

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-64-74>
УДК 616.36-003.826-037:616.34-008.9



Метаболические профили микробиоты кишечника у пациентов с разными стадиями метаболически ассоциированной жировой болезни печени

Цао Синьлу, О.Ю. Зольникова*, Р.В. Масленников, Е.А. Полуэктова, Е.Л. Бугверова, М.С. Решетова, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Цель: изучение метаболической активности микробиоты кишечника в зависимости от стадии метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП).

Материалы и методы. В исследование включены 85 пациентов с МАЗБП (27 пациентов со стеатозом без стеатогепатита и фиброза, 42 пациента со стеатогепатитом, 16 пациентов с циррозом в исходе МАЗБП, класс А–В по шкале Чайлда — Пью) и 20 здоровых людей, составивших контрольную группу. Уровень и спектр короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) определяли методом газожидкостной хроматографии.

Результаты. Было установлено, что у больных МАЗБП на стадии стеатоза и цирроза печени отмечаются однонаправленные изменения метаболической активности микробиоты кишечника. Установлено снижение абсолютных концентраций КЦЖК: их общего содержания, уровня ацетата, пропионата, бутирата, снижение уровня изокислот. В профилях КЦЖК выявлено повышение доли ацетата и снижение долей пропионата и бутирата. При этом изменения названных параметров КЦЖК усугубляются при прогрессии в цирроз печени. На стадии стеатогепатита мы выделили две подгруппы пациентов с разным уровнем метаболической активности микробиоты. Пациенты, у которых метаболизм микробиоты в отношении производства КЦЖК был высок, имели, соответственно, повышенный уровень КЦЖК. И, напротив, пациенты, у которых метаболическая активность микробиоты была снижена, характеризовались неуклонным снижением КЦЖК и прогрессией заболевания в цирроз печени. В исследовании мы показали обратную корреляционную зависимость расчетных прогностических индексов NFS и FIB-4, значений эластографии с общим уровнем КЦЖК, уровнем ацетата, пропионата, бутирата. Таким образом, снижение содержания КЦЖК для пациентов с МАЗБП можно рассматривать как прогностический маркер неблагоприятного течения заболевания печени.

Ключевые слова: МАЗБП, цирроз печени, короткоцепочечные жирные кислоты, микробиота кишечника, ось «кишка — печень»

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Цао С., Зольникова О.Ю., Масленников Р.В., Полуэктова Е.А., Бугверова Е.Л., Решетова М.С., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Метаболические профили микробиоты кишечника у пациентов с разными стадиями метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(4):64–74. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-64-74>

Metabolic Profiles of the Gut Microbiota in Patients with Different Stages of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease

Xinlu Cao, Oksana Yu. Zolnikova*, Roman V. Maslennikov, Elena A. Poluektova, Elena L. Bueverova, Maria S. Reshetova, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin

I.M. Sechenov First Moscow University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to study the metabolic activity of the intestinal microbiota depending on the stage of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD).

Materials and methods. The study included 85 patients with MAFLD (27 patients with steatosis without steatohepatitis and fibrosis, 42 patients with steatohepatitis, 16 patients with cirrhosis as an outcome of MAFLD,

Child — Pugh class A–B) and 20 healthy people who formed the control group. The level and spectrum of short-chain fatty acids (SCFA) were determined by gas-liquid chromatography.

Results. It was found that patients with MAFLD at the stage of steatosis and cirrhosis of the liver have unidirectional changes in the metabolic activity of the intestinal microbiota. We established a decrease in the absolute concentrations of SCFA — their total content, the level of acetate, propionate, butyrate, a decrease in the level of isoacids. The SCFA profiles showed an increase in the proportion of acetate and a decrease in propionate and butyrate. Moreover, changes in the named parameters of SCFAs are aggravated with progression to liver cirrhosis. At the stage of steatohepatitis, we identified two subgroups of patients with different levels of metabolic activity of the microbiota. Patients whose microbiota metabolism for SCFA production was high had correspondingly elevated SCFA levels. And, on the contrary, patients in whom the metabolic activity of the microbiota was reduced were characterized by a steady decrease in SCFAs and disease progression to liver cirrhosis. In the study, we showed an inverse correlation between the calculated prognostic indices of NFS and FIB-4, elastography values with the total level of SCFA, the level of acetate, propionate, butyrate. Thus, a decrease in the content of SCFA for patients with MAFLD can be considered as a prognostic marker of an unfavorable course of liver disease.

Keywords: MAFLD, liver cirrhosis, short-chain fatty acids, gut microbiota, gut-liver axis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Cao X., Zolnikova O.Yu., Maslennikov R.V., Poluektova E.A., Bueverova E.L., Reshetova M.S., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. Metabolic Profiles of the Gut Microbiota in Patients with Different Stages of Metabolism Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(4):64–74. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-64-74>

Введение

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) — одна из наиболее распространенных форм хронических заболеваний печени в мире. Спектр МАЗБП охватывает заболевания от стеатоза и стеатогепатита до цирроза печени (ЦП) [1–7]. На сегодняшний день МАЗБП рассматривается как мультифакторное заболевание, одним из компонентов которого выступает нарушение состава микробиоты человека. Как известно, микробиота желудочно-кишечного тракта взаимодействует с печенью через ось «микробиота — кишка — печень». В этом взаимодействии принимают участие не только бактерии и иммунные клетки, активированные бактериями, но и бактериальные метаболиты, наиболее распространенными и изученными из которых являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК): ацетат, пропионат, бутират [8–12]. Они образуются в результате бактериальной ферментации неперевариваемых углеводов в кишечнике. Будучи одним из важных источников энергии, КЦЖК играют жизненно важную роль в трофологическом обеспечении эпителия кишечника, энергетическом обмене и регуляции многих физиологических функций организма человека [3, 5–10].

