



Клинико-лабораторные особенности течения неалкогольного стеатоза печени у женщин в раннем периоде постменопаузы, проживающих на территории промышленного мегаполиса

Булатова И. А.¹, Шевлюкова Т. П.², Соболев А. А.³, Гуляева И. Л.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Петропавловская, д. 26, г. Пермь, 614990 Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия)

³ Клиника женского здоровья, (ул. Краснофлотская, д. 31, г. Пермь, 614000 Россия)

Для цитирования: Булатова И. А., Шевлюкова Т. П., Соболев А. А., Гуляева И. Л. Клинико-лабораторные особенности течения неалкогольного стеатоза печени у женщин в раннем периоде постменопаузы, проживающих на территории промышленного мегаполиса. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;214(6): 53–60. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-53-60

✉ Для переписки:

Irina A. Bulatova
 bula.1977@mail.ru

Булатова Ирина Анатольевна, заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, д.м.н.

Шевлюкова Татьяна Петровна, профессор кафедры акушерства и гинекологии, д.м.н.

Соболев Александр Андреевич, врач терапевт, гастроэнтеролог

Гуляева Инна Леонидовна, заведующая кафедрой патологической физиологии, д.м.н.

Резюме

Цель. Изучить факторы риска, клинические особенности, антропометрические, биохимические и метаболические показатели, параметры функционального состояния эндотелия, уровень интерлейкина-6 (IL-6) и маркеры гемостаза у пациенток с неалкогольным стеатозом печени (НАСП) в раннем периоде постменопаузы, проживающих в г. Перми.

Материалы и методы. Обследовано 100 женщин в раннем периоде постменопаузы: 70 пациенток с клинической формой НАСП и избыточной массой тела или ожирением разной степени выраженности ($49,9 \pm 1,1$ лет) и 30 практически здоровых женщин без ожирения и патологии печени ($47,3 \pm 2,6$ лет). У всех обследуемых в крови определяли: биохимические показатели, липидный спектр, инсулин, лептин, лептин-рецепторы, интерлейкин-6 (IL-6), маркеры эндотелиальной дисфункции, параметры гемостаза, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), индекс свободного лептина, НОМА-IR и Caro. Стеатоз печени определяли методом ультразвукового исследования.

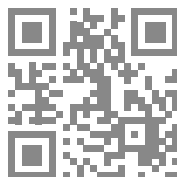
Результаты. Среди жалоб пациенток с НАСП и ожирением в ранней постменопаузе преобладали общая слабость (35%), тяжесть (35%) и боли (15%) в правом подреберье (35%), явления диспепсии — отрыжка (25%), тошнота (15%), изжога (10%), метеоризм (10%). Гипертоническая болезнь отмечалась у 60% женщин НАСП-О, сахарный диабет 2 типа — у 24%. Все пациентки имели геноидный тип ожирения. Избыточную массу тела имели 34% женщин с НАСП, ожирение 1 степени — 29%, 2 степени — 23%, 3 степени — 14% пациенток.

Заключение: У обследуемых женщин с НАСП в раннем периоде постменопаузы, проживающих в г. Перми, выявлены факторы риска развития ожирения: потребление высококалорийных продуктов с повышенным содержанием жиров и сахаров и гипокинезия, а течение заболевания сопровождалось развитием дислипидемии, инсулино- и лептинорезистентности, воспалительным синдромом с активацией провоспалительного цитокина IL-6 и гиперфибриногенемией, а также эндотелиальной дисфункцией, выраженность которых нарастала при переходе из 1 во 2–3 степень ожирения.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, ожирение, менопауза, эндотелиальная дисфункция

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: CARUYZ



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-53-60>

Clinical and laboratory features of the course of non-alcoholic liver steatosis in women in the early postmenopausal period living on the territory of an industrial megapolis

I. A. Bulatova¹, T. P. Shevlyukova², A. A. Sobol³, I. L. Gulyaeva¹

¹ Perm State Medical University n.a. E. A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation, (26 Petropavlovsk str., Perm, 614990, Russia)

² Tyumen State Medical University, (54 Odessa St., Tyumen, 625023, Russia)

³ Women's Health Clinic, (31 Krasnoflotskaya Str., Perm, 614000, Russia)

For citation: I. A. Bulatova¹, T. P. Shevlyukova², A. A. Sobol³, I. L. Gulyaeva Clinical and laboratory features of the course of non-alcoholic liver steatosis in women in the early postmenopausal period living on the territory of an industrial megapolis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;214(6): 53–60. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-53-60

✉ **Corresponding author:**

Irina A. Bulatova
bula.1977@mail.ru

Irina A. Bulatova, Head of the Department of Normal Physiology, Professor of the Department of Faculty Therapy No. 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, MD

Tatiana P. Shevlyukova, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, MD

Aleksander A. Sobol, Women's Health Clinic, general practitioner, gastroenterologist

Inna L. Gulyaeva, Head of the Department of Pathological Physiology, MD

Summary

The aim. To study risk factors, clinical features, anthropometric, biochemical and metabolic parameters, parameters of the functional state of the endothelium, the level of interleukin-6 (IL-6) and markers of hemostasis in patients with non-alcoholic liver steatosis in the early postmenopausal period living in Perm.

