

УДК 616.36-003.826:616.61

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ – НОВЫЙ ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, А.А. Ермоленко, Е.Е. Горбачева, А.В. Сабанов

*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов*

В обзоре представлены данные по частоте встречаемости хронической болезни почек у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Обсуждаются основные патогенетические механизмы формирования хронической болезни почек у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, хроническая болезнь почек.

DOI 10.19163/1994-9480-2018-2(66)-125-130

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE – A NEW RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

M.E. Statsenko, S.V. Turkina, A.A. Ermolenko, E.E. Gorbacheva, A.V. Sabanov

*FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation,
Department for Internal Diseases of Colleges for Dentistry and Pediatrics*

The review presents data on the frequency of occurrence of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. The main pathogenetic mechanisms of the formation of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, chronic kidney disease.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее часто встречающимся заболеванием печени. Распространенность НАЖБП уже носит характер пандемии, коррелируя с уровнем ожирения среди населения [4]. Наиболее высокие показатели распространенности НАЖБП отмечаются в экономически развитых странах. Согласно последнему мета-анализу мировая встречаемость НАЖБП составляет 25,24 % (95 % ДИ: 22,10–28,65) [49]. Общемировые тенденции характерны и для Российской Федерации. Так, по данным исследования DIREG прирост частоты НАЖБП в период с 2007 по 2014 г. составил более 10 % (2007 г. – 27 %, 2014 г. – 37,1 %). Максимальная встречаемость стеатоза печени была отмечена в возрастной группе 70–80 лет (34,26 %), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) – у пациентов 50–59 лет (10,95 %) [1].

В последнее десятилетие было показано, что клиническое бремя НАЖБП не ограничивается заболеваемостью и смертностью, связанной с патологией печени. В настоящее время НАЖБП рассматривается как мультисистемное заболевание, ассоциированное с увеличением риска сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ночного апноэ,

повышенного риска колоректального рака, синдрома поликистозных яичников, псориаза [5, 7, 26].

Хроническая болезнь почек (ХБП) выявляется у 20–50 % пациентов с НАЖБП, особенно на стадии НАСГ [27]. Так, в большом когортном исследовании Targher G., et al (2008), включающем более 2000 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ультразвуковыми признаками НАЖБП частота встречаемости ХБП со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин 1,73 м² составила 15 % vs 9 % ($p < 0,001$), по сравнению с больными без признаков поражения печени, независимо от таких традиционных факторов риска, как длительность сахарного диабета, гликемический контроль, использование липидснижающих препаратов, гипогликемизирующих, антигипертензивных и антитромбоцитарных средств, а также компонентов метаболического синдрома [39]. Chang с соавторами (2008) в ходе 3,5-летнего наблюдения за 8329 пациентами с НАЖБП и нормальной СКФ и отсутствием протеинурии отметили, что у 324 из них развилось снижение СКФ ниже 60 мл/мин/м² и/или было отмечено появление протеинурии, независимо от таких факторов риска, как инсулинорезистентность,

компоненты метаболического синдрома и уровня С-реактивного белка [9]. Результаты анализа данных одного из последних ретроспективных когортных исследований Sinn et al. (2017) [35], включающего 41 430 мужчин и женщин (средний возраст 48,9 года) с НАЖБП без признаков ХБП (период оценки с 1 января 2003 г. по 31 декабря 2013 г.) продемонстрировали, что клинически значимое снижение рСКФ менее 60 мл/мин / 1,73 м² в течение 200 790 человеко-лет наблюдения (медианное наблюдение 4.15 лет) было выявлено в 691 случае. Диагностика НАЖБП проводилась с помощью ультразвукового исследования, тяжесть заболевания оценивали по шкале фиброза НАЖБП – NFS. Отмечено, что частота возникновения ХБП у пациентов с НАЖБ составила 1,22 (95 % [CI] 1.04–1.43), постепенно увеличиваясь по мере утяжеления фиброзных изменений в печени.

По данным Targer G. с соавторами (2010), у пациентов с гистологически верифицированным неалкогольным стеатогепатитом степень снижения скорости клубочковой фильтрации и значения альбуминурии значимо коррелировали с выраженностью гистологических изменений, нарастая по мере формирования фибротических изменений в печени, максимально при стадии F3 [40].

