

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление медицина

## **ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

на тему: Особенности метаболических нарушений у мужчин и женщин  
с неалкогольной жировой болезнью печени

Выполнила студентка 15.СО6-м группы  
Шаабани София Абдельхамидовна

Научный руководитель:

к.м.н., доцент

Пчелин Иван Юрьевич

Санкт-Петербург

2021 год

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АФК – активные формы кислорода

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИМТ – индекс массы тела

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

ОБ – объем бедер

ОТ – объем талии

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ТГ – триглицериды

ТТГ – тиреотропный гормон

FIB-4 – Fibrosis-4 score, индекс фиброза печени

FLI – Fatty Liver Index, индекс стеатоза печени

HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance)

VAI – Visceral Adiposity Index, индекс висцерального ожирения

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	2
ОГЛАВЛЕНИЕ .....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	8
1.1 Патогенез НАЖБП .....	8
1.2. Половые особенности развития НАЖБП.....	10
1.3. Влияние метаболических нарушений на развитие НАЖБП у мужчин и женщин .....	16
1.4. НАЖБП у пациенток с синдромом поликистозных яичников.....	19
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	23
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	51
ВЫВОДЫ .....	52
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	53

## ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает лидирующую позицию в структуре заболеваний печени. НАЖБП рассматривают как мультисистемное заболевание, выходящее за рамки гепатобилиарной системы, поскольку оно ассоциировано с такими патологическими состояниями, как ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, гиперлипидемия и артериальная гипертензия [1]. Кроме того, с каждым годом появляется все больше свидетельств того, что при НАЖБП происходит повышение риска развития сердечно-сосудистых событий и хронической болезни почек (ХБП) [2].

НАЖБП встречается повсеместно, однако особенно высокая заболеваемость наблюдается в западных странах. Это связано с тем, что среди западного населения распространены основные факторы риска развития НАЖБП: абдоминальное ожирение, сахарный диабет 2 типа и дислипидемия [3]. Общая распространенность НАЖБП в мире в среднем составляет 25,24%. Наиболее высокая распространенность наблюдается на Ближнем Востоке и в Южной Америке, наиболее низкая – в Африке [4]. В США, по данным различных исследований, НАЖБП выявляется у 10-46% взрослого населения [5]. По данным всероссийского эпидемиологического исследования DIREG 2 распространенность НАЖБП в России составляет 37,3% [6], а в Санкт-Петербурге – 49,1% [7]. Кроме того, следует отметить, что НАЖБП составляет 71,6% от всех заболеваний печени и, таким образом, занимает лидирующую позицию в структуре патологии печени [8].

Интересно отметить распределение НАЖБП в зависимости от пола. Большинство исследований свидетельствуют о том, что НАЖБП чаще встречается у мужчин [9, 10, 11]. Кроме того, повышенный уровень трансаминаз, морфологически подтвержденное наличие НАСГ, фиброз и более высокая смертность среди пациентов с НАЖБП тоже более характерны для мужчин [12, 13, 14]. Несмотря на это, ожирение – один из основных факторов риска развития НАЖБП – статистически чаще встречается у женщин

[15]. Это наводит на мысль о том, что механизмы развития НАЖБП у мужчин и женщин могут различаться.

При анализе распространенности НАЖБП у женщин важно обращать внимание на их репродуктивный статус. Исследования показывают, что частота выявления НАЖБП у женщин пременопаузального периода (или моложе 50-60 лет) ниже, чем у мужчин, однако после 50-60 лет и/или после наступления менопаузы риск развития НАЖБП у женщин значительно возрастает [16, 17, 18].

Помимо этого, половые различия прослеживаются и в преобладании тех или иных метаболических нарушений у пациентов со стеатозом печени. Так, например, у мужчин с НАЖБП чаще регистрируется гипергомоцистеинемия [19] и гиперурикемия [20]. Для женщин характерен более высокий уровень лептина [21], что может приводить к развитию инсулинорезистентности и повышению синтеза жирных кислот в печени [22]. Стеатоз печени часто ассоциирован с нарушениями липидного обмена [23], для которого также характерны половые различия: среди пациентов без патологии печени уровень ЛПВП выше у женщин во всех возрастных группах, уровень общего холестерина и ЛПНП в среднем выше у мужчин в возрасте до 44 лет, после чего сравнивается с соответствующими уровнями у женщин [24]. Однако большинство авторов рассматривают пол и возраст в качестве независимых переменных, не оценивая их взаимодействия и не принимая во внимание менопаузальный статус пациенток при разработке дизайна исследования. В связи с этим, представляется актуальным исследовать половые различия в преобладании ассоциированных метаболических изменений у пациентов с НАЖБП.

**Цель исследования:** изучить особенности метаболических нарушений и их взаимосвязи у мужчин и женщин с НАЖБП.

### **Задачи исследования:**

1. Провести сравнительную оценку клинико-лабораторных показателей, отражающих метаболические нарушения, у мужчин и женщин с НАЖБП.
2. Сравнить выраженность метаболических нарушений у пациентов с НАЖБП и контрольной группы пациентов с сопоставимым индексом массы тела с учётом половых различий.
3. Оценить сывороточный уровень лептина и его взаимосвязь с метаболическими нарушениями у мужчин и женщин с НАЖБП.
4. Изучить взаимосвязь сывороточного уровня гомоцистеина с клинико-лабораторными показателями у мужчин и женщин с НАЖБП.

### **Практическое значение работы:**

В результате проведенного ретроспективного анализа данных 163 пациентов, проходивших плановое профилактическое обследование, были выявлены существенные половые различия, касающиеся метаболических изменений у пациентов с НАЖБП. Данные результаты следует учитывать при разработке стратегий по диагностике метаболических нарушений у пациентов со стеатозом печени и при создании рекомендаций по персонализированной терапии НАЖБП с учетом пола и гормонального статуса пациентов.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Патогенез НАЖБП

Принципиально в структуре НАЖБП выделяют такие состояния, как неалкогольный стеатогепатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Морфологическим признаком неалкогольного стеатогепатоза является наличие избыточного накопления триглицеридов в более чем 5% гепатоцитов при условии исключения других возможных причин накопления липидов в печени (в частности, злоупотребления алкоголем). При НАСГ помимо стеатоза наблюдается воспаление и повреждение клеток печени, причем гистологическая картина НАСГ очень сходна с морфологией алкогольного стеатогепатита (АСГ). Для НАСГ характерно прогрессирующее течение, значительное повышение риска развития цирроза печени, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы [25].

НАЖБП является многофакторным заболеванием. Ведущей гипотезой патогенеза НАЖБП является «гипотеза многократных ударов», суть которой описывается следующим образом. В результате «первого удара» развивается стеатогепатоз, при «втором ударе» стеатогепатоз трансформируется в стеатогепатит, а «третий удар» ведет к фиброзированию печени [26]. Под «ударами» подразумевают воздействие основных факторов риска развития НАЖБП.

Ключевым фактором развития НАЖБП является инсулинорезистентность [27]. Инсулин является стимулятором внутрипеченочного липогенеза *de novo* и ингибитором липолиза в жировой ткани, поэтому длительная гиперинсулинемия приводит к повышению синтеза эндогенных липидов и увеличению высвобождения свободных жирных кислот (СЖК), которые затем накапливаются в виде триглицеридов в печени в избыточном количестве. Одновременно с этим, повышенный уровень СЖК, свободного холестерина и других липидов приводит к митохондриальной дисфункции, окислительному стрессу и выработке активных форм кислорода (АФК) в гепатоцитах. При инсулинорезистентности также изменяется



функционирование жировой ткани, в результате чего в ней повышается продукция адипокинов и провоспалительных цитокинов [28]

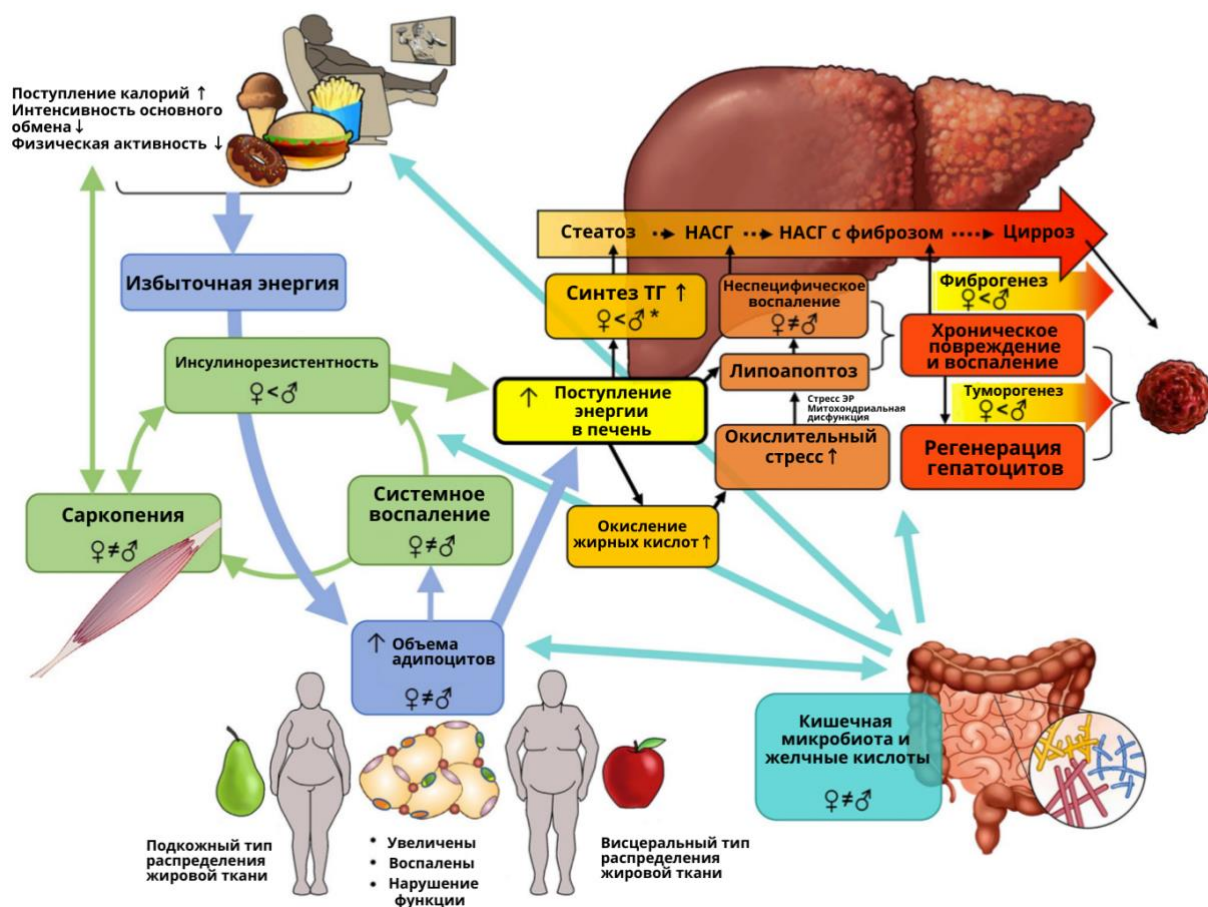
В случае, когда жирные кислоты поступают в печень в избыточном количестве или механизмы их утилизации нарушены, они могут являться субстратом для синтеза липотоксичных молекул, которые вызывают стресс эндоплазматического ретикулума и провоцируют повреждение гепатоцитов. Липотоксичность – одна из основных причин гибели гепатоцитов и перехода стеатогепатоза в НАСГ [28].

Изменение состава кишечной микробиоты также играет роль в развитии стеатоза посредством повышения проницаемости тонкой кишки и увеличения абсорбции жирных кислот. Повышение уровня грамотрицательных бактерий в кишечнике приводит к попаданию липополисахарида в портальный кровоток и активации воспалительного процесса за счёт влияния на экспрессию провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухолей альфа [8].

Кроме того, к развитию НАЖБП может приводить использование некоторых лекарственных препаратов, в том числе глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных средств, цитостатиков, амиодарона и тетрациклина. В результате проведения некоторых хирургических вмешательств, например, наложения илеоюнонального анастомоза, билиарно-панкреатической стомы, расширенной резекции тонкой кишки развивается синдром мальабсорбции, который, в свою очередь, также может приводить к НАЖБП [8].

Отдельное место в развитии НАЖБП занимает наследственность. Исследование, в котором использовался близнецовый метод, показало наличие наследственной предрасположенности как для стеатогепатоза, так и для фиброза печени [29]. Как минимум четыре генетических детерминанты в четырех различных генах, ответственных за кодирование регуляторных белков липидного обмена в печени, связаны с развитием и прогрессированием НАЖБП [30, 31].

Основные компоненты и половые различия патогенеза НАЖБП схематично представлены на рисунке 1.



**Рисунок 1. Обзор патогенеза и половых различий НАЖБП.**  
Адаптировано из [32].

## 1.2. Половые особенности развития НАЖБП

Согласно статистике, женщины репродуктивного возраста менее подвержены развитию НАЖБП, чем мужчины и женщины в период менопаузы. Риск развития и выраженность фиброза у пациентов с НАЖБП также имеет взаимосвязь с полом и репродуктивным статусом. Мужчины в возрасте до 50 лет имеют значительно более высокий риск развития фиброза, чем женщины того же возраста, однако после 50, как раз в то время, когда у женщин наступает менопауза, половые различия утрачиваются [33], что может

быть связано с влиянием женских и мужских половых гормонов на печень [34].

Известно, что рецепторы эстрогенов экспрессируются во многих клетках организма, однако интенсивность их экспрессии тканеспецифична. Например, рецептор эстрогена бета более характерен для клеток молочной железы, в то время как рецептор эстрогена альфа – для гепатоцитов. [34, 35]. В исследованиях было показано, что при нокауте гена, отвечающего за экспрессию рецептора эстрогена альфа, у мышей возрастал риск развития стеатогепатоза [36, 37]. Мутация соответствующего гена у человека ассоциирована с нарушением толерантности к глюкозе и гиперинсулинемией [38].

Гепатопротективное действие эстрадиола осуществляется путем подавления процессов накопления липидов в клетках, воспаления и фиброобразования [39]. В одном из исследований у мышей с нокаутированным геном ароматазы была нарушена способность синтезировать эндогенные эстрогены. Помимо этого, у них наблюдалось снижение активности бета-окисления жирных кислот в гепатоцитах и развивался стеатогепатоз. Введение им эстрадиола значительно повышало интенсивность бета-окисления [39]. Полученные результаты подтверждают предположение, что эстрадиол усиливает окисление жирных кислот в печени. Кроме того, исследования показывают, что эстрадиол снижает экспрессию ряда генов липогенеза, таким образом уменьшая синтез жирных кислот [40]. Снижение экспорта липидов из печени в виде ЛПОНП также способствует развитию стеатоза. Скорость секреции ЛПОНП, как правило, ниже у мужчин и женщин в постменопаузе и выше у женщин в репродуктивном возрасте, что косвенно свидетельствует о влиянии эстрогенов на данный процесс [41].

Показано, что овариэктомия у крыс связана с усилением внутрипеченочного стеатогенеза за счет снижения синтеза рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR), и повышенной транскрипции гена, кодирующего белок, связывающий стерол-регуляторный

элемент (SREBP-1), – главный фактор эндогенного синтеза холестерина, жирных кислот, триглицеридов и фосфолипидов [42].

Значение эстрогенов в развитии НАЖБП также подтверждается тем, что их дефицит и применение антагонистов эстрогенов приводит к значительному повышению риска развития НАЖБП. Так, одним из побочных эффектов тамоксифена – антиэстрогенного препарата, используемого при раке молочной железы, – является развитие НАЖБП [43]. Помимо этого, риск НАЖБП возрастает и у молодых женщин, которым была произведена овариэктомия [44]. Более того, у женщин в постменопаузе использование гормональной терапии снижает сывороточный уровень трансаминаз [45]. Результаты исследований по данному вопросу суммированы в таблице 1.

Данные научной литературы позволяют предполагать, что у мужчин эстрогены имеют точно такое же гепатопротективное действие, как и у женщин. В частности, экспериментально было показано, что введение тамоксифена мышам мужского пола способствовало усилению накопления триглицеридов в печени путем активации синтеза жирных кислот [46]. Все это говорит в пользу благоприятного влияния эстрогенов на состояние печени.

