

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-2-180-185

**Метаболические и нутритивные аспекты
неалкогольной жировой болезни печени****О.Н. Герасименко, Я.С. Сергеева, А.М. Горбунова**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

Аннотация

В настоящее время в структуре патологии печени лидирующее положение занимает не-алкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), опередив вирусный гепатит С и алкогольную болезнь печени. Прежние представления о НАЖБП как о безобидном заболевании претерпели значительные изменения. В современном понимании НАЖБП — прогрессирующее заболевание с высоким риском развития фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Число трансплантаций печени у пациентов с циррозом в исходе НАЖБП неуклонно растет и занимает 2-е место после циррозов печени вирусной этиологии. Тем не менее НАЖБП до сих пор рассматривается как «диагноз исключения» ввиду отсутствия специфических диагностических критериев, а сам термин подвергается критике, поскольку в нем делается акцент лишь на отсутствие вклада алкоголя в развитие заболевания. По этой причине в 2020 г. опубликовано международное экспертное консенсусное заявление, предлагающее новое понятие «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЗБП), подчеркивающее ведущее значение нутритивно-метаболических предикторов в развитии заболевания. Нами выполнен систематический обзор с целью обобщить клинко-нутривные аспекты МАЗБП. Обсуждаются фундаментальные клинко-функциональные, нутритивные, метаболические, гормональные, микробиотические факторы патологического процесса, определяющие механизмы и прогноз заболевания. Используются сведения по теме из публикаций на основе баз данных disserCat, PubMed и РИНЦ.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, микробиоценоз, нутритивные, метаболические факторы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Герасименко О.Н., e-mail: gvv3@nso.ru

Для цитирования: Герасименко О.Н., Сергеева Я.С., Горбунова А.М. Метаболические и нутритивные аспекты неалкогольной жировой болезни печени. *Атеросклероз*, 2022; 18 (2): 180–185. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-2-180-185

Metabolic and nutritional aspects of non-alcoholic fatty liver disease**O.N. Gerasimenko, Ya.S. Sergeeva, A.M. Gorbunova**

*Novosibirsk State Medical University
52, Krasnyy av., Novosibirsk, 630091, Russia*

Abstract

Currently, in the structure of liver pathology, the leading position is occupied by non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), ahead of viral hepatitis C and alcoholic liver disease. The previous concept of NAFLD as a harmless disease has undergone significant changes. In the modern understanding, non-alcoholic fatty liver disease is a progressive disease with a high risk of developing fibrosis, cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma. The number of liver transplants in patients with cirrhosis as a result of NAFLD is steadily increasing and ranks second after cirrhosis of the liver of viral etiology. Nevertheless, non-alcoholic fatty liver disease is still considered a «diagnosis

of exclusion» due to the lack of specific diagnostic criteria, and the term itself has been criticized since it focuses only on the absence of alcohol's contribution to the development of the disease. For this reason, an international expert consensus statement was published in 2020, proposing a new concept — metabolically associated fatty liver disease (MAFLD), highlighting the leading role of nutritional metabolic predictors in the development of disease. We performed a systematic review to summarize the clinical nutritional aspects of MAFLD. The authors discuss the fundamental clinical and functional, nutritional, metabolic, hormonal, microbiotic factors of the pathological process that determine the course and prognosis of the disease. Information on the topic was used from publications based on the disserCat, PubMed, and eLibrary databases.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, metabolically associated fatty liver disease, microbiocenosis, nutritional, metabolic factors.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Gerasimenko O.N., e-mail: gvv3@nso.ru

Citation: Gerasimenko O.N., Sergeeva Ya.S., Gorbunova A.M. Metabolic and nutritional aspects of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (2): 180–185 [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-2-180-185

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в последние десятилетия является предметом пристального изучения врачей разных специальностей (гастроэнтерологов, гепатологов, эндокринологов, терапевтов) ввиду прогрессивного роста заболеваемости параллельно с увеличением распространенности ожирения и других компонентов метаболического синдрома [4, 5]. По прогнозам, она станет основным показанием для трансплантации печени в течение десятилетия [6], что обуславливает непрекращающийся поиск универсальных методов диагностики.

