



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-5-13>



НАЖБП-ассоциированная коморбидность

Лазебник Л. Б.¹, Туркина С. В.²

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва, ул. Делегатская, 20/1, г. Москва, Российская Федерация, 127473

² ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, 400131, г. Волгоград, Россия

Для цитирования: Лазебник Л. Б., Туркина С. В. НАЖБП-ассоциированная коморбидность. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;194(10): 5–13. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-5-13

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, профессор
Туркина Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней

✉ Для переписки:
Туркина
Светлана Владимировна
turkinasv@rambler.ru

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) рассматривается не только как заболевание с неблагоприятным печеночным прогнозом. Проблема приобрела мультидисциплинарный характер, а многообразие сопутствующих заболеваний и патологических состояний объединены общими патофизиологическими механизмами.

В данном обзоре обобщены и представлены имеющиеся в современной литературе данные об ассоциации НАЖБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом 2 типа, синдромом поликистозных яичников, хронической болезнью почек, и т.д. Обсуждается роль печени в гомеостазе организма и патогенетические механизмы формирования НАЖБП- ассоциированной коморбидности.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, НАЖБП-ассоциированная коморбидность

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-5-13>

NAFLD Associated Comorbidity

L. B. Lazebnik¹, S. V. Turkina²,¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Delegatskay str., 20/1, Moscow, 127473, Russia² State-funded Educational Establishment of Higher Professional Education "Volgograd State Medical University of the Ministry of Public Health of the Russian Federation", 400131, Volgograd, Russia

For citation: Lazebnik L. B., Turkina S. V. NAFLD Associated Comorbidity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;194(10): 5–13. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-5-13

✉ *Corresponding author:***Svetlana V. Turkina**

turkinasv@rambler.ru

Leonid B. Lazebnik, Vice President of the RSMST, President of the GSSR, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Outpatient Therapy Department; *Scopus Author ID: 7005446863, ORCID: 0000-0001-8736-5851***Svetlana V. Turkina**, MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, the Department of Internal Medicine; *ORCID: 0000-0002-8844-2465*

Summary

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is considered not only as a disease with poor hepatic prognosis. The problem has acquired a multidisciplinary problem. The variety of concomitant diseases and pathological conditions are united by common pathophysiological mechanisms.

This review summarizes and presents the data available in the modern literature on the association of NAFLD with cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome, chronic kidney disease, etc. The role of the liver in the homeostasis of the organism and the pathogenetic mechanisms of the formation of NAFLD-associated comorbidity are discussed.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, NAFLD-associated comorbidity

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Число пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени неуклонно растет. По данным Younossi ZM, et al (2016, 2018) [1, 2] глобальная распространенность НАЖБП в развитых странах составляет 24%, при этом самые высокие показатели зарегистрированы в Южной Америке и на Ближнем Востоке, за которыми следуют Азия, США и Европа. Не составляет исключения и российская популяция. По данным первого открытого многоцентрового проспективного исследования эпидемиологического исследования (DIREG L 01903), проведенного в 2007 году и включающего 30 754 пациентов разных возрастных групп, обратившихся за медицинской помощью в муниципальные поликлиники (независимо от причины обращения, т.е. с субъективными признаками заболевания печени или без таковых) с НАЖБП была выявлена у 27,0% пациентов. Из них, у 80,3% был отмечен стеатоз, у 16,8% – стеатогепатит (НАСГ), 2,9% пациентов имели заболевание на цирротической стадии [3,4]. В ходе исследования DIREG-2 (2013–2014 гг.), проходившего в 16 городах России и включающего 50 145 человек была отмечена неблагоприятная тенденция как к росту общего числа пациентов с диагнозом НАЖБП с 27 до 37,3%, так и увеличение доли НАСГ в структуре НАЖБП с 16,8 до 24,4%, а число больных с циррозом печени в исходе НАЖБП увеличилось до 5% [5]. По данным

Estes C, et al (2018) [6] прогнозируемое бремя НАСГ к 2030 году увеличится на 64%–156%. В связи с этим ожидается рост числа больных с циррозом печени и терминальной стадией заболевания печени, как исхода НАСГ, связанной с НАЖБП гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), развивающейся в отсутствие цирроза печени. Прогнозируется, что к 2030 году заболеваемость ГЦК, связанной с НАЖБП, резко возрастет с увеличением на 82%, 117% и 122% по сравнению с 2016 годом в Китае, Франции и США соответственно [7]. Анализ данных Научного реестра 168 441 пациентов США с известной патологией печени (2002 по 2019 гг.), включенных в список ожидания трансплантации печени, показал, что НАСГ является самым быстрорастущим и вторым показателем к трансплантации печени в 2019 году [8].

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени вышла за пределы компетенции врача-гастроэнтеролога и приобрела характер мультидисциплинарной проблемы. Характерной особенностью НАЖБП является многообразие сопутствующих заболеваний и патологических состояний, объединенных общими патофизиологическими механизмами.

