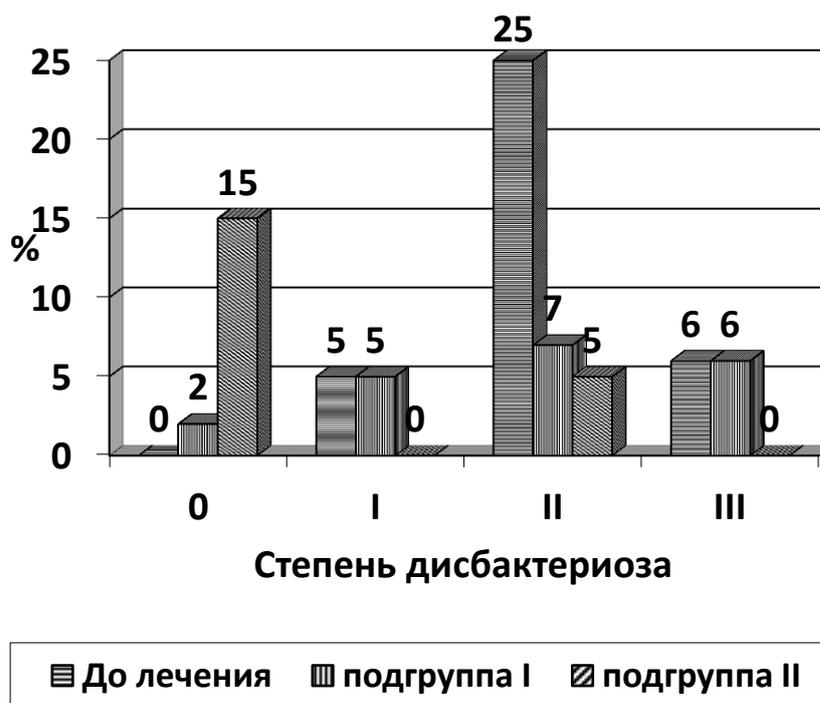
снижение числа больных с дисбактериозом II степени и соответствующим увеличением числа больных с дисбактериозом I степени. У 18 больных первой подгруппы и у 7 больных второй подгруппы в копрологических анализах не было отмечено наличие дисбиотических изменений. В составе микрофлоры кишечника было отмечено увеличение количества лакто- и бифидобактерий, а также эшерехий с нормальной активностью. Также было отмечено снижение количества дрожжевых клеток, гемолитической микрофлоры.



**Рисунок 3.7.1. Показатели степени дисбактериоза больных СГ в динамике лечения (%)**

Изучение показателей микробиоценоза у больных с НАЖБП с СД2 показало наличие существенных различий в результатах лечения в зависимости от наличия получаемого лечения. В подгруппе I больных НАЖБП была отмечена положительная динамика в отношении восстановления нормальных показателей кишечного микробиоценоза. В частности, было выявлено, что число больных с дисбактериозом 4 степени отсутствовало. Число больных с дисбиозом 2 степени стало 35%. Соответственно, увеличилось как относительное так и

абсолютное число больных с дисбактериозом 1 степени (25%) за счет пациентов с дисбактериозом первой и второй степени. Также было отмечено, что у 10, 0% больных не была выявлена картина дисбактериоза. В копрограммах этих пациентов мы наблюдали только умеренное увеличение представителей нормальной микрофлоры – лакто- и бифидобактерий, эшерехий с нормальной активностью. Количество представителей патогенной микрофлоры в виде дрожжевых грибов, протей, стафилококков и гемолитической микрофлоры оставалось еще на довольно высоком уровне. Таким образом, наличие у обследованных больных СД2 является отягощающим фактором препятствующим восстановлению кишечной микрофлоры. В то же время, у больных 2 группы без СД2 наблюдалась другая картина. Число больных с дисбактериозом третьей степени отсутствовало, а второй степени только 25% больных. А вот, больных с наличием нормобиоценоза кишечника было отмечено не было у 75% пациентов. На копрограммах было отмечено увеличение числа лакто- и бифидобактерий, эшерехий, при снижении патологической микрофлоры.



**Рисунок 3.7.2. Показатели степени дисбактериоза больных 2 группы в динамике лечения (%)**

Таким образом, проведенные в данном разделе исследования показали, что по результатам 30-ти дневного курса лечения в биохимических и микробиологических показателях толстого кишечника больных с НАЖБП наблюдаются в разной степени выраженные сдвиги. У больных со НАЖБП в результате лечения наблюдается существенное восстановление микрофлоры кишечника. Хотя эти изменения наблюдаются в обеих исследуемых подгруппах больных, у пациентов со НАЖБП имеющих СД2, они были меньше выражены. У больных 2 группы, добавление пробиотика к базисной терапии способствовало достоверному восстановлению вышеуказанных параметров толстого кишечника, сопоставимыми с аналогичными показателями больных 1-ой группы. Однако, назначение только гепатопротекторов без пробиотиков не достаточно эффективно. Восстановление нормальной микрофлоры кишечника под влиянием лечения в данной группе больных можно расценивать как неудовлетворительные.

Таким образом, проведенные в данной главе исследования показали, что проведение стандартной терапии с назначением гепатопротекторов приводит к восстановлению цитолитических и холестатических процессов в печени. Однако, добавление пробиотика к основному лечению способствует более значимому восстановлению изучаемых показателей в группе НАЖБП без СД2, а также потенцирует действие гепатотропных средств и уменьшает патологическую нагрузку печень.

