

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-222-2-44-49>

Клиническое улучшение некоторых показателей активности неалкогольной жировой болезни печени после коррекции дисбиоза кишечника с помощью пищевых волокон

Крылова И. А., Лямин А. В., Купаев В. И.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, 89, Самара, 443099, Россия)

Для цитирования: Крылова И. А., Лямин А. В., Купаев В. И. Клиническое улучшение некоторых показателей активности неалкогольной жировой болезни печени после коррекции дисбиоза кишечника с помощью пищевых волокон. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; 222 (2): 44–49. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-222-2-44-49

✉ Для переписки:

Крылова Ирина

Александровна

raznoe.2009@list.ru

Крылова Ирина Александровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры семейной медицины с курсом телемедицинских технологий Института клинической медицины

Лямин Артем Викторович, д.м.н., профессор, профессор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии; Директор научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий

Купаев Виталий Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой семейной медицины с курсом телемедицинских технологий Института клинической медицины

Резюме

Актуальность. Метаболические нарушения при неалкогольной жировой болезни печени играют значительную роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, ускоряя их возникновение, утяжеляя их течение и исходы. Возникновение и поддержание хронического стадийного течения (от жирового гепатоза и неалкогольного стеатогепатита до прогрессирующего фиброза печени) заболевания связано с количественным и качественным изменением состава кишечной микрофлоры. При этом амбулаторные пациенты могут считать себя здоровыми, что затрудняет реализацию комплексной программы лечения. Особенности сочетания клинических, лабораторных и микробиологических характеристик пациентов, имеющих стеатоз печени, требуют детального изучения для наиболее раннего выявления терапевтических мишеней, диагностических и прогностических средств и эффективной их коррекции.

Цель исследования: определить клинические, лабораторные и микробиологические особенности пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

Материал и методы: собраны клинические, лабораторные и микробиологические данные амбулаторных пациентов, рассчитаны антропометрические показатели. Статистический анализ: Microsoft Excel 2010 и StatTech v.3.1.8 (ООО «Статтех», Россия) с оценкой на нормальность распределения и критерия хи-квадрат, точного критерия Фишера. Различия оценивали непараметрическим анализом при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Пациенты отнесены к группе наблюдения при наличии НАЖБП или к группе сравнения при ее отсутствии. У многих пациентов группы наблюдения выявлено наличие метаболического синдрома и/или абдоминальный тип ожирения, сопровождающиеся астеническим синдромом, функциональными нарушениями билиарного тракта, нарушениями липидного и углеводного обменов. В просветной микрофлоре кишечника пациентов группы наблюдения достоверно чаще обнаружено наличие представителей *Pseudomonas spp.* Коррекция микробиологических нарушений путем добавления пищевых волокон в рацион питания обеспечила клиническое улучшение.

Заключение. Для наиболее ранней диагностики и эффективной коррекции нарушений, возникающих в ходе развития НАЖБП, кроме клинических и лабораторных данных можно использовать микробиологические характеристики пациентов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), жировой гепатоз, амбулаторная помощь

EDN: VRNPQA





Clinical improvement of some indicators of the activity of non-alcoholic fatty liver disease after correction of intestinal dysbiosis with dietary fiber

I. A. Krylova, A. V. Lyamin, V. I. Kupaev

Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia)

For citation: Krylova I. A., Lyamin A. V., Kupaev V. I. Clinical improvement of some indicators of the activity of non-alcoholic fatty liver disease after correction of intestinal dysbiosis with dietary fiber. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; 222 (2): 44–49. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-222-2-44-49

✉ *Corresponding author:*

Irina A. Krylova
raznoe.2009@list.ru

Irina A. Krylova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Family Medicine with the course of Telemedicine Technologies of the Institute of Clinical Medicine; ORCID: 0000–0003–1757–0774, Research ID: AAN-1402–2020, Scopus Author ID: 57211146156

Artem V. Lyamin, MD, PhD, Professor of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology, Director of the Scientific and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies; ORCID: 0000–0002–5905–1895, Research ID: K-6939–2015, Scopus Author ID: 55066363500

Vitaly I. Kupaev, MD, Professor, Head of the Department of Family Medicine with the course of Telemedicine Technologies of the Institute of Clinical Medicine; ORCID: 0000–0003–2639–0003, Scopus Author ID: 23985153900