Между КЦЖК и патофизиологией МАЗБП установлена взаимосвязь [6–14]. Обсуждается, что механизм воздействия измененной микробиоты при МАЗБП может быть реализован как путем воздействия на гомеостаз глюкозы и обмен липидов, так и путем индукции и поддержания воспалительного процесса в печени, что может влиять на темпы прогрессирования МАЗБП от стеатоза до ЦП [5–11]. Кроме того, дисбиоз кишечника и изменение продукции КЦЖК приводят к повышенной проницаемости эпителия, эндотоксемии,

инсулинорезистентности, системному воспалению и рассматриваются в качестве одного из факторов, приводящих к ожирению [2–13]. В нашем предыдущем исследовании мы показали, что при МАЗБП на стадии стеатогепатита высокий уровень КЦЖК ассоциирован с низким уровнем фиброза печени у данной категории больных [14].

Цель исследования: проследить, как меняется уровень КЦЖК при переходе из группы стеатоза без стеатогепатита и фиброза в группу стеатогепатита с высоким и низким уровнем КЦЖК и далее в стадию ЦП.

Материалы и методы

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и одобрено Комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) № 01-22 от 24.01.2022 г. Исследование проводилось в период с 10.12.2022 по 25.03.2023 г. Диагноз устанавливался на основании исследования печени, данных биопсии или сочетания клинических, лабораторных и инструментальных данных [11–13].

В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 75 лет. Диагноз МАЗБП устанавливали при выявлении жировой дистрофии печени по данным эластометрии; при наличии признаков метаболических нарушений (уровень глюкозы в крови натощак — 5,6–6,9 ммоль/л; глюкозотолерантный тест (уровень глюкозы через 2 часа в крови) — 7,8–11,0 ммоль/л; гликированный гемоглобин (HbA1c) — 5,7–6,4 % или триацилглицерин $\geq 1,70$ ммоль/л; липопротеины высокой плотности (ЛПВП) $< 1,0$ и $< 1,3$ ммоль/л для мужчин и женщин соответственно) [12] и при исключении иных причин поражения печени, в том числе

при отрицании употребления алкоголя в гепатотоксических дозах (допускалось < 30 г этанола в день для мужчин и < 20 г в день для женщин) в течение не менее 3 мес. Для исключения другой этиологии заболеваний печени всем больным было проведено исследование на наличие маркеров вирусного гепатита (HBsAg, HBeAg, Anti-HBc-total, Anti-HBe, Anti-HBs, Anti-HCV-total, Anti-HAV-IgM, Anti-HAV-IgG), маркеров аутоиммунного гепатита (ANA, SMA и anti-LKM1), а также гемохроматоза (насыщение трансферрина железом) и болезни Вильсона (уровень церулоплазмينا, кольца Кайзера — Флейшера, суточное количество меди в моче, уровень свободной меди в плазме крови). При положительном результате данных тестов пациенты были исключены из исследования.

В исследование не включали пациентов, которые в течение последних 3 месяцев принимали препараты, влияющие на состав кишечной микробиоты (пробиотики, пребиотики, антибиотики, прокинетики и ингибиторы протонной помпы), а также имеющих сопутствующие заболевания, при которых наблюдается изменение состава и метаболической функции кишечной микробиоты (кроме сахарного диабета, гипертонической болезни и гиперурикемии у пациентов с МАЖБП).

Нормальный уровень КЦЖК в кале определяли исходя из результатов группы контроля, которая участвовала в нашем предыдущем опубликованном исследовании [15]. Группу контроля составили здоровые добровольцы, не предъявляющие жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, без сопутствующих заболеваний дыхательной, мочевыделительной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем и онкологических заболеваний, обратившиеся в клинику для проведения профилактического осмотра. Испытуемые контрольной группы не употребляли препараты, влияющие на микробиоту кишечника.

Включены 85 пациентов с МАЖБП: 27 пациентов со стеатозом без стеатогепатита и фиброза, 42 пациента со стеатогепатитом, 16 пациентов с циррозом в исходе МАЖБП, класс А–В по Чайлду — Пью и 20 здоровых людей из контрольной группы. Зная о том, что у пациентов на стадии стеатогепатита уровень КЦЖК меняется разнонаправленно [14], мы сочли необходимым выделить их в отдельные подгруппы: стеатогепатит с высоким уровнем КЦЖК ($n = 24$) и стеатогепатит с низким уровнем КЦЖК ($n = 18$).

Образцы кала были собраны у всех участников исследования, хранились при температуре -80°C до дальнейшего анализа. Анализ КЦЖК в образцах фекалий проводился при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии. Методика проведения анализа описана нами ранее [15].

Измерения жесткости печени и жировую инфильтрацию печени определяли с помощью Fibroscan (iLivTouch FT 100, Wuxi Hisky Company, Китай). Оценка стеатометрии и эластометрии печени была проведена последовательно

всем пациентам с использованием датчиков M и XL в одной и той же точке измерения [14]. Значения контролируемого параметра затухания (controlled attenuation parameter, CAP), используемые для определения наличия и степени стеатоза, соответствующие стадиям S0 (стеатоз < 10 %), S1 (стеатоз от 10 до < 33 %, легкий) и S2 (стеатоз от 33 до < 66 %, умеренный), составляли более 248, 268 и 280 дБ/м соответственно, тогда как показатель CAP > 280 дБ/м свидетельствовал о стадии S3 (стеатоз ≥ 66 %, выраженный). Жесткость печени выражали средним значением из 10 измерений (в кПа), выполненных на глубине от 25 до 65 мм. Пороговым значением для определения наличия фиброза была жесткость печени > 7,6 кПа.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Данные представлены как медиана с межквартильным размахом. Значимость различий между двумя группами оценивалась методом Манна — Уитни. Различия категориальных переменных определяли точным критерием Фишера. Корреляционный анализ выполнялся методом Спирмена. При вероятности совершить ошибку первого рода $p < 0,05$ различия считались значимыми.