Таким образом, проведенные в данном разделе исследования показали, что по результатам 30-ти дневного курса лечения в биохимических и микробиологических показателях толстого кишечника больных с НАЖБП наблюдаются в разной степени выраженные сдвиги. У больных со НАЖБП в результате лечения наблюдается существенное восстановление микрофлоры кишечника. Хотя эти изменения наблюдаются в обеих исследуемых подгруппах больных, у пациентов со НАЖБП имеющих СД2, они были меньше выражены. У больных 2 группы, добавление пробиотика к базисной терапии способствовало достоверному восстановлению вышеуказанных параметров толстого кишечника, сопоставимыми с аналогичными показателями больных 1-ой группы. Однако, назначение только гепатопротекторов без пробиотиков не достаточно эффективно. Восстановление нормальной микрофлоры кишечника под влиянием лечения в данной группе больных можно расценивать как неудовлетворительные.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает значительное место в структуре заболеваемости желудочно–кишечного тракта. Распространенность НАЖБП составляет порядка 20-40% по данным литературных источников [12]. В последнее время в отечественной и зарубежной литературе активно обсуждаются вопросы роста НАЖБП [11,17,94,81]. За последние 20 лет количество пациентов с НАЖБП увеличилось в 2 раза [25]. Частота выявления НАЖБП выросла с

27,0% в 2007 г. до 37,1% в 2014 г. и заняла первое место среди заболеваний печени [24]. Несмотря на определенные достижения фармакотерапии данной патологии, одна из основных проблем – это неспецифичность клинических проявлений начальной стадии НАЖБП – стадии стеатоза печени, что может служить причиной несвоевременного лечения и прогрессирования заболевания [19,26-28]. В РФ наблюдается тенденция к увеличению доли неалкогольного стеатогепатита с 16,8% в 2007г. до 24,4% в 2015г. и цирроза печени с 2,9% до 4,9%, соответственно [8]. В Узбекистане были проведены ряд исследований по данной проблеме, однако точная распространённость НАЖБП до сих пор не определена [3,38]. Механизмы, лежащие в основе развития НАЖБП, представляются довольно сложными и изучены недостаточно [101,102]. Важное место в развитии НАЖБП занимают ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, являющихся компонентами метаболического синдрома [12]. Дискутабельным остается вопрос о стеатозных изменениях в печени, которые могут быть важнейшим триггерным компонентом метаболического синдрома [18]. В последние годы в патогенезе НАЖБП большое значение придается нейрогормональным регуляторным факторам [16]. Важным в связи с этим является выяснение и оценка роли гормональных регуляторных звеньев в развитии НАЖБП. В литературе обсуждается вопрос о развитии желчно-каменной болезни (ЖКБ) при НАЖБП [32]. Так, при неалкогольном стеатозе и стеатогепатите желчные камни диагностированы у 18,2 и 31,1% больных, соответственно. Стеатоз в настоящее время является вторичным состоянием по отношению к инсулинорезистентности, ожирению, дислипидемии, что осложняет его терапию. Отсутствуют данные об эффективности комбинированной терапии урсодезоксихолевой кислоты со статинами, урсодезоксихолевой кислоты и метформинном, препаратами, наиболее часто применяющихся у данной категории больных. Основные исследования проведены на стадии

стеатогепатита, фиброза или осложненного течения. Немного публикаций по состоянию микробиоценоза кишечника на стадии стеатоза. НАЖБП на стадии стеатоза «растворяется» среди сопутствующей патологии. Между тем ограниченные возможности ранней диагностики, сложность патогенеза и вопросов, касающихся особенностей клинического течения НАЖБП в зависимости от сопутствующих факторов, создают значительные трудности при выборе оптимального комплекса лечебных мероприятий. Поэтому только углубленное исследование состояния нормальной микрофлоры кишечника и уточнение механизмов формирования НАЖБП откроют путь к реальному улучшению результатов лечения данных больных и профилактике заболевания.

В связи с вышеизложенным целью данного исследования анализ микрофлоры кишечника в зависимости от нозологической формы НАЖБП, разработка схему коррекции дисбактериоза кишечника у данной когорты больных.

Для решения поставленных цели и задач в исследование приняли участие 80 больных НАЖБП, из них 40 с без наличия СД2 и 40 с НАЖБП с наличием СД2, проходивших курс стационарного и в дальнейшем амбулаторного лечения в отделении гастроэнтерологии ГУ «РСНПМЦТ и МР» в период 2016-2018 года. Возрастная градация больных составляла от 29 до 77 лет, при этом старшая возрастная группа соответствовала 57,5%, из них 24 мужчин и 56 женщины. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами 1 и 2 групп. Больные с НАЖБП были распределены на две группы. С целью коррекции нарушений функции печени пациентам обеих групп (n=80) по показаниям назначался курс метаболической и инфузионной терапии, включающей глюкозу (5% раствор) с аскорбиновой кислотой (5% раствор) - ежедневно внутривенно, капельно – 500 мл, гепатопротекторы (УДХК 10-12 мг/кг в течение 2 месяцев). Диетические

рекомендации для больных строились в рамках диеты №5. Больным также рекомендовалась модификация образа жизни, включавшая ежедневные физические упражнения не менее 30 минут ежедневно, ограничение потребления животных жиров и углеводов. Каждая группа была дополнительно разделена на 2 подгруппы по 20 человек, которым был назначен пробиотик Лакто G по 1 капсуле 2 раза в день в течении месяца.

Согласно проведенным исследованиям было выявлено, что у больных НАЖБП отмечается наличие жировой инфильтрации, представленной наиболее чаще в виде диффузной формы. Также у большинства больных отмечались явления дискинезии желчного пузыря по гипомоторному типу, сопровождающееся чувством тяжести в правом подреберье различной степени интенсивности, а также наличие диспептических проявлений и абдоминально-болевого синдромов, проявляющейся ноющей болью или дискомфортом в правом подреберье без отчетливой связи с приемом пищи. Кроме того, у подавляющего большинства пациентов отмечалась повышенная утомляемость и астенический синдром.

При исследовании биохимических параметров сыворотки крови было выявлено, что у пациентов с НАЖБП отмечается достоверное увеличение показателей «цитоллиза» и «холестаза» в сыворотке крови, а также нарушения липидного спектра сыворотки крови, что выражается снижением ЛПВП и увеличением пула ЛПНП и ТГ. Однако более выраженные изменения были выявлены во 2-ой группе. Биохимический дисбаланс был пропорционален тяжести заболевания и отмечался достоверно выше у пациентов НАЖБП с наличием СД2.

Согласно литературным данным при НАЖБП активность трансаминаз в сыворотке крови, отражающая клеточную дистрофию, обычно не превышает 4-5-кратный уровень [8]. В большинстве случаев преобладает активность АлАТ. В случае преобладания активности АсАТ,

соотношение АсАТ/АлаТ, как правило, не превышает 1,3, но возрастает при выраженном фиброзе. Учет этого соотношения может быть полезным при проведении дифференциального диагноза с алкогольной болезнью печени (когда соотношение АСТ/АЛТ часто  $>2$ ), болезнью Вильсона (соотношение АсАТ/АлаТ может превышать 4,5). В наших исследованиях при анализе лабораторных данных у больных НАСГ отмечались нарушения цитолитических и холестатических процессов. При этом соотношение АсАТ/АлаТ редко превышал 2. Уровень цитолиза превышал норму не более чем в 2 раза.

