



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-262-274

УДК 616.36-003.826-036-07-085

EDN: MQICUP



И.Г. Никитин, А.В. Стародубова, О.А. Кисляк,
Т.Ю. Демидова, Л.Ю. Ильченко

Институт клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СКРИНИНГА И ДИАГНОСТИКИ, ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

I.G. Nikitin, A.V. Starodubova, O.A. Kislyak,
T.Yu. Demidova, L.Yu. Ilchenko

Institute of Clinical Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Normal Body Weight: Epidemiology, Current Issues of Screening and Diagnosis, Approaches to Therapy

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящий момент времени представляет собой серьезную медико-социальную проблему для общественных систем здравоохранения в связи с ее широким распространением, потенциальным риском развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Кроме того, наличие НАЖБП в соматическом континууме пациента сопряжено с достоверно большей частотой развития сердечно-сосудистых событий и сахарного диабета типа 2 (СД2). Наиболее часто НАЖБП регистрируется у пациентов с избыточной массой тела. Отдельного внимания исследователей и клиницистов заслуживают пациенты с НАЖБП, имеющие нормальную массу тела. Несмотря на, казалось бы, относительно благоприятный профиль «метаболического здоровья» риск прогрессирования НАЖБП в ЦП и ГЦК, а также сопряженность с сердечно-сосудистыми событиями в обсуждаемой группе пациентов ничуть не меньше, чем в группе пациентов с НАЖБП и высоким индексом массы тела (ИМТ). Отсутствие ранних симптомов и нарушений со стороны некоторых показателей, характеризующих «метаболическое здоровье» у пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела, способствует поздней и несвоевременной диагностике заболевания печени и, как следствие, его прогрессированию и формированию тяжелых сосудистых и метаболических нарушений в последующем. В представленном обзоре авторы предлагают некоторые эпидемиологические данные о распространенности НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела, вариантах клинического течения НАЖБП у обсуждаемой группы пациентов и предлагают сделать особый акцент на очевидную необходимость значительно более широкого вовлечения пациентов с нормальной массой тела в клинические и научные исследования, посвященные детальному изучению патогенеза, вопросов организации медицинской помощи и лечения НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, индекс массы тела, сахарный диабет 2, цирроз печени

Конфликт интересов

Соавтор статьи Никитин И.Г. является членом редакционной коллегии журнала «Архивъ внутренней медицины». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Никитин И.Г. не участвовал в принятии решения о публикации этой статьи.

Соавтор статьи Ильченко Л.Ю. является главным редактором журнала «Архивъ внутренней медицины». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Решение о публикации статьи было принято редакционной коллегией без участия главного редактора.

Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования

Статья получена 29.01.2025 г.

Одобрена рецензентом 16.03.2025 г.

Принята к публикации 22.03.2025 г.

Для цитирования: Никитин И.Г., Стародубова А.В., Кисляк О.А. и др. НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СКРИНИНГА И ДИАГНОСТИКИ, ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(4): 262-274. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-262-274. EDN: MQICUP

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently a serious medical and social problem for public health systems due to its high prevalence, potential development of liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC). In addition, the presence of NAFLD in the patient's somatic continuum is associated with a significantly higher incidence of cardiovascular events and type 2 diabetes mellitus (T2DM). The most frequent NAFLD is registered in patients with excessive body weight. Patients with normal body weight deserve special attention of researchers and clinicians. Despite the seemingly relatively favorable profile of "metabolic health", the risk of progression of NAFLD to CKD and HCC, as well as conjugation with cardiovascular events in this group of patients is no less than in the group of patients with NAFLD and high body mass index (BMI). The absence of early symptoms and abnormalities of some indicators characterizing "metabolic health" in patients with NAFLD and normal body weight contributes to late and untimely diagnosis of liver disease and, as a consequence, its progression and the formation of severe vascular and metabolic disorders in the future. In the presented review the authors offer some epidemiological data on the prevalence of NAFLD in patients with normal body weight, variants of the clinical course of NAFLD in the discussed group of patients and propose to make a special emphasis on the obvious need for a much wider involvement of patients with normal body weight in clinical and scientific studies devoted to a detailed study of the pathogenesis, issues of organization of medical care and treatment of NAFLD

Key words: *non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, body mass index, diabetes mellitus, liver cirrhosis*

Conflict of interests

Co-author of the article Nikitin I.G. is a member of the editorial board of the journal «The Russian Archives of Internal Medicine». The article has passed the peer-review procedure adopted by the journal. Nikitin I.G. did not participate in the decision to publish this article.

Co-author of the article Ilchenko L.Yu. is the editor-in-chief of the journal «The Russian Archives of Internal Medicine». The article has passed the peer-review procedure adopted by the journal. The decision to publish the article was made by the editorial board without the participation of the editor-in-chief. The authors did not declare any other conflicts of interest

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 29.01.20254

Reviewer approved 16.03.2025

Accepted for publication on 22.03.2025

For citation: Nikitin I.G., Starodubova A.V., Kislyak O.A. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Normal Body Weight: Epidemiology, Current Issues of Screening and Diagnosis, Approaches to Therapy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(4): 262-274. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-262-274. EDN: MQICUP

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ИМТ — индекс массы тела, СД2 — сахарный диабет тип 2, РЕМТ — фосфатидилэтанол-амин N- метил трансфераза, НОМА-IR — индекс резистентности к инсулину

НАЖБП — это хроническое, прогрессирующее заболевание, причина которого кроется в накоплении жира в клетках печени и последующим перипеллюлярным воспалением, запускающим универсальные процессы фиброгенеза, способствующие развитию ЦП и ГЦК [1-3]. При этом следует подчеркнуть, что диагноз НАЖБП — это диагноз исключения: необходимо в процессе формирования окончательной диагностической концепции исключить многие моногенные причины — вирусные; аутоиммунные; иные обменные заболевания печени, морфологически проявляющиеся стеатозом; некоторые варианты лекарственного поражения печени; злоупотребление алкоголем. Со времени первого описания НАЖБП в конце 90-х годов прошлого века [1-3] данный клинко-морфологический вариант поражения печени прочно занял лидирующие позиции в качестве основного по своей распространенности и связанных с ним случаев ЦП и трансплантации в соответствующих отчетных формах государственного статистического наблюдения в Европе и США [3]. Более того, многочисленные эпидемиологические экспериментальные модели развития некоторых хронических неинфекционных заболеваний однозначно свидетельствуют, что заболеваемость НАЖБП будет только расти [4, 5], а это, в свою очередь, означает существенное повышение частоты выявления СД2 и сердечно-сосудистых событий,

а также связанной с ними хронической сердечной недостаточности (ХСН).

1. Именно избыточная масса тела в настоящее время рассматривается как основной и во многом инициирующий фактор развития НАЖБП, что очевидно подтверждается и широкомасштабными популяционными исследованиями — распространенность НАЖБП растет практически параллельно с увеличением ИМТ [1, 4]. В то же время клиницисты могут отчетливо выделить среди своих пациентов две особые категории: первая — лица с ожирением и *нормальным* содержанием жира в печеночной ткани, вторая — лица с *нормальным* ИМТ, отсутствием инсулинорезистентности и СД 2 и *клинко-морфологическими проявлениями* НАЖБП. По данным предыдущих эпидемиологических исследований (европейское исследование Dionysos) распространенность НАЖБП у лиц с нормальным ИМТ может составлять 16-18% [1, 4, 6]. Азиатские эпидемиологические исследования хронических неинфекционных заболеваний констатировали наличие НАЖБП у 20-22% населения, не страдающего ожирением, при этом в анализируемой когорте чаще присутствовали такие факторы «метаболического нездоровья» как гиперурикемия, повышенный уровень провоспалительных цитокинов, возраст старше 50 лет, мужской пол [3, 7, 8]. Обобщенные к настоящему моменту времени данные позволили

ряду исследователей ввести в клинический обиход некий новый дефинитивный термин — «НАЖБП у худых людей/НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела» (изначально подобный фенотип описывался как НАЖБП у людей с ИМТ <30 кг/м², но, поскольку масса тела не является диагностическим критерием НАЖБП, был предложен термин, упомянутый выше — «НАЖБП у худых людей/НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела») [1,4]. В этой связи целесообразно напомнить, как классифицируется ожирение по ИМТ:

- Дефицит массы — если ИМТ меньше или равно 18,5 кг/м².
- Нормальная масса тела — ИМТ варьирует в пределах от 18,5 до 25 кг/м².
- Предожирение — ИМТ имеет значения от 25 до 30 пунктов кг/м².
- Ожирение 1 степени соответствует значениям ИМТ от 30 до 35 кг/м².
- Ожирение 2 степени ИМТ составляет 36 — 40 кг/м².
- Ожирение 3 степени диагностируется тогда, когда индекс массы превышает 40 кг/м², при этом практически всегда клинически ярко очерчена сопутствующая ожирению патология.

