



Вплив кишкової мікробіоти на формування та розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки в дітей

For cite: Zdorov'e rebenka. 2018;13(8):776-782. doi: 10.22141/2224-0551.13.8.2018.154159

Резюме. Останнім часом неалкогольна жирова хвороба печінки є одним із найбільш поширених захворювань печінки серед дорослих та все частіше діагностується в дітей та підлітків. Це обумовлює значний інтерес до пошуку нових ланок етіопатогенезу хвороби. Із розробкою та застосуванням сучасних методів дослідження кишкової мікробіоти було досягнуто значного прогресу в розумінні її впливу на здоров'я людини. В огляді літератури надані сучасні дані, що демонструють роль кишкової мікробіоти у формуванні та розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки в дітей.

Ключові слова: кишкова мікробіота; неалкогольна жирова хвороба печінки; підлітки; огляд

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — найбільш поширене захворювання печінки в дітей та підлітків у розвиненому світі, що тісно пов'язане з центральним ожирінням, інсулінорезистентністю, цукровим діабетом, застосуванням певних медикаментів і розглядається як печінковий прояв метаболічного синдрому [1–3]. НАЖХП включає спектр захворювань, пов'язаних із наявністю везикулярного стеатозу печінки (накопичення жирових відкладень у більше ніж 5 % гепатоцитів на підставі результатів гістологічного дослідження або в більше ніж 5,6 % — на підставі протонної магнітно-резонансної спектроскопії) за відсутності значного вживання алкоголю [4]. Патологічні зміни включають простий стеатоз та неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), що може прогресувати у фіброз, цироз та рідко в дорослих в гепатоцелюлярну карциному [1, 5]. Останнім часом виявлено важливі відмінності в гістологічній картині НАСГ між дорослими та дітьми. Для дорослих основними рисами НАСГ є стеатоз, балонна дегенерація та перисинусоїдний фіброз. У дітей досить часто виявляють альтернативний 2-й тип НАСГ, проявами якого є порталне запалення та фіброз, що може характери-

зуватися більшим ризиком швидкого прогресування хвороби [6].

Поширеність захворюваності на НАЖХП серед дітей і підлітків зростає паралельно епідемії ожиріння у світі [7]. Дослідження свідчать, що ризик виникнення НАЖХП на тлі ожиріння в шкільному віці вищий, ніж у дорослих [8]. За результатами 742 автопсій встановлено, що від НАЖХП страждали 38 % американців віком від 2 до 19 років, хворих на ожиріння [9]. Нещодавно проведений метааналіз серед дітей і підлітків 1–19 років виявив, що середня поширеність НАЖХП становила 7,6 % у загальній популяції, а серед хворих на ожиріння — 34,2 %, та більше вражало хлопців, аніж дівчат (35,3 та 21,8 % відповідно) [10].

Таким чином, проблема НАЖХП обумовлена, з одного боку, стрімким зростанням поширеності захворювання на тлі ожиріння, а з іншого — її тяжкістю наслідків, таких як НАСГ. Дані Американської асоціації з вивчення захворювань печінки свідчать про реєстрацію НАЖХП вже у дворічних дітей та цирозу, пов'язаного з НАСГ, вже у 8 років [11]. Пацієнти з НАСГ є другою за поширеністю групою, що очікує на трансплантацію печінки в США [12]. І хоча прогресування НАЖХП до фі-

брозу та цирозу потребує трансплантації печінки в старшому віці, описані випадки і в молоді також. У дослідженні A. Feldstein et al. було проаналізовано стан здоров'я 66 осіб за період 20 років, яким було діагностовано НАЖХП ще в дитинстві. Трансплантація печінки знадобилася двом хворим вже у віці 20 та 25 років [13].

Основні теорії патогенезу НАЖХП

Ще наприкінці минулого століття, в 1998 році, для пояснення патогенезу та прогресування НАЖХП була запропонована теорія «двох ударів». Згідно з нею при ожирінні, особливо вісцеральному, в результаті надходження підвищеної кількості вільних жирних кислот до печінки за сприяння інсулінорезистентності розвивається стеатоз, що вважають за «перший удар». Надалі відбувається «другий удар» за рахунок оксидативного стресу, мітохондріальної дисфункції та дії прозапальних цитокінів, що призводять до розвитку запалення та стеатогепатиту [14].