Materials and methods. 100 women in the early postmenopausal period were examined: 70 patients with the clinical form non-alcoholic liver steatosis and overweight or obesity of varying severity (49.9 ± 1.1 years) and 30 practically healthy women without obesity and liver pathology (47.3 ± 2.6 years). Biochemical parameters, lipid spectrum, insulin, leptin, leptin receptors, interleukin-6 (IL-6), markers of endothelial dysfunction, hemostasis parameters were determined in the blood of all subjects, body mass index (BMI), free leptin index, NOMA-IR and Caro were calculated. Liver steatosis was determined by ultrasound examination.

Results. General weakness (35%), severity (35%) and pain (15%) in the right hypochondrium (35%), dyspepsia — belching (25%), nausea (15%), heartburn (10%), flatulence (10%). Hypertension was observed in 60% of women, type 2 diabetes mellitus — in 24%. All patients had a genoid type of obesity. 34% of women with non-alcoholic liver steatosis were overweight, 29% were obese of the 1st degree, 23% were obese of the 2nd degree, and 14% of patients were obese of the 3rd degree.

Conclusion: In the examined women with non-alcoholic liver steatosis in the early postmenopausal period living in Perm, risk factors for the development of obesity were identified: consumption of high-calorie foods with high fat and sugar content and hypokinesia, and the course of the disease was accompanied by the development of dyslipidemia, insulin and leptin resistance, inflammatory syndrome with activation of proinflammatory cytokine IL-6 and hyperfibrinogenemia, and also endothelial dysfunction, the severity of which increased during the transition from 1 to 2–3 degrees of obesity.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, obesity, menopause, endothelial dysfunction

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время представляет собой самое частое хроническое заболевание печени в мире, поражающее до 30% взрослых жителей развитых стран [1, 2]. В России продолжается неуклонный рост

этой патологии. Так, согласно по данным много-центрального исследования DIREG1 (2007 г.) распространенность НАЖБП у пациентов амбулаторного профиля составляла 27%, по результатам DIREG2 (2014 г.), проведенного спустя 7 лет, уже 37,3% [3, 4].

Основная тенденция распространенности НАЖБП у женщин заключается в прогрессивном росте выявляемости заболевания по мере увеличения возраста – от 17,8% у пациенток 18–29 лет до 52,6% у пациенток 40–49 лет. У 95,4% пациентов по данным DIREG2 были выявлены факторы риска НАЖБП. В общей популяции обследуемых с НАЖБП по данным исследований, проведенных в разных регионах России регистрировались сопутствующие заболевания: гипертония (68–71,5%), избыточный вес и ожирение (56–93%), гиперхолестеринемия (54–57%), сердечно-сосудистые заболевания (до 35%), метаболический синдром (до 30%), гипертриглицеридемия (до 36%), сахарный диабет (до 26%), климатический синдром у женщин (20,3–24,6%) [4, 5].

Распространенность избыточного веса и ожирения за последние десятилетия достигла эпидемических показателей. Число людей с ожирением в мире составляет более 700 млн человек и продолжает неуклонно увеличиваться [6]. Ожирение является одним из самых распространенных в мире хронических заболеваний не только взрослых, но и детей и подростков. В большинстве стран Европы более 50% населения имеют лишний вес или страдают ожирением. В настоящее время в России не менее 30% трудоспособного населения имеют избыточную массу тела, из них 25% страдают ожирением [7]. Эпидемиология и частота развития ожирения зависит от расовых, этнических и гендерных различий, а также от особенностей географических и социально-экономических условий жизни. Замечено, что во всех возрастных группах у женщин распространенность общего и абдоминаль-

ного ожирения выше, чем у мужчин. В возрастной группе 45–54 года до 40,9% женщин имеют ожирение, а в возрасте 55–64 года – более 50% женщин [8].

Важным патогенетическим фактором развития ожирения, помимо нарушения рациона и режима питания с повышенным потреблением высококалорийных продуктов считают прогрессирующую гипокинезию во всех сферах жизни современного человека, в том числе малоподвижный образ жизни и офисную работу. Отмечено значительное влияние среды и возрастающей урбанизации в развитии этой патологии [7].

Ожирение является независимым фактором риска развития НАЖБП, увеличивая риск развития этого заболевания более чем в 3,5 раза [9]. У больных морбидным ожирением распространенность различных клинических форм НАЖБП достигает 95–100% [10].

Таким образом, распространенность НАЖБП в России не только остается на довольно высоком уровне, но и имеет четкую тенденцию к росту, что требует осмысления и дополнительного анализа с учетом региональных, территориальных и гендерных особенностей, возрастных групп, факторов риска, ассоциированных состояний с целью выявления групп риска и оценки особенностей течения этой патологии.