Результаты

Нами учитывались следующие показатели группы контроля: возраст, лет — 56 [52–59]; мужчины/женщины — 9/11; общее содержание КЦЖК, мг/г — 10,2 [9,76–10,7]; содержание ацетата (C2), мг/г — 5,87 [5,65–6,04]; содержание пропионата (C3), мг/г — 1,77 [1,70–1,83]; содержание бутирата (C4), мг/г — 1,69 [1,66–1,77]; содержание изокилот (Cn), мг/г — 0,62 [0,59–0,64]; доля ацетата, % — 61,8 [56,0–67,5]; доля пропионата, % — 19,1 [8,7–19,8]; доля бутирата, % — 7,1 [15,3–21,0]; доля изокилот, % — 5,9 [5,8–6,0]; отношение суммарного содержания изомеров к кислотам (ИзоCn/Cn) — 0,07 [0,07–0,07]. Группа контроля и общая группа пациентов не отличались по полу и возрасту ($p > 0,05$).

Среди пациентов группа с ЦП была несколько старше. Уровень общего билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) и глюкозы сыворотки крови были выше у пациентов с ЦП, чем у людей со стеатозом и стеатогепатитом. Уровни общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, мочевой кислоты, альбумина, гемоглобина и тромбоцитов были, соответственно, значимо ниже. Значение аланинаминотрансферазы (АЛТ) было выше при циррозе печени и стеатогепатите в сравнении со стеатозом. Статистически значимых различий в значениях триглицеридов у пациентов двух групп не выявлено (табл. 1).

У пациентов со стеатозом, стеатогепатитом с низким уровнем КЦЖК и ЦП были снижены фекальные уровни КЦЖК: ацетата, пропионата

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с метаболически ассоциированными заболеваниями печени

Table 1. Main characteristics of patients with metabolic dysfunction-associated liver diseases

	Стеатоз <i>Steatosis</i> (n = 27)	НАСГ с высоким уровнем КЦЖК <i>NASH</i> with high SCFA (n = 24)	НАСГ с низким уровнем КЦЖК <i>NASH</i> with low SCFA (n = 18)	Цирроз печени <i>Liver cirrhosis</i> (n = 16)
Возраст, годы <i>Age, years</i>	52 [47–58]	50 [46–60] [#]	54 [52–60,3] ^{*&}	60 [54–65] [□]
Мужчины/Женщины <i>Male/Female</i>	11/16	13/11	4/14	6/10
Индекс массы тела, кг/м ² <i>Body mass index, kg/m²</i>	29,7 [28,4–32,1] [*]	33,8 [30,3–36,7]	31,4 [29,1–33,2]	32,1 [30,7–33,1] [□]
Окружность талии, см <i>Waist circumference, cm</i>	106 [103–111] [*]	115 [107–120]	111 [103–116]	118 [116–124] ^{■□□}
Общий холестерин, ммоль/л <i>Total cholesterol, mmol/L</i>	5,7 [5,2–6,0] ^{**}	4,9 [4,3–5,2]	5,5 [5,3–5,7]	4,4 [3,7–5,2] ^{■□}
ЛПВП, ммоль/л <i>HDL, mmol/L</i>	1,2 [1,1–1,3] ^{**}	0,92 [0,89–0,99] [#]	0,97 [0,82–1,04] ^{&&}	1,1 [0,9–1,3] [■]
ЛПНП, ммоль/л <i>LDL, mmol/L</i>	4,0 [3,3–4,2] ^{**}	3,2 [2,8–3,5]	3,7 [3,6–3,9]	2,7 [2,0–3,3] ^{■□}
Триглицериды, ммоль/л <i>Triglycerides, mmol/L</i>	1,69 [1,60–2,33]	1,84 [1,61–2,36]	1,9 [1,5–2,3]	2,14 [1,65–2,65]
Мочевая кислота <i>Uric acid</i>	323 [293–353]	323 [300–382] ^{##}	370 [356–428] ^{&&}	247 [217–274] ^{■■□□}
Глюкоза, ммоль/л <i>Glucose, mmol/L</i>	5,4 [5,1–6,0]	5,4 [4,7–6,0] [#]	5,47 [5,50–5,60]	6,7 [5,8–8,1] ^{■□}
FIB-4	0,95 [0,85–1,05]	0,94 [0,69–1,25] ^{##}	1,65 [1,36–3,16] ^{&&}	3,18 [2,04–4,81] ^{■□□}
NFS	–2,15 [–2,44–1,93]	–1,88 [–3,16–0,97] ^{##}	–0,89 [–1,30–0,14] ^{&&}	0,62 [–0,05–1,48] ^{■■□□}
Жесткость печени, кПа <i>Liver stiffness, kPa</i>	8,70 [8,10–9,50]	7,84 [6,62–9,36] ^{##}	11,54 [10,46–13,33] ^{&&}	16,80 [16,15–18,25] ^{■■□□}
Общий белок, г/л <i>Total protein, g/L</i>	70,0 [69,0–72,0]	70,7 [68,8–73,9]	74 [72–74] ^{&&}	70,5 [67,5–76,5]
Альбумин, г/л <i>Albumin, g/L</i>	43,0 [42,3–43,7]	44,2 [41,8–45,4] ^{##}	44 [43–45]	37,1 [34,2–40,8] ^{■■□□}
Общий билирубин, мкмоль/л <i>Total bilirubin, umol/L</i>	16,6 [12,4–21,9] [*]	12,5 [10,9–15,7] [#]	9,96 [10,02–10,15] ^{&&}	20,2 [13,6–27,4] ^{■■}
АЛТ, Ед./л <i>ALT, U/L</i>	23 [20–24] ^{**}	49 [36–55]	48 [38–82] ^{&&}	42 [31–78] ^{□□}
АСТ, Ед./л <i>AST, U/L</i>	24 [22–25] ^{**}	31 [30–34] ^{##}	38 [33–50] ^{&&}	49 [43–70] ^{■□□}
ГГТ, Ед./л <i>GGT, U/L</i>	31 [24–42] [*]	48 [33–57] [#]	30 [26–35]	60 [53–68] ^{■■□□}
Щелочная фосфатаза, Ед./л <i>Alkaline phosphatase, U/L</i>	85 [73–93] [*]	74 [69–83]	83 [73–90]	91 [70–105]
С-реактивный белок, мг/л <i>C-reactive protein, mg/L</i>	3,3 [2,8–4,0]	2,7 [1,2–5,3]	3,2 [2,5–3,8]	2,5 [1,7–4,4]
Гемоглобин, г/л <i>Hemoglobin, g/L</i>	142 [138–145]	144 [136–152] ^{##}	140 [137–145]	130 [124–138] ^{■□□}
Лейкоциты, 10 ⁹ /л <i>Leukocytes, 10⁹/L</i>	6,0 [5,8–7,0]	6,8 [5,8–7,8] [#]	6,8 [6,0–7,7]	5,8 [4,6–6,2] [■]
Тромбоциты, 10 ⁹ /л <i>Thrombocytes, 10⁹/L</i>	273 [253–310]	294 [256–336] ^{##}	192 [170–223] ^{&&}	147 [103–180] ^{■□□}

