

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-37-42> EDN: GYRNQM

Структурно-функциональные особенности толстой кишки у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и коморбидной патологией

Лаптева Е. А.¹, Быкова А. П.²

¹ Пензенский государственный университет, ул. Красная, 40, Пенза, Пензенская обл., 440026, Россия

² ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, 410012, г. Саратов, Большая Казачья ул., 112, Россия

Для цитирования: Лаптева Е. А., Быкова А. П. Структурно-функциональные особенности толстой кишки у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и коморбидной патологией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;199(3): 37–42. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-37-42

Лаптева Елена Алексеевна, старший преподаватель кафедры «Терапия», кандидат медицинских наук

Быкова Анна Павловна, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, кандидат медицинских наук

✉ Для переписки:

Лаптева Елена Алексеевна
e.al.lapteva@mail.ru

Резюме

Цель исследования: определить клинко-диагностическое значение структурных и функциональных изменений толстой кишки при НАЖБП на фоне ожирения, СД 2 типа, артериальной гипертензии.

Материалы и методы: Обследованы 138 человек с НАЖБП и патологией кишечника, 36 пациентов без кишечной дисфункции. Изучены клинические, эндоскопические особенности поражения слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с НАЖБП с учетом фоновой патологии (ожирения, СД 2 типа, артериальной гипертензии). Выявлены изменения микробиоценоза кишечника у пациентов с НАЖБП в зависимости от фоновой патологии. Изучены морфометрические показатели экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к фактору роста эндотелия сосудов, а также к лептину в сопоставлении с клинко-эндоскопическими особенностями толстой кишки и печени, наличием фонового заболевания.

Результаты: Установлено, что фоновые заболевания при НАЖБП — СД 2 типа и ожирение — вносят определенный вклад в структурные и функциональные изменения толстой кишки. В свою очередь, изменения микробиоты кишки при НАЖБП на фоне ожирения, СД 2 типа приводит к усугублению дислипидемии, гликемии с прогрессированием хронического системного воспаления и фиброзообразования в печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, СД 2 типа, артериальная гипертензия, колоноциты, иммунопозитивные к лептину и фактору роста эндотелия сосудов

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-37-42>

Structural and functional features of the colon in patients with non-alcoholic fatty liver disease and comorbid pathology

E. A. Lapteva¹, A. P. Bykova²¹ Penza State University, 40, st. Krasnaya, 440026, Penza, Penza region, Russia² Saratov State University named after V. I. Razumovsky, 410012, Saratov, Bolshaya Kazachya, 112, Russian Federation

For citation: Lapteva E. A., Bykova A. P. Structural and functional features of the colon in patients with non-alcoholic fatty liver disease and comorbid pathology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;199(3): 37–42. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-37-42

✉ Corresponding author:

Elena A. Lapteva

e.al.lapteva@mail.ru

Elena A. Lapteva, Department of Therapy, senior lecturer, Candidate of Medical Sciences; ORCID: 0000-0002-1734-0656**Anna P. Bykova**, Associate Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Candidate of Medical Sciences; ORCID: 0000-0002-9421-5146, Scopus Author ID: 57190664726

Summary

Purpose of the study: to establish the clinical and diagnostic significance of structural and functional changes in the colon in NAFLD against the background of obesity, type 2 diabetes, arterial hypertension.

Materials and methods: 138 patients with NAFLD and intestinal pathology, 36 patients without intestinal dysfunction were examined. The clinical and endoscopic features of lesions of the colon mucosa in patients with NAFLD were studied, taking into account the underlying pathology (obesity, type 2 diabetes, arterial hypertension). Changes in intestinal microbiocenosis were revealed in patients with NAFLD, depending on the underlying pathology. The morphometric parameters of the expression of colonocytes immunopositive to the vascular endothelial growth factor, as well as to leptin, were studied in comparison with the clinical and endoscopic features of the colon and liver, and the presence of a background disease.

Results: It has been established that the background diseases in NAFLD — type 2 diabetes and obesity — make a certain contribution to the structural and functional changes in the colon. In turn, changes in the intestinal microbiota in NAFLD against the background of obesity, type 2 diabetes lead to aggravation of dyslipidemia, glycemia with the progression of chronic systemic inflammation and fibrosis in the liver.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, obesity, type 2 diabetes, arterial hypertension, colonocytes, immunopositive for leptin and vascular endothelial growth factor

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

НАЖБП протекает с вовлечением в патологический процесс толстой кишки.

