

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-2-154-161

Клинико-метаболические аспекты неалкогольной жировой болезни печени в зависимости от индекса массы тела**О.Н. Герасименко, Е.А. Знахаренко, А.М. Горбунова,
А.А. Толмачева, А.С. Базуева***Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»**Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52***Аннотация**

В настоящее время достаточно хорошо изучены вопросы взаимосвязи неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с ожирением, особенно абдоминальным, а также метаболическим синдромом, который, в свою очередь, значительно повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных. И хотя у больных ожирением распространенность различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, 7–20 % людей с НАЖБП имеют пониженный трофологический статус или индекс массы тела (ИМТ). При этом темпы прогрессирования заболевания, ассоциированные состояния, а также диагностические и лечебные подходы различаются для пациентов с НАЖБП в зависимости от ИМТ, что выявляет потребность в четких указаниях клиницистам относительно терапии НАЖБП в зависимости от нутритивного статуса. Нами выполнен систематический обзор с целью обобщить клинико-метаболические аспекты НАЖБП в зависимости от нутритивного статуса, а также подходы к немедикаментозному лечению посредством изменения образа жизни. Обсуждаются фундаментальные клинико-функциональные, метаболические, гормональные и другие факторы патологического процесса, определяющие механизмы и прогноз заболевания у пациентов с НАЖБП с различным ИМТ и нутритивным статусом. Использованы сведения по теме из публикаций на основе баз данных PubMed и РИНЦ.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, индекс массы тела, нутритивный статус, метаболический синдром, ожирение

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Знахаренко Е.А. e-mail: znaxarenko85@bk.ru

Для цитирования: Герасименко О.Н., Знахаренко Е.А., Горбунова А.М., Толмачева А.А., Базуева А.С. Клинико-метаболические аспекты неалкогольной жировой болезни печени в зависимости от индекса массы тела. *Атеросклероз*, 2023; 19 (2): 154–161. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-154-161

Clinical and metabolic aspects of non-alcoholic fatty liver disease depending on BMI**O.N. Gerasimenko, E.A. Znakharensky, A.M. Gorbunova,
A.A. Tolmacheva, A.S. Bazueva***Novosibirsk State Medical University
52, Krasny ave, Novosibirsk, 630091, Russia***Abstract**

At present, the issues of the relationship between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and obesity, especially abdominal, as well as metabolic syndrome, which, in turn, significantly increases the cardiometabolic risk and affects the incidence, prognosis and life expectancy of patients, are quite well studied. And although the prevalence of various clinical forms of NAFLD is significantly higher in obese patients than in the general population, 7–20 % of people with NAFLD are estimated to have a lean body habit. At the same time, the rate of disease progression, associated conditions, and

diagnostic and management approaches differ for patients with NAFLD depending on body mass index (BMI), which reveals the need for clear guidance to clinicians regarding the NAFLD treatment depending on nutritional status. We performed a systematic review to summarize the clinical and metabolic aspects of NAFLD depending on nutritional status, as well as approaches to non-drug treatment through lifestyle changes. The fundamental clinical and functional, metabolic, hormonal and other factors of the pathological process that determine the mechanisms and prognosis of the disease in patients with NAFLD with different BMI are discussed. Information on the topic from publications based on the PubMed and RSCI databases was used.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, body mass index, nutritional status, metabolic syndrome, obesity.

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

Correspondence: Znakharensko E.A., e-mail: znaxarenko85@bk.ru

Citation: Gerasimenko O.N., Znakharensko E.A., Gorbunova A.M., Tolmacheva A.A., Bazueva A.S. Clinical and metabolic aspects of non-alcoholic fatty liver disease depending on BMI. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (2): 154–161. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-154-161

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) становится все более распространенной патологией, растущей параллельно распространению ожирения и других компонентов метаболического синдрома [1, 2]. По оценкам многих исследователей, НАЖБП является наиболее частым заболеванием печени в мире, затрагивая 20–37 % населения [3]. Встречается НАЖБП во всех возрастных группах, как среди детей, так и среди пожилых людей [4]. Около 25 % взрослого населения США и треть граждан Японии имеют эту патологию [5]. В Китае заболеваемость НАЖБП увеличивается со скоростью 0,6 % в год и, как ожидается, достигнет 20 % к 2030 г. [6].