Цель работы: изучить факторы риска, клинические особенности, антропометрические, биохимические и метаболические показатели, параметры функционального состояния эндотелия, уровень IL-6 и маркеры гемостаза у пациенток с неалкогольным стеатозом печени (НАСП) в раннем периоде постменопаузы, проживающих в г. Перми.

Материалы и методы

Общее количество обследованных составило 100 женщин в раннем периоде постменопаузы (не позднее 5 лет от прекращения менструального цикла): 70 пациенток с клинической формой НАСП и избыточной массой тела или ожирением разной степени выраженности (группа НАСП-О-М) средним возрастом $49,9 \pm 1,1$ лет и 30 практически здоровых женщин без ожирения и патологии печени (группа Контроль-БО-М) средним возрастом $47,3 \pm 2,6$ лет.

Критерием включения в группу НАСП были признаки стеатоза, выявленные при ультразвуковом исследовании, отсутствие синдрома цитолиза, значение индекса массы тела (ИМТ) более 25 или окружность талии, превышающая 80 см.

Лабораторные показатели гамма-глутамилтрансферазу (ГГТ), триглицериды (ТГ) и липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) определяли с помощью наборов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на автоматическом биохимическом анализаторе Landwind LW C200i (Китай); трансаминазы, щелочную фосфатазу (ЩФ), билирубин общий, холестерин (ХС) и липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) исследовали реактивами фирмы «Abbott» (США) на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect-4000» (США).

Концентрацию лептина и лептин-рецепторы (LEP-R) в сыворотке крови определяли

с помощью набора DSL (США), инсулина в плазме натощак – с помощью набора MONOBIND (США) методом иммуноферментного анализа на аппарате StatFax-2100 (Awareness Technology, США). Уровень липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формуле: $TG/2,2$, индекс атерогенности (ИА) по формуле – $(ХС-ЛПВП)/ЛПВП$. Индекс свободного лептина (FLI) рассчитывали как отношение лептина (нг/мл) к лептин-рецептору (нг/мл), умноженное на 100. Оценку степени инсулинорезистентности (ИР) проводили с использованием индексов HOMA-IR и Саго [11].

Для подсчета количества десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) в плазме крови обследуемых лиц применяли модифицированный метод Hladovec (1978 г.), основанный на выделении клеток эндотелия вместе с тромбоцитами, которые удаляли в результате осаждения с помощью аденозиндифосфата [12]. Концентрацию васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), интерлейкина-6 (IL-6), эндотелина-1 (Et-1) и антигена фактора Виллебранда (vWFAg) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов: «VEGF-ИФА-БЕСТ» «ИНТЕРЛЕЙКИН-6-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск), Endotelin

(Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co RG, Австрия), Technozym WF: Ag ELISA (Technoclone GmbH, Австрия) и планшетного фотометра Stat-Fax 2100 (Awareness Technology, США).

Количество тромбоцитов в цельной крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе Medonic M20 (BOULE MEDICAL AB, Швеция). Оценку показателей активированного парциального тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПТВ), тромбинового времени (ТВ), уровня фибриногена и РФМК (растворимых фибрин-мономерных комплексов) проводили в плазме крови на коагулометре

«АПГ-04» (Россия) наборами фирмы «Технология-Стандарт» (Россия).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на ПК с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (© Microsoft, 2016) и пакета прикладных электронных таблиц «Stat2015». Для анализа количественных признаков применялись медиана (Me) и квартили (Q1, Q3). Для оценки значимости различий независимых групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Различия между выборками признавали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Среди жалоб пациенток с НАСП-О в ранней постменопаузе преобладали общая слабость (35%), тяжесть (35%) и боли (15%) в правом подреберье (35%), явления диспепсии – отрыжка (25%), тошнота (15%), изжога (10%), метеоризм (10%). Гипертоническая болезнь отмечалась у 60% женщин НАСП-О, сахарный диабет 2 типа – у 24%. В анамнезе у всех пациенток с НАСП было гиперкалорийное питание на протяжении длительного периода времени, но, в то же время, отсутствовало чрезмерное употребление алкоголя (безопасная доза алкоголя (в пересчете на этанол) для женщин – менее 20 г/день), прием лекарственных препаратов и вредные производственные факторы, способные вызвать развитие стеатоза печени.

При объективном осмотре отмечалось повышение артериального давления до 140/90 мм рт. ст. и более (50%), болезненность при пальпации живота (24%), увеличение ординат Курлова (20%), пастозность голеней и стоп (20%). При УЗИ у пациенток имелись признаки стеатоза печени: диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала.

Все антропометрические характеристики в группе пациенток с НАСП и ожирением значимо

превышали показатели здоровых женщин БО. ИМТ в группе с НАСП-О составил в среднем $33,5 \pm 1,3$ кг/м². Все пациентки имели геноидный тип ожирения. Избыточную массу тела имели 34% женщин с НАСП с ИМТ $28,2 \pm 0,5$, 1 степени – 29% ($32,4 \pm 0,7$), 2 степени – 23% ($37,2 \pm 0,8$), 3 степени – 14% пациенток ($45,4 \pm 0,7$).