Исследования микрофлоры кишечника показали, что у всех больных НАЖБП выявлялись нарушения кишечного микробиоценоза преимущественно 2-й степени. Кроме того, наиболее выраженные нарушения кишечной микрофлоры регистрировались у больных НАЖБП с наличием СД2. При корреляционном анализе зависимостей между показателями кишечного микробиоценоза у больных НАЖБП установлено, что наибольшее количество связей, их сила и уровень значимости с другими микроорганизмами, колонизирующими толстую кишку, было характерно для бактериоидов. Степень дисбиотических изменений в толстом кишечнике прямо коррелировала со степенью выраженности абдоминально - болевого и диспептических синдромов.

Согласно исследованиям, Wieland A., и соавторов (2015) кишечная микрофлора и ее метаболические побочные продукты могут влиять на печеночную патологию, что подтверждается и нашими исследованиями [126].

По результатам лечения, у больных с НАЖБП с использованием традиционной схемы лечения (гепатопротекторов) приводит к восстановлению цитолитических и холестатических процессов в печени. Однако, добавление пробиотика к основному лечению способствует более значимому восстановлению изучаемых показателей в группе НАЖБП без

СД2, а также потенцирует действие гепатотропных средств и уменьшает патологическую нагрузку печень. У пациентов со НАЖБП имеющих СД2, назначение только гепатопротекторов без пробиотиков не достаточно эффективно. У больных 2 группы, добавление пробиотика к базисной терапии способствовало достоверному восстановлению вышеуказанных параметров толстого кишечника, сопоставимыми с аналогичными показателями больных 1-ой группы.

Таким образом, НАЖБП представляет весьма гетерогенную группу нозологических форм, значительно различающихся по совокупности этиопатогенетических факторов, скорости прогрессирования и прогнозу. В ряде случаев болезнь характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с развитием цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Гетерогенность НАЖБП обуславливает отсутствие единого общепринятого стандарта лечения таких больных. Безусловно, всем пациентам с избыточной массой тела необходимо рекомендовать ее снижение путем соблюдения низкокалорийной диеты и регулярных физических нагрузок, причем эффект последних представляется более значимым. Назначение препаратов с мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием необходимо для пациентов с НАЖБП. Добавление препаратов нормализующих микрофлору кишечника является патогенетически обоснованным, эффективным и безопасным для пациентов с НАЖБП.

### ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ III

Согласно проведенным исследованиям было выявлено: у больных НАЖБП отмечается наличие жировой инфильтрации, в виде диффузной формы. У большинства больных отмечались дискинезии желчного пузыря по гипомоторному типу, сопровождающееся чувством тяжести в правом подреберье, наличие диспептических проявлений и абдоминально-болевого синдромов, проявляющейся ноющей болью или дискомфортом в правом подреберье без отчетливой связи с приемом пищи. При исследовании биохимических параметров сыворотки крови было выявлено, у пациентов с НАЖБП отмечается достоверное увеличение показателей «цитоллиза» и «холестаза» в сыворотке крови и нарушения липидного спектра сыворотки крови, что выражается снижением ЛПВП и увеличением пула ЛПНП и ТГ. Биохимический дисбаланс был пропорционален и отмечался достоверно выше у пациентов НАЖБП с наличием СД2. Исследования микрофлоры кишечника показали, выявление нарушения кишечного микробиоценоза преимущественно 2-й степени. Наиболее выраженные нарушения кишечной микрофлоры регистрировались у больных НАЖБП с наличием СД2. При корреляционном анализе зависимостей между показателями кишечного микробиоценоза у больных НАЖБП установлено, что наибольшее количество связей, их сила и уровень значимости с другими микроорганизмами, колонизирующими толстую кишку, было характерно для бактериоидов. Степень дисбиотических изменений в толстом кишечнике прямо коррелировала со степенью выраженности абдоминально - болевого и диспептических синдромов. У больных с НАЖБП в результате лечения наблюдается существенное восстановление микрофлоры кишечника. Хотя эти изменения наблюдаются в обеих исследуемых подгруппах больных, но у пациентов с НАЖБП имеющих СД2, были меньше выражены. У больных 2 группы, добавление пробиотика к базисной терапии способствовало

достоверному восстановлению параметров толстого кишечника, сопоставимыми с аналогичными показателями больных 1-ой группы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает значительное место в структуре заболеваемости желудочно–кишечного тракта. Распространенность НАЖБП составляет порядка 20-40% по данным литературных источников [12]. В последнее время в отечественной и зарубежной литературе активно обсуждаются вопросы роста НАЖБП [11,17,94,81]. За последние 20 лет количество пациентов с НАЖБП увеличилось в 2 раза [25]. В Узбекистане частота выявления НАЖБП выросла с 27,0% в 2007 г. до 37,1% в 2014 г. и заняла первое место среди заболеваний печени [24]. Несмотря на определенные достижения фармакотерапии данной патологии, одна из основных проблем – это неспецифичность клинических проявлений начальной стадии НАЖБП – стадии стеатоза печени, что может служить причиной несвоевременного лечения и прогрессирования заболевания [19,26-28]. Наблюдается тенденция к увеличению доли неалкогольного стеатогепатита с 16,8% в 2007г. до 24,4% в 2015г. и цирроза печени с 2,9% до 4,9%, соответственно [8]. В Узбекистане были проведены ряд исследований по данной проблеме, однако точная распространённость НАЖБП до сих пор не определена [3,38]. Механизмы, лежащие в основе развития НАЖБП, представляются довольно сложными и изучены недостаточно [101,102]. В развитии НАЖБП занимают ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, являющихся компонентами метаболического синдрома [12]. Дискутабельным остается вопрос о стеатозных изменениях в печени, которые могут быть важнейшим триггерным компонентом метаболического синдрома [18]. В последние годы в патогенезе НАЖБП большое значение придается нейрогормональным регуляторным факторам [16]. Важным в связи с этим является выяснение и оценка роли гормональных регуляторных звеньев в развитии НАЖБП. В литературе обсуждается вопрос о развитии желчно-каменной болезни (ЖКБ) при