НАЖБП представляет собой хроническое полифакторное заболевание метаболической этиологии, возникающее вследствие накопления липидов в гепатоцитах, развития воспаления и, как следствие, фиброза ткани печени при отсутствии вторичных причин накопления в ней жира [7, 8]. Российское общество по изучению печени в настоящее время предлагает термином НАЖБП обозначать самостоятельную нозологическую единицу, в основе патогенеза которой лежат феномены инсулинрезистентности и гиперинсулинемии и которая включает в себя спектр клинко-морфологических изменений паренхимы печени: неалкогольный стеатоз (НАС), неалкогольный первичный и вторичный стеатогепатит (НАСГ), цирроз и рак печени [9]. Европейские ассоциации по изучению болезней печени, диабета и ожирения делают акцент на наличие морфологических форм заболевания с разным прогнозом, НАС и НАСГ; так, фиброз, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома являются вариантами различной степени тяжести НАСГ. Также они обращают внимание на

критерий постановки диагноза НАЖБП – не только при определении стеатоза печени в более 5 % объема гепатоцитов при морфологическом исследовании, но также и при выявлении протонной плотности жирового компонента более 5,6 % по результатам протонной магнитно-резонансной спектроскопии и/или количественной оценки соотношения воды и жира при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [10, 11].

Накопление избыточного количества производных холестерина в клетках печени является ведущим звеном патогенеза жирового повреждения этого органа [12, 13]. В основе данного процесса лежат изменение активности гормонов, которые участвуют в обмене жиров, инсулинрезистентность, запуск воспалительных реакций и фиброгенеза, опосредованные активацией толл-подобных рецепторов за счет увеличения концентрации липополисахаридов грамотрицательных бактерий в кишечной микрофлоре [14].

Таким образом, НАЖБП является многофакторным, полисистемным заболеванием, проявления и последствия которого реализуются во многих органах и системах организма [15]. Говоря о НАЖБП, важно выделить группу заболеваний и состояний, которые чаще всего сочетаются и патогенез которых неразрывно связан. В первую очередь – это сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия, дислипидемия и ожирение. Наиболее часто НАЖБП встречаются в возрасте 40–45 лет с одинаковой частотой у мужчин и у женщин. Основным фактором риска НАЖБП является ожирение, которое приводит к инсулинрезистентности с последующим развитием системного воспаления [2, 4]. С другой стороны, проблема НАЖБП касается не только пациентов с избыточной массой тела, но может развиваться и у лиц с нормальной или недостаточной массой тела. По данным ряда исследований, пациенты с НАЖБП без СД в

22 % случаев имеют нормальную массу тела, а в 12 % случаев у них отсутствуют критерии метаболического синдрома [16]. Вместе с тем важно подчеркнуть, что наличие метаболического синдрома у пациентов без ожирения независимо от других факторов риска повышает риск НАЖБП на 10 % [17].

В связи с вышеизложенным необходимость подробного изучения нутритивного статуса пациента является основополагающей для выбора подхода к диагностике, ведения пациента и назначения адекватной терапии данного заболевания.

Изучение индекса массы тела у пациентов с НАЖБП

Для взрослых Центры по контролю и профилактике заболеваний определяют нормальный диапазон индекса массы тела (ИМТ) от 18,5 до 24,9 кг/м², ИМТ 25–29,9 кг/м² свидетельствует об избыточной массе тела, а ИМТ 30–34,9 кг/м² — об ожирении 1-й степени [18]. ВОЗ рекомендует более низкий пороговый уровень ИМТ при избыточном весе и ожирении (23–27,5 кг/м²). При этом признается, что различные группы населения могут подвергаться метаболическому риску и при более низком ИМТ [18, 19]. Американская ассоциация гастроэнтерологов в 2022 г. предложила использовать термин «lean NAFLD», или «худая НАЖБП», при обсуждении НАЖБП в условиях низкого диапазона ИМТ, учитывая расовые особенности. Термин «худая НАЖБП» иногда используется для пациентов с нормальным ИМТ. Недавние результаты Глобального реестра НАЖБП/НАСГ показали, что примерно 6,8 % пациентов с подтвержденным НАСГ имеют нормальный ИМТ или пониженный трофологический статус, и по сравнению с пациентами с избыточным весом / ожирением эта когорта оказалась старше, чаще азиатской, и имела меньше компонентов метаболического синдрома, сохраняя при этом аналогичный риск прогрессирующего фиброза печени [19]. Данные же III Национального эпидемиологического обследования в области здравоохранения и питания также подтвердили, что 10,8 % людей со сниженным ИМТ имели признаки НАЖБП, и чаще всего это были мужчины более старшего возраста [20].