Данное заболевание характеризуется накоплением в гепатоцитах жира, в основном в форме триглицеридов. Содержание жира в печени более 5 % свидетельствует о стеатозе [1]. В случае стеатогепатита (НАСГ) происходит печеночно-клеточное повреждение вместе с лобулярным и портальным воспалением, что приводит к гибели гепатоцита (около 40 % случаев). В результате могут возникать определенные участки отложения коллагена и последующее ремоделирование сосудов с развитием в конечном итоге цирроза печени. Гепатоцеллюлярная карцинома и сердечно-сосудистые осложнения являются опасными для жизни при НАЖБП [7]. L.A. Adams et al. продемонстрировали в популяционном когортном исследовании, что смертность у пациентов с НАЖБП в основном вызвана сердечно-сосудистыми причинами (что в значительной степени связано с наличием общих факторов риска), а не самим заболеванием печени [8]. В недавнем метаанализе 34000 пациентов с НАЖБП, диагностированной с помощью визуализации или гистологического

исследования, в течение среднего периода наблюдения 6,9 года выявлено повышение риска развития как фатальных, так и нефатальных сердечно-сосудистых событий на 65 % [9]. Также, согласно современным данным, НАЖБП все чаще ассоциируется с внепеченочными злокачественными новообразованиями, такими как колоректальный рак, рак легкого и поджелудочной железы [7].

Некоторые гистологические особенности НАЖБП и НАСГ являются общими для АЖБП, включая стеатоз, воспаление и фиброз в паренхиме печени. Однако в отличие от больных с АЖБП пациенты с НАЖБП являются инсулин-резистентными, обычно страдают ожирением и, как известно, не потребляют алкоголь в чрезмерных количествах [6]. Это проиллюстрировано в исследовании G. Targher et al., показавшем, что НАЖБП зарегистрирована у 40–80 % пациентов с сахарным диабетом 2 типа и у 30–90 % лиц с ожирением [9]. Таким образом, важнейшим фактором риска развития НАЖБП является наличие метаболической перегрузки, включающей абдоминальное ожирение, инсулинрезистентность и/или гипергликемию, дислипидемию, артериальную гипертензию.

НАЖБП — это заболевание, которое имеет разную скорость прогрессирования и клинические проявления, обусловленные разнообразными, но конвергентными воздействиями окружающей среды, микробиома, метаболизма, сопутствующих заболеваний и генетических факторов риска [10].

Учитывая роль печени в функционировании пищеварительной, иммунной, детоксикационной систем, крайне важным представляется своевременная диагностика НАЖБП. Однако на сегодняшний день универсальных неинвазивных

методик не существует, а диагноз НАЖБП до сих пор рассматривается как «диагноз исключения», и даже после его постановки зачастую клиницисту тяжело оценить темпы прогрессирования заболевания и прогноз.

Последние десятилетия понимание механизмов накопления жира, повреждения гепатоцитов, роли иммунной системы и фиброза, а также роли кишечного микробиома развивается, что в дальнейшем поможет прояснить значительные межиндивидуальные вариации фенотипа, тяжести и прогрессирования заболевания. Так, в 2020 г. было опубликовано международное экспертное консенсусное заявление, предлагающее новое понятие — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) [3], акцентирующее внимание на ведущем значении нутритивно-метаболических предикторов, а не на отсутствии вклада алкоголя в развитие заболевания. Поскольку термин «МАЗБП» еще не включен в Международную классификацию болезней и не введен в клиническую практику, врачи продолжают использовать термин «НАЖБП», в связи с чем в настоящей статье мы также будем его применять.

Ожирение и инсулинрезистентность

Накоплению липидов в печени при ожирении способствуют несколько факторов. Во-первых, повышение массы тела связано с заметным увеличением жировой ткани, что приводит к дисфункции и, в конечном итоге, гибели адипоцитов. Дисфункция жировой ткани сопровождается локальным воспалением и активацией цитокинов, которые способствуют резистентности к инсулину. В норме инсулин действует на адипоциты, регулируя адекватный липолиз. Инсулинрезистентность приводит к нарушению расщепления триглицеридов в жировой ткани, в результате чего происходит избыточная доставка жирных кислот в печень. Печень подвергается воздействию высокого уровня циркулирующих свободных жирных кислот и инсулина, вырабатываемого для компенсации инсулинрезистентности инсулинчувствительных клеток и тканей, что способствует глюконеогенезу в гепатоцитах, приводящему к гипергликемии, и вызывает компенсаторную выработку инсулина. Образуется порочный круг. Гепатоциты поглощают жирные кислоты через транспортеры FATP5 и CD36, которые также активируются при ожирении [6]. Жирные кислоты в печени в основном метаболизируются либо путем митохондриального β -окисления, либо посредством этерификации с образованием триглицеридов [6]. Триглицериды не экспортируются в кровь из печени, прини-

мая участие в образовании липидных капель в гепатоцитах, что является определяющим признаком НАЖБП [6].

