

Особенности течения неалкогольной жировой болезни печени у женщин в разные возрастные периоды: обзор литературы

И.А. Булатова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7802-4796>, bula.1977@mail.ru

Т.П. Шевлюкова², <https://orcid.org/0000-0002-7019-6630>, tata21.01@mail.ru

¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

² Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Резюме

В обзоре рассмотрены вопросы эпидемиологии и факторов риска неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у женщин. Глобальная распространенность НАЖБП составляет по разным данным от 20 до 40% взрослого населения в мире. В России НАЖБП среди пациентов поликлиник регистрируется у 37,3%. НАЖБП может встречаться в любом возрасте и имеет различия в распространенности и тяжести в зависимости от этнической и гендерной принадлежности. За последние 10 лет отмечается тенденция к увеличению распространенности НАЖБП среди женщин, а также более резкий рост смертности по сравнению с мужчинами. Вне зависимости от гендерной принадлежности к прогностически значимым факторам риска НАЖБП относят возраст, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, дислипидемию. Клиническое течение и прогноз НАЖБП у женщин зависят от возраста, репродуктивной стадии и использования синтетических гормонов. Женщины в перименопаузе имеют менее выраженный фиброз печени и лучший жизненный прогноз по сравнению с мужчинами и женщинами в период постменопаузы. В статье описаны особенности течения НАЖБП в репродуктивном периоде, пре- и постменопаузальном периоде, охарактеризовано влияние стеатоза печени на течение и исход беременности, перинатальные состояния матери и плода. Таким образом, половые различия в распространенности, факторах риска, фиброзе и клинических исходах НАЖБП существуют. Распространенность и тяжесть НАЖБП в репродуктивном возрасте выше у мужчин, однако после менопаузы наблюдается рост этой патологии у женщин, особенно имеющих метаболические нарушения. Стеатоз печени может оказывать влияние на течение беременности, родовой и послеродовый периоды.

Ключевые слова: стеатоз, ожирение, менопауза, беременность, факторы риска стеатоза

Для цитирования: Булатова ИА, Шевлюкова ТП. Особенности течения неалкогольной жировой болезни печени у женщин в разные возрастные периоды: обзор литературы. *Медицинский совет.* 2024;18(8):90–95. <https://doi.org/10.21518/ms2024-112>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the course of non-alcoholic fatty liver disease in women at different age periods: literature review

Irina A. Bulatova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7802-4796>, bula.1977@mail.ru

Tatyana P. Shevlyukova², <https://orcid.org/0000-0002-7019-6630>, tata21.01@mail.ru

¹ Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

² Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

Abstract

The review examines the epidemiology and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) for women. According to various sources, the global prevalence of NAFLD ranges from 20 to 40% of the adult population in the world. In Russia, 37.3% of polyclinic patients have NAFLD. NAFLD can occur at any age and has differences in prevalence and severity depending on ethnicity and gender. Over the past 10 years, there has been a trend towards an increase in the prevalence of NAFLD among women, as well as a sharper increase in mortality compared to men. Regardless of gender, prognostically significant risk factors for NAFLD include age, obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, dyslipidemia. The clinical course and prognosis of NAFLD in women depends on age, reproductive stage and use of synthetic hormones. Premenopausal women have less pronounced liver fibrosis and a better life prognosis compared to postmenopausal men and women. The article describes the features of the course of NAFLD in the reproductive period, pre- and postmenopausal period, characterizes the effect of liver steatosis on the course and outcome of pregnancy, the perinatal condition of the mother and fetus. Thus, there are gender differences in the prevalence, risk factors, fibrosis, and clinical outcomes of NAFLD. The prevalence and severity of NAFLD in reproductive age is higher in men, but after menopause, there is an increase in this pathology in women, especially those with metabolic disorders. Liver steatosis can affect the course of pregnancy, labor and postpartum periods.

Keywords: liver, steatosis, obesity, menopause, pregnancy, risk factors for steatosis

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на региональные различия, глобальная распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в целом растет и составляет по разным данным от 20 до 40% среди взрослого населения в мире. В странах Юго-Восточной Азии распространенность НАЖБП колеблется от 21 до 27,3% [1], в Италии – 16%, в США по разным данным стеатоз печени встречается у 20–46% населения [2], в Южной и Северной Америке НАЖБП регистрируется у 35,7 и 35,3% соответственно. В России распространенность НАЖБП среди пациентов поликлиник также высока и составляет 37,3% [3].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НАЖБП

Проведенный анализ заболеваемости НАЖБП за период с 1991 по 2019 г. показал рост с 21,9 до 37,3% [4], за 10-летний период с 2005 по 2016 г. увеличение составило с 25,5 до 37,8%. Растущие показатели ожирения и сахарного диабета (СД) 2-го типа могут привести к увеличению распространенности НАЖБП. Прогнозируется, что число распространенных случаев стеатоза печени к 2030 г. увеличится на 21%, случаев неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) возрастет на 63%, заболеваемость декомпенсированным циррозом печени увеличится на 168%, гепатоцеллюлярной карциномой печени увеличится на 137%, смертность от печени вырастет на 178% [5].

