

Научная статья

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

DOI: 10.17816/pmj40511-20

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

И.А. Булатова^{1*}, Т.П. Шевлюкова², И.Н. Цымбал²

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

²Тюменский государственный медицинский университет, Российская Федерация

GENDER CHARACTERISTICS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE COURSE

I.A. Bulatova^{1*}, T.P. Shevlyukova², I.N. Tsymbal²

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Tyumen State Medical University, Russian Federation

Цель. Изучить клиническую картину, функциональные показатели печени, липидный спектр, уровень провоспалительных цитокинов и маркеров дисфункции эндотелия у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) с целью выявления гендерных различий.

Материалы и методы. Обследовано 52 человека с НАЖБП на фоне ожирения, средний возраст $43,0 \pm 11,1$ года, в том числе 17 мужчин (33 %) и 35 женщин (67 %). В группу сравнения вошли 30 практически здоровых лиц (средний возраст $42,3 \pm 7,0$ года) без патологии печени и ожирения. Лабораторное обследование включало в себя оценку функциональных печеночных тестов, липидного спектра, уровня провоспалительных цитокинов и маркеров эндотелиальной дисфункции. Стеатоз печени определяли методом ультразвукового исследования.

Результаты. В исследуемой группе с НАЖБП преобладали женщины в 67 %. Структура жалоб и сопутствующая патология не имели выраженных гендерных различий. При ультразвуковом исследовании у всех пациентов имелись признаки стеатоза печени. У мужчин и женщин с НАЖБП уровень трансаминаз был в норме, регистрировался синдром холестаза, более выраженный у мужчин, сходные нарушения липид-

© Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Цымбал И.Н., 2023

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: <http://orcid.org/0000-0002-7802-4796>; Шевлюкова Т.П. – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7019-6630>; Цымбал И.Н. – кандидат химических наук, доцент кафедры химии и фармакогнозии, ORCID: 0009-0009-0797-9083].

© Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Tsymbal I.N., 2023

tel. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Bulatova I.A. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Professor of the Department of Faculty Therapy № 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7802-4796>; Shevlyukova T.P. – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology; Tsymbal I.N. – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Department of Chemistry and Pharmacognosy, ORCID: 0009-0009-0797-9083].

ного спектра крови. Концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациенток женского пола со стеатозом были значимо выше, чем в группе сравнения и у мужчин с НАЖБП. Обнаружено нарушение ангиогенной функции эндотелия в виде повышения концентрации васкулоэндотелиального фактора роста, более выраженное у мужчин в сравнении с женщинами со стеатозом ($p = 0,031$).

Выводы. У женщин с НАЖБП регистрировался маловыраженный синдром холестаза, дислипидемия, признаки системного воспаления с повышением концентрации провоспалительных цитокинов и нарушение ангиогенной функции эндотелия. У мужчин со стеатозом печени регистрировался синдром холестаза, дислипидемия и ангиогенная дисфункция эндотелия, более выраженная, чем у женщин.

Ключевые слова. Неалкогольная жировая болезнь печени, гендерные различия, дислипидемия, цитокины, эндотелиальная дисфункция.

Objective. To study the clinical picture, functional indicators of the liver, lipid spectrum, proinflammatory cytokine levels and epithelial dysfunction markers in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) so as to detect gender differences.

Materials and methods. Fifty-two persons with a mean age of 43.0 ± 11.1 years including 17 men (33 %) and 35 women (67 %), who suffered from NAFLD against the background of obesity were examined. The comparison group enclosed 30 practically healthy persons aged 42.3 ± 7.0 years, who had no liver pathology and obesity. The laboratory study included the assessment of functional liver tests, lipid spectrum, proinflammatory cytokine levels and epithelial dysfunction markers. Steatosis of the liver was determined with the method of ultrasonic investigation.