Когда удаление жирных кислот посредством β -окисления или образования триглицеридов перегружено, могут образовываться липотоксические виды жирных кислот, которые приводят к стрессу эндоплазматического ретикулума, окислительному стрессу и активации воспаления. Эти процессы ответственны за фенотип НАЖБП с гепатоцеллюлярным повреждением, воспалением, активацией звездчатых клеток и прогрессирующим накоплением избыточного внеклеточного матрикса. Специфические липотоксические липиды еще не идентифицированы, хотя и представляют особый диагностический интерес.

Внешние факторы, в том числе нарушение регуляции цитокинов и адипокинов, истощение АТФ, периодическая гипоксия в условиях апноэ во сне и продукты кишечного микробиома, вероятно, модулируют развитие липотоксического стресса. Относительный вклад этих дефектов у людей с НАСГ еще не выяснен и, вероятно, различается у разных индивидов, что также может быть важным для диагностики и прогнозирования.

Вторым источником жирных кислот является их синтез из глюкозы и фруктозы путем липогенеза *de novo* (DNL). В то время как введение глюкозы в путь DNL строго регулируется, почти вся фруктоза удаляется из портальной крови печенью, где она фосфорилируется и в гепатоцитах без регуляции вступает в DNL. Потребление подслащенных сахаром напитков, содержащих либо сахарозу (которая в кишечнике превращается во фруктозу и глюкозу), либо смесь фруктозы и глюкозы, связано с накоплением жира в печени и с НАЖБП.

Примерно 40 % липидов, которые накапливаются в печени с ожирением, поступают из пищевых сахаров и жиров. Липолиз дисфункциональной жировой ткани составляет оставшиеся 60 % [6].

Микробиотические аспекты

Нутритивные факторы, такие как богатая фруктозой, сахарозой и насыщенными жирами диета, также оказывают существенное влияние и на другой важный патогенетический механизм развития и прогрессирования НАЖБП и ассоциированных состояний — «кишечно-печеночную ось», представляющую собой функционально тесную двустороннюю связь между кишечной микробиотой и печенью [1]. Определенные компоненты пищи и факторы образа

жизни, которые, как известно, влияют на тяжесть НАЖБП, делают это, по крайней мере частично, изменяя микробиоту кишечника [11]. Микробиом способен вызывать дисфункцию кишечного барьера, оказывать влияние на иммунную систему хозяина, выработку гормонов кишечника, регулировать аппетит. Так, «кишечно-печеночная ось» в настоящее время рассматривается как ключевой компонент НАЖБП и представляется как потенциальный источник биомаркеров для неинвазивной диагностики стадии заболевания.

Согласно G.D. Wu et al., ожирение представляет собой фон для НАЖБП, связано с изменениями в микробиоме кишечника, которые контролируют извлечение питательных веществ из рациона [12]. Существуют убедительные данные о взаимосвязи микробиоценоза, степени стеатоза печени и массы тела [13–15]. Появляется информация о том, что некоторые бактериальные белки способны действовать как сигнальные молекулы, связанные с G-белком (GPCR), оказывая влияние на регуляцию физиологии желудочно-кишечного тракта, в том числе на гомеостаз глюкозы [16].

Другой механизм регуляции «кишечно-печеночной оси» представляет собой воздействие микробиома на конечный продукт катаболизма холестерина — желчные соли, которые высвобождаются в двенадцатиперстную кишку и действуют как эндогенные лиганды для специализированных ядерных рецепторов, инициирующих множество биологических процессов, в основном связанных с метаболизмом. В просвете кишечника соли желчных кислот проявляют прямую антимикробную активность и формируют микробиоту кишечника, передавая сигнал через мембранный рецептор TGR5, присутствующий в иммунных клетках печени. Так осуществляются раннее распознавание и ответ на вторжение микробов [9].