НАЖХП зустрічається в близько 70 % дітей та підлітків із різними порушеннями вуглеводного обміну, а за наявності НАЖХП інсулінорезистентність виявляється в 68 % випадків, що свідчить про її значення в розвитку захворювання [15, 16]. Однак часто складно встановити, чи є інсулінорезистентність причиною чи наслідком НАЖХП. Згідно з теорією ліпотоксичності через порушення здатності інсуліну пригнічувати ліполіз і, як наслідок, за рахунок збільшеного надходження вільних жирних кислот до печінки інсулінорезистентність вважають причиною розвитку НАЖХП. З іншого боку, вважається, що НАЖХП може провокувати розвиток інсулінорезистентності за рахунок інгібування сигналів інсуліну на рівні інсулінового рецептора [17, 18].

Хоча теорія «подвійного удару» все ще сприймається широким загалом науковців, сучасними дослідженнями запропоновано теорію «множинних або паралельних ударів», згідно з якою в патогенез НАЖХП залучено вплив на тканину печінки різноманітних факторів, в тому числі кишкової мікробіоти та продуктів її взаємодії з організмом хазяїна на фоні оксидативного стресу [14, 19, 20]. Печінка є природним реципієнтом сигналів із кишечника та першою піддається впливу бактерій та продуктів їх життєдіяльності, оскільки пов'язана з ним через систему порталльної вени. З іншого боку, сполуки, що синтезуються в печінці, метаболізуються в кишечнику. Цей природний зв'язок об'єднано поняттям «кишково-печінкова вісь» [21, 22].

З кожним роком збільшується кількість досліджень, що демонструють тісний взаємозв'язок між кишечником та печінкою та вплив порушень у вісі «кишечник — печінка» на розвиток ряду асоційованих з ожирінням станів, у тому числі НАЖХП [22, 23]. Проте таких досліджень у дітей та підлітків все ще набагато менше, ніж у дорослих, що робить питання впливу кишкової мікробіоти в патогенезі НАЖХП актуальним.

Зв'язок кишкової мікробіоти, ожиріння та НАЖХП

За сучасними уявленнями, кишкова мікробіота людини представлена бактеріями, які переважно належать до одного з чотирьох філотипів: *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroides*, *Proteobacteria*, що складаються з багатьох класів, сімейств та родів [24]. Більше ніж 90 % дистальної мікрофлори кишечника становлять мікроорганізми *Firmicutes* (60–80 %) та *Bacteroidetes* (15–30 %), тому метаболізм та стабільність кишкової мікробіоти значною мірою залежать від їх співвідношення [25]. До *Firmicutes* належать переважно грампозитивні бактерії, в тому числі *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*. Тип *Bacteroides* складається з грамнегативних бактерій, і найбільш поширеними є *Bacteroides*. До філотипу *Actinobacteria* належать грампозитивні бактерії, найважливішим представником яких є біфідобактерії. Філотип *Proteobacteria* характеризується наявністю грамнегативних бактерій, в тому числі і патогенних *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Salmonella* [24]. У дослідженнях відмічено зростання кількості *Proteobacteria*, в основному за рахунок *Enterobacteriaceae*, у дітей із НАЖХП [23, 26]. Треба зазначити, що небактеріальні організми, такі як археї, гриби та віруси, також можуть відігравати важливу роль у системі «макроорганізм — мікробіота», особливо в їх взаємодії з рештою мікробіома [24].

Характер харчування суттєво впливає на біоценоз кишечника. Вважають, що вживання їжі, багаті жирами та легкозасвоюваними вуглеводами, призводить до зміни складу кишкової мікробіоти: збільшується кількість мікробів роду *Firmicutes* та зменшується кількість мікробів роду *Bacteroidetes* [27]. У низці досліджень як серед дорослих, так і серед дітей виявлено, що співвідношення *Firmicutes*/*Bacteroidetes* у хворих на ожиріння більше, ніж в осіб із нормального масою тіла [23, 27–29]. Дослідження F. Del Chierico et al., які вивчали мікробіоту кишечника в дітей 7–16 років з ожирінням, простим стеатозом та НАСГ, показали зниження екологічного різноманіття, більш виражене у хворих на простий стеатоз. Установлено зниження у хворих кількості *Bacteroides* та підвищення — *Firmicutes*, найбільш значущі в групі дітей із НАСГ. Також відмічено підвищення кількості *Actinobacteria* у хворих порівняно з контролем. Встановлено вірогідне збільшення кількості *Bradyrhizobium*, *Propionibacterium acnes*, *Peptoniphilus*, *Anaerococcus*, *Dorea* та *Ruminococcus* та зниження — *Oscillospira* та *Rikenellaceae*. Відмічено позитивні кореляції між кількістю *Dorea*, *Ruminococcus* та індексом маси тіла і рівнем інсуліну та висловлено припущення, що збільшення поширеності *Dorea* та *Ruminococcus* пов'язане з прогресуванням простого стеатозу в стеатогепатит. Дослідниками висловлено думку, що для розвитку патології печінки варіації екосистеми кишечника загалом більш важливі, ніж зміни в поширеності окремих видів [23].

