



Дифференциально-диагностическое значение уровня сывороточного лептина и полиморфизма *Gln223Arg* гена рецептора лептина при метаболически ассоциированной жировой и алкогольной болезнях печени

Морозова О.А., Морозова А.В.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, (пр. Строителей, д. 5, г. Новокузнецк, 654005, Россия)

Для цитирования: Морозова О.А., Морозова А.В. Дифференциально-диагностическое значение уровня сывороточного лептина и полиморфизма *Gln223Arg* гена рецептора лептина при метаболически ассоциированной жировой и алкогольной болезнях печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(10): 155–161. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-155-161

✉ Для переписки:

Морозова

Ольга

Александровна

o_a_morozova

@mail.ru

Морозова Ольга Александровна, д.м.н., профессор, доцент кафедры терапии

Морозова Александра Валерьевна, к.м.н., доцент Кафедры терапии

Резюме

Цель исследования: изучение содержания сывороточного лептина и полиморфизм *Gln223Arg* гена рецептора лептина *LEPR* (*LEPR^{Gln223Arg}*) как дополнительных критериев дифференциальной диагностики метаболически ассоциированной жировой и алкогольной болезней печени.

Предмет исследования: содержание сывороточного лептина и полиморфизм *LEPR^{Gln223Arg}* у больных метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и алкогольной болезнями печени.

Методы исследования. Проведен сравнительный анализ уровня сывороточного лептина и частот распределения генотипических/аллельных вариантов полиморфизма *LEPR^{Gln223Arg}* у 108 больных метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и у 80 больных алкогольной болезнью печени с оценкой индекса массы тела, липидного обмена, гендерных различий, в контрольную группу вошли 126 человек без патологии печени.

Результаты. Выявлены достоверные различия в содержании сывороточного лептина и частотах распределения генотипических/аллельных вариантов полиморфизма *LEPR^{Gln223Arg}* у больных метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и алкогольной болезнью печени.

Заключение. Предложены дополнительные дифференциально-диагностические критерии метаболически ассоциированной жировой болезни печени и алкогольной болезни печени на ранних стадиях. Выявлено, что гиперлептинемия у больных метаболически ассоциированной жировой болезнью печени превышает таковую у больных алкогольной болезнью печени. В отличие от больных алкогольной болезнью печени, у пациентов обоего пола с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени лептинорезистентность связана с носительством различных вариантов полиморфизма *LEPR^{Gln223Arg}*.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени; алкогольная болезнь печени; лептин; полиморфизм; генотип

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: HHNDVP



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-230-10-155-161>

Differential diagnostic value of serum leptin level and polymorphism of the leptin receptor gene *Gln223Arg* in metabolic fatty and alcoholic liver diseases

O.A. Morozova, A.V. Morozova

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, (Novokuznetsk, Russia)

For citation: Morozova O.A., Morozova A.V. Differential diagnostic value of serum leptin level and polymorphism of the leptin receptor gene *Gln223Arg* in metabolic fatty and alcoholic liver diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(10): 155–161. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-155-161

✉ **Corresponding author:**

Olga A. Morozova

o_a_morozova

@mail.ru

Olga A. Morozova, MD, Professor, Associate Professor of the Department of Therapy
Alexandra V. Morozova, PhD, Associate Professor of the Department of Therapy

Summary

The aim of the investigation is the study of the serum leptin content and polymorphism of the leptin receptor gene glutamine 223 arginine (*LEPR^{Gln223Arg}*) as additional criteria for the differential diagnosis of metabolic and alcoholic liver diseases.

The subject of the study: serum leptin content and polymorphism of the leptin receptor gene *LEPR^{Gln223Arg}* in patients with metabolic fatty liver disease and alcoholic liver disease.

The investigation methods. A comparative analysis of the serum leptin level and polymorphism of the leptin receptor gene *LEPR^{Gln223Arg}* was carried out in 108 patients with metabolic fatty liver disease and in 80 patients with alcoholic liver disease with an assessment of body mass index, lipid metabolism, and gender differences.

