

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-230-10-36-48>

Неалкогольная жировая болезнь печени у лиц с нормальной массой тела

Туркина С.В., Тыщенко И.А., Титаренко М.Н.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (площадь Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400131, Россия)

Для цитирования: 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

✉ Для переписки:

Туркина

Светлана

Владимировна

turkina.vlg@gmail.com

Туркина Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, кафедра внутренних болезней

Тыщенко Ирина Андреевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, кафедра внутренних болезней

Титаренко Марина Николаевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, кафедра внутренних болезней

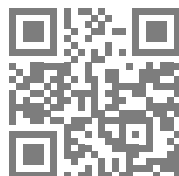
Резюме

В статье представлен блок клинических рекомендаций по ведению пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и нормальной массой тела. Данная проблема является очень актуальной, так как в реальной клинической практике зачастую данное состояние остается нераспознанным. В то же время, достаточно большое количество исследований продемонстрировало, что риски развития как неблагоприятных печеночных прогнозов, так и внепеченочных, включая развитие сердечно-сосудистой патологии, онкологических заболеваний, у пациентов с нормальной массой тела сопоставимы с пациентами с избыточной массой тела и/или ожирением. В статье предложен алгоритм диагностики и ведения пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела, который легко выполним в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, нормальная масса тела, сердечно-сосудистый риск, онкология и НАЖБП

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: PWKUXN



Non-alcoholic fatty liver disease in people with normal body weight

S.V. Turkina, I.A. Tyshchenko, M.N. Titarenko

Volgograd State Medical University, (1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia)

For citation: Turkina S.V., Tyshchenko I.A., Titarenko M.N. Non-alcoholic fatty liver disease in people with normal body weight. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(10): 36–48. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-36-48

✉ Corresponding author:

Svetlana V. Turkina

turkina.vlg@gmail.com

Svetlana V. Turkina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine; ORCID: 0000-0002-8844-2465, Researcher ID: GMX-2135-2022, Scopus Author ID: 6505698721

Irina A. Tyshchenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases; ORCID: 0000-0002-3046-7264, Scopus Author ID: 55532971000

Marina N. Titarenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases; ORCID: 0000-0002-3749-6076, Scopus Author ID: 55953865000

Summary

The article presents a block of clinical recommendations for the management of patients with non-alcoholic fatty liver disease and normal body weight. This problem is very relevant, since in real clinical practice this condition often remains unrecognized. At the same time, a sufficiently large number of studies have demonstrated that the risks of developing both unfavorable hepatic prognoses and extrahepatic ones, including the development of cardiovascular pathology and cancer, in patients with normal body weight are comparable to patients with overweight and/or obesity. The article proposes an algorithm for the diagnosis and management of patients with NAFLD and normal body weight, including those that are easily feasible in real clinical practice.

Keywords: non-alcoholic fatty liver, disease, normal body weight, cardiovascular risk, oncology and NAFLD

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

Несмотря на то, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) наиболее часто диагностируется у людей с избыточным весом и ожирением, у пациентов, не страдающих ожирением, также может быть НАЖБП. Эта подгруппа людей, известная как «худощавая НАЖБП» или «не страдающая ожирением НАЖБП», становится все более распространенной. По данным систематического обзора и метаанализа Ye Qetal (2020), включающим 93 исследования ($n=10\,576\,383$) из 24 стран в популяции НАЖБП 19,2% (95% ДИ 15,9–23,0) людей были худыми и 40,8% (36,6–45,1) не страдали ожирением. Распространенность НАЖБП без ожирения среди населения в целом варьировала от 25% или ниже в некоторых странах (например, Малайзия и Пакистан) более 50% в других (например, Австрия, Мексика и Швеция). В общей популяции (включающей лиц с НАЖБП и без нее) 12,1% (95% ДИ 9,3–15,6) людей имели НАЖБП без ожирения и 5,1% (3,7–7,0) НАЖБП с индексом массы тела (ИМТ) $<25\text{ кг/м}^2$ (неазиатская раса) или ИМТ $<23\text{ кг/м}^2$ (азиатская раса). Заболеваемость НАЖБП среди населения, не страдающего ожирением (без НАЖБП на исходном уровне) составила 24,6 (95% ДИ 13,4–39,2) на 1000 человеко-лет [1]. По данным общенациональной когорты CONSTANCES, которая включала более 200 000 человек из 21 центра в 19 департаментах по всей стране среди 18 248 человек с НАЖБП – 16,3% имели нормальную массу тела (НМТ), 41% имели избыточный вес и 42,7% страдали ожирением [2]. Эти результаты созвучны данным, полученным в исследовании, проведенном в России в Волгоградском регионе. Отмечено, что в исследуемой когорте пациентов доля пациентов с НАЖБП и НМТ составила 16,2%, с избыточной массой тела и ожирением – 26,4% и 57,4% соответственно [3]. Эти данные позволяют предположить, что ожирение не должно быть единственным критерием скрининга НАЖБП. В иностранной литературе широко используется термин «худая НАЖБП», что, по нашему мнению, является как грамматически, так и научно некорректным. Всемирная организация здравоохранения определяет нормальный диапазон ИМТ между 18,5 и 24,9 кг/м^2 ; ИМТ 25–29,9 кг/м^2 считается избыточной массой тела, а ИМТ 30–34,9 кг/м^2 – ожирением 1 степени [4]. Определение худощавого или не страдающего ожирением основано на ИМТ с этническими пороговыми значениями. В азиатском населении ИМТ описывается как нормальный при 18,5–22,9 кг/м^2 , (ИМТ 23–27,5 кг/м^2 для избыточной массы тела и ИМТ $>27,5\text{ кг/м}^2$ для ожирения). Поэтому мы предлагаем называть этот вариант заболевания как НАЖБП у лиц с нормальной массой тела, принимая во внимание этническую разницу этого термина.

Причины возникновения НАЖБП у лиц с НМТ во многом сходны теми, что обсуждаются у пациентов с избыточной массой тела /ожирением. Это генетические нарушения (липодистрофии, абетапопротеинемия, болезнь накопления эфиров холестерина, болезнь Вольмана, болезнь Вильсона, мутация PNPLA3), метаболические факторы (инсулинорезистентность и повышенное

висцеральное ожирение (наиболее частая причина)); инфекционно-воспалительные заболевания (вирусные заболевания, ВИЧ, целиакия); прием лекарственных препаратов (Кортикостероиды • Тамоксифен • Амиодарон • Иринотекан • Метотрексат • Ломитапид • Вальпроат • 5-фторурацил). Обсуждая проблему патофизиологии формирования этого заболевания S. Vilarinho et al (2021) [5] предложили выделить два подтипа НАЖБП у лиц с НМТ. Тип 1: лица с висцеральным ожирением и резистентностью к инсулину, но нормальным ИМТ; тип 2: лица с НМТ и стеатозом печени, вторичным по отношению к известному или неизвестному моногенному заболеванию. Выделение этих типов способствуют формированию диагностического алгоритма, который может быть полезен в клинических условиях, а также стать обоснованием для направления на генетическое тестирование для выявления маскирующихся специфических генетических нарушений, которые могут проявляться как НАЖБП и позволяют осуществлять профилактические медицинские вмешательства и соответствующее семейное консультирование [5].

Большинство пациентов с НАЖБП и НМТ относятся к типу 1, «худые» по пороговым значениям ИМТ, но страдающие ожирением по окружности талии или другим показателям состава тела, и у которых наблюдается висцеральное ожирение и резистентность к инсулину [6]. Так, по данным регистра Третьего национального обследования здоровья и питания (NHANES III), из 9341 исследуемых лиц (47,9% мужчин; 76,8% белых) НАЖБП присутствовала у 3140 (33,6%), из которых 0,6% имели нормальный ИМТ и объем талии (ОТ), 1,7% имели нормальный ИМТ, но ОТ, характерный для лиц с ожирением. Распространенность метаболически нормальной НАЖБП составила 3,26% (95% доверительный интервал [ДИ]: 2,62%–3,90%), при этом большинство этих субъектов имели НМТ (79,2%). Группа «метаболически ненормальных» имела висцеральное ожирение, резистентность к инсулину, диабет 2 типа, артериальную гипертензию или гиперлипидемию [6].

Н.К. Kim, et al (2023) [7] на популяции 4748 пациентов с НАЖБП (распространенность НАЖБП среди лиц, не страдающих ожирением, составила 21,4%), продемонстрировали, что наличие висцерального ожирения (ВО) (мужчины: ОШ=3,97, 95% ДИ 3,43–4,59 [с поправкой на саркопению], ОШ 3,98, 95% ДИ 3,44–4,60 [с поправкой на миостеатоз]; женщины: ОШ=5,42, 95% ДИ 4,53–6,42 [с поправкой на саркопению], ОШ = 5,33, 95% ДИ 4,51–6,31 [с поправкой на миостеатоз]; все $P < 0,001$) было тесно связано с НАЖБП у этой категории лиц после корректировки различных известных факторов риска.