Несмотря на то, что НАЖБП у людей с нормальной массой тела — относительно нередкий фенотип заболевания, патофизиологические механизмы его формирования остаются все еще далеки от полного понимания. Очевидно, что не у всех людей с нормальной массой тела и НАЖБП есть метаболические нарушения, которые бы предрасполагали к печеночной дисфункции. В связи с этим подробное изучение причин и детальная расшифровка патофизиологических механизмов развития НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела становится чрезвычайно важной задачей для последующих исследований и клинической практики. Изучение факторов внешней среды, профессиональных особенностей, генетического статуса, особенностей образа жизни становятся реперными точками для пристального и глубокого изучения в обсуждаемой популяции лиц. Предполагая различные причины и возможные механизмы НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела, следует считать, что заболевание, вероятно, развивается аналогично, как и у пациентов с повышенным ИМТ. Данное обстоятельство может свидетельствовать в пользу того, что избыточное количество жировой ткани у пациента совсем необязательное условие для развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), прогрессирующего фиброза, ЦП и ГЦК. Более того, некоторые клинические и патоморфологические исследования демонстрируют и более высокую тяжесть гистологической вовлеченности в процесс печени, и более высокую смертность среди пациентов с нормальной массой тела или даже худощавых пациентов с НАЖБП по сравнению с таковыми с избыточным ИМТ [9].

Учитывая относительную малосимптомность НАЖБП в отсутствие выраженных изменений со стороны лабораторных показателей, практически нормальные антропометрические параметры, заподозрить развитие печеночного заболевания у людей с нормальной массой тела — достаточно трудная задача для клинициста.

Эпидемиология НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела

Традиционно распространенность НАЖБП в популяции оценивалась практически всегда с помощью единственного критерия — ИМТ, «нормальные» значения которого составляют сегодня менее 25 кг/м². При этом данное значение ИМТ используется в основном в европейских или североамериканских популяционных эпидемиологических исследованиях, в то время как во многих аналогичных исследованиях азиатского или тихоокеанского регионов «нормальные» значения ИМТ обозначены уровнем не более 23 кг/м² [4]. Так или иначе, используя отдельно эти значения для различных популяционных групп населения с нормальным ИМТ, распространенность НАЖБП колеблется в достаточно широком диапазоне и составляет 5-34% (**Рисунок 1**).

Значительное влияние на столь широкий разброс в полученных значениях распространенности НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела продемонстрировали многие факторы: дизайн исследования; методы диагностики НАЖБП, как уже упоминалось выше; география исследования; однородность выборки, ее размер; и, конечно, выбираемые группы для сравнительного анализа. В части исследований фигурировали очень глубокие и объективные методы диагностики НАЖБП, например, пункционная биопсия печени, до сего дня являющаяся «золотым стандартом» диагностики заболевания, у других пациентов это были иные методы — магнитно-резонансная томография с использованием узкоспециализированных программ обработки и интерпретации полученных данных, компьютерная томография, контролируемый параметр затухания сигнала, традиционное ультразвуковое исследование органов брюшной полости, а в ряде случаев диагноз базировался в большей степени на интерпретации лабораторных показателей (уровень трансаминаз, билирубина, показателей белково-синтетической функции печени). Как следует из данных, представленных на **Рисунке 1**, наиболее высокая распространенность НАЖБП была отмечена у населения Индии (по большей части это были мужчины), внешне совершенно здоровых и некурящих людей, с малоподвижным образом жизни. В целом этно-популяционные исследования показали, что у мужчин-азиатов распространенность инсулинорезистентности практически в 3,5 раза выше, чем у мужчин-афроамериканцев и мужчин-европеоидов, кроме того, содержание жира в печени у мужчин-азиатов практически в 2 раза превышало таковое по сравнению с иными этническими популяционными группами [4,10]. Таким образом, можно предположить, что именно эта популяционная группа — мужчины индийско-азиатского происхождения — наиболее подвержена развитию НАЖБП когорты лиц. Один из опубликованных в литературе метаанализов, включающий в себя обобщенные данные 84 исследований с общим числом пациентов более 10 млн. человек продемонстрировал, что среди пациентов с НАЖБП около 20% от общего числа, включенных в анализ, были с нормальной массой тела

или даже худыми (95 % ДИ; 15.9 — 23.0) [11]. Анализ общей популяции в 23 исследованиях с более 113 тыс. пациентов вне зависимости от исходного наличия НАЖБП продемонстрировал, что лишь у 5.1 % участников (95 ДИ; 3.7 — 7.0) была диагностирована НАЖБП при нормальном ИМТ. В то же время, в 19 исследованиях с более чем 45 тыс. пациентов с нормальным ИМТ, включенных в анализ, у 11 % (95 % ДИ; 7.8 — 14.1) была диагностирована НАЖБП. Совершенно очевидна выраженная неоднородность полученных данных, однако, в целом, в европейских странах распространенность НАЖБП у лиц с нормальной массой тела была выше, нежели в иных географических регионах. Интересные данные были представлены Глобальным реестром НАЖБП/НАСГ из 18 стран, которые продемонстрировали, что около 8 % всех пациентов имели нормальный ИМТ, меньшее число отдельных диагностических признаков метаболического синдрома и меньшую частоту развития цирроза печени (признак оценивался на момент первичного обращения к врачу с учетом предполагаемой длительности заболевания) [4, 12].

Современные эпидемиологические данные демонстрируют рост распространенности НАЖБП не только у пациентов с ожирением, но и у лиц с нормальной массой тела. В современных исследованиях продемонстрировано, что за последние 15 лет заболеваемость НАЖБП выросла практически вдвое — 5.6 % в 2000 году и 12.6 % в 2023 году соответственно [11, 12]. Отдельные популяционные исследования при этом демонстрируют все же неодинаковую распространенность НАЖБП в различных географических регионах и этнических группах с избыточным весом, но не страдающих ожирением (ИМТ <30 кг/м² для европейцев и <25 кг/м² у азиатов). Гонконгское исследование, включавшее в себя 911 человек, отвечающих заявленным параметрам включения в анализ и отобранных из баз данных переписи населения, показало, что распространенность НАЖБП в этой группе составляла 19.4 %, в Японии — 15,2 %, в Бельгии — 2.8 % [11, 13]. В связи с этим весьма интересным остается вопрос — «насколько надежно использование ИМТ в качестве ориентира для скрининга пациентов на предмет выявления НАЖБП?».