Обсуждая возможные взаимосвязи между НАЖБП и формированием ХБП, следует отметить, что, с патофизиологической точки зрения, важен вопрос о том, является ли ХБП у пациентов с НАЖБП следствием общих кардио-метаболических факторов риска или же НАЖБП вносит свой вклад в развитие ХБП независимо от этих факторов? До настоящего времени окончательного ответа на этот вопрос нет. Безусловно, инсулинорезистентность (ИР) и абдоминальное ожирение (АО) могут лежать в основе формирования ХБП у пациентов с НАЖБП. Отмечены достоверные прямые корреляции между концентрацией в плазме крови лептина, индексом массы тела (ИМТ), концентрацией инсулина и С-пептида в плазме крови, индексом НОМА, а также адипонектинемией и альбуминурией [36]. У пациентов с ХБП выявлены достоверно более высокие, чем у лиц без ХБП, уровни маркеров ИР, окружность талии, ИМТ, а также лептинемия. Sit D. с соавторами (2006) [36] провели исследование, целью которого было выявление распространенности ИР у пациентов с ХБП, не получающих диализную терапию, не страдающих СД и ожирением. Показатель НОМА-IR был значимо выше у пациентов с 4-й стадией ХБП, также было отмечено его увеличение по мере снижения СКФ. Кроме того, была выявлена корреляция между ИР и такими параметрами, как возраст, ИМТ, отношение кальций/фосфор, уровни С-реактивного белка, интактного паратиреоидного гормона (iPTH), альбумина, клиренса креатинина, гемоглобина и ХС-ЛПВП [36]. При анализе прогностической важности инсулинорезистентности в прогрессировании ХБП было констатировано, что у пациентов с более низкими значениями индекса НОМА-IR

отмечалось более медленное развитие почечной патологии [8].

Одним из возможных факторов, связывающих НАЖБП, альбуминурию и ИР, может быть ренин-ангиотензиновая система (РА) [23]. Считается, что РА играет ключевую роль в патогенезе расстройств, связанных с ожирением, включая НАЖБП и ХБП. Адипоциты экспрессируют все компоненты РА, включая ангиотензин II (АТ II), ангиотензинпревращающий фермент (АСЕ), ренин и рецепторы АТ II 1-го (АТ1) и 2-го типа (АТ2). При ожирении повышение активности РА сопровождается поражением органов-мишеней как через аутокринную/паракринную, так и эндокринную активность, при этом жировая ткань способствует системной циркуляции до 30 % АТ II. Почки и печень также экспрессируют все компоненты РА, а клинические экспериментальные исследования подтверждают роль как системной, так и местной (почечной и печеночной) паракин/аутокринной активации АСЕ-АТ II – АТ1 системы и участие в патогенезе поражения обоих органов.

Известно, что гепатоциты в норме продуцируют ангиотензин и предшественник ангиотензина II [22, 33]. В печени АТ II способствует резистентности к инсулину, липогенезу *de novo*, дисфункции митохондрий, образованию избыточного количества реактивных кислородных видов и продуцированию провоспалительных цитокинов. Предполагают, что АТ II запускает активацию и дифференцировку звездчатых клеток печени в миофибробласты [21]. Более того, АТ II способствует сокращению миофибробластов, их пролиферации, высвобождению провоспалительных цитокинов, а также накоплению экстрацеллюлярного матрикса [21].

В физиологических условиях активность локально-почечного АТ II определяет состояние внутриклубочковой гемодинамики, процессы фильтрации, работу почечных канальцев. В патофизиологических условиях активация почечного АТ II и его соединение с АТ1-рецепторами эфферентных артериол приводит к спазму этих сосудов, развитию внутриклубочковой гипертензии, которая при длительном воздействии на ткань клубочков приводит к их склерозированию. Соединение АТ II с АТ1-рецепторами в канальцах и интерстиции почек активирует синтез провоспалительных медиаторов, цитокинов, хемокинов, факторов роста, которые в совокупности провоцируют развитие гломерулосклероза, тубулоинтерстициального фиброза и, как следствие, формированию ХБП.