Популяционное когортное корейское исследование, включающее 288 пациентов и периодом наблюдения 4 года показало, что висцеральное ожирение было основным фактором возникновения НАЖБП [8]. Включенные в исследование больные имели средний ИМТ 23,7 кг/м^2 , однако средняя окружность талии у них составила 85,1 см. Учитывая соотношение полов (40,2% женщин) и пороговое значение окружности талии для центрального

ожирения у азиатских женщин (85 см) [9], значительное количество людей с нормальным ИМТ страдало центральным ожирением. Хотя патофизиологические механизмы НАЖБП без ожирения или худой неясны, все больше данных подтверждают, что решающую роль играет именно висцеральное ожирение, а не ожирение, определенное на основе ИМТ [10].

В проспективном исследовании M. Zheng et al (2023) [11], включающим 124 пациента с НАЖБП, подтвержденной биопсией, и парными биопсиями печени, которые прошли стандартизированные исследовательские визиты, включая расширенную оценку жира и жесткости печени с помощью магнитно-резонансной томографии, шесть имели НМТ. После проведения полного геномного секвенирования, у двух из них были идентифицированы моногенные нарушения. Пациент 1 имел редкую гомозиготную патогенную мутацию в *ALDOB* (альдозаза В) и ему был поставлен диагноз наследственной непереносимости фруктозы. Пациент 2 имел редкую гетерозиготную мутацию в аполипопротеине В (*APOB*). Патогенность этого варианта *APOB* (p.Val1856CysfsTer2) была дополнительно подтверждена в UK Biobank и связана с более низкими уровнями циркулирующего *APOB* (бета = -0,51 г/л, 95% ДИ -0,65 до -0,36 г/л, $p = 1,4 \times 10^{-11}$) и более высоким содержанием жира в печени по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) (бета = +10,4%, 95% ДИ 4,3–16,5%, $p = 8,8 \times 10^{-4}$). Таким образом, у пациента 2 была диагностирована гетерозиготная семейная гипобеталипопротеинемия [11]. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что патофизиологические механизмы формирования НАЖБП у пациента с НМТ сходны с таковыми у лиц с избыточной массой тела и ожирением и, таким образом, представляет собой не уникальную этиологию, а скорее клинический субфенотип «обычной» НАЖБП, опосредованным наличием у них метаболической дисфункции (метаболически ассоциированная жировая болезнь печени). Предполагается, что этот клинический фенотип заболевания возникает в результате сложных взаимодействий между генетическими факторами и факторами окружающей среды [12]. Патогенез НАЖБП этого подтипа, вероятно, аналогичен индивидуумам с избыточным весом и ожирением, страдающим НАЖБП, и обусловлен чрезмерным потреблением калорий, простых углеводов и малоподвижным образом жизни [13], что приводит к формированию инсулинорезистентности (ИР) и формированию стеатоза печени. Показано, что пациенты с НАЖБП и НМТ представляют собой метаболический фенотип в диапазоне между здоровыми людьми и пациентами с НАЖБП с ожирением («метаболическое ожирение» с нормальным весом или «метаболически нездоровый» нормальный вес) [14]. В метаанализе S. Sookoian, C.J. Pirola (2017) включающим 15 исследований были проанализированы данные «худых» (n=1966) и тучных (n=5938) пациентов с НАЖБП. В качестве контроля служили худощавые (n=9946) и тучные (n=6027) субъекты без НАЖБП. По сравнению с контрольной группой без НАЖБП, худощавые пациенты с НАЖБП демонстрировали весь

спектр факторов риска метаболического синдрома. В частности, у них наблюдалось значительное увеличение уровней глюкозы в плазме и НОМА-IR, липидов крови (триглицеридов, общего холестерина), систолического и диастолического артериального давления и окружности талии [15].

Анализ 33 исследований с участием 36029 субъектов с худощавой НАЖБП и 243815 здоровых субъектов (исследования были зарегистрированы в Азии, Европе, в Северной Америке) показал, что у «худых» людей с НАЖБП по сравнению со здоровыми субъектами были более высокие шансы на отклонения метаболического профиля, включая метаболический синдром и его компоненты, а также аллель G белка 3, содержащего домен пататин-подобной фосфолипазы (*PNPLA3*) (важно отметить, что кумулятивное воздействие общих генетических вариантов, обычно называемых полиморфизмами, связанных с НАЖБП, может способствовать проявлению заболевания, несмотря на более низкий ИМТ); воспалительный профиль, включая мочевую кислоту и С-реактивный белок по сравнению с лицами без НАЖБП. Что касается метаболических маркеров, пациенты с НАЖБП по сравнению со здоровыми лицами имели более высокий средний ИМТ, более высокую среднюю окружность талии по данным 22 исследований – 0,81 (95% ДИ, 0,71–0,91); соотношение талии и бедер по данным пяти исследований – 0,67 (95% ДИ, 0,43–0,92); систолическое артериальное давление по данным 25 исследований – 0,36 (95% ДИ 0,27–0,45); уровень глюкозы натощак по данным 31 исследования – 1,51 (95% ДИ, 1,21–1,80); и 2-часовой постпрандиальный уровень глюкозы в четырех исследованиях – 0,45 (95% ДИ, 0,28–0,62; $P < 0,001$ для всех анализов). Данные оценки липидного профиля показали более низкие средние уровни липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и более высокие уровни триглицеридов (ТГ). Был сделан вывод о том, что НАЖБП у пациента с НМТ представляет собой отдельную группу с метаболическими, биохимическими и воспалительными нарушениями по сравнению со здоровыми субъектами [16]. В 20 исследованиях с участием 5515 субъектов с НАЖБП и НМТ и 54652 здоровых людей из контрольной группы отмечены повышенные шансы центрального ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, низкого уровня ЛПВП и метаболического синдрома. Субъекты с худой НАЖБП также имели более высокие шансы нарушения уровня глюкозы натощак и резистентности к инсулину в четырех исследованиях по каждому анализу (ОШ, 3,06; 95% ДИ, 2,82–3,32 и ОШ, 3,99; 95% ДИ, 2,40–6,61 соответственно; $P < 0,001$ для всех анализов). Вероятность наличия генетического полиморфизма *PNPLA3*, оцененная в трех исследованиях, сравнивающих субъектов с худой НАЖБП со здоровыми субъектами, составила 2,69 раза ($P = 0,005$) [16]. Следует отметить, что эти гены были идентифицированы как модуляторы чувствительности к инсулину и регуляторы внутриклеточного потока жирных кислот, ТГ, окислительного стресса, реакции эндотоксина, активности цитокинов и развития фиброза печени [17]. Кроме того, изученными однонуклеотидными полиморфизмами, связанными

Рисунок 1.
Патогенетические
пути формиро-
вания НАЖБП
у пациента с НМТ

Примечание:
ТОФИ-фенотип
(«тонкий снаружи,
толстый внутри»).



со стеатозом у представителей разных этнических групп, являются rs58542926 в гене TM6SF2 (член 2 трансмембранного суперсемейства 6) полиморфизм которого играет ключевую роль в метаболических процессах в печени холестерина [18] и rs738409 I748M в гене PNPLA3 (белок 3, содержащий домен пататин-подобной фосфолипазы) [19], полиморфизм которого нарушает липолиз ТГ в липидных каплях. Однако подчеркивается, что имеющихся данных недостаточно для поддержки рутинного тестирования генетических вариантов у пациентов с НАЖБП и НМТ. Шкалы полигенного или генетического риска находятся на ранних стадиях исследования и не рекомендуются для клинического использования. Необходимы дополнительные исследования для обоснования научно обоснованного подхода к отбору пациентов для генетического тестирования, соответствующих анализов, интерпретации результатов и клинического ведения [14].

Патогенетические пути формирования НАЖБП у пациента с НМТ, представлен на рис. 1.

Важно отметить, что пациенты с НАЖБП у лиц с НМТ 1 типа представляют собой достаточно прогностически неблагоприятный фенотип в отношении формирования внепеченочных осложнений этого заболевания. Пациенты с НАЖБП имеют высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сопоставимый у лиц с НАЖБП и НМТ с пациентами с НАЖБП и ожирением [20, 21]. По данным многоцентрового одноmomentного исследования G. Semmler et al (2021), включающим 30343 пациента с НАЖБП (892 пациента с нормальной массой тела, период наблюдения 2010–2020 гг.), высокий показатель риска ССЗ по данным оценки Фрамингемской шкалы был одинаково высоким как в группе с НАЖБП и НМТ, так и НАЖБП и избыточной массой тела и/или ожирением [22]. Примечательно, что 10-летний сердечно-сосудистый риск был выше у худых пациентов с НАЖБП, оставаясь значимым независимо от возраста, пола и окружности талии. Кроме того, наблюдалась высокая (62,4%) распространенность артериальной гипертензии по сравнению с лицами без НАЖБП [22]. По данным

S. Ishido et al (2023) [21] при проведении оценки возникновения новых сердечно-сосудистых событий в течение 3 лет у 581 пациента с НАЖБП (219 лиц с НАЖБП и НМТ) отмечено, что частота новых случаев ССЗ у пациентов с худой и «не худой» НАЖБП составила 2,3% и 3,9% соответственно, при этом достоверной разницы между двумя группами не было ($p = 0,3$).