Results. Reliable differences in serum leptin content and the frequency of genotypes of the leptin receptor gene *LEPR^{Gln223Arg}* were revealed in patients with metabolic fatty liver disease and alcoholic liver disease. The results obtained can serve as additional differential diagnostic criteria between metabolic fatty liver disease and alcoholic liver disease in the early stages.

Conclusion. The results obtained confirm hyperleptinemia in patients with metabolic fatty liver disease exceeding that in patients with alcoholic liver disease. Leptin resistance in men and women with metabolic fatty liver disease is associated with different genotypes of the leptin receptor gene *LEPR^{Gln223Arg}*. No similar association of the genotypes of the leptin receptor gene *LEPR^{Gln223Arg}* was found in patients with alcoholic liver disease.

Keywords: metabolic fatty liver disease; alcoholic liver disease; leptin; polymorphism; genotype

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

Введение

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) и алкогольная болезнь печени (АБП) занимают лидирующие позиции в структуре патологии печени как в мире, так в Российской Федерации [1, 2, 3]. МАЗБП – хроническое заболевание печени метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени (этанол), обусловленное накоплением липидов в гепатоцитах [3, 4]. Распространенность МАЗБП в развитом мире, в частности в США и России, составляет от 25 до 30% [1, 3]. МАЗБП включает в себя весь спектр поражения печени: стеатоз, стеатогепатит, фиброз, цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному [4, 5]. Заболевание является наиболее распространенной патологией печени у детей

и колеблется от 8 до 17%, до 38% – среди тучных детей. У 15% детей и подростков с МАЗБП на момент постановки диагноза имеет место третья и более стадия фиброза [6]. Детская и подростковая МАЗБП представляет собой агрессивный фенотип. Ряд наблюдений свидетельствует о том, что в зрелом возрасте повышается риск преждевременной смерти, если МАЗБП развилась в детстве [7, 8].

Алкогольная болезнь печени – клинко-морфологическое понятие, отражающее поражение печени в результате злоупотребления алкоголем. АБП также включает в себя те же виды поражения печени: от алкогольного стеатоза, острого и хронического гепатита, фиброза до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [9]. По данным

Росстата Министерства здравоохранения РФ заболеваемость алкоголизмом составила 1051,4 тыс. человек (<https://rosstat.gov.ru/folder/13721>). От 60 до 100% лиц, страдающих алкоголизмом, имеет ту или иную стадию алкогольного поражения печени. Клинические проявления МАЖБП и АБП на стадии стеатоза либо отсутствуют, либо малоспецифичны. В то же время у больных нередко имеется несколько взаимоотягощающих факторов поражения печени. Наиболее частым сочетанием является метаболическое и алкогольное поражение. При комбинации МАЖБП и АБП отмечается прогрессирующее течение до необратимых стадий в более короткие сроки, что ухудшает жизненный прогноз [7, 10].

До настоящего времени дифференциальная диагностика МАЖБП и АБП на ранней стадии вызывает трудности у врачей первичного звена. Невозможно различить ведущее и фоновое заболевание печени у больных с ожирением и употребляющих токсические дозы алкоголя. В связи с этим запаздывает диагностика заболевания

печени, сохраняется риск его прогрессирования из-за отсутствия профилактических и лечебных мероприятий, направленных на сохранение здоровья и увеличение продолжительности жизни [11]. Необходимы дополнительные биохимические и генетические критерии ранней диагностики МАЖБП и разграничение ее с АБП [12].

Лептин представляет собой протеогормон (т.е. нерастворим в липидах), относится к группе адипокинов. Основная его роль – корреляция энергетического баланса, принимая участие в уменьшении массы тела и регуляции аппетита. Лептин – антитеатогенный гормон, регулирующий внутриклеточный гомеостаз жирных кислот, активатор β -окисления жирных кислот [13–16].