В течение последнего десятилетия убедительные доказательства продемонстрировали много-

гранную взаимосвязь между НАЖБП и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). И, хотя, патофизиологические механизмы, связывающие НАЖБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями, изучены не полностью, текущие данные свидетельствуют о том, что НАЖБП является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и повышенной смерти от них [9–17]. Анализ базы данных NHANES-III показал, что НАЖБП на стадии фиброза ассоциируется с 70%-ным повышением смертности, которая почти полностью обусловлена ССЗ [9]. Мета анализ 26 исследований, включающих 85,395 человек (29,493 пациентов с НАЖБП) продемонстрировал значительную независимую связь с развитием субклинического атеросклеротического процесса по сравнению с группой без НАЖБП (отношение шансов 1,60; 95% доверительный интервал 1,45–1,78). Анализ подгрупп показал, что наличие НАЖБП привело к значительно более высокому риску увеличения толщины интима-медиа сонной артерии / бляшек, артериальной жесткости, кальцификации коронарных артерий и эндотелиальной дисфункции с отношениями шансов (95% доверительный интервал) 1,74 (1,47–2,06), 1,56 (1,24–1,96), 1,40 (1,22–1,60) и 3,73 (0,99–14,09) соответственно [11]. Безусловно, при неалкогольной жировой болезни печени существуют все факторы риска развития атеросклеротического процесса. Избыточное производство частиц липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) инициирует кластер аномалий липопротеинов плазмы и атерогенную дислипидемию, изменения метаболизма глюкозы и инсулинорезистентность в печени являются дополнительными основными отличительными признаками НАЖБП и имеют решающее значение в патогенезе как НАЖБП, так и сердечно-сосудистых заболеваний. Инсулинорезистентность и нарушение передачи сигналов инсулина влияют на различные процессы, связанные с атерогенезом, усиление прогрессирования атеросклеротических поражений и уязвимость бляшек. Эндотелиальная дисфункция связана с окислительным стрессом, связанным с супероксидными радикалами, воспалением сосудистой стенки, опосредованным липопротеинами [15]. Увеличения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и индекса кальцификации коронарных артерий, диагностируемые при НАЖБП, являются важными прогностическими маркерами ишемической болезни сердца и мозгового инсульта [11]. Ремоделирование миокарда, высокий риск развития аритмий, независимо от сердечно-сосудистых факторов риска и особенностей МС, развитие нарушений структурно-функционального состояния сердца формируются даже в отсутствии ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа у молодых пациентов с НАЖБП. А дисфункция левого желудочка – основной патогенетический механизм формирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с НАЖБП протекает более тяжело [14].

Хроническая болезнь почек (ХБП) выявляется у 20–50% пациентов с НАЖБП. Число ретроспективных и проспективных когортных исследований

с достаточно продолжительным периодом наблюдения продолжает расти, все они неизменно подтверждают, что НАЖБП в значительной степени связана с повышенной выявляемостью ХБП, влияет на прогноз почечного больного [18–32]. Показано, что частота встречаемости ХБП со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин / 1,73 м² у пациентов с НАЖБП независимо от таких традиционных факторов риска, как длительность сахарного диабета, гликемического контроля, использование липидснижающих препаратов, гипогликемизирующих, антигипертензивных и антитромбоцитарных средств, а также компонентов метаболического синдрома [19]. Результаты анализа данных одного из последних ретроспективных когортных исследований Sinn et al. (2017) [28], включающего 41 430 мужчин и женщин (средний возраст 48,9 года) с НАЖБП без признаков ХБП 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. Аналогичные данные получены и в отношении развития альбуминурии, у пациентов с гистологически верифицированным неалкогольным стеатогепатитом значения альбуминурии значимо коррелировали с выраженностью гистологических изменений, нарастая по мере формирования фибротических изменений в печени, максимально при стадии F3 [21]. Следует отметить, что ХБП определяет неблагоприятный почечный прогноз пациента, но и является независимым фактором риска прогрессирования ССЗ, поэтому присутствие НАЖБП диктует необходимость ранней диагностики ХБП у этой категории пациентов, как лиц с повышенным риском ХБП, нуждающихся в более тщательном наблюдении и лечении. До настоящего времени окончательного ответа на 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, нет. Безусловно, ИР, наличие висцерального ожирения, лептинемия могут вносить весомый вклад в развитие почечного повреждения [32]. 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 [25].

Обсуждаются и другие патогенетические аспекты формирования ХБП у пациентов с НАЖБП. Известно, что гепатоциты в норме продуцируют ангиотензин и предшественник ангиотензина II. В печени AT II способствует резистентности к инсулину, липогенезу *de novo*, дисфункции митохондрий,

образованию избыточного количества реактивных форм кислорода и продуцированию провоспалительных цитокинов. Предполагают, что АТ II запускает активацию и дифференцировку звездчатых клеток печени в миофибробласты. Более того, АТ II способствует сокращению миофибробластов, их пролиферации, высвобождению провоспалительных цитокинов, а также накоплению экстрацеллюлярного матрикса [20]. В почках, в патофизиологических условиях активация почечного АТ II и его соединение с АТ1- рецепторами эфферентных артериол приводит к спазму этих сосудов, развитию внутривисцеральной 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. Обсуждаются и другие общие патогенетические пути формирования НАЖБП и ХБП, в частности роль нарушений кишечной микробиоты, повышенной кишечной проницаемости, бактериальной транслокации, о чем более подробно будет сказано ниже.

Впервые взаимосвязь между НАЖБП и синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) была описана в 2005 году [33], а уже к 2014 году появились данные мета – анализа, который показал практически 4-кратное увеличение риска развития НАЖБП у пациенток с СПКЯ, и то, что СПКЯ может быть значительным фактором риска развития НАЖБП [34]. Постоянно растущее число поперечных исследований и исследований случай-контроль убедительно свидетельствуют о том, что распространенность НАЖБП (в большинстве случаев диагностируемой с помощью ультразвукового исследования) заметно увеличивается у молодых женщин с СПКЯ, независимо от избыточного веса / ожирения и других особенностей метаболического синдрома [35]. Следует отметить, что диагностика НАЖБП у пациенток с СПКЯ запаздывает и у 36% женщин, страдающих СПКЯ, НАЖБП диагностируется на стадии выраженного НАСГ. К сожалению, в настоящее время отсутствуют рекомендации о выборе оптимального метода для скрининга НАЖБП в данной когорте молодых женщин.