Results. In the examined group with NAFLD, there prevailed women (67 %). The structure of complains and concomitant pathology had no marked gender differences. The USI showed the symptoms of liver steatosis in all the patients. Among men and women with NAFLD, normal transaminase levels, cholestasis syndrome, more expressed in men, similar disorders of blood lipid spectrum were registered. The proinflammatory cytokine concentrations in the blood serum of female patients with steatosis were significantly higher than in the comparison group and among males with NAFLD. The disturbance of the endothelial angiogenic function in the form of increased vasculoendothelial growth factor concentration more pronounced in men than in steatosis women was detected ($p = 0,031$).

Conclusions. Among women with NAFLD, slightly expressed cholestasis syndrome, dyslipidemia, signs of systemic inflammation with increased proinflammatory cytokine concentration and disturbance of angiogenic function of endothelium were registered. In men with liver steatosis, there was identified cholestasis syndrome, dyslipidemia, and angiogenic dysfunction of endothelium, more marked than in women.

Keywords. Non-alcoholic fatty liver disease, gender differences, dyslipidemia, cytokines, endothelial dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность неалкогольной жировой печени (НАЖБП) растет во всем мире. Разнообразие клинических проявлений, механизмов развития и исходов НАЖБП обусловлено множеством факторов: возрастных, гендерных, генетических и этнических, употреблением алкоголя, характером питания, гормонального статуса, особенностей микробиоты, коморбидных состояний и метаболического статуса [1].

НАЖБП демонстрирует заметные различия в распространенности и тяжести в

зависимости от пола. Встречаемость НАЖБП, по некоторым данным, выше среди мужчин, чем среди женщин, – 40 против 26 % [2]. Однако при детальном рассмотрении различных возрастных групп обнаруживается, что у женщин репродуктивного возраста частота НАЖБП ниже, чем у мужчин; в то же время после менопаузы распространенность заболевания у женщин становится равной распространенности у мужчин, а по некоторым данным – даже ее превышает. Продолжающиеся эпидемиологические, клинические и экспериментальные исследования указывают на более высокий риск НАЖБП и

распространенного фиброза печени у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами в пременопаузе, а также на то, что у пожилых женщин с НАЖБП смертность выше, чем у мужчин [3]. В недавно опубликованных исследованиях отмечены тенденция к увеличению распространенности НАЖБП среди женщин за последние 10 лет [4], а также более резкий рост смертности по сравнению с мужчинами [5], обусловленный сердечно-сосудистыми осложнениями, что относит их к группе риска. Большинство исследований, в которых диагнозы «стеатогепатит» и «фиброз» подтверждали гистологически, указывают на то, что риск их развития выше у женщин, чем у мужчин, независимо от метаболических факторов [6–9], при этом риск развития гепатоцеллюлярной карциномы значительно выше у мужчин [10].

Наблюдаемому гендерному неравенству способствует множество факторов, которые нуждаются в углубленном изучении, чтобы лучше понять механизмы, стоящие за ними, и терапевтические меры, которые могут быть приняты.

Цель исследования – изучить клиническую картину, функциональные показатели печени, липидный спектр, уровень провоспалительных цитокинов и маркеров дисфункции эндотелия у пациентов с НАЖБП с целью выявления гендерных различий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследуемую группу вошли 52 человека с НАЖБП на фоне ожирения (средний возраст $43,0 \pm 11,1$ года), в том числе 17 мужчин (33 %) и 35 женщин (67 %). В анамнезе у всех пациентов с НАЖБП было гиперкалорийное питание на протяжении длительного периода времени, но в то же время отсутствовало чрезмерное употребление алкоголя, прием лекарственных препаратов

и вредные производственные факторы, способные вызвать развитие стеатоза печени. В группу сравнения вошли 30 практически здоровых лиц (средний возраст $42,3 \pm 7,0$ года) без патологии печени и ожирения, из них 36 % мужчин и 64 % женщин.

Всем обследуемым рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), определяли функциональные показатели печени: аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), щелочную фосфатазу (ЩФ), общий и прямой билирубин определяли реактивами фирмы Abbott (США), гамма-глутамилтрансферазу (ГГТП) 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: $ТГ/2,2$, индекс атерогенности (ИА) по формуле $(ХС - ЛПВП) / ЛПВП$.