Рецепторы к лептину (LEPR) относятся к группе цитокиновых рецепторов, выявляются в легких, печени, почках, поджелудочной железе, надпочечниках, скелетных мышцах, стволовых клетках. Роль лептиновых рецепторов в пострецепторных механизмах передачи лептинового сигнала изучена недостаточно [17–21].

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели обследовано 108 больных с МАЖБП, 80 больных с АБП и 126 человек без признаков поражения печени в возрасте от 24 до 73 лет. Лица, вошедшие в исследование, максимально приближены по полу и возрасту.

Использовались следующие методы: клинический метод, антропометрический с оценкой роста, веса, расчета индекса массы тела, окружности талии, лабораторный (общий анализ крови, биохимический анализ липидного, углеводного обмена, белково-синтетической функции печени). Инструментальный метод диагностики: ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Сведения о количестве употребляемого алкоголя оценивали по опроснику CAGE. Из исследования исключены больные с вирусными гепатитами, аутоиммунными заболеваниями печени, циррозом печени, приемом гепатотоксических лекарственных средств.

Концентрацию лептина определяли иммуноферментным методом с помощью реагента DRG Leptin (Sandwich) ELISA (Германия) в научно-исследовательской лаборатории Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей (заведующая лабораторией, д.б.н. Мальцева Н.В.). Значение лептина в сыворотке крови у мужчин и женщин различается: у мужчин – 2,0–5,6 нг/мл, у женщин – 3,7–11,1 нг/мл. Исследование сывороточного лептина в сравнимых группах проводили в зависимости от

гендерной принадлежности. Генотипирование пациентов по полиморфизму $LEPR^{Gln223Arg}$ проводили с использованием коммерческого набора реагентов для выявления полиморфизмов в геноме человека – «SNP – экспресс» (НПФ Литех Москва) методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Для статистической обработки результатов исследования применяли программы Microsoft® Excel® версия 14.4.6 (141106), IBM SPSS Statistics 22. Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения центральных параметров между отдельными группами использовались непараметрические методы: дисперсионный анализ, в том числе критерий Манна-Уитни. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами обследованных оценивали двусторонним точным критерием Фишера. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Отношение шансов (ОШ) определяли путем построения таблиц сопряженности и расчета по стандартным формулам. Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга определяли стандартно при помощи программы Chi-sq Hardy-Weinberg equilibrium test calculator for biallelic markers по величине χ^2 -критерия [22].

Результаты

У больных МАЖБП рассчитывали индекс фиброза NFS по шкале NAFLD, который включает шесть показателей: возраст, индекс массы тела, уровень глюкозы, альбумина, число тромбоцитов, индекс Аст/Алт. Формула представлена на сайте <http://naflscore.com>.

Расчет индекса фиброза NFS у мужчин показал отсутствие фиброза в 26,3%, у 5,3% – по данным индекса NFS фиброз соответствовал F3 – F4 Среди женщин с МАЖБП по данным расчета индекса фиброза NFS в 31,5% случаев фиброз отсутствовал,

Рисунок 1. Распределение ИМТ у мужчин с МАЖБП и АБП
Примечания: МАЖБП – Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
 АБП – алкогольная болезнь печени
 ИМТ – индекс массы тела
Figure 1. Distribution of BMI in men with MAFLD and ALD
Note: MAFLD – Metabolic Associated Fatty Liver Disease
 ALD – Alcoholic Liver Disease
 BMI – Body Mass Index