По данным биохимического исследования у пациенток с НАСП и ожирением в раннем периоде постменопаузы сыровороточные уровни АЛТ, АСТ и ГГТ, хотя и имели значимые различия с контрольной группой женщин, но находились в пределах референсных значений наборов. При этом у 13% женщин со стеатозом уровни ЩФ были повышены. Липидный спектр у пациенток с НАСП статистически значимо отличался от контроля, регистрировались: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, ЛПНП-емия, снижение ЛПВП, повышение ЛПОНП и ИА. В группе женщин со стеатозом уровни инсулина ($p=0,010$) и лептина ($p=0,001$), значения индекса НОМА ($p=0,001$) и Саго ($p=0,001$) были значимо выше, а растворимых рецепторов лептина достоверно ниже ($p=0,001$), чем в группе контроля. При этом медиана индекса свободного лептина в группе с НАСП почти в 8 раз превышала уровень группы с нормальным ИМТ (таблица 1).

Таблица 1.
Биохимические и метаболические показатели у контрольной группы женщин и пациенток с НАСП-О в раннем периоде постменопаузы
Примечание:
р – значимость различий

Показатели	Контроль-БО-М	НАСП-О-М	р
АЛТ, Ед/л	15,9 (10,1–23,5)	20 (17–27,5)	0,006
АСТ, Ед/л	22,6 (18,7–27)	19 (17–22)	0,136
Общий билир., мкмоль/л	10,2 (8–14,4)	8,9 (6,6–10,9)	0,198
ГГТ, Ед/л	10,8 (10,1–16,2)	20,5 (14,9–24,8)	0,021
ЩФ, Ед/л	56 (47,5–63,8)	73 (56–97)	0,031
ХС, ммоль/л	4,5 (4,2–5)	5,7 (5,2–6,3)	0,001
ТГ, ммоль/л	0,8 (0,6–1,0)	1,4 (1–1,9)	0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,3 (1,6–1,7)	1,3 (1,1–1,6)	0,037
ЛПНП, ммоль/л	2,9 (2,5–3,4)	3,6 (3,2–4)	0,001
ЛПОНП, ммоль/л	0,3 (0,3–0,4)	0,8 (0,5–,9)	0,001
ИА	1,7 (1,5–2)	3,3 (2,7–4,2)	0,001
Инсулин, мкМЕ/мл	5,8 (4–10,3)	12,6 (8–15,2)	0,010
НОМА-IR	1,0 (0,6–1,8)	2,9 (2,1–3,7)	0,001
Индекс Саго	0,32 (0,30–0,41)	0,77 (0,47–0,78)	0,001
Лептин, нг/мл	8,0 (5,2–11)	39,5 (20,3–62)	0,001
Лептин –рецепторы (LEP-R, OB-R), нг/мл	18,6 (16,8–20)	13,5 (11,7–15,9)	0,001
Индекс свободного лептина, ед	47 (28–56)	356 (245–576)	0,001

Таблица 2. Показатели функционального состояния эндотелия и уровень IL-6 в контрольной группе женщин и пациенток с НАСП-О в раннем периоде постменопаузы

Примечание: р – значимость различий

Показатели	Контроль-БО-М	НАСП-О-М	р
ДЭЦ, *10 ⁴ /л	2,5 (1,5–3)	3 (2,5–4)	0,004
Et-1, фмоль/мл	0,3 (0,1–0,4)	0,5 (0,4–1,5)	0,001
VEGF, пг/мл	76 (1,7–93,5)	187 (107–435)	0,001
vWFAg, МЕ/мл	1 (0,9–1)	1,3 (0,9–1,4)	0,041
IL-6, пг/мл	0 (0–0)	2,6 (1,9–4,1)	0,001

Таблица 3. Показатели гемостаза в контрольной группе женщин и пациенток с НАСП-О в раннем периоде постменопаузы

Примечание: р – значимость различий

Показатели	Контроль-БО-М	НАСП-О-М	р
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	250,5 (229,5–273)	256 (227,5–305)	0,845
АПТВ, сек	28 (28–29)	26,7 (25,2–29,5)	0,186
ПТВ, сек	13 (13–14)	13 (12,7–13,2)	0,169
ТВ, сек	12 (12–12,3)	15,1 (14,2–16,4)	0,001
Фибриноген, г/л	1,8 (1,8–2,1)	3,6 (3–4,3)	0,001
РФМК, мг/100 мл	3 (3–3)	3,3 (3–3,5)	0,155

При оценке функциональных печеночных тестов у женщин в менопаузе с НАСП в зависимости от степени ожирения выявлено значимое увеличение уровня ЩФ в группе с 3 степенью ожирения ($p=0,034$), что свидетельствует о развитии холестаза при выраженном ожирении. Анализ липидного спектра показал увеличение выраженности дислипидемии в виде гипертриглицеридемии ($p=0,047$), снижения уровня ЛПВП ($p=0,048$) и повышения ИА ($p=0,025$) при переходе из 1 во 2 и 3 степени ожирения. Исследование показало также значимую разницу концентрации плазменного лептина в группах женщин со стеатозом с избыточной массой тела и О-1 ($p=0,046$). Показатель индекса свободного лептина достоверно увеличивался с ростом ИМТ.