НАЖБП может встречаться в любом возрасте и имеет различия в распространенности и тяжести в зависимости от этнической и гендерной принадлежности. По данным J.D. Browning et al., частота стеатоза печени значительно варьировала в зависимости от этнической принадлежности (45% у латиноамериканцев; 33% у белых; 24% у чернокожих) и пола (42% у белых мужчин; 24% у белых женщин) [6]. Этническая принадлежность также может определять риск прогрессирования стеатоза, который наиболее высок у латиноамериканцев, промежуточное положение занимают белые, а самый низкий риск у чернокожих [7].

По одним данным общая распространенность НАЖБП значительно выше у мужчин, чем у женщин, – 39,7 и 25,6% соответственно [8], по другим сведениям регистрируется у 50% мужчин в общей популяции [9]. Однако есть противоположные данные, свидетельствующие о том, что НАЖБП развивается преимущественно в возрасте старше 45 лет и чаще у женщин. Данных об эпидемиологии и отдаленных исходах НАЖБП среди женского населения еще недостаточно.

За последние 10 лет отмечается тенденция к увеличению распространенности НАЖБП среди женщин, а также более резкий рост смертности по сравнению с мужчинами [10, 11]. В США, например, за последние годы распространенность НАЖБП среди взрослых женщин

составила 24,4%. Частота встречаемости стеатоза печени была выше среди женщин старше 44 лет и с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м². Кроме того, средний возраст женского населения с НАЖБП со временем снижался. У пожилых женщин с НАЖБП смертность выше, чем у мужчин [12]. В женской популяции НАЖБП является независимым предиктором общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [10].

Выявлены также гендерные различия во многих аспектах клинических проявлений НАЖБП. Распространенность НАСГ также существенно возросла за последнее десятилетие. Стеатогепатит сегодня является ведущей причиной трансплантации печени у женщин и второй по значимости причиной у мужчин после алкогольной болезни печени вне зависимости от этнических различий [13].

ФАКТОРЫ РИСКА НАЖБП У ЖЕНЩИН

Вне зависимости от гендерной принадлежности к прогностически значимым факторам риска НАЖБП относят возраст, ожирение, СД 2-го типа, инсулинорезистентность (ИР), дислипидемию. По данным крупного метаанализа ожирение повышает риск развития НАЖБП в 3,5 раза, и существует прямая взаимосвязь между ИМТ и риском формирования стеатоза печени [14]. С проблемами ожирения сталкиваются 19,6% россиян, особенно женщины в пострепродуктивном периоде, в котором избыточная масса тела и ожирение регистрируются более чем у 50% [15]. В отношении действия ряда факторов риска НАЖБП существуют гендерные и возрастные различия. В одном исследовании предикторами НАЖБП у обоих полов были определены уровень висцерального жира, трансаминазы, триглицериды, холестерин и ЛПНП-холестерин низкой плотности. При этом по холестерину и ЛПНП у женщин риск был в несколько раз выше, чем у мужчин [16]. По данным многомерного и логистического регрессионного анализа, проведенного китайскими учеными, факторами риска стеатоза печени помимо ожирения, гипертриглицеридемии и гипертонии являются мужской пол, городское проживание и низкий уровень образования населения [17, 18]. Другие авторы показали, что у представителей обоих полов прогрессирование НАЖБП ассоциировано с такими компонентами метаболического синдрома (МС), как ожирение, ИР, дислипидемия, гипергликемия и гипертония, также возрастом. Но при этом только у женщин имели еще значение менопаузальный статус и прием эстрогенов [19–21].

У женщин заметную роль играет возраст, т. к. распространенность НАЖБП у них увеличивается со старением организма, но не меняется с возрастом у мужчин [22]. Исследования показали, что высокая распространенность НАЖБП среди мужчин вне зависимости от возраста и у пожилых женщин в основном связана с различными

метаболическими параметрами, такими как ожирение, повышенные уровни глюкозы в крови натощак, триглицеридов, общего холестерина и аланинаминотрансферазы, мочевой кислоты, низкий уровень липопротеинов высокой плотности и соотношение аспартатаминотрансферазы / аланинаминотрансферазы менее 1 [23].

