

Научный обзор

УДК 616.36-0003.826-06: 616-056.52-036.22-02-07-036.1

DOI: 10.17816/pmj42420-40

ФЕНОТИПЫ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ЛЮДЕЙ С НОРМАЛЬНОЙ И ПОВЫШЕННОЙ МАССОЙ ТЕЛА: ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ЭТИОЛОГИИ, КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

***Т.П. Шевлюкова¹, И.А. Булатова^{2*}, В.Е. Владимирский², Е.Н. Смирнова²,
Е.С. Трофимова³, А.А. Юсупова³***

¹Тюменский государственный медицинский университет,

²Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

³Клиника «Альтернатива Пермь», Российская Федерация

PHENOTYPES OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PEOPLE WITH NORMAL AND INCREASED BODY MASS: ISSUES OF EPIDEMIOLOGY AND ETIOLOGY, CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES AND DIAGNOSTIC APPROACHES. LITERATURE REVIEW

***T.P. Shevlyukova¹, I.A. Bulatova^{2*}, V.E. Vladimirsky², E.N. Smirnova²,
E.S. Trofimova³, A.A. Yusupova³***

¹Tyumen State Medical University,

²Ye.A. Vagner Perm State Medical University,

³"Alternativa Perm" Clinic, Russian Federation

© Шевлюкова Т.П., Булатова И.А., Владимирский В.Е., Смирнова Е.Н., Трофимова Е.С., Юсупова А.А., 2025
e-mail: bula.1977@mail.ru

[Шевлюкова Т.П. – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Института материнства и детства, ORCID: 0000-0002-7019-6630; Булатова И.А. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0002-7802-4796; Владимирский В.Е. – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0001-6451-9045; Смирнова Е.Н. – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-2727-5226; Трофимова Е.С. – врач-рефлексотерапевт, эксперт ассоциации коалиции здоровья БРИКС, невролог, директор; Юсупова А.А. – врач-терапевт].

© Shevlyukova T.P., Bulatova I.A., Vladimirsky V.E., Smirnova E.N., Trofimova E.S., Yusupova A.A., 2025
e-mail: bula.1977@mail.ru

[Shevlyukova T.P. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Maternity and Childhood, ORCID: 0000-0002-7019-6630; Bulatova I.A. (*contact person) – DSc (Medicine), Head of the Department of Normal Physiology, Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1, ORCID: 0000-0002-7802-4796; Vladimirsky V.E. – DSc (Medicine), Head of the Department of Faculty Therapy No. 1, ORCID: 0000-0001-6451-9045; Smirnova E.N. – DSc (Medicine), Head of the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology, ORCID: 0000-0003-2727-5226; Trofimova E.S. – Reflexologist, Expert of the BRICS Health Coalition Association, Neurologist, Director of the Clinic; Yusupova A.A. – Therapist].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является распространенным хроническим заболеванием печени во всем мире, достигая 20–40 % в популяции, и продолжает неуклонно расти. Однако у некоторых людей, имеющих избыток веса и ожирение, внутрипеченочное содержание жира сохраняется нормальным, в то время как у других при нормальном весе развивается НАЖБП даже при отсутствии метаболических факторов риска. Поэтому в последней терминологии стали выделять особый фенотип НАЖБП у лиц с нормальной массой тела, патофизиология и клинические проявления которого изучены недостаточно. В данном обзоре обобщаются литературные и собственные данные о распространенности фенотипов НАЖБП у лиц с нормальной и повышенной массой тела, факторах риска, клинико-патогенетических особенностях и диагностических подходах.

Необходима разработка алгоритмов скрининга, которые в меньшей степени зависят от индекса массы тела и уровня трансаминаз в печени, внедрение более точных стратегий лечения, основанных на патогенезе заболевания, и включение людей с нормальной массой тела в клинические исследования, связанные с НАЖБП, для выявления факторов, модулирующих риск стеатоза печени, в том числе при отсутствии клинически значимой метаболической дисфункции.

Ключевые слова. Печень, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, масса тела, метаболическая коморбидность.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common chronic liver disease worldwide, affecting 20–40% of the population, and its prevalence continues to steadily increase. However, some individuals with overweight and obesity maintain normal intrahepatic fat content, while others with normal weight develop NAFLD even in the absence of metabolic risk factors. Therefore, recent terminology has introduced a distinct NAFLD phenotype in individuals with normal body weight, the pathophysiology and clinical manifestations of which remain insufficiently studied. This review summarizes literature and original data on the prevalence of NAFLD phenotypes in individuals with normal and increased body weight, risk factors, clinical and pathogenetic features, and diagnostic approaches.

There is a need to develop screening algorithms that are less dependent on BMI and liver transaminase levels, to implement more accurate treatment strategies based on the pathogenesis of the disease, and to include individuals with normal body weight in NAFLD-related clinical trials to identify factors modulating the risk of liver steatosis, including in the absence of clinically significant metabolic dysfunction.

Keywords. Liver, non-alcoholic fatty liver disease, obesity, body weight, metabolic comorbidity.

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является распространенным хроническим заболеванием печени во всем мире, достигая 20–40 % в популяции, продолжает неуклонно расти и становится наиболее распространенным показанием для трансплантации печени [1; 2]. Наиболее часто НАЖБП регистрируется у лиц, имеющих избыточный вес и ожирение, которое увеличивает риск развития стеатоза печени более чем в 3,5 раза. Ожирение является основным фактором риска развития НАЖБП, распространенность которой прямо коррелирует с ростом индекса массы тела ИМТ [3; 4].

Однако у некоторых людей, имеющих избыток веса и даже ожирение, внутрипеченочное содержание жира сохраняется нормальным, в то время как у других при нормальном весе развивается НАЖБП даже при отсутствии метаболических факторов риска. Поэтому в последней терминологии стали выделять особый фенотип НАЖБП у лиц с нормальной массой тела (НМТ), у которых индекс массы тела (ИМТ) составляет менее 25 кг/м² (для азиатской расы менее 23 кг/м²) [5–9]. Патофизиология этого фенотипа изучена недостаточно. Некоторые характеристики фенотипов НАЖБП схожи у людей с ожирением и нормальным весом, однако не у всех людей с нормальным ве-

сом, страдающих НАЖБП, есть метаболические нарушения, предрасполагающие к дисфункции печени. Есть мнение, что в этом случае нужно учитывать влияние таких факторов, как питание, физическая активность, конституциональные и генетические особенности [7; 9; 10]. Пациенты с НАЖБП и НМТ, несмотря на более благоприятный метаболический профиль, не меньше, чем лица с ожирением, подвержены риску прогрессирования заболевания, что требует более детального изучения этого фенотипа НАЖБП, разработки алгоритмов раннего скрининга и стратегии лечения в зависимости от основной причины заболевания.

Цель исследования – обобщение литературных и собственных данных о распространенности фенотипов НАЖБП у лиц с нормальной и повышенной массой тела, факторах риска, клинико-патогенетических особенностях и диагностических подходах.

ФЕНОТИП НАЖБП у лиц с НМТ

Как было сказано выше, диагноз НАЖБП у лиц с НМТ выставляется при наличии этой патологии печени при ИМТ менее 25 кг/м^2 (для неазиатской расы) и менее 23 кг/м^2 (для азиатской расы). Снижение порога ИМТ у азиатов обусловлено более высокой распространенностью НАЖБП, висцерального ожирения и метаболических осложнений в этой этнической группе при одновременно меньшей распространенности у них общего ожирения [11]. Данный фенотип характеризуется наличием висцерального ожирения, саркопении, кардиометаболических рисков (артериальной гипертензии, дислипидемии и гипергликемии) и определен как «метаболически тучные люди с нормальным весом» (metabolically obese, normal-weight, MONW) [12; 13].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАЖБП у лиц с НОРМАЛЬНОЙ И ПОВЫШЕННОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Анализ заболеваемости НАЖБП, проведенный за 10-летний период – с 2005 по 2016 г., продемонстрировал значительный рост – с 25,5 до 37,8 %, который обусловлен растущими показателями ожирения и сахарного диабета (СД) 2-го типа в мире. По некоторым данным к 2030 г. прогнозируется увеличение случаев стеатоза печени на 21 %, стеатогепатита – на 63 % [14]. НАЖБП имеет различия в распространенности и тяжести в зависимости от этнической, региональной и гендерной принадлежности. В США стеатоз печени, по разным данным, встречается у 20–46 % населения, в Италии регистрируется у 16 % лиц, в Юго-Восточной Азии распространенность НАЖБП колеблется от 21 до 27,3 % [15], в России распространенность НАЖБП среди пациентов поликлиник составляет 37,3 %. Вариабельность НАЖБП также связана с этническими особенностями (45 % у латиноамериканцев, 33 % для европеоидной, 24 % для экваториальной расы) [14]. Гендерный и возрастной факторы также влияют на распространенность и риск прогрессирования НАЖБП. Многие исследования показывают, что мужчины имеют больший риск развития НАЖБП – до 50 % в популяции [16]. Однако за последние 10 лет отмечается тенденция к увеличению распространенности НАЖБП среди женщин, особенно в постменопаузе, что связано в первую очередь с избыточным весом и ожирением, в том числе и висцеральным, которые регистрируются более чем у 40 % женщин после 45 лет и более чем у 50 % после 55 лет, а также с метаболической коморбидностью [17; 18]. По нашим данным, 46 % женщин в постменопаузе с НАЖБП и повышенной массой

тела имеют метаболические факторы риска (33 % пациенток имели два метаболических компонента, 13 % – три) [19].