По данным метаанализа Q. Ye et al [23], включающим 93 исследования ($n=10576383$) из 24 стран или регионов (в популяции НАЖБП 19,2% (95% ДИ 15,9–23,0) людей были худыми) сердечно-сосудистая смертность составила 4,0 (0,1–14,9) на 1000 человеко-лет, впервые возникшие ССЗ составили 18,7 (9,2–31,2) на 1000 человеко-лет, а впервые возникшая артериальная гипертензия составила 56,1 (38,5–77,0) на 1000 человеко-лет.

По данным базы данных Корейского национального обследования здоровья и питания за 2008–2011 годы ($n = 4786$). Частота субъектов без НАЖБП, с НАЖБП с ожирением и с худой НАЖБП составила 62,4% ($n=2987$), 26,6% ($n=1274$) и 11,0% ($n=525$) соответственно. Субъекты с НАЖБП и НМТ имели значительно более высокий показатель атеросклеротических ССЗ и распространенность более высокого риска их развития, чем пациенты с НАЖБП с ожирением [24]. Показатель ассоциированных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ASCVD) и распространенность его высокого значения в группе с НМТ составила в среднем $15,6 \pm 14,0$, 51,6%, за ними следовали субъекты с НАЖБП с ожирением и лица без НАЖБП (в среднем $11,2 \pm 11,4$, 39,8%; в среднем $7,9 \pm 10,9$), 25,5% соответственно, все $p < 0,001$). Более того, у лиц с нормальной массой тела с более значимым фиброзом печени (оценка по индексу NFS), был значительно более высокий показатель ASCVD и распространенность высокого риска ASCVD, чем у лиц с ожирением НАЖБП со значительным фиброзом печени и без значительного фиброза печени (все $p < 0,001$).

Исследование, которое проводилось в рамках гранта администрации Волгоградской области «Оценка риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с неалкогольной жировой болезнью

печени с нормальной массой тела в Волгоградской области” и включало 832 пациента с НАЖБП, оценка риска развития сердечно-сосудистых событий по шкалам SCORE2/SCORE2-OP/SCORE2-Diabetes показало, что у обследованной группы НАЖБП и НМТ в 2,4% присутствовал низкий риск ССЗ 43,9% и 53,7% соответствовали среднему и высокому риску ССЗ [25].

Показано, что пациенты с НАЖБП и нормальной массой тела имеют повышенный риск развития предиабета и сахарного диабета 2 типа. По данным 16 обсервационных исследований с участием 304 975 взрослых людей (7,7% с НАЖБП и НМТ) отмечено, пациенты с НМТ и НАЖБП имели больший риск развития сахарного диабета 2 типа, чем пациенты без НАЖБП (отношение рисков случайных эффектов [ОР] 2,72, 95% ДИ 1,56–4,74; I^2 9, 3,8%). Наличие НАЖБП у лиц без избыточного веса оказывало более существенное влияние на развитие диабета, чем сам избыточный вес. Анализ чувствительности и предвзятость публикаций не изменили эти результаты [26]. Ретроспективное когортное исследование по оценке взаимосвязи между худой НАЖБП и риском развития сахарного диабета 2 типа у здорового населения Северо-Западного Китая, включающее 3001 участника, продемонстрировало, что по сравнению с лицами с нормальной массой тела без неалкогольной жировой болезни печени полностью скорректированный коэффициент риска (ОР) для лиц с НАЖБП составил 3,83 (95% ДИ 2,02–7,24, $p < 0,01$) [27].

По полученным нами данным [28] в группе пациентов с НАЖБП и НМТ отмечена высокая частота встречаемости артериальной гипертензии (35,9%), повышение уровня глюкозы крови натощак $> 5,6$ ммоль/л в 1 группе выявлено у 26,6%, у 15,6% больных к моменту исследования был диагностирован сахарный диабет 2-го типа, средние уровни ТГ в сыворотке крови, так и частота встречаемости ТГ $> 1,7$ ммоль/л (выше оптимального уровня) у лиц с НАЖБП и НМТ статистически значимо не различались по сравнению с пациентами с избыточной массой тела и ожирением. Более того, доля пациентов, не страдающих сахарным диабетом 2-го типа, с повышенным уровнем ТГ, было максимально высоким в группе больных с НАЖБП и НМТ. Важно отметить, что оценка наличия и частоты встречаемости инсулинорезистентности продемонстрировала отсутствие различий между частотой встречаемости ТГИ $> 4,49$ у.е. среди лиц с НАЖБП вне зависимости от ИМТ [29]. Следует отметить, что сочетание различных кардиометаболических факторов риска (2 и более при исключении сахарного диабета 2-го типа) у пациентов 1-й группы встречалось практически в половине случаев и было достоверно выше, чем у пациентов 2-й и 3-й групп соответственно (46,9 vs 24,99 vs 16,23%, $p_{1,2} < 0,05$; $p_{1,3} < 0,05$) [28]. В нашем исследовании мы оценили отношение шансов и относительные риски развития сахарного диабета, артериальной гипертензии, ИБС и прогрессирования фиброза печени в зависимости от возрастания триглицеридогликозного индекса (ТГИ) (маркера инсулинорезистентности) (точка отсечения – 4,49 у.е.). В группе пациентов с НАЖБП и НМТ отношение шансов ОР

для СД 2-го типа составил 3,59 ДИ [0,42; 30,65], относительный риск RR – 3,061 ДИ [0,43; 22]; ОР – 1,105 ДИ [0,144; 8,636], RR – 1,05 ДИ [0,377; 2,922] и ОР – 1,308 ДИ [0,239; 7,142], RR – 1,072 ДИ [0,664; 1,732] в группе с избыточной массой тела и ожирением соответственно. Для ИБС эти показатели составили для лиц с НМТ ОР 1,953 ДИ [0,21; 17,65], относительный риск RR – 1,837 ДИ [0,24; 14,076]; в группе с НАЖБП и ожирением – ОР 2,69 ДИ [0,308; 23,486], RR – 1,64 ДИ [0,259; 10,381]. Увеличение шансов и относительного риска прогрессирования фиброза печени с увеличением значения ТГИ выявлено только в группе пациентов с НМТ (ОР 6,087 ДИ [0,7; 52,8], RR 7,96 ДИ [1,17; 53,84]). Полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты с НАЖБП и НМТ должны регулярно обследоваться на наличие таких сопутствующих заболеваний, как предиабет, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия.

Лица с НАЖБП и НМТ по сравнению с лицами с НМТ без НАЖБП имеют более высокую распространенность множественных кардиометаболических факторов риска [22] и сердечно-сосудистых событий [24, 30, 31, 32], что предполагает не только обследование, но и лечение пациентов с НАЖБП и НМТ с позиции модифицируемых факторов риска ССЗ, включая сахарный диабет 2 типа, дислипидемию и артериальную гипертензию.

Пациенты с НАЖБП и нормальной массой тела, так же, как и лица с избыточной массой тела и/или ожирением и НАЖБП, имеют повышенный риск развития хронической болезни почек (ХБП). Анализ данных наблюдения (медиана наблюдения составила 3,58 года) за лицами с НАЖБП из общенациональной когорты Constance показал повышенный риск ХБП (скорректированное ОР=2,49, 95% ДИ: 1,49–4,16) как у лиц с НМТ, так и избыточной массой тела и ожирением независимо от обычных факторов риска [33]. По данным исследования Y.E. Chon, et al (2020) [34], включающим 6137 участников (у 25,5% была НАЖБП, 7,5% из которых имели НМТ) за среднюю продолжительность наблюдения $116,3 \pm 40,3$ месяцев хроническая болезнь почек (ХБП) развилась у 1258 пациентов (20,5%). В группе НАЖБП без ожирения ХБП развилась у 26,1% пациентов, а частота заболеваемости ХБП составила 2,83 на 100 человеко-лет. Пациенты с НАЖБП, не страдающие ожирением, имели значительно более высокий риск развития ХБП (отношение рисков [ОР] = 1,238; 95% доверительный интервал [ДИ] = 1,006–1,524; $P = 0,04$).