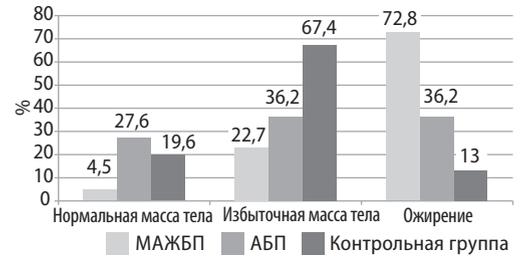


Рисунок 2. Распределение ИМТ у женщин с МАЖБП и АБП
Примечания: МАЖБП – Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
 АБП – алкогольная болезнь печени
 ИМТ – индекс массы тела
Figure 2. Distribution of BMI in women with MAFLD and ALD
Note: MAFLD – Metabolic Associated Fatty Liver Disease
 ALD – Alcoholic Liver Disease
 BMI – Body Mass Index

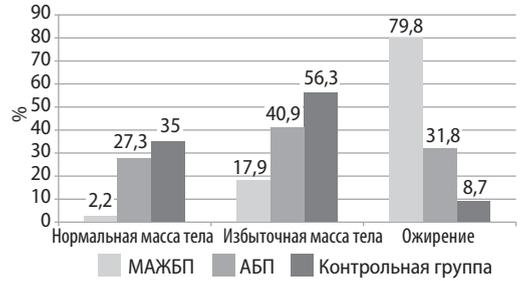


Рисунок 3. Содержание лептина в сыворотке крови женщин с МАЖБП и АБП при различных показателях ИМТ
Примечания: МАЖБП – Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
 АБП – алкогольная болезнь печени
 ИМТ – индекс массы тела
Figure 3. Leptin content in the blood serum of women with MAFLD and ALD at different BMI indicators
Note: MAFLD – Metabolic Associated Fatty Liver Disease
 ALD – Alcoholic Liver Disease
 BMI – Body Mass Index

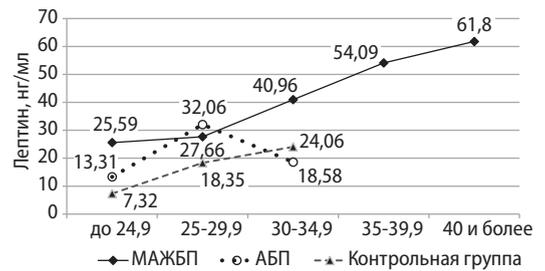
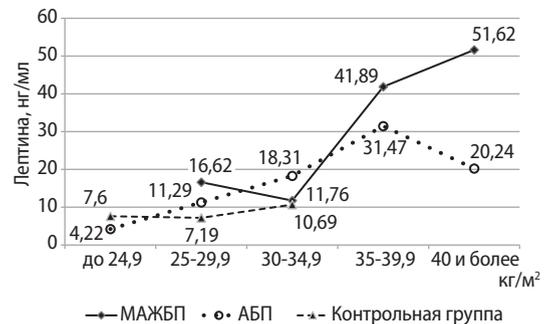


Рисунок 4. Содержание лептина в сыворотке крови мужчин с МАЖБП и АБП при различных показателях ИМТ
Примечания: МАЖБП – Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
 АБП – алкогольная болезнь печени
 ИМТ – индекс массы тела
Figure 4. Leptin content in the blood serum of men with MAFLD and ALD at different BMI indicators
Note: MAFLD – Metabolic Associated Fatty Liver Disease
 ALD – Alcoholic Liver Disease
 BMI – Body Mass Index



в 22,5% – фиброз соответствовал значениям F3 – F4 ($p < 0,05$) [23].

Связь МАЖБП с индексом массы тела (ИМТ) демонстрирует прямо пропорциональную зависимость: чем выше ИМТ, тем чаще развивается заболевание, как у мужчин (рис. 1), так и у женщин (рис. 2). Подобной ассоциации между ИМТ и АБП как у мужчин, так и у женщин нами не установлено.

Сравнительный анализ содержания сывороточного лептина с ИМТ у женщин показал, что при нормальной массе тела у женщин с МАЖБП его значение оказалось в 2,5 раза выше верхней границы нормы (25,54 нг/мл). У женщин с АБП и тем же ИМТ уровень сывороточного лептина был в 1,1 раза выше верхней границы нормы (13,3 нг/мл), тогда как в контрольной группе он был в пределах нормы (7,32 нг/мл).