НАЖБП [32]. Так, при неалкогольном стеатозе и стеатогепатите желчные камни диагностированы у 18,2 и 31,1% больных, соответственно. Стеатоз в настоящее время является вторичным состоянием по отношению к инсулинорезистентности, ожирению, дислипидемии, что осложняет его терапию. Основные исследования проведены на стадии стеатогепатита, фиброза или осложненного течения. Немного публикаций по состоянию микробиоценоза кишечника на стадии стеатоза. Между тем ограниченные возможности ранней диагностики, сложность патогенеза и вопросов, касающихся особенностей клинического течения НАЖБП в зависимости от сопутствующих факторов, создают значительные трудности при выборе оптимального комплекса лечебных мероприятий. Поэтому только углубленное исследование состояния нормальной микрофлоры кишечника и уточнение механизмов формирования НАЖБП откроют путь к реальному улучшению результатов лечения данных больных и профилактике заболевания. В связи с вышеизложенным целью данного исследования анализ микрофлоры кишечника в зависимости от нозологической формы НАЖБП, разработка схему коррекции дисбактериоза кишечника у данной когорты больных.

Для решения поставленных цели и задач в исследование приняли участие 80 больных НАЖБП, из них 40 с без наличия СД2 и 40 с НАЖБП с наличием СД2, проходивших курс стационарного и в дальнейшем амбулаторного лечения в отделении гастроэнтерологии ГУ «РСНПМЦТ и МР» в период 2016-2018 года. Возрастная градация больных составляла от 29 до 77 лет, при этом старшая возрастная группа соответствовала 57,5%, из них 24 мужчин и 56 женщины. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами 1 и 2 групп. Больные с НАЖБП были распределены на две группы. С целью коррекции нарушений функции печени пациентам обеих групп (n=80) по показаниям назначался курс метаболической и

инфузионной терапии, включающей глюкозу (5% раствор) с аскорбиновой кислотой (5% раствор) - ежедневно внутривенно, капельно – 500 мл, гепатопротекторы (УДХК 10-12 мг/кг в течение 2 месяцев). Диетические рекомендации для больных строились в рамках диеты №5. Каждая группа была дополнительно разделена на 2 подгруппы по 20 человек, которым был назначен пробиотик Лакто G по 1 капсуле 2 раза в день в течении месяца.

При исследовании биохимических параметров сыворотки крови было выявлено, что у пациентов с НАЖБП отмечается достоверное увеличение показателей «цитоллиза» и «холестаза» в сыворотке крови, а также нарушения липидного спектра сыворотки крови, что выражается снижением ЛПВП и увеличением пула ЛПНП и ТГ. Однако более выраженные изменения были выявлены во 2-ой группе. Биохимический дисбаланс был пропорционален тяжести заболевания и отмечался достоверно выше у пациентов НАЖБП с наличием СД2.

Согласно литературным данным при НАЖБП активность трансаминаз в сыворотке крови, отражающая клеточную дистрофию, обычно не превышает 4-5-кратный уровень [8]. В большинстве случаев преобладает активность АлАТ. В случае преобладания активности АсАТ, соотношение АсАТ/АлАТ, как правило, не превышает 1,3, но возрастает при выраженном фиброзе.

В наших исследованиях при анализе лабораторных данных у больных НАСГ отмечались нарушения цитолитических и холестатических процессов. При этом соотношение АсАТ/АлАТ редко превышал 2. Уровень цитоллиза превышал норму не более чем в 2 раза. Исследования микрофлоры кишечника показали, что у всех больных НАЖБП выявлялись нарушения кишечного микробиоценоза преимущественно 2-й степени. Наиболее выраженные нарушения кишечной микрофлоры регистрировались у больных НАЖБП с наличием СД2. При корреляционном анализе зависимостей между показателями кишечного

микробиоценоза у больных НАЖБП установлено, что наибольшее количество связей, их сила и уровень значимости с другими микроорганизмами, колонизирующими толстую кишку, было характерно для бактериоидов. Степень дисбиотических изменений в толстом кишечнике прямо коррелировала со степенью выраженности абдоминально - болевого и диспептических синдромов.

Согласно исследованиям, Wieland A., и соавторов (2015) кишечная микрофлора и ее метаболические побочные продукты могут влиять на печеночную патологию, что подтверждается и нашими исследованиями [126]. По результатам лечения, у больных с НАЖБП с использованием традиционной схемы лечения (гепатопротекторов) приводит к восстановлению цитолитических и холестатических процессов в печени. Однако, добавление пробиотика к основному лечению способствует более значимому восстановлению изучаемых показателей в группе НАЖБП без СД2, а также потенцирует действие гепатотропных средств и уменьшает патологическую нагрузку печень. У пациентов со НАЖБП имеющих СД2, назначение только гепатопротекторов без пробиотиков не достаточно эффективно. У больных 2 группы, добавление пробиотика к базисной терапии способствовало достоверному восстановлению вышеуказанных параметров толстого кишечника, сопоставимыми с аналогичными показателями больных 1-ой группы.

В ряде случаев болезнь характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с развитием цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Гетерогенность НАЖБП обуславливает отсутствие единого общепринятого стандарта лечения таких больных. Безусловно, всем пациентам с избыточной массой тела необходимо рекомендовать ее снижение путем соблюдения низкокалорийной диеты и регулярных физических нагрузок, причем эффект последних представляется более значимым.