В настоящее время обсуждается взаимосвязь НАЖБП и риска развития опухолевого процесса. Метаанализ 129 исследований выявил значительное увеличение риска всех видов рака (HR, 1,54; 95% CI, 1,35–1,76; $P < 0,01$) среди пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП) по сравнению с лицами без нее [35]. Оценка ассоциаций МАЗБП с 24 рака среди 352 911 человек участников UK Biobank (37,2% с МАЗБП) в регрессионной модели Кокса показала достоверную связь МАЗБП (по сравнению с лицами без нее) 10 из 24 исследованных видов рака, включая рак тела матки (коэффициент риска [HR] = 2,36, 95% ДИ 1,99–2,80), желчного пузыря (2,20, 1,14–4,23),

печени (1,81, 1,43–2,28), почек (1,77, 1,49–2,11), щитовидной железы (1,69, 1,20–2,38), пищевода (1,48, 1,25–1,76), поджелудочной железы (1,31, 1,10–1,56), мочевого пузыря (1,26, 1,11–1,43), молочной железы (1,19, 1,11–1,27), а также колоректального и анального раков. Ассоциации с раком печени, пищевода, поджелудочной железы, прямой кишки, ануса и мочевого пузыря, а также злокачественной меланомой были выше у мужчин, тогда как ассоциации с раком почек, щитовидной железы и легких – у женщин [36]. Пациенты с НАЖБП и НМТ также имеют повышенный риск развития опухолей и, прежде всего, рака печени, поджелудочной железы и колоректального рака. Систематический обзор и метаанализ по оценке риска рака желудочно-кишечного тракта у лиц с НАЖБП и НМТ, включающий восемь исследований с участием 56 745 человек с НАЖБП (11% были с ИМТ ≥ 25 кг/м² или ≥ 23 кг/м² у азиатов, остальные с ИМТ ≥ 25 кг/м² или ≥ 23 кг/м² у азиатов) продемонстрировал, что худая НАЖБП была связана с более высоким риском развития рака печени (ОР 1,77, 95% ДИ 1,15–2,73), поджелудочной железы (ОР 1,97, 95% ДИ 1,01–3,86) и колоректального рака (ОР 1,53, 95% ДИ 1,12–2,09) по сравнению с НАЖБП и ИМТ ≥ 25 кг/м² или ≥ 23 кг/м² у азиатов [37]. В исследовании, включающим 233 пациента с НАЖБП и сахарным диабетом 2 типа показано, что НАЖБП независимо связана с повышенным риском раковых опухолей со скорректированным ОШ (95% ДИ) 5,969 (от 1,349 до 26,413, $p=0,019$) (рак молочной железы, рак шейки матки, щитовидной железы, прямой кишки, печени, рак легких, желудка, рак мочевого пузыря). Уровень распространенности раков различной локализации был значительно выше у лиц с НАЖБП, чем у лиц без нее (15,5% против 4,0%, $p=0,002$), максимально высокий у лиц с НАЖБП и НМТ (с нормальным весом (33,3% против 3,1%, $p=0,001$), у пациентов с избыточным весом (25,0% против 3,7%, $p=0,027$), но не для лиц с НАЖБП и ожирением (7,8% против 5,3%, $p=0,587$) [38].

Не удивительно, что пациенты НАЖБП и НМТ имеют повышенный риск общей смертности. Обновленный метаанализ W. Wongtrakul, et al (2024) [39] представил доказательства значимой связи риска смертности от всех причин в популяции пациентов с НАЖБП и НМТ. В метаанализ были включены четырнадцать исследований с участием 94181 пациента с НАЖБП (11,3% с НАЖБП и НМТ) и 7443 фатальными событиями за средний период наблюдения 8,4 года (IQR 6,6–17,4 года). В большинство этих исследований были включены участники из общей популяции, национальных обследований здоровья или когорт амбулаторных пациентов, у которых НАЖБП была диагностирована с помощью биопсии печени, методов визуализации (в основном УЗИ) или суррогатных показателей жировой дистрофии печени. Пять исследований были проведены в США; четыре исследования

были проведены в Азии (Китай, Япония и Таиланд); три исследования – в Европе (Австрия, Франция и Швеция); и два исследования были международным исследовательским сотрудничеством. Пациенты с НАЖБП и НМТ имели более высокий риск смертности от всех причин, чем пациенты с не худой НАЖБП (ОР случайных эффектов 1,61, 95% ДИ 1,37–1,89; $I^2=77\%$). Величина этого риска оставалась неизменной даже после стратифицированного анализа по показателям диагноза НАЖБП, страны исследования, групповой принадлежности, продолжительности наблюдения, коррективовки со стадией фиброза/цирроза печени и шкалы Ньюкасла-Оттавы. Риск не зависел от возраста, пола и кардиометаболических факторов риска. Анализ чувствительности не изменил эти результаты.

По данным ретроспективного исследования у взрослых с НАЖБП, проведенного с 2012 по 2021 год и включающего для проведения продольного и поперечного анализа 18 594 и 13 420 пациентов соответственно: примерно 11% худых, 25% с избыточным весом, 28% с ожирением 1 степени и 35% с ожирением 2–3 степени. Средний возраст составил 51,0 года, 54,6% составляли женщины. Медиана наблюдения составила 49,3 месяца. Отмечено, что лица с НАЖБП и НТ имели более низкую частоту цирроза печени и сахарного диабета и аналогичную частоту ССЗ, чем пациенты с избыточным весом / ожирением и НАЖБП. Несмотря на одинаковую или меньшую частоту цирроза печени, сахарного диабета и ССЗ, а также меньшую распространенность метаболических заболеваний при первоначальном диагнозе, у худых людей с НАЖБП наблюдалась значительно более высокая общая смертность. Обнаружение значительно более высокой смертности среди худощавых людей с НАЖБП по сравнению с лицами с избыточным весом/ожирением с НАЖБП сохранилось при анализе чувствительности подгруппы, которая оставалась в той же весовой категории на протяжении всего периода наблюдения, а также среди подгрупп курильщиков и некурящих [40].

Таким образом, следует помнить, что у лиц с нормальной массой тела и наличием таких метаболических заболеваний как предиабет, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия и артериальная гипертензия, повышенными биохимическими показателями печени или случайно обнаруженным стеатозом печени необходимо проводить диагностику НАЖБП. У лиц с множественными факторами риска кардио-метаболических заболеваний, повышенными показателями биохимических показателей печени или случайно выявленным стеатозом печени первоначальный диагностический подход должен быть одинаковым как для лиц с нормальной массой тела, так и наличием избыточной массы тела или ожирения [41].

Алгоритм диагностики НАЖБП у лиц с НМТ

Особенностью проводимых диагностических мероприятий должно стать, во-первых, *констатация наличия у них висцерального ожирения (ВО)*, во-вторых, исключение типа 2 (генетически опосредованного) НАЖБП у лиц с НМТ (рис. 2). Именно

наличие ВО в популяции 4748 пациентов с НАЖБП (распространенность НАЖБП среди лиц, не страдающих ожирением, составила 21,4%), было тесно связано с НАЖБП у этой категории лиц после коррективы различных известных факторов риска

Рисунок 2.
Предложенный
диагностический
подход для выяв-
ления основных
моногенных нару-
шений у пациентов
с НАЖБП и НМТ [5]



(мужчины: ОШ=3,97, 95% ДИ 3,43–4,59 [с поправкой на саркопению], ОШ 3,98, 95% ДИ 3,44–4,60 [с поправкой на миостеатоз]; женщины: ОШ=5,42, 95% ДИ 4,53–6,42 [с поправкой на саркопению], ОШ = 5,33, 95% ДИ 4,51–6,31 [с поправкой на миостеатоз]; все $P < 0,001$) [7].

У пациентов с митохондриальными нарушениями может наблюдаться повышение уровня молочной кислоты при незначительных физиологических стрессорах (например, незначительная операция, лихорадка/инфекция). В зависимости от конкретного митохондриального нарушения диетические рекомендации/добавки могут включать исключение продуктов с высоким содержанием углеводов или добавление различных антиоксидантов, кофакторов (например, аргинина, CoQ10, L-карнитина) [5].

В качестве маркеров оценки ВО у пациентов с НАЖБП и НМТ могут быть использованы такие неинвазивные расчетные индексы, как соотношение талия/бедро и оценка площади висцерального жира. Индекс соотношения талия-бедро (ОТ/ОБ) показывает распределение жировой ткани в теле человека. Нормой для индекса талия/бедро считается значение менее 0,85 для женщин и менее 0,9 для мужчин [42]. Соотношение ОТ/ОБ используется как индикатор здоровья человека, риска развития у него серьезных заболеваний и может свидетельствовать о предрасположенности к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [43]. Соотношение талии и бедер в популяционном когортном исследовании, проведенного в Швеции, в котором приняли участие 16 784 женщины и 10 833 (средний возраст 58,1 года на исходном уровне, наблюдение в течение в среднем 19,8 лет) при анализе данных о показателях состава тела, включая ИМТ, соотношение талии и бедер и других отмечено, что соотношение ОТ/ОБ было лучшим предиктором тяжелого заболевания печени в течение 20 лет чем ИМТ у женщин (отношение рисков [ОР] на приращение стандартного отклонения, 1,30; 95% доверительный интервал [ДИ], 1,16–1,46)

и мужчин (ОР 1,46; 95% ДИ, 1,31–1,63). ИМТ имел самый низкий ОР у женщин (ОР, 1,12; 95% ДИ, 1,00–1,27) и мужчин (ОР, 1,26; 95% ДИ, 1,12–1,42). Связь между соотношением талии и бедер и развитием заболеваний печени не зависела от ИМТ [44].

Корреляция висцерального жира с соотношением талии и бедер, окружностью талии и индексом массы тела у здоровых взрослых продемонстрирована в достаточно большом количестве исследований [45–50].