Примечание: НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; FIB-4 — индекс фиброза-4; NFS (NAFLD fibrosis score) — шкала фиброза при НАЖБП; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза; * — < 0,001, ** — < 0,05 при сравнении «Стеатоз» vs. «НАСГ с высоким уровнем КЦЖК», # — < 0,001, ## — < 0,05 при сравнении «Цирроз печени» vs. «НАСГ с высоким уровнем КЦЖК»; & — < 0,001, && — < 0,05 при сравнении «Стеатоз» vs. «НАСГ с низким уровнем КЦЖК»; ■ — < 0,001, ■■ — < 0,05 при сравнении «Цирроз печени» vs. «НАСГ с низким уровнем КЦЖК»; □ — < 0,001, □□ — < 0,05 при сравнении «Стеатоз» vs. «Цирроз печени».

Note: NASH — non-alcoholic steatohepatitis; SCFA — short-chain fatty acids; HDL — high-density lipoprotein; LDL — low-density lipoprotein; FIB-4 — fibrosis index-4; NFS — NAFLD fibrosis score; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; GGT — gamma-glutamyl transpeptidase; * — < 0.001, ** — < 0.05 when comparing “Steatosis” vs. “NASH with high SCFA”, # — < 0.001, ## — < 0.05 when comparing “Liver cirrhosis” vs. “NASH with high SCFA”; & — < 0.001, && — < 0.05 when comparing “Steatosis” vs. “NASH with low SCFA”; ■ — < 0.001, ■■ — < 0.05 when comparing “Liver cirrhosis” vs. “NASH with low SCFA”; □ — < 0.001, □□ — < 0.05 when comparing “Steatosis” vs. “Liver cirrhosis”.

Таблица 2. Абсолютное и относительное содержание КЦЖК у пациентов с разными стадиями метаболически ассоциированной жировой болезни печени

Table 2. Absolute and relative content of SCFAs in patients with different stages of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

	Стеатоз Steatosis (n = 27)	НАСГ с высоким уровнем КЦЖК NASH with high SCFA (n = 24)	НАСГ с низким уровнем КЦЖК NASH with low SCFA (n = 18)	Цирроз печени Liver cirrhosis (n = 16)
Общее содержание КЦЖК, мг/г Total SCFA content, mg/g	6,00 [4,59–7,41]**//	15,36 [13,56–18,09]##//	4,67 [3,36–5,81]*//	3,20 [2,13–4,22]■□□//
Ацетат (C2), мг/г Acetate (C2), mg/g	3,58 [2,75–5,27]**//	9,32 [7,90–11,02]##//	2,72 [2,07–3,30]*//	2,12 [1,03–2,28]■□□//
Пропионат (C3), мг/г Propionate (C3), mg/g	0,90 [0,61–1,17]**//	2,76 [2,25–3,54]##//	0,87 [0,61–1,32]//	0,58 [0,46–0,81]■□□//
Бутират (C4), мг/г Butyrate (C4), mg/g	0,80 [0,65–0,99]**//	2,49 [1,77–3,14]##//	0,66 [0,43–0,82]//	0,35 [0,28–0,48]■□□//
Изокислоты (Cn), мг/г Isoacids (Cn), mg/g	0,39 [0,26–0,45]*//	0,57 [0,31–0,75]#	0,23 [0,17–0,31]*//	0,23 [0,21–0,31]■//
Доля ацетата, % Fraction of acetate, %	71,1 [65,5–77,6]//	65,5 [62,5–67,6]	65,4 [62,8–67,1]*	62,8 [56,3–66,8]□□
Доля пропионата, % Fraction of propionate, %	16,6 [15,0–19,6]*//	18,5 [16,7–21,6]	20,5 [17,7–23,1]*	22,7 [19,8–26,3]□□//
Доля бутирата, % Fraction of butyrate, %	14,3 [13,3–22,7]//	16,1 [14,1–18,9]	14,3 [12,8–15,5]//	12,9 [11,3–15,0]//
Доля изокислот, % Fraction of isoacids, %	6,8 [5,4–7,4]**//	3,8 [1,8–5,6]##//	5,0 [3,7–6,2]*//	8,2 [7,4–10,0]■□□//
ИзоCn/Cn IsoCn/Cn	0,46 [0,29–0,52]*//	0,19 [0,10–0,44]#//	0,35 [0,30–0,38]*//	0,08 [0,07–0,11]■□□//

Примечание: НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты; ** — < 0,001, * — < 0,05 при сравнении «Стеатоз» vs. «НАСГ с высоким уровнем КЦЖК»; ## — < 0,001, # — < 0,05 при сравнении «Цирроз печени» vs. «НАСГ с высоким уровнем КЦЖК»; & — < 0,001, & — < 0,05 при сравнении «Стеатоз» vs. «НАСГ с низким уровнем КЦЖК»; ■■ — < 0,001, ■ — < 0,05 при сравнении «Цирроз печени» vs. «НАСГ с низким уровнем КЦЖК»; □□ — < 0,001, □ — < 0,05 при сравнении «Стеатоз» vs. «Цирроз печени»; // — < 0,001, / — < 0,05 при сравнении с группой контроля.

