

УДК 616.36-003.826-06: 616-056.52]: 618.173-07: 616.153.915

DOI: 10.17816/pmj39426-32

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПИДНОГО СПЕКТРА И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПЕЧЕНОЧНЫХ ТЕСТОВ У ПАЦИЕНТОК С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОЗОМ ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ОЖИРЕНИЯ В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ

И.А. Булатова^{1}, А.А. Соболев², И.Л. Гуляева¹*

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

²Клиника женского здоровья, г. Пермь, Россия

CHARACTERISTICS OF LIPID SPECTRUM AND FUNCTIONAL LIVER TESTS IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC LIVER STEATOSIS DEPENDING ON DEGREE OF OBESITY DURING MENOPAUSE

I.A. Bulatova^{1}, A.A. Sobol², I.L. Gulyaeva¹*

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Women's Health Clinic, Perm, Russian Federation

Цель. Изучить липидный спектр крови и функциональные печеночные тесты у женщин с неалкогольным стеатозом печени (НАСП) в зависимости от степени ожирения в период менопаузы.

Материалы и методы. Проведено обследование 70 пациенток с НАСП и ожирением в менопаузе (группа НАСП-О-М), средний возраст – $49,9 \pm 1,1$ г., из них 24 женщины с повышенным индексом массы тела (ИМТ), 20 – с ожирением 1-й степени, 18 – со 2-й степени и 8 – с ожирением 3-й степени. Группа контроля включала 30 практически здоровых женщин в менопаузе без ожирения. В сыворотке крови обеих групп исследовали показатели цитолиза, холестаза и липидный спектр.

Результаты. По результатам биохимического исследования в группе пациенток с НАСП-О-М синдрома цитолиза не наблюдалось. При выраженном ожирении регистрировался синдром холестаза по уровню щелочной фосфатазы в крови. Липидный спектр у пациенток с НАСП-О-М

© Булатова И.А., Соболев А.А., Гуляева И.Л., 2022

тел. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Булатова И.А. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7802-4796>; Соболев А.А. – терапевт, гастроэнтеролог; Гуляева И.Л. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7521-1732>].

© Bulatova I.A., Sobol A.A., Gulyaeva I.L., 2022

tel. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Bulatova I.A. (*contact person) – MD, PhD, Head of Department of Normal Physiology, Professor of Department of Faculty Therapy №2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7802-4796>; Sobol A.A. – therapist, gastroenterologist; Gulyaeva I. L. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Pathologic Physiology, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7521-1732>].

статистически значимо отличался от контрольных данных, регистрировались: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение липопротеидов низкой и очень низкой плотности, а также расчетного индекса атерогенности при снижении фракции липопротеидов высокой плотности.

Выводы. При выраженном ожирении отмечается синдром холестаза с повышением уровня щелочной фосфатазы в крови. Дислипидемия разной степени выраженности регистрируется у всех пациенток со стеатозом и ожирением в менопаузе, более значимая при 2–3-й степени ожирения.

Ключевые слова. Неалкогольный стеатоз печени, дислипидемия, менопауза

Objective. To study the blood lipid spectrum and functional liver tests in women with nonalcoholic liver steatosis (NALS) depending on the degree of obesity during menopause.

Materials and methods. Seventy patients with NALS and obesity (NALS-O-M) in menopause with the mean age of $49,9 \pm 1,1$ years including 24 with increased body mass index (BMI), 20 – with the degree 1 obesity, 18 – the degree 2 obesity and 8 – the degree 3 obesity were examined. The control group involved 30 practically healthy women in menopause without obesity. Blood serum cytology, cholestasis and lipid spectrum indicators were studied in both groups.

Results. According to the results of biochemical investigation, in the group of patients with NALS-O-M syndrome no cytology was observed. In case of marked obesity, cholestasis syndrome by the blood alkaline phosphatase level was identified. Lipid spectrum in patients with NALS-O-M statistically significantly differed from the control: hypercholesterinemia, hypertriglyceridemia, increase in the low- and very low-density lipoproteins as well as calculated index of atherogeneity with decrease in the high-density lipoproteins fraction was registered.

Conclusions. A pronounced obesity causes the cholestasis syndrome with an increase in the blood alkaline phosphatase level. Dyslipidemia of different degree of manifestation is registered in all patients with steatosis and obesity during menopause, being more marked in patients with the degree 2–3 obesity.

Keywords. Nonalcoholic liver steatosis, dyslipidemia, menopause.