Известно, что атерогенная дислипидемия способствует развитию ХБП через рецепторно-опосредованное поглощение качественно аномальных липопротеинов клубочковыми и тубулоинтерстициальными клетками [15]. НАЖБП может способствовать развитию атерогенной дислипидемии с помощью нескольких механизмов, которые представляют собой потенциальные терапевтические мишени. Накопление жировой ткани *per se* пропорционально увеличивает скорость секреции гепатоцитами холестерина липопротеинов низкой

плотности (ЛПНП), в печени в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии усиливается синтез триглицеридов и возрастает секреция липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), происходит снижение активности липопротеид липазы, влекущее за собой замедление катаболизма ЛПОНП и липидов, поступающих из кишечника в составе хиломикрон и их остатков. Повышается активность печеночной липазы и ускоряется гидролиз обогащенных триглицеридами ЛПВП и ЛПНП; образуются модифицированные ЛПНП (мелкие плотные частицы) и снижается уровень холестерина липопротеинов высокой плотности.

Кроме того, недавние исследования показали, что циркулирующий белок переноса холестерина эфира (СЕТР) происходит, в основном, от печеночных клеток Купфера, а его уровни параллельны тяжести гистологических некровоспалительных изменений при НАСГ [43].

Синдекан-1 является еще одним ключевым медиатором печеночного метаболизма богатых триглицеридами липопротеинов [13]. НАЖБП характеризуется повышенной пролиферацией синдекана-1 [48], что непосредственно связывают с развитием атерогенной дислипидемии при ХБП [3]. Синдекан-1 является ключевым компонентом эндотелиального гликокаликса, а его увеличение связано с потерей эндотелиальной барьерной целостности и эндотелиальной дисфункции на прогрессирующих стадиях ХБП [30].

Обсуждая общие патогенетические пути формирования ХБП у пациентов с НАЖБП, Giovanni Musso, et al. (2015) подчеркивают возможную роль эктопического накопления липидов в почках и печени, что сопровождается метаболическими расстройствами, в основе которых лежат активация перекисного окисления липидов, апоптотические процессы и фиброзирование [14, 16, 46, 47]. Среди механизмов реализации липотоксичности (ЛТ) обсуждается роль транскрипционных факторов SREBPs – sterol response element binding proteins и PPARs – группы ядерных рецепторных протеинов (включая рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR)-α, PPAR-δ и PPAR-γ; SREBP-2; и farnesoid X рецептор), которые действуют как факторы транскрипции для регуляции экспрессии генов клеточной дифференциации, развития метаболизма углеводов, липидов и белков, контролирующего баланс между липогенезом и окислением жирных кислот в клетке, а также митохондриальных разобщающих протеинов (mitochondrial uncoupling proteins, UCPs), нарушающих окисление и фосфорилирование в митохондриях, итогом чего служит прекращение продукции АТФ [24]. А усиление активности транскрипционного фактора SREBP-2 способствует усилению синтеза холестерина и снижению экскреции холестерина печенью и почечными клетками [41].

Говоря о специфическом влиянии НАЖБП на формирование ХБП, следует отметить, что печень выступает как источник выработки медиаторов – гепатокинов, способных самостоятельно вызывать повреждение по-

чек или усиливать уже имеющееся повреждение, в том числе гормоны, свободные жирные кислоты, интерлейкин (ИЛ) -6, фактор некроза опухолей альфа и другие провоспалительные цитокины. Среди этих белков – С-реактивный белок, ингибитор активатора плазминогена (PAI-1). Обсуждается роль фактора роста фибробластов (FGF) 21, который представляет собой 181 аминокислотный белок, который секретируется преимущественно печенью, где его транскрипция стимулируется эндоплазматическим стрессом, сиртуином-1 и несколькими факторами транскрипции, включая PPAR- / PPAR-γ. FGF21 можно рассматривать как метаболический гормон с многократным положительным эффектом на энергетический баланс, метаболизм глюкозы и липидов: введение FGF21 улучшает чувствительность жиров и печени к инсулину, стимулируя экспрессию GLUT1 и усиливая передачу сигналов инсулина, и подавляет печеночный глюконеогенез и регуляцию стерол-связывающего белка (SREBP)-1c, опосредованного липогенезом. У пациентов с НАЖБП и ХБП уровень циркулирующего и тканевого FGF21 увеличивается, коррелирует с тяжестью НАЖБП, предшествует и является предиктором диабетической нефропатии [18, 31, 37, 44]. Кроме того, один из возможных патогенетических механизмов формирования ХБП у пациентов с НАЖБП может быть связан со снижением уровня адипонектина и параллельным увеличением продукции печенью белка фетуина-А у этой категории пациентов. Показано, что уровень плазменного адипонектина прямо пропорционален гистологической тяжести поражения печени, независимо от наличия ожирения и других метаболических факторов. Низкие уровни адипонектина ассоциированы с нарушением энергетического баланса как гепатоцитов, так и подоцитов, что может сопровождаться воспалительным и профибротическим каскадом повреждения обоих органов [32].