С увеличением ИМТ с избыточной до ожирения III степени у женщин с МАЖБП отмечается неуклонное нарастание значения сывороточного лептина от 27,6 нг/мл до 61,8 нг/мл, что превышает ВГН от 2,7 до 4 раз. Тогда как в группе АБП женщин с ожирением II–III степени не оказалось. При избыточной массе тела и ожирении I степени значение сывороточного лептина не имело тенденции к повышению.

В контрольной группе женщин с избыточным весом и ожирением I степени уровень сывороточного лептина был в 2,5 раза ниже, чем у женщин с МАЖБП и аналогичным ИМТ (рис. 3).

У мужчин с МАЖБП также отмечается нарастание значения сывороточного лептина при увеличении ИМТ от избыточной массы тела до ожирения III степени и превышает ВГН более чем в 6 раз при ИМТ 40 кг/м^2 и более. В то время как у мужчин

Таблица 1. Содержание лептина в сыворотке крови женщин с МАЖБП и АБП в зависимости от показателей липидного обмена

Примечания: МАЖБП – Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
АБП – алкогольная болезнь печени
ОХ – общий холестерин
ТГ – триглицериды

Table 1. Leptin content in the blood of women with MAFLD and ALD depending on lipid metabolism parameters

Note: MAFLD – Metabolic Associated Fatty Liver Disease
ALD – Alcoholic Liver Disease
TC – Total Cholesterol
TG – Triglycerides

Общий холестерин, ммоль/л	МАЖБП		АБП	P
	Лептин, нг/мл			
	М±δ/Ме (Q1-Q3)	М±δ/Ме (Q1-Q3)		
ОХ ≤ 5,0	52,35±24,34	27,52±12,43		0,028*
	55,49 (25,67–75,34)	24,67 (11,82–42,68)		
ОХ > 5,0	42,12±18,39	24,16±9,68		0,024*
	38,57 (29,49–49,53)	23,71 (20,98–28,08)		
ТГ ≤ 1,7	58,54±26,6	26,99±11,78		0,003*
	55,49 (32,8–77,98)	23,29 (15,83–34,37)		
ТГ > 1,7	39,91±16,66	24,45±10,69		0,102
	36,56 (27–48,86)	24,67 (20,98–28,08)		

* – p<0,05

Таблица 2. Содержание лептина в сыворотке крови мужчин с МАЖБП в зависимости от уровня ОХ и ТГ в сыворотке крови

Примечания: МАЖБП – Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
АБП – алкогольная болезнь печени
ОХ – общий холестерин
ТГ – триглицериды

Table 2. Leptin content in the blood of men with MAFLD and ALD depending on lipid metabolism parameters

Note: MAFLD – Metabolic Associated Fatty Liver Disease
ALD – Alcoholic Liver Disease
TC – Total Cholesterol
TG – Triglycerides

Общий холестерин, ммоль/л	МАЖБП		Контрольная группа	P
	лептин, нг/мл			
	М±δ/Ме (Q1-Q3)	М±δ/Ме (Q1-Q3)		
ОХ ≤ 5,0	20,97±7,15	5,20±3,34		0,0001*
	24,13; 17,72–25,44	4,14; 1,81–6,77		
ОХ > 5,0	28,64±18,02	6,80±3,12		0,0001*
	20,04; 10,7–44,72	6,61; 3,97–8,63		
ТГ ≤ 1,7	22,10±8,38	10,99±7,21		0,0001*
	20,92; 8,88–29,34	6,72; 4,73–9,78		
ТГ > 1,7	30,10±23,61	4,48±2,40		0,016*
	20,04; 10,70–48,38	4,39; 1,69–7,47		

* – p<0,05

с АБП и ожирением II–III степени уровень лептина оказался не более чем в 4 раза выше ВГН. Эти больные имеют сочетанное поражение печени: метаболическое и алкогольное. Необходимо продолжить проспективное наблюдение за течением заболевания у этой категории больных (рис. 4).