Рисунок 1. Распространенность НАЖБП в различных географических регионах у лиц с нормальной массой тела [1, 4]

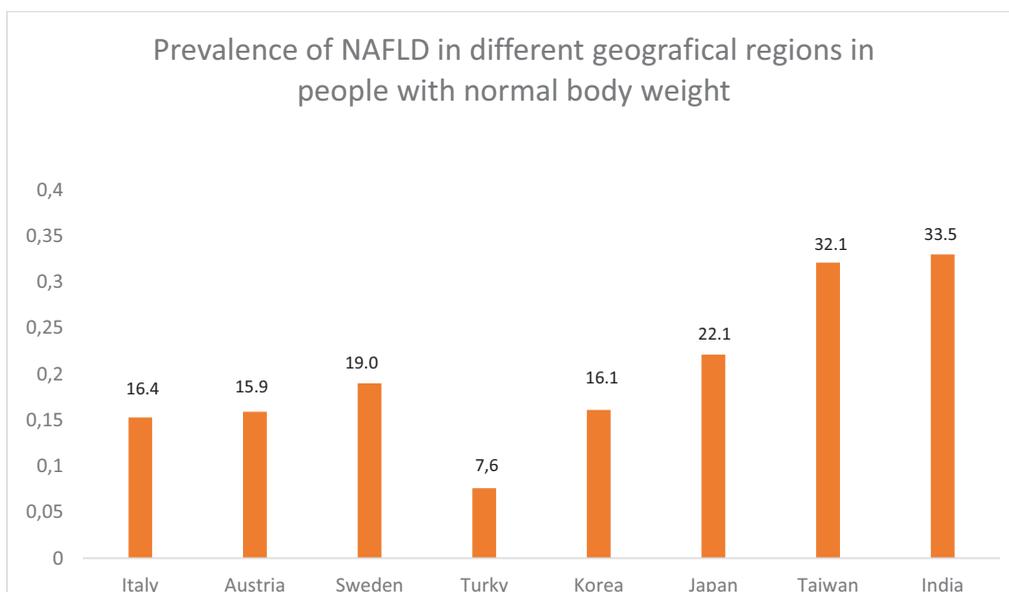


Figure 1. Prevalence of NAFLD in different geographical regions in people with normal body weight [1, 4]

Клинические особенности и лабораторная характеристика НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела, исходы и смертность

Результаты последних исследований, опубликованных в литературе, все же демонстрируют тенденцию, что у пациентов с диагностированной НАЖБП без ожирения «метаболическое здоровье» имеет более благоприятный фон (Таблица 1).

Так, например, уровни триглицеридов и глюкозы плазмы натощак, липопротеидов высокой плотности, адипонектина, индекс резистентности к инсулину (НОМА-IR), окружность талии в обозначенной популяции лиц зачастую находятся на интермедиантном уровне. Половозрастное распределение показывает, что мужчины молодого возраста — наиболее часто представленная когорта пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела по сравнению с когортой пациентов с избыточным весом, где чаще преобладают женщины. Кроме того, согласно результатам проведенного многофакторного анализа агрегированных данных Национального обследования состояния здоровья и питания США (NHANES III), у людей с избыточным весом и НАЖБП чаще выявлялся СД2, артериальная гипертензия, этнически эта группа в основном была представлена латиноамериканцами [11, 13]. Тем не менее, многие исследователи отмечают общность патогенетических звеньев формирования НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела и лиц с ожирением, подчеркивая одинаково более высокий риск развития метаболических заболеваний среди пациентов обеих групп по сравнению с общей популяцией.

Чрезвычайно интересными, иногда совершенно неоднозначными являются опубликованные к настоящему времени данные по исходам и смертности у пациентов с нормальной массой тела и даже худых пациентов с НАЖБП. Так, например, исследования шведской когорты пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела, несмотря на относительно благоприятный прогноз в начале периода наблюдения (первые три года наблюдения отмечалась меньшая частота распространенности среди них активного паренхиматозного процесса — стеатогепатита и выраженной стадии фиброза) в течение последующего периода продемонстрировали значимо более высокий риск развития заболеваний печени по сравнению с пациентами с повышенным или даже высоким ИМТ, в том числе и с учетом поправок на возраст и стадию фиброза к началу наблюдения [4, 11]. Полученные таким образом данные свидетельствовали в пользу значимо больших темпов прогрессирования НАЖБП пациентов с нормальной массой тела и у худых пациентов. Еще одно когортное исследование, включавшее в себя исключительно худых пациентов с НАЖБП из Италии, Великобритании, Австралии и Испании с общим числом наблюдения пациентов в 1339 человек с периодом наблюдения 8 лет показало возможность развития диабета, острых сердечно-сосудистых событий, ГЦК и иных внепеченочных видов рака в 8,9% случаев [11, 13].

Еще более интересными представляются данные регистра Национального обследования состояния здоровья и питания III (NHANES III) со средним периодом динамического наблюдения и периодического обследования пациентов 18 лет; было продемонстрировано, что, например, взвешенная нескорректированная смертность от всех причин была достоверно выше у худых пациентов с НАЖБП по сравнению с худыми субъектами наблюдения без НАЖБП (40,9% против 17,9%; $p < 0.001$). При этом скорректированный коэффициент риска смертности от всех причин (HR) у пациентов с НАЖБП без ожирения составил 2,44 (95% ДИ; 1,77–3,37) и оставался статистически значимым даже после корректировки на коморбидность, метаболические составляющие, половозрастные и иные демографические параметры. Отдельная корректировка на демографические переменные продемонстрировала, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была достоверно выше у худых пациентов с НАЖБП (15,1% против 3,7%; $p < 0.001$). Таким образом, повышение риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в обсуждаемой популяции пациентов увеличивалось на 240%! Наиболее распространенными причинами смерти в группе пациентов с нормальной массой тела и НАЖБП были злокачественные новообразования — 25,7%, сердечно-сосудистые заболевания — 21,6% и инфекционная патология — 13,5%. Еще одно из последних исследований [13], безусловно, заслуживающее нашего внимания, продемонстрировало, что у худых пациентов с НАЖБП совокупная общая смертность от всех причин была значительно и достоверно выше (76,3%) чем у пациентов с НАЖБП и нормальным ИМТ (51,7%), у пациентов с НАЖБП и высоким ИМТ (27,2%) и у пациентов без НАЖБП (20,7%) за десятилетний период наблюдения. Отдельная корректировка, выделившая развитие сердечно-сосудистых заболеваний в этом исследовании, в процессе долгосрочного наблюдения продемонстрировала следующее — 16,9% у худых пациентов с НАЖБП, у пациентов с НАЖБП и нормальным ИМТ — 5,6%, у пациентов с НАЖБП и высоким ИМТ — 8,8%; $p < 0.001$.

Интересными представляются исследования, свидетельствующие о достоверно более низких уровнях фосфатидилхолинов и лизофосфатидилхолинов в сыворотке крови, а также более высоком уровне глутамата у пациентов с НАЖБП с нормальной массой тела и худых по сравнению с аналогичной популяцией пациентов без НАЖБП; нарушение толерантности к глюкозе у пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела было таким же как у пациентов с НАЖБП и ожирением, практически с одинаковой частотой диагностировался и СД2 (около 30%). А это, в свою очередь, подтверждает концепцию о том, что аккумуляция жира в печени может играть важнейшую роль в развитии инсулинорезистентности и СД2 даже при отсутствии ожирения [14, 15].

Основываясь на приведенных выше исследованиях, вполне возможным представляется сделать следующее заключение — несмотря на меньшую жировую массу тела, менее выраженную дислипидемию, меньшие значения уровня трансаминаз, риск развития сердечно-

Таблица 1. Клиническая характеристика и смертность, связанная с НАЖБП у пациентов без ожирения

Автор исследования	Средний возраст пациентов	Регион	ИМТ	Метаболический профиль пациента	Смертность
Akyuz [8]	41.2+11.8	Турция	23.6+1.3	Преобладание молодых мужчин, нормальное артериальное давление, более высокий уровень гемоглобина, более низкая распространенность метаболического синдрома, менее выраженный фиброз печени	Смертность аналогична пациентам с НАЖБП и ожирением
Kim [7]	51.6+9.7	Корея	23.4+1.3	Очевидное превалирование мужчин, более высокие показатели глюкозы плазмы натощак, инсулина, НОМА-IR, мочевой кислоты; отсутствие различий в метаболических показателях по сравнению с пациентами с избыточным весом	Более высокий риск смертности от сердечно-сосудистых событий и общей смертности по сравнению с пациентами с нормальной массой тела без НАЖБП
Cruz [9]	42.4+8.4	США	23.1+1.7	Преобладание лиц мужского пола, в основном не европеоидного происхождения, более низкая распространенность СД2, более низкие показатели ферментов цитолиза и НОМА-IR, меньшая степень выраженности стеатоза с морфологически большей выраженностью воспаления	Более высокая общая смертность по сравнению с пациентами без НАЖБП
Feldmann [10]	56.7+12.9	Австрия	23.6+1.8	Окружность талии, уровни печеночных ферментов — АСТ, АЛТ, ГГТП, уровни основных показателей атерогенной фракции липидограммы, глюкозы плазмы натощак, НОМА-IR имели промежуточные значения между показателями у здоровых людей и у пациентов с НАЖБП и ожирением	Более высокая общая смертность по сравнению с пациентами без НАЖБП
Francazani [5]	45.7+12.9	Италия	23.0+1.2	Менее выраженная артериальная гипертензия и более тонкая интима-медиа в сонных артериях	Долгосрочное исследование по смертности не проводилось
Hagstrom [12]	51.4+13.4	Швеция	23.1+2.7	Пожилой возраст, более низкий уровень трансаминаз и меньшая представленность НАСГ как формы НАЖБП на этапе начала мониторинга,	Аналогичная общая смертность с пациентами с НАЖБП без ожирения, более высокая смертность от сердечно-сосудистых событий
Lee [13]	43.4+6.6	Китай	20,2+ 1.4	Преобладание лиц мужского пола, меньшая выраженность трансаминаз, интермедиантные значения глюкозы плазмы натощак и НОМА-IR	Долгосрочное исследование по смертности не проводилось