Растет число популяционных исследований и мета-анализов, посвященных оценке взаимосвязи между НАЖБП и остеопорозом [36, 37], синдромом обструктивного апноэ во сне [38], риском развития колоректального рака [39], псориазом [40–41], гастроэзофагиальной рефлюксной болезнью [42–45]. Этот перечень можно продолжить, число научных исследований, посвященных НАЖБП-ассоциированной коморбидности продолжает расти. Какие же патогенетические факторы объединяют столь разные патологии? *Случайны ли эта взаимосвязь, или НАЖБП и эти заболевания объединены общими патофизиологическими механизмами развития и прогрессирования?*

Хорошо известно, что НАЖБП в значительной степени ассоциируется с наличием метаболического

синдрома (МС). Многочисленные исследования демонстрируют, что увеличение распространенности НАЖБП происходит параллельно с эпидемией ожирения и МС, роста числа пациентов с сахарным диабетом 2 типа [46–49]. Показано, что распространенность НАЖБП увеличивается по мере увеличения числа компонентов МС (висцерального ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности или нарушения толерантности к глюкозе) и тяжести ожирения [50]. Поэтому НАЖБП рассматривается как специфическое проявление метаболического синдрома. Резистентность к инсулину в жировой ткани, мышцах и печени с избыточным содержанием свободных жирных кислот играет центральную роль в развитии метаболического синдрома [51]. Развитие инсулинорезистентности приводит к нарушению утилизации глюкозы, повышению ее содержания в крови, что оказывает стимулирующее действие на бета-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы и индуцирует развитие адаптивной гиперинсулинемии, являющейся пусковым фактором развития многих заболеваний, ассоциированных с МС. Печень, являясь ключевым органом углеводного и липидного гомеостаза, является целевым и ключевым органом становления и прогрессирования синдрома ИР, принимая на себя «основной удар» синдрома избытка. Нарушение передачи сигналов инсулина в печени приводит к увеличению выработки эндогенной глюкозы и изменению метаболизма липопротеинов, что приводит к гипергликемии, сахарному диабету 2 типа и атерогенной дислипидемии [52]. Обсуждается роль НАЖБП как раннего предиктора формирования метаболических заболеваний у изначально метаболически здорового пациента [53]. Так, в работе Yang S, et al (2019) на большой когорте пациентов Национальной службы медицинского страхования в Южной Корее (n = 28 880, период 2009–2015 гг.) отмечено, что наличие неалкогольной жировой болезни печени было связано с более высоким риском развития метаболического синдрома, преддиабета / сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии и дислипидемии во всей когорте (метаболический синдром: скорректированное отношение рисков 2,10; 95% доверительный интервал 1,18–3,71; преддиабет / сахарный диабет 2 типа: скорректированное отношение рисков 1,42; 95% доверительный интервал 1,06–1,90; артериальная гипертензия: скорректированное отношение рисков 2,36; 95% доверительный интервал 1,35–4,12; дислипидемия: скорректированное отношение рисков 1,49; доверительный интервал 95% интервал 1.07–2.06). В этой ситуации авторами высказывается предположение, что появление стеатоза печени способствует развитию резистентности к инсулину в печени за счет активации ферментов, которые нарушают передачу сигналов инсулина в печени [54], а также изменениям секреции адипокинов [55]. Это один из механизмов, который может объяснить, почему субъекты со стеатозом печени, но без МС, имеют более высокую его частоту его дальнейшего развития.

В последние годы в патогенезе метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, а также НАЖБП все

больше внимания уделяется так называемым органокинам, белкам с паракринной и / или эндокринной активностью. К ним относятся наиболее известные адипокины (в основном продуцируемые жировой тканью), миокины (в основном продуцируемые скелетными мышцами) и гепатокины, продуцируемые исключительно или преимущественно печенью. Было показано, что печень может влиять на метаболизм липидов и глюкозы за счет высвобождения гепатокинов в кровь, а НАЖБП, по-видимому, связана с изменением продукции гепатокинов [56]. Активно обсуждается роль гепатокинов в патогенетическом каскаде формирования прогноза как самой НАЖБП, так и связанных с ней коморбидных состояний [56]. Эпидемиологические исследования показали, что фетуин-А и фетуин-В играют важную роль в развитии ожирения, гипергликемии и гипертриглицеридемии, способствуют формированию МС, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [57–60], являясь комплексными реагентами метаболической фазы развития и прогрессирования как самой НАЖБП, так и коморбидных патологий. Существует предположение, что фетуин-А является связующим звеном между ожирением, инсулинорезистентностью и НАЖБП. Уровень фетуина – А значительно увеличивается при гепатоцеллюлярном повреждении и опосредует резистентность к инсулину, а также способствует снижению толерантности к глюкозе [61]. Фетуин-А, белок, в основном продуцируемый клетками печени и секретиремый в кровоток в повышенных концентрациях, является эндогенным ингибитором тирозинкиназы рецептора инсулина, что приводит к инсулинорезистентности в поджелудочной железе, скелетных мышцах и гепатоцитах [62]. Фетуин – А – провоспалительный гепатокин, имеющий связь с уровнем фактора некроза опухоли (TNF- α), интерлейкина-6 и С-реактивного белка, являющийся критическим фактором системного воспаления при НАЖБП, опосредующим формирование кардиометаболической коморбидности с одной стороны и усугубляющий гепатоцеллюлярное повреждение, с другой [63, 64]. Таким образом, полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что такие коморбидные при НАЖБП состояния как сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания имеют общие патогенетические особенности, опосредованные хроническим системным воспалением, возникающим в печени и других органах и вызывающим изменение иммунно – гуморального статуса. Многие медиаторы иммунного воспаления одновременно являются основными регуляторами обменных процессов, они связывают повреждение органов непосредственно с метаболическими изменениями, что позволяет говорить о термине «иммунно-метаболического или метаболического воспаления» [64].