Критерии скрининга НАЖБП у пациентов без ожирения

Отсутствует консенсус в отношении того, кто должен проходить скрининг на НАЖБП независимо от ИМТ. Европейская ассоциация по изучению печени и Европейские общества

диабета и ожирения рекомендуют скрининг на НАЖБП у всех пациентов с ожирением или метаболическим синдромом [20]. Американская диабетическая ассоциация считает целесообразной оценку НАСГ и фиброза печени у лиц с СД 2 типа и повышенными значениями биохимических тестов печени или жировой дистрофией печени на УЗИ [21]. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени не одобряет скрининг НАЖБП только у пациентов с ожирением, а также ссылается на ограниченную экономическую эффективность скрининга на НАЖБП у пациентов с СД2 [22]. Тем не менее новые данные свидетельствуют о том, что скрининг на наличие НАЖБП и пути стратификации риска являются экономически эффективными при применении к людям с СД2 [23, 24]. Эти данные стали основой для недавнего решения Американской гастроэнтерологической ассоциации о внедрении скрининга по НАЖБП у пациентов высокого риска, в том числе при наличии СД [21]. Поскольку распространенность НАЖБП среди людей с пониженным нутритивным статусом относительно низкая, общий скрининг на НАЖБП среди всей популяции не рекомендуется. Тем не менее скрининг на НАЖБП и последующая стратификация риска для прогрессирующего фиброза должны проводиться у всех пациентов с СД 2 типа, включая пациентов без ожирения.

Таким образом, у лиц с множественными факторами риска кардиометаболических заболеваний, увеличением биохимических показателей печени или случайно обнаруженным при помощи визуализации стеатозом печени НАЖБП следует учитывать в дифференциальной диагностике по всему диапазону ИМТ [22]. Предполагается, что первоначальный диагностический подход должен быть одинаковым для лиц с подозрением на НАЖБП вне зависимости от ИМТ. В случае повышенных значений биохимических тестов печени пациенты должны пройти стандартную оценку, в том числе на предмет лекарственно-индуцированного повреждения печени и хронических заболеваний печени [23].

Биопсия печени пациентов с НАЖБП с различным ИМТ

Биопсия печени считается эталонным стандартом для выявления НАСГ и стадии фиброза печени [24]. В то же время она инвазивна и связана с ошибками отбора проб и оценки биоптата [25]. Поэтому возможность выполнения биопсии печени следует рассматривать у пациентов с НАЖБП без ожирения, если другие причины не могут быть исключены с помощью

рутинного тестирования. Кроме того, наряду с другими специфическими тестами она может быть полезна при рассмотрении более редких вторичных причин возникновения НАЖБП. В стандартной практике образец ткани длиной более 2 см является предпочтительным, чтобы обеспечить более точный гистологический анализ [26]. Для обеспечения категориальной оценки активности заболевания и фиброза у пациентов с НАСГ можно использовать критерии Бранта и Кляйнера [27].