В результате исследования маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) было показано, что все они достоверно повышены у пациенток со стеатозом и ожирением по сравнению с группой контроля. Статистически значимо увеличено количество ДЭЦ ($p=0,004$) и vWFAg ($p=0,041$), которые являются маркерами повреждения эндотелия. Концентрация VEGF в сыворотке крови больных стеатозом была в 2,5 раза выше, чем в группе условно здоровых женщин БО ($p=0,001$), что может свидетельствовать об активации неоангиогенеза и ремоделировании сосудистой системы в результате нарушения эндотелиальной выстилки синусоидов печени. В этих патологических процессах активно участвует Et-1, продукция которого у пациенток с НАСП-О в период менопаузы также значимо повышена ($p=0,001$). Этот маркер ЭД является вазоконстриктором, негативно влияет на гемодинамику

печени, а также активирует звездчатые клетки, что способствует развитию фиброза. Повышение концентрации провоспалительного IL-6 в сыворотке крови пациенток со стеатозом и ожирением в сравнении с контролем ($p=0,001$) свидетельствует об активации механизмов воспаления (таблица 2).

Уровни vWFAg, ДЭЦ, Et-1 и IL-6 не имели значимых отличий в зависимости от степени ожирения. При этом медиана концентрации VEGF в сыворотке крови женщин с ожирением 2 степени была достоверно выше, чем в подгруппе с 1 степенью ($p=0,044$), что может свидетельствовать о прогрессировании ЭД по мере увеличения выраженности ожирения.

Количество тромбоцитов в группе пациенток с НАСП-О-М значимо не отличались от контроля ($p=0,845$). При анализе показателей коагуляционного гемостаза у женщин со стеатозом и ожирением в менопаузе АЧТВ, ПТВ и РФМК также не имели статистически значимых отличий от контрольной группы практически здоровых женщин ($p=0,186$, $p=0,169$ и $p=0,155$ соответственно). Показатель ТВ, характеризующего вторую фазу свертывания крови, был значимо удлинён у пациенток с НАСП-О-М в сравнении с контролем ($p=0,001$), но находился в пределах референсных значений набора. Уровень фибриногена у женщин со стеатозом был выше контрольной группы ($p=0,001$), а также регистрировался его рост при переходе из 1 во 2–3 степени ожирения ($p=0,043$), что возможно связано с активацией механизмов воспаления (таблица 3).

Обсуждение

При анализе факторов риска и сопутствующей патологии в группе женщин с НАСП, находящихся в раннем периоде постменопаузы, были выявлены гипертоническая болезнь в 60%, сахарный диабет 2 типа в 24%, избыточный вес в 34% и ожирение разной степени выраженности в 66%, что в целом соотносится с данными, полученными при обследовании популяции с НАЖБП в разных регионах России [3, 5].

Частота встречаемости НАЖБП и клинической формы НАСП увеличивается с возрастом (особенно у женщин), что обусловлено тем, что с возрастом в печени снижается скорость кровотока, нарушается клеточный цикл и увеличивается секреция провоспалительных цитокинов. Исследования, проведенные в эксперименте и клинике, доказали влияние процесса старения на развитие и прогрессирование стеатоза печени [13].

Распространенность ожирения выше у женщин в постменопаузе, чем в пременопаузе. Менопауза приводит к увеличению общего количества жира в организме и его перераспределению, и соответственно, к формированию абдоминального ожирения [14].

Женщины в менопаузе по сравнению с мужчинами имеют больше ранних дифференцированных адипоцитов, особенно в бедренной области [15]. В периоде менопаузального перехода и ранней постменопаузе избыточная масса тела и ожирение по некоторым данным регистрируются более чем у половины женщин [16].

По данным литературы уже на стадии стеатоза может выявляться синдром холестаза, причем нарушения функциональных показателей печени чаще обнаруживаются у женщин [17, 18, 19]. В исследуемой нами группе у 13% пациенток с НАСП и ожирением преимущественно 3 степени было отмечено повышение уровня ЩФ.

По данным разных исследований дислипидемия в виде гипертриглицеридемии, снижения ЛПВП и повышения ЛПНП выявляется примерно у 55–80% больных с НАЖБП, а у 75% пациентов отмечается повышение уровня глюкозы натощак, изменение глюкозотолерантного теста, повышение инсулина и С-пептида [17, 18, 20]. У наших пациенток с НАСП и ожирением в постменопаузе также регистрировалась гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, ЛПНП-емия, снижение ЛПВП, повышение ЛПОНП, инсулино- и лептинорезистентность, нарастающая по мере выраженности степени ожирения. Ранее в эксперименте нами было показано, что течение фруктозоиндуцированного стеатоза печени у животных также сопровождается нарушениями липидного спектра [21].

