

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 о 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 кальция/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 РАС, включая ангиотензин II (АТ II), ангиотензинпревращающий фермент (АСЕ), ренин и рецепторы АТ II 1-го (АТ1) and 2-го типа (АТ 2). При ожирении повышение активности РАС 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 РАС, а клинические экспериментальные исследования подтверждают роль как системной, так и местной (почечной и печеночной) паракрин/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 связывается 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 фибрирование [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)-а, PPAR-d и PPAR-g; 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-g. 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)-1с, 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 последнее десятилетие 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

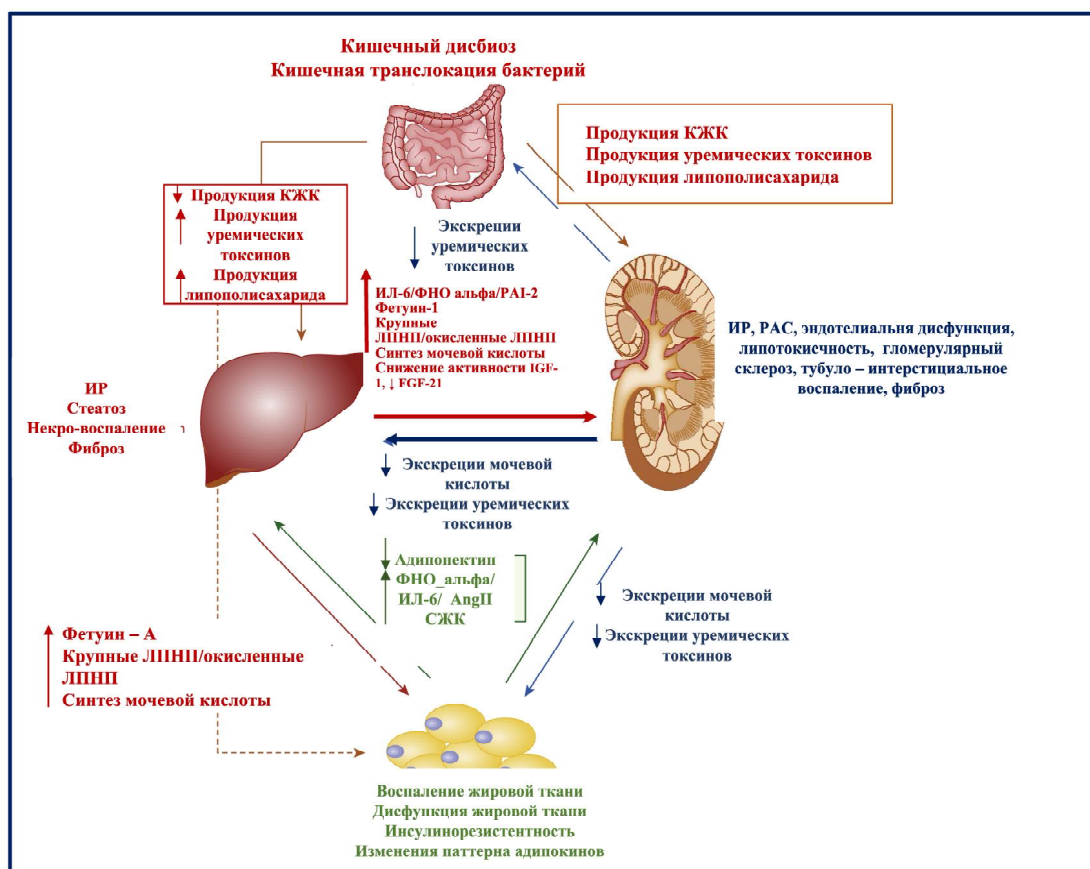


Рис. Патогенетические взаимосвязи между печенью, почками, кишечником и жировой тканью, опосредующие прогрессирование НАЖБП и ХБП [28]

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

- 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.).
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J. Hepatol.*, 2015, no. 62 (1 Suppl.), pp. 47–64.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Gyebi L., Soltani Z., Reisin E. Lipid nephro- toxicity: new concept for an old disease. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2012, no. 14, pp. 177–181.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lanaspa, 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.
- 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.
- 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.
- Morris E.M. et al. The role of angiotensin II in nonalcoholic steatohepatitis. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2013, no. 378, pp. 29–40.
- Muller-Wieland D., Kotzka J. SREBP-1: gene regulatory key to syndrome X? *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2002, no. 967, pp. 19–27.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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