

На правах рукописи

Лаптева Елена Алексеевна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ИЗМЕНЕНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ
ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

14.01.04 Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Саратов-2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: Козлова Ирина Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Ардатская Мария Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор; федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; кафедра гастроэнтерологии; профессор кафедры;

Туркина Светлана Владимировна, доктор медицинских наук, доцент; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов; профессор кафедры

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы

Защита состоится « » 2019 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.094.05 ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале библиотеки по адресу: г. Саратов, ул. 53-й Стрелковой Дивизии, 6/9, к. 5 и на сайте (<http://www.sgmu.ru/sci/dissov>) ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Минздрава России.

Автореферат разослан « » 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук,

доцент

Т.Е. Липатова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследований

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самой распространенной патологией среди заболеваний печени, находится на втором месте среди показаний к трансплантации печени [Oloruntoba O.O., Moylan S.A., 2015; Younossi Z., Henry L., 2015]. 14–27% населения в развитых странах страдают НАЖБП, в России НАЖБП выявлена у 26% обследованных пациентов [Буеверова Е.Л., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т., 2014; Weib J., Rau M., Geier A., 2014]. Это системное заболевание с вовлечением в патологический процесс желудочно-кишечного тракта, в том числе кишечника [Compare D. et al., 2017]. Очевидно, имеются универсальные механизмы развития изменений в печени и кишечнике, которые как увеличивают частоту возникновения кишечных нарушений, так и способствуют прогрессированию НАЖБП [Capuron L. et al., 2011].

Большое внимание исследователи уделяют роли адипокинов в развитии метаболических нарушений при НАЖБП [Hagymasi K. et al., 2009; Tilg H., Moschen A.R., 2010]. Одним из функционально значимых адипокинов является лептин [Kitade M. et al., 2006]. Активация выработки лептина инициирует гиперпродукцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGFC), одного из стимуляторов ремоделирования сосудистой системы печени [Tilg H., Moschen A.R., 2010].

Данные о клиническом значении изменений оптической плотности лептин-позитивных колоноцитов и колоноцитов, иммунопозитивных к VEGFC, при НАЖБП отсутствуют.

Развитие и хронизация воспалительных и диспластических изменений в слизистой оболочке толстой кишки (СОТК) связаны с дисрегуляцией процессов клеточного обновления эпителиоцитов кишки [Shanmugathan M., Jothy S., 2000]. Однако клеточные механизмы развития структурных изменений в кишечнике при НАЖБП изучены недостаточно. В частности, у пациентов с разными вариантами НАЖБП не исследованы связи колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и VEGFC, маркеров пролиферации (Ki-67) и ингибитора апоптоза (Bcl-2) с эндоскопическими и морфологическими особенностями кишки, а также вариантом фоновой патологии. Отсутствуют рекомендации по тактике ведения пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и кишечной дисфункцией. Все изложенное определяет актуальность темы исследований.

Степень разработанности темы

Внимание исследователей привлекают симптомы нарушения кишечной микробиоты, которые неоднократно изучались при НАЖБП [DiBaise J.K., 2008; Zhu L., 2012]. Заболевание зачастую сопровождается симптомами, клинически сходными с синдромом раздраженного кишечника (СРК) [Маевская М.В., Кучерявый Ю.А., Маев И.В., 2015; Селиверстов П.В. и др., 2010]. Структурные изменения толстой кишки в сопоставлении с клинико-морфологической формой НАЖБП не изучены.

Адипокины, в первую очередь лептин, участвуют в патогенезе нарушений углеводного и липидного обменов при НАЖБП, обладают свойствами провоспалительных цитокинов, активируют гиперпродукцию VEGFC [Tilg H., Moschen A.R., 2010]. Показатели оптической плотности и относительной площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и VEGFC, при НАЖБП не изучены.

Неалкогольная жировая болезнь печени – независимый фактор риска новообразований колоректальной зоны [Huang K.W. et al., 2013; Stannard A.K., 2007]. У пациентов с разными клинико-морфологическими формами НАЖБП не исследованы морфометрические показатели экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к маркеру пролиферации (Ki-67) и апоптоза (Bcl-2), а также их связь со структурными особенностями кишки. Не разработаны рекомендации по тактике ведения пациентов с НАСГ и кишечной дисфункцией.

Цель работы

Определить клинико-диагностическое и прогностическое значение изменений толстой кишки при неалкогольной жировой болезни печени.

Задачи исследования

У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени:

1. Изучить клинические, эндоскопические, морфологические особенности толстой кишки и сопоставить полученные данные с клинико-морфологической формой заболевания печени, вариантом фоновой патологии.
2. Исследовать показатели кишечной микробиоты в сопоставлении с клинико-морфологической формой заболевания печени и вариантом фоновой патологии.
3. Определить и проанализировать показатели оптической плотности и относительной площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и фактору роста эндотелия сосудов, в сопоставлении с клинико-морфологической формой заболевания печени и вариантом фоновой патологии.
4. Изучить показатели оптической плотности и относительной площади экспрессии маркеров клеточного обновления эпителиоцитов толстой кишки (Ki-67, Bcl-2) в сопоставлении с клинико-морфологической формой заболевания печени и вариантом фоновой патологии.
5. Оценить эффективность комплексной терапии кишечной дисфункции при неалкогольном стеатогепатите с включением препарата *Saccharomyces Boulardii*.
6. Предложить математические модели прогнозирования образования полипов толстой кишки и прогрессии фиброза печени при неалкогольной жировой болезни печени.