Інші дані отримані L. Zhu et al. у дітей, хворих на ожиріння та НАСГ: де виявлено збільшення кількості *Bacteroidetes* та зменшення — *Firmicutes* за рахунок *Lachnospiraceae* та *Ruminococcaceae*, зростання кількості *Proteobacteria* в основному за рахунок збільшення кількості *Enterobacteriaceae*, особливо *Escherichia*, а також зменшення різноманіття видів мікрофлори порівняно з контролем [26].

Вплив мікробіоти кишечника на розвиток НАЖХП обумовлюється багатьма патогенетичними шляхами. До них належать вивільнення додаткової енергії з продуктів харчування і зміни в рівні ферментації полісахаридів мікробіотою в моносахариди та коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК); збільшення продукції ендogenous етанолу; бактеріальна транслокація й ендотоксемія, що пов'язані із синдромом надмірного бактеріального росту (СНБР) та посиленням кишкової проникності; порушення метаболізму холіну, що призводить до накопичення ліпопротеїнів дуже низької щільності в печінці; модуляція синтезу жовчних кислот, які беруть участь в абсорбції жиру, а також метаболізмі глюкози та ліпопротеїнів через зв'язування з фарнезоїдним X-рецептором (FXR) [24, 27, 30]. Деякі з цих механізмів ретельно вивчені на експериментальному рівні у тварин, щодо інших, то вже є дані досліджень у дорослих хворих [27, 31].

Вплив мікробіоти на метаболічні та функціональні розлади печінки

Роль КЛЖК у розвитку НАЖХП

Результатом ферментативної активності бактерій кишечника є синтез КЛЖК та моносахаридів із полісахаридів, що не перетравлюються. Основними видами КЛЖК є оцтова, пропіонова та масляна кислоти, що в здорових осіб виробляються в кількості 50–100 ммоль/л та приблизному співвідношенні 60 : 20 : 20 відповідно [24]. Представники *Bacteroides* переважно виробляють ацетат і пропіонат, а *Firmicutes* — масляну кислоту [32]. Основними продуцентами оцтової кислоти є *Prevotella*, *Bacteroides*, *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium*, *Blautia hydrogenotrophica*, *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Streptococcus*, пропіонової — *Bacteroides*, *Dialister*, *Megasphaera elsdenii*, *Veillonella*, *Salmonella*, *Coprococcus catus*, *Ruminococcus*, *Roseburia inulinivorans*, масляної — *Anaerostipes*, *Eubacterium rectale*, *Coprococcus catus*, *Eubacterium hallii*, *Roseburia*, *Faecalibacterium prausnitzii* [33].

КЛЖК відіграють важливу роль у формуванні середовища кишечника. Масляна кислота є енергетичним ресурсом для колоноцитів хазяїна, ацетат та пропіонат через порталну вену надходять до печінки, де беруть участь у печінковому ліпогенезі та глюконеогенезі відповідно. Зокрема, ацетат є попередником холестерину та жирних кислот [24, 33].

Однак збільшення кількості та порушення співвідношення КЛЖК має негативні наслідки. Встановлено, що мікробіота хворих на ожиріння має

більшу здатність до процесу ферментації полісахаридів, що не перетравлюються, порівняно зі здоровими. Це призводить до підвищення рівня моносахаридів та КЛЖК, порушення їх співвідношення у крові [33]. Вважається, що в цьому процесі беруть участь метаногенні бактерії, які здатні використовувати водень для синтезу метану, що оптимізує процеси бактеріальної ферментації [21]. Зміни складу мікробіоти на користь збільшення представників, що сприяють виробленню КЛЖК, обумовлюють додаткову екстракцію енергії з їжі. Хронічний надлишок енергії може призвести до накопичення жиру в печінці та розвитку НАЖХП [33]. Крім того, КЛЖК зв'язуються з рецепторами, що спряжені з G-білком, на поверхні L-клітин кишечника, діють як сигнальні молекули для синтезу гастроінтестинальних гормонів, таких як глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1), пептид YY, і, таким чином, відіграють важливу роль у регуляції апетиту та рівня інсуліну [34].