**Сывороточные индексы,
транзиторная эластография
и магнитно-резонансная эластография
как альтернатива биопсии**

Учитывая ограничения биопсии печени, были разработаны многочисленные неинвазивные технологии (НИТ), которые показали точность в оценке фиброза, связанного с НАЖБП у пациентов с различным ИМТ [28]. НИТ можно разделить на следующие категории: регулярно выполняемые лабораторные и клинические тесты для расчета оценки риска, такие как оценка фиброза FIB-4 и NFS; инструменты визуализации, которые количественно оценивают жесткость печени, наиболее часто применяется транзиторная эластография, но также используются двумерная эластография сдвиговых волн и магнитно-резонансная эластография (МРЭ); биомаркеры фиброза печени на основе крови, такие как тест на усиленный фиброз печени (ELF) [29, 30]. Поскольку фиброз является гистологической особенностью, наиболее связанной с неблагоприятными исходами, многие НИТ сосредоточены на выявлении фиброза, связанного с НАЖБП и/или фиброзного НАСГ. Выполняются исследования по оценке пациентов с НАЖБП в сочетании с нормальной или недостаточной массой тела. В многоцентровом исследовании 709 участников с НАЖБП, из которых 11 % имели пониженный трофологический статус, площадь под кривой ошибок (AUC ROC) для выявления прогрессирующего фиброза была, как правило, выше для большинства НИТ среди пациентов с нормальной или недостаточной массой тела по сравнению с больными ожирением и избыточной массой тела [31]. В исследовании пациентов с различной массой тела и НАЖБП FIB-4 и NFS проводились аналогично у всех пациентов, что является важным аспектом, так как ИМТ является частью расчета NFS [31]. Важно отметить, что НИТ в данном случае имели высокие отрицательные прогностические значения, что демонстрирует полезность методики для исключения прогрессиру-

ющего фиброза. Наконец, данное исследование показало, что контролируемая вибрацией транзиторная эластография (ТЭ) имеет аналогичную точность показаний у пациентов со различным ИМТ.

МРЭ также точна в оценке фиброза у пациентов с НАЖБП. Хотя исследования с МРЭ у пациентов с нормальной или сниженной массой тела и НАЖБП не проводились, предполагается, что данный вид оценки менее подвержен влиянию ИМТ [32]. МРЭ следует рассматривать в качестве подтверждающего теста для оценки фиброза. Предлагается введение в рутинную практику продольной оценки фиброза при помощи НИТ каждые полгода у пациентов с НАЖБП вне зависимости от ИМТ с F2 или большим фиброзом и каждые 1–2 года при наличии фиброза F0 или F1 [30].

Если НИТ (например, FIB-4 и NFS) являются неопределенными, следует провести второй НИТ (например, ТЭ или МРЭ) для подтверждения стадии и прогноза НАЖБП. Последовательное тестирование с двумя серологическими тестами или серологическим тестом в сочетании с тестом визуализации минимизирует частоту неопределенных случаев и повышает точность диагностики. Исследование, проведенное в клиниках первичной медико-санитарной помощи в Великобритании, оценивало последовательное тестирование FIB-4 с последующим ТЭ среди пациентов с СД 2 типа. Эта стратегия привела к почти 7-кратному повышению выявления тяжелого фиброза, что подтверждено метаанализом, оценившим более 5700 пациентов, у которых последовательное тестирование с помощью FIB-4 и ТЭ улучшило чувствительность и специфичность диагностики для подтверждения или исключения выраженного фиброза [29]. Показано, что диагностические методики, а именно FIB-4 + ELF, сокращают диагностический путь для пациентов с легким течением заболевания [30]. Данные, полученные для пациентов с недостаточной массой тела в сочетании с НАЖБП, подтверждают, что последовательное тестирование с помощью сывороточных тестов в сочетании с эластографией может повысить точность НИТ вне зависимости от стадии фиброза в этой популяции.

Наконец, учитывая, что пациенты с НАСГ и F2 или большим фиброзом являются целевой популяцией для клинических испытаний терапии и будущей фармакотерапии, направленной на НАСГ, недавние исследования были сосредоточены на объединении биомаркеров для более точной идентификации НАСГ и F2 или большего фиброза, или «НАСГ риска». Показатели МРЭ и FIB-4 сочетаются в диагностике