Summary

Relevance. Metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease play a significant role in the development and progression of cardiovascular diseases, accelerating their occurrence, aggravating their course and outcomes. The occurrence and maintenance of a chronic staged course (from fatty hepatosis and non-alcoholic steatohepatitis to progressive liver fibrosis) of the disease is associated with quantitative and qualitative changes in the composition of the intestinal microflora. At the same time, outpatients may consider themselves healthy, which makes it difficult to implement a comprehensive treatment program. The peculiarities of the combination of clinical, laboratory and microbiological characteristics of patients with hepatic steatosis require detailed study for the earliest identification of therapeutic targets, diagnostic and prognostic tools and their effective correction.

Purpose of the study: to determine the clinical, laboratory and microbiological characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease.

Material and methods: clinical, laboratory and microbiological data of outpatients were collected, anthropometric indicators were calculated. Statistical analysis: Microsoft Excel 2010 and StatTech v.3.1.8 (Russia) with assessment for normality of distribution and chi-square test. Differences were assessed by nonparametric analysis at a significance level of $p < 0.05$.

Results. Patients were assigned to the observation group if they had NAFLD or to the comparison group in its absence. Many patients in the observation group were found to have metabolic syndrome and/or abdominal obesity, accompanied by asthenic syndrome, functional disorders of the biliary tract, and disorders of lipid and carbohydrate metabolism. In the luminal microflora of the intestines of patients in the observation group, the presence of representatives of *Pseudomonas spp.* was significantly more often detected. Correction of microbiological disorders by adding dietary fiber to the diet provided clinical improvement.

Conclusion. In addition to clinical and laboratory data, microbiological characteristics of patients can be used for the earliest diagnosis and effective correction of disorders that occur during the development of NAFLD.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), fatty hepatosis, outpatient care

Введение. Современными эпидемиологическими исследованиями доказано, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из самых распространенных гастроэнтерологических заболеваний взрослого населения индустриально развитых стран. Оно выявляется в 20–45% случаев, частота выявления увеличивается с возрастом [1–4].

Патогенез НАЖБП изучен недостаточно, но доказано, что метаболические нарушения при НАЖБП влияют на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний: артериальной гипертензии, ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа, ускоряя их возникновение, утяжеляя их течение и исходы.

В связи с этим НАЖБП рассматривается как печеночный компонент метаболического синдрома (МС) [5, 6, 7], при наличии которого смертность от сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в 5 раз у женщин и в 2 раза у мужчин [8], а инфаркт миокарда и инсульт встречаются в 3,5 раза чаще [9]. Патогенетической основой составной части МС — ожирения является инсулинорезистентность (ИР), которая должна выявляться на наиболее раннем этапе с целью осуществления своевременного эффективного лечения основных составляющих МС [10]. Практически у всех пациентов с МС имеется жировая дистрофия гепатоцитов и почти у половины из них обнаруживается неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [11]. НАЖБП выявляется в 90% случаев при наличии ожирения с нарушениями жирового и углеводного обмена [12], дислипидемии [13, 14] и при наличии сахарного диабета 2-го типа [15, 16]. Этапами развития НАЖБП являются жировой гепатоз, НАСГ и прогрессирующий фиброз и цирроз печени. НАСГ развивается у 10% пациентов с НАЖБП (2–3% всех взрослых), чаще у женщин 40–50 лет (в 60–75% случаев); фиброз печени — у 2% пациентов в течение 15–20 лет при наличии НАСГ; цирроз печени — у 12% пациентов при наличии НАСГ и фиброза печени в течение 8 лет [17]. Возникновение и поддержание хронического стадийного течения НАЖБП связано с количественным и качественным изменением состава кишечной микрофлоры [18–22]. При этом пациенты могут считать себя здоровыми, что затрудняет реализацию комплексной программы диагностики и лечения НАЖБП. Особенности сочетания клинических, лабораторных и микробиологических характеристик пациентов, имеющих НАЖБП, требуют тщательного изучения для наиболее раннего выявления точек приложения диагностических и лечебных методов для разработки эффективных прогностических и профилактических мероприятий.