У роботі A. Payne аналіз метаболітів фекалій виявив, що мікробіота кишечника дітей, хворих на ожиріння, асоціювалася з вірогідно вищим рівнем масляної кислоти, ніж у здорових [35]. У дослідженні M. Goffredo et al. у дітей концентрація масляної кислоти в крові мала позитивну кореляцію з відкладенням жиру в печінці [36]. Однак в іншому дослідженні в дітей, хворих на ожиріння, було виявлено зниження в калі концентрації пропіонової та масляної кислот порівняно зі здоровими дітьми, що могло бути обумовлено збільшеною їх абсорбцією з кишечника [37].

Роль етанолу в розвитку НАЖХП

Одним із механізмів впливу кишкової мікробіоти на розвиток НАЖХП вважають і вироблення ендogenous етанолу [24]. Встановлено, що СНБР призводить до підвищення синтезу цієї сполуки [38]. Наприклад, 1 г *Escherichia coli* виробляє 0,8 г етанолу за годину [39]. Більше того, кількість протеобактерій (особливо *Escherichia coli* та інші представники *Enterobacteriaceae*), що мають здатність до виробництва етанолу, значно підвищена в пацієнтів із НАЖХП, у тому числі серед дітей [25, 40].

Vaker et al. першими довели, що алкоголь відіграє важливу роль у розвитку НАСГ, запропонувавши механізм, що пояснює аналогічні гістологічні ознаки людей, хворих на алкогольну хворобу печінки та НАСГ. Згідно з їх гіпотезою збільшення продукції етанолу в результаті зміненої кишкової мікробіоти в дітей та підлітків з ожирінням, з одного боку, і підвищення рівня відновленої форми коферменту нікотинамідаденіндинуклеотиду (NADH) в печінці, з іншого боку, викликають експресію цитохрому P450 2E1, який через утворення активних форм кисню викликає запалення в печінці [41]. Дослідженнями встановлено, що збільшення NADH сприяє синтезу жирних кислот і зменшує катаболізм ліпідів, що призводить до накопичення жиру в гепатоцитах [24].

Етанол, що продукується в кишечнику, може чинити пряму пошкодуючу дію на печінку, а також брати участь у розвитку НАЖХП шляхом стимулювання кишкової проникності з підвищенням рівня ендотоксемії. Вона активізує опосередковану Toll-подібними рецепторами сигналізацію і завершується виходом прозапальних цитокінів [41].

L. Zhu et al. у своєму дослідженні серед підлітків показали збільшення кількості алкогольпродукуючих бактерій у мікробіомах пацієнтів із НАСГ та підвищення концентрації етанолу в крові [26]. У дослідженні D. Vrenner показано підвищення рівня етанолу в крові в дітей із НАЖХП порівняно зі здоровими, а також із дітьми, хворими на ожиріння, але без ознак НАЖХП [42]. Рівень етанолу в крові також був вірогідно вищим у дітей із НАЖХП, ніж у здорових дітей, у дослідженні, що проводилося в Туреччині [43].

Треба зазначити, що не всі дослідники згодні з тим, що надмірний ріст бактерій у кишечнику впливає на підвищення етанолу в крові хворих на НАЖХП. У дослідженні дітей 5–8 років із ранніми ознаками НАЖХП рівень етанолу в крові мав позитивну кореляцію з інсулінорезистентністю та був вірогідно вищим, ніж у контрольній групі дітей без НАЖХП, незважаючи на відсутність кореляції із СНБР. Автори вважають, що підвищення рівня етанолу в крові в дітей із ранніми ознаками НАЖХП може бути результатом інсулінозалежних порушень активності алкогольдегідрогенази в тканинах печінки, а не збільшення ендogenous синтезу етанолу [44].

Роль жовчних кислот у розвитку НАЖХП

Останнім часом досліджується можлива роль кишкової мікробіоти в регуляції обміну жовчних кислот [24]. Вони виступають у ролі сигнальних молекул для регуляції дії ядерних рецепторів, таких як FXR, що є модулятором обміну ліпідів та жовчних кислот у кишечнику та печінці. Зміни складу кишкової мікрофлори викликають дисрегуляцію гомеостазу жовчних кислот та сигнальних шляхів, які вони регулюють, і, таким чином, впливають на розвиток та прогресування НАЖХП [45]. У дослідженні V. Nobili et al. серед дітей із НАЖХП рівень FXR був найнижчим у дітей із НАСГ порівняно зі здоровими однолітками [46]. Активація FXR призводить до інгібування ядерного фактора κB (NF-κB) і, таким чином, зменшує вираженість запального процесу в печінці. Клінічне випробування в пацієнтів із НАСГ агоністу FXR, обетихолевої кислоти, показало поліпшення гістологічної картини печінки після 72 тижнів лікування [47].