Участие печени в поддержание гомеостаза трудно переоценить. Она выполняет множество важных функций, включая секрецию желчи (700–1200 мл / день), метаболизм билирубина, метаболизм питательных веществ (например, гомеостаз глюкозы, синтез жира и синтез альбумина), эндокринную функцию (например, производство

ангиотензиногена и активацию витамин D), хранение минералов и витаминов (например, железо, медь, витамин А, витамин В12 и витамин D), гематологические и сосудистые (например, гемостатическая функция и способность депонировать/выпускать большой объем крови), иммунологические и защитные функции; осуществляет метаболическую инактивацию и детоксикацию (например, катаболизм или изменение гормонов, токсинов и лекарств) в ходе тесного переплетения биохимических и химических процессов. Для реализации процессов этих сложных каскадов то или иное вещество должно попасть в печень через систему портального кровотока, где подвергается сложной «обработке». Поэтому еще одним широко обсуждаемым патогенетическим механизмом, объединяющим НАЖБП и развитие ассоциированной коморбидности, является нарушения взаимодействия на уровне так называемой оси «кишечник-печень» [65], складывающейся из влияния компонентов и метаболитов, генерируемых кишечной микробиотой, проницаемости кишечного барьера и бактериальной транслокации на течение как самой НАЖБП, так и НАЖБП-ассоциированной коморбидности.

Кишечный барьер, состоящий из структурных элементов (слизи и плотных эпителиальных клеток, закрытых плотными контактами), иммунных клеток и растворимых медиаторов (например, IgA, антимикробных пептидов) и способный ограничивать в неповрежденном состоянии перемещение бактериальных продуктов, обеспечивая при этом активный транспорт питательных веществ через плотные контакты, при повреждении, опосредованном употреблением пищи с высоким содержанием жиров, нарушением микробиома кишечника, использованием лекарственных препаратов становится ответственным за развитие поражения печени, инициацию фиброзных изменений в гепатоцитах вплоть до развития цирроза печени и его осложнений [65–67]. В мета анализе De Munck TJI et al (2020) [68] отмечено, что нарушения проницаемости кишечной стенки отмечаются уже на стадии стеатоза печени, коррелируя с его тяжестью. Поскольку воротная вена представляет собой прямой венозный отток из кишечника, печень постоянно подвергается воздействию факторов кишечного происхождения, включая бактерии и бактериальные компоненты. Печень является важным участком бактериального фагоцитоза и клиренса, поскольку она содержит самую большую популяцию тканевых макрофагов. Когда бактериальные патогены кишечного происхождения достигают синусоидов печени, активируется эффективный иммунный ответ, чтобы предотвратить их распространение через системный кровоток. Нарушение оси кишечник-печень изменяет баланс между активацией иммунной системы и толерантностью, и последующая иммунная дисфункция в значительной степени способствует патогенезу и прогрессированию НАЖБП. Экспериментальные данные показывают, что воздействие на компоненты мембран грамотрицательных бактерий и бактериальных продуктов провоспалительных медиаторов, таких как липополисахарид (ЛПС), приводит к активации клеток Купфера. Повышение уровня

циркулирующих эндотоксинов в крови при ожирении или нарушении состава кишечной микробиоты стимулирует макрофаги через толл-подобные рецепторы и способствует продукции TNF-альфа, который, в свою очередь, регулирует продукцию IL-6 из адипоцитов и макрофагов, инфильтрированных в жировой ткани. У пациентов с НАЖБП уровень ЛПС в сыворотке крови повышен на 38–40% по сравнению с пациентами с дисметаболическим синдромом без НАЖБП [69,70]. Полученные к настоящему времени данные показывают, что повышение уровня ЛПС в сыворотке крови и активация окислительного стресса играет важную роль и в других клинических ситуациях, таких, например, как атеросклероз [71]. Отмечено, что повышение уровня эндотоксинов в крови способствует выработке провоспалительных цитокинов, вызывает дисфункцию эндотелия, ИР, запускает ряд реакций, которые приводят к увеличению риска возникновения ССЗ и СД 2 типа [72, 73].

Все чаще обсуждается роль нарушения микробиоты кишечника как источника метаболически агрессивных метаболитов, участвующих в инициации поражения печени. В частности, Miele L. et al (2009) продемонстрировали удвоение кишечной проницаемости у пациентов с НАЖБП и тройную распространенность избыточного бактериального роста в тонком кишечнике у пациентов с НАЖБП [74]. Эндотоксины кишечной микробиоты могут участвовать в прогрессировании НАСГ от простого отложения жира до стеатогепатита [75, 76].