Таблица 1.

## Распространенность НАЖБП у женщин в зависимости от гормонального статуса

Исследование, год	Дизайн исследования	Размер выборки, человек	Исследуемая популяция	Исследуемые факторы	Факторы риска развития жировой болезни печени (ОР, ОШ, ОУЗ) [95% ДИ]	Вывод
Bora Lee et al., 2020 [43]	Систематический обзор и мета-анализ	6962	Пациентки с раком молочной железы	Сравнение вероятности развития НАЖБП в группах, принимавших и не принимавших тамоксифен	ОУЗ = 3,12 [2,05-4,75] для НАЖБП ОР = 1,15 [1,09-1,22] для ИМТ ОР = 1,01 [1,00-1,02] для гиперхолестеринемии	Применение тамоксифена ассоциировано с увеличением заболеваемости и распространенности НАЖБП, особенно среди пациентов с высоким ИМТ и гиперхолестеринемией
Andrea A. Florio et al., 2019, [44]	Исследование «случай-контроль»	50426	Женщины с НАЖБП и раком печени + контрольная группа	Исследование влияния оофорэктомии и на возникновение НАЖБП и гепатоцеллюлярного рака	ОШ НАЖБП = 1,29 [1,18; 1,43] для оофорэктомии	Оофорэктомия повышает риск развития НАЖБП, однако риск развития рака печени не изменяется
Namki Hong et al., 2018 [47]	Ретроспективное когортное исследование с псевдорандомизацией по конфаундерам	328	Пациентки с раком молочной железы	Сравнение вероятности развития НАЖБП в группах, принимавших тамоксифен и	ОУЗ = 1,58, P=0,021 для группы, принимавшей тамоксифен в первые 2 года. ОР = 1,61, P=0,030 для группы тамоксифена в первые 5 лет.	Применение тамоксифена повышает 5-летний риск развития НАЖБП у женщин в постменопаузе с раком молочной железы

				ингибитор ароматазы		
Jeong-Ju Yoo et al., 2020, [48]	Одноцентровое ретроспективное исследование	911	Пациентки с раком молочной железы	Сравнение вероятности развития НАЖБП в контрольной группе, группе пациенток, принимавших тамоксифен, и группе, принимавшей ингибиторы ароматазы	ОР (тамоксифен по сравнению с группой контроля) = 1,598 [1,173-2,177, P = 0,003] ОР (ИА по сравнению с группой контроля) = 1,331 [0,985-1,798, P=0,063] ОР = 1,061 [1,036-1,087, P<0,001] для ИМТ ОР = 0,932 [0,975-0,992, P<0,001] для холестерина ЛПВП	Длительное применение тамоксифена приводит к развитию и прогрессированию стеатогепатоза

ОР – отношение рисков, ОШ – отношение шансов, ОУЗ – отношение уровней заболеваемости, ДИ – доверительный интервал, ИА – ингибитор ароматазы, ИМТ – индекс массы тела, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.

Несколько исследований показали, что применение пероральных синтетических эстрогенов или введение рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона повышает концентрацию триглицеридов в плазме крови. В то же время введение эстрадиола трансдермально понижает уровень триглицеридов в сыворотке [49]. Пероральное, комбинированное с приемом эстрогенов, применение прогестинов нивелирует повышение триглицеридов в сыворотке [49], а прием прогестинов качестве монотерапии снижает концентрацию триглицеридов в плазме крови [50]. Повышение уровня триглицеридов при приеме синтетических эстрогенов, вероятно, является неспецифическим следствием перорального приема препарата и эффекта «первого прохождения» через печень, а не результатом действия самого гормона [51].

Как известно, воспаление и фиброз являются основными маркерами развития НАСГ. Воспалительный процесс, обуславливающий прогрессирование стеатогепатоза до НАСГ, запускается купферовскими клетками печени, которые секретируют огромное количество провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6 [35]. Экспрессия ИЛ-6 заметно повышена у пациентов со стеатогепатитом по сравнению с пациентами, имеющими стеатогепатоз, и здоровыми лицами [52]. В одном из исследований после введения мышам гепатотоксичного канцерогена диэтилнитрозамина сывороточный уровень ИЛ-6 у самцов был значительно выше, чем у самок. Было показано, что эстрогены ингибируют секрецию ИЛ-6 купферовскими клетками и снижают концентрацию ИЛ-6 в плазме крови [53]. Таким образом, эстрогены уменьшают интенсивность воспаления в клетках печени и даже снижают риск развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Кроме того, в экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что само по себе удаление яичников провоцирует возникновение воспалительного процесса в клетках печени. Исследования показали, что у мышей, которым была проведена овариэктомия, наблюдалось

повышение продукции фактора некроза опухолей альфа, интерлейкина-1 бета и ИЛ-6 в печени [54].

Функционирование мужских половых гормонов может изменяться в зависимости от состояния печени и наличия или отсутствия метаболических нарушений. Уровень биологически активного тестостерона колеблется в зависимости от концентрации в крови глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Повышение концентрации ГСПГ наблюдается при циррозе печени, гипертиреозе и старении, а снижение – при ожирении, сахарном диабете и синдроме поликистозных яичников [55].

Исследования показывают, что взаимосвязь уровня тестостерона с НАЖБП у мужчин и женщин различна. Так, в 2017 году был проведен мета-анализ, включивший данные 13721 мужчины и 5840 женщин. В результате проведенной работы авторы установили, что высокие уровни тестостерона у женщин связаны с повышением риска НАЖБП, а у мужчин – наоборот, со снижением. При этом как у мужчин, так и у женщин с НАЖБП наблюдался более низкий уровень ГСПГ, однако у женщин взаимосвязь уровня ГСПГ с развитием НАЖБП была выражена сильнее [56]. Кроме того, была выявлена взаимосвязь уровня биоактивного тестостерона и выраженности висцерального распределения жировой ткани у женщин [57].

### **1.3. Влияние метаболических нарушений на развитие НАЖБП у мужчин и женщин**

Половые различия в патогенезе НАЖБП могут быть связаны не только с непосредственным влиянием половых гормонов, но и с особенностями метаболических нарушений у мужчин и женщин.

В частности, для женщин характерен более высокий уровень лептина – гормона жировой ткани, регулирующий объем жировой массы [58]. Помимо того, что лептин оказывает влияние на секрецию инсулина и чувствительность к нему [59], он обладает провоспалительной активностью и, согласно мнению некоторых авторов, может способствовать развитию



фиброза печени [60]. Было показано, что у больных НАСГ сывороточный уровень лептина значительно выше, чем у здоровых людей [61]. Поскольку уровень лептина играет значительную роль в развитии инсулинорезистентности, можно предположить, что НАЖБП у лиц с повышенным сывороточным уровнем лептина может развиваться либо в результате инсулинорезистентности, либо вследствие нарушения инсулиновой сигнализации в гепатоцитах, следствием чего является повышение синтеза жирных кислот внутри клеток [62]. Чаще всего лептин повышен у пациентов с ожирением, причем зависимость между уровнем лептина и индексом массы тела (ИМТ) более выражена у женщин, чем у мужчин [63]. Более высокое содержание лептина у женщин может объясняться тем, что для них более характерно подкожное распределение жировой ткани, в то время как для мужчин – висцеральное [64]. I. A. Hossain et al. в своем исследовании показали, что наличие ожирения влияет на взаимосвязь между лептином и НАЖБП только у мужчин [59], у женщин же эта взаимосвязь является независимой от ИМТ [64].

Половые различия свойственны и для метаболизма гомоцистеина – серосодержащей аминокислоты, которая образуется из метионина. Синтез гомоцистеина происходит преимущественно в печени [65]. Нарушения метаболизма данной аминокислоты приводят к развитию гипергомоцистеинемии, которая повышает риск НАЖБП и фиброза печени, а также сахарного диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы [66]. Известно, что гипергомоцистеинемия статистически чаще встречается у мужчин, чем у женщин репродуктивного возраста [67]. Это может быть связано с влиянием половых гормонов на синтез гомоцистеина. В частности, эстрогены повышают активность цистатион-В-синтазы, в результате чего увеличивается интенсивность превращения гомоцистеина в цистеин. Следствием этого является снижение уровня гомоцистеина в крови [68]. Повышенный уровень гомоцистеина, как было показано в нескольких исследованиях, взаимосвязан с развитием заболеваний печени, поскольку

гипергомоцистеинемия провоцирует высвобождение больших количеств АФК, что имеет критическое значение для развития стеатоза и фиброза. Высказываются предположения, что данные процессы могут быть связаны с накоплением железа в гепатоцитах и являться причиной железоиндуцированного окислительного стресса [69]. Механизм, посредством которого реализуется подобное действие, заключается в том, что гомоцистеин снижает синтез гемоксигеназы-1 – основного фермента, регулирующего скорость распада гема, и ключевого антиоксидантного агента, поддерживающего окислительно-восстановительное равновесие внутри клеток [70].

Для мужчин и женщин также характерны различные сывороточные уровни мочевой кислоты. При этом высказываются предположения о том, что повышение концентрации мочевой кислоты может быть взаимосвязано с развитием НАЖБП. Исследования свидетельствуют о более высоких значениях уровня мочевой кислоты в крови у больных НАЖБП в сравнении со здоровыми людьми. Кроме того, есть данные, что гиперурикемия является фактором риска развития НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела. Подагра ассоциирована с повышением заболеваемости НАЖБП, что также говорит в пользу участия мочевой кислоты в патогенезе данного заболевания. У мужчин гиперурикемия развивается в более раннем возрасте и с годами риск ее возникновения уменьшается. У женщин, наоборот, вероятность развития гиперурикемии возрастает после наступления менопаузы [71]. Также было показано, что риск развития подагры увеличивается у женщин в период менопаузы, однако снижается при применении заместительной гормональной терапии. Объясняется это тем, что эстрогены способствуют выведению мочевой кислоты, тем самым снижая ее уровень в крови [72]. Существуют данные о том, что у пациентов мужского пола с развившейся на фоне НАЖБП гиперурикемией наблюдается более тяжелое повреждение печени, чем у пациентов с нормальным уровнем мочевой кислоты. В то же время у женщин взаимосвязь уровня мочевой кислоты с повреждением печени выражена не так

значительно. Высказываются предположения, что половые различия в уровнях мочевой кислоты могут быть одним из факторов, обуславливающих тенденцию к более быстрому прогрессированию патологии печени у мужчин [71].

#### **1.4. НАЖБП у пациенток с синдромом поликистозных яичников**

Помимо основных причин развития НАЖБП, таких как ожирение и инсулинорезистентность, существуют и другие патологические состояния, способствующие формированию стеатогепатоза. В контексте изучения проблемы половых различий НАЖБП представляет интерес рассмотрение влияния на развитие данного заболевания синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) – широко распространенного состояния, для которого характерен дисбаланс половых гормонов [73].

СПКЯ – это одна из наиболее распространенных форм ановуляторного бесплодия. В среднем каждая десятая женщина в мире страдает данным заболеванием [74]. Помимо бесплодия, у пациенток с СПКЯ наблюдается повышенный риск развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [75].

Согласно Роттердамским критериям, на основании клинической картины выделяют 3 фенотипа заболевания. Классический фенотип диагностируется в случае, если присутствуют три основных симптома заболевания: олиго-/ановуляция, гиперандрогемия и поликистозная морфология яичников при УЗИ, или только гиперандрогемия и ановуляция. Если у пациентки выявляется наличие гиперандрогемии в совокупности с полифолликулярными яичниками, можно говорить об овуляторном фенотипе. Нормоандрогенный фенотип диагностируется при наличии ановуляции в сочетании с характерной поликистозной морфологией. Риск развития инсулинорезистентности и метаболического синдрома, а в совокупности с этим, вероятно, и НАЖБП, является высоким у пациенток с классическим

фенотипом, умеренным при овуляторном и низким при нормоандрогенном фенотипе [76].

Все больше современных исследователей высказывают предположения о возможной взаимосвязи СПКЯ и НАЖБП. В среднем распространенность НАЖБП у женщин с СПКЯ колеблется, по разным данным, от 35 до 70%, в то время как в контрольной группе женщин, сопоставимых по возрасту, ИМТ и окружности талии, распространенность НАЖБП составляет около 20-30% [77]. Недавно проведенный мета-анализ, объединивший данные 2734 женщин с СПКЯ и 2561 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту и ИМТ, показал, что риск развития НАЖБП у женщин с СПКЯ в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой. Наиболее высокая вероятность выявления НАЖБП отмечалась у пациенток с классическим фенотипом СПКЯ, а наименьшая – у женщин с нормоандрогенным фенотипом [78]. Таким образом, риск развития НАЖБП действительно возрастает параллельно с риском развития инсулинорезистентности и сахарного диабета. Как известно, у женщин с классическим и овуляторным фенотипами СПКЯ выявляется повышение уровня общего тестостерона и индекса свободных андрогенов. Превалирование стеатогепатоза именно при данных формах синдрома позволяет предположить, что андрогены у женщин участвуют в патогенезе НАЖБП. Кроме того, известно, что у женщин с НАЖБП чаще определяется более высокий уровень индекса свободных андрогенов [78]. Еще одно крупное исследование, включившее 63120 женщин с СПКЯ и 121064 женщин без данной патологии, показало, что риск развития стеатоза возрастает при уровне общего тестостерона  $>3$  нмоль/л и снижении уровня глобулина, связывающего половые гормоны,  $<30$  нмоль/л [79]. При изучении группы из 102 женщин с жировой болезнью печени, подтвержденной гистологически, было показано, что пациентки с СПКЯ в среднем моложе и имеют более высокий ИМТ. У этих пациенток также чаще развивался стеатогепатит и наблюдался более выраженный фиброз печени [80]. М. Sarkar et al. в своем исследовании установили, что повышение уровня свободного тестостерона у

молодых женщин связано с развитием стеатоза независимо от инсулинорезистентности, ИМТ, окружности талии и уровня сывороточных липидов. Подобная взаимосвязь сохранялась даже у женщин без избыточного уровня андрогенов. В связи с этим высокий уровень свободного тестостерона нужно рассматривать как еще один фактор риска развития НАЖБП у женщин. Этот аспект патогенеза рассматривается в настоящее время как основание для поиска новых мишеней при лечении НАЖБП [81].

Патофизиологические механизмы, объединяющие стеатоз и СПКЯ, ясны не до конца. Вероятнее всего, патогенез включает в себя генетическую предрасположенность и ряд приобретенных особенностей, свойственных для обеих патологий – ожирение, висцеральное распределение жировой ткани и инсулинорезистентность [77]. Многочисленные исследования показывают, что инсулин может стимулировать процессы синтеза андрогенов яичниками и уменьшать синтез ГСПГ в печени, что также увеличивает концентрацию свободных андрогенов [82]. Андрогены, в свою очередь, обладают проапоптотическим потенциалом и могут воздействовать на различные клетки, в том числе и на гепатоциты. Апоптотический эффект андрогенов может объяснять, каким образом высокий уровень тестостерона приводит к прогрессированию НАЖБП и развитию НАСГ [83]. Ряд исследований свидетельствует о том, что андрогены могут провоцировать дисфункцию жировой ткани, что отражается на метаболизме липидов, резистентности к инсулину и распределении жировой ткани. При этом развивается андроген-зависимая липотоксичность, ведущая к повреждению печени [84].

Рекомендации по скрининговому обследованию на предмет наличия стеатогепатоза для женщин с диагностированным СПКЯ на данный момент не разработаны. Вышеприведенные данные свидетельствуют о необходимости рассмотрения СПКЯ как независимого фактора риска развития и прогрессирования НАЖБП у женщин [85].

Таким образом, данные научной литературы позволяют предполагать, что у мужчин и женщин различается не только течение и прогрессирование НАЖБП, но и преобладание ассоциированных метаболических изменений. В связи с этим, исследование данного аспекта НАЖБП представляет практический интерес.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена на основе ретроспективного анализа данных 163 пациентов, проходивших плановое профилактическое обследование. Средний возраст пациентов составил  $47,9 \pm 0,7$  лет.

Пациенты были разделены на основную и контрольную группы. Основная группа включала 95 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, в том числе 56 мужчин и 39 женщин. Контрольная группа состояла из 68 пациентов с избыточной массой тела без неалкогольной жировой болезни печени, в том числе 34 мужчин и 34 женщин. Группы были сопоставимы по возрасту и ИМТ.