Note: NASH — non-alcoholic steatohepatitis; SCFA — short-chain fatty acids; ** — < 0.001, * — < 0.05 when comparing “Steatosis” vs. “NASH with high SCFA”; ## — < 0.001, # — < 0.05 when comparing “Cirrhosis” vs. “NASH with high SCFA”; && — < 0.001, & — < 0.05 when comparing “Steatosis” vs. “NASH with low SCFA”; ■■ — < 0.001, ■ — < 0.05 when comparing “Cirrhosis” vs. “NASH with low SCFA”; □□ — < 0.001, □ — < 0.05 when comparing “Steatosis” vs. “Liver cirrhosis”; // — < 0.001, / — < 0.05 when comparing with the control group.

и бутирата по сравнению со здоровыми людьми, и это снижение было более выраженным при наличии ЦП (табл. 2). В случае стеатогепатита с высоким уровнем КЦЖК уровни изучаемых параметров были, соответственно, выше.

Доля бутирата по сравнению со здоровыми лицами была снижена у всех пациентов, но не отличалась по мере прогрессирования заболевания.

Относительная доля ацетата увеличена при стеатозе, а доля пропионата — при ЦП.

Уровень изокислот в фекалиях также был ниже по сравнению со здоровыми субъектами, и уменьшался при стеатогепатите с низким уровнем КЦЖК и ЦП. Доля изокислот преобладала у пациентов с ЦП в сравнении с остальными группами (табл. 2).

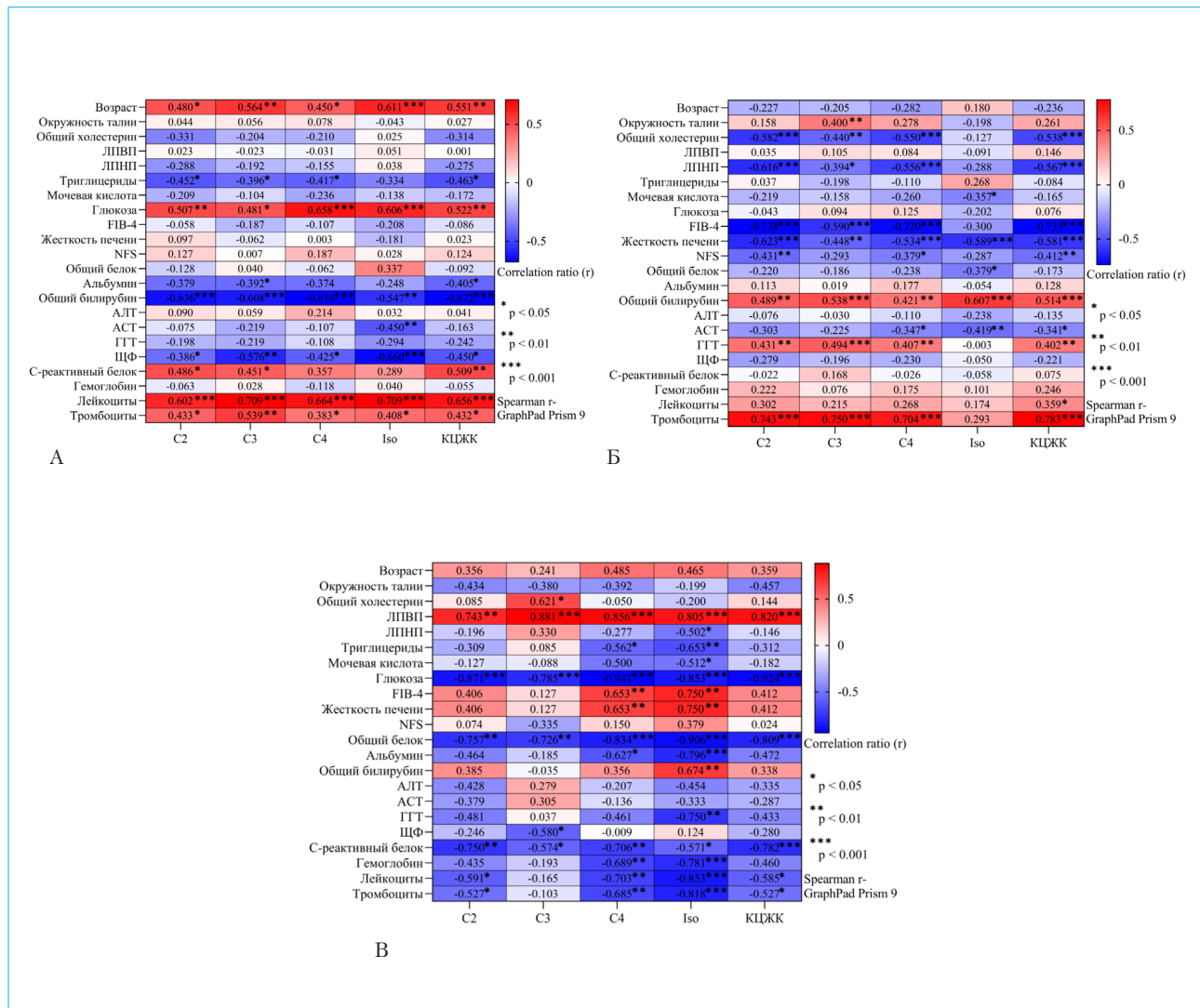


Рисунок 1. Корреляции абсолютных уровней ацетата (C2), пропионата (C3), бутирата (C4), изокислот (Iso) и общего количества КЦЖК в кале с основными клинико-лабораторными показателями пациентов со стеатозом (А), стеатогепатитом (Б), циррозом печени (В)

Figure 1. Correlations of absolute levels of acetate (C2), propionate (C3), butyrate (C4), isoacids (Iso) and total SCFA in feces with the main clinical and laboratory parameters of patients with steatosis (A), steatohepatitis (B), and liver cirrhosis (B)

Уровень КЦЖК и их фракций имел прямые и обратные корреляционные связи с основными клинико-лабораторными характеристиками пациентов. Результаты корреляционного анализа приведены на рисунке 1.