Цель исследования. Определить клинические, лабораторные и микробиологические особенности пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

Материал и методы. После получения добровольного информированного согласия на медицинское исследование в соответствии с Хельсинской декларацией (1989) собраны клинические лабораторные и микробиологические данные 358 амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 72 лет, считающих себя здоровыми и не обращающихся за медицинской помощью в течение 3 месяцев. Исследование одобрено Комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете (протокол № 200 от 22.05.2019). В ходе исследования собраны жалобы и анамнез, проведен осмотр и антропометрия (измерение роста, массы тела, окружности талии и окружности бедер); скрининговые дополнительные и лабораторные методы исследования. Некоторым пациентам из обеих групп, согласившимся на это исследование, определен видовой состав культурома просветной микрофлоры толстой кишки. Посевы биоматериала проводили на расширенный перечень питательных сред, анаэробные условия созданы с использованием газогенерирующих пакетов (Анаэрогаз, Россия). Идентификацию микроорганизмов проводили методом MALDI-ToF

масс-спектрометрии (Microflex LT, Bruker, Германия). Для выявления наличия и стадии НАЖБ (стеатоз, воспаление, фиброз) изучены антропометрические и биохимические показатели, результаты дополнительных исследований (ультразвуковое исследование печени или компьютерная томография печени и эластометрия). НАЖБП диагностирована у 123 чел. (34,4%) из 358 чел. Рассчитаны показатели: индекс массы тела (ИМТ) (по формуле: масса тела, в кг/рост в м²), соотношение окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ). Статистический анализ проведен с помощью программы Microsoft Excel 2010 и пакета статистических и прикладных программ IBM SPSS Statistics 26.0 с оценкой на нормальность распределения и теста хи-квадрат. Различия между группами оценивали с помощью непараметрического анализа (U-критерий Манна-Уитни, W-критерий Вилкоксона), считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. У значительной части из них (123 чел., 34,4%) обнаружено наличие НАЖБП: в стадии жирового гепатоза (98 чел., 27,4%), НАСГ (19 чел., 5,3%) и/или фиброза печени (6 чел., 1,68%), составивших группу наблюдения. В группу сравнения (235 чел., 65,6%) вошли пациенты, не имеющие НАЖБП. МС по критериям ВОЗ и NCEP АТР III [23] выявлен у 37,4% пациентов (26,3% — пациенты с жировым гепатозом, 2,8% — с НАСГ, 1,7% с фиброзом печени), повышенный ИМТ — у 44,4% пациентов (20,9% — пациенты с жировым гепатозом, 3,7% — с НАСГ, 0,84% с фиброзом печени), абдоминальный тип ожирения (ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин) — у 43,0% пациентов (17,3% — пациенты с жировым гепатозом, 3,1% — с НАСГ, 1,7% с фиброзом печени), а артериальная гипертензия у 36,9% пациентов (26,3% — пациенты с жировым гепатозом, 2,8% — с НАСГ, 0,8% с фиброзом печени). При проведении исследования выявлена низкая информированность пациентов о наличии заболевания (только 6,2% пациентов знали о наличии у них НАЖБП). Все пациенты считали себя здоровыми, однако, врачом активно выявлены астенический синдром, сопровождающийся общей слабостью и повышенной утомляемостью, у 59,2% пациентов (20,4% — пациенты с жировым гепатозом, 2,2% — с НАСГ, 1,7% с фиброзом печени); «бессимптомная» гепатомегалия — у 12,3% пациентов (9,2% — пациенты с жировым гепатозом, 3,1% — с НАСГ). Функциональные расстройства билиарного тракта в виде дисфункций желчного пузыря и желчевыводящих путей, сопровождающиеся жалобами на боли и дискомфорт в правом подреберье, связанные с приемом пищи, активно выявлены врачом у 27,1% наблюдаемых пациентов (14,3% — пациенты с жировым гепатозом, 2,5% — с НАСГ, 1,4% с фиброзом печени). В группе наблюдения чаще выявлялись нарушения липидного обмена (повышение уровня триглицеридов и снижение липопротеидов высокой плотности); нарушенная толерантность к глюкозе (показатели глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л при глюкозе плазмы натощак $< 7,0$ ммоль/л); нарушенная гликемия натощак (НГН) (глюкоза плазмы натощак