С физиологической точки зрения, кишечнопеченочная ось представляет собой функционально тесную двустороннюю связь между кишечником и печенью. И хотя механизмы, с помощью реализуется патологическое влияние самой НАЖБП на функционирование этой оси, остаются до конца неясным, можно однозначно предполагать, что ранние изменения физиологического состояния печени также могут влиять на гомеостаз кишечника [77]. Одним из механизмов, который обсуждается в контексте формирования повышенной проницаемости кишечного барьера у пациентов с НАЖБП, является более высокая продукция желчных кислот (ЖК), вызванная диетой с высоким содержанием жиров [78]. Циркуляция желчных кислот между печенью и кишечником довольно активна. Синтезируемые в результате катаболизма холестерина в печени и выделяемые в тонкий кишечник в виде желчных солей из желчного пузыря, они функционируют не только для облегчения эмульгирования, транспорта и всасывания липидов и жирорастворимых витаминов, но также для регулирования баланса метаболизма глюколипидов и иммунного ответа [79–80]. Важно отметить, что желчные кислоты регулируют рецепторы ЖК, включая фарнезоидный рецептор (FXR) и рецептор G-белка Takeda 5 (TGR5), которые, как известно, модулируют чувствительность к инсулину, энергетический гомеостаз, воспалительные реакции и функцию кишечного барьера [81–83]. Понимание этих тонких механизмов взаимосвязи привели к тому, что воздействия на рецепторы FXR и TGR5 стали важными объектами вмешательства при НАЖБП [84].

Хочется подчеркнуть, что образование вторичных желчных кислот (дезоксихолевой, литохолевой и урсодезоксихолевой кислот) достигается за счет модификации солей желчных кислот (первичных желчных кислот, конъюгированных с глицином или таурином) микробиотой кишечника [85]. Микробиота кишечника играет решающую роль в качестве модулятора размера и состава пула желчных кислот, а ЖК регулируют разнообразие микробиома, индуцируя продукцию антимикробных пептидов и модулируя экспрессию генов, связанных с ответом врожденного иммунитета, плотными контактами кишечника и метаболизмом липидов [86].

В заключении хотелось бы отметить, что многообразие сопутствующих заболеваний и патологических состояний позволяют рассматривать НАЖБП как серьезную мультидисциплинарную проблему. Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что НАЖБП-ассоциированная коморбидность не является случайностью, а патогенетически обусловлена и у каждого пациента с НАЖБП может наблюдаться совокупность нескольких нозологических форм, что, безусловно, должно учитываться при назначении терапии пациенту с этой патологией. Принятие решения о назначении терапии в этой сложной клинической ситуации должно базироваться на терапии, основанной на доказательствах. В новых клинических рекомендациях РНМОТ и НОГР (2021) [87], посвященных диагностике и лечению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени не случайно обсуждаются не только достаточно известные лечебные мероприятия, показанные пациенту с этой патологией, но и представлены алгоритмы лечения коморбидного пациента с НАЖБП с позиции доказательной медицины. Лазебником Л. Б. была предложена графическая модель, названная «полиэдром коморбидности», которая стала основой для построения алгоритмов таргетной терапии, основанной на доказательствах. Представленные алгоритмы «полиэдра коморбидности» включают рекомендации, направленные на коррекцию факторов кардиометаболического риска, мероприятия по восстановлению кишечного барьера, модуляцию микробиома, восстановления нормальной циркуляции желчных кислот и т.д. Основная цель проводимых лечебных мероприятий в случае НАЖБП-ассоциированной коморбидности – не только повлиять на печеночный прогноз пациента, но и обеспечить дополнительную возможности курации внепеченочных проявлений этого заболевания с точки зрения воздействия на новые патогенетические аспекты НАЖБП-ассоциированной коморбидности.

Исследования патогенетических каскадов формирования НАЖБП-ассоциированной коморбидности и возможностям проведения таргетной терапии у этой категории пациентов продолжают, поэтому этот выпуск журнала представляет новые данные по тематике НАЖБП ассоциированной коморбидности и, несомненно, представляет большой интерес для врачей-интернистов всех специальностей.