Дисбиоз в сочетании с неправильным питанием также изменяет метаболизм пищевых субстратов в просвете кишечника. Изменения в микробиоме вызывают нарушение моторики, воспаление и другие иммунологические изменения в кишечнике, которые могут способствовать повреждению печени.

Изменение микробиома (т.е. «дисбактериоз») сопровождается повышенной проницаемостью кишечника для бактериальных продуктов, в том числе патоген-ассоциированных фрагментов молекул (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) — липополисахаридов (эндотоксинов), бактериальных и вирусных РНК, избыточного количества сигнальных молекул (H_2S , NO и др.) [1]. Патоген-ассоциированные молекулярные

белки (PAMP) и насыщенные жирные кислоты, являющиеся продуктом DNL, представляют собой мультипротеиновый цитоплазматический комплекс — инфламмасому, образование которого приводит к экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL)-1 β и IL-18, и способствует апоптозу посредством активации каспазы-1 [17], активирует иммунную систему защиты печени — клетки Купфера, клетки Ито, и др., являющиеся триггерным механизмом не только для «печеночных» (цирроз, гепатокарцинома), но и сердечно-сосудистых рисков [6].

Специфические дисбиотические изменения при НАЖБП показывают преобладание эндотоксин-продуцирующих грамотрицательных микроорганизмов, преимущественно семейства Enterobacteriaceae родов *Escherichia* (*Proteobacteria*) и *Bacteroides* (*Bacteroidetes*) [18, 19]. Вместе с тем количество таких грамотрицательных бактерий, как *Prevotella* (*Bacteroidetes*), при НАЖБП увеличивается, что заставляет предположить их протективное действие [20]. В то же время некоторые грампозитивные микроорганизмы, например род *Ruminococcus*, показывают тесную положительную связь со степенью фиброза при НАЖБП [21].

К.А. Wijarnpreecha et al. проведен метаанализ 10 исследований с использованием баз данных MEDLINE и EMBASE, который показал высокую корреляцию между синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке и НАЖБП [22].

Таким образом, классическое понимание механизма развития стеатогепатита, основанное на предположенной С.Р. Day и О.Ф. James концепции «двойного удара» (переполнение печеночной долики жировыми каплями в сочетании с цитокиновой или токсической перегрузкой («дырявая кишка»), устаревает [23]. Пришедшая ей на смену теория «множественных ударов» рассматривает многофакторное воздействие: это и резистентность к инсулину, и выработка адипокинов, и факторы питания, и микробиом кишечника, и др.

Заключение

Несмотря на то что многие пациенты с НАЖБП имеют общий метаболический профиль (сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, ожирение и др.), некоторые другие важные модуляторы заболевания, такие как образ жизни и диета, могут дополнительно модифицировать триггеры хронических внепеченочных и внутрипеченочных иммунных путей и патогенетическую роль дисбактериоза кишечни-

ка. Степень, в которой эти факторы влияют на прогрессирование заболевания и исходы, будет выяснена по мере того, как мы накопим новые данные в данной области. До недавнего времени объем клинических исследований НАЖБП был несколько ограничен. Сегодня проводятся сотни клинических исследований НАЖБП. Широта целевых механизмов отражает сложность болезни. По мере того как эта область продолжает развиваться, заболевание можно будет лучше классифицировать по совокупности факторов риска, а значит, мы сможем предложить более индивидуализированный, основанный на механизме патогенеза подход к диагностике и лечению НАЖБП для каждого пациента.

Различия в нутритивно-метаболических характеристиках в сочетании с особенностями микробиоценоза кишечника позволяют определить группы риска. Следовательно, более глубокая оценка нутритивно-метаболических различий позволит выявить фенотипы НАЖБП. В свою очередь, возможности фенотипирования пациентов с НАЖБП дополнительно прояснят различия в прогрессировании заболевания и дадут возможность осуществить более персонализированный подход к терапии.