F2 или большего фиброза с высокой точностью и отличным положительным прогностическим значением [32]. Шкала AsAT FibroScanapartate объединяет выраженность стеатоза, определенную с помощью контролируемого параметра затухания на ТЭ, жесткость печени согласно данным ТЭ и активность AsAT для диагностики НАСГ с AUC-ROC между 0,8 и 0,85 [32, 33]. Шкала MPT AsAT сочетает степень стеатоза, определенную с помощью MPT-визуализации протонной плотности жировой фракции, жесткость печени на МРЭ и активность AsAT для диагностики пациентов с НАСГ из группы риска; ее AUC-ROC в когорте производных составила 0,93 и в когорте валидации — 0,86 [34]. Наконец, NIS-4 представляет собой панель биомаркеров крови (miR-34a-5p, макроглобулин α -2, YKL-40 и гликированный гемоглобин), для диагностики НАСГ AUC-ROC составляет 0,80 [35]. Эффективность данных тестов не исследовалась у пациентов с НАЖБП и пониженным трофологическим статусом, но они могут быть использованы для выявления пациентов с НАСГ из группы риска. Их преимущество заключается в определении стеатогепатита в сочетании с фиброзом, что позволяет исследовать весь спектр патобиологии заболевания.

Модификация образа жизни у пациентов с НАЖБП

В составе комплексной терапии НАЖБП, вне зависимости от массы тела, рекомендуется изменение образа жизни, включая физические упражнения, модификацию диеты и отказ от напитков, подслащенных фруктозой и сахаром. Для пациентов с нормальной массой тела рекомендуется умеренное снижение массы (на 3–5 %), когда как для лиц с избыточной массой тела и ожирением — более существенное (на 70–10 %) [2].

Модификация образа жизни и немедикаментозное снижение веса с помощью гипокалорийной диеты и физических упражнений рекомендуется в качестве вмешательства первой линии при лечении НАЖБП. Тем не менее конкретные рекомендации о том, как лучше всего их применять у людей с различным ИМТ, в настоящее время ограничены и не учитывают изменчивость клинического фенотипа на основе факторов заболевания. В рекомендациях AASLD от 2017 г. роль изменения образа жизни рассматривается следующим образом: стеатоз печени обычно уменьшается в результате потери веса, достигаемой либо с помощью гипокалорийной диеты, либо в сочетании с повышенной физической активностью.

В крупном рандомизированном исследовании, которое включало более 2000 пациентов с нормальной и сниженной массой тела в сочетании с НАЖБП, уменьшение массы тела в течение трех лет было связано с разрешением НАЖБП по всем критериям заболевания [36]. Рандомизированное контролируемое исследование, проводимое в Азии, изучало влияние 12-месячного вмешательства в образ жизни на снижение веса и МР-спектроскопию жировой фракции печени у пациентов без ожирения и с ожирением [36, 37]. Как и ожидалось, у большего количества пациентов в группе вмешательства наблюдалось уменьшение доли жира в ткани печени, независимо от их ИМТ. Интересно, что почти половина лиц без ожирения достигла ремиссии НАЖБП с потерей веса 3–5 %, и то же самое наблюдалось у лиц с ожирением с потерей веса 7–10 %. После шести лет наблюдения пациенты без ожирения в группе изменения образа жизни с большей вероятностью сохраняли потерю веса и нормализацию активности АлАТ по сравнению с контрольной группой.

Доказано, что физическая активность и аэробные и анаэробные упражнения связаны с уменьшением жира в печени и другими метаболическими преимуществами, независимыми от потери веса [32]. Высокое потребление фруктозы является хорошо известным фактором риска развития НАЖБП и НАСГ, особенно у детей и подростков. В исследовании когорты молодых людей без метаболических факторов риска единственным независимым фактором для выявления НАЖБП было более высокое потребление сока и безалкогольных напитков, способствующих увеличению риска НАЖБП в 4 раза по сравнению с лицами, потребляющими меньше сладких напитков [37]. Поэтому рекомендуется ограничить потребление фруктозы, особенно у молодых пациентов с пониженным ИМТ и НАЖБП.