В развитии НАЖБП важное место отводится системному хроническому воспалению, определяющему развитие метаболических и клинических проявлений на фоне генетической предрасположенности, инициирующих развитие и прогрессирование стеатоза [22]. Жировая ткань синтезирующим большое количество адипоцитокинов, влияющих на процессы ангиогенеза, сосудистой гомеостаз и эндотелиальную вазодилатацию [23].

Заключение

Среди обследованных пациенток с НАСП в раннем периоде постменопаузы, проживающих на территории г. Перми, являющимся промышленным мегаполисом, избыточную массу тела имели 34%, ожирение 1 степени – 29%, 2 степени – 23%, 3 степени – 14% женщин.

У всех обследуемых женщин выявлены факторы риска развития ожирения: потребление высококалорийных продуктов с повышенным содержанием жиров и сахаров и гипокинезия.

Среди жалоб преобладали в 35% общая слабость и тяжесть в правом подреберье, явления диспепсии наблюдались у 10–25% опрошенных. Гипертоническая болезнь отмечалась у 60% обследуемых, сахарный диабет 2 типа – у 24%.

В нашем исследовании маркеры ЭД и провоспалительный IL-6 у пациенток со стеатозом и ожирением в раннем периоде постменопаузы были значимо выше по сравнению с группой контроля. Полученные нами данные согласуются с рядом других исследований, которые изучали цитокиновый статус при НАЖБП [24, 25].

В литературе встречаются сведения о повышении содержания vWF при стеатозе печени в клинике и в эксперименте, что может быть следствием повреждения эндотелия [26].

Ранее нами было установлено, что течение клинической формы НАСП у женщин репродуктивного возраста характеризуется развитием дислипидемии, гиперлептинемии, повышением уровня IL-6 и признаками повреждения эндотелия в виде гиперпродукции VEGF. При этом большая часть исследуемых лабораторных показателей маркировала переход в 1-ю степень ожирения, лептин позволял дифференцировать практически все степени ожирения, а выработка IL-6 и VEGF значимо возрастала на 2–3-й стадии ожирения [20].

Данные литературы по исследованию гемостаза при НАЖБП весьма противоречивы. В одних исследованиях указывается, что НАЖБП ассоциирована с развитием тромбоцитопении [27, 28]. Другие авторы приводят факты, указывающие на то, что НАСП сопровождается повышенной активацией тромбоцитов и высоким содержанием протромботических факторов в крови, коррелирующее с выраженностью гистологических изменений в печени, что может способствовать развитию протромботического состояния у пациентов [29, 30, 31].

Есть данные об отсутствии значимых изменений в количестве тромбоцитов при НАСП [26]. Мы также не нашли значимых изменений количества тромбоцитов у женщин с НАСП и ожирением в постменопаузе. При этом уровень фибриногена в плазме крови женщин со стеатозом был выше контрольной группы и возрастал при переходе из 1 во 2–3 степени ожирения, что вероятно связано с активацией воспалительных механизмов. Наши результаты частично согласуются с другими исследованиями, в которых у женщин с абдоминальным ожирением также определяли повышение концентрации фибриногена [32].

Гиподинамичный образ жизни вели все пациентки.

У пациенток с НАСП с избыточной массой тела и разной степенью ожирения, проживающих в г. Перми в постменопаузе регистрировалась дислипидемия (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, ЛПНП-емия, снижение ЛПВП, повышение ЛПОНП и ИА), инсулино- и лептинорезистентность, развитие воспалительного синдрома с активацией провоспалительного цитокина IL-6 и гиперфибриногенемией, дисфункция эндотелия с увеличением количества ДЭЦ, уровня Et-1, гиперпродукцией VEGF и повышением vWFAg, выраженность которых нарастала при переходе из 1 во 2–3 степень ожирения.