### **Критерии для включения в основную группу:**

Наличие НАЖБП по данным УЗИ печени согласно критериям Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации 2016 года: наличие диффузной гиперэхогенности паренхимы печени и неоднородность структуры; нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка; дистальное затухание эхосигнала.

### **Критерии исключения:**

- злоупотребление алкоголем,
- прием гепатотоксичных препаратов,
- прием гормональных препаратов,
- онкологические заболевания,
- острые инфекционные заболевания,
- хронические вирусные гепатиты,
- острый инфаркт миокарда (ОИМ) и острая недостаточность мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе,
- тяжелые нарушения функции почек (ХБП 4-5 ст.),
- беременность.

Проведенное исследование включало: изучение клинико-anamnestических данных, данных физикального обследования, клинического

анализа крови, биохимического анализа крови (уровня глюкозы, липидограммы, показателей функции печени и почек, уровня мочевой кислоты, С-реактивного белка, гомоцистеина), изучение гормонального статуса (уровня инсулина, лептина и ТТГ), расчет индекса висцерального ожирения VAI, расчет соотношения моноциты/холестерин ЛПВП, расчет индекса стеатоза печени FLI.

## **Методы исследования**

### **Анамнез и физикальное обследование**

Были изучены жалобы и анамнестические данные пациентов. Особое внимание уделялось особенностям образа жизни (диета, физическая нагрузка, употребление алкоголя) и наличию сопутствующих заболеваний. Оценивались антропометрические данные: рост, масса тела, ОТ, ОБ. Был произведен расчет ИМТ и соотношения ОТ/ОБ.

ОТ и ОБ определялись с помощью сантиметровой ленты. ИМТ рассчитывался по формуле:  $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2(\text{м})$ .

Определение степени ожирения по ИМТ осуществлялось в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (1997 г.), представленной в *таблице 2*.



Таблица 2.

**Интерпретация значений индекса массы тела в соответствии с  
классификацией ВОЗ**

Индекс массы тела	Тип массы тела
16 и менее	Выраженный дефицит массы тела
16 – 18,5	Дефицит массы тела
18,5 – 24,9	Нормальная масса тела
25 – 29,9	Избыточная масса тела (предожирение)
30 – 34,9	Ожирение I степени
35 – 39,9	Ожирение II степени
40 и более	Ожирение III степени

Был также произведен расчет индекса висцерального ожирения VAI (Visceral Adiposity Index) по следующим формулам:

для мужчин:

$$VAI = \left( \frac{WC}{39.68 + (1.88 \times BMI)} \right) \times \left( \frac{TG}{1.03} \right) \times \left( \frac{1.31}{HDL} \right)$$

для женщин:

$$VAI = \left( \frac{WC}{36.58 + (1.89 \times BMI)} \right) \times \left( \frac{TG}{0.81} \right) \times \left( \frac{1.52}{HDL} \right)$$

где WC – окружность талии, BMI – индекс массы тела, TG – сывороточный уровень триглицеридов, HDL – сывороточный уровень холестерина ЛПВП.

Всем пациентам проводилось измерение систолического и диастолического артериального давления. Проводилось два измерения АД с интервалами в 1-2 минуты (в случае отличий первых двух результатов друг от друга на >10 мм рт. ст. выполнялось дополнительное измерение). Регистрировалось АД, являющееся средним из двух последних измерений.

### **Оценка липидного спектра**

Определялся уровень общего холестерина, TG, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП в сыворотке крови, а также рассчитывался коэффициент атерогенности. Исследование выполнялось на анализаторе Olympus-2 AU, реактивы фирмы Beckman Coulter, США. Был произведен расчет соотношения моноциты/холестерин ЛПВП, которое в настоящее время рассматривается как новый маркер воспаления и оксидативного стресса.

### **Оценка углеводного обмена**

Проводилось исследование уровня глюкозы и инсулина натощак. Для определения инсулинорезистентности использован расчетный метод оценки гомеостатического индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR).  $IR = \frac{(\text{инсулин натощак мкЕд/мл} \times \text{глюкоза натощак ммоль/л})}{22,5}$ ). Референсный интервал равен для лиц от 20 до 60 лет: 0 - 2,7.

### **Оценка биохимических показателей**

Основными биохимическими показателями, которые были оценены у пациентов, являлись: общий билирубин, непрямой и прямой билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП, мочевая кислота, креатинин, мочевины, СРБ. Исследование выполнялось на анализаторе Olympus-2 AU, реактивы фирмы Beckman Coulter, США.

Исследование уровня гомоцистеина проводилось также на анализаторе Olympus-2 AU, реактивы фирмы Beckman Coulter, США. Референсный интервал для мужчин равен 0-16,2 мкмоль/л, для женщин – 0-15,0 мкмоль/л.

Был произведен расчет индекса стеатоза печени FLI (Fatty Liver Index) по следующей формуле:  $(FLI) = e^y / (1 + e^y) \times 100$ ,

где  $y = 0,953 \times \ln(\text{триглицериды, мг/дл}) + 0,139 \times \text{ИМТ, кг/м}^2 + 0,718 \times \ln(\text{ГГТП, ед/л}) + 0,053 \times \text{ОТ, см} - 15,745$

Для оценки стадии фиброза печени использовался индекс фиброза печени FIB-4, подсчет которого осуществлялся по следующей формуле:

$$\text{FIB-4} = (\text{возраст} \times \text{АСТ}) / (\text{тромбоциты} \times \sqrt{\text{АЛТ}})$$

### **Оценка гормонального статуса**

У всех пациентов проводилась оценка гормонального статуса, а именно уровней свободного Т3, свободного Т4, ТТГ, лептина, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСНГ), для мужчин дополнительно – тестостерона общего, тестостерона свободного. Исследование выполнялось на анализаторе Olympus-2 AU, реактивы фирмы Beckman Coulter, США.

### **Статистический анализ**

Статистический анализ проводился на персональном компьютере с использованием программы SPSS v.23. Методы описательной статистики включали оценку среднего арифметического (M), стандартную ошибку среднего значения (m). Для сравнения исследуемых признаков в группах использовали критерий Стьюдента,  $\chi$ -квадрат.

Для выявления наличия статистически значимой корреляции между количественными признаками использовался статистический метод с применением критерия Пирсона (r, в случае нормального распределения) и Спирмена (rs, в случае ненормального распределения).

Графическая обработка данных проводилась при помощи программы Microsoft Office Excel 2018. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

## **Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **1. Сравнительная характеристика групп**

При сравнительной оценке основной и контрольной групп, соотношение мужчин и женщин не различалось. Группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, уровню систолического артериального давления, коэффициенту атерогенности, уровню ЛПНП, триглицеридов, гемоглобина. Группы были различимы по окружности талии (ОТ), ОТ/ОБ, уровню ЛПВП, глюкозы, индексу висцерального ожирения (VAI), индексу инсулинорезистентности НОМА-IR (см. таблицу 3).

Таблица 3.

## Сравнительная характеристика групп

	Группа с неалкогольной жировой болезнью печени		Группа без неалкогольной жировой болезни печени	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
	59% (n=56)	41% (n=39)	50% (n=34)	50% (n=34)
Средний возраст, лет	48,74±9,86		47,28±8,80	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,71±4,56		29,69±2,47	
<b>ОТ, см</b>	<b>102,44±12,77*</b>		<b>97,11±7,66*</b>	
<b>ОТ/ОБ</b>	<b>0,94±0,09*</b>		<b>0,91±0,08*</b>	
Гемоглобин, г/л	146,29±15,66		146,93±14,35	
Коэффициент атерогенности	3,83±1,23		3,49±1,29	
<b>ЛПВП, ммоль/л</b>	<b>1,28±0,33*</b>		<b>1,40±0,38*</b>	
ЛПНП, ммоль/л	4,22±1,11		4,04±0,90	
Триглицериды, ммоль/л	1,89±1,06		1,67±1,06	
<b>VAI</b>	<b>2,59±1,70*</b>		<b>1,92±1,70*</b>	
<b>НОМА-IR</b>	<b>2,23±1,94*</b>		<b>1,69±1,10*</b>	
<b>Глюкоза, ммоль/л</b>	<b>5,47±0,88*</b>		<b>5,21±0,59*</b>	
Систолическое АД, мм рт.ст.	126,33±12,34		126,56±26,75	

Примечание: \* - p&lt;0,05

Пациенты из основной группы по сравнению с контрольной имели признаки дислипидемии и инсулинорезистентности – основных компонентов патогенеза НАЖБП.

## 2. Сравнительная характеристика половых различий клинико-лабораторных показателей в основной и контрольной группах

Данные, полученные в результате сравнения средних значений клинико-лабораторных показателей в 4 подгруппах, представлены в таблице 4.

Таблица 4.

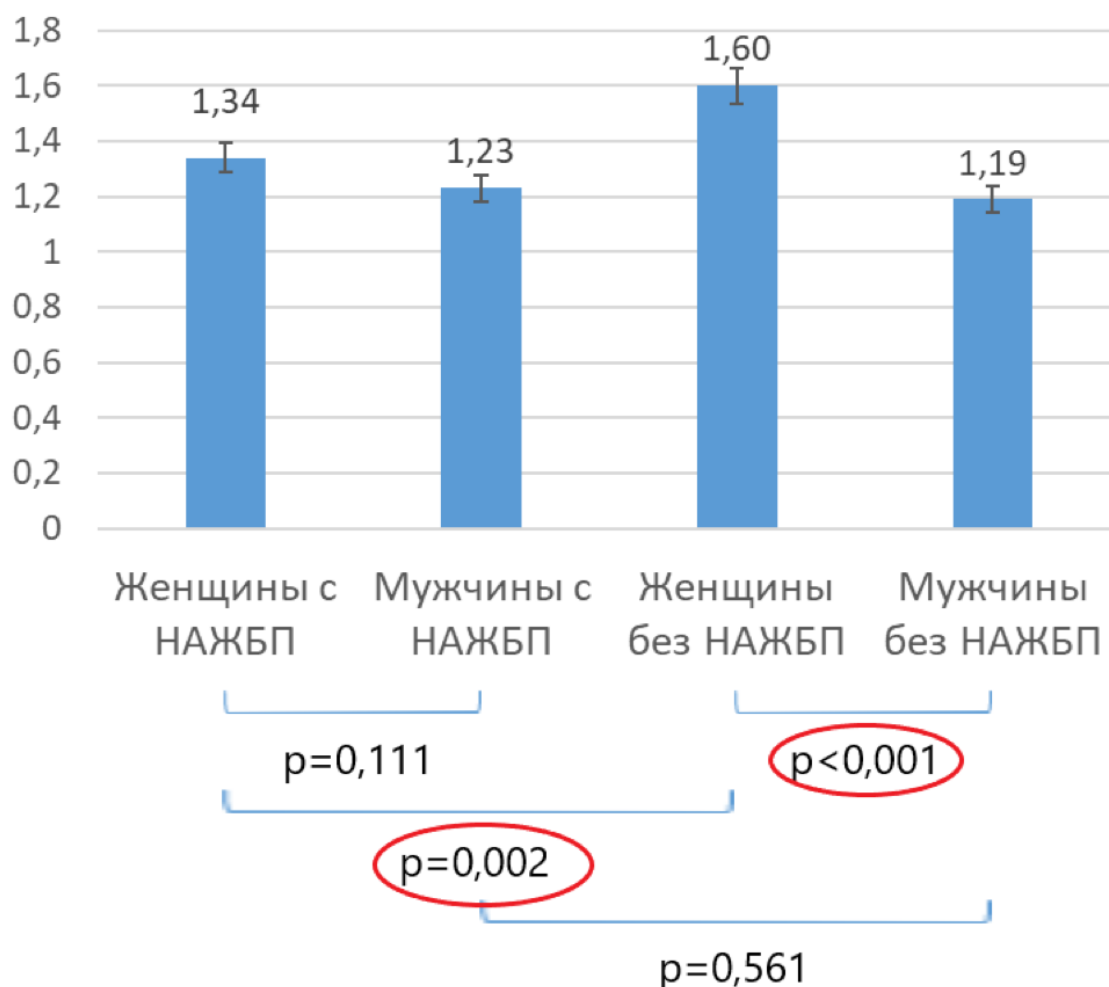
### Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей у мужчин и женщин из основной и контрольной групп

Показатель	1.Женщины с НАЖБП	2.Мужчины с НАЖБП	3.Женщины без НАЖБП	4.Мужчины без НАЖБП	Значения р
АД систолическое, мм рт.ст.	129,59±21,39	130,65±13,59	123,59±15,96	128,00±13,33	P <sub>1-2</sub> =0,803 P <sub>3-4</sub> =0,249 P <sub>1-3</sub> =0,216 P <sub>2-4</sub> =0,382
АД диастолическое, мм рт.ст.	83,94±11,75	86,10±9,64	80,31±8,94	86,44±9,59	P <sub>1-2</sub> =0,386 P <sub>3-4</sub> =0,012 P <sub>1-3</sub> =0,178 P <sub>2-4</sub> =0,875
Холестерин общий, ммоль/л	5,88±1,58	6,06±1,30	5,85±1,05	5,80±1,29	P <sub>1-2</sub> =0,550 P <sub>3-4</sub> =0,871 P <sub>1-3</sub> =0,924 P <sub>2-4</sub> =0,359
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,04±1,14	4,35±1,09	3,89±0,96	4,19±0,82	P <sub>1-2</sub> =0,200 P <sub>3-4</sub> =0,166 P <sub>1-3</sub> =0,545 P <sub>2-4</sub> =0,457
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,35±0,38	1,23±0,28	1,60±0,30	1,19±0,33	P <sub>1-2</sub> =0,111 P <sub>3-4</sub> <0,001 P <sub>1-3</sub> =0,002 P <sub>2-4</sub> =0,561
Триглицериды, ммоль/л	1,68±0,89	2,03±1,15	1,42±1,20	1,91±0,85	P <sub>1-2</sub> =0,101 P <sub>3-4</sub> =0,062 P <sub>1-3</sub> =0,324 P <sub>2-4</sub> =0,577
Коэффициент атерогенности	3,47±1,10	4,08±1,26	2,78±0,94	4,20±1,20	P <sub>1-2</sub> =0,017 P <sub>3-4</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,006 P <sub>2-4</sub> =0,647
Моноциты/ЛПВП	0,35±0,15	0,45±0,19	0,28±0,10	0,43±0,17	P <sub>1-2</sub> =0,007 P <sub>3-4</sub> <0,001 P <sub>1-3</sub> =0,036

					P <sub>2-4</sub> =0,720
Глюкоза, ммоль/л	5,42±0,69	5,50±0,01	5,21±0,53	5,21±0,64	P <sub>1-2</sub> =0,644 P <sub>3-4</sub> =0,986 P <sub>1-3</sub> =0,149 P <sub>2-4</sub> =0,097
Инсулин, мкЕд/мл	7,83±3,63	9,44±7,36	6,60±3,59	7,57±4,88	P <sub>1-2</sub> =0,218 P <sub>3-4</sub> =0,401 P <sub>1-3</sub> =0,224 P <sub>2-4</sub> =0,192
Лептин, нг/мл	22,13±16,82	8,21±6,51	16,62±10,64	5,44±3,93	P <sub>1-2</sub> <0,001 P <sub>3-4</sub> <0,001 P <sub>1-3</sub> =0,165 P <sub>2-4</sub> =0,028
Индекс VAI	2,46±1,37	2,67±1,90	1,48±0,72	2,29±1,21	P <sub>1-2</sub> =0,597 P <sub>3-4</sub> =0,003 P <sub>1-3</sub> =0,002 P <sub>2-4</sub> =0,293
Мочевая кислота, мкмоль/л	316,24±61,92	411,30±95,77	304,59±53,03	390,64±89,13	P <sub>1-2</sub> <0,001 P <sub>3-4</sub> <0,001 P <sub>1-3</sub> =0,446 P <sub>2-4</sub> =0,332
Гомоцистеин, мкмоль/л	11,13±2,78	15,25±5,94	12,64±4,15	14,94±5,52	P <sub>1-2</sub> <0,001 P <sub>3-4</sub> =0,094 P <sub>1-3</sub> =0,157 P <sub>2-4</sub> =0,821
АЛТ, Ед/л	29,37±21,24	42,61±27,06	24,22±14,95	36,81±24,88	P <sub>1-2</sub> =0,009 P <sub>3-4</sub> =0,014 P <sub>1-3</sub> =0,231 P <sub>2-4</sub> =0,304
АСТ, Ед/л	26,56±11,93	31,89±18,94	24,06±9,0	28,38±8,52	P <sub>1-2</sub> =0,098 P <sub>3-4</sub> =0,047 P <sub>1-3</sub> =0,313 P <sub>2-4</sub> =0,235
ГГТП, Ед/л	33,73±31,89	59,67±44,99	26,55±19,21	42,67±28,14	P <sub>1-2</sub> =0,003 P <sub>3-4</sub> =0,011 P <sub>1-3</sub> =0,277 P <sub>2-4</sub> =0,037
Билирубин общий, мкмоль/л	11,48±3,67	16,03±12,78	12,58±6,32	16,16±7,10	P <sub>1-2</sub> =0,018 P <sub>3-4</sub> =0,032 P <sub>1-3</sub> =0,385 P <sub>2-4</sub> =0,950
Непрямой билирубин, мкмоль/л	9,80±3,22	12,36±6,02	11,08±5,75	13,93±6,21	P <sub>1-2</sub> =0,021 P <sub>3-4</sub> =0,090 P <sub>1-3</sub> =0,351 P <sub>2-4</sub> =0,282