Научная новизна диссертационной работы

Впервые проведен анализ частоты кишечной дисфункции при НАЖБП, ассоциированной с различными фоновыми заболеваниями. Впервые при НАЖБП определены эндоскопические, морфологические, микробиологические

особенности толстой кишки в сопоставлении со стадией и активностью патологического процесса в печени, вариантом фоновой патологии. Впервые при НАЖБП изучены морфометрические показатели площади экспрессии и оптической плотности колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и VEGFC, а также показатели оптической плотности и площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к маркерам клеточного обновления (пролиферации – Ki-67 и подавления апоптоза – Bcl-2). Впервые при НАЖБП установлены связи между функциональными и структурными изменениями толстой кишки, дисбиозом, морфометрическими особенностями колоноцитов, иммунопозитивных к лептину, VEGFC, маркерами клеточного обновления слизистой оболочки толстой кишки и активностью, а также стадией процесса в печени. Впервые определена эффективность и безопасность комплексной терапии с включением препарата *Saccharomyces Boulardii* при кишечной дисфункции у пациентов с НАСГ. С учетом результатов исследования впервые выделены предикторы возникновения полипов толстой кишки и прогрессии фиброза печени.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость диссертационной работы определяется раскрытием новых универсальных механизмов формирования патологии кишечника и печени при НАЖБП, связанных с нарушениями структуры компонентов диффузной эндокринной системы, иммунопозитивных к лептину и фактору роста эндотелия сосудов, а также с изменением показателей клеточного обновления колоноцитов. Предложены дополнения к алгоритмам диагностики патологии толстой кишки при НАЖБП с учетом клинических, эндоскопических, морфологических, микробиологических, иммуногистохимических показателей. Полученные данные о связи структурных и функциональных изменений толстой кишки с морфометрическими показателями колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и VEGFC, могут быть использованы в выявлении групп высокого риска развития полипов толстой кишки, а также прогрессии НАЖБП с развитием фиброза печени.

Результаты анализа эффективности комплексной терапии кишечной дисфункции при НАСГ с включением препарата *Saccharomyces Boulardii* позволяют персонафицировать подходы к лечению.

Предложены математические модели, включающие, наряду с традиционными, показатели структурных, иммуногистохимических и морфометрических особенностей СОТК при НАЖБП, которые позволяют прогнозировать стадию фиброза печени и образование полипов в толстой кишке.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование является прикладным научным трудом, решающим задачу оптимизации диагностики патологии толстой кишки при НАЖБП. Методологическую основу исследования составили изучение и обобщение опубликованных литературных данных по проблеме НАЖБП, в

частности сведения о роли изменений кишечного биоценоза, нарушений компонентов диффузной эндокринной системы желудочно-кишечного тракта, дисрегуляции клеточного обновления в развитии изменений кишечника и печени. План работы был составлен в соответствии с целью и задачами исследования. Объектом исследования стали пациенты с НАЖБП с наличием и без симптомов кишечной дисфункции, а также здоровые лица, составившие контрольную группу. Предметом исследования служили клинические, лабораторные, иммуногистохимические, морфометрические, микробиологические, инструментальные параметры. У пациентов с НАСГ и кишечной дисфункцией ($n = 36$) оценивалась динамика симптомов и структурных изменений кишечника на фоне различных вариантов комплексной терапии. Полученные данные обработаны статистическими методами (описательная статистика, сравнение групп независимых и связанных данных, корреляционный анализ, множественный регрессионный анализ). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту:

1. Для пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени характерен СРК-подобный синдром, структурные и функциональные изменения СОТК, степень выраженности которых связана с клинико-морфологическим вариантом заболевания печени, а также особенностью фоновой патологии.

2. Неалкогольная жировая болезнь печени сопровождается дисбалансом качественного и количественного состава кишечной микробиоты. Степень дисбиоза ассоциирована с клиническим вариантом заболевания, характером фоновой патологии, структурными и функциональными изменениями толстой кишки.

3. При НАЖБП в СОТК повышены оптическая плотность и относительная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и фактору роста эндотелия сосудов. Изменения указанных морфометрических показателей ассоциированы как с характером структурных нарушений СОТК, так и с клинико-морфологическим вариантом патологии печени, характером фоновой патологии.

4. При НАЖБП в СОТК существенно изменены оптическая плотность и относительная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к маркерам клеточного обновления: маркеру подавления апоптоза (Bcl-2) и маркеру пролиферации (Ki-67). Изменения показателей клеточного обновления ассоциированы с различными структурными особенностями СОТК, а также клинико-морфологическими вариантами патологии печени.

5. Включение препарата *Saccharomyces Boulardii* в комплексную терапию кишечной дисфункции при НАСГ способствует регрессу клинических, функциональных и структурных изменений как толстой кишки, так и печени, оказывает модулирующий эффект на кишечный биоценоз.

6. Предложенные математические модели, включающие показатели структурных, иммуногистохимических и морфометрических особенностей

СОТК при НАЖБП, могут быть использованы для прогнозирования образования полипов в толстой кишке, а также фиброза печени.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов проведенной работы достигнута с помощью корректного планирования и формирования выборок, их достаточного объема и репрезентативности, количества клинико-инструментальных и лабораторных исследований, соответствия параметрических и непараметрических методов статистической обработки полученным результатам. Выводы и практические рекомендации аргументированы и логично вытекают из результатов исследования. Комиссия по проверке первичной документации пришла к заключению о том, что все материалы исследования получены автором лично и являются достоверными.

Личный вклад автора в получение результатов исследования

Е.А. Лаптевой принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе и обобщении его результатов. Соискатель лично разработала дизайн исследования, сформировала его цель и задачи, непосредственно проводила клиническое обследование пациентов. Ею проведен комплексный анализ результатов клинического, лабораторного и инструментального исследований пациентов с НАЖБП, осуществлены мониторинг основных параметров в ходе динамического наблюдения пациентов с НАСГ и кишечной дисфункцией, выполнены статистическая и аналитическая обработка полученных результатов; написаны текст диссертации, автореферата, публикаций по теме диссертации. Автором сформулированы выводы и практические рекомендации, внедренные в работу практического здравоохранения, предложены научные положения, используемые в учебном процессе.

Практическое использование результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс и использованы при обсуждении тактики ведения пациентов с НАЖБП на кафедре терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, кафедре терапии ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет».

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу отделений стационаров и поликлиник, занимающихся обследованием и лечением пациентов с данной патологией: гастроэнтерологического отделения ГУЗ «Городская клиническая больница № 5» (г. Саратов), отделения дневного стационара ГБУЗ «Городская поликлиника» (г. Пенза).