В целом животные модели НАЖБП повторяют половые различия, наблюдаемые у пациентов с более тяжелым стеатозом и стеатогепатитом, большим количеством провоспалительных / профибротических цитокинов и более высокой частотой опухолей печени у мужчин, чем у женщин. Однако на основе мультиклеточной и многоуровневой вычислительной модели метаболизма печени было установлено, что печень женщин и мужчин метаболически различна, что может влиять на исходы в зависимости от пола. Анализ прогрессирования НАЖБП был основан на наблюдении накопления триглицеридов. Одной из начальных стадий НАЖБП является стеатоз печени, который характеризуется отложением триглицеридов в виде липидных капель, и согласно результатам модели эта метаболическая стадия более чувствительна у женщин. Превращение моноацилглицерина в глицерин и транспорт триглицеридов печени в жировые триглицеридные липидные капли являются высокочувствительными метаболическими путями у обоих полов, но метаболическая реакция из ацетоацетата в β -гидроксипутират, который является частью метаболизма кетонов в организме, демонстрировал в исследовании более высокую тенденцию к накоплению триглицеридов в печени только у женщин. При изменении рациона питания накопление триглицеридов в большей степени нарушалось у женщин [24]. Имеют значение также гормональные факторы, влияние андрогенов и эстрогенов. Распространенность и тяжесть НАЖБП в репродуктивном возрасте выше у мужчин, чем у женщин. Однако после менопаузы НАЖБП чаще встречается у женщин, что позволяет предположить, что эстроген выполняет защитную функцию [17].

Печень является одним из важнейших органов, участвующих в регуляции энергетического гомеостаза. Стеатоз печени, основное проявление МС, связан с дисбалансом между образованием и распадом липидов, выработкой и катаболизмом глюкозы, а также синтезом и секрецией холестерина. Эпидемиологические исследования показывают половые различия в распространенности жировой дистрофии печени и предполагают, что половые гормоны могут играть жизненно важную роль в регуляции стеатоза печени. У женщин эстрадиол регулирует метаболизм печени через рецепторы эстрогена, уменьшая липогенез, глюконеогенез и поглощение жирных кислот, одновременно усиливая липолиз, секрецию холестерина и катаболизм глюкозы [25–27].

Эндокринные нарушения тесно связаны с дисметаболическими особенностями. Например, в исследованиях на животных и людях женский пол защищен от дисметаболизма благодаря способности молодых особей расщеплять жирные кислоты в направлении выработки кетоновых тел, а не липопротеинов очень низкой плотности. На экспериментальной модели старение яичников способствует как развитию массивного стеатоза печени,

так и фиброзу прогрессирующему заболеванию печени [28]. Последовательно дефицит эстрогенов, усиливая воспалительные изменения в печени, ускоряет прогрессирование заболевания в диетической модели НАСГ, развивающегося у мышей с удаленными яичниками, которых кормили диетой с высоким содержанием жиров.

Пол и репродуктивный статус также могут влиять на степень фиброза у пациентов с НАЖБП. Мужчины подвергаются более высокому риску развития тяжелого фиброза по сравнению с женщинами до менопаузы, в то время как у женщин в постменопаузе фиброз печени аналогичной тяжести по сравнению с мужчинами. Эти результаты могут быть объяснены защитным действием эстрогена против фиброгенеза [29, 30]. В более позднем возрасте старение яичников тесно связано с тяжелым стеатозом и фиброзирующим НАСГ, которые могут возникать у женщин в постменопаузе. Считается, что дефицит эстрогенов ответственен за эти результаты через развитие МС в постменопаузе. Прием эстрогенов может, по крайней мере теоретически, защитить от развития и прогрессирования НАЖБП, как предполагают некоторые исследования, изучающие влияние заместительной гормональной терапии на женщин в постменопаузе, но следует тщательно учитывать различное влияние различных половых гормонов на НАЖБП (провоспалительный эффект прогестерона) [31]. В исследованиях бразильских ученых распространенность НАЖБП у женщин в постменопаузе составила 37,1%, в группе с заместительной гормональной терапией 26,4 и 39,9% (79/198) без заместительной гормональной терапии [32].

Таким образом, клиническое течение и прогноз НАЖБП у женщин зависит от возраста, репродуктивной стадии и использования синтетических гормонов [14]. Женщины в пременопаузе имеют менее выраженный фиброз печени и лучший жизненный прогноз по сравнению с мужчинами и женщинами в период постменопаузы [29, 33].