Из представленных результатов следует, что у мужчин показатели липидного обмена и воспаления не изменяются, тогда как у женщин на фоне стеатоза значительно снижается уровень холестерина ЛПВП, возрастает коэффициент атерогенности и отношение моноциты/ЛПВП, которое в настоящее время рассматривается как маркер воспаления и оксидативного

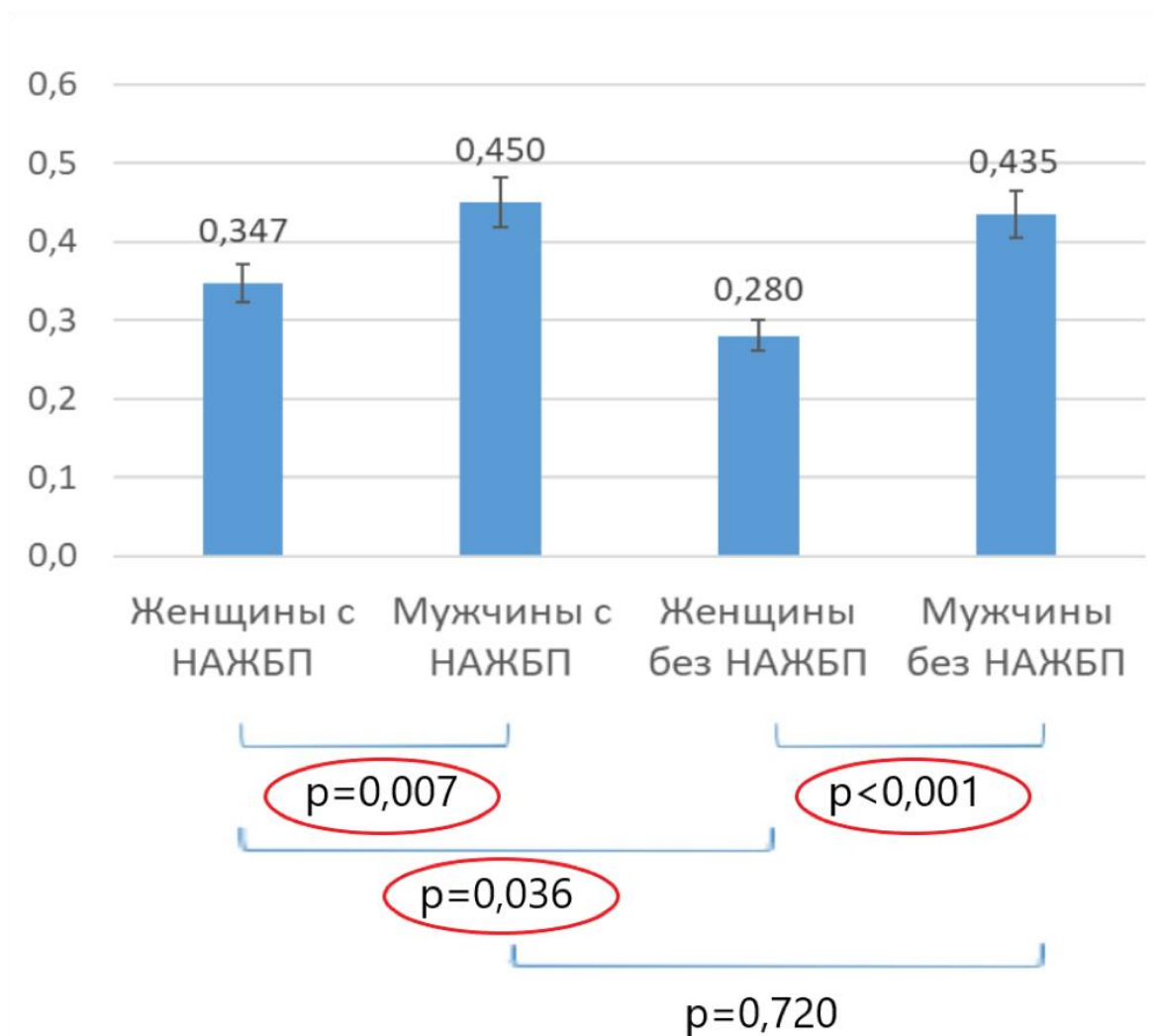
стресса. При оценке уровня холестерина ЛПВП в клинических группах было показано, что при отсутствии НАЖБП данный показатель значимо выше у женщин. Наличие стеатоза печени у женщин ассоциировано с более низкими значениями концентрации холестерина ЛПВП, при этом для мужчин такие различия не характерны. Таким образом, при развитии НАЖБП половые различия по данному показателю нивелируются (рис. 2).



**Рисунок 2. Сывороточный уровень холестерина ЛПВП в клинических группах (ммоль/л)**

Значение отношения моноциты/холестерин ЛПВП в контрольной и основной группах выше у мужчин. Однако у женщин со стеатозом печени значение выше, чем у женщин из контрольной группы (рис. 3).

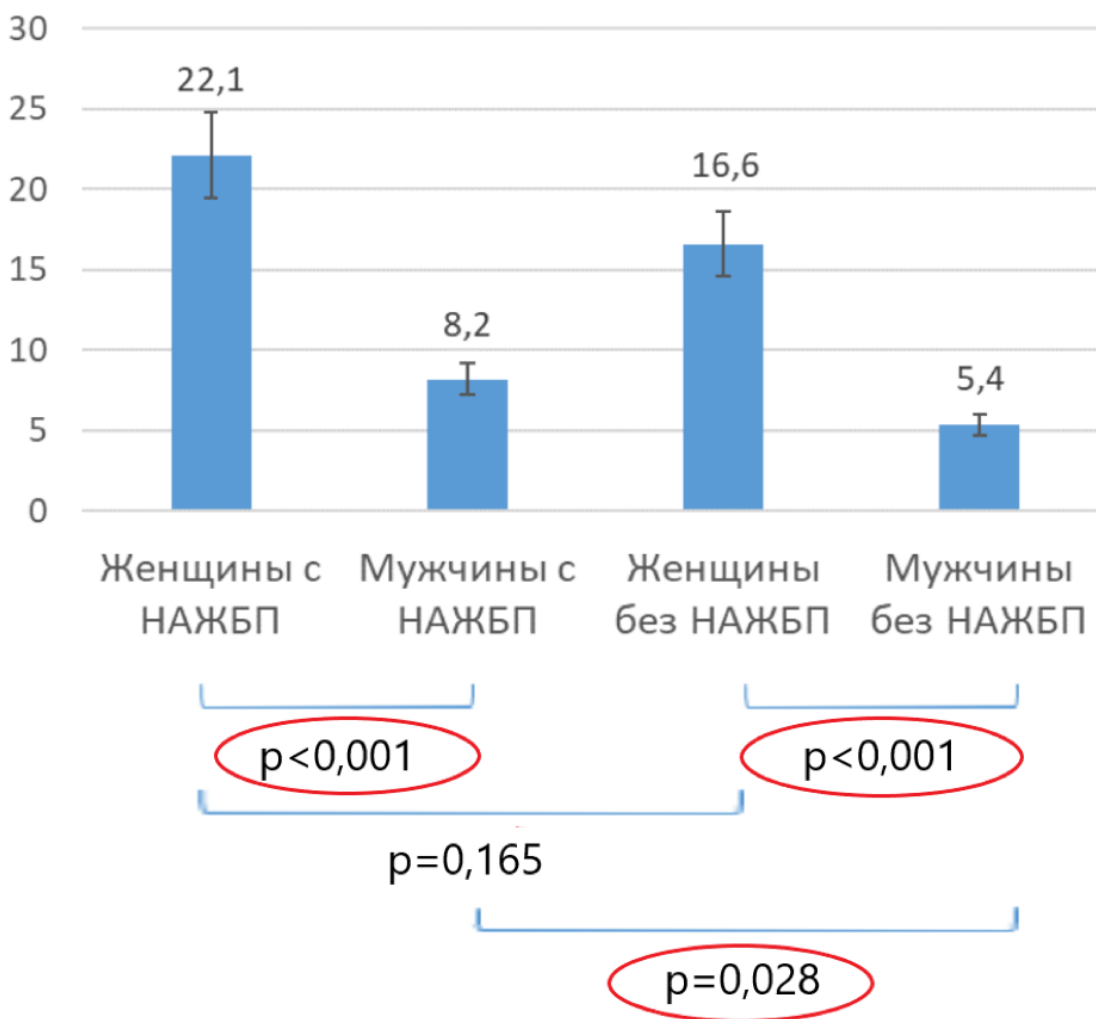




**Рисунок 3. Отношение моноциты/холестерин ЛПВП в клинических группах**

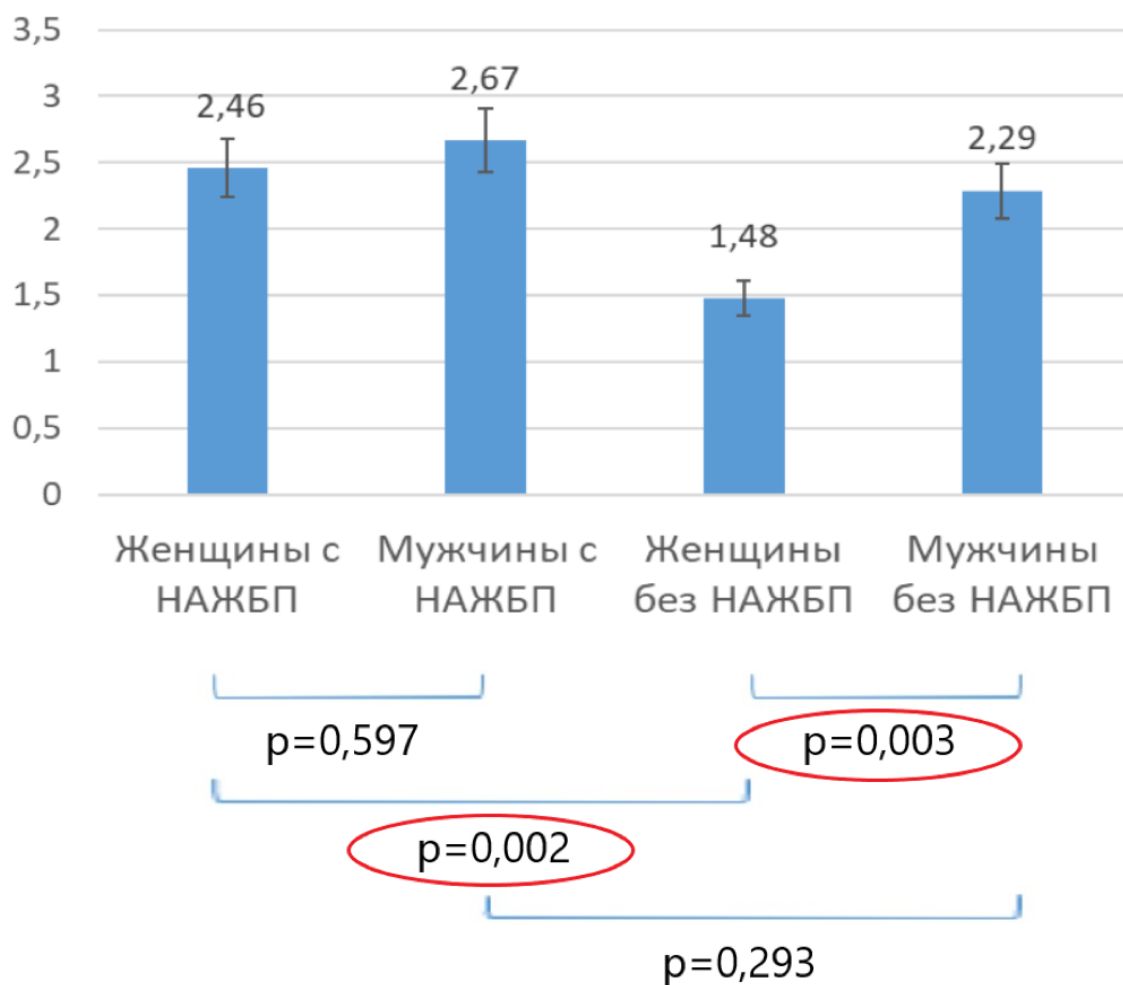
Для показателей углеводного обмена половые различия не характерны, уровень мочевой кислоты, АЛТ, ГГТП, общего билирубина, непрямого билирубина, гомоцистеина у мужчин выше, чем у женщин, как при наличии НАЖБП, так и при ее отсутствии. Уровень гомоцистеина и непрямого билирубина у мужчин из контрольной группы сопоставим с таковым у женщин, в то время как в основной группе показатели значимо выше у мужчин. Для значения диастолического АД характерна противоположная ситуация: в контрольной группе показатель выше у мужчин, а при развитии НАЖБП показатели у мужчин и женщин сравниваются. Значения систолического АД во всех клинических группах значимо не отличаются.

Уровень лептина как в контрольной, так и в основной группах значимо выше у женщин, что может быть связано с преобладанием у них подкожного типа распределения жировой ткани, в случае чего адипоциты секретируют больше лептина [86]. У мужчин с НАЖБП уровень лептина выше, чем у мужчин из контрольной группы. У женщин аналогичные различия не являются значимыми (рис. 4). При развитии НАЖБП у мужчин уровень лептина начинает коррелировать со значениями индекса висцерального ожирения, что не характерно для женщин со стеатозом (таблица 9). Поскольку для мужчин характерно преобладание висцерального ожирения, этим можно объяснить значимое повышение уровня лептина у мужчин при развитии НАЖБП.



**Рисунок 4. Сывороточный уровень лептина в клинических группах (нг/мл)**

Значения индекса висцерального ожирения VAI в контрольной группе выше у мужчин, чем у женщин. В группе пациентов с НАЖБП различия между мужчинами и женщинами уже теряют статистическую значимость (рис. 5). Высокие значения индекса висцерального ожирения являются прогностическим фактором развития НАЖБП, поскольку повышенное накопление висцерального жира приводит к увеличению поступления и накоплению свободных жирных кислот в печени [87]. Поскольку уровень значения индекса VAI опосредован полом и чаще выше у мужчин, повышение индекса у женщин может быть связано с развитием НАЖБП, что и наблюдается в полученных результатах. Висцеральное ожирение у женщин может быть связано с повышением уровня свободного тестостерона, что встречается у женщин с СПКЯ или в постменопаузальном периоде [88]. Кроме того, поскольку в расчет показателя входит значение холестерина ЛПВП, повышение у женщин индекса VAI вероятно связано с повышением холестерина ЛПВП.