Публикации и апробация результатов исследования

По материалам диссертации опубликованы 19 работ, в том числе 5 статей в журналах из списка ВАК РФ, из них 2 статьи – в журналах, входящих в международную базу цитирования SCOPUS. Получено свидетельство о регистрации базы данных «Клинические, эндоскопические, морфологические

критерии диагностики при патологии кишечника у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени» № 2018620519 от 3.04.2018 г. Результаты исследований включены в два учебных пособия для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов. Результаты исследования доложены и обсуждены на научно-практической конференции с международным участием «Молодые учёные – от технологий XXI века к практическому здравоохранению» (г. Самара, 2016), VI Всероссийской неделе науки с международным участием «Week of Russian Science – 2017» (WeRuS-2017) (г. Саратов, 2017), на 22-й и 23-й российских гастроэнтерологических неделях (г. Москва, 2016, 2017), на 18-м и 19-м международных славяно-балтийских научных форумах «Санкт-Петербург-Гастро» 2016, 2017 (г. Санкт-Петербург, 2016, 2017), XXIII Международном конгрессе «Гепатология сегодня» (г. Москва, 2018), 44-й сессии ЦНИИ гастроэнтерологии «Персонализированная медицина в эпоху стандартов» (г. Москва, 2018). Основные положения диссертации были обсуждены на совместном заседании кафедр терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, факультетской терапии лечебного факультета, госпитальной терапии лечебного факультета, терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Соответствие паспорту специальности и связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата медицинских наук соответствует паспорту специальности 14.01.04 «Внутренние болезни» (медицинские науки); выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Факторы риска, механизмы возникновения, алгоритмы диагностики заболеваний органов пищеварения. Коморбидность при патологии желудочно-кишечного тракта» (номер государственного учета НИОКТР АААА-А18-118103090015-3).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 138 страницах машинописного текста, иллюстрирована 33 таблицами и 14 рисунками. Список литературы содержит 294 источника, из них 123 – отечественных, 171 – иностранный.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Обследование и лечение пациентов с НАЖБП было осуществлено в гастроэнтерологических отделениях стационара ГУЗ «Саратовская городская

клиническая больницы №5», дневного стационара ГБУЗ «Городская поликлиника» г. Пензы (до 2014 г. ГБУЗ «Пензенская городская клиническая больница №5»), в период 2012–2018 гг.

Исследование состояло из трех этапов. Первый этап (скрининг) заключался в подборе пациентов, соответствующих критериям включения: наличие НАЖБП, верифицированной в соответствии с критериями Российской гастроэнтерологической ассоциации, Европейской ассоциации по изучению печени, наличие фоновых заболеваний (ожирение, сахарный диабет (СД) II типа, артериальную гипертензию (АГ)), а также имеющиеся симптомы хронической кишечной дисфункции, возраст 21–65 лет, подписанное информированное согласие. Скринированы 200 пациентов с НАЖБП. Критерии исключения: болезни печени вирусной, иммунной, алкогольной, наследственной природы, воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона, микроскопический колит), опухоли любой локализации, кроме полипов толстой кишки, хронические соматические заболевания в фазе декомпенсации, заболевания эндокринной системы, кроме СД II типа, беременность, период лактации, отказ пациента от обследования.

В основную группу (НАЖБП и кишечная дисфункция) вошли 138 пациентов, средний возраст обследованных – $58 \pm 9,46$ года. Группа сравнения (НАЖБП без кишечной дисфункции) была представлена 36 пациентами, средний возраст – $53 \pm 9,74$ года. В контрольную группу вошли 35 практически здоровых лиц, средний возраст составил $48,6 \pm 8,9$ года.

В исследование были включены 124 пациента со стеатозом печени, из них 102 из группы с НАЖБП и кишечной дисфункцией, 22 – со стеатозом без кишечной дисфункции, 50 пациентов – с НАСГ, из них – 36 пациентов из основной группы, 14 – из группы сравнения.

При анализе фоновых и ассоциированных заболеваний у включенных в исследование лиц установлено, что у 72 (41,4%) пациентов НАЖБП была ассоциирована с фоновым ожирением, у 48 (27,6%) – с СД II типа, у 54 (31,0%) – с АГ.

Всем исследуемым, наряду с общеклиническими анализами крови и мочи, в сыворотке крови определяли липидный спектр, маркеры цитолиза, холестаза, альбумины и общий белок, глюкозу. Использовали программируемый биохимический фотометр Clima-MS-15 с наборами реактивов (DDS, Россия, Германия).

Определяли индексы стеатоза и фиброза печени. Индекс стеатоза вычисляли по формуле: $8 \times \text{аланинаминотрансфераза (АЛТ)} / \text{аспарагинаминотрансфераза (АСТ)} + \text{индекс массы тела (ИМТ)}$ [Lee J., 2009]. Индекс фиброза анализировали, используя шкалу оценки стадии фиброза печени при НАЖБП (NAFLD fibrosis score) по формуле: индекс фиброза = $1,675 \times 0,037 \text{ возраст (в годах)} \times 0,094 - \text{ИМТ (кг/м}^2) + 1,13 \times \text{гипергликемия натощак (или СД)} + 0,99 \times \text{АСТ} / \text{АЛТ} - 0,013 \times \text{количество тромбоцитов (} \times 10^9/\text{л)} - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)}$. В указанной формуле при наличии одного из вариантов нарушений углеводного обмена индекс равен 1, при отсутствии – 0 [Angulo P., 2007].

Инструментальные методы диагностики включали: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости с использованием аппарата Hitachi (Япония), эзофагогастроскопию (Olympus, Япония). Пациентам с ожирением второй и третьей степени из-за выраженного подкожно-жирового слоя УЗИ органов брюшной полости не проводили, им определяли только индекс стеатоза печени [Lee J., 2009].

В соответствии с классификацией стеатоза печени (Needleman L., 1986), по данным УЗИ органов брюшной полости выделяли следующие степени: 1-я степень (мягкий стеатоз) – слегка увеличенная эхогенность паренхимы печени; нормальная визуализация диафрагмы и внутripеченочных кровеносных сосудов; 2-я степень (умеренный стеатоз) – заметно повышенная эхогенность паренхимы печени; немного ослабленная визуализация диафрагмы и внутripеченочных сосудов; 3-я степень (тяжелый стеатоз) – повышенная эхогенность паренхимы печени, с плохой или отсутствующей визуализацией диафрагмы и внутripеченочных сосудов и задней части правой доли печени.

Для уточнения стадии фиброза печени по METAVIR 82 пациентам проведена эластометрия печени (FibroScan «EchoSens», Франция).

У пациентов с НАЖБП целенаправленно при клиническом обследовании выявляли симптомы кишечной дисфункции.