Концентрации фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6) и васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) в сыворотке крови определяли с использованием наборов фирмы «ВекторБест» (Россия, г. Новосибирск) методом иммуноферментного анализа и регистрацией результатов на фотометре Stat-Fax 2100 (США). Функциональную активность фактора Виллебранда (vWF) оценивали по уровню агрегации с индуктором ристоцетином реактивами фирмы НПО «РЕНАМ» (Россия, г. Москва) на лазерном агрегометре «Биола-230LA» НПФ БИОЛА (Россия, г. Москва).

Стеатоз печени определяли на основании ультразвукового исследования с использованием стационарного ультразвукового

сканера Medison CO, LTD, датчики с частотой 5–7,5 МГц, по традиционной методике при наличии следующих признаков: диффузная гиперэхогенность печени, увеличение эхогенности печени по сравнению с почками, дистальное затухание эхосигнала, обеднение сосудистого рисунка [11].

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 количественных признаков применялись медиана (*Me*) и квартили (Q_1 , Q_3). 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

В исследуемой группе с НАЖБП наблюдалось преобладание женщин, которое составило 67 %, средний возраст пациентов $43,0 \pm 11,1$ года. По другим исследованиям среди пациентов со стеатозом печени выявлено преобладание женского пола (67,9 %). При этом пациенты мужского пола с НАЖБП имели более ранний возраст дебюта заболевания по сравнению с женщинами [12].

Среди жалоб мужчин и женщин с НАЖБП преобладали общая слабость (30 и 35 % соответственно), боли (15 и 20 %) и тяжесть в правом подреберье (30 и 35 %), явления диспепсии – отрыжка (30 и 40 %), тошнота (15 %), изжога (10 %), метеоризм (10 %). В целом диспепсические нарушения несколько преобладали в группе женщин со стеатозом печени по сравнению с таковыми в группе мужчин. Структура жалоб пациентов с НАЖБП в зависимости от гендерной принадлежности представлена в табл. 1.

Гипертоническая болезнь отмечалась у 50 % женщин и 48 % мужчин со стеатозом печени, сахарный диабет 2-го типа – у 19 и 15 % соответственно. Все пациенты с НАЖБП вне зависимости от пола имели ожирение разной степени выраженности. Ожирение 1-й степени регистрировалось у 42 % женщин и 50 % мужчин со стеатозом, 2-й – у 35 и 33 %, 3-й – 23 и 17 % соответственно. По данным других исследований, сопутствующие состояния пациентов с НАЖБП включали ожирение, дислипидемию, нарушение моторики пищеварительного тракта и желчнокаменную болезнь [12]. Согласно метаанализу Z.M. Younossi и соавт. (2016), с НАЖБП чаще всего ассоциированы такие метаболические нарушения, как ожирение, сахарный диабет второго типа, гиперлипидемия, артериальная гипертензия и метаболический синдром [13].

Таблица 1

Структура жалоб пациентов с НАЖБП в зависимости от пола

Жалоба	Мужчины с НАЖБП	Женщины с НАЖБП
Общая слабость, %	30	35
Боли в животе, %	15	20
Тяжесть в правом подреберье, %	30	35
Тошнота, %	15	10
Изжога, %	10	20
Отрыжка, %	30	40
Метеоризм, %	10	15
Нарушение стула, %	10	15

При ультразвуковом исследовании у всех пациентов имелись признаки стеатоза печени: диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала.

При анализе функциональных печеночных тестов у пациентов с НАЖБП уровни трансаминаз и билирубина вне зависи-

мости от пола находились в пределах референсных значений. При этом уровни ГТТП и ЩФ у мужчин и женщин со стеатозом были значимо выше, чем в группе сравнения, что свидетельствует о наличии у них синдрома холестаза, более выраженного у мужчин (табл. 2).