Таблица 1.
Общая
характеристика
пациентов

	Признак	Пациенты с НАЖБП, n=123 (34,4)*			Пациенты без НАЖБП n=235 (65,6)	Всего n=358 (100,0)	
		Жировой гепатоз n=98 (27,4)	НАСГ n=19 (5,3)	Фиброз печени n=6 (1,68)			
1	Средний возраст	48,7 (42,3–49,1)	53,3 (45,3–58,5)	67,5 (58,3–72,1)	35,4 (22,1–66,3)	51,2 (24,5–68,3)	Middle age
2	ИМТ <24,9 ≥25,0	23 (6,4) 75 (20,9)	6 (1,68) 13 (3,63)	3 (0,84) 3 (0,84)	167 (46,7) 68 (19,0)	199 (55,6) 159 (44,4)	body mass index <24,9 ≥25,0
3	Абдоминальный тип ожирения	62 (17,3)	11 (3,1)	6 (1,68)	75 (20,9)	154 (43,02)	Abdominal type of obesity
4	Информированность пациента о наличии заболевания	12 (3,4)	7 (1,95)	3 (0,84)	-	22 (6,15)	Patient awareness of the presence of the disease
5	Астения	73 (20,4)	8 (2,23)	6 (1,68)	82 (22,9)	169 (47,2)	Asthenia
6	«Бессимптомная» гепатомегалия	33 (9,2)	11 (3,1)	-	-	44 (12,3)	«Asymptomatic» hepatomegaly
7	Функциональные расстройства билиарного тракта	51 (14,3)	9 (2,51)	5 (1,4)	32 (8,9)	97 (27,1)	Functional disorders of the biliary tract
8	Уровень АД <140 и 90 мм рт.ст. > 140 и 90 мм рт. ст. или лечение антигипертензивными препаратами	4 (1,1) 94 (26,3)	9 (2,51) 10 (2,8)	3 (0,84) 3 (0,84)	192 (53,6) 25 (6,9)	208 (58,1) 132 (36,9)	AD level <140 & 90 mm > 140 & 90 mm or treatment with antihypertensive drugs
9	Наличие МС	94 (26,3)	10 (2,8)	6 (1,68)	24 (6,7)	134 (37,4)	Presence of metabolic syndrome
10	Триглицериды ≥1,7 ммоль/л	68 (18,9)	11 (3,1)	4 (1,11)	93 (25,9)	116 (32,4)	Triglycerides ≥1,7 mmol/l
11	ХС ЛПВП <3,0 ммоль/л	51 (14,3)	11 (3,1)	5 (1,4)	28 (7,8)	95 (26,5)	high-density lipoproteins <3,0 mmol/l
12	Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ)	48 (13,4)	2 (0,56)	4 (1,1)	17 (4,7)	71 (19,8)	Impaired glucose tolerance (IGT)
13	Нарушенная гликемия натощак (НГН)	33 (9,2)	1 (0,28)	2 (0,56)	5 (1,4)	41 (11,5)	Impaired fasting glycemia (IFG)
14	Комбинированное нарушение НГН/НТГ	13 (3,6)	7 (,9)	-	2 (0,6)	22 (6,1)	Combined violation of IGT/IFG
15	Синдром цитолиза АлАТ >3 АлАТ >1	2 (0,56) 2 (0,56) -	19 (5,3) 10 (2,8) 9 (2,5)	5 (1,4) 3 (0,84) 2 (0,56)	- - -	26 (7,26) 15 (4,2) 11 (3,1)	Cytolysis syndrome AcAT >3 AcAT >1
16	Синдром холестаза Гипербилирубинемия Щелочная фосфатаза гаммаглутамин-транспептидаза	28 (7,8) 19 (5,3) 7 (1,9)	12 (3,4) 3 (0,84) 11 (3,1)	6 (1,68) 4 (1,12) 2 (0,56)	43 (12,0) 14 (3,9) 1 (0,3)	89 (24,9) 40 (11,2) 21 (5,9)	Cholestasis syndrome: Hyperbilirubinemia Alkaline phosphatase gammaglutamin-transpeptidase
17	Гипергаммаглобулинемия	2 (0,56)	2 (0,56)	3 (0,84)	-	7 (1,96)	Hypergamma-globulinemia
		fatty hepatosis n=98 (27,4)	non-alcoholic steato-hepatitis n=19 (5,3)	liver fibrosis n=6 (1,68)	Comparison group, n=235 (65,6)	Total n=358 (100,0)	
		Observation group, n=123 (34,4)*					Sign