**Рисунок 5. Индекс висцерального ожирения VAI в клинических группах**

### **3. Взаимосвязь уровня мочевой кислоты с клинико-лабораторными показателями в группе пациентов с НАЖБП.**

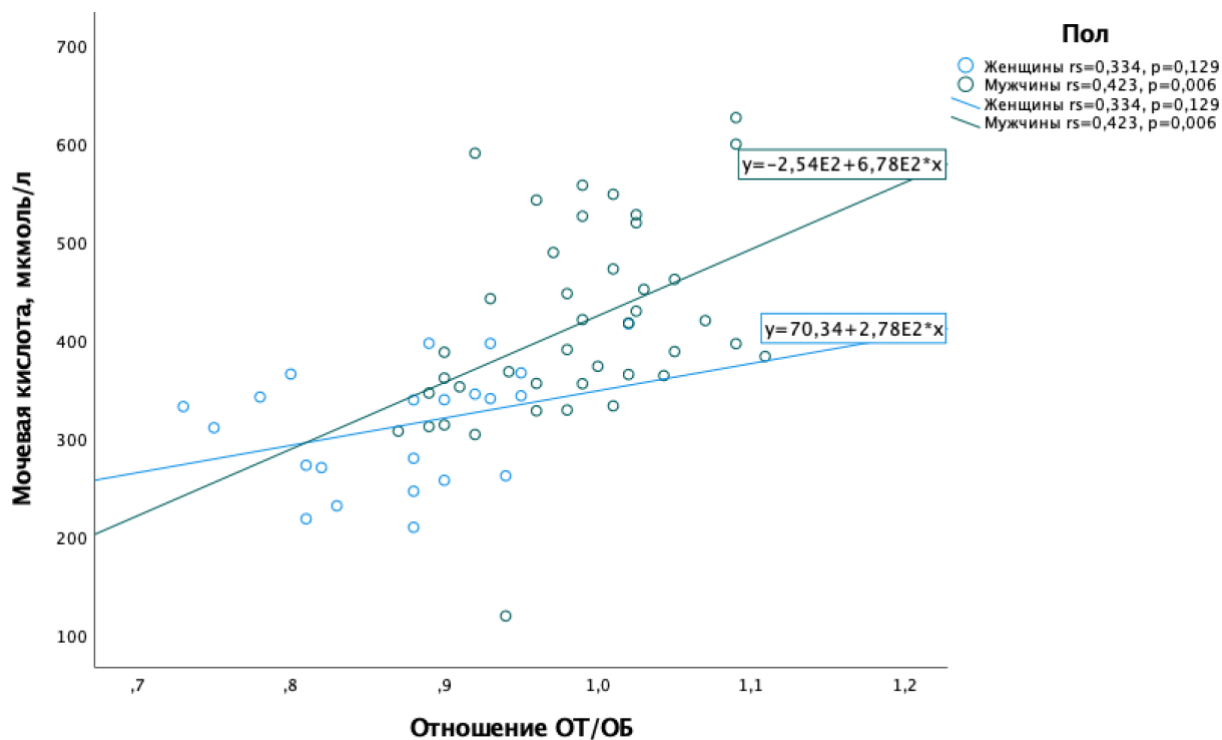
В результате статистического корреляционного анализа взаимосвязи уровня мочевой кислоты с остальными клинико-лабораторными данными основной группы были получены следующие результаты (таблица 5).

Таблица 5.

**Корреляции сывороточного уровня мочевой кислоты с  
клинико-лабораторными показателями у мужчин и женщин с  
НАЖБП**

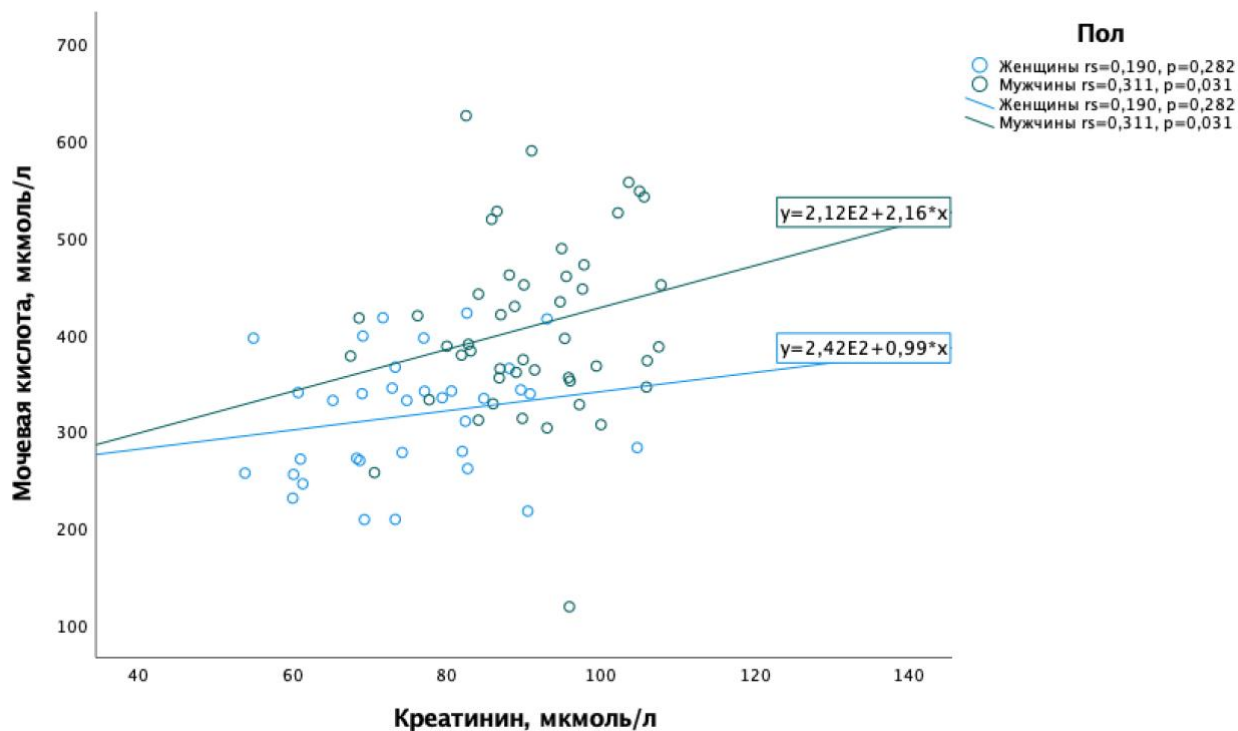
Показатель	Женщины с НАЖБП	Мужчины с НАЖБП
Возраст	-	-
Индекс массы тела	-	rs=0,390, p=0,006
Окружность талии/окружность бедер	-	rs=0,423, p=0,006
Холестерин ЛПОНП	rs=0,442, p=0,040	-
Холестерин ЛПВП	-	-
Триглицериды	rs=0,376, p=0,034	rs=0,493, p=0,001
Лептин	-	rs=0,352, p=0,026
Щелочная фосфатаза	-	-
Креатинин	-	rs=0,311, p=0,03
С-реактивный белок	-	-
Индекс FLI	-	rs=0,576, p=0,001
Инсулин	-	rs=0,319, p=0,037
НОМА-IR	rs=0,397, p=0,036	rs=0,319, p=0,040
Индекс VAI	-	rs=0,429, p=0,005

Была выявлена положительная корреляция уровня мочевой кислоты у мужчин с отношением ОТ/ОБ (rs=0,423, p=0,006). У женщин взаимосвязь оказалось статистически незначимой (rs=0,334, p=0,129) (рис. 6).



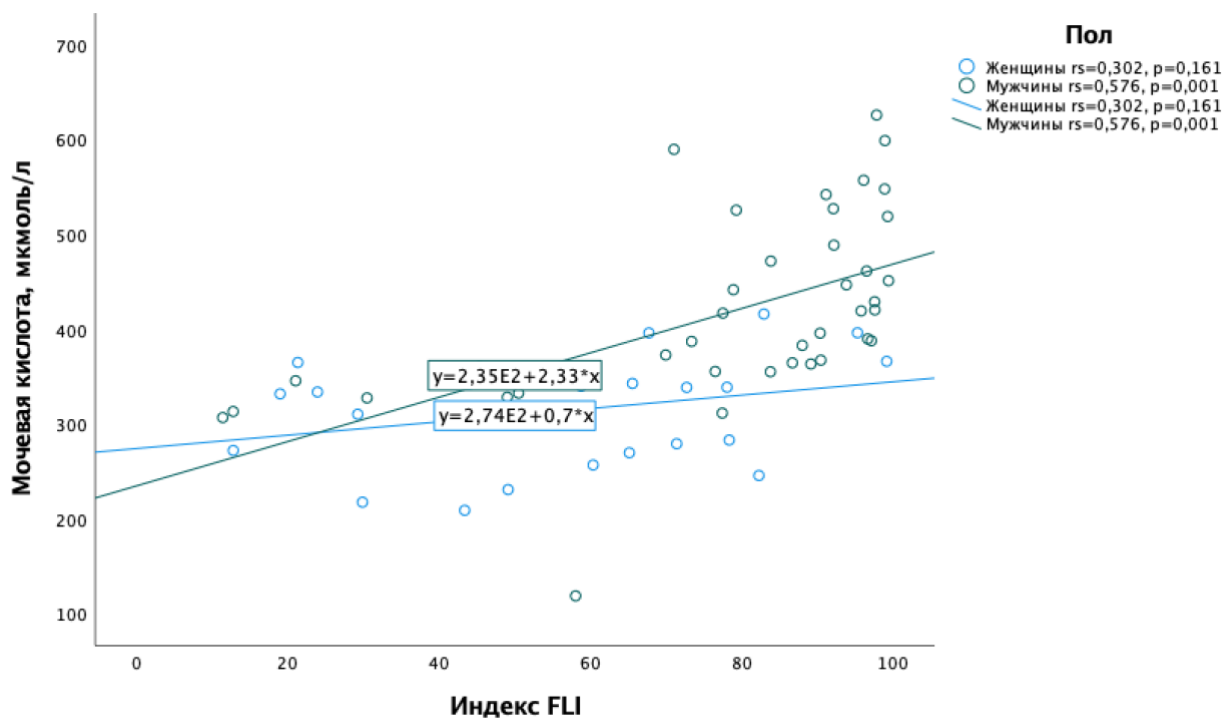
**Рисунок 6. Корреляция уровня мочевой кислоты с отношением ОТ/ОБ у мужчин и женщин**

Была обнаружена положительная корреляционная связь уровня мочевой кислоты с уровнем креатинина в сыворотке крови у мужчин ( $r_s=0,311$ ,  $p=0,031$ ). В подгруппе женщин взаимосвязь статистически незначима ( $r_s=0,190$ ,  $p=0,282$ ) (рис. 7).



**Рисунок 7. Корреляция уровня мочевой кислоты и креатинина у мужчин и женщин**

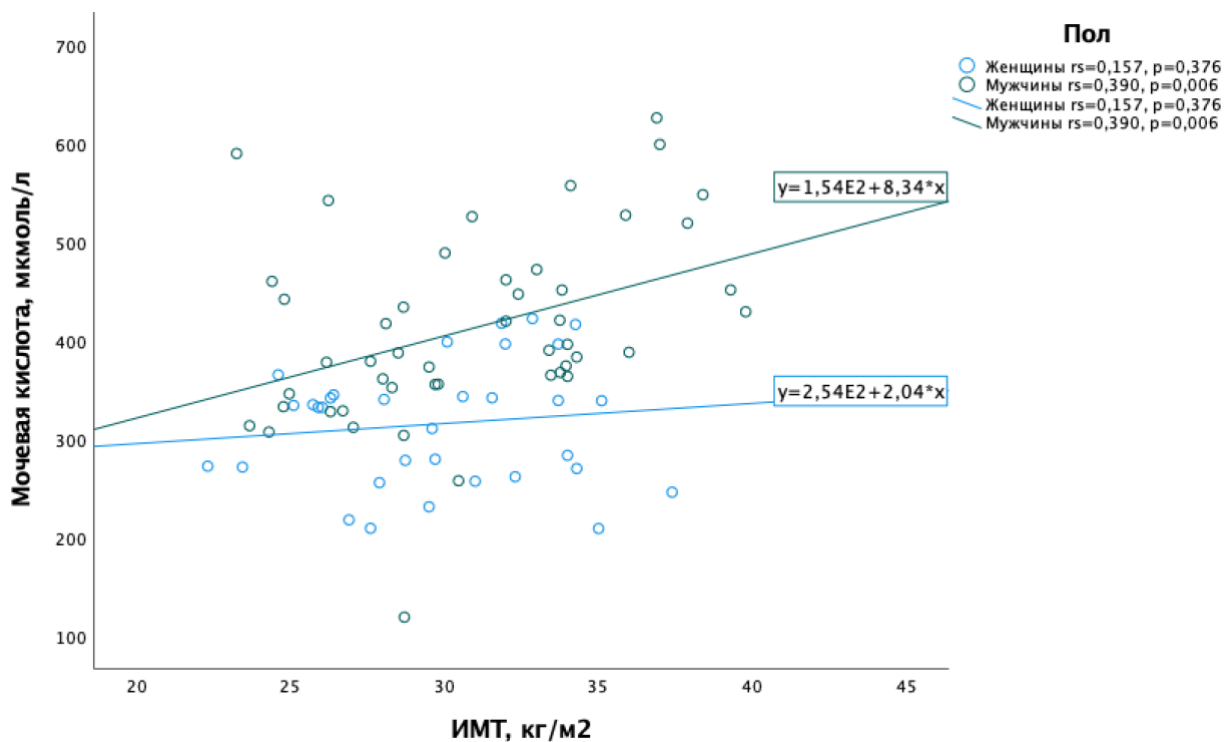
У мужчин уровень мочевой кислоты положительно коррелировал с индексом стеатоза печени FLI ( $r_s=0,576$ ,  $p=0,001$ ), у женщин подобная взаимосвязь оказалась статистически незначимой ( $r_s=0,302$ ,  $p=0,161$ ) (рис. 8).



**Рисунок 8. Корреляция уровня мочевой кислоты с индексом стеатоза печени FLI у мужчин и женщин**

Была выявлена положительная корреляция уровня мочевой кислоты с ИМТ у мужчин ( $r_s=0,390$ ,  $p=0,006$ ), в то время как у женщин корреляция статистически незначима ( $r_s=0,157$ ,  $p=0,376$ ) (рис. 9).





**Рисунок 9. Корреляция между уровнем мочевой кислоты и ИМТ у мужчин и женщин**

Таким образом, в подгруппе мужчин с НАЖБП были обнаружены корреляции уровня мочевой кислоты с отношением ОТ/ОБ, ИМТ, уровнем креатинина, триглицеридов, лептина, инсулина, индексом стеатоза печени FLI, индексом инсулинорезистентности НОМА-IR и индексом висцерального ожирения VAI. У женщин значимые корреляции уровня мочевой кислоты были выявлены только с уровнем холестерина ЛПОНП, триглицеридов и индексом инсулинорезистентности НОМА-IR. Такие результаты могут быть связаны с различным влиянием половых гормонов на метаболизм мочевой кислоты. Данные литературы подтверждают тот факт, что мужчины с НАЖБП и гиперурикемией имеют более выраженное повреждение печени и более высокие риски развития НАСГ и гепатоцеллюлярной карциномы, чем женщины [89, 20].