Table 1. Clinical characteristics and mortality associated with NAFLD in non-obese patients

The author of the study	Average age of patients	Region	BMI	The patient's metabolic profile	Mortality rate
Akyuz [8]	41.2+11.8	Turky	23.6+1.3	The predominance of young men, normal blood pressure, higher hemoglobin levels, lower prevalence of metabolic syndrome, less pronounced liver fibrosis	Mortality is similar in patients with NAFLD and obesity
Kim [7]	51.6+9.7	Korea	23.4+1.3	The obvious prevalence of men, higher levels of fasting plasma glucose, insulin, HOMA-IR, uric acid; no differences in metabolic parameters compared with overweight patients	Higher risk of mortality from cardiovascular events and overall mortality compared to patients with normal body weight without NAFLD
Cruz [9]	42.4+8.4	USA	23.1+1.7	The predominance of males, mostly of non-Caucasian origin, a lower prevalence of T2DM, lower levels of cytolysis enzymes and HOMA-IR, a lower degree of steatosis with a morphologically greater severity of inflammation	Higher overall mortality compared to patients without NAFLD
Feldmann [10]	56.7+12.9	Austria	23.6+1.8	Waist circumference, levels of liver enzymes — AST, ALT, GGTP, levels of the main parameters of the atherogenic fraction of the lipidogram, fasting plasma glucose, HOMA-IR had intermediate values between those in healthy people and in patients with NAFLD and obesity	Higher overall mortality compared to patients without NAFLD
Francazani [5]	45.7+12.9	Italy	23.0+1.2	Less pronounced arterial hypertension and thinner intima media in the carotid arteries	No long-term mortality study has been conducted
Hagstrom [12]	51.4+13.4	Sveden	23.1+2.7	Older age, lower levels of transaminases, and lower representation of NASH as a form of NAFLD at the monitoring initiation stage,	Similar overall mortality with patients with NAFLD without obesity, higher mortality from cardiovascular events
Lee [13]	43.4+6.6	China	20,2+ 1.4	Predominance of males, lower expression of transaminases, intermediate values of fasting plasma glucose and HOMA-IR	No long-term mortality study has been conducted

сосудистых заболеваний, прогрессирующих заболеваний печени, злокачественных новообразований и смертности от всех причин, связанных с НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела и худых, как минимум такой же или выше, чем у людей с повышенным ИМТ. Полного понимания причин такого относительного повышения риска до сих пор нет, а данный феномен может быть связан с особенностями патогенеза НАЖБП у пациентов без ожирения.

Гипотетические причины развития НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела

Проводимые в последнее время многочисленные клинические и эпидемиологические исследования выявляют ряд важных факторов, способствующих развитию НАЖБП при отсутствии избыточной массы тела. К таким основным факторам можно отнести факторы окружающей среды (особенности пищевого рациона и пищевого поведения), генетические факторы, эндокринную дисфункцию. Безусловно, что эти факторы взаимодействуют друг с другом, влияя на возможность развития НАЖБП, часто при увеличении висцеральной жировой ткани независимо от ИМТ. Это позволяет сформулировать некоторое предположение об «общем метаболическом пути», лежащем в основе патогенеза НАЖБП, независимо от телосложения.

Факторы окружающей среды — пищевой рацион и пищевое поведение

Чрезмерное употребление в пищу насыщенных жиров и животного белка, сахарозы и высококрафинированных углеводов считается главной составляющей развития НАЖБП [1, 4]. Регулярное употребление, например, напитков, содержащих сахара, чрезвычайно тесно связано с развитием НАЖБП у детей и взрослых; было продемонстрировано, что лица с НАЖБП в три раза чаще употребляют подслащенные напитки по сравнению с таковыми без НАЖБП [16–19]. Фруктоза — моносахарид, который наряду с глюкозой образует сахарозу — столовый сахар. Уже давно продемонстрировано в экспериментах и клинической практике, что регулярное употребление фруктозы в значительной мере стимулирует липогенез *de novo* в печени, вызывая дезорганизацию функций митохондрий, выраженный стресс эндоплазматического ретикулума, а также существенно снижает окисление жирных кислот, вызывает выраженные сдвиги в биоценозе кишечной микрофлоры — активного компонента многих метаболических процессов в организме. Подобные сдвиги, в свою очередь, способствуют развитию паренхиматозного печеночного воспаления, формируются условия для развития инсулинорезистентности [17]. Регулярное употребление фруктозы и развитие НАЖБП — предмет многих исследований [4, 16], например, была продемонстрирована корреляция между регулярностью употребления фруктозы в пищу с более продвинутой стадией фиброза

у пациентов с НАЖБП и более частым выявлением активной ее формы — стеатогепатита, особенно ярко эта закономерность выявляется в детском возрасте [17].

До настоящего времени основные рекомендации по питанию при НАЖБП в основном применялись только по отношению к индивидуумам с повышенной массой тела. При сравнении, например, диет с ограничением жиров и углеводов у пациентов с ожирением и НАЖБП, только диета с ограничением углеводов привела к значительному снижению массовой доли жира в печени, наряду со снижением инсулинорезистентности, абдоминального ожирения и общей массы жира [20, 21]. Восемь — десять недель ограниченного употребления высококрафинированных углеводов (фруктоза, глюкоза) у юношей с НАЖБП привели к существенному снижению массовой доли жира в печени, массы тела и полной нормализации печеночных трансаминаз, а также гамма-глутаминтранспептидазы и уровня общего холестерина; при этом уменьшение доли жира в ткани печени не зависело от изменений массы тела или показателей ожирения [22]. Такой диетический подход, как низкокалорийная замена сахара крахмалом в течение уже 10 дней (!) приводила к снижению висцеральной жировой ткани, общей доли жира в ткани печени, редукции инсулинорезистентности и липогенеза *de novo* у детей с ожирением, ранее сообщавших о достаточно высоком ежедневном потреблении сахара (более 50 граммов в сутки) [22]. Благоприятное влияние пищевого рациона с низким содержанием фруктозы, низкими гликемической нагрузкой и гликемическим индексом на показатели метаболизма было продемонстрировано у детей с НАСГ, у которых было отмечено ранее достоверно более высокое употребление фруктозы по сравнению с детьми в общей популяции [17]. Принимая во внимание вышеперечисленное, Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) для людей с НАЖБП рекомендует средиземноморскую диету с исключением фруктозы и продуктов высокой степени переработки [2, 4]. Для пациентов с НАЖБП и нормальным весом чрезвычайную важность приобретают некоторые отдельные компоненты диеты. Так, например, дефицит холина у добровольцев-мужчин приводил к значительному повышению уровня трансаминаз и накоплению жира в ткани печени [20]. Другие исследования по данным NASH Clinical Research Network [20, 21] продемонстрировали у женщин в постменопаузе, что дефицит холина в пищевом рационе в течение полутора месяцев приводил к выраженным сдвигам в функциональных пробах печени и был ассоциирован с выраженным печеночным воспалением. Адекватным считается потребление холина в количестве 550 мг в сутки для мужчин и 425 мг в сутки для женщин, однако, большинство людей хронически не достигают данного уровня потребления холина [15]. Поскольку холин — это соединение, содержащееся в основном в продуктах животного происхождения, вероятность развития НАЖБП у веганов и вегетарианцев значительно повышается [14, 15, 20, 21].