Фоновые заболевания при НАЖБП – СД II типа и ожирение являются самостоятельными факторами риска повреждения толстой кишки [1].

Для НАЖБП, ассоциированной с СД характерны изменения нервной регуляции кишечника, проницаемости кишечной стенки, развитие микроангиопатий [2]. Известно, что до 74% пациентов с ожирением страдают колитом с микроскопическими изменениями СОТК [3]. По данным многочисленных проведенных исследований выявлена связь нарушения кишечного микробиоценоза при НАЖБП на фоне ожирения, СД [4, 5]. На фоне дисбиоза нарушаются липидный, углеводный обмен, развивается инсулинорезистентность, хроническое системное воспаление, прогрессирует фиброобразование в печени [6, 7].

На фоне гиперинсулинемии при НАЖБП, при хронической гипоксии колоноцитов и персистирующего низкоавидного воспаления развиваются нарушения баланса процессов пролиферации и апоптоза в слизистой оболочке толстой кишки, которые у части пациентов сопровождаются повышением активности апоптоза и развития микроэрозий, а у части – активацией процессов пролиферации и полипообразования [8, 9]. Очевидно, НАЖБП – независимый фактор риска новообразований толстой кишки [10]. Прогрессирование стадии фиброза печени при НАЖБП сопряжено с высокой частотой аденом колоректальной зоны [11]. Выявлена взаимосвязь инсулинорезистентности, ожирения, СД II типа с новообразованиями толстой кишки [12, 13].

Все это определило необходимость изучения структурных изменений слизистой оболочки толстой кишки при НАЖБП на фоне СД II типа, ожирения и АГ.

Материалы и методы

Обследование выполнено на базе гастроэнтерологических отделений ГУЗ «Саратовская городская клиническая больницы № 5», дневного стационара ГБУЗ «Городская поликлиника» г. Пензы с 2012–2018 гг. В исследование были включены 138 пациентов с НАЖБП и кишечной дисфункцией (средний возраст обследованных – $58 \pm 9,46$ лет), 36 – с НАЖБП без кишечной дисфункции ($48,6 \pm 8,9$ лет). В группу сравнения вошли 35 практически здоровых лиц, средний возраст $43 \pm 4,7$ года.

Критерии включения в исследование: верифицированный в соответствии с критериями PGA, EASL [14,15] диагноз НАЖБП, возраст от 21 до 65 лет, подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения служили болезни печени вирусной, иммунной, алкогольной, наследственной природы, воспалительные заболевания кишечника, опухоли любой локализации кроме толстой кишки, хронические соматические заболевания в фазе декомпенсации, заболевания эндокринной системы, кроме СД II типа, беременность, период лактации, отказ пациента от участия в исследовании.

Клинические проявления кишечной дисфункции при НАЖБП с учетом фоновой патологии представлены в таблице 1.

Установлено, что чаще абдоминальная боль выявлялась при НАЖБП и СД. Частота метеоризма, тенезмов, запора не зависели от характера фоновой патологии. Нарушения стула в виде диареи, а также

чередования запоров и поносов чаще наблюдались при НАЖБП на фоне СД ($p < 0,05$). Чувство неполного опорожнения кишечника после дефекации чаще выявлялось у пациентов с НАЖБП и ожирением. Частота патологических примесей в кале была сопоставимой в исследуемых группах. Примеси алой крови в кале регистрировались у 14 пациентов с варикозным расширением геморроидальных вен.

Состояние биоценоза кишки при НАЖБП в зависимости от фонового заболевания представлено в табл. 2.

Нормальные показатели биоценоза кала значимо чаще регистрировались при НАЖБП и АГ. Изменения кишечного биоценоза максимально выражены у пациентов с НАЖБП на фоне СД и ожирения.

Степень дисбиоза была максимальной при НАСГ, 2-я и 3-я степень чаще определялись при сочетании НАЖБП и СД II типа, ожирения. Нарушения кишечного микробиоценоза при НАЖБП, ожирении, СД подтверждены во множестве исследований [4, 16, 17, 18].