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 ЕД/л) и АСТ ($> 35,2$ ЕД/л) [14]. Нормальный уровень трансаминаз у наших пациентов подтверждал наличие у них клинической формы стеатоза печени. У больных с НАЖБП примерно в 90 % случаев уже на стадии стеатоза выявляется повышение уровня ГТТП в среднем до уровня 3–4 верхних пределов нормы. Высокий уровень ГТТП является предиктором выраженного ФП у пациентов с НАЖБП. По данным литературы уже на стадии стеатоза может выявляться повышение уровня ГТТП в среднем до уровня 3–4 верхних пределов нормы [15].

У пациентов с НАЖБП вне зависимости от пола регистрировалась дислипидемия в виде: гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, ЛПНП-емии, снижения ЛПВП и повышения ЛПОНП без гендерных различий (см. табл. 2). Дислипидемия по данным литературы выявляется у 55–80 % больных НАЖБП, у 20–92 % регистрируется гипертриглицеридемия [15].

Концентрации провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6 в сыворотке крови пациенток женского пола со стеатозом были значимо выше, чем в группе сравнения и у мужчин с НАЖБП (см. табл. 2). Известно, что повышение содержания IL-6 свидетельствует о наличии системного воспаления, в том

числе при стеатогепатите [16]. Связь этого цитокина с гендерными различиями у пациентов с НАЖБП была изучена на животных моделях, в которых уровень IL-6 был повышен в печени самок рыбок данио [17].

Для оценки наличия эндотелиальной дисфункции (ЭД) нами были использованы два лабораторных маркера [18]: показатель нарушений гемостатической функции эндотелия и его повреждения – vWF, и маркер нарушений ангиогенной функции эндотелия – VEGF. При анализе этих тестов значимого повышения функциональной активности vWF у пациентов со стеатозом не было найдено, что свидетельствует об отсутствии повреждения эндотелия. Однако обнаружено нарушение ангиогенной функции эндотелия в виде повышения концентрации VEGF, более выраженное у мужчин в сравнении с женщинами со стеатозом ($p = 0,031$) (см. табл. 2).

Существуют значительные биологические различия между мужчинами и женщинами, обусловленные различиями в хромосомном составе и уровнях половых гормонов, в отличие от гендерных различий, возникающих в результате социокультурных влияний, которые приводят к различиям в образе жизни, которые могут оказывать значительное влияние на патогенез этого сложного заболевания [19]. По мнению некоторых исследователей, у женщин сложное взаимодействие, включающее генетические полиморфизмы, пищевые привычки, эндогенные половые гормоны, возраст наступления менархе, менопаузальный статус, дисметаболические особенности и заместительную гормональную терапию, модулирует риск развития стеатоза, стеатогепатита и фиброза [20].

Другие авторы полагают, что эстроген ингибирует активацию и пролиферацию звездчатых клеток печени, а значит и фиброз. M. Tobar et al. [21], обследовав 762 пациента