Данные по распространенности НАЖБП у лиц с НМТ в популяции весьма неоднородные и составляют от 5 до 34 %, что связано с географическим фактором, методом определения НАЖБП, дизайном и размером выборки исследований [10]. Первые популяционные эпидемиологические исследования НАЖБП у лиц, не страдающих ожирением, были начаты в 2004 г. на азиатском континенте. В одном из первых исследований распространенность НАЖБП среди азиатского населения, не страдающего ожирением, составила более 23 %. При этом у них наблюдались те же факторы риска, которые имеются у лиц с повышенной массой тела, включая мужской пол, пожилой возраст и метаболическую коморбидность [20; 21]. В Китае в исследовании, в котором приняли участие 911 человек, распространенность НАЖБП среди людей, не страдающих ожирением, составила 19,3 % [22], в Японии – 15,2 % [23]. Распространенность НАЖБП среди бельгийцев, не страдающих ожирением и диабетом, которым была проведена биопсия печени из-за хронического заболевания печени, составила 2,8 % [24]. Самые высокие показатели распространенности НАЖБП (более 30 %) и повышенной резистентности к инсулину у некурящих мужчин азиатско-индийского происхождения наблюдались в Индии [25]. Комплексный метаанализ с использованием данных 84 исследований показал, что среди пациентов с НАЖБП 19,2 % участников были худыми [26]. Однако в другом исследовании в общей популяции, включающей всех людей независимо от наличия НАЖБП, только у 5,1 % была диагностирована НАЖБП при нормальном ИМТ. По данным

19 исследований, среди 49 503 людей с нормальным весом НАЖБП была диагностирована у 10,6 %. В целом в европейских странах распространенность НАЖБП у людей, не страдающих ожирением, оказалась выше, а в азиатских странах – ниже. Данные Глобального реестра, включающие информацию из 18 стран, показали, что примерно 8 % пациентов с НАЖБП имели нормальный ИМТ и меньше признаков метаболической коморбидности [27]. В другом крупном общенациональном европейском исследовании, включающем более 200 000 человек, 16,3 % с НАЖБП имели НМТ, 41 % – избыточный вес и 42,7 % страдали ожирением [28]. В России данные по распространенности НАЖБП среди лиц, не страдающих ожирением, очень немногочисленны. В Волгоградском регионе в когорте пациентов с НАЖБП доля лиц с НМТ составила 16,2 %, с избыточной массой тела и ожирением – 26,4 и 57,4 % соответственно [29], что сопоставимо с европейскими данными.

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНОТИПОВ НАЖБП

Вариабельность течения и исходов НАЖБП связана с такими факторами, как возраст, пол, экология и факторы окружающей среды, этническая принадлежность, особенности питания, гормональные влияния, генетическая предрасположенность, метаболические заболевания и коморбидность, что приводит к формированию различных фенотипов этого заболевания [30]. У представителей обоих полов прогрессирование НАЖБП ассоциировано с такими метаболическими компонентами, как ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, гипергликемия и гипертония, а также с возрастом.

НАЖБП связывают с частым употреблением в пищу сахарозы и фруктозы [31], что подтверждается и экспериментальными работами [32].

При фенотипе НАЖБП с повышенной массой тела (ПМТ) важную роль отводят дисфункции и липотоксичности жировой ткани, которая в процессе липолиза продуцирует свободные жирные кислоты, медиаторы воспаления, адипокины, что приводит к развитию инсулинорезистентности, воспаления, окислительного стресса, митохондриальной и эндотелиальной дисфункции, а также к накоплению липидов в нежировых тканях, в том числе и в печени, с формированием НАЖБП [33–35]. Причем увеличение выраженности ожирения характеризуется нарастанием структурно-функциональных нарушений в печени [36]. Жировая ткань, особенно висцеральная, продуцирует провоспалительные цитокины и сосудисто-эндотелиальные факторы роста, что активизирует локальное воспаление в гепатоцитах, дисфункции эндотелия печеночных гемокapиллярах и приводит к прогрессированию НАЖБП [37–39]. У женщин с ПМТ течение НАЖБП может определять менопаузальный и эстрогенный статусы [40; 41]. Большую часть вариабельности – от 25 до 75 % НАЖБП – в популяции связывают также с генетическими факторами. Обнаружено несколько генов, которые влияют на обмен липидов в печени: *PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7*, *HSD17B1* и *GCKR* [42; 43]. Есть данные, что полиморфизм гена *VEGFA* и ряда цитокинов может влиять на развитие заболеваний печени [44–47].

Несмотря на схожие патологические изменения в печени, факторы, способствующие развитию и прогрессированию НАЖБП у лиц с НМТ, пока не изучены в достаточной мере по сравнению с теми, у кого НАЖБП развивается на фоне ПМТ.

Однако в недавней литературе был выдвинут ряд факторов, которые, вероятно, влияют на риск развития и прогрессирования НАЖБП даже при отсутствии избыточного веса: тип питания, факторы окружающей среды, генетическая предрасположенность, эндокринная и метаболическая дисфункции. Помимо такого фактора, как высокое потребление фруктозы, сегодня обсуждается связь с НАЖБП у лиц с НМТ с дефицитом холина, важного питательного вещества для здоровья человека [48]. В исследованиях приводятся данные, что его дефицит в течение трех недель у здоровых добровольцев-мужчин повышает активность печеночных трансаминаз, а длительный дефицит холина провоцирует значительную дисфункцию печени у женщин в постменопаузе и у мужчин [48; 49]. Поскольку холин в более высоких концентрациях присутствует в продуктах животного происхождения, вегетарианцы и веганы могут иметь больший риск дефицита и, следовательно, более высокий риск НАЖБП из-за недостаточного потребления [50].

К другим факторам окружающей среды, которые могут влиять на НАЖБП, относятся употребление алкоголя и курение. У людей с НАЖБП употребление алкоголя в количестве более семи единиц в неделю значительно повышало вероятность смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и было связано со значительно более высоким уровнем осложнений в целом, а также сердечно-сосудистых и онкологических осложнений [51]. Роль умеренного потребления алкоголя и НАЖБП у худощавых людей еще не исследована. Курение сигарет связано с возникновением НАЖБП, прогрессированием до фиброза и повышенным риском развития тяжелых заболеваний печени [52].

Основным генетическим фактором риска НАЖБП, известным на сегодняшний день, является однонуклеотидный вариант, приводящий к замене I148M (rs738409) в гене *patatin-like* фосфолипаза-содержащего белка 3 (*PNPLA3*) [53]. Помимо *PNPLA3*, с НАЖБП связаны варианты *MBOAT7* (связанного с мембраной домена О-ацилтрансферазы 7) и *TM6SF2* (антигена 2 суперсемейства трансмембранных 6) [54]. Большинство исследований генетических ассоциаций проводилось на людях с классической НАЖБП, связанной с ожирением, и мало данных о людях с нормальной массой тела, имеющих стеатоз печени. В исследовании с участием 904 японцев, у которых распространенность НАЖБП составила 12,4; 41,4 и 59,1 % в группах с нормальным весом, избыточным весом и ожирением соответственно, генотип риска *PNPLA3* rs738409 (GG) увеличивал риск формирования НАЖБП у людей с НМТ более чем в два раза по сравнению с участниками с избыточным весом и ожирением [55]. При стратификации по ИМТ не было обнаружено различий в риске для аллелей *MBOAT7* или *TM6SF2*, связанных с НАЖБП. В исследовании с участием 187 австрийцев Фельдман и др. [56] обнаружили более высокую частоту аллелей риска *PNPLA3* у худощавых людей с НАЖБП, по сравнению с контрольной группой худых людей – то есть с частотой, сопоставимой таковой у пациентов с НАЖБП и ожирением. Генетический риск rs738409 также был связан с НАЖБП у худых людей в популяции Шри-Ланки [57] и у японских пациентов без ожирения [58]. Другие группы исследователей не обнаружили статистически значимых различий в аллелях риска НАЖБП в *PNPLA3* и *TM6SF2* между группами с разным весом. Варианты генов, участвующих в биосинтезе холина, а именно холинкиназы А, смягчали последствия диеты с низким со-

держанием холина, в то время как генетическая предрасположенность, состоящая из вариантов генов, участвующих в метаболизме холина и 1-углеродного метаболизма, была связана с тяжестью стеатоза печени [59].

Есть предположение, что НАЖБП у людей с НМТ может быть разновидностью эктопического отложения жира, схожим с липодистрофией. Липодистрофии – это группа разнородных редких генетических заболеваний, для которых характерен общий фенотип дефицита жировой ткани без недостатка питательных веществ или повышенного метаболизма [60]. Неспособность накапливать липиды в виде жира приводит к нескольким неблагоприятным осложнениям, включая НАЖБП и фиброз печени, который может привести к циррозу. Патогенные варианты в нескольких генах могут вызывать семейные частичные липодистрофии, в том числе гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (*PPARG*), ламин А/С (*LMNA*), перилин 1 (*PLIN1*), гормон-чувствительную липазу (*LIPE*), DFFA-подобный эффектор С, вызывающий гибель клеток (*CIDEA*), и гомолог 2 вирусного онкогена тимомы мышей *Akt* (*AKT2*) [61]. Генетические данные подтверждают такой механизм. Сообщалось о полигенном индексе риска, связанном с резистентностью к инсулину и снижением жировой массы в нижних конечностях, которые являются признаками липодистрофии и связи с НАЖБП и повышенным риском фиброза печени [62].