Литература | References

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431. PMID: 26707365.
2. Younossi Z., Anstee Q., Marietti M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; 15: 11–20 doi: 10.1038/nrgastro.2017.109.
3. Drapkina O., Evsyutina Y., Ivashkin V. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Russian Federation: the open, multicenter, prospective study, DIREG 1. *American Journal of Clinical Medicine Research*. 2015; 3 (2): 31–36.
4. Drapkina O. M., Ivashkin V. T. Liver disease structure explored in Russian Federation: national-wide DIREG-L-01903 study for non-alcoholic fatty liver disease screening. *Journal of Hepatology*. 2011; 54: 332.
5. Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Maev I. V., Trukhmanov A. S., et al. Liver disease in patients of outpatient practice in the Russian Federation: results of the DIREG 2 study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015; 6: 31–41. (in Russ.)
Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В., Трухманов А. С., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 6:31–41.
6. Estes C., Anstee Q. M., Arias-Loste M.T., et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol*. 2018;69:896–904. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.036. PMID: 29886156.
7. Huang D.Q., El-Serag H.B., Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(4):223–238. doi: 10.1038/s41575-020-00381-6.
8. Younossi Z.M., Stepanova M., Ong J., Trimble G., et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(3):580–589.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.064. PMID: 32531342.
9. Kim D., Kim W.R., Kim H. J., Therneau T.M. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology*. 2013;57(4):1357–65. doi: 10.1002/hep.26156.
10. Francque S.M., van der Graaff D., Kwanten W.J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol*. 2016;65(2):425–43. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.005. PMID: 27091791.
11. Zhou Y.Y., Zhou X. D., Wu S. J., Fan D. H., et al. Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Commun*. 2018; 2: 376–392. doi: 10.1002/hep4.1155.
12. Tana C., Ballestri S., Ricci., Di Vincenzo A., et al. Cardiovascular Risk in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(17):3104. doi: 10.3390/ijerph16173104. PMID: 31455011; PMCID: PMC6747357.
13. Leake I. NAFLD and risk of cardiovascular disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16: 706. doi: 10.1038/s41575-019-0234-7.
14. Targher G., Byrne C. D., Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020;69:1691–1705. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320622. PMID: 32321858.
15. Kasper P., Martin A., Lang S., Kütting F., et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(7):921–937. doi: 10.1007/s00392-020-01709-7. PMID: 32696080.
16. Przybyszewski E. M., Targher G., Roden M, Corey K.E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021 1;17(1):19–22. doi: 10.1002/cld.1017. PMID: 33552481.
17. Francque S. The Liver and the Cardiovascular System: Two of a Kind? *J Am Heart Assoc*. 2021;10(8): e020286. doi: 10.1161/JAHA.121.020286.
18. Chang Y., Ryu S., Sung E., Woo H. Y., et al. Nonalcoholic fatty liver disease predicts chronic kidney disease in non-hypertensive and nondiabetic Korean men. *Metabolism*. 2008;57:569–576. doi: 10.1016/j.metabol.2007.11.022.
19. Targher G., Chonchol M., Bertolini L., Rodella S., et al. Increased risk of CKD among type 2 diabetics with nonalcoholic fatty liver disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1564–1570. doi: 10.1681/ASN.2007101155.
20. 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; 23 (9): 1327–38. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05461.x.
21. Targher G., Bertolini L., Rodella S., Lippi G., et al. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:2166–2171. doi: 10.2215/CJN.05050610.
22. Park C. W., Tsai N. T., Wong L. L. Implications of worse renal dysfunction and medical comorbidities in patients with NASH undergoing liver transplant evaluation: impact on MELD and more. *Clin Transplant*. 2011;25(6): E606–11. doi: 10.1111/j.1399-0012.2011.01497.x.
23. Yasui K., Sumida Y., Mori Y., Mitsuyoshi H., et al. Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease. *Metabolism*. 2011;60:735–739. doi: 10.1016/j.metabol.2010.07.022.
24. Sirota J. C., McFann K., Targher G., Chonchol M., Jalal D.I. Association between nonalcoholic liver disease and chronic kidney disease: an ultrasound analysis from NHANES 1988–1994. *Am J Nephrol*. 2012;36:466–471. doi: 10.1159/000343885.
25. Musso G., Cassader M., Cohney S., et al. Emerging Liver–Kidney Interactions in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Trends in Molecular Medicine*. 2015; 21 (10): 645–662. doi: 10.1016/j.molmed.2015.08.005.
26. Pan L. L., Zhang H. J., Huang Z. F., Sun Q., et al. Intrahepatic triglyceride content is independently associated with chronic kidney disease in obese adults: a cross-sectional study. *Metabolism*. 2015;64: 1077–1085. doi: 10.1016/j.metabol.2015.06.003.
27. Huh J.H., Kim J. Y., Choi E., Kim J.S., Chang Y., Sung K.C. The fatty liver index as a predictor of incident chronic kidney disease in a 10-year prospective cohort study. *PLoS One*. 2017;12: e0180951. doi: 10.1371/journal.pone.0180951.
28. Sinn D. H., Kang D., Jang H. R., Gu S., et al. Development of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a cohort study. *J Hepatol*. 2017;67:1274–1280. doi: 10.1016/j.jhep.2017.08.024.
29. Jang H. R., Kang D., Sinn D. H., Gu S., et al. Nonalcoholic fatty liver disease accelerates kidney function decline in pa-