## ВЫВОДЫ

1. У больных НАЖБП в 65% случаев отмечалось наличие жировой инфильтрации в виде диффузной формы.
2. У пациентов с НАЖБП выявлено достоверное увеличение показателей цитолиза и холестаза в сыворотке крови, а также нарушения липидного спектра сыворотки крови, что выражается снижением ЛПВП и увеличением пула ЛПНП и ТГ.
3. У больных НАЖБП выявлялись нарушения кишечного микробиоценоза преимущественно 2-й степени. Наиболее выраженные нарушения кишечной микрофлоры регистрировались у больных НАЖБП с наличием СД2.
4. Проведение стандартной терапии с назначением гепатопротектора приводит к улучшению цитолитических и холестатических процессов в печени. Однако, добавление пробиотика к основному лечению способствует более значимому улучшению изучаемых показателей в группе НАЖБП без СД2, а также потенцирует действие гепатотропных средств и уменьшает патологическую нагрузку печень.
5. У больных НАЖБП с СД2 назначение гепатопротектора без пробиотика оказалось менее эффективно. Нормализацию микрофлоры кишечника под влиянием лечения в данной группе больных можно расценивать как неудовлетворительную.
6. Добавление пробиотика к стандартной терапии больным НАЖБП с СД2 способствует достоверному улучшению параметров микрофлоры толстого кишечника, сопоставимыми с аналогичными показателями больных 1-ой группы.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Больным с НАЖБП без нарушения микробиоценоза рекомендовано назначение гепатопротекторов на фоне модификации образа жизни.
2. Больным НАЖБП как СД2, так и без СД2 рекомендовано добавление пробиотика к основному лечению, что способствует значимому восстановлению нормальной микрофлоры кишечника.

## СПИСОК НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ

1. Тезис. Асатуллаева Д.Ш., Раимкулова Н.Р., Собирова Г.Н. Влияние комбинированного лечения на микробиоценоз кишечника у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // VI Международный форум кардиологов и терапевтов, Москва, 2017. С.38-39.
2. Тезис. Каримов М.М., Асатуллаева Д.Ш., Раимкулова Н.Р., Собирова Г.Н. Состояние кишечного микробиоценоза у больных неалкогольной жировой болезнью печени // VI Международный форум кардиологов и терапевтов, Москва, 2017. С.148
3. Тезис. Асатуллаева Д.Ш., Раимкулова Н.Р., Собирова Г.Н., Арипова Д.Ш. Клинико-функциональные параметры больных неалкогольной жировой болезнью печени // Проблемы биологии и медицины. 2017, №2.1 (95). С.124.
4. Тезис. Асатуллаева Д.Ш., Раимкулова Н.Р., Собирова Г.Н. Клинико-функциональные особенности неалкогольной жировой болезнью печени // Терапевтический вестник Узбекистана, №3.2017. С.75-76.
5. **Статья.** Асатуллаева Д.Ш., Раимкулова Н.Р., Собирова Г.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени как актуальная проблема гастроэнтерологии XXI века // Терапевтический вестник Узбекистана, №4, 2017. С.68-73.
6. **Статья.** Каримов М.М., Собирова Г.Н., Дусмухамедова Э.Х., Асатуллаева Д.Ш., Иминова Д.А., Хамроева Д.М. Новые подходы к лечению неалкогольной жировой болезни печени // Терапевтический вестник Узбекистана, №4, 2018. С.64-66.
7. **Статья.** Раимкулова Н.Р., Асатуллаева Д.Ш., Собирова Г.Н., Иминова Д.А., Рахимова Ш.А. Роль пробиотика в лечении больных с неалкогольной жировой болезнью печени // Терапевтический вестник Узбекистана, №4, 2018. С.71-73.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

### I. Произведения президента Республики Узбекистан Ш.М. Мирзиёева

1. Мы все вместе построим свободное, демократическое и процветающее государство Узбекистан
2. О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан

### II. ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРЫ

3. Аляви А.Л. Система скрининга больных с заболеваниями печени для врачей общей практики / А.Л. Аляви и соавт. // «Медицинский журнал Узбекистана».- 2011, № 1. С. 2-8.
4. Антоненко О.М. Лечение неалкогольной жировой болезни печени в амбулаторной практике// Медицинский совет.- 2013, №1. С.38-44.
5. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Дубров К.Ю. Неалкогольный стеатоз печени – «аккорд» метаболических нарушений Украинский терапевтический журнал// № 1, 2011. С. 5-11.

### III. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

6. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению //Фарматека. - 2003, №10. С.31-39.
7. Буеверов А.О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени // Болезни органов пищеварения. 2001. № 1. С. 16–18.
8. Буеверов А.О. Старые и новые подходы к терапии неалкогольной жировой болезни печени. //http://internist.ru/publications/detail/6553/
9. Вялов С.С. Поражение печени и сопутствующая патология: рациональная комбинация гепатопротекторов// Русский медицинский журнал. – 2013.- № 31 С. 1621-1626.

10. Гриневич В.Б., Сас Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиничко-социальные аспекты проблемы// <http://internist.ru/publications/detail/6546/>
11. Демченко В.П., Ефименко Н.В., Федорова Т. Е., Федоров С.Л., Маркус М.Н. Эффективность курортной терапии с применением питьевых минеральных вод эссентукского типа при лечении метаболических поражений печени у больных сахарным диабетом 2-го типа// Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. 2013.-N 6.-С.50-51.
12. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП – что нового? Эпидемиология НАЖБП в России //Российские медицинские вести. - 2010, №2. С. 72–78.
13. Ефименко Н. В. Федорова Т.Е. Способ лечения неалкогольной жировой болезни печени с применением ампипульсфореза пентоксифиллина. URL:<http://www.findpatent.ru/patent/254/2548775.html>
14. Звенигородская Л.А., Черкашова Е.А. Применение гепатопротекторов в лечении неалкогольной жировой болезни печени //Фарматека. - 2011, №15. С.58-63.
15. Зиновьева Е.Н., Мехтиев С.Н., Соколовский С.В. Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Терапевтические подходы // ЭФ. Гастроэнтерология. -2011. - № 1. -С. 2-9.
16. Ивашкин К.В., Буеверов А.О. Адипонектин- важное звено патогенеза и мишень терапевтического воздействия при неалкогольной жировой болезни печени //Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. - 2011, №5. С.3-14
17. Каримов М.М., Саатов З.З., Собирова Г.Н. Болезни органов пищеварения // Руководство для врачей. - Ташкент, 2015. С.1-279.
18. Комшилова К.А., Трошина Е.А., Бутрова С.А Неалкогольная жировая болезнь печени //Ожирение и метаболизм, 3 2011. С.3-11.