Таблица 2

Исследуемые показатели у мужчин и женщин с НАЖБП и в группе сравнения

Показатель	Группа 1 (сравнения)	Группа 2 (мужчины с НАЖБП)	Группа 3 (женщины с НАЖБП)	<i>p</i>
ИМТ, кг/м ²	20,7 ± 1,0	36,3 (29,0; 42,8)	36,1 (33,0; 40,9)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,001 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,001 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,939
АЛТ, Ед/л	16,4 (14,5–17,8)	32,0 (27,5; 35,2)	17,0 (13,8; 24,1)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,035 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,350 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,001
АСТ, Ед/л	19,0 (18,0–26,2)	23,6 (21,0; 29,3)	19,5 (17,0; 25,3)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,715 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,650 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,040
Общий билирубин, мкмоль/л	9,7 (8,4–11,6)	15,3 (11,7; 19,2)	10,3 (8,5; 13,5)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,450 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,531 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,179
Прямой билирубин, мкмоль/л	3,1 (2,8–3,4)	5,2 (4,1; 6,0)	4,1 (2,5; 5,3)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,150 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,315 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,466
ГГТП, Ед/л	10,8 (10,0–15,0)	48,8 (45,0; 56,0)	17,0 (14,0; 25,5)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,001 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,038 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,004
ЩФ, Ед/л	56,0 (47,5–63,8)	110,5 (63,1; 149,3)	89,0 (35,0; 134,0)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,001 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,001 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,015
ХС, ммоль/л	4,4 (3,4–5,0)	5,1 (4,4; 5,9)	5,4 (4,7; 6,1)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,031 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,030 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,402
ТГ, ммоль/л	0,9 (0,8–1,3)	1,5 (1,3; 1,6)	1,3 (0,8; 2,0)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,018 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,031 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,419
ЛПВП, ммоль/л	1,6 (1,5–1,8)	1,2 (1,1; 1,4)	1,3 (1,1; 1,7)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,030 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,039 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,616
ЛПНП, ммоль/л	2,8 (2,3–3,2)	3,7 (2,7; 4,2)	3,2 (2,9; 3,7)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,009 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,015 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,342
ЛПОНП, ммоль/л	0,4 (0,3–0,6)	0,9 (0,8; 0,9)	0,9 (0,7; 1,0)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,025 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,032 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,383
TNF-α, пг/мл	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0; 0,3)	1,2 (0,3; 2,2)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,315 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,035 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,029
IL-6, пг/мл	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0; 0,9)	1,3 (0,7; 2,4)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,390 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,031 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,005
VEGF, пг/мл	86,7 (10,7–175,1)	238,0 (102,3; 392,5)	183,2 (83,6; 278,5)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,001 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,009 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,031
vWF, %	78,1 (55,4–83,8)	80,0 (61,5; 98,5)	94,0 (78,5; 101,5)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,415 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,280 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,634

Примечание: *p* – значимость различий.

(53 % мужчин) с подтвержденной гистологически НАЖБП, обнаружили, что прогрессирующий фиброз значительно чаще встречался среди мужчин с тяжелым ожирением, чем среди женщин с тяжелым ожирением ($p < 0,01$). До 50 лет мужчины имеют более распространенную стадию фиброза по сравнению с женщинами, в то время как после 50 лет эта разница становится несущественной [22]. В наших предыдущих исследованиях пациенток с НАЖБП репродуктивного возраста и менопаузы клиника в обеих группах была скудной, признаки фиброза печени отсутствовали, регистрировалась дислипидемия, повышение уровня IL-6 и гиперпродукция VEGF. При этом в менопаузе была более выражена дислипидемия, а у женщин со стеатозом в репродуктивном возрасте значима ЭД [23].

Выводы

1. Среди пациентов с НАЖБП преобладали женщины в 67 %. Клиническая картина и сопутствующая патология (артериальная гипертензия и сахарный диабет 2-го типа) у мужчин и женщин со стеатозом была сходной, диспепсические нарушения несколько преобладали у женщин.

2. У женщин с НАЖБП регистрировался маловыраженный синдром холестаза, дислипидемия, признаки системного воспаления с повышением концентрации провоспалительных цитокинов и нарушение ангиогенной функции эндотелия.

3. У мужчин со стеатозом печени регистрировался синдром холестаза, дислипидемия и ангиогенная дисфункция эндотелия, более выраженная, чем у женщин.

Библиографический список

1 Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бордин Д.С. Новая парадигма неалкогольной

жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Эффективная фармакотерапия 2020; 16 (24): 54–63.

2. Riazi K., Azhari H., Charette J.H. et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7: 851–861. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.

3. Ливзан М.А., Сыровенко М.И., Кролевец Т.С. Неалкогольная жировая болезнь печени и женское здоровье. *РМЖ. Медицинское обозрение* 2023; 7 (5): 310–317. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-9.

4. Arshad T., Golabi P., Paik J. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the female population. *Hepatol Commun.* 2019; 3 (1): 74–83. DOI: 10.1002/hep4.1285.