- tients with chronic kidney disease: a cohort study. *Sci Rep.* 2018;8:4718. doi: 10.1038/s41598-018-23014-0.
30. Mantovani A., Zaza G., Byrne C. D., Lonardo A., et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2018;79:64–76. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.003.
 31. Wilechansky R. M., Pedley A., Massaro J. M., Hoffmann U., et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident advanced chronic kidney disease: a propensity-matched cohort study. *J Intern Med.* 2019;286:711–722.
 32. Byrne C. D., Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *J Hepatol.* 2020;72(4):785–801. doi: 10.1016/j.jhep.2020.01.013. PMID: 32059982.
 33. Brown A., Tendler D. A., McMurray R. G., Setji T. L. Polycystic ovary syndrome and severe nonalcoholic steatohepatitis: beneficial effect of modest weight loss and exercise on liver biopsy findings. *Endocr Pract.* 2005;11(5):319–324. doi: 10.4158/EP.11.5.319.
 34. Ramezani-Binabaj M., Motalebi M., Karimi-Sari H., Rezaee-Zavareh M. S., Alavian S. M. Are women with polycystic ovarian syndrome at a high risk of non-alcoholic fatty liver disease; a meta-analysis. *Hepat Mon.* 2014;14(11):e23235. doi: 10.5812/hepatmon.23235.
 35. Targher G., Rossini M., Lonardo A. Evidence that non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome are associated by necessity rather than chance: a novel hepato-ovarian axis? *Endocrine.* 2016;51:211–221. doi: 10.1007/s12020-015-0640-8.
 36. Chen Hon-Jhe, Yang Hao-Yu, Hsueh Kuang-Chieh, Shen Cheng-Che Chen, et al. Increased risk of osteoporosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine.* 2018; 97 (42): 12835. doi: 10.1097/MD.00000000000012835.
 37. Sung J., Ryu S., Song Y. M., Cheong H. K. Relationship Between Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Decreased Bone Mineral Density: A Retrospective Cohort Study in Korea. *J Prev Med Public Health.* 2020;53(5):342–352. doi: 10.3961/jpmph.20.089. PMID: 33070506.
 38. Corey K. E., Misdradjij, Gelrud L., et al. Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Liver Histology. *Dig Dis Sci.* 2015; 60: 2523–2538. doi: 10.1007/s10620-015-3650-8.
 39. Ahn J. S., Sinn D. H., Min Y. W., Hong S. N., et al. Non-alcoholic fatty liver diseases and risk of colorectal neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(2):345–353. doi: 10.1111/apt.13866. PMID: 27859470.
 40. Ganzetti G., Campanati A., Offidani A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: So far, so near. *World J Hepatol.* 2015;7(3):315–26. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.315. PMID: 25848461.
 41. Belinchón-Romero I., Bellot P., Romero-Pérez D., et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with bacterial translocation and a higher inflammation response in psoriatic patients. *Sci Rep.* 2021; 11: 8593. doi: 10.1038/s41598-021-88043-8
 42. Catanzaro R., Calabrese F., Occhipinti S., Anzalone M. G., et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk for gastroesophageal reflux symptoms. *Dig Dis Sci.* 2014;59(8):1939–45. doi: 10.1007/s10620-014-3113-7. PMID: 24718860.
 43. Fujiwara M., Eguchi Y., Fukumori N., et al. The Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease Correlate with High Body Mass Index, the Aspartate Aminotransferase/Alanine Aminotransferase Ratio and Insulin Resistance in Japanese Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Intern Med.* 2015; 54: 3099–3104. doi: 10.2169/internalmedicine.54.4297.
 44. Wijarnpreecha K., Panjawanatan P., Thongprayoon C., Jaruvongvanich V., Ungprasert P. Association between gastroesophageal reflux disease and nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol.* 2017;23(6):311–317. doi: 10.4103/sjg.SJG_161_17.
 45. Xue J., Xin H., Ren N., et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases the risk of gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2019; 49 (9): e13158. doi: 10.1111/eci.13158.
 46. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatziz E. A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016;65:103. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012.
 47. Kanwar P., Nelson J. E., Yates K., Kleiner D. E., et al. Association between metabolic syndrome and liver histology among NAFLD patients without diabetes. *BMJ Open Gastroenterol.* 2016;3(1): e000114. doi:10.1136/bmjgast-2016-000114.
 48. Godoy-Matos A. F., Silva Júnior W. S. & Valerio, C. M. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2020; 12: 60. doi: 10.1186/s13098-020-00570-y.
 49. Mitra S., De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:16. doi: 10.21037/tgh.2019.09.08.
 50. Caballería L., Auladell M. A., Torán P., et al. Prevalence and factors associated with the presence of non alcoholic fatty liver disease in an apparently healthy adult population in primary care units. *BMC Gastroenterol.* 2007;7:41. doi: 10.1186/1471-230X-7-41.
 51. Eckel R. H., Grundy S. M., Zimmet P. Z. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365(9468):1415–1428. PMID:15836891.
 52. Gastaldelli A., Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: mechanisms and treatment options. *JHEP Rep.* 2019;1:312–328. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.07.002.
 53. Yang S., Kwak S., Lee J. H., Kang S., Lee S. P. Nonalcoholic fatty liver disease is an early predictor of metabolic diseases in a metabolically healthy population. *PLoS One.* 2019;14(11): e0224626. doi: 10.1371/journal.pone.0224626.
 54. Kumashiro N., Erion D. M., Zhang D., Kahn M, et al. Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(39):16381–5. doi: 10.1073/pnas.1113359108. PMID: 21930939.
 55. Meex RCR., Watt M. J. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(9):509–520. PMID:28621339.
 56. Jensen M. K., Bartz T. M., Mukamal K. J., Djoussé L., et al. Fetuin-A, type 2 diabetes, and risk of cardiovascular disease in older adults: the cardiovascular health study. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1222–8. doi: 10.2337/dc12-1591.
 57. Verras C. G., Christou G. A., Simos Y. V., et al. Serum fetuin-A levels are associated with serum triglycerides before and 6 months after bariatric surgery. *Hormones (Athens Greece).* 2017; 16: 297–305. doi: 10.14310/horm.2002.1739.
 58. Nascimbeni F., Romagnoli D., Ballestri S., Baldelli E., et al. Do Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Fetuin-A Play Different Roles in Symptomatic Coronary Artery Disease and Peripheral Arterial Disease? *Diseases.* 2018;6(1):17. doi: 10.3390/diseases 6010017. PMID: 29462898.
 59. Pan X., Kaminga A. C., Chen J., Luo M., Luo J. Fetuin-A and Fetuin-B in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(8):2735. doi: 10.3390/ijerph17082735. PMID: 32326594.