Сравнение показателей липидного обмена (общий холестерин, триглицериды) с сывороточным лептином у женщин с МАЖБП демонстрирует повышение последнего в 3,7 раза выше при нормальном значении общего холестерина и триглицеридов, чем у женщин контрольной группы. В группе женщин с АБП значение лептина оказалось достоверно ниже, чем у женщин с МАЖБП как при нормальном, так и повышенном значении общего холестерина и триглицеридов (табл. 1).

Сывороточный лептин у мужчин с МАЖБП и нормальным значением общего холестерина превышал в 4 раза по сравнению с мужчинами контрольной группы и в 2 раза при нормальном значении триглицеридов (табл. 2)

Нами не найдено достоверных различий в уровне лептина у мужчин с МАЖБП и АБП как при нормальных значениях общего холестерина и триглицеридов, так и при их повышении.

Распределение генотипов полиморфизма *LEPR*^{Gln223Arg} демонстрирует повышение частоты гомозиготного генотипа *LEPR*^{Gln223Gln} у женщин с МАЖБП по сравнению с женщинами контрольной группы. [ОШ 2,56 (1,21–5,41) p=0,020]. Установлены также достоверные различия в частоте аллелей

223Gln и 223Arg у женщин с МАЖБП и группе контроля. Доля носителей аллеля 223Gln среди женщин с МАЖБП оказалась в 1,3 раза выше, чем в контрольной группе (табл. 3).

Не установлено статистически достоверных различий в частоте генотипов *LEPR*^{Gln223Arg} у женщин с АБП и женщин группы контроля. Так же не выявлены достоверные различия в частотах аллелей 223Gln и 223Arg у женщин с АБП и контроле.

Частота гетерозиготного генотипа *LEPR*^{Gln223Arg} у мужчин с МАЖБП была в 2 раза выше, чем в контрольной группе (табл. 4). Полученные результаты указывают на предрасположенность к развитию МАЖБП у мужчин-носителей гетерозиготного генотипа [ОШ 3,54 (1,15–10,83) p=0,046].

Напротив, гомозиготный генотип *LEPR*^{Gln223Gln} в 4 раза реже отмечен у мужчин с МАЖБП по сравнению с мужчинами контрольной группы. Таким образом, носители данного гомозиготного генотипа имеют устойчивость к развитию МАЖБП [ОШ 0,16 (0,03–0,81) P=0,034]. Не установлено достоверных различий в распределении частот генотипов *LEPR*^{Gln223Arg} у мужчин с АБП и мужчин контрольной группы.

Уровень лептина у женщин с МАЖБП оказался достоверно выше при всех генотипах *LEPR*^{Gln223Arg} по сравнению с контрольной группой. Значение сывороточного лептина у мужчин с МАЖБП с гетерозиготным генотипом Gln223Arg оказалось достоверно выше, чем у мужчин группы контроля с тем же генотипом: 32,44нг/мл и 6,05 нг/мл (p=0,001).

Таблица 3. Распределение генотипических и аллельных частот полиморфизма *LEPR*^{Gln223Arg} у женщин с МАЖБП в сравнении с группой контроля

Примечания: МАЖБП – Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
ОШ – Отношение Шансов

Table 3. Distribution of genotypic and allelic frequencies of *LEPR* Gln223Arg polymorphism in women with MAFLD in comparison with the control group

Note: MAFLD – Metabolic Associated Fatty Liver Disease
OR – Odds Ratio

Генотип	МАЖБП n (%)	Контроль n (%)	χ^2	ОШ (DI)	P
Gln223Gln	29 (34,94)	13 (17,33)	5,388	2,56 (1,21–5,41)	0,020*
Gln223Arg	29 (34,94)	35 (46,67)	1,788	0,61 (0,32–1,16)	0,181
Arg 223Arg	25 (30,12)	27 (36)	0,379	0,76 (0,39–1,49)	0,538
Всего	83 (100)	75 (100)	-	-	-
223Gln	87 (0,52)	61 (0,41)		0,62	
223Arg	79 (0,48)	89 (0,59)	4,378	(0,39–0,97)	0,036*