Список литературы / References

1. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raikhel'son K.L., Okovityi S.V., Drapkina O.M., Maev I.V., Martynov A.I., Roitberg G.E., Khlynova O.V., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Ardatskaya M.D., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Bueverov A.O., Vinitskaya E.V., Volynets G.V., Eremina E.Yu., Grinevich V.B., Dolgushina A.I., Kazulin A.N., Kashkina E.I., Kozlova I.V., Konev Yu.V., Korochanskaya N.V., Kravchuk Yu.A., Li E.D., Loran'skaya I.D., Makhov V.M., Mekhtiev S.N., Novikova V.P., Ostroumova O.D., Pavlov Ch.S., Radchenko V.G., Samsonov A.A., Sarsenbaeva A.S., Saifutdinov R.G., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Stefanyuk O.V., Tarasova L.V., Tkachenko E.I., Uspenskii Yu.P., Fominykh Yu.A., Khavkin A.I., Tsyganova Yu.V., Sharkhun O.O. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, third edition. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2021; 185 (1): 4–52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52. (In Russ.) Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М., Маев И.В., Мартынов А.И., Ройтберг Г.Е., Хлынова О.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Ардатская М.Д., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Бугверов А.О., Виницкая Е.В., Волюнец Г.В., Еремина Е.Ю., Гриневич В.Б., Долгушина А.И., Казюлин А.Н., Кашкина Е.И., Козлова И.В., Конев Ю.В., Корочанская Н.В., Кравчук Ю.А., Ли Е.Д., Лоранская И.Д., Махов В.М., Мехтiev С.Н., Новикова В.П., Остроумова О.Д., Павлов Ч.С., Радченко В.Г., Самсонов А.А., Сарсенбаева А.С., Сайфутдинов Р.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Стефанюк О.В., Тарасова Л.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Хавкин А.И., Цыганова Ю.В., Шархун О.О. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*, 2021; 185 (1): 4–52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
2. Zvenigorodskaya L.A., Shinkin M.V. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: targets of the metabolic tandem. *Consilium Medicum*, 2017; 19 (4): 50–57. (In Russ.) Звенигородская Л.А., Шинкин М.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет: мишени метаболического тандема. *Consilium Medicum*, 2017; 19 (4): 50–57.
3. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M., Zelber-Sagi S., Wai-Sun Wong V., Dufour J.F., Schattenberg J.M., Kawaguchi T., Arrese M., Valenti L., Shiha G., Tiri-belli C., Yki-Järvinen H., Fan J.G., Grønbaek H., Yilmaz Y., Cortez-Pinto H., Oliveira C.P., Bedossa P., Adams L.A., Zheng M.H., Fouad Y., Chan W.K., Mendez-Sanchez N., Ahn S.H., Castera L., Bugianesi E., Ratziu V., George J. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J. Hepatol.*, 2020; 73 (1): 202–209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
4. Brunt E.M., Wong V.W., Nobili V., Day C.P., Sookoian S., Maher J.J., Bugianesi E., Sirlin C.B., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat. Rev. Disease Primers*, 2015; 1 (1). doi: 10.1038/nrdp.2015.80
5. Shen F., Zheng R.D., Sun X.Q., Ding W.J., Wang X.Y., Fan J.G. Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*, 2017; 16 (4): 375–381.
6. Zhang X., Coker O.O., Chu E.S., Fu K., Lau H.C.H., Wang Y.X., Chan A.W.H., Wei H., Yang X., Sung J.J.Y., Yu J. Dietary cholesterol drives fatty liver-associated liver cancer by modulating gut microbiota and metabolites. *Gut*, 2019; 70 (4): 761–774. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319664
7. Golabi P., Paik J.M., Eberly K., de Avila L., Alqahtani S.A., Younossi Z.M. Causes of death in patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), alcoholic liver disease and chronic viral Hepatitis B and C. *Annals of Hepatology*, 2022; 27 (1). doi: 10.1016/j.aohep.2021.100556
8. Adams L.A., Anstee Q.M., Tilg H., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*, 2017; 66 (6): 1138–1153. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313884
9. 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.
10. Friedman S.L., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M., Sanyal A.J. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat. Med.*, 2018; 24 (7): 908–922. doi: 10.1038/s41591-018-0104-9