Диагностика нарушений биоценоза кишечника с выделением степеней дисбиоза проведена согласно отраслевому стандарту (ОСТ 91500.11.0004-2003, приказ Минздрава России № 231 от 09.06.2003 г.).

После подписания информированного согласия пациентам выполнялись: колоноскопия (колоноскоп Olympus-CF-40L, OLYMPUS Corp., Япония) с биопсией слизистой из ректосигмоидного отдела и из измененных отделов кишечника с последующим общеморфологическим, иммуногистохимическим, морфометрическим исследованием биоптатов.

Иммуногистохимический метод и морфометрию использовали для верификации колоноцитов, иммунопозитивных к лептину, VEGFC, маркерам пролиферации и подавления апоптоза (Ki-67, Bcl-2).

Морфологические исследования проводились в ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта при консультации руководителя отдела патоморфологии заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора И. М. Кветного.

Математическую обработку результатов исследования проводили с помощью Microsoft Office Excel 2016 и R-Studio Version 1.1.383.

Результаты исследования

Впервые были изучены клинические особенности кишечной дисфункции при НАЖБП. Абдоминальная боль, связанная с кишечником, выявлена у 57 (41,3%) пациентов с НАЖБП, метеоризм – у 80 (57,9%), чувство неполного опорожнения кишки после дефекации – у 31 (22,5%), тенезмы – у 6 (4,3%), запор – у 40 (29,0%), диарея – у 59 (42,8%), чередование запоров и диареи – у 13 (9,4%), примеси слизи в кале – у 21 (15,2%). Указанные

симптомы при НАЖБП квалифицированы как СРК-подобный синдром. При сопоставлении кишечной дисфункции с клинико-морфологическим вариантом НАЖБП установлено, что абдоминальный болевой синдром, связанный с кишечником, метеоризм, диарея, нестабильный стул чаще отмечены при НАСГ. При этом абдоминальная боль, связанная с кишечником, метеоризм, диарея выявлялись значительно чаще на фоне СД II типа; чувство неполного опорожнения кишечника, чередование запоров и поносов – на фоне ожирения.

По результатам бактериологического исследования кала дисбиоз 1-й степени был зарегистрирован у 62 (45%) пациентов с НАЖБП, 2-й степени – у 46 (33%), 3-й степени – у 10 (7%), нормальный биоценоз толстой кишки – у 20 (15%). Изменения качественного и количественного состава микробиоты характеризовались уменьшением численности облигатных микроорганизмов: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *E. coli* и пролиферацией условных патогенов: *Staphylococcus aureus*, *Proteus*, грибов рода *Candida*. 2-я и 3-я степень дисбиоза чаще определялись при сочетании НАСГ с СД II типа, а также с фоновым ожирением.

Нами определены прямые корреляционные связи между маркерами цитолиза: АЛТ ($r = 0,48$, $p < 0,01$), АСТ ($r = 0,36$, $p < 0,01$), холестаза: гаммаглутамилтранспептидазой (ГГТП) ($r = 0,39$, $p < 0,01$) и степенью дисбиоза. Установлены корреляции между стадией фиброза (r_1), индексом стеатоза (r_2) и степенью дисбиоза ($r_1 = 0,41$, $p < 0,01$; $r_2 = 0,36$, $p < 0,01$). Описан вклад кишечного дисбиоза в развитие нарушений липидного, углеводного обмена, фиброзообразования в печени [Титов В.Н., 2012; Frazier Th., 2011].

Впервые при НАЖБП были изучены структурные особенности толстой кишки в сопоставлении с клиническим вариантом заболевания печени и фоновой патологией.

Эндоскопические изменения СОТК выявлены у 124 (71,2%) исследуемых, из них у 107 (77,5%) пациентов с НАЖБП и кишечной дисфункцией, у 17 (47,2%) – НАЖБП без кишечной дисфункции. Признаки неспецифического воспаления СОТК выявлены у 96 (55,2%) исследуемых и были ассоциированы с НАСГ. Эрозии СОТК обнаружены у 18 (13,0%) пациентов с НАЖБП и кишечной дисфункцией, значительно чаще при НАСГ и не определялись в группе сравнения. Гиперемия, очаговая атрофия СОТК максимально часто обнаруживались при НАЖБП на фоне СД в обеих группах (основной и группе сравнения). Полипы толстой кишки были выявлены у 26 (14,9%) исследуемых. Частота обнаружения была сопоставима в основной группе (15,2%) и группе сравнения (13,9%). При НАЖБП на фоне СД II типа полипы выявлялись значительно чаще, чем на фоне ожирения и АГ. Неизменная СОТК чаще регистрировалась при НАЖБП и АГ.

Морфологические особенности СОТК при НАЖБП приведены в табл. 1. При исследовании колонобиоптатов микроструктурные изменения определены у 152 (87,4%) пациентов с НАЖБП, в том числе у 28 (52,0%) пациентов с эндоскопически неизменной СОТК, что подтверждает необходимость морфологической диагностики. При НАСГ нейтрофильная

инфильтрация, атрофия ворсин СОТК определялись максимально часто. Дисплазия СОТК была определена в 58,3% биоптатов с полипов СОТК, при этом 2-я и 3-я степень дисплазии определялись только в основной группе пациентов, из них у 75% – при НАСГ.

Таблица 1

Морфологические изменения СОТК при НАЖБП

Микроструктурные изменения СОТК	НАЖБП с кишечной дисфункцией, n = 138		НАЖБП без кишечной дисфункции, n = 36	
	стеатоз печени, n = 102	НАСГ, n = 36	стеатоз печени, n = 22	НАСГ, n = 14
Фиброз	10 (10)	18 (50)*	2 (9,1)	4 (28,6)
Атрофия ворсин	5 (5)	16 (44)*	1 (4,5)**	4 (28,6)
Дисплазия эпителиоцитов:				
1-й степени	2 (2,0)	3 (8,3)	0	1 (7,2)
2–3-й степени	2 (2,0)	6 (16,6)	0	0
Нейтрофильная инфильтрация	23 (22,5)	34 (94)*	0	0
Лимфоцитарная инфильтрация:				
умеренная	39 (39)	21 (58)	6 (27,3)	5 (35,7)
выраженная	16 (16)	14 (39)*	0	1 (7,2)**
Отсутствие изменений	14 (15,7)	0	6 (27,2)**	2 (14,3)

Примечание: * – показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с НАЖБП: стеатозом печени основной группы; ** – показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с НАСГ основной группы; # – показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с НАЖБП и стеатозом группы сравнения.