Наличие и увеличение степени дисбиоза положительно коррелировали с нарастанием частоты отека, гиперемии, фиброза, атрофии ворсин, лимфоплазмодитарной и нейтрофильной инфильтрации, полипами СОТК. Очевидно, что морфофункциональные изменения толстой кишки тесно связаны с дисбиозом, при этом сложно установить какие из нарушений первичны.

Симптомы	НАЖБП на фоне СД II типа, n = 35	НАЖБП на фоне ожирения, n = 58	НАЖБП на фоне АГ, n = 45
	Абс. значение, (%)		
Абдоминальная боль, ощущение тяжести в животе	20 (57,1)	26 (44,8)	11 (24,4)*
Метеоризм	23 (65,7)	35 (60,3)	22 (48,9)
Чувство неполного опорожнения после акта дефекации	4 (11,4)	18 (31,0)*	9 (20,0)
Наличие ложных позывов к дефекации (тенезмы)	0	4 (6,9)	1 (2,2)
Нарушения стула:			
Запор	10 (28,6)	14 (24,1)	16 (35,6)
Диарея	27 (77,1)	19 (32,8)*	13 (28,9)*
Чередование запоров и диареи	8 (22,9)	2 (3,4)*	3 (6,7)
Наличие слизи в кале	0	2 (3,4)	5 (11,1)
Примесь крови в кале	1 (2,9)	9 (15,5)	4 (8,9)

Примечание:

* – показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с НАЖБП на фоне СД II типа

Note:

* – indicators have significant differences ($p < 0,05$) with values in patients with NAFLD against the background of type II diabetes.

Таблица 1

Симптомы кишечной дисфункции при НАЖБП с учетом фоновой патологии

Table 1

Symptoms of intestinal dysfunction in NAFLD, taking into account the background pathology

Степень дисбиоза	НАЖБП на фоне СД II типа, n = 48	НАЖБП на фоне ожирения, n = 72	НАЖБП на фоне АГ, n = 54
	Абс. значение, (%)		
1-я степень	12 (25,0)	39 (54,2)*	25 (46,3)*
2-я степень	23 (47,9)	20 (27,8)	12 (22,2)*
3-я степень	8 (16,7)	4 (5,6)	2 (3,7)*
Норма	5 (10,4)	9 (15,5)	15 (27,8)*

Примечание:

* – показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с НАЖБП: стеатозом печени и СД II типа.

Note:

* – indicators have significant differences ($p < 0,05$) with values in patients with NAFLD: hepatic steatosis and type II diabetes.

Таблица 2

Показатели биоценоза кишечника при НАЖБП с учетом фоновой патологии

Table 2

Indicators of intestinal bio-cenosis in NAFLD, taking into account background pathology

Таблица 3
Эндоскопические особенности толстой кишки у пациентов с НАЖБП с учетом фоновой патологии

Table 3
Endoscopic features of the colon in patients with NAFLD, taking into account the background pathology

Эндоскопический признак СОТК	НАЖБП с кишечной дисфункцией, n = 138			НАЖБП без кишечной дисфункции, n = 36		
	НАЖБП на фоне СД II типа, n = 35	НАЖБП на фоне ожирения, n = 58	НАЖБП на фоне АГ, n = 45	НАЖБП на фоне СД II типа, n = 13	НАЖБП на фоне ожирения, n = 14	НАЖБП на фоне АГ, n = 9
	Абс. значение, (%)					
Гиперемия	23 (65,7)	31 (53,4)	19 (42,2)*	5 (38,4)	3 (21,4)***	1 (11,1)***♦
Отек	27 (77,1)	35 (60,3)	18 (40,0)*	4 (30,7)*	2 (14,3)***	0
Очаги атрофии	10 (28,5)	6 (10,3)*	3 (6,7)*	3 (18,8)	1 (7,1)	0
Эрозии	5 (14,3)	11 (19,0)	2 (4,4)**	0	0	0
Дивертикулы	4 (11,4)	10 (17,2)	6 (13,3)	2 (15,4)	0	1 (11,1)
Полиповидные образования	9 (25,7)	9 (15,5)	3 (6,7)*	2 (15,4)	2 (14,3)	0
Варикоз геморроидальных вен	1 (2,9)	8 (14)	5 (11,1)	1 (7,7)	1 (7,1)	2 (22,2)
Неизменная СОТК	5 (14,3)	13 (22,4)	16 (35,6)*	3 (18,8)	7 (50,0)*	6 (66,7)*,**