На основе полученных данных и были скомбинированы общие рекомендации по снижению массы тела у пациентов с НАЖБП. Что касается подходов к питанию, средиземноморская диета является единственным режимом питания с доказанным эффектом регрессии степени НАСГ, в дополнение к эффективному снижению сыровоточного уровня липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и инсулина. Кроме того, ее соблюдение легко выполнимо в долгосрочной перспективе. Похожие метаболические эффекты также достигаются и при соблюдении «диеты против гипертонии» (Dietary Approaches to Stop Hypertension, DASH) и кетогенной диеты; однако придерживаться режима питания труднее в долгосрочной перспективе. Более того, доказа-

тельства их эффекта неоднородны. Эффективность интервального питания требует дополнительных доказательств; увеличение физической активности и уменьшение доли висцерального жира благотворно влияют на течение и прогноз заболевания [38].

Заключение

НАЖБП, ведущая причина хронических заболеваний печени, затрагивает более 25 % населения земного шара. Один из четырех человек с НАЖБП имеют неалкогольный стеатогепатит, который связан со значительной заболеваемостью и смертностью из-за осложнений цирроза печени, декомпенсации печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Хотя НАЖБП наблюдается преимущественно у лиц с ожирением и/или СД 2 типа, пациенты могут иметь различный ИМТ, в том числе и нормальную или недостаточную массу тела. Поэтому практикующему специалисту необходимо учитывать нутритивный статус пациента с НАЖБП, у лиц со сниженным нутритивным статусом и с НАЖБП принимать во внимание данные клинической оценки наследственных/генетических нарушений, липодистрофии, лекарственно-индуцированной НАЖБП и воспалительных заболеваний. В настоящее время появляются все более надежные сведения для определения эпидемиологии, прогноза и смертности пациентов с НАЖБП в зависимости от нутритивного статуса, которые необходимо применять в практическом здравоохранении для улучшения качества жизни пациента.

Список литературы / References

1. Лазебник Л.Б., Туркина С.В. НАЖБП – ассоциированная коморбидность. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*, 2021; 10: 5–13. [Lazebnik L.B., Turkina S.V. NAFLD – associated comorbidity. *Exp. Clin. Gastroenterol.*, 2021; 10: 5–13].
2. Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: дайджест 2021. *Доказательная гастроэнтерология*, 2021; 10: 27–35. [Krolevets T.S., Livzan M.A. Non-alcoholic fatty liver disease: digest 2021. *Evidence-based Gastroenterology*, 2021; 10: 27–35].
3. Елисеева Л.Н., Болотова Е.В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди пациентов амбулаторно-поликлинического звена в Краснодаре. *Доктор Ру*, 2018; 7: 25–29. [Eliseeva L.N., Bolotova E.V. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among outpatients in Krasnodar. *Dr Ru*, 2018; 7: 25–29].
4. Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T. et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J. Hepatol.*, 2018; 69: 896–904.
5. Younossi Z.M., Marchesini G., Pinto-Cortez H., Petta S. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: implications for liver transplantation. *Transplantation*, 2019; 1: 22–27.
6. Yu X.Y., Zhao Y., Song X.X., Song Z.Y. Association between non-alcoholic fatty liver disease and arterial stiffness in the non-obese, non-hypertensive, and nondiabetic young and middle-aged Chinese population. *J. Zhejiang Univ. Sci.*, B. 2014; 15: 879–887.
7. Fan H.Q., Li Y., Thijs L., Hansen T.W., Boggia J., Kikuya M. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J. Hypertens.*, 2010; 28 (10): 2036–2045.
8. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. 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). *Obesity Facts*, 2016; 9 (2): 65–90.
9. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2016; 26 (2): 24–42. [Ivashkin V.T. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Rus. J. Gastroenterol., Hepatol., Coloproctol.*, 2016; 26 (2): 24–42].
10. Cosgrove D. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 2. *Appl. Ultrashal Med.*, 2013; 21: 238–253.
11. Castera L. Non-invasive tests for liver fibrosis in NAFLD: Creating pathways between primary health-care and liver clinics. *Liver International.*, 2020; 40: 77–81.
12. Глушков Н.И. Гендерные особенности периферического атеросклероза: роль метаболических нарушений. *Профилактик. и клин. медицина*, 2018; 66 (1): 57–64. [Glushkov N.I. Gender characteristics of peripheral atherosclerosis: the role of metabolic disorders. *Prevent. Clin. Med.*, 2018; 66 (1): 57–64].
13. Василевский Д.И. Механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени. *Рос. био-мед. исследования*, 2019; 4: 29–32. [Vasilevsky D.I. Mechanisms of development of non-alcoholic fatty liver disease. *Rus. Biomed. Res.*, 2019; 4: 29–32].
14. Стойкевич М.В., Кононенко И.С. Возрастные особенности состояния печени у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника по данным стеатометрии и сдвиговой стеатометрии. *Гастроэнтерология*, 2018; 52 (2): 78–82. [Stoikevich M.V., Kononenko I.S. Age specific features of the liver in patients with chronic inflammatory bowel diseases according to steatometry and shear wave steatometry. *Gastroenterology*, 2018; 52 (2): 78–82].
15. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease: a multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach. *The Lancet. Gastroenterol. Hepatol.*, 2020; 6 (7): 578–588.