Роль бактеріальної транслокації й ендотоксемії в пошкодженні печінки

Одним із механізмів, запропонованих для пояснення розвитку та прогресування НАЖХП, є бактеріальна транслокація й ендотоксемія, що, як вважають, можуть бути обумовлені дисбіозом та підвищеною кишковою проникністю [24].

Кишковий бар'єр утворюють, по-перше, клітини стовпчастого епітелію, пов'язані комплексом апікальних з'єднань (щільні з'єднання й адгезивні пояски), щільними контактами і десмосомами; по-друге, шар слизу з молекул муцину; по-третє, протимікробний захист, що забезпечується клітинами Панета і кишково-асоційованою лімфоїдною тканиною [48].

Багато компонентів мікробних клітин, включаючи ліпополісахарид грамнегативних бактерій, флагелін, ліпотейхоєву кислоту та пептидоглікани, є так званими патогенасоційованими молекулярними патернами, що розпізнаються специфічними Toll- та Nod-подібними рецепторами. В нормальних умовах невелика кількість бактеріальних продуктів із кишечника надходить у печінку через порціальну циркуляцію, де елімінується клітинами Купфера [24, 42]. Дисбіоз вважають тригером для підвищеного синтезу зонуліну — білка, що є одним із регуляторів кишкової проникності [49]. Вважається, що після зв'язування зонуліну зі своїм рецептором на поверхні епітелію відбувається запуск каскаду реакцій, які призводять до розширення міжклітинних контактів і, як наслідок, підвищення проникності кишкового бар'єра (так званий leaky gut syndrome). Це призводить до надмірного надходження бактерій та їх продуктів до кровотоку та печінки і таким чином через стимуляцію Toll- та Nod-подібних рецепторів викликає активацію сигнальних каскадів та вивільнення великої кількості цитокінів і хемокінів, що запускає процес хронічного уповільненого запалення [50].

Одними з перших, хто надали свідчення того, що НАЖХП у дорослих пацієнтів пов'язана з підвищеною проникністю кишечника та СНБР, а також того, що ці фактори перебувають у тісному зв'язку з тяжкістю стеатозу печінки, були Miele et al. Зокрема, підвищена проникність була спричинена порушенням міжклітинних щільних з'єднань у кишечнику [51]. Сучасні дослідження доводять, що аналогічні зміни наявні вже на ранніх стадіях НАЖХП, зокрема серед дітей та підлітків. У роботі L. Pacifico et al. у дітей з ожирінням рівень зонуліну був вірогідно вищим у групі хворих із НАЖХП та мав позитивну кореляцію з рівнем інсуліну. Цікавим є факт, що рівень зонуліну також мав позитивну кореляцію з тяжкістю стеатозу, але не з НАСГ. Цей факт дозволив зробити припущення, що підвищення кишкової проникності має вагомійшу роль у патогенезі простого стеатозу порівняно з НАСГ [52]. Рівень зонуліну був вищим і серед дітей із НАЖХП порівняно з контрольною групою в дослідженні, що проводилося в Туреччині [43].

У роботі O. Belei et al. у групі підлітків з ожирінням та СНБР виявлено НАЖХП у 59,5 %, а у групі без СНБР — лише у 10,2 % [53]. Вітчизняними вченими встановлено, що СНБР супроводжує перебіг НАЖХП у третини хворих дітей, а його вираженість збільшується із зростанням ступеня жирової інфіль-

трації печінки [30]. Проте не всі дослідники відмічають різницю в поширеності СНБР серед дітей залежно від наявності НАЖХП [54].

Дослідженням А. Nier et al. відмічено, що вже навіть у дітей із ранніми проявами НАЖХП концентрації ендотоксину та ліпополісахарид-зв'язуючого білка в плазмі крові були значно вищими, ніж у дітей в контрольній групі [54]. N. Guercio et al. виявили, що співвідношення лактулози/манітолу в сечі, що характеризує кишкову проникність, значно корелювало з ендотоксемією й етанолемією, що свідчить на користь гіпотези про участь наведених факторів у розвитку НАЖХП [55]. Однак треба зазначити, що під час інших досліджень не було відмічено різниці в рівні ендотоксемії між хворими на НАСГ та здоровими дітьми [56]. Наведені дані свідчать про можливість існування зв'язку між складом кишкової мікробіоти, порушенням кишкового бар'єра та підвищеним рівнем ендотоксемії, що призводить до хронічного уповільненого запалення, яке є основою інсулінорезистентності. Таким чином, мікробіом кишечника можна розглядати як фактор, що визначає інсуліночутливість тканин, а порушення в цій чутливій системі призводить до розвитку та прогресування НАЖХП.