Примечание: *n — число наблюдений
Note: *n — number of observations

≥ 6,1 и < 7,0 ммоль/л, глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ <7,8 ммоль/л; комбинированное нарушение НГН/НТГ (повышенный уровень глюкозы плазмы натощак ≥ 6,1 и < 7,0 ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ ≥ 7,8 и < 11,1 ммоль/л

с СД 2-го типа); синдром цитолиза (>АлАТ в 2–3 раза и >АсАТ в 2–10 раз; АсАТ/АлАТ >3); синдром холестаза (гипербилирубинемия 25–35 ммоль/л, повышение щелочной фосфатазы (ЩФ) до двух норм и глутаминтранспептидазы (ГГТП) до двух норм);

Таблица 2.
Анализ наличия *Pseudomonas spp.* в наблюдаемых группах пациентов

Признак	Категории	Пациенты с НАЖБП n=123 (34,4)*	Пациенты без НАЖБП, n=235 (65,6)	p		
Pseudomonas spp.	Наличие	67 (80,7)	30 (96,8)	0,032**		Availability
	Отсутствие	16 (19,3)	1 (3,2)			Absence
		Observation group, n=123 (34,4)*	Comparison group, n=235 (65,6)	p	Sign	Categories

Примечание: *n — число наблюдений; **p — различия показателей статистически значимы (p < 0,05)
Note: *n — number of observations; **p — differences in indicators are statistically significant (p < 0.05)

гипергаммаглобулинемия. В ходе исследования у 114 пациентов определен состав микрофлоры кишечника (пациенты, имеющие НАЖБП — 31 чел., 27,2%; пациенты, не имеющие НАЖБП — 83 чел., 72,8%). В составе микрофлоры выделены: *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactococcus spp.*, *Leuconostoc spp.*, *E.coli N*, *E.coli lact-*, *E.coli H+*, *Klebsiella spp.*, *Aeromonas spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Morganella spp.*, *Hafnia spp.*, *Providencia spp.*, *Raoultella spp.*, *Clostridium spp.*, *Comamonas spp.*, *Kluyvera spp.*, *Pantoea spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Bacteroides spp.*, *Bacillus spp.*, *Brevibacterium spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Facklamia spp.*, *Filifactor spp.*, *Pediococcus spp.*, *Peptococcus spp.*, *Neisseria spp.*, *Rothia spp.*, *Streptomyces spp.*, *Aspergillus spp.*, *Penicillium spp.*, *Rhodotorula spp.*, *Arthrobacter spp.*, *Weissella spp.*, *Halomonas spp.*, *Candida spp.*, *Actinomyces spp.*, *Lysinibacillus boronitolerans*, *Kocuria spp.*, *Saccharomyces spp.*, *Prevotella spp.*, *Micrococcus spp.*, *Paenibacillus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Agromyces spp.*, *Parabacteroides spp.*, *Veilonella spp.*, *Haemophilus spp.* В качестве основных групп нормальной флоры были приняты лактобактерии, бифидобактерии и бактероиды. Нетипичной и потенциально агрессивной флорой считались энтеробактерии, стафилококки и неферментирующие грамотрицательные бактерии. Установлены статистически значимые (p = 0,032) различия (χ2 Пирсона) в составе просветной микрофлоры кишечника пациентов группы наблюдения и пациентов группы сравнения по наличию *Pseudomonas spp.*: в группе пациентов без НАЖБП шансы наличия *Pseudomonas spp.* оказались ниже в 7,164 раза, по сравнению с группой пациентов, имеющих НАЖБП; различия шансов статистически не значимы (ОШ = 0,140; 95% ДИ: 0,018–1,101) (Таблица 2.). По результатам исследования произведено дифференцированное врачебное вмешательство с коррекцией выявленных нарушений до улучшения клинической ситуации. Коррекция микробиома кишечника проводилась увеличением пребиотических компонентов (инулин, олигофруктоза) в рационе питания пациентов.