Расчет объема висцерального жира (ОВЖ). Отмечено, что увеличение площади висцерального жира более 130 см² определяет наличие у пациента ВО. Предложен простой и доступный в клинической практике калькулятор расчета объема висцерального жира [51], онлайн калькулятор которого представлен на сайте: <https://www.lih.lu/en/visceral-fat-calculator/> и включает пол, возраст, ИМТ пациента, а также показатели ОТ и окружность бедра в проксимальной его части.

Следует отметить, что пороговые значения для площади висцерального жира (ПВЖ), стратифицированные по полу и ИМТ, для НАЖБП учетом пола, измеренные с помощью компьютерной томографии и связанные с худой и избыточной массой тела/ожирением НАЖБП, оцененной с помощью биопсии печени, в азиатской популяции продемонстрировал более низкие показатели [52]. Пороговые значения для ПВЖ, связанные с худой НАЖБП, составили 50,2 см² у мужчин и 40,5 см² у женщин. Оптимальные пороговые значения для ПВЖ, связанные с избыточным весом/ожирением НАЖБП, составили 100,6 см² у мужчин и 68,0 см² у женщин.

Поскольку фиброз печени является гистологической особенностью, наиболее связанной с плохими исходами НАЖБП, многие неинвазивные методы ориентированы на выявление фиброза, связанного с НАЖБП, и/или фиброзного метаболически-ассоциированного стеатогепатита (МАСГ). Все пациенты с НАЖБП и НМТ должны быть стратифицированы по степени риска развития фиброза печени несмотря на то, что риск развития фиброза

печени у этой категории пациентов несколько ниже, чем у лиц с НАЖБП и избыточной массой тела и ожирением [53–56].

Учитывая ограничения проведения биопсии печени в диагностике НАЖБП, были разработаны многочисленные неинвазивные тесты (в частности, FIB-4), которые показали точность оценки фиброза, связанного с НАЖБП и у лиц с нормальной массой тела [57]. Проведено несколько исследований по оценке валидности использования неинвазивных тестов оценки фиброза у лиц с НМТ и НАЖБП. В многоцентровом исследовании с участием 709 участников с НАЖБП, из которых 11% были худыми, кривые AUROC для выявления прогрессирующего фиброза в целом были выше для большинства среди худых участников по сравнению с участниками с ожирением [58]. В исследовании пациентов с худощавой НАЖБП FIB-4 и NFS «работали одинаково» у худощавых пациентов и у пациентов с ожирением, что важно, поскольку ИМТ является частью расчета NFS. Это исследование также показало, что схожие результаты у худых и тучных пациентов получены и при проведении эластографического исследования. Хотя исследования по оценке данных МРТ при худой НАЖБП не проводились, считается, что это исследование в меньшей степени зависит от ИМТ или телосложения [59], поэтому его следует рассматривать в качестве подтверждающего теста для оценки фиброза при получении результатов расчетных индексов FIB-4 или NFS, попадающих в неопределенную «серую» зону. Последовательное тестирование с использованием двух тестов, вероятно, сведет к минимуму частоту неопределенных случаев и повысит точность диагностики [60]. По данным мета-анализа, включающего около 5700 пациентов, эта стратегия привела к 7-кратному увеличению диагностической частоты выявления прогрессирующего фиброза при последовательном использовании FIB-4 и транзитной эластографии [61]. Поэтому показатели неинвазивной оценки фиброза печени (FIB-4) и методы визуализации (ультразвуковое исследование, транзитная эластография и МРТ-эластография) могут использоваться в качестве альтернативы биопсии печени для исключения фиброза печени и последующего наблюдения за пациентами с НАЖБП и НМТ.

Хотя подавляющее большинство случаев стеатоза печени/стеатогепатита у взрослых связано с метаболическим синдромом, выявление менее распространенных, вторичных/альтернативных причин, лежащих в основе жировой болезни печени, клинически весьма актуально, поскольку возможно проведение таргетной терапии ее вторичных форм жировой болезни. Текущие клинические рекомендации требуют исключения вторичных/альтернативных причин накопления жира в печени, включая чрезмерное употребление алкоголя, до подтверждения первичного диагноза НАЖБП [62]. Поэтому, на втором этапе диагностического поиска у лиц с нормальной массой тела и стеатозом печени, не ассоциированным с кардиометаболическими факторами риска следует исключить другие причины жировой болезни печени, такие как прием алкоголя, медикаментозный стеатоз печени, ВИЧ,

липодистрофия, редкие моногенные генетически обусловленные. Стеатоз печени у лиц с нормальной массой тела может быть связан с приемом таких лекарственных препаратов как метотрексат, амидарон, тамоксифен и кортикостероиды. Другим состояниями, которые следует учитывать, являются вирусы (например, генотип 3 гепатита С) [63].

Стеатоз печени у лиц с НМТ может быть проявлением моногенных заболеваний, опосредованных редкими генетическими вариантами, которые в некоторых случаях могут поддаваться таргетному лечению (тип 2 НАЖБП у лиц с НММ). Идентификация основных молекулярных механизмов может привести к точному диагнозу, что будет иметь значение для проведения персонализированной терапии, профилактических медицинских вмешательств и соответствующего семейного консультирования.

Гипобеталипопротеинемия, которая встречается среди этих пациентов связана с мутациями ApoB и классифицируется по тяжести потери функции на семейную гипобеталипопротеинемию и абеталипопротеинемию [64]. Семейная гипобеталипопротеинемия, аутомно-кодминантное генетическое заболевание, характеризующиеся аполипопротеином В (ApoB) <5-го процента и уровнем холестерина ЛПНП от 20 до 50 мг/дл. Не зависит от резистентности к инсулину. Абеталипопротеинемия – аутомно-рецессивное заболевание, характеризующееся отсутствием ApoB и ЛПНП.

Дефицит лизосомальной кислой липазы является более редким аутомным заболеванием, которое легко ошибочно диагностировать как НАЖБП и связано с вариациями гена лизосомальной кислой липазы (LIPA). Данный ген обычно активирует липазу А, что приводит к лизосомальному расщеплению триглицеридов и эфиров холестерина. Зарегистрированная распространенность этого заболевания варьируется от 1 на 40 000 до 1 на 300 000 [65]. Болезнь Вольмана возникает в младенчестве с быстрым прогрессированием и высокой смертностью, тогда как болезнь накопления эфиров холестерина (из-за высокого уровня остаточной активности липазы А) можно не обнаружить до взрослой жизни [66].

Более того, известно, что несколько частых генетических вариантов модулируют риск развития и прогрессирования жировой болезни печени, таким образом, действуют как «модификаторы заболевания», усугубляющие течение первичной НАЖБП [67]. Предлагаемый нами алгоритм для врача первичного звена представлен на рис. 3.

Основной целью терапии НАЖБП является уменьшение выраженности стеатоза и предотвращение прогрессирования заболевания на всех ее стадиях, а также профилактика и лечение коморбидных кардиометаболических заболеваний. Показано, что устойчивое снижение веса с помощью диеты, физических нагрузок у лиц с избыточной массой тела или ожирением способствует уменьшению содержания жира в печени (снижение веса на ≥5%), воспалительных изменений (7–10%), снижает риск прогрессирования фиброз печени (≥10%) [68].

Рисунок 3.
Алгоритм диагностики НАЖБП у пациентов с НМТ (Туркина С, 2024)



Показано, что снижение веса, достигаемое за счет ограничения калорийности, как с увеличением физической активности, так и без нее, приводит к улучшению биомаркеров НАЖБП, включая ферменты печени, стеатоз, НАСГ и фиброз. Систематический обзор и метаанализ по оценке эффективности эффективности средиземноморской диеты и ограничения калорий при неалкогольной жировой болезни печени (26 статей с 3037 участниками) показал, что диетические вмешательства статистически значимо снижали аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, индекс жировой дистрофии печени (FLI), стеатоз печени (HS индекс) и жесткость печени. Снижение калорийности пищевого рациона также оказало благоприятное достоверное воздействие на аланинаминотрансферазу (АЛТ), HS и жесткость печени. Была выявлена зависимость «доза-реакция» между степенью ограничения калорий и благоприятным воздействием на функцию печени и потерю веса, что предполагает, что этот подход должен оставаться краеугольным камнем лечения НАЖБП [69]. Метаанализ, включающий 30 рандомизированных клинических исследований отметил, что сочетание диеты с физическими нагрузками вызывает большее снижение АЛТ, аспартатаминотрансфераза (АСТ) и HOMA-IR более значимо, чем диета и физические упражнения по отдельности. Кроме того, физические упражнения улучшили качество жизни, кардиореспираторную выносливость [70]. У пациентов с НАЖБП и НМТ также предлагается вмешательство в образ жизни, включая физические упражнения, изменение диеты, чтобы добиться умеренной потери веса на 3–5% [71]. Анализ повторных биопсий печени живых доноров с НАЖБП и НМТ в ходе лечения с использованием физических упражнений и модификации диеты показал, что после модификации образа жизни на момент контрольной биопсии снижение веса и улучшение стеатоза наблюдались у 76,7% и 85,8% доноров соответственно [72]. В исследовании Varol P Hamurcu