Мы проанализировали взаимосвязь содержания КЦЖК с данными эластометрии, результаты представлены на рисунке 2.

Обсуждение

Патогенез МАЖБП сложен. На сегодняшний день обсуждается сочетанное действие множества различных факторов, детерминирующих возникновение МАЖБП, включая генетические, социальные,

факторы окружающей среды и др. Важным моментом современного представления патогенеза МАЖБП является признание роли нарушений микробиоты кишечника [1–5, 10, 13, 15, 16, 17, 18, 19].

В этом исследовании мы изучали связь КЦЖК с тяжестью течения МАЖБП у пациентов с разными стадиями МАЖБП. Наши результаты показали, что у больных МАЖБП на стадии стеатоза и цирроза отмечаются однонаправленные изменения метаболической активности микробиоты кишечника. Установлено снижение абсолютных концентраций КЦЖК: их общего содержания, уровня ацетата, пропионата, бутирата, снижение изокислот. В профилях КЦЖК при стеатозе печени выявлено повышение доли ацетата, снижение — пропионата

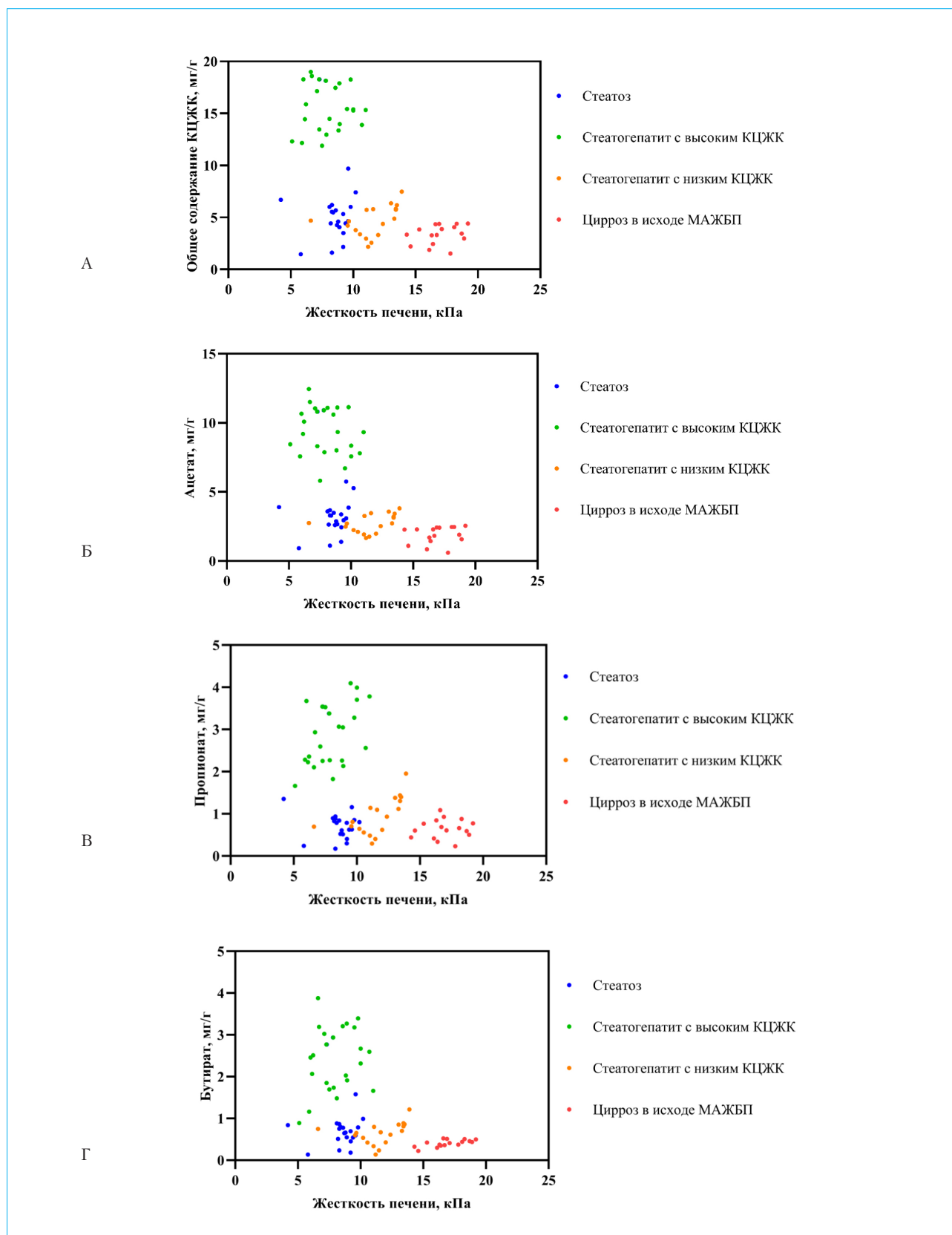


Рисунок 2. Корреляционные зависимости содержания КЦЖК (А), ацетата (Б), пропионата (В), бутирата (Г) с результатами эластометрии

Figure 2. Correlation dependences of the content of SCFA (A), acetate (Б), propionate (В), butyrate (Г) with the results of elastometry

и бутирата. У пациентов с ЦП увеличивается доля пропионата и снижается доля бутирата. Мы предполагаем, что это может быть как связано с изменением метаболической активности кишечной микробиоты, так и быть проявлением нарушения утилизации колоноцитами КЦЖК.