16. vanWagner L.B. Lean NAFLD: A not so benign condition? *Hepatol. Commun.*, 2018; 2 (1): 5–8.
17. Maliakkal B.J. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease and implications on cardiovascular outcomes in liver transplantation. Translation. *Gastroenterol. Hepatol.*, 2020; 5: 36–42.
18. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*, 2004; 363: 157–163.
19. Younossi Z., Tacke F., Arrese M., Chander Sharma B., Mostafa I., Bugianesi E., Wai-Sun Wong V., Yilmaz Y., George J., Fan J., Vos M.B. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2019; 69: 2672–2682.
20. Golabi P., Paik J., Fukui N., Locklear C.T., de Avila L., Younossi Z.M. Patients With Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease Are Metabolically Abnormal and Have a Higher Risk for Mortality. *Clin. Diabetes*, 2019; 37 (1): 65–72.
21. Corey K.E., Klebanoff M.J., Tramontano A.C. Screening for nonalcoholic steatohepatitis in individuals with type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Dig. Dis. Sci.*, 2016; 61: 2108–2117.
22. Nouredin M., Jones C., Alkhouri N., Gomez E.V., Dieterich D.T., Rinella M.E. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in persons with type 2 diabetes in the United States is cost-effective: a comprehensive cost-utility analysis. *Gastroenterology*, 2020; 159: 1985–1987.
23. Tanajewski L., Harris R., Harman D.J., Aithal G.P., Card T.R., Gkoutouras G., Berdunov V., Guha I.N., Elliott R.A. Economic evaluation of a community-based diagnostic pathway to stratify adults for non-alcoholic fatty liver disease: a Markov model informed by a feasibility study. *BMJ Open*, 2017; 7: e015659.
24. Kanwal F., Shubrook J.H., Younossi Z., Natarajan Y., Bugianesi E., Rinella M.E., Harrison S.A., Mantzoros C., Pfothenhauer K., Klein S., Eckel R.H., Kruger D., El-Serag H., Cusi K. Preparing for the NASH epidemic: a call to action. *Gastroenterology*, 2021; 161: 1030–1042.
25. Kanwal F., Shubrook J.H., Adams L.A., Pfothenhauer K., Wai-Sun Wong V., Wright E., Abdelmalek M.F., Harrison S.A., Loomba R., Mantzoros C.S., Bugianesi E., Eckel R.H., Kaplan L.M., El-Serag H.B., Cusi K. Clinical care pathway for the risk stratification and management of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2021; 161: 1657–1669.
26. Younossi Z.M., Nouredin M., Bernstein D., Kwo P., Russo M., Shiffman M.L., Younes Z., Abdelmalek M. Role of noninvasive tests in clinical gastroenterology practices to identify patients with nonalcoholic steatohepatitis at high risk of adverse outcomes: expert panel recommendations. *Am. J. Gastroenterol.*, 2021; 116: 254–262.
27. Younossi Z.M., Loomba R., Anstee Q.M. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology*, 2018; 68: 349–360.
28. Day J., Patel P., Parkes J. Derivation and performance of standardized Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test thresholds for the detection and prognosis of liver fibrosis. *J. Appl. Lab. Med.*, 2019; 3: 815–826.
29. Hsu C., Caussy C., Imajo K. Magnetic resonance vs transient elastography analysis of patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and pooled analysis of individual participants. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2019; 17: 630.e8–637.e8.
30. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J. Hepatol.*, 2021; 75: 659–689.