et al. (2020) [73], в которое было включено 35 пациентов на фоне проведенного диетологом 8-недельного лечения была зафиксирована потеря веса на 5%, которая сопровождалась ремиссией стеатоза печени и снижением уровня АЛТ. Необходимость снижения веса у лиц с нормальной массой тела и НАЖБП была подтверждена в продольном исследовании, включающим 16738 взрослых (средний возраст 50,5 лет; 2383 участника с НАЖБП и НМТ) с НАЖБП на исходном уровне, которые прошли повторные медицинские осмотры, включая изменение массы тела и ультразвуковое исследование брюшной полости с января 2003 года по декабрь 2013 года [74]. В течение 68 389 человеко-лет наблюдения (медиана наблюдения 3,00 года) у 5819 пациентов наблюдалось разрешение стеатоза печени. Полностью скорректированные коэффициенты риска разрешения жировой дистрофии печени у участников со снижением веса на 0–4,9, 5–9,9 и 10% и более составили 1,67 [95% доверительный интервал (ДИ), 1,57–1,77], 3,36 (95% ДИ, 3,09–3,65) и 5,50 (95% ДИ, 4,83–6,27) соответственно (по сравнению с участниками, у которых снижения веса не происходило или фиксировалось увеличение веса). В рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном в Азии, изучалось влияние 12-месячного изменения образа жизни на снижение веса и фракцию жира в печени по данным МР-спектроскопии у пациентов, не страдающих ожирением, и пациентов с ожирением. У большего количества пациентов в группе вмешательства наблюдалось улучшение содержания МР-жира в печени, независимо от их статуса ожирения. Почти половина лиц, не страдающих ожирением, достигла ремиссии НАЖБП при потере веса на 3–5%, тогда как у людей с ожирением этот эффект был достигнут при потере веса на 7–10%. После 6 лет наблюдения пациенты, не страдающие ожирением, в группе изменения образа жизни с большей вероятностью сохраняли потерю веса и нормализацию АЛТ по сравнению с контрольной группой [75, 76].

В продольном обсервационном исследовании 2307 взрослых (средняя продолжительность наблюдения составила 28,7 ($\pm 13,2$) месяца) показано, что изменение массы тела было независимо связано как с развитием, так и с регрессом НАЖБП у субъектов, не страдающих ожирением [77]. Важное значение у лиц с НАЖБП и НМТ имеет коррекция состава рациона. Диетические рекомендации включают ограничение калоража и исключение компонентов, способствующих развитию НАЖБП (простые углеводы, напитки с высоким содержанием фруктозы, готовые блюда, напр. фаст-фуд). По данным общенациональной когорты CONSTANCES, которая включала 18248 человек с НАЖБП (16,3% имели нормальный или сниженный ИМТ, 41% имели избыточный вес и 42,7% страдали ожирением) было выявлено увеличение шансов развития и прогрессирования НАЖБП при употреблении безалкогольных сладких напитков чаще чем 1 раз в день для «худой» НАЖБП в 1,70 раз (от 1,02 до 2,84), у лиц с ожирением и НАЖБП – в 2,20 раза (от 1,69 до 2,85) [78]. Отмечено профилактическое действие приема более 1 чашки кофе в день (для худой НАЖБП- 0,56 (0,51–0,61) [79].

Общее потребление калорий должно быть адаптировано к местным рекомендациям и индивидуальным потребностям пациента, чтобы уменьшить массу жировой ткани и сохранить или восстановить мышечную массу. Метаболическое здоровье также может быть улучшено за счет внимания к продолжительности и качеству сна [80, 81].

Важным является сохранение достигнутого изменения в образе жизни на длительный период [82, 83].

Вопрос о медикаментозной терапии НАЖБП сложен не только для пациентов с нормальной массой тела, но и при наличии избыточной массы тела или ожирения. Фармакологическая терапия ограничена для лиц с активным НАСГ и фиброзом по крайней мере 2 стадии. Поэтому, нами предлагается

проведение мероприятий, в рамках коррекции выявленных у них кардио-метаболических факторов риска. Врач первичного звена, гастроэнтеролог могут в этом случае опираться на актуальные клинические рекомендации кардиологов, эндокринологов, нефрологов и т.д. [84–88]. Поскольку этот фенотип НАЖБП склонен к прогрессированию печеночного процесса, пациент должен проходить регулярный осмотр и обследование в зависимости от выявленного риска (повторную оценку каждые 1–2 года для низкого риска и каждые 6–12 месяцев для высокого риска) [89]. К пациентам низкого риска относятся лица с FIB-4 <1,3 баллов. Риск развития выраженного фиброза увеличивается для лиц с баллами FIB-4 от 1,3 до 2,67, поэтому, если FIB-4 >1,3 (или >2,0 у лиц в возрасте >65 лет) требуется подтверждения фиброза печени другими неинвазивными тестами, доступными в условиях первичной медико-санитарной помощи. Пациенты с FIB-4 >2,67 баллов относятся к пациентам с высоким риском прогрессирования заболевания. Этот подход также служит для стратификации лиц по клиническим путям оказания помощи (например, направление к врачу общей практики, диabetологу, специалисту по гепатологии) в соответствии с их риском развития исходов, связанных с печенью [90].

Таким образом, НАЖБП достаточно часто встречается у пациентов с НМТ, у этой категории пациентов агрессивно формируются как печеночные, так и внепеченочные осложнения. Важно понимать, что при верификации этого заболевания у лиц с НМТ, а также выявление у этой категории пациентов кардио-метаболических факторов риска поможет определить необходимые мероприятия по их коррекции, а также профилактические мероприятия по сохранению метаболического здоровья. Важным аспектом дальнейших исследований должно стать создание индивидуализированных программ как немедикаментозного, так и медикаментозного лечения пациентов с НАЖБП и НМТ.

Литература | References

- Ye Q., Zou B., Yeo Y.H. et al. 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 Aug;5(8):739–752. doi: 10.1016/S2468–1253(20)30077–7.
- Mark Mascolini. The International Liver Congress™ EASL – European Association for the Study of the Liver. 2021. Available at: https://www.constances.fr/index_EN.php Accessed 05.10.2024.
- Turkina S.V., Statsenko M.E., Tyshchenko I.A. et al. Assessment of the incidence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with normal body weight in the Volgograd region. *Therapy.* 2023; 9 (S7–69):299. (In Russ.) Туркина С.В., Стаценко М.Е., Тыщенко И.А. и др. Оценка частоты встречаемости неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с нормальной массой тела в Волгоградском регионе. *Терапия.* – 2023. – Т. 9, № S7(69). – С. 299. – EDN: MBH2BA.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 1997, Geneva: WHO.
- Vilarinho S., Ajmera V., Zheng M. et al. Emerging role of genomic analysis in clinical evaluation of lean individuals with NAFLD. *Hepatology.* 2021;74(4): 2241–2250. doi: 10.1002/hep.32047.
- Golabi P., Paik J.M., Arshad T. et al. Mortality of NAFLD according to the body composition and presence of metabolic abnormalities. *Hepatol Commun.* 2020; 19;4(8): 1136–1148. doi: 10.1002/hep4.1534.
- Kim H.K., Bae S.J., Lee M.J. et al. Association Of Visceral Fat Obesity, Sarcopenia, And Myosteatosis With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Without Obesity. *Clin Mol Hepatol.* 2023; 29(4): 987–1001. doi: 10.3350/cmh.2023.0035.
- Kim D., Chung G.E., Kwak M.S. et al. Body fat distribution and risk of incident and regressed nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(1): 132–8.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.024.
- Yang Y.S., Han B.D., Han K. et al. Task force Team of the Obesity Fact Sheet of the Korean Society for the Study of Obesity. Obesity Fact Sheet in Korea, 2021: Trends in Obesity Prevalence and Obesity-Related Comorbidity Incidence Stratified by Age from 2009 to 2019. *J Obes Metab Syndr.* 2022;31(2): 169–177. doi: 10.7570/jomes22024.