Биосинтез холина осуществляется с активным участием фосфатидилэтаноламин N-метилтрансферазы (PEMT), которая катализирует синтез фосфатидил-

холина. Фосфатидилхолин — неотъемлемый элемент системы секреции липопротеидов, в частности, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в печени [15]. Исследования показывают, что у людей с НАСГ экспрессия PЕМТ была значительно более низкой по сравнению с пациентами с простой формой стеатоза; экспрессия PЕМТ также коррелировала с уровнем снижения тромбоцитов по мере эволюционного прогрессирования фиброза у пациентов с НАСГ. Интересно также отметить, что во многих исследованиях была продемонстрирована интересная закономерность — более низкая экспрессия PЕМТ выявлялась у худых пациентов и лиц с нормальным ИМТ [23, 24], что в свою очередь на животных моделях согласовывалось с тем, что мышцы PЕМТ -/- были защищены от ожирения, несмотря на диету, насыщенную жирами. Ген PЕМТ регулируется эстрогенами, вот почему дефицит холина особенно ярко может себя проявлять в период менопаузы в виде набора массы тела, более высокого риска развития инсулинорезистентности и развития НАЖБП. Суммируя проанализированные результаты, мы можем заключить, что дефицит холина как-то, из-за низкой экспрессии PЕМТ или недостаточного его потребления с пищей, может быть ассоциирован с возможностью развития НАЖБП и являться условием к ее прогрессирующему течению, особенно у людей с нормальной массой тела.

Крайне важными факторами окружающей среды, влияющими на развитие НАЖБ, являются курение и употребление алкоголя. Строго говоря, диагностические критерии НАЖБП предполагают отсутствие «значительного» употребления алкоголя, однако, на сегодняшний день дефиниция «значительное употребление алкоголя» имеет весьма широкую интерпретацию. Так, например, в США допустимое количество алкоголя для мужчин составляет 294 г в неделю, а для женщин — 196 г соответственно; в Европе эти цифры уже меньше — 210 г в неделю для мужчин и 140 г для женщин. Азиатские «нормы» еще ниже — 140 г в неделю для мужчин и 70 г в неделю для женщин [24, 25]. Множество современных эпидемиологических исследований посвящено оценке влияния употребления алкоголя на течение НАЖБП, так, например, детальное обследование французской когорты с НАЖБП продемонстрировало достоверно более высокую смертность у тех пациентов, которые употребляли ежедневно более 7 единиц алкоголя в неделю (т.е. 56 г в перерасчете на чистый этанол), а употребление алкоголя менее 1 единицы в неделю было ассоциировано с более высоким уровнем выживаемости [26, 27]. Влияние алкоголя на заболевания печени особенно ощутимо у лиц с ожирением: ИМТ >30 кг/м² удваивал гепатотоксичность алкоголя и значительно повышал вероятность развития ГЦК [27, 28].

Курение — еще один значимый фактор прогрессии НАЖБП. В крупномасштабных азиатских исследованиях было продемонстрировано, что темпы прогрессирования фиброза у курящих пациентов с НАЖБП были практически в два раза выше по сравнению с некурящими пациентами той же когорты [29].

Генетические факторы

Сегодня не подлежит сомнению утверждение, что ожирение является самым значимым независимым фактором риска развития НАЖБП даже с учетом поправки на пол, артериальную гипертонию, возраст, уровень маркеров, определяющих понятие «метаболическое здоровье» (гомоцистеин, липидограмма, трансаминазы, мочевая кислота, уровень глюкозы плазмы натощак). При этом очевидно, что имеется определенная когорта пациентов, где даже при наличии выраженного ожирения и хронического избытка калорий НАЖБП у них не развивается. В тоже время, хорошо известна зависимость между риском развития НАЖБП и ИМТ — она имеет J-образную форму, при этом необходимо отметить, что риск развития поражения печени также значительно возрастает у лиц с ИМТ ниже 19 кг/м² [1, 5, 6, 9]. Все это свидетельствует об очевидном присутствии генетической составляющей в развитии НАЖБП — генов-кандидатов, деятельность которых может быть связана как с развитием НАЖБП, так и с некой протективной ролью в ее предотвращении.

Хорошо известны исследования полиморфизмов гена *PNLPA3* в развитии и прогрессировании НАЖБП [23, 30, 31]. Так, например, однонуклеотидный вариант, ассоциированный с заменой I148M (rs738409) в гене *PNPLA3*, является основным генетическим фактором риска развития НАЖБП, а определение этого полиморфизма уже вошло в качестве желательного компонента обследования пациентов с НАЖБП во многие клинические рекомендации Европейского Союза и США [23]. Высокую ассоциацию с развитием и прогрессированием НАЖБП получили и варианты полиморфизмов таких генов как *MBOAT7* (мембрана домена O-ацилтрансферазы 7) и *TM6SF2* (антиген 2 трансмембранного семейства транспортеров 6). Следует отдельно заметить, что все эти исследования проводились исключительно на лицах с ожирением или избыточной массой тела, в то время как у пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела или худых лиц изучение генетического полиморфизма ряда кандидатных генов представлено в весьма разрозненных и практически единичных работах [1, 4, 23]. В этой связи безусловно стоит упомянуть исследование японских авторов [4], изучавших распространенность НАЖБП в различных общинах среди пациентов с ожирением, избыточной и нормальной массой тела. Согласно полученным результатам авторами делается вывод, что генотип *PNLPA3* rs738409 (GG — гомозиготный вариант) в два раза повышал риск развития НАЖБП у пациентов с нормальным весом по сравнению с пациентами с избыточной массой тела и ожирением, не имевших мутаций в данном гене. В тоже время, используя стратификацию по ИМТ, различий по частоте встречаемости вариантных аллелей генов *MBOAT7* и *TM6SF2* в обозначенных группах пациентов выявлено не было. Одно из европейских исследований [4] на примере 187 жителей Австрии обнаружило более высокую частоту аллеля риска (rs738409) гена *PNLPA3* у людей с НАЖБП и нормальной массой тела по сравнению с пациентами с избыточной массой тела и ожирением — пациенты без ожирения

имели аллель риска в 4% случаев, в то время как иные пациенты имели данный аллель лишь в 0,3% случаев. Аналогичные немногочисленные исследования у пациентов с нормальной массой тела и НАЖБП, проведенные в различных географических регионах (Европа, Южная и Юго-Восточная Азия, Япония) продемонстрировали ту же закономерность — частота встречаемости аллеля риска rs738409 гена *PNLPA3* была достоверно выше у пациентов с нормальной массой тела и худых пациентов с НАЖБП по сравнению с таковыми с избыточной массой тела или ожирением [4, 23].

Аллель риска AA по варианту V175M (rs7946) в гене *PEMT*, приводящий к потере его активности, встречался в 1.7 раза чаще в группе пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой [23]. Иные варианты генетического полиморфизма *PEMT* (rs4646343, rs3761088, rs12325817) были связаны с интенсивным накоплением триглицеридов в гепатоцитах на фоне диеты с низким содержанием холина [4, 23], а такие аллельные варианты как rs 4646365 и 1531100 ассоциировались с более частым выявлением НАЖБП у женщин в менопаузе. Детальное секвенирование экзона в пуле результатов, полученном от 2 пациентов с НАЖБП и 6 здоровых людей из контрольной группы продемонстрировало, что только аллельный вариант rs7946 в гене *PEMT* и rs2290532 в гене, связанном с оксистеролом (*OSBPL10*) были тесно связаны с развитием НАЖБП [23], в то время как другое исследование [32], выявив так же тесную связь между аллелем rs7946 гена *PEMT* и риском развития НАЖБП, ассоциации вариантов гена *OSBPL10* с НАЖБП не обнаружила.