#### **4. Взаимосвязь уровня гомоцистеина с клинико-лабораторными показателями в группе пациентов с НАЖБП.**

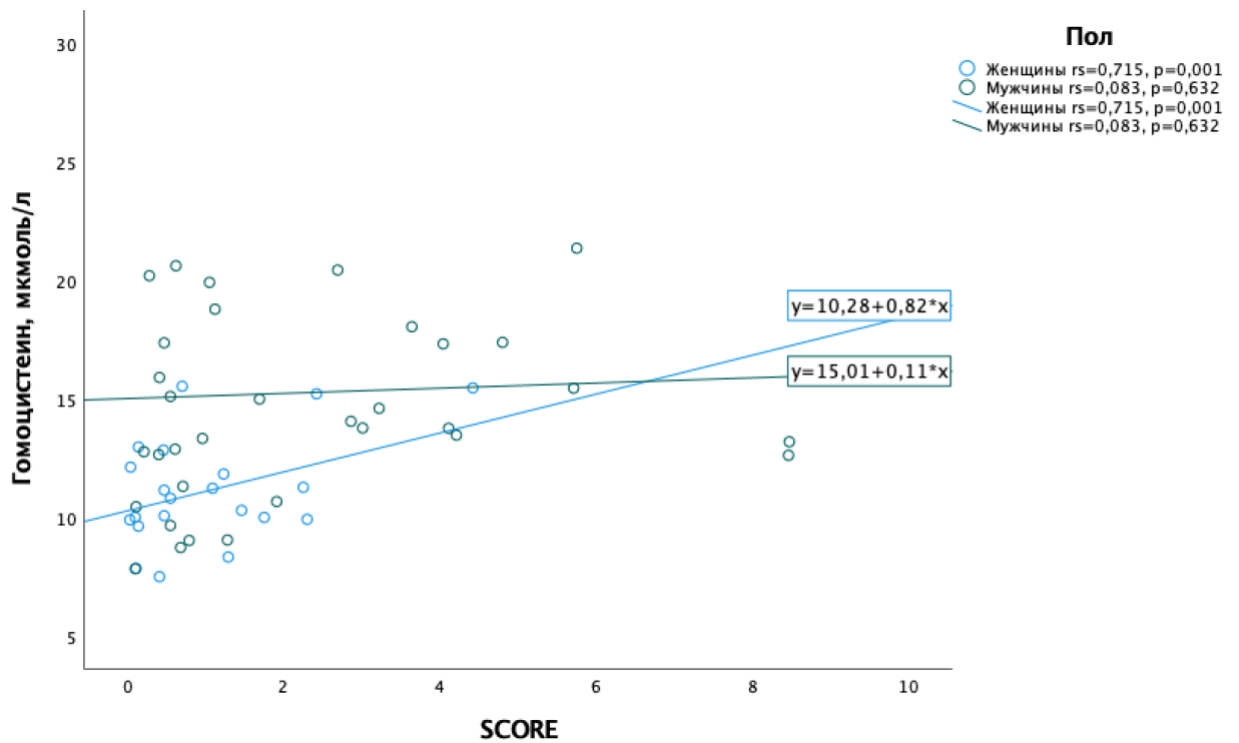
В ходе исследования были обнаружены следующие корреляции сывороточного уровня гомоцистеина у мужчин и женщин с НАЖБП (таблица б).

Таблица 6.

**Корреляции сывороточного уровня гомоцистеина с клинико-лабораторными показателями у мужчин и женщин с НАЖБП**

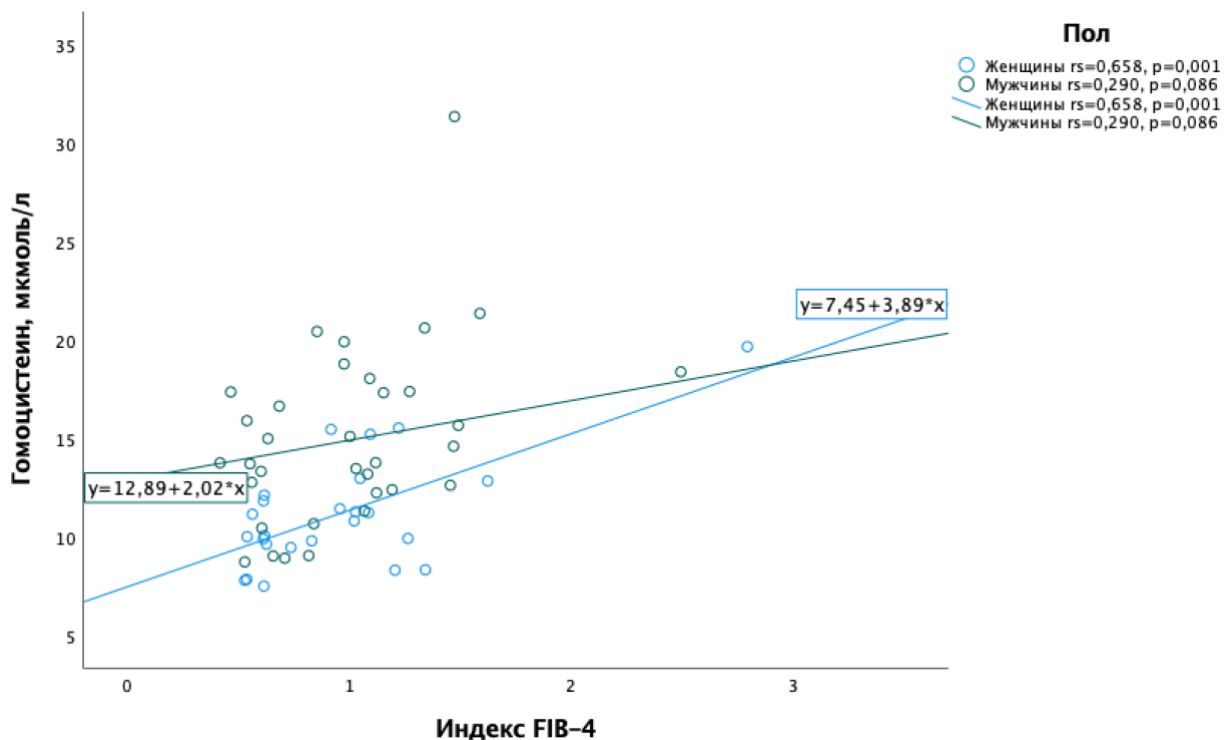
Показатель	Женщины с НАЖБП	Мужчины с НАЖБП
Возраст	-	-
Индекс массы тела	rs=0,413, p=0,032	-
Окружность талии/окружность бедер	-	-
Холестерин ЛПНП	-	-
Холестерин ЛПВП	-	-
АД систолическое	rs=0,431, p=0,025	-
АД диастолическое	-	rs=-0,320, p=0,036
SCORE	rs=0,715, p=0,001	-
Тромбоциты	rs=-0,384, p=0,001	-
Индекс FIB-4	rs=0,658, p=0,001	-
Индекс FLI	rs=0,437, p=0,042	-

В группе пациентов со стеатозом печени положительная корреляция гомоцистеина с уровнем индекса SCORE была выявлена у женщин (rs=0,715, p=0,001). У мужчин данная взаимосвязь оказалась статистически незначимой (rs=0,083, p=0,632) (рис. 10).



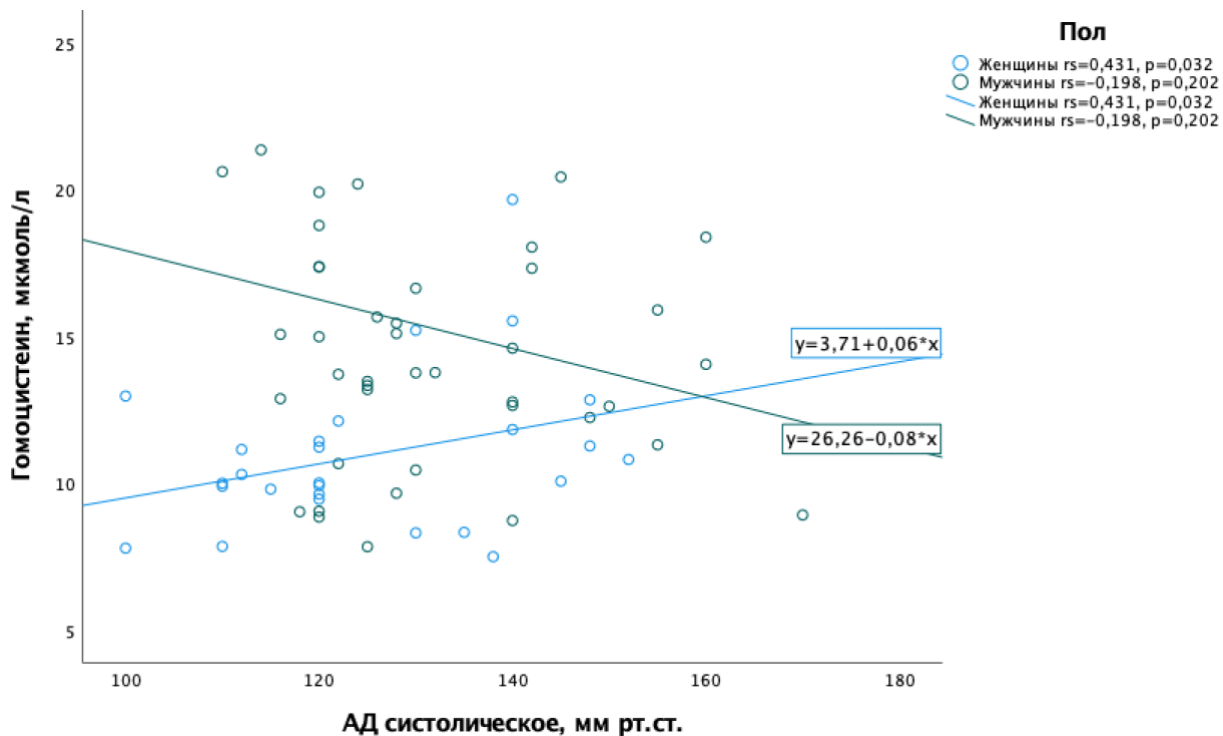
**Рисунок 10. Корреляция уровня гомоцистеина с индексом SCORE у мужчин и женщин**

Была выявлена положительная корреляция уровня гомоцистеина с индексом фиброза печени FIB-4 у женщин ( $r_s=0,658$ ,  $p=0,001$ ). У мужчин корреляция является статистически незначимой ( $r_s=0,290$ ,  $p=0,086$ ) (рис. 11).



**Рисунок 11. Корреляция уровня гомоцистеина с индексом FIB-4 у мужчин и женщин**

Была выявлена корреляция уровня гомоцистеина с уровнем систолического артериального давления у женщин ( $r_s=0,431$ ,  $p=0,032$ ), у мужчин корреляция незначима ( $r_s=-0,198$ ,  $p=0,202$ ) (рис. 12).



**Рисунок 12. Корреляция уровня гомоцистеина с систолическим АД у мужчин и женщин**

Таким образом, уровень гомоцистеина у женщин со стеатозом печени коррелирует с систолическим АД, ИМТ, уровнем тромбоцитов, индексом SCORE, индексом стеатоза печени FLI и индексом FIB-4, в то время как для мужчин с НАЖБП была обнаружена корреляция уровня гомоцистеина только со значением диастолического АД. Несмотря на то, что гипергомоцистеинемия чаще встречается у мужчин [67], несколько исследований подтверждают наличие взаимосвязи высокого уровня гомоцистеина с прогрессированием НАЖБП [90], а также с развитием гомоцистеин-ассоциированных кардиоваскулярных осложнений [91] именно у женщин.

### **5. Особенности взаимосвязи клинико-лабораторных показателей липидного обмена у пациентов с НАЖБП.**

В группе пациентов с НАЖБП был проведен анализ корреляций холестерина ЛПВП с клинико-лабораторными показателями. У мужчин уровень холестерина ЛПВП коррелирует с возрастом, ИМТ, окружностью

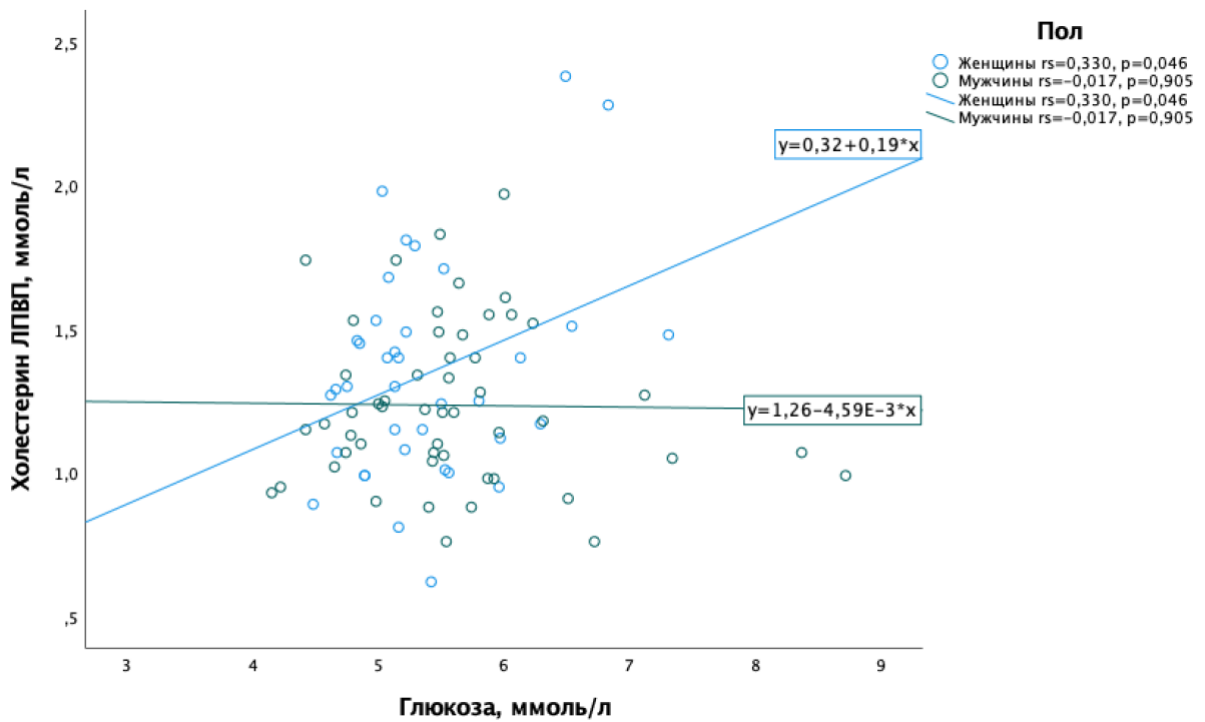
ОТ/ОБ, общим холестерином, коэффициентом атерогенности, систолическим АД, индексом SCORE, индексом FIB-4 и индексом VAI, а у женщин только с уровнем общего холестерина, коэффициентом атерогенности, уровнем глюкозы, индексом SCORE и индексом FIB-4 (таблица 7).

**Таблица 7.**

**Корреляции сывороточного уровня холестерина ЛПВП с клинико-лабораторными показателями у мужчин и женщин с НАЖБП**

<b>Показатель</b>	<b>Женщины с НАЖБП</b>	<b>Мужчины с НАЖБП</b>
Возраст	-	rs=0,328 (p=0,017)
Индекс массы тела	-	rs=-0,488 (p=0,001)
Окружность талии/ окружность бёдер	-	rs=-0,447 (p=0,003)
Холестерин общий	rs=0,567 (p=0,001)	rs=0,347 (p=0,012)
Коэффициент атерогенности	rs=-0,422 (p=0,009)	rs=-0,580 (p=0,001)
Триглицериды	-	-
АД диастолическое	-	rs=-0,377 (p=0,007)
Глюкоза	rs=0,330 (p=0,046)	-
SCORE	rs=0,513 (p=0,012)	rs=0,325 (p=0,050)
Индекс FIB-4	rs=0,479 (p=0,004)	rs=0,555 (p=0,001)
Индекс VAI	-	rs=-0,486 (p=0,001)

У женщин была выявлена положительная корреляция уровня холестерина ЛПВП с уровнем глюкозы (rs=0,330, p=0,046), в то время как у мужчин она была незначимой (rs=-0,017, p=0,905) (рис. 13).



**Рисунок 13. Корреляция уровня холестерина ЛПВП с уровнем глюкозы у мужчин и женщин с НАЖБП**

#### **6. Особенности взаимосвязи уровня лептина у пациентов с НАЖБП**

Проведение корреляционного анализа по критерию Спирмена между уровнем лептина и другими клинико-лабораторными показателями позволило выявить положительную связь между уровнем лептина и ИМТ, отношением окружность талии/окружность бедер, уровнем мочевой кислоты, инсулина, индексом НОМА-IR, индексом VAI у мужчин с НАЖБП, в то время как у женщин уровень лептина положительно коррелирует только с ИМТ (таблица 8).