НАЖБП может развиваться на фоне эндокринных нарушений, часто усугубляя метаболические изменения, связанные с гормональной дисфункцией, снижение выработки эстрогена приводит к уменьшению экспрессии *PEMT*, что может повышать предрасположенность к развитию НАЖБП у женщин в постменопаузе с хро-

ническим дефицитом холина [63]. К другим потенциальным причинам НАЖБП у людей с НМТ относятся дисбактериоз кишечника, парентеральное питание, недоедание и прием определенных стеатогенных препаратов [10].

Развитие НАЖБП у пациентов с НМТ может быть объяснено функционированием оси «кишечник – печень». С развитием метаболизма и современных молекулярных технологий в патогенезе заболеваний печени выявляется роль микробных метаболитов, а также сложного взаимодействия микробиоты с организмом хозяина. Существует тесная структурная и функциональная взаимосвязь печени и кишечника. Печень получает через портальную вену 75 % своего кровоснабжения из кишечника, поэтому она постоянно подвергается воздействию факторов, вызванных метаболическими процессами в кишечнике, которые во многом определяются микробиотой. При нарушении кишечного барьера печень подвергается воздействию патологических факторов, поступающих из кишечника. В свою очередь изменение физиологических процессов в печени может стать причиной для развития дисфункции кишечника [64]. Заболевания печени приводят к дисбактериозу и чрезмерному бактериальному росту кишечника. Накапливающиеся данные продемонстрировали сложную связь между микробиотой кишечника и исходами хронических заболеваний печени [65; 66].

Более десяти лет назад систематический анализ кишечной микробиоты проводился при жировой болезни печени [67]. Связь между микробиотой и НАЖБП была обнаружена в различных популяционных когортах. Важно отметить, что особые профили микробиома кишечника могут влиять на течение болезни у пациентов с НАЖБП

[68]. В литературе чаще встречаются данные по увеличению отношения *Bacteroidetes/Firmicutes* у пациентов с НАЖБП [69; 70]. Однако в исследовании В. Wang et al. [71] у пациентов с НАЖБП по сравнению со здоровыми добровольцами было установлено увеличение количества бактерий типа *Firmicutes* и снижение количества бактерий *Bacteroidetes*. Снижение количества и метаболической активности бутират-продуцирующих бактерий *Faecalibacterium*, *Anaerosporeobacter*, *Coproccoccus* и *Ruminococcus*, которые обладают противовоспалительной активностью, продемонстрировано в целом ряде исследований. В педиатрической когорте НАЖБП Zhu et al. наблюдали значительное увеличение семейства *Enterobacteriaceae*, сопровождаемое возрастанием концентрации алкоголя в крови, по сравнению с больными ожирением и здоровыми лицами [72]. В китайском исследовании было обнаружено, что *Klebsiella pneumoniae* в процессе метаболизма продуцирует этанол, что способствовало развитию у пациентов НАЖБП [73]. К. Wijarnpreecha et al. провели метаанализ, который выявил значимую ассоциацию НАЖБП с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) (ОШ 3,82; 95 % ДИ 1,93–7,59; $p < 0,0001$) [74]. Другими исследователям также доказана связь между НАЖБП и СИБР [75]. Кроме того, обсуждается возможная роль *Helicobacter pylori* в патогенезе НАЖБП [76]. Последние исследования показали, что инфекция *H. pylori* может быть независимым фактором риска НАЖБП, увеличивающим тяжесть течения НАЖБП за счет нарушения функций печени, воспалительных реакций, влияния на процессы гликометаболизма и липидного обмена [77]. Возможные механизмы участия микробиоты в развитии патогенеза НАЖБП представлены в таблице.

Возможные механизмы участия микробиома в развитии патогенеза НАЖБП

№ п/п	Роль микробиоты	Объяснение участия в патогенезе НАЖБП
1	Экспрессия индуцированного голодом жирового фактора (Fiaf)	В настоящее время доказано, что нормальная микробиота кишечника способствует уменьшению экспрессии Fiaf, который является супрессором липопротеиновой липазы – ключевого регулятора высвобождения жирных кислот из богатых триглицеридами липопротеинов жировой ткани, скелетной и сократительной мускулатуры [78]
2	Регуляция проницаемости кишечного эпителиального барьера, связанная с уровнем липополисахарид-связывающего белка (LPS-белка) и липополисахаридов (ЛПС)	Содержание ЛПС, источником которых являются грамотрицательные бактерии, повышено у пациентов с НАЖБП. ЛПС активируют клетки Купфера и звездчатые клетки путем воздействия на их рецепторы – TLR4. Кроме того, ЛПС активируют индуктор воспаления NLRP3 инфламмасомы. В результате повышается продукция провоспалительных цитокинов в печени, т.е. ЛПС является индуктором некровоспалительных поражений и развития фиброза у больных НАЖБП [79]
3	Активация механизмов врожденного иммунитета	Установлено, что микробиота кишечника высвобождает молекулярно-ассоциированные компоненты, которые по своей биологической сути являются лигандами Toll-like-рецепторов (TLR) [80]. В настоящее время доказано, что в патогенезе НАСГ у человека задействованы TLR 2, 4, 9-го типов [81]. Микробиота кишечника и выделяемые ею эндотоксины участвуют в механизме развития инсулинорезистентности посредством передачи TLR-сигналов, в частности, через TLR4 на поверхности моноцитов, тучных клеток, В-клеток, эпителия кишечника с системой CD14 [82]. В процессе связывания ЛПС с комплексом LPS-белок–TLR4 на клетках Купфера запускается внутриклеточный воспалительный каскад, активирующий ядерный фактор транскрипции каппа В (NF-В) и связанную с ним продукцию провоспалительных цитокинов [83; 84]. TLR4 также экспрессируются на поверхности звездчатых клеток, под воздействием ЛПС последние могут активироваться, продуцировать компоненты внеклеточного матрикса и запускать фиброгенез в печени, который прогрессирует на фоне имеющейся эндотоксемии [85]
4	Деконъюгация желчных кислот (ЖК)	Микробиота деконъюгирует первичные желчные кислоты и изменяет соотношение первичных и вторичных ЖК. В свою очередь деконъюгированные ЖК посредством стимуляции ядерных фарнезопидных рецепторов X (FXR) запускают процесс отложения триглицеридов в печени [86]. В кишечнике FXR связывает ЖК, приводя к активации таргетного гена – фактора роста фибробластов 15 (FGF15). В свою очередь, FGF15 препятствует экспрессии 7-гидроксилазы холестерина в печени (Cyp7a1), поддерживая ферментное соотношение в биосинтезе ЖК [87]. Вторичные ЖК сильнее активируют FXR, чем первичные [88]. Данные рецепторы по большей части экспрессируются в печени и почках, подвздошной кишке, поджелудочной железе и надпочечниках [89]. Рецепторы играют важную роль в метаболизме самих ЖК, глюкозы и липидов [90]. В печени ЖК непосредственно связываются с FXR, образуя комплекс, который улучшает метаболизм глюкозы и холестерина в печеночной ткани, уменьшая накопление жира в гепатоцитах [64]. Следует предположить, что при возникновении дисбиоза снижается деконъюгация первичных ЖК. А так как вторичные ЖК сильнее активируют FXR, то будет наблюдаться снижение супрессии воспалительных генов. На определенном этапе происходит срыв адаптивных механизмов у больных НАЖБП, что приводит к уменьшению экспрессии FXR, снижению выработки ЖК и их поступления в кишечник, в результате становится невозможным подавление бактериального роста и возникает бесконтрольное размножение патогенных бактерий кишечника. Патогенность грамположительных бактерий обеспечивают пептидогликаны и липотейхоевые кислоты [91]