Обсуждение. Печень является важнейшей биохимической «лабораторией», обеспечивающей все виды обмена и усвоения пищевых элементов [24]. При воздействии патогенных факторов и хронического воспаления НАЖБП изменяет качество и продолжительность жизни человека [1–6, 25, 26], являясь компонентом метаболического синдрома [6–9], повышающего смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [8, 9]. Известны основные этапы развития печеночного континуума, однако, патогенез НАЖБП все же изучен недостаточно [16, 17]. На ранних стадиях НАЖБП имеет обратимый характер, что оправдывает поиск методов наиболее раннего диагностического и лечебного вмешательства. Таким методом может стать диагностика и коррекция измененного состава кишечной микрофлоры [18–22] путем потребления пищевых волокон (фруктов и овощей, обладающих антиоксидантными и противовоспалительными свойствами) на стадии жирового гепатоза [27, 28, 29]. Полученные нами данные соответствуют данным современных эпидемиологических исследований НАЖБП [23]. При определении видового состава культурома просветной микрофлоры толстой кишки относительно больше была представлена *Pseudomonas spp.* у пациентов с НАЖБП, что может быть значимым для ранней диагностики НАЖБ и ее метаболической коррекции.

Заключение. Считающие себя здоровыми пациенты с НАЖБП имеют низкую информированность о заболевании и рисках, связанных с НАЖБП. Идентификация просветной микрофлоры кишечника современными доступными методами позволяет оценить состояние пациента в ранние периоды НАЖБП. Целесообразно внедрение идентификации микрофлоры в программы профилактики и диспансеризации при НАЖБП, что позволит корректировать поведенческие привычки пациента для сдерживания развития хронических заболеваний. Таким образом, микробиологические характеристики пациентов с НАЖБП могут стать дополнительной точкой приложения для ее ранней диагностики и эффективной профилактики.

Литература | References

1. Brea A., Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Int. J. Cardiol.* 2013, 167(4): 1109–17. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.085.

2. Boytsov S. A., Pogosova G. V., Bubnova M. G. et al. Cardiovascular prophylaxis 2017. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(6):7–122. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
Бойцов С. А., Погосова Г. В., Бубнова М. Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские нацио-

нальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(23):7–122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.

3. Oganov R. G., Maslennikova G. Ya. Individual prevention of cardiovascular diseases. The position of European cardiological societies. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2017;16(1):4–7. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2017-1-4-7.

- Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Индивидуальная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Позиция европейских кардиологических обществ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;(16):4–7. doi: 10.15829/1728-8800-2017-1-4-7.
4. Nicoletti A., Ponziani F. R., Biolato M. et al. Intestinal permeability in the pathogenesis of liver damage: From non-alcoholic fatty liver disease to liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2019;25(33):4814–34. doi: 10.3748/wjg.v25.i33.4814.
5. Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Shulpekova Yu. O. Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (Methodological recommendations). Moscow: Publishing House «M–Vesti» LLC, 2009. 20 p. (In Russ.)
Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Шульпекова Ю. О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (Методические рекомендации). М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2009. 20 с.
6. Drapkina O. M., Gatsolaeva D. S., Ivashkin V. T. Nonalcoholic fatty liver disease as a component of metabolic syndrome. *Russian Medical News.* 2010, 2: 72–8. (In Russ.)
Драпкина О. М., Гацולהва Д. С., Ивашкин В. Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. Российские медицинские вести. 2010, 2: 72–8.
7. Than NN, Newsome PN. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis.* 2015, 239: 192–202. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.001.
8. Sprecher D. L., Pearce G. L. How deadly is the “deadly quartet”? A post-CABG evaluation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000 Oct;36(4):1159–65. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00867-6.
9. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001 Apr;24(4):683–9. doi: 10.2337/diacare.24.4.683.
10. Ametov A. S., Belykh A. A. Efficiency of correction of disorders of carbohydrate and lipid metabolism in persons with high risk factors. *Russian Medical Journal.* 2007, No. 28. pp. 2156–2160. (In Russ.)
Аметов А. С., Белых А. А. Эффективность коррекции нарушений углеводного и липидного обмена у лиц с высокими факторами риска. Русский медицинский журнал. 2007. № 28. С. 2156–2160.
11. Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome. Clinical recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation. 2013. 42 p. (In Russ.) Available at: <http://medpoiskpro.ru/terapiya/klinicheskie-rekomendatsii-pokardiologii-2013>. Accessed: 30 march 2023.
Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. 2013. 42 с. URL: <http://medpoiskpro.ru/terapiya/klinicheskie-rekomendatsii-pokardiologii-2013>.
12. Machado M., Marques-Vidal P., Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J. Hepatol.* 2016, 45(4):600–6. doi: 10.1016/j.jhep.2006.06.013.
13. Gaggini M., Morelli M., Buzzigoli E., DeFronzo R. A., Bugianesi E., Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients.* 2013, 5(5): 1544–60. doi: 10.3390/nu5051544.
14. Chang E., Park C. Y., Park S. W. Role of thiazolidinediones, insulin sensitizers, in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Diabetes Investig.* 2013, 4(6): 517–24. doi: 10.1111/jdi.12107.
15. Williamson R. M., Price J. F., Glancy S., Perry E., Nee L. D., Hayes P. C. et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes Study. *Diabetes Care.* 2011; 34(5): 1139–44. doi: 10.2337/dc10-2229.
16. Trukhan D. I., Filimonov S. N. Clinic, diagnosis and treatment of major endocrine and hematological diseases. Novokuznetsk: ООО «Polygraphist», 2015. 119 p. (In Russ.)
Трухан Д. И., Филимонов С. Н. Клиника, диагностика и лечение основных эндокринных и гематологических заболеваний. Новокузнецк: ООО «Полиграфист», 2015. 119 с.
17. Trukhan D. I. Nonalcoholic fatty liver disease associated with obesity: the possibilities of essential phospholipids. *Medical advice. Gastroenterology.* 2016, 4: 116–122. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-9-64-69.
Трухан Д. И. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: возможности эссенциальных фосфолипидов. Медицинский совет. Гастроэнтерология. 2016, 4: 116–122. doi: 10.21518/2079-701X-2016-9-64-69.
18. Ulluwishewa D., Anderson R., McNabb W. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and Dietary components. *J Nutr.* 2011; 141(5):769–76. doi: 10.3945/jn.110.135657.
19. Zou Y., Lin X., Xue W. et al. Characterization and description of *Faecalibacterium butyricigenens* sp. nov. and *F. longum* sp. nov., isolated from human faeces. *Sci Rep.* 2021;11:11340. doi: 10.1038/s41598-021-90786-3.
20. Buffie C. G., Bucci V., Stein R. R. et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature.* 2015;517(7533):205–8. doi: 10.1038/nature13828.
21. Assimakopoulos S. F., Triantos C., Maroulis I., Gogos C. The Role of the Gut Barrier Function in Health and Disease. *Gastroenterology Res.* 2018;11(4):261–3. doi: 10.14740/gr1053w.
22. Alvarez J. et al. Gut microbes and health. *Gastroenterol Hepatol.* 2021; 44(7):519–535. doi: 10.1016/j.gastre.2021.01.002.
23. Bloomgarden Z. T. Symposium: Debating the Metabolic Syndrome. Medscape Conference Coverage, based on selected sessions. American Diabetes Association 66th Scientific Sessions; June 9–13, 2006, Washington, DC.
24. Shergill R., Syed W., Rizvi S. A., Singh I. Nutritional support in chronic liver disease and cirrhotics. *World J Hepatol.* 2018 Oct 27;10(10):685–694. doi: 10.4254/wjh.v10.i10.685.
25. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2019 Jan;70(1):172–193. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.024.
26. Henkel A. S., Buchman A. L. Nutritional support in patients with chronic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006 Apr;3(4):202–9. doi: 10.1038/ncpgasthep0443.
27. Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346:1221–1231. doi: 10.1056/NEJMra011775 2.
28. Chen P., Torralba M., Tan J. et al. Supplementation of saturated long-chain fatty acids maintains intestinal eubiosis and reduces ethanol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology.* 2015 Jan;148(1):203–214.e16. doi: 10.1053/j.gastro.2014.09.014.
29. Pace A., de Weerth A., Berna M. et al. Pancreas and liver injury are associated in individuals with increased alcohol consumption. *Clin. Gastroenterol. Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Nov;7(11):1241–6. doi: 10.1016/j.cgh.2009.06.010.