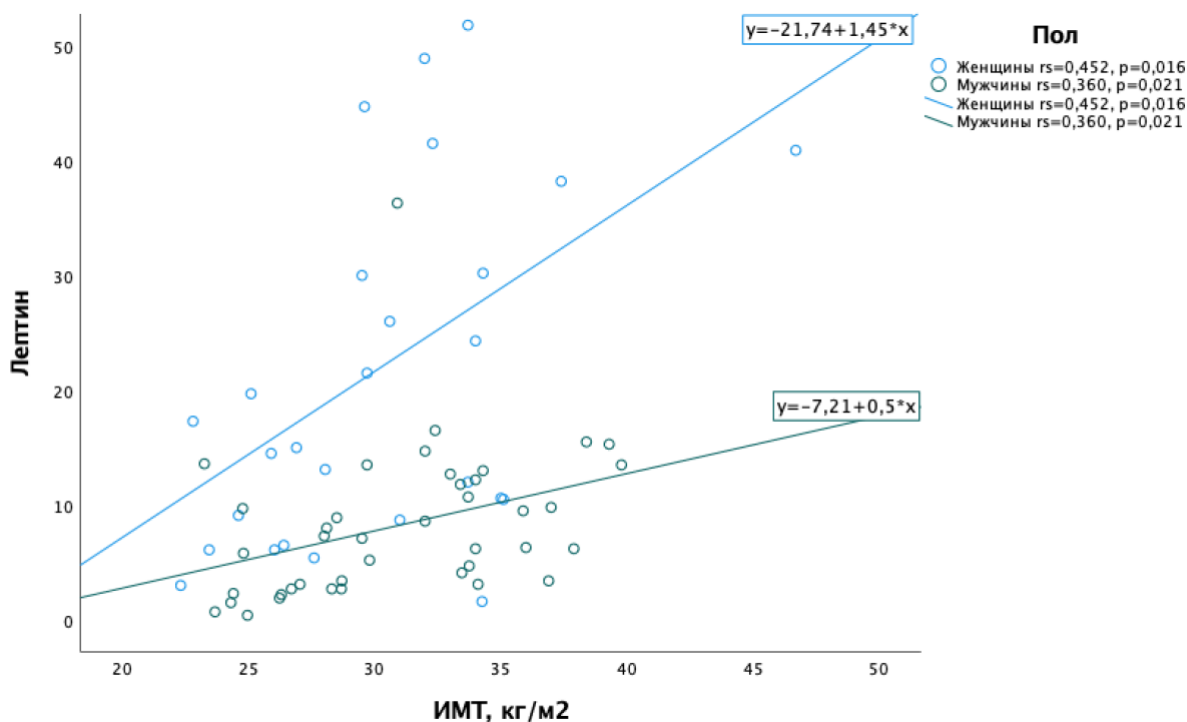
Таблица 8.

**Корреляции сывороточного уровня лептина с клинико-лабораторными показателями у мужчин и женщин с НАЖБП**

<b>Показатель</b>	<b>Женщины с НАЖБП</b>	<b>Мужчины с НАЖБП</b>
Возраст	-	-
Индекс массы тела	rs=0,405 (p=0,032)	rs=0,491 (p=0,001)
Окружность талии/ окружность бёдер	-	rs=0,501 (p=0,001)
Холестерин ЛПНП	-	-
Холестерин ЛПВП	-	-
Триглицериды	-	-
Мочевая кислота	-	rs=0,458 (p=0,003)
С-реактивный белок	-	-
Глюкоза	-	-
Инсулин	-	rs=0,505 (p=0,001)
НОМА-IR	-	rs=0,483 (p=0,001)
Индекс VAI	-	rs=0,324 (p=0,044)

В обеих половых подгруппах уровень лептина положительно коррелирует с ИМТ, однако корреляция сильнее выражена у женщин (rs=0,452, p=0,016), у мужчин корреляционная связь слабее (rs=0,360, p=0,021) (рис. 14).





**Рисунок 14. Корреляция уровня лептина с ИМТ у мужчин и женщин с НАЖБП**

### **7. Особенности взаимосвязи индекса VAI у пациентов с НАЖБП**

Согласно результатам корреляционного анализа было обнаружено, что индекс висцерального ожирения VAI у мужчин из основной группы положительно коррелирует с ИМТ, отношением окружность талии/окружность бедер, уровнем холестерина ЛПОНП, холестерина ЛПВП, триглицеридов, мочевой кислоты, инсулина, индексом инсулинорезистентности НОМА-IR, индексом стеатоза печени FLI. У женщин с НАЖБП индекс VAI коррелирует уровнем холестерина ЛПОНП, триглицеридов, инсулина, индексом стеатоза FLI и индексом инсулинорезистентности НОМА-IR (таблица 9).

Таблица 9.

**Корреляции индекса висцерального ожирения VAI с клинико-лабораторными показателями у мужчин и женщин с НАЖБП.**

Показатель	Женщины с НАЖБП	Мужчины с НАЖБП
Возраст	-	-
Индекс массы тела	-	rs=0,409 (p=0,007)
Окружность талии/ окружность бёдер	-	rs=0,354 (p=0,022)
Холестерин ЛПОНП	rs=0,710 (p=0,001)	rs=0,643 (p=0,001)
Холестерин ЛПВП	-	rs=-0,486 (p=0,001)
Триглицериды	rs=0,842 (p=0,001)	rs=0,924 (p=0,001)
Мочевая кислота	-	rs=0,429 (p=0,005)
Индекс FLI	rs=0,392 (p=0,048)	rs=0,531 (p=0,001)
Инсулин	rs=0,512 (p=0,011)	rs=0,430 (p=0,006)
НОМА-IR	rs=0,521 (p=0,009)	rs=0,390 (p=0,014)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время НАЖБП и метаболический синдром являются крайне актуальными проблемами в экономически развитых странах. Половые различия прослеживаются как в распределении заболеваемости НАЖБП среди населения, так и в преобладании тех или иных метаболических нарушений у пациентов со стеатозом печени. В то же время, большинство авторов рассматривают пол и возраст в качестве независимых переменных, не оценивая их взаимодействия и не принимая во внимание менопаузальный статус пациенток при разработке дизайна исследования.

В результате проведенного анализа данных 163 пациентов были получены данные позволяющие предполагать наличие существенных половых различий, касающихся метаболических нарушений у пациентов с НАЖБП. Для женщин с НАЖБП в сравнении с контрольной группой характерны более низкие показатели холестерина ЛПВП, повышение коэффициента атерогенности, отношения моноциты/ЛПВП и индекса VAI. У мужчин со стеатозом печени наблюдается повышение уровня лептина и ГГТП. Кроме того, половые различия прослеживаются при анализе корреляций между клинико-лабораторными показателями у пациентов с НАЖБП. Например, у женщин сывороточный уровень гомоцистеина коррелирует с ИМТ, значением систолического АД, уровнем тромбоцитов, индексами SCORE, FIB-4 и FLI. У мужчин уровень гомоцистеина взаимосвязан только с уровнем диастолического АД. Это может свидетельствовать о различном действии половых гормонов на метаболический обмен пациентов с НАЖБП.

Тем не менее, механизмы влияния половых гормонов у пациентов с НАЖБП на развитие метаболических нарушений не до конца понятны. Дальнейшее углубленное изучение данной проблемы может быть целесообразно для определения диагностических критериев и терапевтических подходов с учетом пола и гормонального статуса для пациентов с НАЖБП.

## ВЫВОДЫ

1. Для женщин с НАЖБП характерны более низкие сывороточные концентрации холестерина ЛПВП и более высокие уровни индекса висцерального ожирения VAI, коэффициента атерогенности и соотношения моноциты/холестерин ЛПВП по сравнению с женщинами контрольной группы, имеющими сопоставимые значения индекса массы тела.
2. Развитие НАЖБП ассоциировано с выравниванием уровня холестерина ЛПВП, индексов SCORE и VAI у женщин и мужчин, что не характерно для пациентов с избыточной массой тела без стеатоза печени.
3. У мужчин, в отличие от женщин, наличие НАЖБП ассоциировано с повышением сывороточного уровня лептина и ГГТП по сравнению с контрольной группой.
4. У мужчин с НАЖБП сывороточный уровень лептина коррелирует с индексом массы тела, показателями углеводного обмена, висцерального ожирения и уровнем мочевой кислоты, тогда как у женщин с НАЖБП – только с индексом массы тела.
5. Сывороточный уровень гомоцистеина у женщин с НАЖБП положительно коррелирует с ИМТ, значением систолического АД, уровнем тромбоцитов, индексами SCORE, FIB-4 и FLI. У мужчин из основной группы уровень гомоцистеина взаимосвязан только с уровнем диастолического АД.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol.* **2019**;70(3):531-544. doi:10.1016/j.jhep.2018.10.033
2. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol.* **2015**;62(1 Suppl):S47-S64. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.012
3. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol.* **2011**;9(6):524-e60. doi:10.1016/j.cgh.2011.03.020
4. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* **2016**;64(1):73-84. doi:10.1002/hep.28431
5. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* **2011**;34(3):274-285. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x
6. Ивашкин, В. Т., Драпкина, О. М., Маев, И. В., Трухманов, А. С., Блинов, Д. В., Пальгова, Л. К., ... & Ушакова, Т. И. (2015). Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 25(6), 31-41.
7. Пальгова, Л. К., Барановский, А. Ю., Ушакова, Т. И., Юркина, А. С., & Блинов, Д. В. (2017). Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в северо-западном регионе России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2). *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*, 12(2).
8. Ивашкин, В. Т., Маевская, М. В., Павлов, Ч. С., Тихонов, И. Н., Широкова, Е. Н., Буеверов, А. О., ... & Пальгова, Л. К. (2016).

- Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 26(2), 24-42.
9. Li Z, Xue J, Chen P, Chen L, Yan S, Liu L. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mainland of China: a meta-analysis of published studies. *J Gastroenterol Hepatol*. **2014**;29(1):42-51. doi:10.1111/jgh.12428
  10. van den Berg EH, Amini M, Schreuder TC, et al. Prevalence and determinants of non-alcoholic fatty liver disease in lifelines: A large Dutch population cohort. *PLoS One*. **2017**;12(2):e0171502. Published 2017 Feb 2. doi:10.1371/journal.pone.0171502
  11. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol*. **2013**;178(1):38-45. doi:10.1093/aje/kws448
  12. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. **2008**;49(4):608-612. doi:10.1016/j.jhep.2008.06.018
  13. Papatheodoridis GV, Goulis J, Christodoulou D, et al. High prevalence of elevated liver enzymes in blood donors: associations with male gender and central adiposity. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. **2007**;19(4):281-287. doi:10.1097/MEG.0b013e328011438b
  14. Kallwitz ER, Kumar M, Aggarwal R, et al. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease in an obesity clinic: the impact of triglycerides. *Dig Dis Sci*. **2008**;53(5):1358-1363. doi:10.1007/s10620-008-0234-x
  15. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*. **2007**;132(6):2087-2102. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.052

16. Wang Z, Xu M, Peng J, et al. Prevalence and associated metabolic factors of fatty liver disease in the elderly. *Exp Gerontol.* **2013**;48(8):705-709. doi:10.1016/j.exger.2013.05.059
17. Wang Z, Xu M, Hu Z, Shrestha UK. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its metabolic risk factors in women of different ages and body mass index. *Menopause.* **2015**;22(6):667-673. doi:10.1097/GME.0000000000000352
18. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol.* **2012**;47(5):586-595. doi:10.1007/s00535-012-0533-z
19. Won BY, Park KC, Lee SH, et al. Sex Difference in the Association between Serum Homocysteine Level and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Korean J Fam Med.* **2016** Jul;37(4):242-7. doi: 10.4082/kjfm.2016.37.4.242. Epub 2016 Jul 21. PMID: 27468343; PMCID: PMC4961857.
20. Xu K, Zhao X, Fu X, et al. Gender effect of hyperuricemia on the development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A clinical analysis and mechanistic study. *Biomed Pharmacother.* **2019**;117:109158. doi:10.1016/j.biopha.2019.109158
21. Lubkowska A, Radecka A, Bryczkowska I, Rotter I, Laszczyńska M, Dudzińska W. Serum Adiponectin and Leptin Concentrations in Relation to Body Fat Distribution, Hematological Indices and Lipid Profile in Humans. *Int J Environ Res Public Health.* **2015**;12(9):11528-11548. Published 2015 Sep 14. doi:10.3390/ijerph120911528
22. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia.* **2005**;48(4):634-642. doi:10.1007/s00125-005-1682-x

- 23.Souza MR, Diniz Mde F, Medeiros-Filho JE, Araújo MS. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Arg Gastroenterol.* **2012**;49(1):89-96. doi:10.1590/s0004-28032012000100015
- 24.Мешков А. Н. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014гг //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – **2017**. – Т. 16. – №. 4.
- 25.Review Team, LaBrecque DR, Abbas Z, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol.* **2014**;48(6):467-473. doi:10.1097/MCG.0000000000000116
- 26.Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* **2016**;65(8):1038-1048. doi:10.1016/j.metabol.2015.12.012
- 27.Маршалко Д. В., Пчелин И. Ю., Шишкин А. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: коморбидность, клиническое значение и методы диагностики фиброза печени //Juvenis scientia. – 2018. – №. 2. С. 14-17
- 28.Cusi K. Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* **2009**;13(4):545-563. doi:10.1016/j.cld.2009.07.009
- 29.Loomba R, Schork N, Chen CH, et al. Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study. *Gastroenterology.* **2015**;149(7):1784-1793. doi:10.1053/j.gastro.2015.08.011
- 30.Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol.* **2018**;68(2):268-279. doi:10.1016/j.jhep.2017.09.003
- 31.Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Genetic Factors in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver and Steatohepatitis. *Biomed Res Int.* 2015;**2015**:460190. doi:10.1155/2015/460190



32. Lonardo A, Nascimbeni F, Ballestri S, et al. Sex Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: State of the Art and Identification of Research Gaps. *Hepatology*. **2019**;70(4):1457-1469. doi:10.1002/hep.30626
33. Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. **2014**;59(4):1406-1414. doi:10.1002/hep.26761
34. Palmisano BT, Zhu L, Stafford JM. Role of Estrogens in the Regulation of Liver Lipid Metabolism. *Adv Exp Med Biol*. **2017**;1043:227-256. doi:10.1007/978-3-319-70178-3\_12
35. Lee C, Kim J, Jung Y. Potential Therapeutic Application of Estrogen in Gender Disparity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Cells*. **2019**;8(10):1259. doi:10.3390/cells8101259
36. Hart-Unger S, Arao Y, Hamilton KJ, et al. Hormone signaling and fatty liver in females: analysis of estrogen receptor  $\alpha$  mutant mice. *Int J Obes (Lond)*. **2017**;41(6):945-954. doi:10.1038/ijo.2017.50
37. Ohlsson C, Hellberg N, Parini P, et al. Obesity and disturbed lipoprotein profile in estrogen receptor-alpha-deficient male mice [published correction appears in *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Sep 15;348(1):326. Bohlooly, M [corrected to Bohlooly-Y, M]]. *Biochem Biophys Res Commun*. **2000**;278(3):640-645. doi:10.1006/bbrc.2000.3827
38. Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man [published correction appears in *N Engl J Med* 1995 Jan 12;332(2):131]. *N Engl J Med*. **1994**;331(16):1056-1061. doi:10.1056/NEJM199410203311604
39. Nemoto Y, Toda K, Ono M, et al. Altered expression of fatty acid-metabolizing enzymes in aromatase-deficient mice. *J Clin Invest*. **2000**;105(12):1819-1825. doi:10.1172/JCI9575
40. Pighon A, Gutkowska J, Jankowski M, Rabasa-Lhoret R, Lavoie JM. Exercise training in ovariectomized rats stimulates estrogenic-like effects on expression of genes involved in lipid accumulation and subclinical

- inflammation in liver. *Metabolism*. **2011**;60(5):629-639. doi:10.1016/j.metabol.2010.06.012
41. Magkos F, Patterson BW, Mohammed BS, Klein S, Mittendorfer B. Women produce fewer but triglyceride-richer very low-density lipoproteins than men. *J Clin Endocrinol Metab*. **2007**;92(4):1311-1318. doi:10.1210/jc.2006-2215
42. Paquette A, Wang D, Jankowski M, Gutkowska J, Lavoie JM. Effects of ovariectomy on PPAR alpha, SREBP-1c, and SCD-1 gene expression in the rat liver. *Menopause*. **2008**;15(6):1169-1175. doi:10.1097/gme.0b013e31817b8159
43. Lee B, Jung EA, Yoo JJ, et al. Prevalence, incidence and risk factors of tamoxifen-related non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. **2020**;40(6):1344-1355. doi:10.1111/liv.14434
44. Florio AA, Graubard BI, Yang B, et al. Oophorectomy and risk of non-alcoholic fatty liver disease and primary liver cancer in the Clinical Practice Research Datalink. *Eur J Epidemiol*. **2019**;34(9):871-878. doi:10.1007/s10654-019-00526-1
45. McKenzie J, Fisher BM, Jaap AJ, Stanley A, Paterson K, Sattar N. Effects of HRT on liver enzyme levels in women with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. **2006**;65(1):40-44. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02543.x
46. Cole LK, Jacobs RL, Vance DE. Tamoxifen induces triacylglycerol accumulation in the mouse liver by activation of fatty acid synthesis. *Hepatology*. **2010**;52(4):1258-1265. doi:10.1002/hep.23813
47. Hong N, Yoon HG, Seo DH, et al. Different patterns in the risk of newly developed fatty liver and lipid changes with tamoxifen versus aromatase inhibitors in postmenopausal women with early breast cancer: A propensity score-matched cohort study. *Eur J Cancer*. **2017**;82:103-114. doi:10.1016/j.ejca.2017.05.002