Наличие и увеличение степени дисбиоза положительно коррелировали с нарастанием частоты отека ($r = 0,50$, $p < 0,001$), фиброза ($r = 0,36$, $p < 0,001$), атрофии ворсин ($r = 0,31$, $p < 0,004$), лимфоплазмочитарной ($r = 0,36$, $p < 0,001$) и нейтрофильной инфильтрации ($r = 0,43$, $p < 0,001$), полипами ($r = 0,29$, $p < 0,009$) СОТК.

Таким образом, нами установлено, что НАЖБП протекает с вовлечением в патологический процесс толстой кишки. Клинико-морфологические изменения толстой кишки чаще отмечались при НАСГ. При СД II типа, вне зависимости от клинического варианта НАЖБП, они были максимальными.

Фоновые заболевания (СД и ожирение) вносят свой вклад в структурные изменения толстой кишки [Gadaleta R., 2015]. Сахарный диабет II типа сопровождается изменением нервной регуляции, нарушением проницаемости кишечной стенки, микроангиопатиями [Piper M., 2017].

Результаты морфометрического исследования экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и VEGFC при НАЖБП, в том числе, с учетом фонового заболевания, представлены в табл. 2, 3.

При НАЖБП повышены площадь и оптическая плотность экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и VEGFC, максимальные изменения – при НАСГ на фоне СД II типа.

Таблица 2

Показатели экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину, VEGFC при НАЖБП

Показатель	Основная группа, n = 71		Группа сравнения, n = 20		Группа контроля, n = 11
	НАЖБП: стеатоз (n = 36)	НАСГ (n = 35)	НАЖБП: стеатоз (n = 10)	НАСГ (n = 10)	
	m [min; max] / M ± sd		M ± sd	M ± sd	
Оптическая плотность колоноцитов, иммунопозитивных к лептину, у.е.	0,20 [0,12;1,16]	0,21 [0,16; 0,42]*	0,19 ± 0,03***	0,18 ± 0,02***	0,21 ± 0,04***#♦
Относительная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину, %	21,67 ± 2,82	37,4 ± 4,08*	23,96 ± 2,05**	24,03 ± 0,45**	18,02 ± 0,55***#♦
Оптическая плотность колоноцитов, иммунопозитивных к VEGFC, у.е.	0,15 ± 0,02	0,21 ± 0,03*	0,23 ± 0,013***	0,24 ± 0,00***	0,196 ± 0,01***#♦
Относительная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к VEGFC, %	13,30 ± 2,62	29,22 ± 3,62*	15,72 ± 1,35***	16,59 ± 1,40***#	7,85 ± 0,69***#♦

Примечание: * – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с НАЖБП: стеатозом печени и кишечной дисфункцией; ** – показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с НАСГ и кишечной дисфункцией; # – показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов группы сравнения с НАЖБП: стеатозом печени; ♦ – показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов группы сравнения с НАСГ.

Таблица 3

Показатели экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину, VEGFC с учетом фоновой патологии

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.

Изменения морфометрических показателей экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину (r_1) и VEGFC (r_2), коррелировали с атрофией ворсин ($r_1 = 0,34$, $p = 0,004$; $r_2 = 0,28$, $p = 0,02$), нейтрофильной инфильтрацией ($r_1 = 0,68$, $p < 0,01$; $r_2 = 0,70$, $p < 0,01$) СОТК, частотой обнаружения полипов толстой кишки ($r_1 = 0,60$, $p < 0,01$; $r_2 = 0,36$, $p = 0,002$). Также определены прямые корреляции между повышением экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и VEGFC, и нарастанием степени стеатоза ($r_2 = 0,27$, $p = 0,02$) и фиброза печени ($r_1 = 0,67$, $p < 0,01$; $r_2 = 0,70$, $p < 0,01$).

Полученные нами данные могут свидетельствовать о вкладе дисрегуляции диффузной эндокринной системы при НАЖБП в прогрессирование заболевания и развитие изменений в толстой кишке. Повышение концентраций лептина в крови, развитие лептинорезистентности рассматривают как один из механизмов жировой дистрофии и воспалительных изменений в печени [Younossi Z., 2011; Younossi Z., 2015]. Известно, что лептин и VEGFC участвуют в поддержании системного воспаления, неангионеза, обладают индуцирующим действием на опухолевый рост в колоректальной зоне [Fenton J., 2010; Howard J., 2010; Tourkantonis I., 2013]. Повышение концентрации VEGFC в сыворотке крови и связанная с ним эндотелиальная дисфункция нередко ассоциированы с фиброобразованием в печени [Мехтиев С.Н., 2011; Сторожаков Г.И., 2009].

Нами установлено, что увеличение экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и VEGFC, имеет прямую корреляцию со степенью дисбиоза ($r_1 = 0,46$, $p < 0,01$; $r_2 = 0,49$, $p < 0,01$). Известно, что лептин и VEGFC влияют на микроциркуляцию в стенке кишки, что может изменять колонизационную резистентность СОТК [Wang X., 2017; Zeng H., 2013].

Нами впервые определены относительная площадь экспрессии и оптическая плотность колоноцитов, иммунопозитивных к маркерам клеточного обновления: подавления апоптоза – Bcl-2, пролиферации – Ki-67 (табл. 4). Установлено: для НАЖБП, особенно для НАСГ, характерно повышение относительной площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к Bcl-2, и снижение – Ki-67.

Связь маркеров клеточного обновления со стадией фиброза печени имела разнонаправленный характер: выявлена обратная корреляция стадии фиброза печени (по данным эластометрии) с показателями площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к Ki-67 ($r = -0,47$, $p < 0,01$) и прямая связь с – площадью экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к Bcl-2 ($r = 0,41$, $p < 0,01$).