10. Han E., Lee Y.H. Lean or Non-obese Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients: Are They Really Lean? *Clin Mol Hepatol.* 2023;29(4):980–983. doi: 10.3350/cmh.2023.0250.
11. Zheng M., Huang D.Q., Konkwo C. et al. Genomic analysis of lean individuals with NAFLD identifies monogenic disorders in a prospective cohort study. *JHEP Rep.* 2023;5(4):100692. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100692.
12. Xu R., Pan J., Zhou W. et al. Recent advances in lean NAFLD. *Biomed Pharmacother.* 2022;153:113331. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113331
13. Li C., Guo P., Okekunle A.P. et al. Lean non-alcoholic fatty liver disease patients had comparable total caloric, carbohydrate, protein, fat, iron, sleep duration and over time work also obese non-alcoholic fatty liver disease patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(1):256–262. doi: 10.1111/jgh.14360.
14. Premkumar M., Anand A.C. Lean Fatty Liver Disease: Through Thick and Thin. *J Clin Exp Hepatol.* 2021;11(5):523–527. doi: 10.1016/j.jceh.2021.06.011.
15. Sookoian S., Pirola C.J. Systematic review with meta-analysis: risk factors for non-alcoholic fatty liver disease suggest a shared altered metabolic and cardiovascular profile between lean and obese patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(2):85–95. doi: 10.1111/apt.14112.
16. Young S., Tariq R., Provenza J. et al. Prevalence and Profile of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatol Commun.* 2020;4(7):953–972. doi: 10.1002/hep4.1519.
17. Rinella M.E., Neuschwander-Tetri B.A., Siddiqui M.S. et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023;77(5):1797–1835. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323.
18. Luo F., Oldoni F., Das A. TM6SF2: A Novel Genetic Player in Nonalcoholic Fatty Liver and Cardiovascular Disease. *Hepatol Commun.* 2022;6(3):448–460. doi: 10.1002/hep4.1822.
19. Petta S., Vanni E., Bugianesi E. et al. PNPLA3 rs738409 I748M is associated with steatohepatitis in 434 non-obese subjects with hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(10):939–48. doi: 10.1111/apt.13169.
20. Ahmed O.T., Gidener T., Mara K.C. et al. Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Normal Body Mass Index: A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(6):1374–1381.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2021.07.016.
21. Ishido S., Tamaki N., Takahashi Y. et al. Risk of cardiovascular disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2023;23(1):211. doi: 10.1186/s12876-023-02848-7.
22. Semmler G., Wernly S., Bachmayer S. et al. Non alcoholic Fatty Liver Disease in Lean Subjects: Associations With Metabolic Dysregulation and Cardiovascular Risk-A Single-Center Cross-Sectional Study. *Clin Transl Gastroenterol.* 2021;12(4):e00326. doi: 10.14309/ctg.0000000000000326.
23. Ye Q., Zou B., Yeo Y.H. et al. 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.
24. Kim Y., Han E., Lee J.S. et al. Cardiovascular Risk Is Elevated in Lean Subjects with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gut Liver.* 2022 Mar 15;16(2):290–299. doi: 10.5009/gnl210084.
25. Turkina S.V., Statsenko M.E., Titarenko M.N. et al. Assessment of cardiovascular risk in patients with non-alcoholic fatty liver disease and normal body weight. *Therapy* 2023;9 S7(69):298 (In Russ.)
- Туркина С.В., Стаценко М.Е., Титаренко М.Н. и др. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и нормальной массой тела. *Терапия* 2023. Т. 9. № S7(69). С. 298
26. Gao Y., Zhao T., Song S. et al. Lean non alcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes mellitus: A literature review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023 Jun;200:110699. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110699.
27. Li N., Xang W., Wu S. et al. Association between the lean nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes in a healthy population of Northwest China: a retrospective cohort study with a 2-year follow-up period. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jun26;14:1173757. doi: 10.3389/fendo.2023.1173757.
28. Turkina S.V., Statsenko M.E., Tyshchenko I.A. et al. Cardiometabolic disorders in a patient with non-alcoholic fatty liver disease and normal body weight. *Bulletin of the Volgograd State Medical University.* 2024;21(3):109–117. (In Russ) doi: 10.19163/1994-9480-2024-21-3-109-117.
- Туркина С.В., Стаценко М.Е., Тыщенко И.А. и др. Кардиометаболические нарушения у пациента с неалкогольной жировой болезнью печени и нормальной массой тела. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2024; 21(3): 109–117. doi:10.19163/1994-9480-2024-21-3-109-117.
29. Turkina S.V., Statsenko M.E., Tyshchenko I.A. et al. Diagnostic significance of evaluation of triglyceride-glucose index in patients with non-alcoholic fatty liver disease and normal body weight. *Volgograd Journal of Medical Research.* 2024; 21(3): 34–39. (In Russ)
- Туркина С.В., Стаценко М.Е., Тыщенко И.А. и др. Диагностическая значимость оценки триглицерид-глюкозного индекса у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и нормальной массой тела. *Волгоградский научно-медицинский журнал.* 2024;21(3): 34–39.
30. Fracanzani A.L., Petta S., Lombardi R. et al. Liver and Cardiovascular Damage in Patients With Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and Association With Visceral Obesity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Oct;15(10):1604–1611.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.045.
31. Hagström H., Nasr P., Ekstedt M. et al. Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: A long-term follow-up study. *Hepatol Commun.* 2017 Nov 30;2(1):48–57. doi: 10.1002/hep4.1124.
32. Leung J.C., Loong T.C., Wei J.L. et al. Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients. *Hepatology.* 2017 Jan;65(1):54–64. doi: 10.1002/hep.28697.
33. Nabi O., Lapidus N., Boursier J. et al. Lean individuals with NAFLD have more severe liver disease and poorer clinical outcomes (NASH-COStudy). *Hepatology.* 2023 Jul 1;78(1):272–283. doi: 10.1097/HEP.0000000000000329.
34. Chon Y.E., Kim H.J., Choi Y.B. et al. Decrease in waist-to-hip ratio reduced the development of chronic kidney disease in non-obese non-alcoholic fatty liver disease. *SciRep.* 2020; (10): 8996. doi.org/10.1038/s41598-020-65940-y.
35. Chan K.E., Ong E.Y.H., Chung C.H. et al. Longitudinal Outcomes Associated With Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: A Meta-analysis of 129 Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024 Mar;22(3):488–498.e14. doi: 10.1016/j.cgh.2023.09.018.
36. Liu Z., Lin C., Suo C. et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and the risk of 24 specific cancers. *Metabolism.* 2022 Feb;127:154955. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154955.
37. Souza M., Diaz I., Barchetta I. et al. Gastro intestinal cancers in lean individuals with non-alcoholic fatty liver disease:

- A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2024 Jan;44(1): 6–14. doi: 10.1111/liv.15763.
38. Chen N., Zhou J., Wang K. et al. Non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease was associated with increased risk of cancer in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2023 Feb;11(1): e003066. doi: 10.1136/bmjdr-2022-003066.
 39. Wongtrakul W., Charatcharoenwitthaya N., Charatcharoenwitthaya P. Lean non-alcoholic fatty liver disease and the risk of all-cause mortality: An updated meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2024 May-Jun;29(3): 101288. doi: 10.1016/j.aohp.2024.10128.
 40. Wijarnpreecha K., Li F., Lundin S.K. et al. Higher mortality among lean patients with non-alcoholic fatty liver disease despite fewer metabolic comorbidities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023 May;57(9):1014–1027. doi: 10.1111/apt.17424.
 41. [Non-alcoholic fatty liver disease] Clinical guidelines Ministry of Health of the Russian Federation 2022. ID: 748. Клинические рекомендации «Неалкогольная жировая болезнь печени», 2022. ID: 748.
 42. Order of Rospotrebnadzor dated 07.07.2020 N 379 «On approval of training (educational) programs on healthy nutrition». Available at: <https://legalacts.ru/doc/prikaz-rospotrebnadzora-ot-07072020-n-379-ob-utverzhdanii-obuchaiushchikh/> (Accessed: 05.10.2024.)
Приказ Роспотребнадзора от 07.07.2020 N 379 «Об утверждении обучающих (просветительских) программ по вопросам здорового питания» <https://legalacts.ru/doc/prikaz-rospotrebnadzora-ot-07072020-n-379-ob-utverzhdanii-obuchaiushchikh/>
 43. Svarovskaya A.V., Garganeeva A.A. Anthropometric indices obesity and cardiometabolic risk: is there a link? *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(4): 2746. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2021–2746.
Сваровская А.В., Гарганеева А.А. Антропометрические индексы ожирения и кардиометаболический риск: есть ли связь? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(4):2746. doi:10.15829/1728–8800–2021–2746.
 44. Andreasson A., Carlsson A.C., Önnérhag K. et al. Waist/Hip Ratio Better Predicts Development of Severe Liver Disease Within 20 Years Than Body Mass Index: A Population – based Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Aug;15(8): 1294–1301.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.02.040.
 45. Chan D.C., Watts G.F., Barrett P.H.R. et al. Waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as predictors of adipose tissue compartments in men. *QJM: An International Journal of Medicine.* 2003;96(6): 441–447. doi: 10.1093/qjmed/hcg069.
 46. Ahmad N., Adam S.I., Nawi A.M. et al. Abdominal obesity indicators: waist circumference or waist-to-hip ratio in Malaysian adults population. *Int J Prev Med.* 2016;7: 82. doi: 10.4103/2008–7802.183654.
 47. Roriz C., Karla A., Passos S. et al. Anthropometric clinical indicators in the assessment of visceral obesity: an update. *Nutr Clin Diet Hosp.* 2016;36(2):168–79. doi: 10.12873/362carneirororiz.
 48. Gadekar T., Dudeja P., Basu I. et al. Correlation of visceral body fat with waist-hip ratio, waist circumference and body mass index in healthy adults: A cross sectional study. *Med J Armed Forces India.* 2020 Jan;76(1): 41–46. doi: 10.1016/j.mjafr.2017.12.001.
 49. Tran N.T.T., Blizzard C.L., Luong K.N. et al. The importance of waist circumference and body mass index in cross-sectional relationships with risk of cardiovascular disease in Vietnam. *PLoS One.* 2018;13(5): e0198202. doi: 10.1371/journal.pone.0198202.
 50. Moreira V.C., de Souza Silva C.M. et al. Altered Visceral Adipose Tissue Predictors and Women's Health: A Unicenter Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 May 1;19(9):5505. doi: 10.3390/ijerph19095505
 51. Samouda H., Dutour A., Chaumoitte K., et al. VAT=TAAT-SAAT: innovative anthropometric model to predict visceral adipose tissue without resort to CT – Scanor DXA. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(1): E41–50. doi: 10.1002/oby.20033.
 52. Lee S., Kim K.W., Lee J. Sex-specific Cut off Values of Visceral Fat Area for Lean vs. Overweight / Obese Non alcoholic Fatty Liver Disease in Asians. *J Clin Transl Hepatol.* 2022 Aug 28;10(4): 595–599. doi: 10.14218/JCTH.2021.00379.
 53. Weinberg E.M., Trinh H.N., Firpi R.J. et al. Lean Americans With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Have Lower Rates of Cirrhosis and Comorbid Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 May;19(5):996–1008.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2020.06.066.
 54. Fracanzani A.L., Petta S., Lombardi R. et al. Liver and Cardiovascular Damage in Patients With Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and Association With Visceral Obesity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Oct;15(10):1604–1611.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.045.
 55. Hagström H., Nasr P., Ekstedt M. et al. Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: A long-term follow-up study. *Hepatology Commun.* 2017 Nov 30;2(1):48–57. doi: 10.1002/hep4.1124.
 56. Younes R., Govaere O., Petta S. et al. 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 Feb;71(2):382–390. doi: 10.1136/gutjnl-2020–322564.
 57. Long M.T., Nouredin M., Lim J.K. AGA Clinical Practice Update: Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals: Expert Review. *Gastroenterology.* 2022 Sep;163(3):764–774.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2022.06.023.
 58. Fu C., Wai J.W., Nik Mustapha N.R. et al. Performance of Simple Fibrosis Scores in Nonobese Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Nov;18(12):2843–2845.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2019.09.027.
 59. Loomba R., Adams L.A. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut.* 2020 Jul;69(7):1343–1352. doi: 10.1136/gutjnl-2018–317593.
 60. Mansour D., Grapes A., Herscovitz M. et al. Embedding assessment to liver fibrosis in to routine diabetic review in primary care. *JHEP Rep.* 2021 Apr 22;3(4):100293. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100293.
 61. Mózes F.E., Lee J.A., Selvaraj E.A. et al. LITMUS Investigators. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut.* 2022 May;71(5):1006–1019. doi: 10.1136/gutjnl-2021–324243.
 62. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;1(1): 4–52. (In Russ) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52.
Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021 Mar 17;185(1): 4–52 doi.org/10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52
 63. Liebe R., Esposito I., Bock H.H. et al. Diagnosis and management of secondary causes of steatohepatitis. *J Hepatol.* 2021 Jun;74(6):1455–1471. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.045.

64. Welty F.K. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia: liver disease and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2020 Apr;31(2): 49–55. doi: 10.1097/MOL.0000000000000663.
65. A-Kader H.H. Lysosomal acid lipase deficiency: a form of non-obese fatty liver disease (NOFLD). *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Oct;11(10): 911–924. doi: 10.1080/17474124.2017.1343144.
66. Tidwell J., Wu G.Y. Unique Genetic Features of Lean NAFLD: A Review of Mechanisms and Clinical Implications. *J Clin Transl Hepatol.* 2024 Jan 28;12(1): 70–78. doi: 10.14218/JCTH.2023.00252.
67. Liebe R., Esposito I., Bock H.H. et al. Diagnosis and management of secondary causes of steatohepatitis. *J Hepatol.* 2021 Jun;74(6):1455–1471. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.045.
68. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L. et al. Weight Loss Through Life style Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015 Aug;149(2):367–78.e5; quiz e14–5. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005.
69. Haigh L., Kirk C., El Gendy K. et al. The effectiveness and acceptability of Mediterranean diet and calorie restriction in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2022 Sep;41(9):1913–1931. doi: 10.1016/j.clnu.2022.06.037.
70. Fernández T., Viñuela M., Vidal C. et al. Lifestyle changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022 Feb 17;17(2): e0263931. doi: 10.1371/journal.pone.0263931.
71. Keating S.E., Sabag A., Hallsworth K. et al. Exercise in the Management of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) in Adults: A Position Statement from Exercise and Sport Science Australia. *Sports Med.* 2023 Dec;53(12):2347–2371. doi: 10.1007/s40279-023-01918-w.
72. Jin Y.J., Kim K.M., Hwang S. et al. Exercise and diet modification in non-obese non-alcoholic fatty liver disease: analysis of biopsies of living liver donors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Aug;27(8):1341–7. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07165.x.
73. Hamurcu Varol P., Kaya E., Alphan E. et al. Role of intensive dietary and lifestyle interventions in the treatment of lean nonalcoholic fatty liver disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Oct;32(10):1352–1357. doi: 10.1097/MEG.0000000000001656.
74. Sinn D.H., Kang D., Cho S.J. et al. Weight change and resolution of fatty liver in normal weight individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Dec 1;33(1S Suppl 1): e529–e534. doi: 10.1097/MEG.0000000000002158.
75. Wong V.W., Chan R.S., Wong G.L. et al. Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2013 Sep;59(3):536–42. doi: 10.1016/j.jhep.2013.04.013.
76. Wong V.W., Wong G.L., Chan R.S. et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2018 Dec;69(6):1349–1356. doi: 10.1016/j.jhep.2018.08.011.
77. Kim N.H., Kim J.H., Kim Y.J. et al. Clinical and metabolic factors associated with development and regression of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese subjects. *Liver Int.* 2014 Apr;34(4): 604–11. doi: 10.1111/liv.12454.
78. Mark Mascolini. The International Liver Congress™ EASL – European Association for the Study of the Liver. 2021. Available at: https://www.constances.fr/index_EN.php Accessed 05.10.2024.
79. Semmler G., Datz C., Trauner M. Eating, diet, and nutrition for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2023 Feb;29(Suppl): S244–S260. doi: 10.3350/cmh.2022.0364.
80. Taheri S., Lin L., Austin D. et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med.* 2004 Dec;1(3): e62. doi: 10.1371/journal.pmed.0010062.
81. Cizza G., Piaggi P., Rother K.I. et al. Sleep Extension Study Group. Hawthorne effect with transient behavioral and biochemical changes in a randomized controlled sleep extension trial of chronically short-sleeping obese adults: implications for the design and interpretation of clinical studies. *PLoS One.* 2014 Aug 20;9(8): e104176. doi: 10.1371/journal.pone.0104176.
82. Romero-Gómez M., Zelber-Sagi S., Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017 Oct;67(4): 829–846. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.016.
83. Hashida R., Kawaguchi T., Bekki M. et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol.* 2017 Jan;66(1): 142–152. doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.023.
84. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias (JAD).* 2020;1(38): 7–42 (in Russ.) doi: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.01.0002.
Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7–42. doi: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.01.0002.
85. Sergiyenko I.V. Russian clinical guidelines on lipid metabolism disorders 2024. What's new? *RMJ.* 2023;4: 12–16. (In Russ)
Сергиенко И.В. Российские клинические рекомендации по нарушению липидного обмена 2024 г. Что нового? *РМЖ.* 2023;4:12–16.
86. Drapkina O.M., Mokrysheva N.G., Shestakova M.V. et al. Clinical observation of patients with prediabetes by a general practitioner in primary health care / Drapkina O.M., Mokrysheva N.G., Shestakova M.V. et al. Moscow: Federal State Budgetary Institution “NMIC TPM” of the Ministry of Health of Russia, 2024, 38 p. ISBN: 978–5–6052598–2–4.
Драпкина О.М., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В. и др. Диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом врачом-терапевтом в первичном звене здравоохранения / Драпкина О.М., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В. и др. – М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2024 г., 38 с. ISBN: 978–5–6052598–2–4.
87. [Type 2 diabetes mellitus in adults]. Clinical guidelines Ministry of Health of the Russian Federation 2022. ID 290.
Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 2022. ID 290.
88. [Chronic kidney disease (CKD)]. Clinical guidelines Ministry of Health of the Russian Federation 2024. ID: 469.
Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ 2024. ID: 469.
89. Danpanichkul P., Suparan K., Kim D. et al. What Is New in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Lean Individuals: From Bench to Bedside. *J Clin Med.* 2024 Jan 3;13(1):278. doi: 10.3390/jcm13010278.
90. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Obes Facts.* 2024;17(4): 374–444. doi: 10.1159/000539371.