Литература | References

- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel; Chair; EASL Governing Board representative; Panel members: EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. 2021 Sep;75(3):659–689. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025.
- Maevskaya M.V., Kotovskaya Yu.V., Ivashkin V.T. et al. National Consensus for physicians on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and its main comorbid conditions. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2022; 94(2): 216–253. (in Russ.) doi: 10.2644/2/00403660.2022.02.201363.
Маевская М. В., Котовская Ю. В., Ивашкин В. Т. и соавт. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022; 94(2): 216–253. doi: 10.2644/2/00403660.2022.02.201363.
- Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014; 4: 32–38. (in Russ.)
Драпкина О. М., Ивашкин В. Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 4: 32–38.
- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S. et al. 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. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016; 26(2): 24–42. (in Russ.)
Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26(2): 24–42.
- Pal'gova L.K., Baranovskiy A. Yu., Ushakova T.I., Yurkina A.S., Blinov D.V. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in the North-Western region of Russia (results of an open multicenter prospective study DIREG 2). *Vestnik SPbGU. Meditsina*. 2017; 12 (2): 118–135. (in Russ.) doi: 10.21638/11701/spbu11.2017.201.
Пальгова Л. К., Барановский А. Ю., Ушакова Т. И., Юркина А. С., Блинов Д. В. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Северо-Западном регионе России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2). *Вестник СПбГУ. Медицина*. 2017; 12 (2): 118–135. doi: 10.21638/11701/spbu11.2017.201
- Timasheva Ya.R., Balkhiyarova Zh.R., Kochetova O.V. The current state of research in the field of obesity: the genetic aspect, the role of the microbiome and predisposition to COVID-19. *Problemy endokrinologii*. 2021; 67(4): 20–35 (in Russ.)
Тимашева Я. Р., Балхиярова Ж. Р., Кочетова О. В. Современное состояние исследований в области ожирения: генетические аспекты, роль микробиома и предрасположенность к COVID-19. *Проблемы эндокринологии*. 2021; 67(4): 20–35.
- Razina A.O., Achkasov E.E., Runenko S.D. Obesity: a modern view of the problem. *Ozhirenie i metabolism*. 2016; 13(1): 3–8. (in Russ.) doi: 10.14341/OMET201613–8.
Разина А. О., Ачкасов Е. Е., Руненко С. Д. Ожирение: современный взгляд на проблему. *Ожирение и метаболизм*. 2016; 13(1): 3–8. doi: 10.14341/OMET201613–8.
- Drapkina O.M., Eliashevich S.O., Shepel' R.N. Obesity as a risk factor for chronic non-communicable diseases. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2016; 134 (6): 73–79. (in Russ.)
Драпкина О. М., Елиашевич С. О., Шепель Р. Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 134 (6): 73–79.
- Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020; 73(1): 202–209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
- Ballestri S., Zona S., Targher G. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 31(5): 936–44. doi: 10.1111/jgh.13264.
- Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2017; 7: 6–8. (in Russ.)
Клинические рекомендации. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 7: 6–8.
- Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol. Biochem*. 1978; 2 (27): 140–144.
- Li Z. T., Ji F., Han X. W., Wang L., Yue Y. Q., Wang Z. G. The Role of Gastroesophageal Reflux in Provoking High Blood Pressure Episodes in Patients with Hypertension. *J Clin Gastroenterol*. 2018 Sep;52(8):685–690. doi: 10.1097/MCG.0000000000000933.
- Giannini A., Caretto M., Genazzani A. R., Simoncini T. Menopause, Hormone Replacement Therapy (HRT) and Obesity. *Curre Res Diabetes and Obes J*. 2018; 7(1): 555704. doi: 10.19080/CRDOJ.2018.07.555704.
- Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A., Kim O.T., Neymark A.E. Obesity: assessment and management tactics of patients. Collective monograph. Moscow. FGBU “NMITs TPM”; ООО “Silitseya-Poligraf”. 2021. 174 P. (in Russ.)
Драпкина О. М., Самородская И. В., Старинская М. А., Ким О. Т., Неймарк А. Е. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. Коллективная монография. М.: ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России; ООО “Силицея-Полиграф”. 2021. –174 с.
- Sandakova E.A., Zhukovskaya I.G. Features of the course of the menopausal transition and early postmenopause in women with different types and degrees of obesity. *RMJ*. 2019; (1): 16–22. (in Russ.)
Сандакова Е. А., Жуковская И. Г. Особенности течения периода менопаузального перехода и ранней постменопаузы у женщин с различными типами и степенью ожирения. *Русский медицинский журнал. Мать и дитя*. 2019; 1: 16–22.
- Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52.
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых:

- клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 1(1): 4–52. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52.
18. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. Non-alcoholic fatty liver disease from the standpoint of modern medicine. Moscow. Prima Print, 2020. 68 P. (in Russ.)
Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А., Дичева Д. Т., Кузнецова Е. И. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. – М.: Прима Принт, 2020. – 68 с.
 19. Krivosheev A.B., Kuimov A.D., Bogoryanova P.A., Kondratova M.A., Kupriyanova L. Ya., Popov K.V., Tuguleva T.A. Clinical and metabolic features of non-alcoholic fatty liver disease in men and women. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 89(2): 45–51. (in Russ.) doi: 10.17116/terarkh201789245–51.
Кривошеев А. Б., Куимов А. Д., Богорянова П. А., Кондратова М. А., Куприянова Л. Я., Попов К. В., Тугулева Т. А. Клинические и метаболические особенности неалкогольной жировой болезни печени у мужчин и женщин. *Терапевтический архив*. 2017; 89(2): 45–51. doi: 10.17116/terarkh201789245–51.
 20. Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Gulyaeva I.L., Sobol' A.A., Paducheva S.V. Features of the course of non-alcoholic liver steatosis in women of reproductive age and menopause. *Meditinskiy sovet*. 2022; 16(15): 62–69. (in Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2022–16–15–62–69.
Булатова И. А., Шевлюкова Т. П., Гуляева И. Л., Соболев А. А., Падучева С. В. Особенности течения неалкогольного стеатоза печени у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе. *Медицинский совет*. 2022; 16(15): 62–69. doi: 10.21518/2079–701X-2022–16–15–62–69.
 21. Gulyaeva I.L., Shevlyukova T.P., Bulatova I.A., Kurtsev B.V. Experimental study of the hepatoprotective effect of the aqueous extract of *Jinura Procumbens* leaves on the model of fructose-induced non-alcoholic liver steatosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022; 7(15): 151–157. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-203–7–151–157.
Гуляева И. Л., Шевлюкова Т. П., Булатова И. А., Курцев Б. В. Экспериментальное изучение гепатопротекторного влияния водного экстракта листьев *Джинуры Прокумбенс* на модели фруктозоиндуцированного неалкогольного стеатоза печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022; 203(7): 151–157. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-203–7–151–157.
 22. Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Dzhadhav S.N., Sitkin S.I., Seliverstov P.V. Systemic inflammation and non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019; 5(5): 29–41. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-165–5–29–41.
Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Джадхав С. Н., Ситкин С. И., Селиверстов П. В. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; (5): 29–41. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-165–5–29–41.
 23. Markova T.N., Mishchenko N.K., Petina D.V. Adipocytokines: a modern view of the definition, classification and role in the body. *Problemy Endokrinologii*. 2022; 68(1): 73–80. (in Russ.) doi: 10.14341/probl12805.
Маркова Т. Н., Мищенко Н. К., Петина Д. В. Адипоцитокины: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме. *Проблемы Эндокринологии*. 2022; 68(1): 73–80. doi: 10.14341/probl12805.
 24. Vul'f M. A., Kirienkova E. V., Skuratovskaya D. A. et al. Factors contributing to the development of non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance in obesity. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2018; 64(5): 444–450. (in Russ.)
Вульф М. А., Кириенкова Е. В., Скуратовская Д. А. и соавт. Факторы, способствующие развитию неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности при ожирении. *Биомедицинская химия*. 2018; 64(5): 444–450.
 25. Pivtorak E. V. Endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2014; 2(102): 63. (In Russ.)
Пивторак Е. В. Нарушения функции эндотелия у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 2 (102): 63.
 26. Miftakhova A. M. Indicators of hemostasis in non-alcoholic liver steatosis (experimental clinical study). *Medical Science and Education of Ural*. 2021; 3 (107): 17–21. (In Russ.) doi: 10.36361/1814–8999–2021–22–3–17–21.
Мифтахова А. М. Показатели гемостаза при неалкогольном стеатозе печени (экспериментально-клиническое исследование). *Медицинская наука и образование Урала*. 2021; 3 (107): 17–21. doi: 10.36361/1814–8999–2021–22–3–17–21.
 27. Ramadori P., Klag T., Malek N. P., Heikenwalder M. Platelets in chronic liver disease, from bench to bedside. *JHEP Rep*. 2019; 1 (6): 448–459. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.10.001.
 28. Tripodi A. Nonalcoholic fatty liver disease and thrombocytopenia III: Its association with insulin resistance. Hemostasis in acute and chronic liver disease. *Seminars in Liver Disease*. 2017; 37 (1): 28–32. doi: 10.1055/s-0036–1597770.
 29. Reshetnyak V.I., Maev I. V., Reshetnyak T. M., Zhuravel S. V., Pisarev V. M. Liver Diseases and the Hemostasis (Review) Part I. Non-Cholestatic Diseases of the Liver and Hemostasis. *General Reanimatology*. 2019; 15(5): 74–87. doi: 10.15360/1813–9779–2019–5–74–87.
Решетняк В. И., Маев И. В., Решетняк Т. М., Журавель С. В., Писарев В. М. Заболевания печени и гемостаз. Часть I. Нехолестатические заболевания печени и гемостаз (обзор). *Общая реаниматология*. 2019; 15(5): 74–87. doi: 10.15360/1813–9779–2019–5–74–87.
 30. Intagliata N. M., Caldwell S. H. Changes in hemostasis in liver disease. *J. Hepatol*. 2017; 67(6): 1332–1333. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.001.
 31. Madan S. A., John F., Pitchumoni C. S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Mean Platelet Volume: A Systemic Review and Meta-analysis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2016; 50(1): 69–74. doi: 10.1097/MCG.0000000000000340.
 32. Sumerkina V. A. The state of the hemostasis system and markers of endothelial dysfunction in women with abdominal obesity. *Fundamental research*. 2015; 7(part 2): 271–274. (In Russ.)
Сумеркина В. А. Состояние системы гемостаза и маркеры дисфункции эндотелия у женщин с абдоминальным ожирением. *Фундаментальные исследования*. 2015; 7: 271–274.