Еще одна группа весьма разнородных редких генетических заболеваний — липодистрофии. Для всей этой группы заболеваний весьма характерен общий фенотип — дефицит жировой ткани без очевидного недостатка питания и высокого метаболизма [33, 34]. Характерным паттерном этих состояний также является НАЖБП, в патогенетических механизмах формирования которой лежит неспособность организма накапливать липиды в виде жира. Для этих состояний также выявлены характерные патогенные варианты генетических мутаций, которые часто носят семейный характер — гены, кодирующие гормон-чувствительную липазу (*LIPE*), перилин 1 (*PLIN1*), гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (*PPARG*), ламин A/C (*LMNA1*), гомолог 2 вирусного онкогена тимомы мышей Akt (*AKT2*) и DFFA подобный рецептор, вызывающий гибель клеток (*CIDEC*) [4, 33]. Стеатоз печени у таких пациентов — практически 100% неотъемлемый феномен, что позволяет высказать предположение о том, что НАЖБП у худощавых людей может быть некой разновидностью эктопического отложения жира, по механизмам, схожей с липодистрофиями. Впоследствии было сформулировано понятие полигенного риска, связанного с резистентностью к инсулину и выраженным снижением массы жира в нижних конечностях, которые являются неотъемлемыми признаками липодистрофий, а последние работы продемонстрировали, что полигенный индекс риска липодистрофий теснейшим образом связан с НАЖБП, высокими градациями степени фиброза и снижением массы жира в нижних конечностях [34].

Эндокринные и иные факторы развития НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела

Эндокринный дисбаланс — еще один важнейший фактор развития НАЖБП. Хорошо известен факт, что риск развития НАЖБП существенно повышается у женщин после наступления менопаузы [4, 35]. Данное обстоятельство может быть объяснено потерей протекции эстрогенов в сочетании с нарастающим повышением массы тела, дислипидемией и нарушением толерантности к глюкозе. Еще один известный гормональный фактор риска развития НАЖБП и НАСГ — гиперандрогения, независимо от резистентности и ожирения; повышенный уровень циркулирующего тестостерона был ассоциирован с более высоким уровнем стеатоза, повышенного уровня провоспалительных цитокинов и степени фиброза у женщин среднего возраста [35]. В совершенно отдельную форму поражения печени можно выделить развитие НАЖБП у лиц с гипотиреозом; заместительная же терапия тиреоидными гормонами совершенно отчетливо благоприятно влияет на регресс стеатоза, уменьшение индекса фиброза, нормализацию биохимических показателей [36]. Сегодня отсутствуют сколь бы то ни было внятные отдельные исследования, посвященные изучению вариантных особенностей гормонального фона у пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела.

Формируя возможные патофизиологические звенья развития НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела, следует упомянуть исследования, показавшие синергичное воздействие жиров и фруктозы на формирование дефицита эстрогенов, что приводит к формированию нарушенной функции гепатоцитов [35]; аналогичная взаимосвязь выявлена также между дефицитом холина и уровнем эстрогенов, что также может быть ассоциировано с более высоким риском развития НАЖБП в обсуждаемой популяции. Так, например, общий средний балл фиброза печени у женщин с НАЖБП в постменопаузе был достоверно более высоким по сравнению с женщинами с НАЖБП в пременопаузе, несмотря на практически одинаковый уровень потребления холина с пищей. Кроме того, совершенно необходимо помнить, что эстрогены сами по себе являются мощным регулятором экспрессии *PEMT* — снижение выработки эстрогенов ассоциируется со снижением экспрессии *PEMT*, а это, в свою очередь, один из важнейших патофизиологических механизмов формирования НАЖБП у женщин в постменопаузе на фоне хронического дефицита холина [4, 15, 16, 20].

Актуальные вопросы скрининга и терапии НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела

На сегодняшний день не существует общепризнанных и согласованных рекомендаций у пациентов с нормальным весом и НАЖБП, несмотря на значительную ее распространенность в обсуждаемой популяции лиц и неблагоприятные исходы; ни одно из профессиональных медицинских сообществ в настоящее время

не рекомендует проводить скрининг пациентов с нормальной массой тела с НАЖБП. Так, например, практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) не рекомендуют проводить регулярный скрининг НАЖБП даже в группах высокого риска (СД2, ожирение) из-за недостаточной доказательной базы, которая бы подтверждала эффективность различных вариантов диагностики, подходов к терапии и, как следствие — экономической целесообразности и долгосрочных преимуществ скрининга. На этот счет сегодня существуют разные, иногда совершенно диаметрально противоположные мнения. Некоторые специалисты все же рекомендуют обследовать пациентов с очевидным риском развития патологии печени: лица с СД2 или метаболическим синдромом (МС), возраст пациентов старше 50 лет, используя при этом относительно простые инструменты лабораторной диагностики, визуализации, алгоритмики прогнозирования (клинические и биохимические анализы крови, УЗИ органов брюшной полости, использование различных шкал) для формирования представления о степени фиброза на момент диагностики и прогнозирования темпов его прогрессирования [37, 38]. Однако, европейские и азиатские рекомендации, напротив, предлагают проведение скрининга групп пациентов, подверженных более высокому риску развития НАЖБП, включая пациентов с СД2 и ожирением [38]. При этом во многих локальных клинических рекомендациях и руководствах признается проблема НАЖБП у людей с нормальным весом и худых пациентов, особенно у тех из них, кто имеет признаки метаболического синдрома или этнически принадлежит к азиатской группе населения. Очевидно, что разработка согласованных рекомендаций по скринингу, лечению, прогнозу и оценке долговременных рисков будут иметь значение для наиболее оптимального ведения *всех* пациентов с НАЖБП.

Во многих руководствах в настоящее время вопросы скрининга и лечения НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела напрямую не рассматриваются. В связи с чем возникает множество важных и принципиальных вопросов: например, является ли висцеральная жировая ткань, а не общее количество жира в организме значимо более важным фактором развития НАЖБП у людей с нормальным весом по сравнению с лицами с ожирением? Если в этом смысле вопрос прозвучит утвердительно, то имеются ли сегодня более эффективные альтернативы использованию ИМТ в качестве маркера ожирения в процессе скрининга НАЖБП? Имеется ряд опубликованных исследований, где позиционируется следующее утверждение — окружность талии является более точным показателем распределения жировой ткани в организме, а значит и лучшим методом выявления когорты со значимо более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [1-3, 38, 39]. Однако, повсеместное внедрение такого, относительно простого в выполнении и низкого по стоимости метода обследования пациента в качестве некоего стандартного показателя ожирения, особенно в первичном звене здравоохранения, сталкивается с необходимостью перестройки всего диагностического процесса.

Измерение окружности талии будет важным компонентом диагностики ожирения, особенно у пациентов с нормальным ИМТ. Принципиальный вопрос на сегодня в этом смысле может прозвучать так — «НАЖБП у лиц с нормальным весом — это отдельная нозологическая форма, требующая особых подходов к ее диагностике и лечению или это некий подтип «классического» варианта НАЖБП, связанного с ожирением и отвечающего на контроль веса, гиперлипидемии, артериальной гипертензии и инсулинорезистентности?». Конечно же, даже среди пациентов с нормальной массой тела, имеющих клинико-морфологические проявления НАЖБП, многие показатели «метаболического здоровья» существенно изменены: обнаружены различия в уровне триглицеридов, окружности талии, логарифме НОМА-IR, возрасте, окружности талии по сравнению с пациентами с нормальной массой тела, не страдающими НАЖБП [38]. Данное обстоятельство позволяет сделать заключение, что НАЖБП у людей с нормальным весом является аналогичной формой поражения печени у лиц с ожирением [3]. В то же время у людей с нормальным весом и наличием НАЖБП по сравнению с лицами без НАЖБП риск развития гипертриглицеридемии, инсулинорезистентности, центрального ожирения и гиперурикемии выше, чем у людей с избыточной массой тела [3, 39].

Весьма важно, как нам представляется, сделать акцент на отношении обсуждаемой категории пациентов к диете и физическим нагрузкам. Во многочисленных исследованиях ранее было продемонстрировано, что у пациентов с избыточной массой тела, ожирением и НАЖБП потеря веса уже на 5% от исходного уровня ассоциирована с клинико-лабораторной стабилизацией НАЖБП в 75% случаев [40]. Впоследствии оказалось, что аналогичная закономерность может наблюдаться и у пациентов с НАЖБП с нормальной массой тела — 57% пациентов с нормальной массой тела на фоне некоторой потери массы тела (не более 5% от исходного) и физических нагрузок демонстрировали регресс клинических и лабораторных проявлений НАСГ [22]. Полученные результаты, на наш взгляд, могут свидетельствовать о том, что изменение веса и дозированные физические нагрузки являются вполне подходящими и некоторыми универсальными терапевтическими подходами при формировании лечебной тактики *всех* пациентов с НАЖБП.