60. Pan X., Wen S. W., Bestman P. L., Kaminga A. C., Acheampong K., Liu A. Fetuin-A in Metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(3): e0229776. doi: 10.1371/journal.pone.0229776. PMID: 32134969.
61. Kahraman A., Schlattjan M., Pronadl M., Wree A., et al. Reduction of fetuin-A in morbidly obese patients with NAFLD following weight loss by bariatric surgery. *Hepatology*. 2012; 56: 882A.
62. Zhou Z., Sun M., Jin H., Chen H., Ju H. Fetuin-a to adiponectin ratio is a sensitive indicator for evaluating metabolic syndrome in the elderly. *Lipids Health Dis*. 2020; 19: 61. doi: 10.1186/s12944-020-01251-5.
63. Celebi G., Genc H., Gurel H., Sertoglu, E., et al. The Relationship of circulating Fetuin-A with liver histology and biomarkers of systemic inflammation in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Saudi J. Gastroenterol*. 2015; 21:139–145. doi: 10.4103/1319-3767.157556.
64. Gehrke N., Schattenberg J.M. Metabolic Inflammation-A Role for Hepatic Inflammatory Pathways as Drivers of Comorbidities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *Gastroenterology*. 2020;158(7):1929–1947.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.020. PMID: 32068022.
65. Albillos A., de Gottardi A., Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol*. 2020;72(3):558–577. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.003. PMID: 31622696.
66. Leech B., McIntyre E., Steel A., Sibbritt D. Risk factors associated with intestinal permeability in an adult population: A systematic review. *Int J Clin Pract*. 2019;73(10): e13385. doi: 10.1111/ijcp.13385. PMID: 31243854.
67. Tripathi A., Debelius J., Brenner D. A., Karin M., et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(7):397–411. doi: 10.1038/s41575-018-0011-z. Erratum in: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; PMID: 29748586.
68. De Munck T. J. I., Xu P., Verwijs H. J. A., et al. Intestinal permeability in human nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2020;40:2906–2916. doi: 10.1111/liv.14696
69. Carpino G., Del Ben M., Pastori D., Carnevale R., et al. Increased Liver Localization of Lipopolysaccharides in Human and Experimental NAFLD. *Hepatology*. 2020;72:470–485. doi: 10.1002/hep.31056.
70. Baratta F., Pastori D., Bartimoccia S., Cammisotto V., et al. Poor Adherence to Mediterranean Diet and Serum Lipopolysaccharide Are Associated With Oxidative Stress in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*. 2020;12:17232. doi: 10.3390/nu12061732.
71. Carnevale R., Nocella C., Petrozza V., Cammisotto V., et al. Localization of Lipopolysaccharide from Escherichia Coli into Human Atherosclerotic Plaque. *Sci. Rep*. 2018;8:1–8. doi: 10.1038/s41598-018-22076-4.
72. Pastori D., Carnevale R., Nocella C., Novo M., et al. Gut-Derived Serum Lipopolysaccharide Is Associated With Enhanced Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation: Effect of Adherence to Mediterranean Diet. *J. Am. Hear. Assoc*. 2017;6: e005784. doi: 10.1161/JAHA.117.005784.
73. Carnevale R., Pastori D., Nocella C., Cammisotto V., et al. Gut-Derived Lipopolysaccharides Increase Post-Prandial Oxidative Stress via Nox2 Activation in Patients With Impaired Fasting Glucose Tolerance: Effect of Extra-Virgin Olive Oil. *Eur. J. Nutr*. 2018;58:843–851. doi: 10.1007/s00394-018-1718-x.
74. Miele L., Valenza V., La Torre G., Montalto M., et al. Increased Intestinal Permeability and Tight Junction Alterations in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2009;49:1877–1887. doi: 10.1002/hep.2284.
75. Kessoku T., Kobayashi T., Tanaka K., Yamamoto A., et al. The Role of Leaky Gut in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Novel Therapeutic Target. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22: 8161. doi: 10.3390/ijms22158161.
76. Bakhshimoghaddam F., Alizadeh M. Contribution of gut microbiota to nonalcoholic fatty liver disease: Pathways of mechanisms. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;44:61–68. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.05.012. PMID: 34330514.
77. Luther J., Garber JJ., Khalili H., Dave M., et al. Hepatic Injury in Nonalcoholic Steatohepatitis Contributes to Altered Intestinal Permeability. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2015;1(2):222–232. doi: 10.1016/j.jcmgh.2015.01.001. PMID: 26405687.
78. Stenman L.K., Holma R., Korpela R. High-Fat-Induced Intestinal Permeability Dysfunction Associated With Altered Fecal Bile Acids. *World J. Gastroenterol*. 2012;18:923–929. doi: 10.3748/wjg.v18.i9.923.
79. de Aguiar Vallim T. Q., Tarling E. J., Edwards P. A. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metab*. 2013;17:657–669. doi: 10.1016/j.cmet.2013.03.013.
80. Sarenac T.M., Mikov M. Bile Acid Synthesis: From Nature to the Chemical Modification and Synthesis and Their Applications as Drugs and Nutrients. *Front. Pharm*. 2018;9:939. doi: 10.3389/fphar.2018.00939.
81. Kim H., Fang S. Crosstalk between FXR and TGR5 controls glucagon-like peptide 1 secretion to maintain glycemic homeostasis. *Lab. Anim. Res*. 2018;34:140–146. doi: 10.5625/lar.2018.34.4.140.
82. Iracheta-Vellve A., Calenda C. D., Petrasek J., Ambade A., et al. FXR and TGR5 Agonists Ameliorate Liver Injury, Steatosis, and Inflammation After Binge or Prolonged Alcohol Feeding in Mice. *Hepatol. Commun*. 2018;2:1379–1391. doi: 10.1002/hep4.1256.
83. Chiang J.Y., Pathak P., Liu H., Donepudi A., Ferrell J., Boehme S. Intestinal Farnesoid X Receptor and Takeda G Protein Couple Receptor 5 Signaling in Metabolic Regulation. *Dig. Dis*. 2017;35:241–245. doi: 10.1159/000450981.
84. Chiang J.Y.L., Ferrell J.M. Bile acid receptors FXR and TGR5 signaling in fatty liver diseases and therapy. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2020;318: G554–G573. doi: 10.1152/ajpgi.00223.2019.
85. Ridlon J.M., Harris S. C., Bhowmik S., Kang D. J., Hylemon P. B. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes*. 2016;7:22–39. doi: 10.1080/19490976.2015.1127483.
86. Wang W., Zhao J., Gui W., Sun D., et al. Tauroursodeoxycholic acid inhibits intestinal inflammation and barrier disruption in mice with non-alcoholic fatty liver disease. *Br J Pharmacol*. 2018; 175:469–84. doi: 10.1111/bph.14095.
87. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;185(1): 4–52. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
- Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., Райхельсон К. Л., Оковитый С. В., Драпкина О. М., Маев И. В., Мартынов А. И., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;185(1): 4–52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.