Продолжение таблицы

№ п/п	Роль микробиоты	Объяснение участия в патогенезе НАЖБП
5	Генерация короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК)	Известно, что бактерии кишечника, находясь в стабильном здоровом состоянии, после ферментации пищевых волокон производят короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), основные из которых – уксусная, пропионовая и масляная [92]. Это основной класс бактериальных метаболитов. Роль КЦЖК была изучена С.М. Sawicki (2017) и А. Koh (2016) и заключалась в обеспечении энергетическим субстратом колоноцитов, сбалансировании целостности кишечного барьера, контроле над воспалением в кишечнике и чувством насыщения. Попадая в печень через портальную вену, данные метаболиты используются в глюконеогенезе и липогенезе в качестве энергетического субстрата. КЦЖК из толстой кишки достигают системного кровотока и других тканей, что приводит к активации бурой жировой ткани, регулированию функции митохондрий печени, секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и стимуляции энергетического гомеостаза всего тела. Однако КЦЖК используются для синтеза ТГ в печени, избыток которых, в свою очередь, может привести к стеатозу. Кроме того, избыточное накопление КЦЖК приводит к ингибированию аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы (АМРК) в печени, увеличивая накопление СЖК печени вследствие снижения – окисления [93]. При попытке объяснения патогенетической связи НАЖБП и КЦЖК установлено, что последние связывают рецепторы, напрямую соединенные с G-белком, – GPR41 (FFAR3), GPR43 (FFAR2) и GPR109A, которые расположены на поверхности эпителиальных клеток кишечника, адипоцитов, гепатоцитов и бета-клеток поджелудочной железы. Микробиота кишечника – необходимый для нормального функционирования рецепторов GPR43 компонент, скорее всего, из-за синтеза бактериями КЦЖК, которые являются агонистами GPR43 [94]. Показано, что бутират активирует печеночную экспрессию рецепторов глюкагоноподобного пептида (GLP-1R) путем ингибирования гистондеацетилазы 2 (HDAC2), что улучшает печеночную чувствительность к ГПП-1 и предотвращает прогрессирование НАЖБП [95]
6	Участие в метаболизме холина	Холин является гепатопротектором и липотропным средством, в комплексе с лецитином способствует транспорту и обмену жиров в печени. Его дефицит является одной из причин возникновения НАЖБП. Он может быть обусловлен не только недостаточным поступлением с пищей, но и высоким уровнем бактерий, утилизирующих холин, в основном представленных <i>Enterobacteriaceae</i> и особенно <i>Escherichia</i> . При дисбиозе повышается количество <i>Firmicutes</i> и <i>Proteobacteria</i> , которые метаболизируют холин в триметиламин (ТМА), что может привести к снижению доступности пищевого холина. Триметиламин N-оксид (ТМАО), полученный из ТМА, связан с повреждением печени [96]
7	Продукция эндогенного этанола	При дисбиозе кишечника увеличивается количество этанол-продуцирующих бактерий, в основном представителей <i>Escherichia</i> и <i>Lactobacillus</i> и некоторых видов <i>Ruminococcaceae</i> . Недавние исследования показали положительную связь между родами <i>Escherichia/Shigella</i> , <i>Ruminococcus</i> , а также семейством <i>Enterobacteriaceae</i> и тяжелым фиброзом, что может быть обусловлено повышенной продукцией микробного этанола [97]
8	Катаболизм и рециркуляция аминокислот	Бактерии кишечной микробиоты играют большую роль в катаболизме и рециркуляции аминокислот. Наиболее распространенными бактериями, ферментирующими аминокислоты, являются представители видов <i>Clostridia</i> , <i>Peptostreptococci</i> и <i>Enterobacteria</i> . Известно, что микробиота метаболизирует ароматическую

Окончание таблицы

№ п/п	Роль микробиоты	Объяснение участия в патогенезе НАЖБП
		аминокислоту триптофан с образованием кинуренина, серотонина и индольных производных (индол-3-уксусную кислоту (I3A), индолпропионовую кислоту (IPA), индол-3-молочную кислоту, индол-3-карбоновую кислоту и триптамиин). В исследовании С. Caussy и R. Loomba было показано, что содержание 3-(4-гидроксифенил)-лактата, продукта метаболизма тирозина, увеличивается у пациентов со стеатозом и фиброзом печени. К аминокислотам с разветвленной цепью относятся лейцин, изолейцин, валин. Эти аминокислоты образуются путем протеолитической ферментации в толстой кишке бактериями <i>Clostridium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Propionibacterium</i> и <i>Peptostreptococcus</i> . При прогрессировании стеатоза до стеатогепатита у пациентов отмечалось повышенное содержание аминокислот с разветвленной цепью, что приводит к хронической активации mechanistic target of rapamycin kinase (mTOR), который является критическим медиатором регуляции синтеза белка, клеточной пролиферации и регуляции чувствительности к инсулину. Это приводит к повышенной секреции инсулина и, как следствие, к развитию ИР – главному фактору риска развития стеатоза [98]

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРОГНОЗ РАЗНЫХ ФЕНОТИПОВ НАЖБП

В ряде исследований сравнивались клинические характеристики групп с ожирением и без него при НАЖБП. В целом у худых людей с НАЖБП метаболический профиль более благоприятный по сравнению с людьми с более высоким ИМТ. Однако, несмотря на более благоприятный метаболический профиль, риск прогрессирования заболевания до стеатогепатита у лиц с НАЖБП при НМТ сопоставим с риском, наблюдаемым у пациентов с НАЖБП с избыточным весом или ожирением. В одном исследовании у пациентов с НАЖБП, подтвержденной биопсией печени, тяжесть воспаления и фиброза не различалась в зависимости от массы тела, а распространенность НАСГ у людей с нормальным весом составила 50 % (по сравнению с 68,8 % в группе пациентов с НАЖБП с избыточным весом или ожирением) [99]. Другое исследование показало, что у 42 % пациентов с НАЖБП и НМТ был стеатогепатит, из которых у 42,3 % степень фиброза

составляла 2 балла или выше [100]. В другом исследовании показатели портального воспаления, лобулярного воспаления, набухания гепатоцитов, перисинусоидального и перипортального фиброза были схожими в группах НАЖБП с НМТ и ПМТ [101]. Напротив, многонациональное исследование показало, что у худых людей с НАЖБП значительно меньше стеатоза, лобулярного воспаления, баллонной дистрофии и прогрессирующего фиброза печени по сравнению с группой с избыточным весом, хотя у 50 и 10 % худых людей наблюдался легкий/умеренный фиброз и прогрессирующий фиброз соответственно [102]. Результаты метаанализов согласуются с более благоприятным метаболическим профилем и более легким течением заболевания у худых людей с НАЖБП.

Данные исследований по изучению исходов и прогноза фенотипов НАЖБП также весьма вариabельны. Например, в когорте из 1339 пациентов с НАЖБП из Австралии, Италии, Испании и Великобритании, за которыми наблюдали в среднем в течение 7,6 года, у 6,2; 7,3 и 1,0 % худых людей соот-

ветственно развились диабет, сердечно-сосудистые заболевания и гепатоцеллюлярная карцинома, частота которых, а также общая выживаемость существенно не различались в группах с нормальным и высоким ИМТ [102]. В других исследованиях пациенты с НАЖБП и НМТ показали повышенный риск развития тяжелых заболеваний печени по сравнению с пациентами с более высоким ИМТ [103]. Недавнее исследование Zou et al. показало, что у худых пациентов с НАЖБП была самая высокая смертность от всех причин за 15 лет (76,3 %) по сравнению с пациентами с НАЖБП без ожирения (51,7 %), пациентами с НАЖБП с ожирением (27,2 %) и людьми без НАЖБП (20,7 %) [104]. Эти данные свидетельствуют, что, несмотря на меньшую жировую массу тела, более благоприятный исходный метаболический профиль и более низкий уровень печеночных трансаминаз, у худых людей с НАЖБП риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин, связанных с НАЖБП, такой же или выше, чем у людей с более высоким ИМТ, что, вероятно, связано с патогенетическими особенностями этого фенотипа.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ НАЖБП

Диагноз НАЖБП выставляется при наличии стеатоза печени при отсутствии других причин, способствующих накоплению жира в печени (алкогольного генеза, лекарственной этиологии, вирусных и наследственных заболеваний).

В 2024 г. в России приняты новые диагностические критерии НАЖБП, которые учитывают кардиометаболические факторы риска [105].

Диагностические критерии НАЖБП:

1. *Стеатоз печени*, выявленный методами визуализации (ультразвуковое или другие исследования) либо гистологически,

в сочетании с одним или более из нижеперечисленных факторов кардиометаболического риска.

2. *Факторы кардиометаболического риска:*

- индекс массы тела $> 25 \text{ кг/м}^2$ (европеоиды) или 23 кг/м^2 (азиатская раса), окружность талии $> 94 \text{ см}$ (для мужчин), 80 см (для женщин);

- глюкоза натощак $> 5,6 \text{ ммоль/л}$, или постпрандиальная глюкоза $> 7,8 \text{ ммоль/л}$, или HbA1c $> 5,7 \%$, или СД 2-го типа, или лечение СД 2-го типа;

- артериальное давление $> 130/85 \text{ мм рт. ст.}$ или гипотензивное лекарственное лечение;

- ТГ в плазме $> 1,70 \text{ ммоль/л}$ или липидснижающее лечение;

- холестерин ЛПВП в плазме $< 1,0 \text{ ммоль/л}$ (для мужчин) и $< 1,3 \text{ ммоль/л}$ (для женщин).

Эксперты американской гастроэнтерологической ассоциации опубликовали рекомендации по ведению НАЖБП у худых пациентов, по данным которых эту патологию следует заподозрить у худых лиц старше 40 лет с ИМТ менее 25 кг/м^2 (для неазиатской расы) или менее 23 кг/м^2 (для азиатской расы) с метаболическими заболеваниями (СД, дислипидемия, артериальная гипертензия), повышением уровня печеночных ферментов и стенозом печени. Алгоритм диагностического поиска в этой когорте включает: оценку ИМТ, рутинный поиск коморбидных заболеваний, стратификацию степени фиброза (панели NAFLD fibrosis score и Fibrosis-4 score, визуализацией печени методами транзиентной эластографии или МР-эластографии), оценку уровня употребления алкоголя, исключения других причин поражения печени. Биопсия печени должна быть проведена в случае, когда причина поражения печени неизвестна или для определения степени фиброза печени [10].