На наш взгляд, крайне важным в прогрессии МАЖБП является уровень КЦЖК на стадии стеатогепатита. И именно этот факт, вероятно, предопределяет дальнейшее течение заболевания и риск развития ЦП. Мы выделили две подгруппы пациентов с разным уровнем метаболической активности микробиоты. Пациенты, у которых метаболизм микробиоты в отношении производства КЦЖК был высок, имели, соответственно, повышенный уровень КЦЖК. И напротив, пациенты, у которых метаболическая активность микробиоты была снижена, характеризовались неуклонным снижением КЦЖК и прогрессией заболевания в цирроз печени. В исследовании мы показали обратную корреляционную зависимость расчетных прогностических индексов NFS и FIB-4, значений эластографии с общим уровнем КЦЖК, уровнем ацетата, пропионата, бутирата. Мы предполагаем, что снижение КЦЖК для пациентов с МАЖБП можно рассматривать как прогностический маркер неблагоприятного течения заболевания печени.

Наши данные подтверждают результаты исследований, в которых у лиц с МАЖБП определено изменение уровня КЦЖК [5, 7, 8, 20, 21]. R. Ganesan et al. опубликовали, что у пациентов со стеатозом печени уровни КЦЖК значительно ниже, включая ацетат ($p = 0,03$), бутират ($p = 0,0008$) и пропионат [22]. M. Rau et al. представили результаты исследования пациентов МАЖБП на стадии стеатогепатита. Отмечено, что пациенты с НАСГ характеризуются другим составом микробиоты кишечника с более высокими уровнями КЦЖК в фекалиях и более

высоким содержанием бактерий *Fusobacteria* и *Fusobacteriaceae*, продуцирующих КЦЖК при МАЖБП [23]. По мнению авторов, эти изменения связаны с иммунологическими особенностями течения заболевания, а именно более низким уровнем покоящихся регуляторных Т-клеток (rTreg) ($CD4^+CD45RA^+CD25^{++}$) и более высоким соотношением Th17/rTreg в периферической крови пациентов с НАСГ [23]. Показана ассоциация снижения КЦЖК в кале с низким разнообразием микробиоты, высокой проницаемостью кишечника [24–27]. Установлена зависимость повышения уровня TNF- α и отрицательной корреляции с КЦЖК по мере прогрессирования МАЖБП [28].

В нашем исследовании мы определили изменение соотношения КЦЖК, в том числе снижение доли бутирата, что, на наш взгляд, играет критическую роль в прогрессировании МАЖБП. В литературе также описано, что противовоспалительная активность бутирата связана с подавлением липополисахарид-опосредованной экспрессии провоспалительных генов, появлением противовоспалительного фенотипа и индукцией апоптоза провоспалительных макрофагов. На молекулярном уровне эти клеточные явления опосредуются посредством влияния на АМР-активируемую протеинкиназу (АМРК), гистоновую деацетилазу (HDAC) и ядерный фактор транскрипции «каппа-би» (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) [29].

Таким образом, КЦЖК могут быть потенциальными диагностическими, терапевтическими и прогностическими маркерами в будущем. Для подтверждения нашей гипотезы необходимы дальнейшие исследования на большой популяции пациентов, одновременное исследование как циркулирующих, так и фекальных КЦЖК.

Литература / References

1. Barber T.M., Hanson P., Weickert M.O. Metabolic-associated fatty liver disease and the gut microbiota. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2023;52(3):485–96. DOI: 10.1016/j.ecl.2023.01.004
2. Pabst O., Hornef M.W., Schaap F.G., Cerovic V., Clavel T., Bruns T. Gut-liver axis: Barriers and functional circuits. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;20(7):447–61. DOI: 10.1038/s41575-023-00771-6
3. Maslennikov R., Poluektova E., Zolnikova O., Sedova A., Kurbatova A., Shulpekova Y., et al. Gut microbiota and bacterial translocation in the pathogenesis of liver fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(22):16502. DOI: 10.3390/ijms242216502
4. Jayachandran M., Qu S. Non-alcoholic fatty liver disease and gut microbial dysbiosis- underlying mechanisms and gut microbiota mediated treatment strategies. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023;24(6):1189–204. DOI: 10.1007/s11154-023-09843-z
5. Abenavoli L., Scarlata G.G.M., Scarpellini E., Boccutto L., Spagnuolo R., Tilocca B., et al. Metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease and gut microbiota: From fatty liver to dysmetabolic syndrome. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(3):594. DOI: 10.3390/medicina59030594
6. Pushpanathan P., Mathew G.S., Selvarajan S., Seshadri K.G., Srikanth P. Gut microbiota and its mysteries. *Indian J Med Microbiol.* 2019;37(2):268–77. DOI: 10.4103/ijmm.IJMM_19_373
7. Coppola S., Avagliano C., Calignano A., Berni Canani R. The protective role of butyrate against obesity and obesity-related diseases. *Molecules.* 2021;26(3):682. DOI: 10.3390/molecules26030682
8. Deng M., Qu F., Chen L., Liu C., Zhang M., Ren F., et al. SCFAs alleviated steatosis and inflammation in mice with NASH induced by MCD. *J Endocrinol.* 2020;245(3):425–37. DOI: 10.1530/JOE-20-0018
9. Knudsen C., Neyrinck A.M., Lanthier N., Delzenne N.M. Microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: Promising prospects for clinical interventions? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2019;22(5):393–400. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000584
10. Li Y., Qin G.Q., Wang W.Y., Liu X., Gao X.Q., Liu J.H., et al. Short chain fatty acids for the risk of dia-