Инсулиноподобные факторы роста IGF-1 и IGF-2 структурно связаны с проинсулином и способствуют клеточной пролиферации, дифференцировке и выживанию клеток, а также обладают инсулиноподобными метаболическими эффектами в большинстве типов клеток и тканей. Синтез IGF-1 происходит, в основном, от печени, у пациентов с НАЖБП уровни IGF-1 снижаются и независимо и обратно зависят от тяжести гистологических изменений в печени. Кроме того, нормальное соотношение GH-IGF-1/2 имеет решающее значение для поддержания физиологического потока клубочковой плазмы и скорости фильтрации клубочковой фильтрации и выживаемости и функции подоцитов, тем самым сохраняя целостность клубочкового фильтрационного барьера [11, 12, 35].

Описан такой патогенетически общий для НАЖБП и ХБП повреждающий механизм, как диетическое потребление фруктозы, основной составляющей сахарных подсластителей, употребление которой за последние десятилетия увеличилось в два раза [17, 20]. При этом повреждение печени и почек опосредуется,

прежде всего, за счет избытка образующейся в процессе биохимических реакций мочевой кислоты. Гиперурикемия способствует нарушению гомеостаза гепатоцитов и истощению АТФ, усилению гепатического и почечного липогенеза, образованию в митохондриях продуктов свободно-радикального окисления. Отмечается снижение биодоступности оксида азота NO и развитие эндотелиальной дисфункции, усиление секреции провоспалительных цитокинов [10, 50].

Обсуждаются и другие общие патогенетические пути формирования НАЖБП и ХБП, в частности роль кишечной микробиоты и дисбиоза кишечника, который может потенциально влиять на формирование НАЖБП, ХБП посредством множественных и комплексных механизмов.

Способность кишечной микробиоты взаимодействовать с метаболическими и иммунными ответами хозяина и способствовать развитию расстройств, связанных с ожирением, не вызывает сомнений [25]. Пациенты с НАЖБП и ХБП демонстрируют измененную композицию микробиоты кишечника с относительным уменьшением здоровых семейств *Bacteroidetes*, *Lactobacillaceae* и *Prevotellaceae* и нарушением нормального желудочно-кишечного барьера [42, 45]. Показано, что результатом накопления токсинов, полученных из кишечника, является индукция воспаления, резистентности к инсулину и отложение эктопического жира в печени и мышцах. Не-

которые из молекул, включая эндотоксин, индоксилсульфат, п-крезилсульфат и триметиламин-N-оксид (ТМАО), подтвердили клиническую значимость для развития и прогрессирования ХБП [2, 19, 29, 38].

На рис. представлены патогенетические взаимосвязи между печенью, почками, кишечником и жировой тканью, опосредующие прогрессирование НАЖБП и ХБП.

Таким образом, эпидемиологические данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи между наличием и тяжестью НАЖБП и наличием и стадией ХБП. Полученные данные говорят о том, что НАЖБП вносит важный вклад в развитие и прогрессирование ХБП независимо от традиционных факторов риска. При анализе патофизиологической основы этой ассоциации обращают на себя внимание сходные нарушения клеточного субстратного метаболизма; эктопическое отложение жира, которое вызывает окислительный стресс; воспалительные и профибротические реакции, которые стимулируют прогрессирование поражения обоих органов. Прогрессирование НАЖБП и ХБП является многофакторным процессом, включающим разнообразные молекулярные пути. Итогом понимания этих патофизиологических основ должен стать выбор оптимальной терапевтической стратегии, основанной на метаболическом фенотипировании, что позволит индивидуализировать лечение пациентов. С учетом растущей распространенности