ВЫВОДЫ

У лиц с НМТ нередко развивается НАЖБП, несмотря на более здоровый метаболический фенотип, чем при классической НАЖБП, связанной с ПМТ ожирением. При оценке риска НАЖБП у людей с нормальным весом стоит учитывать статус менопаузы, генетические факторы, этническую принадлежность, особенности питания (употребление сахара, рафинированных углеводов и насыщенных жиров/холестерина), дефицит

холина и характер потребления алкоголя, курение.

Также необходима разработка алгоритмов скрининга, которые в меньшей степени зависят от ИМТ и уровня трансаминаз в печени, внедрение более точных стратегий лечения, основанных на патогенезе заболевания, и включение людей с НМТ в клинические исследования, связанные с НАЖБП, для выявления факторов, модулирующих риск стеатоза печени, в том числе при отсутствии клинически значимой метаболической дисфункции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M., George J., Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15 (1): 11–20. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.109
2. Charlton M.R., Burns J.M., Pedersen R.A., Watt K.D., Heimbach J.K., Dierkhising R.A. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011; 141 (4): 1249–53. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.061
3. Yilmaz Y., Younossi Z.M. Obesity-associated nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2014; 18 (1): 19–31. DOI: 10.1016/j.cld.2013.09.018
4. Fan R., Wang J., Du J. Association between body mass index and fatty liver risk: a dose-response analysis. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 15273. DOI: 10.1038/s41598-018-33419-6
5. Vos B., Moreno C., Nagy N., Fery F., Cnop M., Vereerstraeten P., Devière J., Adler M. Lean non-alcoholic fatty liver disease (Lean-NAFLD): a major cause of cryptogenic liver disease. *Acta Gastroenterol Belg.* 2011; 74 (3): 389–94.
6. Albhaisi S., Chowdhury A., Sanyal A.J. Non-alcoholic fatty liver disease in lean individuals. *JHEP Rep.* 2019; 1 (4): 329–41. DOI: 10.1016/j.jhepr.2019.08.002
7. AGA Clinical practice update: diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals. *Gastroenterology* 2022; July.
8. Лазебник Л.Б. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. Практические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. Часть 1. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; (10): 5–10. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-5-10 / Lazebnik L.B. Metabolic associated fatty liver disease. Practical recommendations of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. Part 1. *Experimental and Clinical Gastroenterology* 2024; (10): 5–10. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-5-10 (in Russian).
9. Туркина С.В., Тыщенко И.А., Титаренко М.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени у лиц с нормальной массой тела. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; (10): 36–48. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-36-48 / Turkina S.V., Tishchenko I.A., Titarenko M.N. Nonalcoholic fatty liver disease in people with normal body weight. *Experimental and Clinical Gastroenterology* 2024; (10): 36–48. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-36-48 (in Russian).

10. DiStefano J.K., Gerhard G.S. NAFLD in normal weight individuals. *Diabetol Metab Syndr*. 2022; 14 (1): 45. DOI: 10.1186/s13098-022-00814-z

11. Tang A., Ng C.H., Phang P.H. Comparative burden of metabolic dysfunction in lean NAFLD vs non-lean NAFLD – A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023; 21 (7): 1750–1760.e12. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.06.029

12. Ding C., Chan Z., Magkos F. Lean, but not healthy: the ‘metabolically obese, normal-weight’ phenotype. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016; 19 (6): 408–417. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000317

13. Заботина Е.Е., Хабарова Ю.А., Стукова Н.Ю. Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени у худых пациентов. Проблемы диагностики и лечения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2024; (10): 186–199. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-186-199 / Zabolina E.E., Khabarova Yu.A., Stukova N.Y. Metabolic-associated fatty liver disease in thin patients. Problems of diagnosis and treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology* 2024; (10): 186–199. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-186-199 (in Russian).

14. Estes C., Razavi H., Loomba R., Younossi Z., Sanyal A.J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018; 67 (1): 123–133. DOI: 10.1002/hep.29466

15. Wong V.W., Chu W.C., Wong G.L.-H., Chan R.S.-M., Chm A.M.-L., Ong A. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Radiology* 2012; 61 (3): 409–415. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300342

16. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2011; 34 (2): 274–285. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x

17. Ливзан М.А., Сыровенко М.И., Крелевец Т.С. Неалкогольная жировая болезнь печени и женское здоровье. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023; 7 (5): 310–317. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-9 / Livzan M.A., Syrovenko M.I., Krolevets T.S. Nonalcoholic fatty liver disease and women's health. breast cancer. *Medical Review* 2023; 7 (5): 310–317. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-9 (in Russian).

18. Kontsevaya A., Shalnova S., Deev A., Breda J., Jewell J., Rakovac I., Conrady A., Rotar O., Zbernakova Y., Chazova I., Boytsov S. Overweight and obesity in the Russian population: Prevalence in adults and association with socioeconomic parameters and cardiovascular risk factors. *Obes Facts*. 2019; 12 (1): 103–114. DOI: 10.1159/000493885

19. Гуляева И.Л., Булатова И.А., Соболев А.А. Анализ течения неалкогольной жировой болезни печени у женщин в постменопаузе в зависимости от метаболической коморбидности. Современные проблемы науки и образования 2024; 4. / Gulyaeva I.L., Bulatova I.A., Sobol A.A. Analysis of the course of non-alcoholic fatty liver disease in postmenopausal women depending on metabolic comorbidity. *Modern Problems of Science and Education* 2024; 4 (in Russian).

20. Kim H.J., Kim H.J., Lee K.E., Kim D.J., Kim S.K., Abn C.W., Lim S.K., Kim K.R., Lee H.C., Hub K.B., Cha B.S. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med*. 2004; 164 (19): 2169–75. DOI: 10.1001/archinte.164.19.2169

21. Chen C.H., Huang M.H., Yang J.C., Nien C.K., Yang C.C., Yeh Y.H., Yueh S.K. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population of taiwan: metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40 (8): 745–52. DOI: 10.1097/00004836-200609000-00016

22. Wei J.L., Leung J.C., Loong T.C., Wong G.L., Yeung D.K., Chan R.S., Chan H.L., Chim A.M., Woo J., Chu W.C., Wong V.W. Prevalence and severity of nonalcoholic fatty liver disease in non-obese patients: A population study using proton-magnetic resonance spectroscopy. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110 (9): 1306–14; quiz 1315. DOI: 10.1038/ajg.2015.235

23. Nishioji K., Sumida Y., Kamaguchi M., Mochizuki N., Kobayashi M., Nishimura T., Yamaguchi K., Itoh Y. Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in a non-obese Japanese population, 2011–2012. *J Gastroenterol.* 2015; 50 (1): 95–108. DOI: 10.1007/s00535-014-0948-9

24. Vos B., Moreno C., Nagy N., Féry F., Cnop M., Vereerstraeten P., Devière J., Adler M. Lean non-alcoholic fatty liver disease (Lean-NAFLD): A major cause of cryptogenic liver disease. *Acta Gastroenterol Belg.* 2011; 74 (3): 389–94.

25. Petersen K.F., Dufour S., Feng J., Befroy D., Dziura J., Dalla Man C. Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103 (48): 18273–7.

26. Ye Q., Zou B., Yeo Y.H., Li J., Huang D.Q., Wu Y., Yang H., Liu C., Kam L.Y., Tan X.X.E., Chien N., Trinh S., Henry L., Stave C.D., Hosaka T., Cheung R.C., Nguyen M.H. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5 (8): 739–752. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30077-7

27. Younossi Z.M., Yilmaz Y., Yu M.L., Wai-Sun Wong V., Fernandez M.C., Isakov V.A. Clinical and patient-reported outcomes from patients with nonalcoholic fatty liver disease across the world: data from the global non-alcoholic steatohepatitis (NASH) / non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) registry. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.11.004

28. Mark Mascolini. The International Liver Congress™ EASL – European Association for the Study of the Liver. 2021.

29. Туркина С.В., Стаценко М.Е., Тыщенко И.А., Лопушкова Ю.Е. Оценка частоты встречаемости неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с нормальной массой тела в Волгоградском регионе. *Терапия* 2023; 7: 299. / Turkina S.V., Statsenko M.E., Tyshchenko I.A., Pushkova Yu.E. Assessment of the incidence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with normal body weight in the Volgograd region. *Therapy* 2023; 7: 299 (in Russian).

30. Valencia-Rodríguez A., Vera-Barajas A., Chávez-Tapia N.C., Uribe M., Méndez-Sánchez N. Looking into a new era for the approach of metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease. *Ann Hepatol.* 2020; 19 (3): 227–229. DOI: 10.1016/j.aohp.2020.04.001

31. Chen H., Wang J., Li Z., Lam C.W.K., Xiao Y., Wu Q., Zhang W. Consumption of sugar-sweetened beverages has a dose-dependent effect on the risk of non-alcoholic fatty liver disease: An updated systematic review and dose-response meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16 (12): 2192. DOI: 10.3390/ijerph16122192

32. Гуляева И.Л., Булатова И.А., Соболев А.А. Патогенетическое обоснование применения биологически активной пищевой добавки, содержащей фульвовую кислоту и фолат для профилактики неалкогольного стеатоза печени (экспериментальное исследование). *Медицинская наука и образование Урала* 2023; 2 (24): 97–104. / Gulyaeva I.L., Bulatova I.A., Sobol A.A. Pathogenetic justification of the use of biologically active food additives containing fulvic acid and folate for the prevention of non-alcoholic liver steatosis (experimental study). *Medical Science and Education of the Urals* 2023; 2 (24): 97–104 (in Russian).