Частота выявления полипов СОТК была ассоциирована как с повышением экспрессии Bcl-2 ($r = 0,71$, $p < 0,01$), так и с повышением экспрессии Ki-67 ($r = 0,40$, $p < 0,01$). Между относительной площадью экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к Ki-67, и дисплазией СОТК выявлена прямая корреляция ($r = 0,30$, $p = 0,01$), обратная связь – с нейтрофильной инфильтрацией ($r = -0,32$, $p = 0,01$).

Таблица 4

Показатели экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к маркерам апоптоза и пролиферации при НАЖБП

Показатель	Основная группа, n = 71		Группа сравнения, n = 20		Группа контроля, n = 11
	НАЖБП: стеатоз, n = 35	НАСГ, n = 36	НАЖБП: стеатоз, n = 10	НАСГ, n = 10	
Оптическая плотность колоноцитов, иммунопозитивных к Vcl-2, у.е.	0,04 [0,01; 0,11]	0,02 [0,01; 0,13]	0,29[0,22; 0,33]*.**	0,13 ± 0,01**.#	0,15 ± 0,04***.#♦
Относительная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к Vcl-2, %	5,04 ± 0,95	6,32 ± 1,09*	3,83 ± 0,58***	4,56 ± 0,50***	1,76 ± 0,39***.#♦
Оптическая плотность колоноцитов, иммунопозитивных к Ki-67, у.е.	0,25 ± 0,01	0,28 ± 0,05	0,01[0,01; 0,12]*.**	0,09[0,01; 0,18]***.#	0,46 ± 0,07***.#♦
Относительная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к Ki-67, %	7,20 ± 1,63	5,95 ± 1,25*	13,44 ± 0,46*.**	12,78 ± 0,25***	16,47 ± 1,17***.#♦

Примечание: * – показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов основной группы с НАЖБП: стеатозом печени и патологией кишечника; ** – показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с НАСГ и патологией кишечника; # – показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов группы сравнения с НАЖБП; ♦ – показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов группы сравнения с НАСГ.

Очевидно, для НАЖБП характерна дисрегуляция процессов клеточного обновления, что вносит определенный вклад как в формирование структурных изменений толстой кишки, так и в прогрессирование фиброза печени.

Одно из актуальных направлений в терапии НАЖБП – коррекция изменений кишечного микробиоценоза [Ивашкин В.Т. с соавт., 2016]. Получены положительные результаты терапии пробиотиками в отношении печеночных проб, липидного профиля при НАЖБП [Журавлева Л.В., 2014; Селиверстов П.В., 2018; Lirussi F., 2007; Scalera A., 2013]. Для оценки эффективности комплексной терапии с пробиотиками проведено сравнительное проспективное открытое исследование у пациентов с НАСГ и кишечной дисфункцией.

В исследование вошли 36 пациентов с НАСГ с симптомами кишечной дисфункции, верифицированным кишечным дисбиозом, структурными изменениями СОТК. Средний возраст включенных в исследование – $56 \pm 11,65$ лет. Пациенты были разделены на две группы. Первая группа – 20 пациентов с НАСГ и СРК-подобным синдромом – получали базисную терапию гепатопротектором – урсодезоксихолевой кислотой в дозе 10 мг/кг массы тела на протяжении четырех недель и тримебутин в дозе 200 мг 2 раза в сутки 14 дней [Ивашкин В.Т. с соавт., 2017]. Вторая группа – 16 пациентов с НАСГ и СРК-подобным синдромом – получали базисную терапию с урсодезоксихолевой кислотой в сочетании с тримебутином, дополненную препаратом *Saccharomyces Boulardii* по 500 мг 2 раза в сутки 10 дней. Пациенты продолжали принимать лекарственные препараты, назначенные в соответствии с фоновой патологией.

Через 12 недель оценивали эволюцию симптомов кишечной дисфункции, динамику биохимических показателей, степень стеатоза печени (по результатам УЗИ органов брюшной полости), микробиологические и морфологические изменения СОТК.

Клиническое улучшение было достигнуто у 20 (55,6%) пациентов с НАСГ и кишечной дисфункцией. На фоне терапии, дополненной препаратом *Saccharomyces Boulardii*, редукция абдоминальная боли, связанной с кишечником, метеоризма, диареи регистрировалась значимо чаще.

Функциональные пробы печени нормализовались в обеих группах. При этом на фоне терапии, дополненной *Saccharomyces Boulardii*, показатели АСТ, холестерина липопротеидов низкой плотности были достоверно ниже, чем у пациентов, не получавших пробиотик. При динамическом УЗИ органов брюшной полости во 2-й группе зарегистрировано значимое снижение степени стеатоза печени.

Нормализация кишечной микробиоты с исчезновением дисбиоза 2-й и 3-й степени определялась только при комплексной терапии, дополненной препаратом *Saccharomyces Boulardii*. В группе пациентов, получавших тримебутин, не наблюдалось значимой динамики показателей кишечного биоценоза.

Через 12 недель 12 пациентам из 1-й группы и 13 пациентам из 2-й группы была выполнена повторная колоноскопия с общеморфологическим исследованием колонобиоптатов. Признаки хронического неспецифического воспаления СОТК уменьшились у 15 (60,0%) исследуемых: у 50% пациентов 1-й группы и значимо чаще – у 76,9% – 2-й группы. Эрозии СОТК полностью эпителизировались только при терапии с препаратом *Saccharomyces Boulardii*.

Результаты динамического морфологического исследования колонобиоптатов представлены в табл. 5. Восстановление микроструктуры СОТК определялось у двух (16,7%) пациентов 1-й группы и значимо чаще – у пяти (38,5%) – 2-й группы. На фоне комплексного лечения с препаратом *Saccharomyces Boulardii* определялось уменьшение нейтрофильной и лимфоплазмоцитарной инфильтрации СОТК. Вариант проводимой терапии не влиял на частоту атрофических изменений СОТК.

Таблица 5

**Динамика морфологических изменений СОТК при НАСГ
на фоне разных вариантов терапии**

Микроструктурные изменения СОТК	1 группа, n = 12		2 группа, n = 13	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
	абс. число (%)			
Фиброз	10 (83,3)	8 (66,7)	8 (61,5)	7 (53,8)
Атрофия ворсин	8 (66,7)	7 (58,3)	8 (61,5)	4 (30,8)
Нейтрофильная инфильтрация	11 (94%)	8 (66,7)	12 (92,3)	3 (30,8)**,#
Лимфоцитарная инфильтрация	10 (58%)	8 (66,7)	11 (84,6)	3 (30,8)**,#
Отсутствие изменений	0	2 (16,7)	0	5 (38,7)**

Примечание: * – статистически значимые отличия результатов лечения в 1-й группе;
** – статистически значимые отличия результатов лечения во 2-й группе; # – статистически значимые отличия результатов лечения между 1-й и 2-й группами ($p < 0,05$).