Примечание:
* – показатели имеют достоверные различия (p < 0,05) со значениями у пациентов с НАЖБП на фоне СД II типа основной группы; ** – показатели имеют достоверные различия (p < 0,05) со значениями у пациентов с НАЖБП на фоне ожирения основной группы; # – показатели имеют достоверные различия (p < 0,05) со значениями у пациентов с НАЖБП на фоне АГ основной группы; ♦ – показатели имеют достоверные различия (p < 0,05) со значениями у пациентов с НАЖБП на фоне СД II типа группы сравнения.

Note:
* – indicators have significant differences (p < 0.05) with the values in patients with NAFLD against the background of type II diabetes mellitus of the main group; ** – indicators have significant differences (p < 0.05) with the values in patients with NAFLD against the background of obesity in the main group; # – indicators have significant differences (p < 0.05) with the values in patients with NAFLD against the background of arterial hypertension of the main group; ♦ – indicators have significant differences (p < 0.05) with the values in patients with NAFLD against the background of type II diabetes mellitus in the comparison group.

Таблица 4
Показатели экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину, VEGFC при НАЖБП с учетом фоновой патологии

Table 4
Parameters of expression of colonocytes immunopositive to leptin, VEGFC in NAFLD, taking into account background pathology

Показатель экспрессии колоноцитов	НАЖБП на фоне СД II типа, n = 35	НАЖБП на фоне ожирения, n = 58	НАЖБП на фоне АГ, n = 45
	M ± sd		
Относительная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину, %	31,409 ± 7,415*	29,576 ± 9,860*	27,506 ± 8,123*
Оптическая плотность колоноцитов, иммунопозитивных к лептину, у.е.	0,204 ± 0,012	0,201 ± 0,022	0,243 ± 0,097
Относительная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к VEGFC, %	23,267 ± 6,995*	21,644 ± 9,484*	18,657 ± 8,704***
Оптическая плотность колоноцитов, иммунопозитивных к VEGFC, у.е.	0,184 ± 0,02	0,18 ± 0,016*	0,175 ± 0,018*

Примечание:
* – показатели имеют достоверные различия (p < 0,05) со значениями у пациентов группы контроля. ** – показатели имеют достоверные различия (p < 0,05) со значениями у пациентов группы НАЖБП на фоне СД II типа.

Note:
* – indicators have significant differences (p < 0.05) with the values in patients of the control group. ** – indicators have significant differences (p < 0.05) with the values in patients of the NAFLD group on the background of type II diabetes mellitus.

Известно, что изменения кишечной микробиоты вносят независимый негативный вклад в липидный, углеводный обмен, ИР, прогрессирование фиброза печени, поддержание системного воспаления [6, 7]. Нами определена связь нарушений биоценоза с воспалительными изменениями, полипами СОТК. Очевидно, что морфофункциональные изменения толстой кишки тесно связаны с дисбиозом, при этом сложно установить, какие из нарушений первичны. Наши данные согласуются с известной парадигмой: имеется взаимосвязь дисбиоза и печени. Известно, что для СД и ожирения характерны изменения кишечного микробиоценоза [4, 16]. Кишечный дисбиоз влияет на развитие ИР и усугубляет нарушения липидного обмена [4]. С другой стороны, снижение функций печени ведет к повреждению микробно-эпителиального барьера кишечной стенки и усугублению дисбиотических изменений [19].

Для уточнения структурных изменений слизистой оболочки толстой кишки пациентам с НАЖБП после подписания информированного согласия была проведена колоноскопия. Результаты эндоскопического исследования у включенных в исследование пациентов с НАЖБП и различной фоновой патологией приведены в табл. 3. Установлено, что неизменная СОТК регистрировалась чаще при НАЖБП и АГ. Максимальные структурные изменения СОТК: гиперемия, отек, очаговая атрофия, полипы СОТК отмечались в группе пациентов с фоновым СД II типа. Дивертикулы чаще определялись у пациентов с НАЖБП и ожирением, что во многом согласуется с данными литературы [20]. Частота эрозий СОТК была выше у пациентов при НАЖБП, ассоциированной с СД и ожирением. Полипы толстой кишки (14,5%) чаще определялись при сочетании НАЖБП с СД II типа, не были

ассоциированы с кишечной дисфункцией. Полипы толстой кишки локализовались преимущественно в сигмовидной кишке. Описана взаимосвязь ИР, ожирения, СД II типа с полипобразованием толстой кишки и КРР [13, 21].