33. Каде А.Х., Чабанец Е.А., Занин С.А., Поляков П.П. Дисфункция жировой ткани (адипопатия) как основной механизм метаболического синдрома. *Вопросы питания* 2022; 1 (91):

27–36. DOI: 10.33029/0042-8833-2022-91-1-27-36 / Kade A.Kh., Chabanets E.A., Zinin S.A., Polyakov P.P. Dysfunction of adipose tissue (adiposopathy) as the main mechanism of metabolic syndrome. *Nutrition Issues* 2022; 1 (91): 27–36. DOI: 10.33029/0042-8833-2022-91-1-27-36 (in Russian).

34. Булатова И.А., Щёкотова А.П., Карлышева К.Н., Шулькина С.Г., Калугина Е.А. Лептин, провоспалительные цитокины и функциональные печеночные тесты при метаболическом синдроме в сочетании с жировым поражением печени. *Пермский медицинский журнал* 2014; 2 (31): 86–91. / Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Karlysheva K.N., Shulkina S.G., Kalugina E.A. Leptin, proinflammatory cytokines, and functional liver tests in metabolic syndrome in combination with fatty liver disease. *Perm Medical Journal* 2014; 2 (31): 86–91 (in Russian).

35. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Миллер Т.С. Роль лептина и лептинорезистентности в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением и избыточной массой тела. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2014; 8 (108): 27–33. / Livzan M.A., Lapteva I.V., Miller T.S. The role of leptin and leptin resistance in the formation of non-alcoholic fatty liver disease in obese and overweight individuals. *Experimental and clinical gastroenterology* 2014; 8 (108): 27–33 (in Russian).

36. Булатова И.А., Соболев А.А., Гуляева И.Л. Характеристика липидного спектра и функциональных печеночных тестов у пациенток с неалкогольным стеатозом печени в зависимости от степени ожирения в период менопаузы. *Пермский медицинский журнал* 2022; 4 (39): 26–32. DOI: 10.17816/pmj3942632 / Bulatova I.A., Sobol A.A., Gulyaeva I.L. Characteristics of the lipid spectrum and functional liver tests in patients with non-alcoholic liver steatosis depending on the degree of obesity during menopause. *Perm Medical Journal* 2022; 4 (39): 26–32. DOI: 10.17816/pmj3942632 (in Russian).

37. Mestres-Arenas A., Villarroya J., Giralt M., Villarroya F., Peyrou M. A Differential pattern of batokine expression in perivascular adipose tissue depots from mice. *Front Physiol.* 2021; 12: 714530. DOI: 10.3389/fphys.2021.714530

38. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Гуляева И.Л., Соболев А.А., Падучева С.В. Особенности течения неалкогольного стеатоза печени у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе. *Медицинский совет* 2022; (15): 62–69. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-15-62-69 / Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Gulyaeva I.L., Sobol A.A., Paducheva S.V. Features of the course of non-alcoholic liver steatosis in women of reproductive age and menopause. *Medical Advice* 2022; (15): 62–69. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-15-62-69 (in Russian).

39. Булатова И.А., Мифтахова А.М., Гуляева И.Л. Выраженность воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции при неалкогольном стеатозе и фиброзе печени вирусного генеза. *Пермский медицинский журнал* 2021; 4 (38): 54–61. DOI: 10.17816/pmj3845461 / Bulatova I.A., Miftakhova A.M., Gulyaeva I.L. The severity of the inflammatory response and endothelial dysfunction in non-alcoholic steatosis and liver fibrosis of viral origin. *Perm Medical Journal* 2021; 4 (38): 54–61. DOI: 10.17816/pmj3845461 (in Russian).

40. Шевлюкова Т.П., Булатова И.А. Оценка функциональной активности эндотелия у женщин с метаболическим синдромом в репродуктивном и менопаузальном периодах. *Акушерство и гинекология* 2024; 6: 130–136. DOI: 10.18565/aig.2024.41 / Shevlyukova T.P., Bulatova I.A. Evaluation of the functional activity of the endothelium in women with metabolic syndrome in the reproductive and menopausal periods. *Obstetrics and Gynecology* 2024; 6: 130–136. DOI: 10.18565/aig.2024.41 (in Russian).

41. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Соболев А.А., Гуляева И.Л. Динамика функционального состояния печени и эндотелия у пациенток с метаболическим синдромом на фоне менопаузальной гормональной терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2024; (3): 50–56. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-50-56 / Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Sobol A.A., Gulyaeva I.L. Dynamics of the functional state of the liver and endothelium in patients with metabolic syndrome on the background of menopausal hormone therapy. *Experimental and clinical gastroenterology* 2024; (3): 50–56. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-50-56 (in Russian).
42. Eslam M., Valenti L., Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol.* 2018; 68 (2): 268–279. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.003
43. Grimaudo S., Pipitone R.M., Pennisi G., Celsa C., Cammà C., Di Marco V., Barcellona M.R., Boemi R., Enea M., Giannetti A., Spatola F., Marchesini G., Craxi A., Petta S. Association between PNPLA3 rs738409 C > G variant and liver-related outcomes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18 (4): 935–944.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.08.011
44. Щёкотова А.П., Булатова И.А. Роль васкулоэндотелиального фактора роста и его гена в патогенезе гепатобилиарной патологии. *Пермский медицинский журнал* 2020; 4 (37): 36–45. DOI: 10.17816/pmj3743645 / Shchekotova A.P., Bulatova I.A. The role of vasculoendothelial growth factor and its gene in the pathogenesis of hepatobiliary pathology. *Perm Medical Journal* 2020; 4 (37): 36–45. DOI: 10.17816/pmj3743645 (in Russian).
45. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Щёкотова А.П., Падучева С.В. Значение васкулоэндотелиального фактора роста и полиморфизма гена VEGFA (G634C) в развитии стеатоза, фиброза и цирроза печени у пациентов в городе Перми. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2023; 214 (6): 47–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-47-52 / Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Shchekotova A.P., Paducheva S.V. The importance of vascular endothelial growth factor and polymorphism of the VEGF a gene (g634c) in the development of steatosis, fibrosis and cirrhosis of the liver patients in the city of Perm. *Experimental and Clinical Gastroenterology* 2023; 214 (6): 47–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-47-52 (in Russian).
46. Булатова И.А., Соболев А.А., Гуляева И.Л. Анализ ассоциации полиморфизма генов VWF (T2385C) и VEGFA (G634C) с развитием неалкогольного стеатоза печени у женщин с ожирением в период менопаузы. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 2022; 66 (3): 19–24. DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.19-24 / Bulatova I.A., Sobol A.A., Gulyaeva I.L. Analysis of the association of VW (T2385C) and VEGFA (G634C) gene polymorphism with the development of non-alcoholic liver steatosis in obese women during menopause. *Pathological Physiology and Experimental Therapy* 2022; 66 (3): 19–24. DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.19-24 (in Russian).
47. Булатова И.А., Пестренин Л.Д., Шевлюкова Т.П., Мифтахова А.М., Кривцов А.В., Гуляева И.Л. К оценке риска развития и прогрессирования неалкогольного стеатоза печени с использованием факторов TNF- α , IL-6, VEGF и полиморфизмов их генов. *Анализ риска здоровью* 2022; 1: 114–122. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.12 / Bulatova I.A., Pestrenin L.D., Shevlyukova T.P., Miftakhova A.M., Kriytsov A.V., Gulyaeva I.L. Assessment of the risk of development and progression of non-alcoholic liver steatosis using TNF- α , IL-6, VEGF factors and polymorphisms of their genes. *Health Risk Analysis* 2022; 1: 114–122. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.12 (in Russian).
48. Zeisel S.H., da Costa K.A. Choline: an essential nutrient for public health. *Nutr Rev.* 2009; 67 (11): 615–23.
49. Fischer L.M., da Costa K.A., Kwok L., Galanko J., Zeisel S.H. Dietary choline requirements of women: effects of estrogen and genetic variation. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92 (5): 1113–9.