19. Лопаткина Л. В., Котенко К. В., Корчажкина Н. Б. Комплексные немедикаментозные программы в коррекции вегетативных и психоэмоциональных нарушений при метаболическом синдроме // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. - № 4, 2014. С.4-6.
20. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В., Стукова Н.Ю., Сайдуллаева М.Г., Ахтаева М.Л., Маевская Е.А. Эффективность и переносимость урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой у больных неалкогольным стеатогепатитом // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии 2012 № 2 . С. 3-13.
21. Маев И.В. Распространенность, патогенез и принципы лечения неалкогольной жировой болезни печени /И. В. Маев, В.В., Цуканов и др. //Фарматека. 2011, №12. С.12-15.
22. Маммаев С.Н., Багомедова Н.В., Богомоллов П.О., Мажидов А.И. и др. Цитокиновая система при неал-когольном стеатогепатите // Рос. Журн. гастроэнтерол, гепатол, колопроктол. - 2007. - Т. 17, № 4. - С. 30-5.
23. Никитин И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания//Российские Медицинские Вести.– 2010.– №XV(1).– С. 41–6.
24. Пальгова Л.К. Генетические факторы патогенеза неалкогольной жировой болезни печени: фундаментальные и прикладные аспекты. Есть ли пути решения // Consilium Medicum. – 2014, №1. С.18-23.
25. Плотникова Е. Ю., Грачева Т. Ю., Ержанова Е. А. Роль кишечной микрофлоры в формировании неалкогольной жировой болезни печени <https://www.lvrach.ru/2017/02/15436663/>
26. Улащик В.С. Общая физиотерапия / В.С. Улащик, И.В. Лукомский - Минск, 2003. - 512 с.;

27. Урсова Н.И. Дисбактериозы кишечника в детском возрасте: инновации в диагностике, коррекции и профилактике. Руководство для врачей/ Н.И. Урсова – М., 2013. – 328.
28. Ушаков А.А. Современная физиотерапия в клинической практике. М.: Медицина, 2002. - 364 с.;
29. Ушкалова Е.А. Пентоксифиллин при алкогольных и неалкогольных поражениях печени //Фарматека. 2006, №9. С. 4-8.
30. Фролков В.К., Михайлюк О.В. Природные и физические факторы в коррекции обмена веществ у пациентов с метаболическим синдромом// Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. №6 2013, С.50
31. Федорова Т. Е., Ефименко Н. В., Кайсинова А. С. Курортная терапия неалкогольной жировой болезни печени с применением питьевых минеральных вод эссентукского типа // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2012; 6: 21-23.
32. Щекин Е.Б., Грищенко М.И Неалкогольная жировая болезнь печени: фармакологические аспекты терапии //Consilium medicum. 2011, №1. С. 94.
33. Яковенко Э. П., Григорьев П. Я., Агафонова Н. А., Яковенко А. В. Место желчегонных препаратов в клинической практике// Лечащий врач. 2005, №6. <http://www.lvrach.ru/2005/06/4532674>
34. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sibutramine in the treatment of binge-eating disorder / J. C Appolinario [et al.] // Arch. General. Psychiatry. - 2003. - Vol. 60, № 11. - P. 1109-1116.

#### **IV. Зарубежная литература**

35. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis// Gastroenterology 2008; 135:1176-1184.

36. Alisi A, Cianfarani S, Manco M, Agostoni C, Nobili V (2011) Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents: pathogenetic role of genetic background and intrauterine environment// *Ann Med*. 2012 Feb;44(1):29-40
37. Aller R, de Luis DA, Fernandez L et al. Influence of insulin resistance and adipokines in the grade of steatosis of nonalcoholic fatty liver disease// *Dig Dis Sci* 2008; 53:1088-1092.
38. Alyavi AL., Sobirova GN., Karimov MM. Association of rs738409 Polymorphism in the PNPLA3 Gene with Nonalcoholic Fatty Liver Disease//*International Journal of BioMedicine* 4(4), USA (Suppl 1) (2014) S8-11
39. Balmer ML, Siegrist K, Zimmermann A, Dufour JF. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis// *Liver Int* 2009; 29:1184-1188.
40. Bacon BR, Farahvash MJ. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. // *Gastroenterology* 1999; 107 (7): 1103–9.
41. Bedogni G, et al: A simple index of lipid over- accumulation is a good marker of liver steatosis// *BMC Gastroenterol* 2010; 10:98.
42. Bedogni G, et al: The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population// *BMC Gastroenterol* 2006;6:33.
43. Bedossa P, Dargere D, Paradis V: Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C// *Hepatology* 2003;38:1449-1457.
44. Bellentain S, et al: Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy// *Ann Intern Med* 2000; 132:112-117.

45. Bertrand JB, Lefevre H, Prevot S, Perlemuter G (2011) Nonalcoholic fatty liver disease in a severely obese adolescent. An arguable liver biopsy// *Arch Pediatr* 18:62–65.
46. Bhatia L. S., Curzen N. P., Calder P. C., Byrne C. D. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? // *Eur Heart J*. 2012; 33: 1190–1200.
47. Browning D, et al: Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity// *Hepatology* 2004; 40:1387-1395.
48. Campos GM, et al: A clinical scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients// *Hepatology* 2008;47:1916-1923.
49. de Carvalho CP, Marin DM, de Souza AL et al. GLP-1 and adiponectin: effect of weight loss after dietary restriction and gastric bypass in morbidly obese patients with normal and abnormal glucose metabolism// *Obes Surg* 2009; 19: 313-320.
50. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M: Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1: CD007340.
51. Church TS, et al: Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease// *Gastroenterology* 2006; 130: 2023-2030.
52. Clark JM: The Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective// *Semin Liver Dis* 2008;28:339-350.
53. Dam-Larsen S, et al: Long-term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death// *Gut* 2004;53:750-755.