- betic nephropathy in type 2 diabetes patients. *Acta Diabetol.* 2022;59(7):901–9. DOI: 10.1007/s00592-022-01870-7
11. 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. *Diabetologia.* 2016;59(6):1121–40. DOI: 10.1007/s00125-016-3902-y
 12. Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF); Società Italiana di Diabetologia (SID); Società Italiana dell'Obesità (SIO); Members of the guidelines panel; Coordinator; AISF Members; SID Members; SIO Members; Metodologists. Non-alcoholic fatty liver disease in adults 2021: A clinical practice guideline of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), the Italian Society of Diabetology (SID) and the Italian Society of Obesity (SIO). *Dig Liver Dis.* 2022;54(2):170–82. DOI: 10.1016/j.dld.2021.04.029
 13. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(4):104–40. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Kotovskaya Y.V., Tkacheva O.N., Troshina E.A., et al. Clinical practice guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(4):104–40. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140]
 14. Cao X., Zolnikova O., Maslennikov R., Reshetova M., Poluektova E., Bogacheva A., et al. Low short-chain-fatty-acid-producing activity of the gut microbiota is associated with hypercholesterolemia and liver fibrosis in patients with metabolic-associated (non-alcoholic) fatty liver disease. *Gastrointest Disord.* 2023;5:464–73. DOI: 10.3390/gidisord5040038
 15. Cao X., Zolnikova O., Maslennikov R., Reshetova M., Poluektova E., Bogacheva A., et al. Differences in fecal short-chain fatty acids between alcoholic fatty liver-induced cirrhosis and non-alcoholic (metabolic-associated) fatty liver-induced cirrhosis. *Metabolites.* 2023;13(7):859. DOI: 10.3390/metabo13070859
 16. Решетова М.С., Зольникова О.Ю., Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В., Анполонова С.А., Лапина Т.Л. Роль кишечной микробиоты и ее метаболитов в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(5):75–88. [Reshetova M.S., Zolnikova O.Yu., Ivashkin V.T., Ivashkin K.V., Appolonova S.A., Lapina T.L. Gut microbiota and its metabolites in pathogenesis of NAFLD. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(5):75–88. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-5-75-88]
 17. Ralli T., Saifi Z., Tyagi N., Vidyadhari A., Aeri V., Kohli K. Deciphering the role of gut metabolites in non-alcoholic fatty liver disease. *Crit Rev Microbiol.* 2023;49(6):815–33. DOI: 10.1080/1040841X.2022.2142091
 18. Ney L.M., Wipplinger M., Grossmann M., Engert N., Wegner V.D., Mosig A.S. Short chain fatty acids: Key regulators of the local and systemic immune response in inflammatory diseases and infections. *Open Biol.* 2023;13(3):230014. DOI: 10.1098/rsob.230014
 19. Tsai H.J., Hung W.C., Hung W.W., Lee Y.J., Chen Y.C., Lee C.Y., et al. Circulating short-chain fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease severity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrients.* 2023;15(7):1712. DOI: 10.3390/nu15071712
 20. Ji Y., Yin Y., Li Z., Zhang W. Gut microbiota-derived components and metabolites in the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrients.* 2019;11(8):1712. DOI: 10.3390/nu11081712
 21. Ji J., Wu L., Wei J., Wu C. The gut microbiome and ferroptosis in MAFLD. *J Clin Transl Hepatol.* 2023;11(1):174–87. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00136
 22. Ganesan R., Gupta H., Jeong J.J., Sharma S.P., Won S.M., Oh K.K., et al. A metabolomics approach to the validation of predictive metabolites and phenotypic expression in non-alcoholic fatty liver disease. *Life Sci.* 2023;322:121626. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121626
 23. Rau M., Rehman A., Dittrich M., Groen A.K., Hermanns H.M., Seyfried F., et al. Fecal SCFAs and SCFA-producing bacteria in gut microbiome of human NAFLD as a putative link to systemic T-cell activation and advanced disease. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(10):1496–507. DOI: 10.1177/2050640618804444
 24. Michail S., Lin M., Frey M.R., Fanter R., Paliy O., Hilbush B., et al. Altered gut microbial energy and metabolism in children with non-alcoholic fatty liver disease. *FEMS Microbiol Ecol.* 2015;91(2):1–9. DOI: 10.1093/femsec/fiu002
 25. Backed F., Manchester J.K., Semenovitch C.F., Gordon J.I. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(3):979–84. DOI: 10.1073/pnas.0605374104
 26. Rahat-Rozenbloom S., Fernandes J., Gloor G.B., Wolever T.M. Evidence for greater production of colonic short-chain fatty acids in overweight than lean humans. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(12):1525–31. DOI: 10.1038/ijo.2014.46
 27. La Cuesta-Zuluaga D., Mueller N.T., Álvarez-Quintero R., Velásquez-Mejía E.P., Sierra J.A., Corrales-Agudelo V., et al. Higher fecal short-chain fatty acid levels are associated with gut microbiome dysbiosis, obesity, hypertension and cardiometabolic disease risk factors. *Nutrients.* 2018;11(1):51. DOI: 10.3390/nu11010051
 28. Xiong J., Chen X., Zhao Z., Liao Y., Zhou T., Xiang Q. A potential link between plasma short-chain fatty acids, TNF- α level and disease progression in non-alcoholic fatty liver disease: A retrospective study. *Exp Ther Med.* 2022;24(3):598. DOI: 10.3892/etm.2022.11536
 29. Sarkar A., Mitra P., Lahiri A., Das T., Sarkar J., Paul S., et al. Butyrate limits inflammatory macrophage niche in NASH. *Cell Death Dis.* 2023;14(5):332. DOI: 10.1038/s41419-023-05853-6

Сведения об авторах

Цао Синьлу — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Контактная информация: clululu@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7106-0460>

Information about the authors

Xinlu Cao — Postgraduate, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: clululu@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7106-0460>

Зольникова Оксана Юрьевна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Масленников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, эксперт Референт-центра по микробиоте Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, руководитель Референт-центра по микробиоте Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Буеверова Елена Леонидовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: bueverova_e_l@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-9775>

Решетова Мария Сергеевна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: maria.reshetova@icloud.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9276-6924>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Oxana Y. Zolnikova* — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Expert of the Microbiota Reference Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Head of the Microbiota Reference Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Elena L. Bueverova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: bueverova_e_l@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-9775>

Maria S. Reshetova — Teaching Assistant at the Department of Hepatology, V. Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: maria.reshetova@icloud.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9276-6924>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, V. Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Главный внештатный специалист гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Director of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 19.02.2024 Принята: 25.07.2024 Опубликовано: 30.08.2024
Submitted: 19.02.2024 Accepted: 25.07.2024 Published: 30.08.2024