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольный стеатоз печени (НАСП) является одной из клинико-морфологических форм и первой стадией неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Согласно протоколу DIREG2, распространенность НАЖБП в Российской Федерации составляет 37,3 %, причем 70,4 % случаев приходится на долю стеатоза [1]. Частота встречаемости НАЖБП и клинической формы НАСП увеличивается с возрастом (особенно у женщин), что обусловлено тем, что с возрастом в печени происходит снижение печеночного кровотока и нарушение клеточного цикла. Исследования, проведенные в эксперименте и клинике, доказали влияние процесса старения на развитие стеатоза печени [2]. По результатам Всероссийского исследова-

ния DIREG 1 самыми часто встречающимися факторами риска развития НАСП были дислипидемия (2-го типа по Фридриксену) – у 75,9 % пациентов и гиперхолестеринемия – у 68,8 % [1]. По другим данным, факторами риска развития стеатоза являлись: возраст от 30 до 59 лет, избыточная масса тела и ожирение – ИМТ более 25 кг/м^2 , гипергликемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия [3]. Согласно результатам исследований у 70 – 100 % больных ожирением выявляется стеатоз печени, при этом дислипидемия обнаруживается у 55 – 80 % больных, гипертриглицеридемия – у 20 – 92 % [4].

Цель исследования – изучить липидный спектр крови и функциональные печеночные тесты у женщин с НАСП в зависимости от степени ожирения в период менопаузы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено обследование 70 пациенток с НАСП и ожирением в менопаузе (группа НАСП-О-М), средний возраст – $49,9 \pm 1,1$ г., из них 24 женщины с повышенным индексом массы тела (ИМТ), 20 – с ожирением 1-й степени, 18 – 2-й степени и 8 – 3-й степени. Группа контроля включала 30 практически здоровых женщин в менопаузе без ожирения (группа Контроль-БО-М). В группу НАСП-О-М включались пациенты с избыточной массой тела или ожирением (индекс массы тела более 25 кг/м^2 или окружность талии более 80 см), признаками стеатоза печени по данным ультразвукового исследования, не имеющие синдрома цитолиза.

Биохимические показатели аланинами-нотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и общего билирубина определяли реактивами фирмы Abbott (США), гамму-глутамилтрансферазы (ГГТ) – с помощью наборов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на автоматическом биохимическом анализаторе Architect-4000 (США). Показатели липидного спектра: общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) – определяли с помощью наборов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на автоматическом биохимическом анализаторе Landwind LW C200i (Китай).

Фракцию ЛПОНП рассчитывали по формуле: $\text{ТГ}/2,2$, индекс атерогенности (ИА) по формуле – $(\text{ХС}-\text{ЛПВП})/\text{ЛПВП}$.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на ПК с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (© Microsoft, 2016), авторского (© В.С. Шелудько, 2001–2016) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) Stat2015. Для анализа количест-

венных признаков применялись медиана (*Me*) и квартили (*Q1*, *Q3*). Для сравнения двух групп между собой использовали критерий Манна – Уитни (*U*). Различия между выборками считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ИМТ в группе женщин НАСП-О-М значимо превышал значения группы контроля. По данным биохимического исследования у пациенток с НАСП-О-М сывороточные уровни АЛТ, ГГТ и ЩФ хотя и имели значимые различия с контрольной группой женщин, но находились в пределах референсных значений наборов, что свидетельствует об отсутствии синдромов цитолиза и холестаза при стеатозе и ожирении у женщин в менопаузе (табл. 1).

По данным литературы признаки цитолиза определяются у 50–90 % пациентов с клинической формой стеатогепатита. При этом трансаминазы не превышают 2–4 верхние границы референтного интервала. Для отличия гистологически верифицированного стеатогепатита от стеатоза были предложены пороговые значения показателей АЛТ ($> 60 \text{ ЕД/л}$) и АСТ ($> 35,2 \text{ ЕД/л}$) [5]. У больных НАЖБП примерно в 90 % случаев уже на стадии стеатоза выявляется повышение уровня ГГТ в среднем до уровня 3–4 верхних пределов нормы. Высокий уровень ГГТ является предиктором выраженного ФП у пациентов с НАЖБП.

Липидный спектр у пациенток с НАСП статистически значимо отличался от контрольных данных, регистрировались: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, ЛПНП-емия, снижение ЛПВП, повышение ЛПОНП и ИА. Дислипидемия по данным литературы выявляется у 55–80 % больных НАЖБП, у 20–92 % регистрируется гипертриглицеридемия [4]. Нами в эксперименте на модели фруктозоиндуцированного стеа-

тоза печени было показано, что у животных развивается дислипидемия в виде гипертриглицеридемии, ЛПОНП-емии и статистически значимое снижение концентрации ЛПВП. При этом показатели цитолиза и холестаза не имели достоверных отличий от таковых в контрольной группе животных [6–8].