54. Dajani Al., Abu Hammour A.M., Zakaria M.A., Al Jaber M.R., Nounou M.A., Semrin Al. EPL in the management of primary NAFLD and NAFLD associated with co-morbid disease // *Hepatol Int.* - 2013. - Vol. 7 (Suppl 1). - S108.
55. Daryani N.E., Mirnomen S., Farahvash M.J., et al. Vitamin E in the treatment of Patients with NASH: Placebo – controlled Double – Blind study // *GUT, Internat. Journal of Gastroenterol and Hepatolog.* 10 Th UEGW, Geneva 2002, A(15).
56. Day CP, James OF: Steatohepatitis: a tale of two 'hits'? // *Gastroenterology* 1998; 114:842- 845.
57. Du J, Ma YY, Yu CH, Li YM. Effect of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis// *World J Gastroenol* 2014; 20(2): 569-577.
58. Dugan C. E., Aguilar D., Park Y. K., Lee J. Y., Fernandez M. L. Dairy consumption lowers systemic inflammation and liver enzymes in typically low-dairy consumers with clinical characteristics of metabolic syndrome // *J Am Coll Nutr.* 2016; 35: 255–261.
59. Effects of a low-fat diet compared with those of a high-monounsaturated fat diet on body weight, plasma lipids and lipoproteins, and glycemic control in type 2 diabetes I G. T. Gerhard [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* - 2004. - №80. -P. 668-673.
60. Effects of weight change and metformin on fibrolysis and the von Wille-brand factor in obese nondiabetic subjects. The BIGPROI Study / M. A. Charles [et al.] // *Diabetes Care.* - 1998. - № 21. - P. 1967-1975.
61. Fatani S, Itua I, Clark P, Wong C, Naderali EK (2011) The effects of diet-induced obesity on hepatocyte insulin signaling pathways and induction of non-alcoholic liver damage// *Int J Gen Med* 4:211–219.

62. Feldstein AE. Pathophysiology of fatty liver: implications for treatment. Pathophysiologic Basis for therapy of liver disease. AASLD: Postgraduate course 2007:55–60.
63. Frith J, et al: Non-alcoholic fatty liver disease in older people// Gerontology 2009;55:607- 613.
64. Georgescu EF, Georgescu M: Therapeutic options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Are all agents alike? Results of a preliminary study//J Gastrointestin Liver Dis 2007, 16:39-46
65. Haddad Y., Vallerand D., Brault A., Haddad P.S. Antioxidant and Hepatoprotective Effects of Silibinin in a Rat Model of Nonalcoholic Steatohepatitis // Evid Based Complement Alternat Med. - 2011: nep164.
66. Hallsworth K., Thoma C., Moor S., et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with higher levels of objectively measured sedentary behaviour and lower levels of physical activity than matched healthy controls. Frontline Gastroenterol. 2015;6:44-51
67. Haque T. R., Barritt A. St. Intestinal microbiota in liver disease // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016; 30: 133–142.
68. Harrison SA, et al: Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease// Gut 2008;57:1441-1447.
69. Harrison S.A., Day C.P. Benefits of lifestyle modification in NAFLD. Gut 2007;56:1760–9.
70. Harris K., Kassis A., Major G., Chou C. J. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? // J Obes. 2012; 2012: 879-11-51.
71. Johnson NA, et al: Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss// Hepatology 2009;50:1105-1112.

72. Jou J, Choi SS, Diehl AM: Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease// *Semin Liver Dis* 2008;28:370-379.
73. Karpen S.J., Arrese M. Nuclear receptors, inflammation and liver disease: insights for cholestatic and fatty liver diseases // *Clin Pharmacol Ther.* - 2010. - Vol. 87, N4. - P. 473-8.
74. Kashi MR, Torres DM, Harrison SA. Current and emerging therapies in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28:396-406.
75. Kobyliak N1, Abenavoli L, Mykhalchyshyn G, Kononenko L, Boccuto L, Kyriienko D, Dynnyk O. A Multi-strain Probiotic Reduces the Fatty Liver Index, Cytokines and Aminotransferase levels in NAFLD Patients: Evidence from a Randomized Clinical Trial // *J Gastrointestin Liver Dis.* 2018 Mar;27(1):41-49.
76. Kobyliak N3, Falalyeyeva T2, Virchenko O2, Mykhalchyshyn G3, Bodnar P3, Spivak M4, Yankovsky D5, Beregova T2, Ostapchenko L2. Comparative experimental investigation on the efficacy of mono- and multiprobiotic strains in non-alcoholic fatty liver disease prevention// *BMC Gastroenterol.* 2016 Mar 15;16:34.
77. Kotronen A, et al. (2013) Long-Term Effect of Bariatric Surgery on Liver Enzymes in the Swedish Obese Subjects (SOS) Study. *PLoS ONE* 8(3): e60495. doi:10.1371/journal.pone.0060495
78. Krasnoff JB, et al: Health-related fitness and physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease// *Hepatology* 2008;47:1158-1166
79. Levy JR, Ciore JN, Stevens W: Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids decrease hepatic triglycerides in Fischer 344 rats//*Hepatology* 2004;39:608-616.
80. Liberopoulos E. N. Diagnosis and management of the metabolic syndrome in obesity / E. N. Liberopoulos, D. P. Mikhailidis, M. S. Elisaf// *Obes. Rev.* - 2005. - V. 6, № 4. - P. 283-296.

81. Lin YC, Chang PF, Hu FC, Yang WS, Chang MH, Ni YH. A common variant in the PNPLA3 gene is a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease in obese Taiwanese children// *J Pediatr*. 2011;158:740–744.
82. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lymp JF, Burgart L, Colin P: Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial// *Hepatology* 2004;39:770-778.
83. Ma Y. Y., Li L., Yu C. H., Shen Z., Chen L. H., Li Y. M. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis // *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 6911–6918.
84. Marra F: Non-invasive assessment of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)// *J Annals of Hepatology* 2009;8:2 89-94.
85. Mc Cullough A.J. The epidemiology and risk factors of NASH // *Hepatology*. - 2013. - Vo Moschetta A., Modica S., Gadaleta R.M. Modulation of nuclear bile acid receptor FXR activity in the gut - liver axis // *Nucl Recept Signal*. - 2010. - Vol. 8. - S0051. 58, N 5. - P. 1644-54.
86. Mouzaki M., Comelli E. M., Arendt B. M., Bonengel J., Fung S. K. et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. 2013; 58: 120–127.
87. Miura K., Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease // *World J Gastroenterol*. 2014, Jun 21; 20 (23): 7381–7391.
88. Mueller M., Thorrel A., Claudel T., Jha P., Koefeler H. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity // *J Hepatol*. - 2015. - Vol. 62, N 6. - P. 1398-404.
89. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennared- dygari S, Sood GK: Effect

of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis// Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:1396-402.

90. Musso G, Gambino R, De MF et al. Association of liver disease with postprandial large intestinal triglyceride-rich lipoprotein accumulation and pro/antioxidant imbalance in normolipidemic non-alcoholic steatohepatitis// Ann Med 2008; 40:383-394.