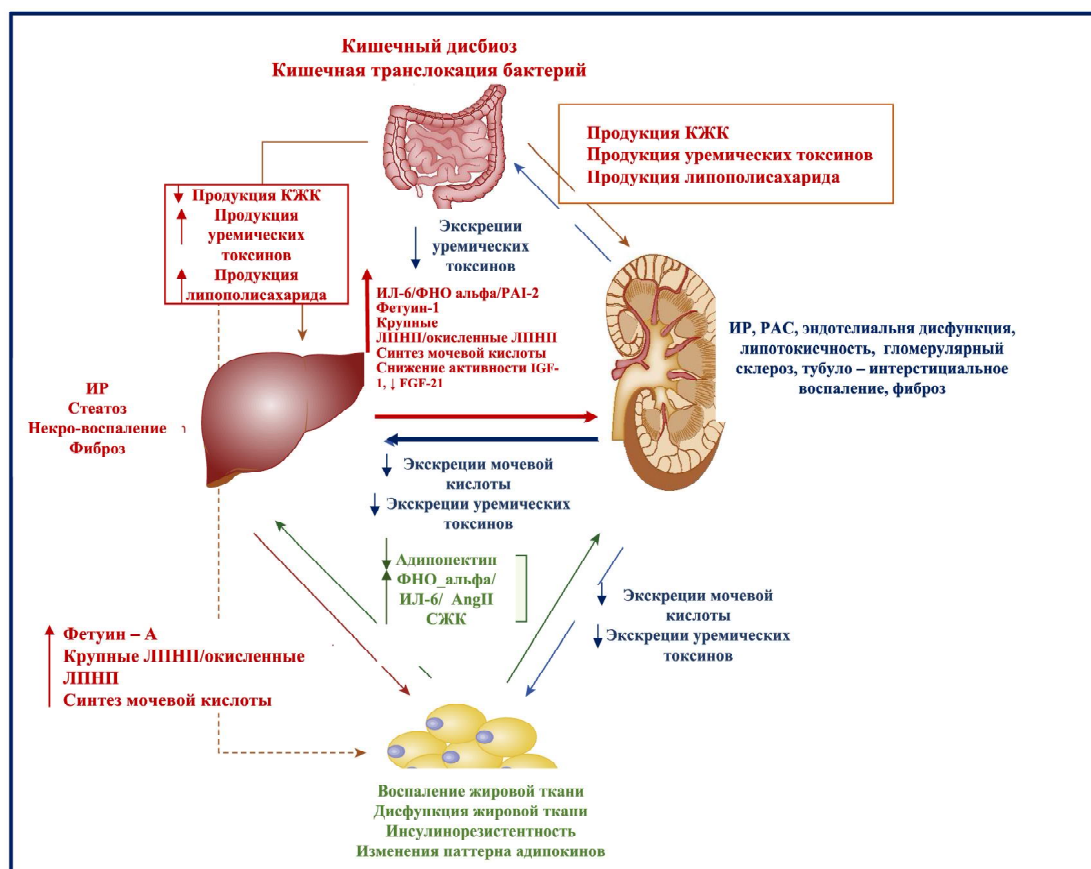


Рис. Патогенетические взаимосвязи между печенью, почками, кишечником и жировой тканью, опосредующие прогрессирование НАЖБП и ХБП [28]