* – p<0,05

Таблица 4. Распределение генотипических и аллельных частот полиморфизма *LEPR*^{Gln223Arg} у мужчин с МАЖБП в сравнении с группой контроля

Примечания: МАЖБП – Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
ОШ – Отношение Шансов

Table 4. Distribution of genotypic and allelic frequencies of *LEPR* Gln223Arg polymorphism in men with MAFLD in comparison with the control group

Note: MAFLD – Metabolic Associated Fatty Liver Disease
OR – Odds Ratio

Генотип	МАЖБП n (%)	Контроль n (%)	χ^2	ОШ (DI)	P
Gln223Gln	2 (10,52)	19 (41,30)	4,502	0,16 (0,03–0,81)	0,034*
Gln223Arg	12 (63,16)	15 (32,61)	3,989	3,54 (1,15–10,83)	0,046*
Arg 223Arg	5 (26,32)	12 (26,09)	0,085	1,01 (0,30–3,41)	0,771
Всего	19 (100)	46 (100)	-	-	-
Gln223	16 (0,42)	53 (0,58)		1,86	
223Arg	22 (0,58)	39 (0,42)	2,61673	(0,86–4,01)	0,106

* – p < 0,05

Обсуждение

По результатам расчета индекса фиброза NFS у больных МАЖБП выявлены гендерные различия: у женщин продвинутый фиброз (F3 – F4) выявлен в 4 раза чаще, чем у мужчин. Подтвержден тот факт, что у женщин заболевание протекает более тяжело с повышенным риском развития цирроза печени.

Гиперлептинемия у больных МАЖБП в отличие от больных АБП предшествует гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии и не зависит от гендерных различий, что позволяет рассматривать ее как ранний биохимический маркер этого заболевания.

Лептинорезистентность у мужчин и у женщин с МАЖБП связана с различными генотипами *LEPR*^{Gln223Arg}: у мужчин – с гетерозиготным *LEPR*^{Gln223Arg}, у женщин – с гомозиготным

LEPR^{Gln223Gln}. У женщин лептинорезистентность также ассоциируется у женщин с носительством аллеля *LEPR*^{223Gln}. Таким образом, носительство данных генотипов и аллеля *LEPR*^{223Gln} у женщин ассоциируется с предрасположенностью к развитию МАЖБП, у мужчин – с гетерозиготным *LEPR*^{Gln223Arg}.

Полученные данные могут быть использованы в работе врача-терапевта амбулаторно-поликлинического звена для формирования группы повышенного риска развития МАЖБП и дифференциальной диагностики с АБП, а также служат показанием к проведению лечебно-профилактических мероприятий направленных как на предупреждение развития МАЖБП, так и на его прогрессирование.