Висновки

1. Поширеність НАЖХП у дитячій популяції на сьогодні стрімко зростає, що пов'язано зі збільшенням частоти ожиріння.

2. Патогенез НАЖХП — складний багатофакторний процес, в якому немало питань досі залишаються нерозкритими, і тому ведеться активне вивчення цієї проблеми.

3. Останнім часом багатьма дослідженнями доведено, що мікробіом кишечника через кишково-печінкову вісь відіграє важливу роль у формуванні та прогресуванні НАЖХП.

4. Поглиблення знань щодо впливу мікробіоти кишечника на формування НАЖХП може стати основою для розробки нових стратегічних напрямків профілактики і лікування ожиріння та НАЖХП вже в дитячому віці.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Liyanagedera S, Williams RP, Veraldi S, Nobili V, Mann JP. The pharmacological management of NAFLD in children and adolescents. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10(11):1225-1237. doi: 10.1080/17512433.2017.1365599.
2. Ranucci G, Spagnuolo MI, Iorio R. Obese children with fatty liver: Between reality and disease mongering. *World J Gastroenterol.* 2017;23(47):8277-8282. doi: 10.3748/wjg.v23.i47.8277.
3. Stepanov YuM, Abaturov AYе, Zavgorodnia NYu, Skyryda. IYu. Non-alcoholic fatty liver disease in children: Current View on Diagnostics and Treatment (Part I). *Gastroenterologia.* 2015;(56):99-107. (in Ukrainian).

4. De Alwis NM, Anstee QM, Day CP. How to diagnose non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis.* 2016;34 Suppl 1:19-26. doi: 10.1159/000447277.
5. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
6. Bush H, Golabi P, Younossi ZM. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Children (Basel).* 2017; 4(6). pii: E48. doi: 10.3390/children4060048.
7. Xu S, Xue Y. Pediatric obesity: Causes, symptoms, prevention and treatment. *Exp Ther Med.* 2016;11(1):15-20. doi:10.3892/etm.2015.2853.
8. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(1):11-20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109.
9. Betancourt-Garcia MM, Arguelles A, Montes J, Hernandez A, Singh M, Forse RA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: the rise of a lethal disease among mexican american hispanic children. *Obes Surg.* 2017;27(1):236-244. doi: 10.1007/s11695-016-2440-5.
10. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JP, Lawlor DA, Fraser A. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140908. doi: 10.1371/journal.pone.0140908.
11. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-357. doi: 10.1002/hep.29367.
12. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015;148(3):547-55. doi: 10.1053/j.gastro.2014.11.039.
13. Feldstein AE, Characharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut.* 2009;58(11):1538-44. doi: 10.1136/gut.2008.171280.
14. Fang YL, Chen H, Wang CL, Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From "two hit theory" to "multiple hit model". *World J Gastroenterol.* 2018;24(27):2974-2983. doi: 10.3748/wjg.v24.i27.2974.
15. Temple JL, Cordero P, Li J, Nguyen V, Oben JA. A guide to non-alcoholic fatty liver disease in childhood and adolescence. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6). pii: E947. doi: 10.3390/ijms17060947.
16. Fitzpatrick E, Dew TK, Quaglia A, Sherwood RA, Mistry RR, Dhawan A. Analysis of adipokine concentrations in paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatr Obes.* 2012;7(6):471-9. doi: 10.1111/j.2047-6310.2012.00082.x.
17. Kitade H, Chen G, Ni Y, Ota T. Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: new insights and potential new treatments. *Nutrients.* 2017;9(4):387. pii: E387. doi: 10.3390/nu9040387.
18. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients.* 2013;5(5):1544-1560. doi: 10.3390/nu5051544.
19. Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol.* 2016;22(36):8078-93. doi: 10.3748/wjg.v22.i36.8078.
20. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016;65(8):1038-48. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012.
21. Miele L, Marrone G, Lauritano C, et al. Gut-liver axis and microbiota in NAFLD: insight pathophysiology for novel therapeutic target. *Curr Pharm Des.* 2013;19(29):5314-24.
22. Zhang X, Ji X, Wang Q, Zhong Li J. New insight into inter-organ crosstalk contributing to the pathogenesis of non-alcoholic fatty