НАЖБП и ХБП и их непосредственного влияния на сердечно-сосудистый прогноз пациента стратегия снижения заболеваемости, прогрессирования и осложнений этих заболеваний является важным приоритетом в здравоохранении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Блинов Д.В., Пальгова Л.К., Цуканов В.В., Ушакова Т.И. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Blinov D.V., Pal'gova L.K., Cukanov V.V., Ushakova T.I.] Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 [Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni u pacientov ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki v Rossiiskoi Federacii: rezul'taty issledovaniya DIREG 2] [Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients of outpatient clinic practice in the Russian Federation: results of the DIREG 2 study]. РЖГГК [RZGGK] [RJGHC], 2015, no. 6, pp. 31–42. (In Russ.; abstr. in Engl.).
2. Adesso S., Popolo A., Bianco G., et al. The uremic toxin indoxyl sulphate enhances macro-phage response to LPS. PLoS One, 2013, no. 8, p. 76778.
3. Adepu S., Katta K., Tietge U.J., et al. Hepatic syndecan-1 changes associate with dyslipidemia after renal transplantation. Am. J. Transplant., 2014, no. 14, pp. 2328–2338.
4. Armstrong M.G., Houlihan D.D., Bentham L., Shaw J.C et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. J. Hepatol., 2012, no. 56 (1), pp. 234–240.
5. Armstrong M.J., Adams L.A., Canbay A., Syn W.K. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology, 2014, no. 59, pp. 1174–1197.
6. Bridgewater D.J. The role of the type I insulin-like growth factor receptor (IGF-IR) in glomerular integrity. Growth Horm. IGF Res., 2008, no. 18, pp. 26–37.
7. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J. Hepatol., 2015, no. 62 (1 Suppl.), pp. 47–64.
8. Caravaca F., Cerezo I., Macias R. et al. Insulin resistance in chronic kidney disease: its clinical characteristics and prognosis significance. Nefrologia, 2010, no. 30 (6), pp. 661–668.
9. Chang Y., Ryu S., Sung E., et al. Nonalcoholic fatty liver disease predicts chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. Metabolism, 2008, no. 57, pp. 569–576.
10. Choi Y.J., Shin H.S., Choi H.S., et al. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes. Lab. Invest., 2014, no. 94, pp. 1114–1125.
11. Cianfarani S. Insulin-like growth factor-I and -II levels are associated with the progression of nonalcoholic fatty liver disease in obese children. J. Pediatr., 2014, no. 165, pp. 92–98.
12. Colak Y., Senates E., Ozturk O., et al. Serum concentrations of human insulin-like growth factor-1 and levels of insulin-like growth factor-binding protein-5 in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver histology. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2012, no. 24, pp. 255–261.
13. Deng Y., Foley E.M., Gonzales J.C., et al. Shedding of syndecan-1 from human hepatocytes alters very low density lipoprotein clearance. Hepatology, 2012, no. 55, pp. 277–286.
14. de Vries A.P., et al. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. Lancet Diabetes Endocrinol., 2014, no. 2, pp. 417–426.
15. Gyebi L., Soltani Z., Reisin E. Lipid nephro- toxicity: new concept for an old disease. Curr. Hypertens. Rep., 2012, no. 14, pp. 177–181.
16. Herman-Edelstein M., Scherzer P., Tobar A., Levi et al. Altered renal lipid metabolism and renal lipid accumulation in human diabetic nephropathy. J. Lipid. Res., 2014, no. 55, pp. 561–572.
17. Ishimoto T. et al. High-fat and high-sucrose (western) diet induces steatohepatitis that is dependent on fructokinase. Hepatology, 2013, no. 58, pp. 1632–1643.
18. Jiang S. et al. Fibroblast growth factor 21 is regulated by the IRE1/XBP1 branch of the unfolded protein response and counteracts endoplasmic reticulum stress-induced hepatic steatosis. J. Biol. Chem., 2014, no. 289, pp. 29751–29765.
19. Koppe L., Pillon N.J., Vella R.E., et al. p-Cresyl sulfate promotes insulin resistance associated with CKD. J. Am. Soc. Nephrol., 2013, no. 24, pp. 88–99.
20. Lanasa, M.A. et al. Endogenous fructose production and fructokinase activation mediate renal injury in diabetic nephropathy. J. Am. Soc. Nephrol., 2014, no. 25, pp. 2526–2538.
21. Lubel J.S., Herath C.B., Burrell L.M., Angus P.W. Liver disease and the renin-angiotensin system: recent discoveries and clinical implications. J. Gastroenterol. Hepatol., 2008, no. 23 (9), pp. 1327–38.
22. Massiera F., Bloch-Faure M., Ceiler D., Murakami K., et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. FASEB J, 2009, no. 15 (14), pp. 2727–2729.
23. Morris E.M. et al. The role of angiotensin II in nonalcoholic steatohepatitis. Mol. Cell. Endocrinol., 2013, no. 378, pp. 29–40.
24. Muller-Wieland D., Kotzka J. SREBP-1: gene regulatory key to syndrome X? Ann. N. Y. Acad. Sci., 2002, no. 967, pp. 19–27.
25. Musso G., Gambino R., Cassader M. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. Annu. Rev. Med., 2011, no. 62, pp. 361–380.
26. Musso G., Cassader M., Olivetti C., et al. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. Obes. Rev., 2013, no. 14, pp. 417–431.
27. Musso G., Gambino R., Tabibian J.H, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med, 2014, no. 1, p. 1001680.
28. Musso G., Cassader M., Cohney S., et al. Emerging Liver–Kidney Interactions in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Trends in Molecular Medicine, 2015, no. 21 (10), pp. 645–662.
29. Nymark M., Pussinen P.J., Tuomainen A.M., Forsblom C., et al; FinnDiane Study Group. Serum lipopolysaccharide activity is associated with the progression of kidney disease in Finnish patients with type 1 diabetes. Diabetes Care, 2009, no. 32, pp. 1689–1693.
30. Padberg J.S., Wiesinger A., di Marco G.S., et al. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease. Atherosclerosis, 2014, no. 234, pp. 335–343.
31. Pawlak M., Baugey E., Bourguet W., et al. The transrepressive activity of peroxisome proliferator – activated receptor alpha is necessary and sufficient to prevent liver fibrosis in mice. Hepatology, 2014, no. 60, pp. 1593–1606.
32. Pelletier C.C. et al. White adipose tissue overproduces the lipid-mobilizing factor zinc /2-glycoprotein in chronic kidney disease. Kidney Int., 2013, no. 83, pp. 878–886.
33. Ron D., Brasier A.R., Habener J.F. Transcriptional regulation of hepatic angiotensinogen gene expression by the acute-phase response. Mol. Cell. Endocrinol., 1990, no. 74 (3), pp. 97–104.
34. Sesti, G. et al. IGF-1 levels link estimated glomerular filtration rate to insulin resistance in obesity: a study in obese, but metabolically healthy, subjects and obese, insulin-resistant subjects // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2-11, no. 21, pp. 933–940.
35. Sinn D.H., Kang D., Jang H.R., et al. Development of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A cohort study. J. Hepatol., 2017, no. 67 (6), pp. 274–1280.
36. Sit D., Kadiroglu A. K., Kayabasi H., Yilmaz M. E. The prevalence of insulin resistance in nondiabetic nonobese patients with chronic kidney disease. Adv. Ther., 2000, no. 23 (6), pp. 988–998.
37. Souza-Mello V. Peroxisome proliferator- activated receptors as targets to treat non- alcoholic fatty liver disease. World J. Hepatol., 2015, no. 7, pp. 1012–1019.
38. Tang W.H., Wang Z., Kennedy D.J., et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both