При анализе биохимических показателей у женщин в менопаузе с НАСП в зависимости от степени ожирения выявлено значимое увеличение уровня ЩФ в группе с 3-й степенью ожирения ($p = 0,034$), что свидетельствует о развитии холестаза при выраженном ожирении (табл. 2).

Таблица 1

Индекс массы тела, функциональные печеночные тесты и липидный спектр крови в группах пациенток с НАСП на фоне ожирения в период менопаузы и практически здоровых женщин без ожирения в менопаузе

Показатель	Контроль-БО-М ($n = 70$)	НАСП-О-М ($n = 30$)	p
ИМТ, кг/м ²	20,3 (19,4–22,6)	29 (32,9–36,3)	0,001
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 билирубин, 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

Примечание: p – значимость различий.

Таблица 2

Индекс массы тела, функциональные печеночные тесты и липидный спектр крови в группах пациенток с НАСП в зависимости от степени ожирения в период менопаузы

Показатель	НАСП-ИМТ повышен, группа 1, $n = 24$	НАСП-О-1, группа 2, $n = 20$	НАСП-О-2, группа 3, $n = 18$	НАСП-О-3, группа 4, $n = 8$	p
Возраст, лет	50,6 ± 1,7	50,5 ± 2,2	49,6 ± 2,3	46,5 ± 2,8	$p_{1-2} = 0,961$ $p_{2-3} = 0,583$ $p_{3-4} = 0,145$
ИМТ, кг/м ²	28,4 (27,9–29,1)	33,0 (30,7–33,4)	37,3 (36,0–38,5)	45,2 (44,7–45,6)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,001$
АЛТ, Ед/л	20,0 (15,0–23,0)	21,0 (18,3–27,0)	20,9 (16,0–34,0)	21,0 (19,0–25,0)	$p_{1-2} = 0,189$ $p_{2-3} = 0,887$ $p_{3-4} = 0,977$
АСТ, Ед/л	19,0 (17,6–21,0)	19,0 (15,0–22,5)	19,0 (19,0–24,0)	20,0 (19,0–23,0)	$p_{1-2} = 0,850$ $p_{2-3} = 0,590$ $p_{3-4} = 0,662$

Показатель	НАСП-ИМТ повышен, группа 1, <i>n</i> = 24	НАСП-О-1, группа 2, <i>n</i> = 20	НАСП-О-2, группа 3, <i>n</i> = 18	НАСП-О-3, группа 4, <i>n</i> = 8	<i>p</i>
Общий билирубин, мкмоль/л	8,8 (7,7–9,8)	9,9 (6,9–10,0)	7,5 (5,1–8,9)	11,0 (10,9–11,3)	$p_{1-2} = 0,705$ $p_{2-3} = 0,182$ $p_{3-4} = 0,053$
ГТТ, Ед/л	21,3 (19,7–22,8)	21 (17,1–22)	17,5 (14,6–26,8)	25,2 (18,9–23,5)	$p_{1-2} = 0,564$ $p_{2-3} = 0,762$ $p_{3-4} = 0,617$
ЩФ, Ед/л	67,2 (45,6–106,3)	73,0 (61,5–88,5)	62,0 (53,0–85,0)	210,0 (93,0–234,0)	$p_{1-2} = 0,648$ $p_{2-3} = 0,587$ $p_{3-4} = 0,034$
ХС, ммоль/л	6,1 (5,6–6,4)	5,6 (5,3–6,6)	5,7 (5,5–6,1)	5,8 (4,5–5,7)	$p_{1-2} = 0,211$ $p_{2-3} = 0,737$ $p_{3-4} = 0,442$
ТГ, ммоль/л	1,4 (1,0–1,7)	1,3 (1,0–1,6)	1,9 (1,2–2,3)	1,8 (1,1–2,0)	$p_{1-2} = 0,937$ $p_{2-3} = 0,047$ $p_{3-4} = 0,449$
ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,1–1,7)	1,4 (1,2–1,6)	1,2 (1,0–1,4)	1,2 (1,0–1,8)	$p_{1-2} = 0,843$ $p_{2-3} = 0,048$ $p_{3-4} = 0,854$
ЛПНП, ммоль/л	3,9 (3,6–4,2)	3,5 (3,2–4,0)	3,5 (3,0–3,8)	3,4 (2,3–3,3)	$p_{1-2} = 0,205$ $p_{2-3} = 0,806$ $p_{3-4} = 0,422$
ЛПОНП, ммоль/л	0,7 (0,6–0,8)	0,7 (0,5–0,9)	0,9 (0,8–1,0)	0,8 (0,5–1,0)	$p_{1-2} = 0,971$ $p_{2-3} = 0,206$ $p_{3-4} = 0,524$
ИА	3,3 (2,7–4,2)	3,0 (2,7–3,4)	4,1 (3,2–4,6)	4,0 (3,0–4,5)	$p_{1-2} = 0,406$ $p_{2-3} = 0,025$ $p_{3-4} = 0,326$

Примечание: *p* – значимость различий между группами.