Таким образом, комплексная терапия НАСГ с кишечной дисфункцией при включении препарата *Saccharomyces Boulardii* уменьшает симптомы кишечной дисфункции, оказывает модулирующее воздействие на кишечную микробиоту, способствует редукции неспецифического воспаления СОТК. Положительные эффекты комплексной терапии с пробиотиком заключались также в нормализации печеночных проб, холестерина липопротеидов низкой плотности сыворотки крови, в регрессе стеатоза печени.

Отмечено, что препарат *Saccharomyces Boulardii* уменьшает воспаление и подавляет гиперпродукцию провоспалительных цитокинов [Lirussi F., 2007; Sougioultzis S., 2006].

Результаты нашего исследования позволили разработать математические модели для прогноза образования полипов толстой кишки и фиброза печени при НАЖБП. Зависимыми переменными были определены ЭХО-плотность печени в кПа по результатам эластометрии, наличие /

отсутствие полипов толстой кишки. Математическое моделирование прогнозирования фиброза печени выполнено с использованием метода множественной линейной регрессии. Методом пошагового присоединения переменных выделены основные предикторы фиброзирования печени: x_2 – относительная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к VEGFC (%), x_7 – концентрация ГГТП в сыворотке крови (ЕД/л), x_{12} – атрофия ворсин СОТК.

По результатам проведенного анализа данных получено уравнение регрессии: $Y = 2,97 + 0,13x_2 + 0,01x_7 + 1,22x_{12}$.

Анализ качества полученной регрессионной модели показал, что она описывает до 77% изменчивости зависимой переменной от предикторных переменных ($R^2 = 0,77$, $R_a^2 = 0,75$). F-критерий Фишера полученной модели $F = 88,15$ ($p < 0,0001$), что подтверждает зависимость прогнозируемой величины от предикторов.

Для построения прогностической модели развития полипов толстой кишки при НАЖБП проведен анализ множественной логистической регрессии. В качестве предикторов в ней выступали: относительная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к Vcl-2 (x_4), стадия фиброза по результатам эластометрии (x_{14}), наличие/отсутствие СД (x_{18}).

Получено уравнение множественной логистической регрессии имело вид: $Y = -1,12 + 0,21x_4 + 0,20x_{14} + 0,12x_{18}$.

Чувствительность математической модели составила 92%, специфичность 87%, площадь под ROC-кривой равна 85,8% (доверительный интервал = 78,9 : 91,9).

Таким образом, использование при НАЖБП математических моделей, включающих данные о функциональных показателях печени, морфологических и иммуногистохимических особенностях толстой кишки, позволяет прогнозировать прогрессирование фиброза печени и образование полипов толстой кишки.

ВЫВОДЫ:

1. Клинические признаки кишечной дисфункции, выявленные у значительного числа пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, характеризуются абдоминальной болью (41,3%), связанной с кишечником, чувством неполного опорожнения кишки после акта дефекации (22,5%), запорами (30,0%), диарей (42,8%), неустойчивым стулом (9,4%), тенезмами (4,3%). Максимальная частота кишечной дисфункции ассоциирована с неалкогольным стеатогепатитом, а также фоновым сахарным диабетом II типа.

2. При неалкогольной жировой болезни печени эндоскопические изменения слизистой оболочки толстой кишки выявлены у 124 (71,2%) обследованных пациентов, микроструктурные – у 152 (87,4%). Признаки хронического неспецифического воспаления, микроэрозии слизистой оболочки толстой кишки были ассоциированы с неалкогольным стеатогепатитом. Полипы, склероз, атрофия слизистой оболочки толстой

кишки встречались с одинаковой частотой при обеих клинικο-морфологических формах неалкогольной жировой болезни печени.

3. У 145 (83,3%) пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени зарегистрирован кишечный дисбиоз. Степень дисбиоза была ассоциирована с клинικο-морфологическим вариантом заболевания печени и характером фоновой патологии.

4. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в слизистой оболочке толстой кишки повышены оптическая плотность и относительная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и фактору роста эндотелия сосудов. Изменения указанных морфометрических показателей коррелировали с нейтрофильной инфильтрацией, атрофией слизистой оболочки толстой кишки, наличием полипов толстой кишки, а также клинικο-морфологическим вариантом патологии печени.

5. При неалкогольной жировой болезни печени структурные изменения слизистой оболочки толстой кишки были ассоциированы с изменениями показателей относительной площади и оптической плотности экспрессии регуляторов клеточного обновления колоноцитов: маркером подавления апоптоза Bcl-2 и маркером пролиферации Ki-67. Наличие полипов толстой кишки сопряжено с повышенной экспрессией колоноцитов, иммунопозитивных к Bcl-2 и Ki-67. Изменения экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к Bcl-2 и Ki-67 в слизистой оболочке толстой кишки ассоциированы с неалкогольным стеатогепатитом, наличием и стадией фиброза печени.

6. Включение в схему лечения неалкогольного стеатогепатита препарата *Saccharomyces Boulardii* по 500 мг/сутки способствует нормализации клинических и морфологических изменений слизистой оболочки толстой кишки, кишечного микробиоценоза, показателей печеночных проб и степени стеатоза печени.

7. При неалкогольной жировой болезни печени предложены математические модели, учитывающие, наряду с функциональными характеристиками печени, структурные, иммуногистохимические и морфометрические параметры слизистой оболочки толстой кишки, которые позволяют прогнозировать образование полипов в толстой кишке и стадию фиброза печени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. В связи со значительной вовлеченностью толстой кишки в патологический процесс и риском образования полипов в комплексное обследование пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени целесообразно включать эндоскопическое и морфологическое исследование толстой кишки.

2. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени при анализе колонобиоптатов целесообразно исследовать оптическую плотность и относительную площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к

лептину, фактору роста эндотелия сосудов, маркерам клеточного обновления: Vcl-2 и Ki-67.