11. Leung C., Rivera L., Furness J.B., Angus P.W. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat. Rev. Gastroenterol. and Hepatol.*, 2016; 13 (7): 412–25. doi: 10.1038/nrgastro.2016.85
12. Wu G.D., Chen J., Hoffmann C., Bittinger K., Chen Y.Y., Keilbaugh S.A., Bewtra M., Knights D., Walters W.A., Knight R., Sinha R., Gilroy E., Gupta K., Baldassano R., Nessel L., Li H., Bushman F.D., Lewis J.D. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 2011; 334 (6052): 105–108. doi: 10.1126/science.1208344
13. Hena-Mejia J., Elinav E., Jin C., Hao L., Mehal W.Z., Strowig T., Thaïss C.A., Kau A.L., Eisenbarth S.C., Jurczak M.J., Camporez J.P., Shulman G.I., Gordon J.I., Hoffman H.M., Flavell R.A. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*, 2012; 482 (7384): 179–185. doi: 10.1038/nature10809
14. Betrapally N.S., Gillevet P.M., Bajaj J.S. Changes in the Intestinal Microbiome and Alcoholic and Nonalcoholic Liver Diseases: Causes or Effects? *Gastroenterology*, 2016; 150 (8): 1745–1755.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.073
15. Loomba R., Seguritan V., Li W., Long T., Klitgord N., Bhatt A., Dulai P.S., Caussy C., Bettencourt R., Highlander S.K., Jones M.B., Sirin C.B., Schnabl B., Brinkac L., Schork N., Chen C.H., Brenner D.A., Biggs W., Yooseph S., Venter J.C., Nelson K.E. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metab.*, 2017; 25 (5): 1054–1062.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.001
16. Cohen L.J., Esterhazy D., Kim S.H., Lemetre C., Aguilar R.R., Gordon E.A., Pickard A.J., Cross J.R., Emiliano A.B., Han S.M., Chu J., Vila-Farres X., Kaplitt J., Rogoz A., Calle P.Y., Hunter C., Bitok J.K., Brady S.F. Commensal bacteria make GPCR ligands that mimic human signalling molecules. *Nature*, 2017; 549 (7670): 48–53. doi: 10.1038/nature23874
17. Csak T., Ganz M., Pespisa J., Kodys K., Dolganiuc A., Szabo G. Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells. *Hepatology*, 2011; 54 (1): 133–144. doi: 10.1002/hep.24341
18. de Faria Ghetti F., Oliveira D.G., de Oliveira J.M., de Castro Ferreira L.E., Cesar D.E., Moreira A.P. Influence of gut microbiota on the development and progression of nonalcoholic steatohepatitis. *Eur. J. Nutrition*, 2018; 57 (3): 861–876. doi: 10.1007/s00394-017-1524-x
19. Schubert K., Olde Damink S.W.M., von Bergen M., Schaap F.G. Interactions between bile salts, gut microbiota, and hepatic innate immunity. *Immunol. Rev.*, 2017; 279 (1): 23–35. doi: 10.1111/imr.12579
20. Targher G., Byrne C.D., Lonardo A., Zoppini G., Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J. Hepatol.*, 2016; 65 (3): 589–600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013
21. Boursier J., Mueller O., Barret M., Machado M., Fizanne L., Araujo-Perez F., Guy C.D., Seed P.C., Rawls J.F., David L.A., Hunault G., Oberti F., Calès P., Diehl A.M. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*, 2016; 63 (3): 764–775. doi: 10.1002/hep.28356
22. Wijarnpreecha K., Lou S., Watthanasuntorn K., Kroner P.T., Cheungpasitporn W., Lukens F.J., Pungpa-pong S., Keaveny A.P., Ungprasert P. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. and Hepatol.*, 2020; 32 (5): 601–608. doi: 10.1097/MEG.0000000000001541
23. Day C.P., James O.F. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? *Gastroenterology*, 1998; 114 (4): 842–845. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2

Сведения об авторах:

Оксана Николаевна Герасименко, д-р мед. наук, проф., зав кафедрой факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, Новосибирск, Россия, e-mail: gvv3@nso.ru

Янина Сергеевна Сергеева, аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, Новосибирск, Россия, e-mail: gvv3@nso.ru

Алена Михайловна Горбунова, аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, Новосибирск, Россия, e-mail: gvv3@nso.ru

Information about the authors:

Oksana N. Gerasimenko, MD, professor, head of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalessky, Novosibirsk, Russia, e-mail: gvv3@nso.ru

Yanina S. Sergeeva, postgraduate student of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalessky, Novosibirsk, Russia, e-mail: gvv3@nso.ru

Alyona M. Gorbunova, postgraduate student of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalessky, Novosibirsk, Russia, e-mail: gvv3@nso.ru

Статья поступила 07.02.2022

После доработки 08.04.2022

Принята к печати 05.05.2022

Received

Revision received

Accepted

07.02.2022

08.04.2022

05.05.2022