При анализе липидного спектра у пациенток с НАСП в менопаузе регистрировалось 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-й во 2-ю и 3-ю степень ожирения.

Выводы

1. При выраженном ожирении 3-й степени отмечается синдром холестаза с повышением уровня ЩФ в крови.

2. Дислипидемия разной степени выраженности регистрируется у всех пациенток со стеатозом и ожирением в менопаузе. При этом более значимые изменения липидного спектра в виде гипертриглицеридемии, снижения уровня ЛПВП и повышения ИА наблюдаются при 2–3-й степени ожирения.

Библиографический список

1. Драткина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной

жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREGL 01903). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2014; 4 (24): 32–38.

2. 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. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2018; 8 (52): 685–690.

3. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 1 (64): 73–84.

4. Лазебник Л. Б., Голованова У.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.

5. Крочева Т.С., Ливзан М.А. Клинико-лабораторные маркеры прогнозирования фиброза печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018; 7 (155): 43–51.

6. Гуляева И.Л., Мифтахова А.М., Булатова И.А., Курцев Б.В. Патогенетическое обоснование применения «Джинуры Прокумбенс» для профилактики развития неалкогольного стеатоза печени (экспериментальное исследование). *Международный научно-исследовательский журнал* 2021; 8 (110): 100–105, available at: <https://research-journal.org/wp-content/uploads/2021/08/8-110-2.pdf>

7. Мифтахова А.М., Гуляева И.Л., Булатова И.А. Динамика функциональных печеночных тестов на экспериментальной модели животных на фоне приема Джинуры Прокумбенс. Наука и инновации-современные концепции: сборник научных статей по ито-

гам работы международного научного форума 2021; 48–51.

8. Мифтахова А.М., Гуляева И.Л., Булатова И.А. Влияние водного экстракта «Джинуры Прокумбенс» на липидный спектр на фоне экспериментального стеатоза печени. Высшая школа: научные исследования: сборник межвузовского международного конгресса 2021; 92–96.

REFERENCES

1. Drapkina O.M., Ivasbkin V.T. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (results of an open multicenter prospective follow-up study DIREGL 01903). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2014; 4 (24): 32–38 (in Russian).

2. 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. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2018; 8 (52): 685–690.

3. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 1 (64): 73–84.

4. Lazebnik L.B., Golovanova U.V., Turkina S.V. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, the third version. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2021; 1 (1): 4–52 (in Russian).

5. Krolevets T. S., Livzan M.A. Clinical and laboratory markers for predicting liver fibrosis in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2018; 7 (155): 43–51 (in Russian).

6. Gulyaeva I.L., Miftakhova A.M., Bulatova I.A., Kurtsev B.V. Pathogenetic justification of the use of Dzhigurda Procumbens for the prevention of the development of non-alco-

holic liver steatosis (experimental study). *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal* 2021; 8 (110): 100–105, available at: <https://research-journal.org/wp-content/uploads/2021/08/8-110-2.pdf>.

7. *Miftakhova A.M., Gulyaeva I.L., Bulatova I.A.* Dynamics of functional liver tests on an experimental animal model against the background of taking Jinuri Procumbens. *Nauka i innovatsii-sovremennye kontseptsii: sbornik nauchnykh statey po itogam raboty mezhdunarodnogo nauchnogo foruma* 2021; 48–51 (in Russian).

8. *Miftakhova A.M., Gulyaeva I.L., Bulatova I.A.* The effect of the aqueous extract of

Jinura Procumbens on the lipid spectrum against the background of experimental liver steatosis. *Vyssshaya shkola: nauchnye issledovaniya: sbornik mezhvuzovskogo mezhdunarodnogo kongressa* 2021; 92–96 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.06.2022

Одобрена: 22.06.2022

Принята к публикации: 27.06.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Булатова, И.А. Характеристика липидного спектра и функциональных печеночных тестов у пациенток с неалкогольным стеатозом печени в зависимости от степени ожирения в период менопаузы / И.А. Булатова, А.А. Соболев, И.Л. Гуляева // *Пермский медицинский журнал*. – 2022. – Т. 39, № 4. – С. 26–32. DOI: 10.17816/pmj39426-32

Please cite this article in English as: Bulatova I.A., Sobol A.A., Gulyaeva I.L. Characteristics of lipid spectrum and functional liver tests in patients with nonalcoholic liver steatosis depending on degree of obesity during menopause. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 26-32. DOI: 10.17816/pmj39426-32