5. Paik J.M., Henry L., De Avila L. et al. Mortality related to nonalcoholic fatty liver disease is increasing in the United States. *Hepatol Commun.* 2019; 3 (11): 1459–1471. DOI: 10.1002/hep4.1419.

6. Wang Z., Xu M., Hu Z. et al. Sex-specific prevalence of fatty liver disease and associated metabolic factors in Wuhan, south central China. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 26: 1015–1021. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000151.

7. Singh D.K., Sakhuja P., Malhotra V. et al. Independent predictors of steatohepatitis and fibrosis in Asian Indian patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2008; 53: 1967–1976. DOI: 10.1007/s10620-007-0074-0.

8. Bambha K., Belt P., Abraham M. et al. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55: 769–780. DOI: 10.1002/hep.24726.

9. Tapper E.B., Krajewski K., Lai M. et al. Simple non-invasive biomarkers of advanced fibrosis in the evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2014; 2: 276–280. DOI: 10.1093/gastro/gou034.

10. Ballestri S., Nascimbeni F., Baldelli E. *et al.* NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Adv Ther.* 2017; 34 (6): 1291–1326. DOI: 10.1007/s12325-017-0556-1.

11. Маевская, М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т. и др. 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.

12. Бодрягина Е.С., Акберова Д.Р., Мухаметова Д.Д., Абдулганиева Д.И., Одинцова А.Х. Гендерные различия и клинические особенности заболеваний печени и желчевыводящих путей. *Практическая медицина* 2021; 19 (4): 93–98. DOI: 10.32000/2072-1757-2021-4-93-98

13. Younossi Z.M., Anstee Q.M., Marietti M. *et al.* Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15 (1): 11–20.

14. Кролевец 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.

15. 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.

16. Haukeland J.W., Damas J.K., Konopski Z. *et al.* Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2. *J Hepatol.* 2006; 44: 1167–1174. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.02.011.

17. Turola E., Petta S., Vanni E. *et al.* Ovarian senescence increases liver fibrosis in

humans and zebrafish with steatosis. *Dis Model Mech.* 2015; 8: 1037–1046. DOI: 10.1242/dmm.019950.

18. Петрищев, Н.Н., Васина Л.В., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. *Региональное кровообращение и микроциркуляция* 2017; 1 (61): 4–15.

19. Awards A., Bangar M., Menezes C. *et al.* Gender differences in non-alcoholic fatty liver disease. *Eurasian J Hepatogastroenterologist.* 2022; 12: 19–25. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1370

20. Suzuki A., Diehl A.M. Nonalcoholic steatohepatitis. *Annu Rev Med.* 2017; 68: 85–98. DOI: 10.1146/annurev-med-051215-031109.

21. Tobari M., Hashimoto E., Tani M. *et al.* Characteristics of non-alcoholic steatohepatitis among lean patients in Japan: Not uncommon and not always benign. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 34: 1404–1410. DOI: 10.1111/jgh.14585.

22. Yang J.D., Abdelmalek M.F., Pang H. *et al.* Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2014; 59: 1406–1414. DOI: 10.1002/hep.26761.

23. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Гуляева И.Л., Соболь А.А., Падучева С.В. Особенности течения неалкогольного стеатоза печени у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе. *Медицинский совет* 2022; 15: 62–69. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-15-62-69

REFERENCES

1. Vinnitskaya E.V., Sandler Yu.G., Bordin D.S. A new paradigm of non-alcoholic fatty liver disease: phenotypic diversity of metabolically associated fatty liver disease. *NEf-fektivnaya farmakoterapiya* 2020; 16 (24): 54–63 (in Russian).

2. Riazi K., Azhari H., Charette J.H. *et al.* The prevalence and incidence of NAFLD world-

wide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022; 7: 851–861. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.

3. Livzan M.A., Syrovenko M.I., Krolevets T.S. Non-alcoholic fatty liver disease and women's health. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie* 2023; 7 (5): 310–317. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-9 (in Russian).