Фармакотерапия НАЖБП в последнее время претерпевает особенно быстрые изменения, формируя все новые подходы; при этом необходимо понимать — будут ли терапевтические препараты, разрабатываемые для фармакотерапии классического НАЖБП, связанного с ожирением, столь же эффективны для пациентов с НАЖБП с нормальным весом, а для этого необходимо проведение широкомасштабных клинических исследований. Безотлагательно необходимо провести подобного рода клинические исследования с оценкой потенциальной эффективности таких препаратов, как ингибиторы натриево-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2), агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1), обетихолевая кислота, пиоглитазон и сароглитазар, фиксированная комбинация

агонистов глюкозозависимого инсулинотропного пептида/глюкагонподобного пептида 1.

Несмотря на наличие многих общих патофизиологических звеньев в развитии НАЖБП у лиц с различной массой тела необходимо также четко определиться с основными этиологическими и патофизиологическими факторами, условиями внешней среды, генетическими особенностями для формирования индивидуализированного подхода в выборе тактики лечения и дальнейшего ведения пациента с НАЖБП и нормальной массой тела. Практически совсем неизученной остается роль различных факторов питания или конкретного нутриентного состава пищи с оценкой и сопоставлением с другими значимыми факторами риска развития НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела или худых. Многие исследования весьма последовательно доказывают связь между печеночной дисфункцией и дефицитом холина, который, как известно, имеет весьма специфический фенотип резистентности к ожирению, вызываемому диетой. Но имеются ли иные нутриентные факторы, которые могли бы способствовать развитию НАЖБП и, если таковые имеются, то каким образом они взаимодействуют с функциональными генетическими вариантами, как это наблюдается, например, между холином и РЕМТ? К тому же, вполне возможно, что существуют и некие иные, может быть пока неизвестные факторы окружающей среды, например, биологические или растительные добавки, способствующие развитию НАЖБП у людей с нормальной массой тела.

Весьма интересными в последнее время оказались попытки использовать кластерный анализ, позволивший выявить пять различных подтипов диабета, каждый из которых весьма специфичен с точки зрения характеристики самих пациентов и риска развития осложнений [39,41]. Очевидно, что использование такой модели стратификации пациентов с неоднородным заболеванием порождает более целенаправленные подходы к терапии и ведению пациентов по сравнению с неким универсальным принципом, который имеет место в настоящее время. Вполне возможно, что похожий кластерный анализ мог бы быть применен и для характеристики течения НАЖБП: от группы пациентов с относительно доброкачественным течением заболевания до пациентов с тяжелой и прогрессирующей формой болезни, а это, в свою очередь, позволит разработать различные варианты терапевтической стратегии ведения пациентов. Кроме того, необходимо продолжение исследований в группе пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела в части оценки распространенности такой формы заболевания в различных географических регионах и этнических популяциях, тщательной оценкой пищевых привычек. Объективное представление о долгосрочных последствиях НАЖБП у людей с нормальной массой тела, характере течения такого варианта заболевания, темпах его прогрессирования и факторах, способствующих его прогрессии — важнейшее условие для выработки рациональной терапевтической стратегии обсуждаемой популяции пациентов.

Иные внешние факторы воздействия на организм, такие как дисбиоз кишечника, недоедание, хронический

прием некоторых лекарственных препаратов, парентеральное питание — предмет отдельного рассмотрения и анализа иных и весьма разнообразных механизмов формирования НАЖБП, в том числе и у пациентов с нормальной массой тела [42, 43].

Таким образом, развитие НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела — нередко встречающаяся клиническая проблема. При этом фенотип данных пациентов не демонстрирует (по крайней мере внешне) признаков метаболического нездоровья по сравнению, например, с пациентами с НАЖБП и ожирением. Возможно допустить при этом, что развитие НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела или даже худых пациентов — это клиническая ситуация, складывающаяся из комплекса обстоятельств: особенностей питания, географической и этнической принадлежности, генетических факторов, возраста и пищевых привычек, как минимум. При этом, как и обычно происходит в жизни — пациент с нормальным весом совсем не в первую очередь является предметом исследования лечащего врача, нацеленного на выявление НАЖБП и степени его прогрессии. Диета, особенности потребления холина, употребление алкоголя, характер менструальной функции, возраст, этническая и географическая принадлежность, оценка гормонального статуса — предмет обязательного исследования у пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела. Для снижения распространенности НАЖБП в обозначенной популяции пациентов необходима детальная разработка скрининга таких пациентов, менее всего зависящего от ориентации на ИМТ. Необходимо дальнейшее детальное изучение пациентов данной когорты с активной разработкой стратегий лечения и более активного вовлечения их в клинические исследования, оценивающие ценность и значимость диагностических приемов, планируемой терапии.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Никитин И.Г.: окончательное утверждение публикуемой статьи, согласие принять на себя ответственность за все аспекты работы и гарантия того, что все вопросы, связанные с точностью и добросовестностью любой части работы, могут быть надлежащим образом исследованы и урегулированы

Стародубова А.В.: существенный вклад в разработку концепции или планировании научной работы, либо получение, анализ или интерпретацию работы

Кисляк О.А.: существенный вклад в разработку концепции или планировании научной работы, либо получение, анализ или интерпретацию работы

Демидова Т.Ю.: составление черновика рукописи

Ильченко Л.Ю.: существенный вклад в разработку концепции или планировании научной работы, либо получение, анализ или интерпретацию работы

Contribution of authors:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Nikitin I.G.: Final approval of the published article, agreement to assume responsibility for all aspects of the work, and a guarantee that all issues

related to the accuracy and integrity of any part of the work can be properly investigated and resolved

Starodubova A.V.: Significant contribution to the development of the concept or planning of scientific work, or the receipt, analysis or interpretation of work

Kislyak O.A.: Significant contribution to the development of the concept or planning of scientific work, or the receipt, analysis or interpretation of work

Demidova T.Yu.: Drafting of the manuscript

Ilchenko L.Yu.: Significant contribution to the development of the concept or planning of scientific work, or the receipt, analysis or interpretation of work

Список литературы/References:

- Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J et al. Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology, diagnosis, management. Sleisinger and Fordtran's, Elsevier, 11th Edition, 2021. p.2488
- Younussi Z., Anstee Q.M., Marietti M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictors, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15(1): 11-20 <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
- 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 [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30077-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30077-7)
- DiStefano J.K., Gerhard G.S. NAFLD in normal weight individuals. *Diabetologia & Metabolic Syndrome*, 2022; 14:45 <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00814-z>
- Francanzani 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; 15(10): 1604-1611 <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000326>
- Estes C., Razavi H., Loombra R. et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden disease. *Hepatology.* 2018;67(1):123 — 133 <https://doi.org/10.1002/hep.29466>
- Kim H.J, Lee K.E, Kim D.J. et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch intern Med.* 2004; 164(19):2169-2175 <https://doi.org/10.1001/archinte.164.19.2169>
- Akyuz U., Yesil A., Yilmaz Y. Characterization of lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: potential role of high hemoglobin levels. *Scand J Gastroenterol.* 2015; 50(3): 341-346 <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.983160>. Epub 2014 Dec 26.
- Cruz ACD, Buganesi E., Gerge J. et al. 379 characteristics and long-term prognosis of lean patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2014;146(5): S-909 [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(14\)63307-2](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(14)63307-2)
- Feldman A., Wernly B., Streibinger G et al. Liver-related mortality is increased in lean nonalcoholic liver fatty liver disease compared to overweight and obese subjects. *J Gastrointest Liver Dis.* 2021; 30(3): 366-373 <https://doi.org/10.15403/jgld-3622>
- Yanoussi Z.M., Yilmaz Y., Yu M.L. et al. 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; 20(10): 2296-2306.e6 <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.11.004>
- Hagstrom 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.* 2018;2(1): 1236-1249 <https://doi.org/10.1002/hep4.1124>
- Lee M., Yee H.Y., Li X. et al. 2019 GLOBAL NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022; 20(12):2809-2817.e28 <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.12.002>
- 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 <https://doi.org/10.3390/ijms21124479>
- Wallace T.C., Bluzstjan J.K., Caudill M.A. et al. Choline: the underconsumed and underappreciated essential nutrient. *Nutr Today.* 2018;53(6): 240-253 <https://doi.org/10.1097/NT.0000000000000302>
- DiStefano J.K., Fructose-mediated effects on gene expression and epigenetic mechanisms associated with NAFLD pathogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(11): 2079 — 2090 <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03390-0>.
- DiStefano J.K., Shaibi G.Q. The relationship between excessive dietary fructose consumption and pediatric fatty liver disease. *Pediatr Obes.* 2020;16: e12759 <https://doi.org/10.1111/ijpo.12759>
- Jones R.B., Alderete T.L., Kim J.S. et al. High intake of dietary fructose in overweight/obese teenagers associated with depletion of Eubacterium and Streptococcus in gut microbiome. *Gut Microbes.* 2019;10(6): 712 — 719 <https://doi.org/10.1111/ijpo.12759>
- Russo E., Leoncini G., Esposito P. et al. Fructose and uric acid: major mediators of cardiovascular disease risk starting at pediatric age. *Int J Mol Sci* 2020;21(12): 4479 <https://doi.org/10.3390/ijms21124479>
- Parry S.A., Hodson L. Influence of dietary macronutrients on liver fat accumulation and metabolism. *J Investig Med.* 2017;65(8): 1102-1115 <https://doi.org/10.1136/jim-2017-000524>.
- Nakatsuka A., Matsuyama M., Yamaguchi S. et al. Insufficiency of phosphatidylethanolamine N-methyltransferase is risk for lean non-alcoholic steatohepatitis. *Sci Rep.* 2016;6: 21721 <https://doi.org/10.1038/srep21721>
- Chalasanani N., Younussi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from American association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2018;67(1): 328-357 <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
- Martin K., Hatab A., Athwal V.S. et al. Genetic contribution to non-alcoholic fatty liver disease and prognostic implications. *Curr Diab Rep.* 2021; 21(3):8 <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01377-5>
- Bale G., Vishnubhotla R.V., Mitnala S. et al. Whole-exome sequencing identifies a variant in phosphatidylethanolamine — N-methyltransferase gene to be associated with lean-non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2019;9(5): 561-568 <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2019.02.001>
- DiStefano J.K. NAFLD and NASH in postmenopausal women: implications for diagnosis and treatment. *Endocrinology.*2020; 161(10):bqaa134 <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa134>
- Decraecker M., Dutartre D., Hiriart J.B. et al. 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.* 2021;42(2): 350-362 <https://doi.org/10.1111/liv.15081>
- Chang Y., Cho Y.K., Kim Y. et al. Nonheavydrinking and worsening of noninvasive fibrosis markers in nonalcoholic fatty liver disease: a cohort study. *Hepatology.* 2019;69(1): 64-75 <https://doi.org/10.1002/hep.30170>
- Hajifathalian K., Torabi Sagvand B., McCullough A.J. Effect of alcohol consumption on survival in nonalcoholic fatty liver disease: a national prospective cohort study. *Hepatology.* 2019;70(2): 511-521 <https://doi.org/10.1002/hep.30226>
- Okamoto M., Miyake T., Kitai K. et al. Cigarette smoking is a risk factor for the onset of fatty liver disease in nondrinkers: a longitudinal cohort study. *PLoS ONE.* 2018; 13(4): e0195147 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195147>

30. Тихомирова А.С., Кисляков В.А., Байкова И.Е. и др. Клинико-морфологические параллели полиморфизма гена PNLPA3 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Терапевтический архив*. 2018; 90(2): 85-89.
Tikhomirova A.S., Kislyakov V.A., Baykova I.E. et al. Clinical and morphological parallels of PNLPA3 gene polymorphism in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Therapeutic archive*. 2018; 90(2): 85-89 [In Russian] <https://doi.org/10.26442/terarkh.201890285-88>
31. Никитин И.Г., Тихомирова А.С., Жинжило Т.А. и др. Связь цирроза печени в исходе неалкогольной жировой болезни печени с полиморфизмом гена PNLPA3/rs738409. *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 10(2): 148 — 154.
Nikitin I.G., Tikhomirova A.S. Zhinzilo T.A. et al. Association of liver cirrhosis in the outcome of non-alcoholic fatty liver disease with polymorphism of the PNLPA3/rs738409 gene. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020; 10(2): 148-154 [In Russian] <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-148-154>
32. Lin H., Wong G.L., Chan A.W. et al. Association of genetic variations with NAFLD in lean individuals. *Liver Int*. 2022;42(1): 149 — 160 <https://doi.org/10.1111/liv.15078>
33. Akinci B., Onay H., Demir T. et al. Clinical presentations, metabolic abnormalities end-organ complications in patients in patients with familial partial lipodystrophy. *Metabolism*. 2017;72: 109 — 119 <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.04.010>
34. Brown R.J., Araujo-Vilar D., Cheung P.T. et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12): 4500 — 4511 <https://doi.org/10.1210/je.2016-2466>
35. Petta S., Gliresi A., Bianco J. et al. Insulin resistance and hyperandrogenism drive steatosis and fibrosis risk in young females with PCOS. *PlosONE*. 2017;12(11): e0186136 <https://doi.org/10.3390/nu13061848>
36. Lonardo A., Ballestri S., Mantovani A. et al. Pathogenesis of hypothyroidism-induced NAFLD: evidence for a distinct disease entity? *Dig Liver Dis*. 2019;51(4): 462 — 470 <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.12.014>
37. Youngs R., Caviglia G.P., Govaero O. et al. Long-term outcomes and predictive ability of non-invasive scoring systems in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2021; 75(4): 786 -794 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.008>
38. Schattenberg J.M., Anstee Q.M., Caussy C. et al. Differences between current clinical guidelines for screening, diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease and real-world practice: a targeted literature review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(11): 1253-1266 <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1974295>
39. Bjorkstrom K., Franzen S., Eliasson B. et al. Risk factors for severe liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(13):2769-2775.e4 <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.04.038>
40. Hamurcu Varol P., Kaya E., Alphan E. et al. Role of intensive dietary and lifestyle interventions in the treatment of lean nonalcoholic liver disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(10): 1352-1357 <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001656>
41. Ahlquist E., Storm P., Karajamaki A. et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):361 — 369 [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)
42. Lee G., You H.J., Bajaj J.S. et al. Distinct signatures of gut microbiome and metabolites associated with significant fibrosis in non-obese NAFLD. *Nat Commun*. 2020;11(1):4982 <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18754-5>
43. Gibilino G., Sartini A., Gitto S. et al. The other side of malnutrition in inflammatory bowel disease (IBD): non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2021;13(8): 2772 <https://doi.org/10.3390/nu13082772>

Информация об авторах

Никитин Игорь Геннадиевич  — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1699-0881>, e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Стародубова Антонина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9262-9233>, e-mail: lecebnoedelo@yandex.ru

Кисляк Оксана Андреевна — доктор медицинских наук, почетный профессор кафедры факультетской терапии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2028-8748>, e-mail: kislia-ko@mail.ru

Демидова Татьяна Юльевна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6353-540X>, e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Ильченко Людмила Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6029-1864>, e-mail: ilchenko-med@yandex.ru

Information about the authors

Igor G. Nikitin  — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov, Institute of Clinical Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1699-0881>, e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Antonina V. Starodubova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy of the Institute of Clinical Medicine of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9262-9233>, e-mail: lecebnoedelo@yandex.ru

Oksana A. Kislyak — Doctor of Medical Sciences, Honorary Professor of the Department of Faculty Therapy of the Institute of Clinical Medicine of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2028-8748>, e-mail: kislia-ko@mail.ru

Tatyana Yu. Demidova — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6353-540X>, e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Lyudmila Yu. Ilchenko — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov of the Institute of Clinical Medicine of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6029-1864>, e-mail: ilchenko-med@yandex.ru

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author