31. Fu C., Wai J.W., Nik Mustapha N.R., Irls M., Wong G.L., Mahadeva S., Shili S., Chan A.W., Merrouche W., Chan H.L., Foucher J., Le Bail B., Wong V.W., Chan W.K., de Lédinghen V. Performance of simple fibrosis scores in nonobese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2020; 18: 2843.e2–2845.e2.
32. Loomba R., Adams L.A. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut*, 2020; 69: 1343–1352.
33. Mansour D., Grapes A., Herscovitz M. Embedding assessment of liver fibrosis into routine diabetic review in primary care. *JHEP Rep*, 2021; 3: 100293.
34. Mózes F.E., Lee J.A., Selvaraj E.A., Jayaswal A.N.A., Trauner M., Boursier J., Fournier C., Stauffer K., Stauber R.E., Bugianesi E., Younes R., Gaia S., Lupşor-Platon M., Petta S., Shima T., Okanoue T., Mahadeva S., Chan W.K., Eddowes P.J., Hirschfield G.M., Newsome P.N., Wong V.W., de Lédinghen V., Fan J., Shen F., Cobbald J.F., Sumida Y., Okajima A., Schattenberg J.M., Labenz C., Kim W., Lee M.S., Wiegand J., Karlas T., Yilmaz Y., Aithal G.P., Palaniyappan N., Cassinotto C., Aggarwal S., Garg H., Ooi G.J., Nakajima A., Yoneda M., Ziol M., Barget N., Geier A., Tuthill T., Brosnan M.J., Anstee Q.M., Neubauer S., Harrison S.A., Bossuyt P.M., Pavlides M. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data metaanalysis. *Gut*, 2021; 71 (5).
35. Srivastava A., Gailer R. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, 2019; 71: 371–378.
36. Sinn D.H., Kang D., Cho S.J., Paik S.W., Gualar E., Cho J., Gwak G.Y. Weight change and resolution of fatty liver in normal weight individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2021; 33 (Suppl 1): e529–e534.
37. Wong V.W., Wong G.L., Chan R.S., Shu S.S., Cheung B.H., Li L.S., Chim A.M., Chan C.K., Leung J.K., Chu W.C., Woo J., Chan H.L. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, 2018; 69: 1349–1356.
38. Pugliese N., Plaz Torres M.C., Petta S., Valenti L., Giannini E.G., Aghemo A. Is there an 'ideal' diet for patients with NAFLD? *Eur. J. Clin. Invest.*, 2022; 52 (3): 13659.

Сведения об авторах:

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

Елена Александровна Знахаренко, аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, Новосибирск, Россия, e-mail: znaxarenko85@bk.ru

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

Анастасия Александровна Толмачева, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, Новосибирск, Россия, e-mail: gvv3@nso.ru

Анастасия Сергеевна Базуева, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ, Новосибирск, Россия, e-mail: koroleva.o89137917685@yandex.ru

Information about the authors:

Oksana N. Gerasimenko, doctor of medical sciences, professor, head of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalessky, Novosibirsk, Russia, e-mail: profgerasimenko@inbox.ru

Elena A. Znacharenko, postgraduate student of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalessky, Novosibirsk, Russia, e-mail: znaxarenko85@bk.ru

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

Anastasiia A. Tolmacheva, candidate of medical sciences, assistant of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalessky, Novosibirsk, Russia, e-mail: gvv3@nso.ru

Anastasiia S. Bazueva, student of the medical department of NGMU, Novosibirsk, Russia, e-mail: koroleva.o89137917685@yandex.ru

Статья поступила 02.04.2023

После доработки 06.05.2023

Принята к печати 13.05.2023

Received 02.04.2023

Revision received 06.05.2023

Accepted 13.05.2023