91. Nahum Mendez-Sanchez, Marco Arrese et al. Current concepts in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // Liver intern. – 2007. – Vol. 27. – N 4. – 423–433.

92. Neuschwander-Tetri B. A., Caldwell S. H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference // Hepatology. 2003; 37: 1202–1219.

93. Neuschwander-Tetri BA: Lifestyle modification as the primary treatment of NASH// Clin Liver Dis 2009;13:649-665.

94. Nishide T, Ikeda K, Kawamura Y et al. Clinicopathological improvement of non-alcoholic steatohepatitis associated with weight loss during a 14-year follow-up period// Liver Int 2007; 27:1422-1427.

95. Ouyang X, et al: Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease//J Hepatol 2008;48:993-999.

96. Ozel Coskin B.D., Yucesov M., Gursoy S., Baskol M., Yurci A., Yaqbasan A., Dogan S., Baskol G. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis // J Gastroenterol Hepatol. - 2015. -Vol. 27, N 2. - P. 142-9.

97. Ozturk Z.A., Kadayifci A. Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic fatty liver diseases // Wld J Hepatol. - 2014. - Vol. 6, N4. - P. 199-206.

98. Pacana T., Sanyal A.J. Vitamin E and nonalcoholic fatty liver disease // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* - 2012. - Vol. 15, N 6. - P. 641-8.
99. Paoletta G., Mandato C., Pierri L., Poeta M., Di Stasi M., Vajro P. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease // *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 15518–15531.
100. Pavlov C.S., Casazza G., Pavlova M., Nikolova D., Tsochatzis E., Liusina E., Glud C. Ultrasonography for diagnosis of cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 3.
101. Perseghin G, et al: Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans// *Diabetes Care* 2007;30: 683-688.
102. Perseghin G., Lattuada G., De Cobelli F., *et al.* Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans. *Diabetes Care* 2007;30:683–8.
103. Philip W, et al: /Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects // *N Engl J Med* 2010; 363:905-917.
104. Powell EE, et al: Steatosis: co-factor in other liver diseases// *Hepatology* 2005;42:5-13.
105. Powell EE, et al: Steatosis is a cofactor in liver injury in hemochromatosis. // *Gastroenterology.*- 2005; 129:1937-1943
106. Takahashi Y., Sugimoto K., Inui H., Fukusato T. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis // *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 3777–3785.
107. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // *Nature.* 2010; 464: 59–65.
108. Ratziu V, et al: A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference// *O Hepatol* 2011: 53:372-384.

109. Ratziu V., Ledinghen V., Oberti F., Mathurin P., Wartelle-Bladou C., Renou C., Sogni P., Maynard M., Larrey D., Serfaty L., Bonnefont-Rousselot D., Bastard J.P. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // *J Hepatol.* - 2011. - Vol. 54, N 5. - P. 1011-9.
110. Ratziu V. Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid: pro // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* - 2012. -Vol. 36 (Suppl 1). - S41-5.
111. Roberts E.A. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A “growing” problem? // *J Hepatol.* – 2007. – Vol. 46. – N6. – 1133–1142.
112. Sacks FM, et al: Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates// *N Engl J Med* 2009;360:859-873.
113. Saez-Lara M. J., Robles-Sanchez C., Ruiz-Ojeda F. J., Plaza-Diaz J., Gil A. Effects of probiotics and synbiotics on obesity, insulin resistance syndrome, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease a review of human clinical trials // *Int J Mol Sci.* 2016; 17: E928.
114. Sears D.D., Anand B.S. Fatty liver: Medscape reference (updated Dec 14, 2014) <http://emedicine.medscape.com/article/175472-overview>
115. Shavakhi A., Minakari M., Firouzian H., Assali R., Hekmatdoost A., Ferns G. Effect of a probiotic and metformin on liver aminotransferases in non-alcoholic steatohepatitis: a double blind randomized clinical trial // *Int J Prev Med.* 2013; 4: 531–537.
116. Soderberg C., Stal P., Askling J. et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up // *Hepatology.* 2010; 51: 595–602.
117. Serino M., Luche E., Gres S. et al. Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota // *Gut.* 2012; 61: 543–553.

118. Snowling N.J., Hopkins W.G. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006;29:2518–27.
119. Tarantino G, Finelli C. Have guidelines addressing physical activity been established in nonalcoholic fatty liver disease? *World J. Gastroenterol.* 2012;18:6790–800.
120. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease as a determinant of cardiovascular disease // *Atherosclerosis.* 2007; 190: 18–19.
121. Thomas D., Elliott E., Naughton G. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (3):CD002968.
122. Thomas L. V., Ockhuizen T. New insights into the impact of the intestinal microbiota on health and disease: a symposium report // *Br J Nutr.* 2012; 107 (Suppl 1): S1–13.
123. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis// *Gastroenterology* 2008; 134:1682-1698.
124. Turnbaugh P. J., Ley R. E., Hamady M., Fraser-Liggett C. M., Knight R., Gordon J. I. The human microbiome project // *Nature.* 2007; 449: 804– 810.
125. Vuppalanchi R, Chalasani N: Nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management// *Hepatology* 2009;49:306-317
126. Wieland A., Frank D. N., Harnke B., Bambha K. Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease // *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 24
127. Wiernsperger N. Treatment Strategies For Fatty Liver Diseases // *Rev Recent Clin Trials.* - 2014. - Vol. 9, N 3. - P. 185-94.
128. Weinstock G. M. Genomic approaches to studying the human microbiota // *Nature.* 2012; 489: 250–256.

129. Younossi ZM, Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis// *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:2-12.
130. Zelber-Sagi S., Nitzan-Kaluski D., Goldsmith R., *et al.* Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. *Hepatology* 2008;48:1791–8.
131. Zelber-Sagi S, et al: Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures// *Liver Int* 2006;26:856-863.
132. Zelber-Sagi S, et al: Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study// *Hepatology* 2008;48:1791-1798,
133. Zhu L., Baker S. S., 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: 601–609.
134. Zivkovic A., German J., Sanyal A. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Nutr.* 2007; 86: 285-300.
135. Zou C, et al: Lack of Fas antagonism by Met in human fatty liver disease// *Nat Med* 2007; 13:1078-1085.