Литература | References

- European Association for the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–402. doi: 10.1016/j.hep.2015/11/004.
- Mc Cullough A.J. The epidemiology and risk factors of NASH. *Hepatology.* 2013;58(5):1644–54.
- Ivashkin V.T., Mayevskaya 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. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(2):24–42. (in Russ.) doi: 22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.
Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. 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. doi: 22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.
- Obika M., Noguchi H. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:145754. doi: 10.1155/2012/145754.
- Ong J.P., Younossi Z.M. Epidemiology and natural of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis.* 2007;11:1. doi: 10.1016/j.cld.2007.02.009.
- Kleiner D.E., Makhlof H.R. Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children. *Clin Liver Dis.* 2016;20(2):293–312. doi: 10.1016/j.cid.2015.10.011.
- Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Eremina E. Yu. et al. Clinical recommendations: alcoholic liver disease in adult. *Thearapy.* 2020;6(4–38):10–35. (in Russ.) doi: 10.18565/therapy.2020.4/10-35.
Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Еремина Е.Ю. и др. Клинические рекомендации: алкогольная болезнь печени у взрослых. *Терапия.* 2020. Т. 6. № 4 (38). С. 10–35.
- Fang Y.L., Chen H., Wang C.L., Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: from «two hit theory» to «multiple hit model». *World J Gastroenterol.* 2018;24:2974–83. doi: 10.3748/wjg.v24.i27.2974.
- Gerok V., Blum Kh.E. [Diseases of the liver and biliary system]. Moscow. MEDpress-inform, 2009. (in Russ.)
Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желчевыделительной системы. М.: МЕДпресс – информ, 2009.
- Livzan M.A., Kolbina M.V., Matoshina I.V. et al. [Hormones adipose tissue and non-alcoholic fatty liver disease at metabolic syndrome]. *Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly.* 2014;(1):44–8. (in Russ.)
Ливзан М.А., Колбина М.В., Матошина И.В. и др. Гормоны жировой ткани и неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме // *Дневник казанской медицинской школы.* 2014. № 1. С. 44–48.
- Fletcher R., Fletcher S., Wagner E. [Clinical epidemiology. Fundamentals of evidence-based medicine]. Moscow. Media Sphere, 1998. (in Russ.)
Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М. Медиа Сфера, 1998.
- Zhang C., Guo L., Guo X. Interaction of polymorphisms genes of Leptin receptor gene Gln223Arg, MnSOD9Ala/Val genes and smoking in nonalcoholic fatty liver disease. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2014;43(5):724–31.
- Vajro P., Lenta S., Socha P., Dhawan A. et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:700–713.
- Friedman J. Leptin at 20: an overview. *J Endocrinol.* 2014;223:1–8. doi: 10.1530/JOE-14-0405.
- Kytikova O. Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Kovalevsky D.A. Metabolic and genetic determinants of lipid metabolism disruption in non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(2):15–25. (in Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-15-25.
Кыткова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Ковалевский Д.А. Метаболические и генетические нарушения липидного обмена при неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020. Т. 30, № 2. С. 15–25. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-15-25.
- Schiff Y.R., Sorrell M.F., Maddray W.S. [Alcoholic, medicinal, genetic and metabolic diseases]. Moscow. GEOTAR-Media, 2011 (In Russ.)
Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания печени; пер. с англ. М.: ГЕОТАР – Медиа, 2011.
- Ben A.S., Kallel A., Sediri Y. et al. LEPR p.Q223R Polymorphism influences plasma leptin levels and body mass index in Tunisian obese patients. *Arch Med Res.* 2009;40(3):186–190. doi: 10.1016/j.arcmed.2009.02.008.
- Angulo P. et al. Fibrosis, but no Other Histologic Features Associates with Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2015 Aug;149(2):389–397.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.0443.
- Li X.L., Sui J.Q., Lu L.L. et al Gene polymorphisms associated with non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease: a concise review. *Lipids Health Dis.* 2016;15:53. doi: 10.1186/s12944-016-0221-8.
- Akhmedov V.A., Melikov T.I. Genetic aspects of the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *The Attending Physician.* 2019;8:28–31. (in Russ.)
Ахмедов В.А., Меликов Т.И. Генетические аспекты формирования неалкогольной жировой болезни печени. *Лечащий врач,* 2019;8:28–31.
- Dongiovanni P., Romeo S., Valenti L. Genetic Factors in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver and Steatohepatitis. *BioMed Research International.* 2015;460190. doi: 10.1155/2015/460190.
- Glants S. Medico – biological statistics. Moscow. Practice, 1998. (in Russ.)
Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998.)
- Di Maira G., Pastore M., Marra F. Liver fibrosis in the context of nonalcoholic steatohepatitis: the role of adipokines. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2018;64:39–50. doi: 10.23736/S1121-421X.17.022427-8.