3. В комплексное лечение кишечной дисфункции при неалкогольной жировой болезни печени целесообразно включать *Saccharomyces Boulardii* по 500 мг/сутки на 10 дней.

4. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени для прогнозирования развития полипов в толстой кишке и фиброза печени могут быть использованы математические модели, учитывающие, наряду с рутинными клинико-биохимическими параметрами, структурные, иммуногистохимические и морфометрические изменения слизистой оболочки толстой кишки.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Для оптимизации диагностики, персонализации лечения и прогнозирования течения неалкогольной жировой болезни печени необходимо продолжить исследование толстой кишки, анализировать структурные и функциональные ее изменения, экспрессию колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и VEGFC, изменения маркеров клеточного обновления слизистой оболочки толстой кишки, изучать связи данных показателей с образованием полипов колоректальной зоны, а также фиброобразованием в печени.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Полипы толстой кишки: эпидемиология, факторы риска, критерии диагностики, тактики ведения / Е.А. Лаптева, И.В. Козлова, Ю.Н. Мясина, А.Л. Пахомова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 252–259.

2. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения (алгоритмы): учеб. пособие / И.В. Козлова, А.Л. Пахомова, М.В. Сафонова, Ю.Н. Мясина, Л.И. Лекарева, С.В. Логинов, С.В. Волков, С.Ф. Шимчук, В.В. Овсянникова, М.А. Сущенко, Е.А. Лаптева, Е.А. Анисимова, А.П. Розумбаева – Саратов: Изд-во Сар. гос. мед. ун-та, 2013. – 223 с.

3. Полипы толстой кишки: возрастные, гендерные особенности / Е.А. Лаптева, И.В. Козлова, Г.В. Бофанова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 5 (105). – С. 63–64.

4. Эндоскопические особенности патологии толстой кишки при неалкогольной жировой болезни печени / Е.А. Лаптева, И.В. Козлова, Г.В. Бофанова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 5. – С. 41.

5. Клинические особенности патологии кишечника при неалкогольной жировой болезни печени / Е.А. Лаптева, И.В. Козлова, Г.В. Бофанова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2016. – № 1. – С. 19.

6. Иммуногистохимические критерии колонопатий при неалкогольной жировой болезни печени / Е.А. Лаптева, И.В. Козлова, И.М.

Кветной, Г.В. Бофанова // Аспирантские чтения – 2016: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием «Молодые ученые – от технологии XXI века к практическому здравоохранению». – Самара, 2016. – С. 54–55.

7. Колоноциты, иммунопозитивные к фактору роста эндотелия сосудов, в диагностике колонопатий при неалкогольной жировой болезни печени / Е.А. Лаптева, И.В. Козлова, Г.В. Бофанова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 7, № 8. – С. 1385.

8. Клиническое значение эпителиоцитов, иммунопозитивных к лептину, в диагностике колонопатий при неалкогольной жировой болезни печени / Е.А. Лаптева, И.В. Козлова, Г.В. Бофанова // Санкт-Петербург-Гастро-2017. – СПб, 2017. – № 1. – С.88.

9. Молекулярно-генетические предпосылки коморбидности жировой болезни печени и патологии толстой кишки / Е.А. Лаптева, И.В. Козлова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 29–34.

10. Неалкогольная жировая болезнь печени и кишечник: взаимосвязи и взаимовлияния / И.В. Козлова, Е.А. Лаптева, Л.И. Лекарева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 2 (138). – С. 86–91.

11. Микробиота кишечника при неалкогольной жировой болезни печени / Е.А. Лаптева, И.В. Козлова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 5, прил. № 50. – С. 58.

12. Структурные и функциональные особенности толстой кишки при неалкогольной жировой болезни печени / Е.А. Лаптева, И.В. Козлова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 2, прил. № 51. – С. 20.

13. Маркеры пролиферации и апоптоза колоноцитов при неалкогольной жировой болезни печени / Е.А. Лаптева, И.В. Козлова, И.М. Кветной // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 2, прил. № 51. – С. 20.

14. Колоноциты, иммунопозитивные к фактору роста эндотелия сосудов, при неалкогольной жировой болезни печени / Е.А. Лаптева, И.В. Козлова, И.М. Кветной // Доказательная гастроэнтерология. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 81–82.

15. Неалкогольная жировая болезнь печени: учеб. пособие / И.В. Козлова, Е.А. Лаптева, А.Л. Пахомова, Г.В. Бофанова. Пенза: ИП Соколов А.Ю., – 2018. – 52 с.

16. Изменения толстой кишки при неалкогольной жировой болезни печени: клинические, эндоскопические, иммуногистохимические критерии диагностики / И.В. Козлова, Е.А. Лаптева // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 3. [Http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27648](http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27648) (дата обращения: 18.06.2018).

17. НАЖБП и патология кишечника: диагностическая роль эпителиоцитов, иммунопозитивных к лептину и фактору роста эндотелия сосудов // Инновационные технологии в фундаментальной, клинической и профилактической медицине: сб. науч. трудов. – Саратов, 2018. – С. 59–61.

18. Показатели клеточного обновления слизистой оболочки кишечника при неалкогольной жировой болезни печени / И.В. Козлова, Е.А. Лаптева, И.М. Кветной // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 157, № 9. – С. 45–50.

19. Св-во о гос. Регистрации базы данных 2018620519. Клинические, эндоскопические, морфологические критерии диагностики при патологии кишечника у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / И.В. Козлова, Е.А. Лаптева; заявитель и правообладатель ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им В.И. Разумовского». № 2018620172; заявл. 12.02.2018; опубл. 03.04.2018.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза

ИМТ – индекс массы тела

НАЖБП (NAFLD) – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

СД – сахарный диабет

СОТК – слизистая оболочка толстой кишки

СРК – синдром раздраженного кишечника

У.е. – условные единицы

УЗИ – ультразвуковое исследование

VEGFC – фактор роста эндотелия сосудов

Научное издание

Лаптева Елена Алексеевна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ИЗМЕНЕНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ
ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано к печати .2019 г.
Формат 60 × 84 ¹/₁₆. Печать цифровая
Гарнитура Таймс. Объем 1 усл.-п. л.
Тираж 100 экз. Заказ №

Отпечатано в