50. Kim S., Fenech M.F., Kim P.J. Nutritionally recommended food for semi- to strict vegetarian diets based on large-scale nutrient composition data. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 4344. DOI: 10.1038/s41598-018-22691-1
51. Decraecker M., Dutartre D., Hiriart J.B., Irlès-Depé M., Marraud des Grottes H., Chermak F., Foucher J., Delamarre A., de Ledinghen V. Long-term prognosis of patients with alcohol-related liver disease or non-alcoholic fatty liver disease according to metabolic syndrome or alcohol use. *Liver Int.* 2022; 42 (2): 350–362. DOI: 10.1111/liv.15081
52. Okamoto M., Miyake T., Kitai K., Furukawa S., Yamamoto S., Senba H., Kanzaki S., Deguchi A., Koizumi M., Ishihara T., Miyaoka H., Yoshida O., Hirooka M., Kumagi T., Abe M., Matsuura B., Hiasa Y. Cigarette smoking is a risk factor for the onset of fatty liver disease in non-drinkers: A longitudinal cohort study. *PLoS One* 2018; 13 (4): e0195147. DOI: 10.1371/journal.pone.0195147
53. Romeo S., Kozlitina J., Xing C., Pertsemlidis A., Cox D., Pennacchio L.A. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2008; 40 (12): 1461–5.
54. Martin K., Hatab A., Athwal V.S., Jokl E., Piper Hanley K. Genetic contribution to non-alcoholic fatty liver disease and prognostic implications. *Curr Diab Rep.* 2021; 21 (3): 8. DOI: 10.1007/s11892-021-01377-5
55. Lin H., Wong G.L., Whatling C., Chan A.W., Leung H.H., Tse C.H., Shu S.S., Chim A.M., Lai J.C., Yip T.C., Wong V.W. Association of genetic variations with NAFLD in lean individuals. *Liver Int.* 2022; 42 (1): 149–160. DOI: 10.1111/liv.15078
56. Feldman A., Eder S.K., Felder T.K., Kedenko L., Paulweber B., Stadlmayr A., Huber-Schönauer U., Niederseer D., Stickel F., Auer S., Haschke-Becher E., Patsch W., Datz C., Aigner E. Clinical and metabolic characterization of lean caucasian subjects with non-alcoholic fatty liver. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112 (1): 102–110. DOI: 10.1038/ajg.2016.318
57. Niriella M.A., Kasturiratne A., Pathmeswaran A., De Silva S.T., Perera K.R., Subasinghe S.K.C.E., Kodisinghe S.K., Piyyaratna TACL, Vithiya K., Dassanayaka A.S., De Silva A.P., Wickramasinghe A.R., Takeuchi F., Kato N., de Silva H.J. Lean non-alcoholic fatty liver disease (lean NAFLD): characteristics, metabolic outcomes and risk factors from a 7-year prospective, community cohort study from Sri Lanka. *Hepatol Int.* 2019; 13 (3): 314–322. DOI: 10.1007/s12072-018-9916-4
58. Honda Y., Yoneda M., Kessoku T., Ogawa Y., Tomeno W., Imajo K., Mawatari H., Fujita K., Hyogo H., Ueno T., Chayama K., Saito S., Nakajima A., Hotta K. Characteristics of non-obese non-alcoholic fatty liver disease: Effect of genetic and environmental factors. *Hepatol Res.* 2016; 46 (10): 1011–8. DOI: 10.1111/hepr.12648
59. Corbin K.D., Abdelmalek M.F., Spencer M.D., da Costa K.A., Galanko J.A., Sha W., Suzuki A., Guy C.D., Cardona D.M., Torquati A., Diehl A.M., Zeisel S.H. Genetic signatures in choline and 1-carbon metabolism are associated with the severity of hepatic steatosis. *FASEB J.* 2013; 27 (4): 1674–89. DOI: 10.1096/fj.12-219097
60. Brown R.J., Araujo-Vilar D., Cheung P.T., Dunger D., Garg A., Jack M., Mungai L., Oral E.A., Patni N., Rother K.I., von Schnurbein J., Sorkina E., Stanley T., Vigouroux C., Wabitsch M., Williams R., Yorifuji T. The Diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: A multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101 (12): 4500–4511. DOI: 10.1210/jc.2016-2466
61. Akinci B., Onay H., Demir T., Savas-Erdeve Ş., Gen R., Simsir I.Y., Keskin F.E., Erturk M.S., Uzum A.K., Yaylali G.F., Ozdemir N.K., Atik T., Ozen S., Yurekli B.S., Apaydin T., Altay C., Akinci G.,

Demir L., Comlekci A., Secil M., Oral E.A. Clinical presentations, metabolic abnormalities and end-organ complications in patients with familial partial lipodystrophy. *Metabolism* 2017; 72: 109–119. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.04.010

62. Wright A.P., Halligan B., Chen Y., Du X., Handelman S.K., Long M.T., Kiel D.P., Speliotes E.K. Body composition and genetic lipodystrophy risk score associate with nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *Hepatol Commun.* 2019; 3 (8): 1073–1084. DOI: 10.1002/hep4.1391

63. Resseguie M., Song J., Niculescu M.D., da Costa K.A., Randall T.A., Zeisel S.H. Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase (PEMT) gene expression is induced by estrogen in human and mouse primary hepatocytes. *FASEB J.* 2007; 21 (10): 2622–32. DOI: 10.1096/fj.07-8227com

64. de Aguiar Vallim T.Q., Tarling E.J., Edwards P.A. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metab.* 2013; 7; 17 (5): 657–69. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.03.013

65. Ponziani F.R., Bhoori S., Castelli C., Putignani L., Rivoltini L., Del Chierico F., Sanguinetti M., Morelli D., Paroni Sterbini F., Petito V., Reddel S., Calvani R., Camisaschi C., Picca A., Tuccitto A., Gasbarrini A., Pompili M., Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma is associated with gut microbiota profile and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2019; 69 (1): 107–120. DOI: 10.1002/hep.30036

66. Dubinkina V.B., Tyakht A.V., Odintsova V.Y., Yarygin K.S., Kovarsky B.A., Pavlenko A.V., Ischenko D.S., Popenko A.S., Alexeev D.G., Taraskina A.Y., Nasyrova R.F., Krupitsky E.M., Sbalikiani N.V., Bakulin I.G., Shcherbakov P.L., Skorodumova L.O., Larin A.K., Kostryukova E.S., Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R., Malanin S.Y., Ismagilova R.K., Grigoryeva T.V., Ilina E.N., Govorun V.M. Links of gut microbiota composition with alcohol dependence syndrome and alcoholic liver disease. *Microbiome* 2017; 5 (1): 141. DOI: 10.1186/s40168-017-0359-2

67. Wieland A., Frank D.N., Harnke B., Bambha K. Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42 (9): 1051–63. DOI: 10.1111/apt.13376

68. 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): 764–75. DOI: 10.1002/hep.28356

69. Iljazovic A., Amend L., Galvez E.J.C., de Oliveira R., Strowig T. Modulation of inflammatory responses by gastrointestinal *Prevotella* spp. – From associations to functional studies. *Int J Med Microbiol.* 2021; 311 (2): 151472. DOI: 10.1016/j.ijmm.2021.151472

70. Adamberg S., Adamberg K. *Prevotella* enterotype associates with diets supporting acidic faecal pH and production of propionic acid by microbiota. *Heliyon.* 2024 May 11; 10 (10): e31134. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e31134

71. Betancur-Murillo C.L., Aguilar-Marín S.B., Jovel J. *Prevotella*: A Key Player in Ruminant Metabolism. *Microorganisms* 2022; 11 (1): 1. DOI: 10.3390/microorganisms11010001

72. Zhu L., Baker S.S., Gill C., Liu W., Alkhouiri R., Baker R.D., Gill S.R. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013; 57 (2): 601–9. DOI: 10.1002/hep.26093

73. Yuan J., Chen C., Cui J., Lu J., Yan C., Wei X., Zhao X., Li N., Li S., Xue G., Cheng W., Li B., Li H., Lin W., Tian C., Zhao J., Han J., An D., Zhang Q., Wei H., Zheng M., Ma X., Li W., Chen X., Zhang Z., Zeng H., Ying S., Wu J., Yang R., Liu D. Fatty liver disease caused by high-alcohol-producing *klebsiella pneumoniae*. *Cell Metab.* 2019; 30 (6): 1172. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.11.006