4. Arshad T., Golabi P., Paik J. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the female population. *Hepatol Commun.* 2019; 3 (1): 74–83. DOI: 10.1002/hep4.1285.

5. Paik J.M., Henry L., De Avila L. et al. Mortality related to nonalcoholic fatty liver disease is increasing in the United States. *Hepatol Commun.* 2019; 3 (11): 1459–1471. DOI: 10.1002/hep4.1419.

6. Wang Z., Xu M., Hu Z. et al. Sex-specific prevalence of fatty liver disease and associated metabolic factors in Wuhan, south central China. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 26: 1015–1021. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000151.

7. Singh D.K., Sakbuja P., Malhotra V. et al. Independent predictors of steatohepatitis and fibrosis in Asian Indian patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2008; 53: 1967–1976. DOI: 10.1007/s10620-007-0074-0.

8. Bambha K., Belt P., Abraham M. et al. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2012; 55: 769–780. DOI: 10.1002/hep.24726.

9. Tapper E.B., Krajewski K., Lai M. et al. Simple non-invasive biomarkers of advanced fibrosis in the evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2014; 2: 276–280. DOI: 10.1093/gastro/gou034.

10. Ballestri S., Nascimbeni F., Baldelli E. et al. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Adv Ther.* 2017; 34 (6): 1291–1326. DOI: 10.1007/s12325-017-0556-1.

11. Maevskaya, M.V., Kotovskaya Yu.V., Ivashkin V.T. i dr. National Consensus for phy-

sicians 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 Russian).

12. Bodryagina E.S., Akberova D.R., Mukhametova D.D., Abdulganieva D.I., Odintsova A.Kh. Gender differences and clinical features of liver and biliary tract diseases. *Prakticheskaya meditsina* 2021; 19 (4): 93–98. DOI: 10.32000/2072-1757-2021-4-93-98 (in Russian).

13. Younossi Z.M., Anstee Q.M., Marietti M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15 (1): 11–20.

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

15. 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. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2021; 1 (1): 4–52 (in Russian).

16. Haukeland J.W., Damas J.K., Konopski Z. et al. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2. *J Hepatol.* 2006; 44: 1167–1174. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.02.011.

17. Turola E., Petta S., Vanni E. et al. Ovarian senescence increases liver fibrosis in humans and zebrafish with steatosis. *Dis Model Mech.* 2015; 8: 1037–1046. DOI: 10.1242/dmm.019950.

18. Petrishchev, N.N., Vasina L.V., Vlasov T.D. Endothelial dysfunction and its main markers. *Regional'noe krovoobraschenie i mikrotsirkulyatsiya* 2017; 1 (61): 4–15 (in Russian).

19. Awards A., Bangar M., Menezes C. et al. Gender differences in non-alcoholic fatty liver disease. *Eurasian J Hepatogastroenterologist* 2022; 12: 19–25. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1370

20. Suzuki A., Diehl A.M. Nonalcoholic steatohepatitis. *Annu Rev Med.* 2017; 68: 85–98. DOI: 10.1146/annurev-med-051215-031109.

21. Tobari M., Hashimoto E., Tanai M. et al. Characteristics of non-alcoholic steatohepatitis among lean patients in Japan: Not uncommon and not always benign. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 34: 1404–1410. DOI: 10.1111/jgh.14585.

22. Yang J.D., Abdelmalek M.F., Pang H. et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2014; 59: 1406–1414. DOI: 10.1002/hep.26761.

23. 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; 15: 62–69. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-15-62-69 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 25.07.2023

Одобрена: 15.08.2023

Принята к публикации: 01.09.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Булатова, И.А. Гендерные особенности течения неалкогольной жировой болезни печени / И.А. Булатова, Т.П. Шевлюкова, И.Н. Цымбал // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 11–20. DOI: 10.17816/pmj40511-20

Please cite this article in English as: Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Tsymbal I.N. Gender characteristics of non-alcoholic fatty liver disease course. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 5, pp. 11–20. DOI: 10.17816/pmj40511-20