48. Yoo JJ, Lim YS, Kim MS, et al. Risk of fatty liver after long-term use of tamoxifen in patients with breast cancer. *PLoS One*. **2020**;15(7):e0236506. Published 2020 Jul 30. doi:10.1371/journal.pone.0236506
49. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril*. **2001**;75(5):898-915. doi:10.1016/s0015-0282(01)01699-5
50. Wolfe BM, Plunkett ER. Early effects of continuous low-dosage all-norgestrel administered alone or with estrogen. *Maturitas*. **1994**;18(3):207-219. doi:10.1016/0378-5122(94)90127-9
51. Smith GI, Reeds DN, Okunade AL, Patterson BW, Mittendorfer B. Systemic delivery of estradiol, but not testosterone or progesterone, alters very low density lipoprotein-triglyceride kinetics in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. **2014**;99(7):E1306-E1310. doi:10.1210/jc.2013-4470
52. Haukeland JW, Damås JK, Konopski Z, et al. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2. *J Hepatol*. **2006**;44(6):1167-1174. doi:10.1016/j.jhep.2006.02.011
53. Naugler WE, Sakurai T, Kim S, et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production [published correction appears in *Science*. 2009 Dec 4;326(5958):1346]. *Science*. **2007**;317(5834):121-124. doi:10.1126/science.1140485
54. Benedusi V, Martini E, Kallikourdis M, et al. Ovariectomy shortens the life span of female mice. *Oncotarget*. **2015**;6(13):10801-10811. doi:10.18632/oncotarget.2984
55. Mody A, White D, Kanwal F, Garcia JM. Relevance of low testosterone to non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiovasc Endocrinol*. **2015**;4(3):83-89. doi:10.1097/XCE.0000000000000057
56. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Riangwiwat T, et al. Testosterone, Sex Hormone-Binding Globulin and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: a

- Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Hepatol.* **2017**;16(3):382-394. doi:10.5604/16652681.1235481
57. Janssen I, Powell LH, Kazlauskaitė R, Dugan SA. Testosterone and visceral fat in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) fat patterning study. *Obesity (Silver Spring).* **2010**;18(3):604-610. doi:10.1038/oby.2009.251
58. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, et al. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab.* **1996**;81(9):3424-3427. doi:10.1210/jcem.81.9.8784109
59. Hossain IA, Akter S, Rahman MK, Ali L. Gender Specific Association of Serum Leptin and Insulinemic Indices with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Prediabetic Subjects. *PLoS One.* **2015**;10(11):e0142165. Published 2015 Nov 16. doi:10.1371/journal.pone.0142165
60. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. The evolving role of leptin and adiponectin in chronic liver diseases [published correction appears in *Am J Gastroenterol.* **2006** Dec;101(12):2915]. *Am J Gastroenterol.* **2006**;101(11):2629-2640. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00848.x
61. Chitturi S, Farrell G, Frost L, et al. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? [published correction appears in *Hepatology* 2002 Nov;36(5):1307] [published correction appears in *Hepatology* 2002 Oct;36(4 Pt 1):1034]. *Hepatology.* **2002**;36(2):403-409. doi:10.1053/jhep.2002.34738
62. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia.* **2005**;48(4):634-642. doi:10.1007/s00125-005-1682-x
63. Woods SC, Gotoh K, Clegg DJ. Gender differences in the control of energy homeostasis. *Exp Biol Med (Maywood).* **2003**;228(10):1175-1180. doi:10.1177/153537020322801012

64. Couillard C, Mauriège P, Prud'homme D, et al. Plasma leptin concentrations: gender differences and associations with metabolic risk factors for cardiovascular disease. *Diabetologia*. **1997**;40(10):1178-1184. doi:10.1007/s001250050804
65. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr*. **1992**;12:279-298. doi:10.1146/annurev.nu.12.070192.001431
66. Luo X, Xiao L, Yang H, et al. Homocysteine downregulates gene expression of heme oxygenase-1 in hepatocytes. *Nutr Metab (Lond)*. **2014**;11(1):55. Published 2014 Dec 8. doi:10.1186/1743-7075-11-55
67. Gambacciani M, Mannella P. Homocysteine, menopause and cardiovascular disease. *Menopause Int*. **2007**;13(1):23-26. doi:10.1258/175404507780456728
68. Озолиня Л. А. и др. Гипергомоцистеинемия и репродуктивная функция // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2010. – №. 4. С. 46-49
69. Huang RF, Hsu YC, Lin HL, Yang FL. Folate depletion and elevated plasma homocysteine promote oxidative stress in rat livers. *J Nutr*. **2001**;131(1):33-38. doi:10.1093/jn/131.1.33
70. Takahashi T, Morita K, Akagi R, Sassa S. Heme oxygenase-1: a novel therapeutic target in oxidative tissue injuries. *Curr Med Chem*. **2004**;11(12):1545-1561. doi:10.2174/0929867043365080
71. Xu K, Zhao X, Fu X, et al. Gender effect of hyperuricemia on the development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A clinical analysis and mechanistic study. *Biomed Pharmacother*. **2019**;117:109158. doi:10.1016/j.biopha.2019.109158
72. Hak AE, Curhan GC, Grodstein F, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann Rheum Dis*. **2010**;69(7):1305-1309. doi:10.1136/ard.2009.109884

- 73.A, Mantovani A, Lugari S, Targher G. NAFLD in Some Common Endocrine Diseases: Prevalence, Pathophysiology, and Principles of Diagnosis and Management. *Int J Mol Sci.* **2019**;20(11):2841. Published 2019 Jun 11
- 74.Bozdog G, Mumusoglu S, Zengin D et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* **2016**;31(12):2841-2855. doi:10.1093/humrep/dew218
- 75.Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabolism.* **2018**;86:33-43. doi:10.1016/j.metabol.2017.09.016
- 76.Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, et al. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG.* **2006**;113(10):1210-1217. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.01008.x
- 77.Targher G, Rossini M, Lonardo A. Evidence that non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome are associated by necessity rather than chance: a novel hepato-ovarian axis?. *Endocrine.* **2016**;51(2):211-221. doi:10.1007/s12020-015-0640-8
- 78.Wu J, Yao XY, Shi RX, Liu SF, Wang XY. A potential link between polycystic ovary syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: an update meta-analysis. *Reprod Health.* **2018**;15(1):77. Published 2018 May 10. doi:10.1186/s12978-018-0519-2
- 79.Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, et al. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: A longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLoS Med.* **2018**;15(3):e1002542. Published 2018 Mar 28. doi:10.1371/journal.pmed.1002542
- 80.Sarkar M, Terrault N, Chan W, et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with NASH severity and advanced fibrosis. *Liver Int.* **2020**;40(2):355-359. doi:10.1111/liv.14279

- 81.Sarkar M, Wellons M, Cedars MI, et al. Testosterone Levels in Pre-Menopausal Women are Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Midlife. *Am J Gastroenterol.* **2017**;112(5):755-762. doi:10.1038/ajg.2017.44
- 82.Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* **2010**;122(1-3):42-52. doi:10.1016/j.jsbmb.2009.12.010
- 83.Baranova A, Tran TP, Afendy A, et al. Molecular signature of adipose tissue in patients with both non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Transl Med.* **2013**;11:133. Published 2013 May 31. doi:10.1186/1479-5876-11-133
- 84.Schiffer L, Kempegowda P, Arlt W, O'Reilly MW. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: The sexually dimorphic role of androgens in human metabolic disease. *Eur J Endocrinol.* **2017**;177(3):R125-R143. doi:10.1530/EJE-17-0124
- 85.Yuan L, Kardashian A, Sarkar M. NAFLD in women: Unique pathways, biomarkers and therapeutic opportunities. *Curr Hepatol Rep.* **2019**;18(4):425-432. doi:10.1007/s11901-019-00495-9
- 86.Couillard C, Mauriège P, Prud'homme D, et al. Plasma leptin concentrations: gender differences and associations with metabolic risk factors for cardiovascular disease. *Diabetologia.* **1997**;40(10):1178-1184. doi:10.1007/s001250050804
- 87.Okamura T, Hashimoto Y, Hamaguchi M, et al. The visceral adiposity index is a predictor of incident nonalcoholic fatty liver disease: A population-based longitudinal study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* **2020**;44(3):375-383. doi:10.1016/j.clinre.2019.04.002
- 88.Janssen I, Powell LH, Kazlauskaitė R, Dugan SA. Testosterone and visceral fat in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) fat patterning study. *Obesity (Silver Spring).* **2010**;18(3):604-610. doi:10.1038/oby.2009.251

89. Yu XL, Shu L, Shen XM, et al. Gender difference on the relationship between hyperuricemia and nonalcoholic fatty liver disease among Chinese: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. **2017**;96(39):e8164. doi:10.1097/MD.00000000000008164
90. Dai H, Wang W, Tang X, et al. Association between homocysteine and non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adults: a cross-sectional study. *Nutr J*. **2016**;15(1):102. Published 2016 Dec 12. doi:10.1186/s12937-016-0221-6
91. Kuo HK, Yen CJ, Bean JF. Levels of homocysteine are inversely associated with cardiovascular fitness in women, but not in men: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002 [published correction appears in *J Intern Med*. 2006 Mar;259(3):334]. *J Intern Med*. **2005**;258(4):328-335. doi:10.1111/j.1365-2796.2005.01546.x





Санкт-Петербургский  
государственный  
университет  
www.spbu.ru

# ДИПЛОМ

**I СТЕПЕНИ**

Награждается

**ШААБАНИ  
СОФИЯ АБДЕЛЬХАМИДОВНА**

за устный доклад в секции "Внутренние болезни,  
терапия и ее биомедицинские основы"

**"МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ. ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА И  
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА –  
ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ"**

**Н.П. ВЕСЕЛКИН**  
академик РАН, д.м.н.,  
профессор,  
заведующий кафедрой  
физиологии  
медицинского  
факультета СПбГУ

**П.К. ЯБЛОНСКИЙ**  
д.м.н., профессор,  
декан медицинского  
факультета СПбГУ,  
заведующий кафедрой  
госпитальной хирургии  
медицинского  
факультета СПбГУ

**Ю.В. НАТОЧИН**  
академик РАН, д.б.н.,  
профессор кафедры  
физиологии  
медицинского  
факультета СПбГУ

24 апреля 2021



Санкт-Петербургский  
государственный  
университет  
[www.spbu.ru](http://www.spbu.ru)



**XXIV Международная медико-биологическая  
конференция молодых исследователей  
«Фундаментальная наука и клиническая  
медицина – человек и его здоровье»**

МАТЕРИАЛЫ НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ

24 апреля 2021 года

Санкт-Петербургский государственный университет

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
2021

УДК 616(082)  
ББК 53.0я43  
Ф94

**Ф94 XXIV Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье»: Материалы научной конференции.** — СПб. : Сциентиа, 2021. — 971 с.

**ISBN 978-5-6045762-2-9**

*Проведение конференции поддержано  
внутренним грантом СПбГУ NM\_2021 от 22.07.2020.*

© Санкт-Петербургский государственный университет, 2021

© Оформление ООО Издательский дом «Сциентиа», 2021

## ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

*Шаабани С.А., студ.*

*Санкт-Петербургский государственный университет,*

*Санкт-Петербург, Россия*

*Научный руководитель: Пчелин И.Ю., к.м.н., доц.*

**Введение.** В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) рассматривается как мультисистемное заболевание, ассоциированное с метаболическим синдромом. Половые различия прослеживаются как в распределении заболеваемости НАЖБП среди населения, так и в преобладании тех или иных метаболических нарушений у пациентов со стеатозом печени.

**Цель работы.** Настоящее исследование было проведено с целью изучить изменения клинико-лабораторных показателей, отражающих метаболические нарушения, у мужчин и женщин при развитии НАЖБП.

**Материалы и методы.** Обследованы 95 пациентов с НАЖБП и 68 пациентов без НАЖБП (группа контроля, сопоставимая по ИМТ и возрасту). Исследование включало изучение клинико-анамнестических данных, показателей биохимического анализа крови, гормонального статуса, расчет индекса висцерального ожирения VAI и соотношения моноциты/холестерин ЛПВП. Для статистического анализа использовались методы описательной статистики, t-критерий Стьюдента и критерий хи-квадрат, а также коэффициент корреляции Спирмена (rs).

**Результаты.** Для женщин с НАЖБП характерны более низкие сывороточные концентрации холестерина ЛПВП ( $p=0,002$ ) и более высокие уровни индекса VAI ( $p=0,002$ ), коэффициента атерогенности ( $p=0,006$ ) и соотношения моноциты/холестерин ЛПВП ( $p=0,036$ ) по сравнению с женщинами из контрольной группы. У мужчин наличие НАЖБП ассоциировано с повышением сывороточного уровня лептина по сравнению с контрольной группой ( $p=0,028$ ), при этом показатели липидного обмена в данных подгруп-

пах сопоставимы. Развитие НАЖБП ассоциировано с выравниванием уровня холестерина ЛПВП, индексов SCORE и VAI у женщин и мужчин, что не характерно для пациентов из группы контроля, у которых половые различия по данным показателям являются статистически значимыми. У мужчин с НАЖБП сывороточный уровень лептина коррелирует с индексом массы тела ( $rs=0,491$ ,  $p=0,001$ ), инсулином ( $rs=0,505$ ,  $p=0,001$ ), индексом НОМА-IR ( $rs=0,483$ ,  $p=0,001$ ), индексом VAI ( $rs=0,324$ ,  $p=0,044$ ) и уровнем мочевой кислоты ( $rs = 0,458$ ,  $p=0,003$ ), тогда как у женщин с НАЖБП — только с индексом массы тела ( $rs=0,405$ ,  $p=0,032$ ).

**Выводы.** Полученные данные позволяют предполагать наличие существенных половых различий, касающихся метаболических нарушений у пациентов с НАЖБП. Данные результаты следует учитывать при разработке стратегий по диагностике метаболических нарушений у пациентов с НАЖБП.

*Автор выражает благодарность научному руководителю доц. Пчелину И.Ю.*

## Обзорная статья

**ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ****С. А. Шаабани** , **И. Ю. Пчелин** Санкт-Петербургский государственный университет  
Россия, 199034 г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

✉ Шаабани София Абдельхамидовна – cftspbu@mail.ru

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) рассматривается как мультисистемное заболевание, ассоциированное с метаболическим синдромом. Половые различия прослеживаются как в распределении заболеваемости НАЖБП в популяции, так и в преобладании тех или иных метаболических нарушений у пациентов со стеатозом печени. В статье проанализированы современные научные данные об эпидемиологии и патогенезе заболевания, в том числе о роли половых гормонов в развитии стеатоза. Суммированы данные об основных метаболических нарушениях у пациентов с НАЖБП, обсуждаются потенциальные механизмы их взаимосвязи с гормональным статусом. Рассмотрены особенности взаимосвязи НАЖБП с синдромом поликистозных яичников у женщин. Результаты проведенного анализа данных литературы свидетельствуют о целесообразности разработки стратегий диагностики метаболических нарушений у пациентов с НАЖБП, а также рекомендаций по персонализированной терапии с учетом пола и гормонального статуса пациентов.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, инсулинорезистентность, синдром поликистозных яичников, эстрогены, половые различия, гомоцистеин, лептин, мочевая кислота.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Шаабани С.А., Пчелин И.Ю. Особенности метаболических нарушений у мужчин и женщин с неалкогольной жировой болезнью печени // *Juvenis scientia*. 2020. Том 6. № 6. С. X-X.