74. Wijarnpreecha K, Lok A.S., Chen V.L. Editorial: clinical outcomes in lean NAFLD – the devil is in the details. Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023; 57 (9): 1042–1043. DOI: 10.1111/apt.17453
75. Giorgio V., Miele L., Principessa L., Ferretti F., Villa M.P., Negro V., Grieco A., Alisi A., Nobili V. Intestinal permeability is increased in children with non-alcoholic fatty liver disease, and correlates with liver disease severity. *Dig Liver Dis.* 2014; 46 (6): 556–60. DOI: 10.1016/j.dld.2014.02.010
76. Miele L., Valenza V., La Torre G., Montalto M., Cammarota G., Ricci R., Mascianà R., Forgiione A., Gabrieli M.L., Perotti G., Vecchio F.M., Rapaccini G., Gasbarrini G., Day C.P., Grieco A. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 49 (6): 1877–87. DOI: 10.1002/hep.22848
77. Del Chierico F., Nobili V., Vernocchi P., Russo A., De Stefanis C., Gnani D., Furlanello C., Zandonà A., Paci P., Capuani G., Dallapiccola B., Miccheli A., Alisi A., Putignani L. Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients unveiled by an integrated meta-omics-based approach. *Hepatology* 2017; 65 (2): 451–464. DOI: 10.1002/hep.28572
78. Zak-Gotlib A., Olszanecka-Glinianowicz M., Kocelak P., Chudek J. Rola flory jelitowej w patogenezie otyłości [The role of gut microbiota in the pathogenesis of obesity]. *Postępy Hig Med Dosw (Online)* 2014; 68: 84–90. Polish. DOI: 10.5604/17322693.1086419
79. Rau M., Rebman A., Dittrich M., Groen A.K., Hermanns H.M., Seyfried F., Beyersdorf N., Dandekar T., Rosenstiel P., Geier A. Fecal SCFAs and SCFA-producing bacteria in gut microbiome of human NAFLD as a putative link to systemic T-cell activation and advanced disease. *United European Gastroenterol J.* 2018; 6 (10): 1496–1507. DOI: 10.1177/2050640618804444
80. Takaki A., Kawai D., Yamamoto K. Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Int J Mol Sci.* 2013; 14 (10): 20704–28. DOI: 10.3390/ijms141020704
81. Valentini M., Piermattei A., Di Sante G., Migliara G., Delogu G., Ria F. Immunomodulation by gut microbiota: role of Toll-like receptor expressed by T cells. *J Immunol Res.* 2014; 2014: 586939. DOI: 10.1155/2014/586939
82. Kim J.J., Sears D.D. TLR4 and Insulin Resistance. *Gastroenterol Res Pract.* 2010; 2010: 212563. DOI: 10.1155/2010/212563
83. Beutler B., Hoebe K., Du X., Ulevitch R.J. How we detect microbes and respond to them: the Toll-like receptors and their transducers. *J Leukoc Biol.* 2003; 74 (4): 479–85. DOI: 10.1189/jlb.0203082
84. Ruiz A.G., Casafont F., Crespo J., Cayón A., Mayorga M., Estebanez A., Fernandez-Escalante J.C., Pons-Romero F. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels and liver TNF-alpha gene expression in obese patients: evidence for the potential role of endotoxin in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Obes Surg.* 2007; 17 (10): 1374–80. DOI: 10.1007/s11695-007-9243-7
85. Brun P., Castagliuolo I., Pinzani M., Palù G., Martines D. Exposure to bacterial cell wall products triggers an inflammatory phenotype in hepatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005; 289 (3): G571–8. DOI: 10.1152/ajpgi.00537.2004
86. Jiang C., Xie C., Li F., Zhang L., Nichols R.G., Krausz K.W., Cai J., Qi Y., Fang Z.Z., Takahashi S., Tanaka N., Desai D., Amin S.G., Albert I., Patterson A.D., Gonzalez F.J. Intestinal farnesoid X receptor signaling promotes nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2015; 125 (1): 386–402. DOI: 10.1172/JCI76738
87. Sayin S.I., Wahlström A., Felin J., Jäntti S., Marschall H.U., Bamberg K., Angelin B., Hyötyläinen T., Orešić M., Bäckhed F. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing

the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab.* 2013; 17 (2): 225–35. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.01.003

88. Long S.L., Gaban C.G.M., Joyce S.A. Interactions between gut bacteria and bile in health and disease. *Mol Aspects Med.* 2017; 56: 54–65. DOI: 10.1016/j.mam.2017.06.002

89. Gottlieb A., Canbay A. Why bile acids are so important in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) progression. *Cells.* 2019; 8 (11): 1358. DOI: 10.3390/cells8111358

90. Šarenac T.M., Mikov M. Bile acid synthesis: From nature to the chemical modification and synthesis and their applications as drugs and nutrients. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 939. DOI: 10.3389/fphar.2018.00939

91. An L., Wirth U., Koch D., Schirren M., Drefs M., Koliogiannis D., Nieß H., Andrassy J., Guba M., Bazhin A.V., Werner J., Kühn F. The role of gut-derived lipopolysaccharides and the intestinal barrier in fatty liver diseases. *J Gastrointest Surg.* 2022; 26 (3): 671–683. DOI: 10.1007/s11605-021-05188-7

92. Duncan S.H., Louis P., Thomson J.M., Flint H.J. The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota. *Environ Microbiol.* 2009; 11 (8): 2112–22. DOI: 10.1111/j.1462-2920.2009.01931.x

93. Da Silva H.E., Teterina A., Comelli E.M., Taibi A., Arendt B.M., Fischer S.E., Lou W., Allard J.P. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with dysbiosis independent of body mass index and insulin resistance. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 1466. DOI: 10.1038/s41598-018-19753-9

94. Kimura I., Ozawa K., Inoue D., Imamura T., Kimura K., Maeda T., Terasawa K., Kasibara D., Hirano K., Tani T., Takahashi T., Miyauchi S., Shioi G., Inoue H., Tsujimoto G. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun.* 2013; 4: 1829. DOI: 10.1038/ncomms2852

95. Zhou D., Pan Q., Xin F.Z., Zhang R.N., He C.X., Chen G.Y., Liu C., Chen Y.W., Fan J.G. Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier. *World J Gastroenterol.* 2017; 23 (1): 60–75. DOI: 10.3748/wjg.v23.i1.60

96. Romano K.A., Vivas E.I., Amador-Noguez D., Rey F.E. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. *mBio.* 2015; 6 (2): e02481. DOI: 10.1128/mBio.02481-14

97. Chen J.J., Lee T.H., Cheng M.J. Secondary Metabolites with Anti-Inflammatory Activities from an Actinobacteria *Herbidospira daliensis*. *Molecules.* 2022; 27 (6): 1887. DOI: 10.3390/molecules27061887

98. Li R., Mao Z., Ye X., Zuo T. Human gut microbiome and liver diseases: from correlation to causation. *Microorganisms* 2021; 9 (5): 1017. DOI: 10.3390/microorganisms9051017

99. Margariti A., Deutsch M., Manolakopoulos S., Tiniakos D., Papatheodoridis G.V. The severity of histologic liver lesions is independent of body mass index in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2013; 47 (3): 280–6. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31826be328

100. Fracanzani A.L., Petta S., Lombardi R., Pisano G., Russello M., Consonni D., Di Marco V., Cammà C., Mensi L., Dongiovanni P., Valenti L., Craxi A., Fargion S. Liver and cardiovascular damage in patients with lean nonalcoholic fatty liver disease, and association with visceral obesity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15 (10): 1604–1611.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.04.045

101. Feldman A., Wernly B., Streibinger G., Eder S.K., Zandanell S., Niederseer D., Strasser M., Haufe H., Sotlar K., Paulweber B., Datz C., Aigner E. Liver-related mortality is increased in lean sub-

jects with non-alcoholic fatty liver disease compared to overweight and obese subjects. *J Gastrointest Liver Dis.* 2021; 30 (3): 366–373. DOI: 10.15403/jgld-3622

102. Younes R., Govaere O., Petta S., Miele L., Tiniakos D., Burt A., David E., Vecchio F.M., Maggioni M., Cabibi D., McLeod D., Pareja M.J., Fracanzani A.L., Aller R., Rosso C., Ampuero J., Gallego-Durán R., Armandi A., Caviglia G.P., Zaki M.Y.W., Liguori A., Francione P., Pennisi G., Grieco A., Birolo G., Fariselli P., Eslam M., Valenti L., George J., Romero-Gómez M., Anstee Q.M., Bugianesi E. Caucasian lean subjects with non-alcoholic fatty liver disease share long-term prognosis of non-lean: time for reappraisal of BMI-driven approach? *Gut.* 2022; 71 (2): 382–390. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322564

103. Hagström H., Nasr P., Ekstedt M., Hammar U., Stål P., Hultcrantz R., Kechagias S. Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: A long-term follow-up study. *Hepatol Commun.* 2017; 2 (1): 48–57. DOI: 10.1002/hep4.1124

104. Zou B., Yeo Y.H., Nguyen V.H., Cheung R., Ingelsson E., Nguyen M.H. Prevalence, characteristics and mortality outcomes of obese, nonobese and lean NAFLD in the United States, 1999–2016. *J Intern Med.* 2020; 288 (1): 139–151. DOI: 10.1111/joim.13069

105. Раїхельсон К.Л., Маевская М.В., Жаркова М.С. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2024; 34 (2): 35–44. DOI: 10.22416/1382-4376 2024-961 / Raikhelson K.L., Mayevskaya M.V., Zharkova M.S. Fatty liver disease: a new nomenclature and its adaptation in the Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology* 2024; 34 (2): 35–44. DOI: 10.22416/1382-4376 2024-961 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки, проводилось на средства авторов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 01.04.2025

Одобрена: 03.05.2025

Принята к публикации: 21.07.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Фенотипы неалкогольной жировой болезни печени у людей с нормальной и повышенной массой тела: вопросы эпидемиологии и этиологии, клинико-патогенетические особенности и диагностические подходы. Обзор литературы / Т.П. Шевлюкова, И.А. Булатова, В.Е. Владимирский, Е.Н. Смирнова, Е.С. Трофимова, А.А. Юсупова // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 4. – С. 20–40. DOI: 10.17816/pmj42420-40

Please cite this article in English as: Shevlyukova T.P., Bulatova I.A., Vladimirovsky V.E., Smirnova E.N., Trofimova E.S., Yusupova A.A. Phenotypes of non-alcoholic fatty liver disease in people with normal and increased body mass: issues of epidemiology and etiology, clinical and pathogenetic features and diagnostic approaches. Literature review. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 4, pp. 20–40. DOI: 10.17816/pmj42420-40