- liver disease (NAFLD). *Protein Cell*. 2018;9(2):164-177. doi: 10.1007/s13238-017-0436-0.
23. Del Chierico F, Nobili V, Vernocchi P, et al. Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients unveiled by an integrated meta-omics-based approach. *Hepatology*. 2017;65(2):451-464. doi: 10.1002/hep.28572.
 24. Leung C, Rivera L, Furness JB, Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(7):412-25. doi: 10.1038/nrgastro.2016.85.
 25. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013;500(7464):585-8. doi: 10.1038/nature12480.
 26. Zhu L, Baker SS, Gill C, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*. 2013;57(2):601-9. doi: 10.1002/hep.26093.
 27. Panasevich MR, Peppler WT, Oerther DB, Wright DC, Recor RS. Microbiome and NAFLD: potential influence of aerobic fitness and lifestyle modification. *Physiol Genomics*. 2017;49(8):385-399. doi: 10.1152/physiolgenomics.00012.2017.
 28. Bervoets L, Van Hoorenbeeck K, Kortleven I, et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study. *Gut Pathog*. 2013;5(1):10. doi: 10.1186/1757-4749-5-10.
 29. Koliada A, Syzenko G, Moseiko V, et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiol*. 2017;17(1):120. doi: 10.1186/s12866-017-1027-1.
 30. Zavgordnia NYu, Zygalo EV, Lukianenko OYu, Babii SA. Role of the Gut Microbiota in the Development of Lipid and Carbohydrate Metabolism in the Liver Steatosis in Children. *Zdorov'e rebenka*. 2016;(76):41-44. doi: 10.22141/2224-0551.8.76.2016.90822. (in Ukrainian).
 31. Li W, Zhang K, Yang H. Pectin alleviates high fat (lard) diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice: possible role of short-chain fatty acids and gut microbiota regulated by pectin. *J Agric Food Chem*. 2018;66(30):8015-8025. doi: 10.1021/acs.jafc.8b02979.
 32. Den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013 Sep;54(9):2325-40. doi: 10.1194/jlr.R036012.
 33. Murugesan S, Nirmalkar K, Hoyo-Vadillo C, García-Espitia M, Ramírez-Sánchez D, García-Mena J. Gut microbiome production of short-chain fatty acids and obesity in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(4):621-625. doi: 10.1007/s10096-017-3143-0.
 34. Kaji I, Karaki S, Kuwahara A. Short-chain fatty acid receptor and its contribution to glucagon-like peptide-1 release. *Digestion*. 2014;89(1):31-6. doi: 10.1159/000356211.
 35. Payne AN, Chassard C, Zimmermann M, Müller P, Stinca S, Lacroix C. The metabolic activity of gut microbiota in obese children is increased compared with normal-weight children and exhibits more exhaustive substrate utilization. *Nutr Diabetes*. 2011;1(7):e12. doi:10.1038/nutd.2011.8.
 36. Goffredo M, Mass K, Parks EJ, et al. Role of gut microbiota and short chain fatty acids in modulating energy harvest and fat partitioning in youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4367-4376. doi: 10.1210/jc.2016-1797.
 37. Murugesan S, Ulloa-Martinez M, Martínez-Rojano H, et al. Study of the diversity and short-chain fatty acids production by the bacterial community in overweight and obese Mexican children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(7):1337-46. doi: 10.1007/s10096-015-2355-4.
 38. Ferolla SM, Armiliato GN, Couto CA, Ferrari TC. The role of intestinal bacteria overgrowth in obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2014;6(12):5583-99. doi: 10.3390/nu6125583.
 39. Fithriana, Suryadarma P, Mangunwidjaja D. Metabolic engineering of *Escherichia coli* cells for ethanol production under aerobic conditions. *Procedia Chemistry*. 2015;16:600-607. doi: 10.1016/j.proche.2015.12.098.
 40. Michail S, Lin M, Frey MR, 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.
 41. Baker SS, Baker RD, Liu W, Nowak NJ, Zhu L. Role of alcohol metabolism in non-alcoholic steatohepatitis. *PLoS One*. 2010;5(3):e9570. doi: 10.1371/journal.pone.0009570.
 42. Brenner DA, Paik YH, Schnabl B. Role of gut microbiota in liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49 Suppl 1:S25-7. doi: 10.1097/MCG.0000000000000391.
 43. Çakır M, Aksel İşbilen A, Eyüpoğlu İ, et al. Effects of long-term synbiotic supplementation in addition to lifestyle changes in children with obesity-related non-alcoholic fatty liver disease. *Turk J Gastroenterol*. 2017;28(5):377-383. doi: 10.5152/tjg.2017.17084.
 44. Engstler AJ, Aumiller T, Degen C, et al. Insulin resistance alters hepatic ethanol metabolism: studies in mice and children with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2016;65(9):1564-71. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308379.
 45. Wahlström A, Kovatcheva-Datchary P, Stahlman M, Bäckhed F, Marschall HU. Crosstalk between bile acids and gut microbiota and its impact on Farnesoid X Receptor signalling. *Dig Dis*. 2017;35(3):246-250. doi: 10.1159/000450982.
 46. Nobili V, Alisi A, Mosca A, et al. Hepatic farnesoid X receptor protein level and circulating fibroblast growth factor 19 concentration in children with NAFLD. *Liver Int*. 2018;38(2):342-349. doi: 10.1111/liv.13531.
 47. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Mar 14;385(9972):956-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4.
 48. Poeta M, Pierri L, Vajro P. Gut-liver axis derangement in non-alcoholic fatty liver disease. *Children (Basel)*. 2017 Aug 2;4(8). pii: E66. doi: 10.3390/children4080066.
 49. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*. 2016;4(4):e1251384. doi: 10.1080/21688370.2016.1251384.
 50. Ohlsson B, Orho-Melander M, Nilsson PM. Higher levels of serum zonulin may rather be associated with increased risk of obesity and hyperlipidemia, than with gastrointestinal symptoms or disease manifestations. *Int J Mol Sci*. 2017 Mar 8;18(3). pii: E582. doi: 10.3390/ijms18030582.
 51. Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49(6):1877-87. doi: 10.1002/hep.22848.
 52. Pacifico L, Bonci E, Marandola L, Romaggioli S, Bascetta S, Chiesa C. Increased circulating zonulin in children with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(45):17107-14. doi: 10.3748/wjg.v20.i45.17107.
 53. Belei O, Olariu L, Dobrescu A, Marcovici T, Marginean O. The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and small intestinal bacterial overgrowth among overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(11):1161-1168. doi: 10.1515/jpem-2017-0252.
 54. Nier A, Engstler AJ, Maier IB, Bergheim I. Markers of intestinal permeability are already altered in early stages of non-alcoholic fatty liver disease: Studies in children. *PLoS One*. 2017;12(9):e0183282. doi: 10.1371/journal.pone.0183282.
 55. Guercio Nuzio S, Di Stasi M, Pierri L et al. Multiple gut-liver axis abnormalities in children with obesity with and without hepatic involvement. *Pediatr Obes*. 2017;12(6):446-452. doi: 10.1111/ijpo.12164.
 56. Yuan J, Baker SS, Liu W, et al. Endotoxemia unrequired in the pathogenesis of pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(6):1292-8. doi: 10.1111/jgh.12510.