Нами впервые при НАЖБП изучена площадь экспрессии и оптическая плотность колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и VEGFC.

Результаты иммуногистохимического и морфометрического исследований колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и VEGFC при НАЖБП с учетом фонового заболевания представлены соответственно в табл. 4.

Установлено, что максимальная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и VEGFC была при НАСГ и СД II типа.

Таким образом, в результате проведенных исследований у пациентов с НАЖБП были изучены структурные особенности толстой кишки в сопоставлении с клиническим вариантом заболевания, наличием кишечной дисфункции и фоновой патологией, что ранее не проводилось. С учетом всего вышесказанного, стоит отметить, что основные факторы развития НАЖБП – СД и ожирение – вносят свой вклад в структурные изменения толстой кишки [1, 22, 23].

Выводы

1. Фоновые заболевания при НАЖБП – СД II типа и ожирение являются самостоятельными факторами риска повреждения толстой кишки.
2. Выявлены дополнительные факторы развития кишечной дисфункции при НАЖБП с учетом фоновых заболеваний: абдоминальная боль, чувство тяжести и переполнения в животе, диарея выявлялись значимо чаще при НАЖБП на фоне
3. СД, чувство неполного опорожнения кишечника – при НАЖБП на фоне ожирения.
4. Площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и VEGFC максимальна при ассоциации НАСГ с СД II типа.
5. Выявлена взаимосвязь инсулинорезистентности, ожирения, СД II типа с новообразованиями толстой кишки.

Литература | References

1. Gadaleta R. M., Cariello M., Sabbà C., Moschetta A. Tissue-specific actions of FXR in metabolism and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 185 (1): 30–39. doi:10.1016/j.bbali.2014.08.005
2. Piper M. S., Saad R. G. Diabetes Mellitus and the Colon. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017; 15 (4): 460–474. doi:10.1007/s11938–017–0151–1
3. Anisimova E. V., Kozlova I. V., Volkov S. V. Pathology of digestive organs at adiposity (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011; 7(4): 851–856. (in Russ.)
Анисимова Е. В., Козлова И. В., Волков С. В. Патология органов пищеварения при ожирении (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2011; 7(4): 851–856.
4. DiBaise J. K., Zhang H., Crowell M. D., Krajmalnik-Brown R., Decker G. A., Rittmann B. E. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(4): 460–469. doi:10.4065/83.4.460
5. Zaharenko S. M., Fominyh Yu. A., Mekhtiev S. N. [Infections, human gut microbiota and metabolic syndrome]. *Effective Pharmacotherapy*. 2011; 3: 14–22. (in Russ.)
Захаренко С. М., Фоминых Ю. А., Мехтиев С. Н. Инфекции, микробиота кишечника человека и метаболический синдром. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2011; 3: 14–22.
6. Mayevskaya Ye. A., Kucheryav Yu. A., Mayev I. V. Non-alcoholic fatty liver disease and chronic constipation: casual or obvious association in practice of the gastroenterologist? *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii i gepatologii = Clinical Perspectives on Gastroenterology and Hepatology*. 2015; 1: 27–36. (in Russ.)
Маевская М. В., Кучерявый Ю. А., Маев И. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и хронический запор: случайная или очевидная ассоциация в практике гастроэнтеролога? Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. 2015; 1: 27–36.
7. Frazier T. H., DiBaise J. K., McClain C. J. Gut microbiota, intestinal permeability, obesity-induced inflammation, and liver injury. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011; 35(5 Suppl): 14S–20S. doi:10.1177/0148607111413772
8. Giouleme O., Diamantidis M. D., Katsaros M. G. Is diabetes a causal agent for colorectal cancer? Pathophysiological and molecular mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(4): 444–448. doi:10.3748/wjg.v17.i4.444
9. Nikolayev A. A., Gerstein E. S., Korotkova E. A., et al. Colorectal cancer and inulin-like growth factors. *Oncological Coloproctology*. 2013; 2: 11–14. (in Russ.)
Николаев А. А., Герштейн Е. С., Короткова Е. А. и соавт. Колоректальный рак и инсулиноподобные факторы роста. Онкологическая колопроктология. 2013; 2: 11–14.
10. Wong V. W., Wong G. L., Tsang S. W., et al. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2011; 60(6): 829–836. doi:10.1136/gut.2011.237974
11. Kim M. C., Park J. G., Jang B. I., et al. Liver fibrosis is associated with risk for colorectal adenoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(6): e14139. doi:10.1097/MD.00000000000014139
12. Khalili H., Chan A. T. Is diabetes a risk factor for colorectal cancer? *Dig Dis Sci*. 2012; 57(6): 1427–1429. doi:10.1007/s10620–012–2175–7
13. Deng L., Gui Z., Zhao L., et al. Diabetes mellitus and the incidence of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2012; 57(6): 1576–1585. doi:10.1007/s10620–012–2055–1
14. Ivashkin V. T., Mayevskaya M. V., Pavlov C. S., et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology*,

- Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24–42. (In Russ.) doi:10.22416/1382–4376–2016–26–2–24–42
- Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Тихонов И. Н., Широкова Е. Н., Буевров А. О., Драпкина О. М., Шульпекова Ю. О., Цуканов В. В., Мамаев С. Н., Маев И. В., Пальгова Л. К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24–42. doi:10.22416/1382–4376–2016–26–2–24–42
15. European Association for the Study of the Liver (EASL). European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64 (6): 1388–1402. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004
 16. Kostyukevich O. I. [Dyslipidemia in cardiac patients with combined gastrointestinal lesions: new in pathogenesis and modern possibilities of therapy]. *Russian Medical Journal*. 2011; 14: 870–873. (in Russ.)
Костюкевич О. И. Дислипидемия у кардиологических пациентов с сочетанным поражением ЖКТ: новое в патогенезе и современные возможности терапии. *Русский Медицинский Журнал*. 2011; 14: 870–873.
 17. Zeng H., Liu J., Jackson M. I., Zhao F. Q., Yan L., Combs G. F. Jr. Fatty liver accompanies an increase in lactobacillus species in the hind gut of C57BL/6 mice fed a high-fat diet. *J Nutr*. 2013;143(5):627–631. doi:10.3945/jn.112.172460
 18. Tkachenko E. I., Uspenskii Iu. P., Belousova L. N., Petrenko V. V. [Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: equality of pathogenetic mechanisms and therapeutic approaches] *Eksp Klin Gastroenterol*. 2008;(2):92–96. (in Russ.) PMID: 19145872
Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Белоусова Л. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008; 2:92–96.
 19. Kozlova I. V., Pahomova A. L. [Practical gastroenterology. Guide for doctors. textbook for the system of postgraduate professional education of doctors. Vol.2]. Mscow. Drofa Publ, 2010. 495 p. (in Russ.)
Козлова И. В., Пахомова А. Л. Практическая гастроэнтерология. Руководство для врачей. учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. Т2. – Москва: Дрофа, 2010. 495 с.
 20. Uslu S., Ozcelik E. Metabolic syndrome and colorectal cancer: a review. *The Journal of Medical Sciences Report and Research*. 2013; 1:1–9.
 21. Nikitin Yu. P., Openko T. G., Simonova G. I. Metabolic syndrome and its components as possible modified risk factors (literature review). *Siberian Journal of Oncology*. 2012; 2 (50): 68–72. (in Russ.)
Никитин Ю. П., Опенко Т. Г., Симонова Г. И. Метаболический синдром и его компоненты как возможные модифицируемые факторы риска рака (литературный обзор). *Сибирский онкологический журнал*. 2012; 2 (50): 68–72.
 22. Miele L., Valenza V., La Torre G., et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009; 49:1877–1887. doi:10.1002/hep.22848
 23. Dil'man V. M. [Endocrinological oncology: a guide for physicians]. St Petersburg. Medicina Publ., 1983. 408 P.
Дильман В. М. Эндокринологическая онкология: руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – Ленингр. отд-ние: Медицина, 1983. – 408 с.: ил.