development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ. Res.*, 2015, no. 116, pp. 448–455.

39. Targher G., Bertolini L., Rodella S., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*, 2008, no. 51, pp. 444–450.

40. Targher G., Chonchol M., Bertolini L., et al. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2010, no. 5, pp. 2166–2171.

41. Unger R.H. Lipotoxic diseases. *Annu. Rev. Med.*, 2002, no. 53, pp. 319–336.

42. Vaziri N.D., Yuan J., Nazertehrani S., Ni Z., Liu S. Chronic kidney disease causes disruption of gastric and small intestinal epithelial tight junction. *Am. J. Nephrol.*, 2013, no. 38, pp. 99–103.

43. Wang Y., van der Tuin S., Tjeerdema N., et al. Plasma cholesteryl ester transfer protein is predominantly derived from Kupffer cells. *Hepatology*, 2015, no. 62, pp. 1710–1722.

44. Woo Y.C. et al. Fibroblast growth factor 21 as an emerging metabolic regulator: clinical perspectives. *Clin. Endocrinol.*, 2013, no. 78, pp. 489–496.

45. Wong J., Piceno Y.M., Desantis T.Z., et al. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol- forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am. J. Nephrol.*, 2014, no. 39, pp. 230–237.

46. Xin W., Zhao X., Liu L., et al. Acetyl-CoA carboxylase 2 suppression rescues human proximal tubular cells from palmitic acid induced lipotoxicity via autophagy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2015, no. 463, pp. 364–369.

47. Xu Y., Huang J., Xin W., et al. Lipid accumulation is ahead of epithelial-to-mesenchymal transition and therapeutic intervention by acetyl-CoA carboxylase 2 silence in diabetic nephropathy. *Metabolism*, 2014, no. 63, pp. 716–726.

48. Yilmaz Y., Eren F., Colak Y., et al. Hepatic expression and serum levels of syndecan 1 (CD138) in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2012, no. 47, pp. 1488–1493.

49. Zobair M., Aaron B. Koenig, Dinan Abdelatif, et al. Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease- Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. *Hepatology*, 2016, no. 64 (1), pp. 73–84.

50. Zhu P. et al. Serum uric Acid is associated with incident chronic kidney disease in middle-aged populations: a meta-analysis of 15 cohort studies. *PLoS ONE*, 2014, no. 9, p. 100801.

Контактная информация

Стаценко Михаил Евгеньевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: mestatsenko@rambler.ru