Отримано 29.10.2018 ■

Пархоменко Л.К., Страшок Л.А., Хоменко М.А.
Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Влияние кишечной микробиоты на формирование и развитие неалкогольной жировой болезни печени у детей

Резюме. В последнее время неалкогольная жировая болезнь печени является одним из самых распространенных заболеваний печени среди взрослых и все чаще диагностируется у детей и подростков. Это обуславливает значительный интерес к поиску новых звеньев этиопатогенеза болезни. С разработкой и применением современных методов исследования кишечной микробиоты был до-

стигнут значительный прогресс в понимании ее влияния на здоровье человека. В обзоре литературы представлены современные данные, которые демонстрируют роль кишечной микробиоты в формировании и развитии неалкогольной жировой болезни печени у детей.

Ключевые слова: кишечная микробиота; неалкогольная жировая болезнь печени; подростки; обзор

L.K. Parkhomenko, L.A. Strashok, M.A. Khomenko
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Influence of the intestinal microbiota on the formation and development of non-alcoholic fatty liver disease in children

Abstract. Recently, non-alcoholic fatty liver disease has become one of the most common liver diseases among adults and is increasingly diagnosed in children and adolescents. This leads to a significant interest in finding new links in the etiopathogenesis of the disease. With the development and application of modern methods for studying the intestinal microbiota, signifi-

cant progress has been made in understanding its impact on human health. The review presents current data that demonstrate the role of the intestinal microbiota in the formation and development of non-alcoholic fatty liver disease in children.

Keywords: intestinal microbiota; non-alcoholic fatty liver disease; adolescents; review