БЕРЕМЕННОСТЬ И НАЖБП

НАЖБП регистрируется у 10–20% женщин фертильного возраста [34, 35], у 10–15% беременных женщин [36], что связывают с пандемией ожирения и увеличением возраста беременных женщин особенно в западных странах [37]. Распространенность МС среди беременных женщин по некоторым данным составляет до 42% [38]. Данных о том, что беременность может провоцировать развитие НАЖБП, на сегодняшний день нет, но доказано, что в патогенезе стеатоза печени при беременности имеют значение дисбаланс эстрогенов, увеличение веса и ИР вследствие самой беременности, а также как результат ожирения до и во время беременности [5, 35].

Ожирение и НАЖБП могут оказывать влияние на течение беременности, родовой и послеродовой периоды. Регистрируются такие осложнения, как невынашивание беременности, гестационный СД, преэклампсия и эклампсия, преждевременные роды, кровотечения в родах и послеродовом периоде, присоединение инфекций и риск врожденных аномалий и смерти плода [39–44]. При этом риск развития преэклампсии и гестационного

СД является повышенным у беременных при НАЖБП даже в отсутствии ожирения или избыточной массы тела [45].

Женщинам фертильного возраста с МС и ожирением до планируемой беременности требуется тщательное обследование и при необходимости оптимизация метаболического здоровья. Беременности женщинам с НАЖБП показан динамический контроль и профилактика прогрессирования заболевания и ассоциированных с ним акушерских осложнений.

ПРЕМЕНОПАУЗА И НАЖБП

Распространенность НАЖБП у женщин в пременопаузе ниже, чем у мужчин и у женщин в постменопаузе. Метаболический синдром и увеличение массы тела были независимыми факторами риска развития НАЖБП у женщин в пре- и постменопаузе, но возраст был независимым фактором риска только у женщин в пременопаузе. Старение является фактором риска развития НАЖБП у женщин в пременопаузе независимо от увеличения веса или влияния МС [30].

Есть данные, что раннее наступление менархе, длительные или нерегулярные менструальные циклы также связаны с повышенным риском как распространенной, так и повторной НАЖБП у молодых женщин в пременопаузе [46]. Синдром поликистозных яичников, которым страдают более 10% женщин репродуктивного возраста, также может быть фактором риска развития стеатоза печени и ассоциирован с более тяжелым течением НАСГ, включая прогрессирующий фиброз [47, 48].

V. Ajmera et al. обнаружили обратную корреляцию между длительностью лактации и распространенностью НАЖБП у женщин в последующем периоде пременопаузы. У женщин, которые кормили грудью более 6 мес., были в дальнейшем более низкие значения индекса массы тела и нормальный липидный спектр крови [49].

МЕНОПАУЗА И НАЖБП

Женщины в период менопаузы составляют около 10% населения. В период менопаузы и постменопаузы происходит истощение запасов половых стероидных гормонов, что является следствием процесса старения. Более чем у 50% женщин в период менопаузального перехода и ранней постменопаузы регистрируются избыточная масса тела и ожирение [28], которые приводят к компенсаторной гиперинсулинемии, резистентности к инсулину, дислипидемии, гипертонии, СД 2-го типа, что объединяют

в термин «менопаузальный метаболический синдром». Печень реагирует на эти изменения усиленным синтезом липопротеидов очень низкой плотности.

У пациенток с НАЖБП и ожирением в постменопаузе регистрируются более выраженная дислипидемия и гиперлептинемия, чем у женщин с МС фертильного возраста [50]. Течение стеатоза в раннем периоде постменопаузы сопровождается развитием помимо дислипидемии, инсулино- и лептинорезистентностью, воспалительным синдромом с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и эндотелиальной дисфункцией, выраженность которых нарастает при увеличении стадии ожирения [51, 52].

Женщины в постменопаузе относятся к группе риска по развитию стеатоза печени, а пациентки с НАСГ подвергаются повышенному риску фиброза печени по сравнению с женщинами в пременопаузе, что обусловлено дефицитом эстрогенов [33, 53]. По некоторым сведениям, скорость прогрессирования фиброза до цирроза и карциномы печени у женщин со стеатозом в постменопаузе выше, чем у женщин в пременопаузе и мужчин [54]. Есть данные, что женщины при наступлении менопаузы в возрасте до 40 лет имеют на 90% выше риск тяжелого фиброза по сравнению с женщинами с возрастом менопаузы старше 40 лет [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Половые различия в распространенности, факторах риска, фиброзе и клинических исходах НАЖБП существуют. Распространенность и тяжесть НАЖБП в репродуктивном возрасте выше у мужчин, однако после менопаузы наблюдается рост этой патологии у женщин, особенно имеющих метаболические нарушения. Стеатоз печени может оказывать влияние на течение беременности, родовой и послеродовой периоды. Женщинам фертильного возраста с ожирением до планируемой беременности требуется тщательное обследование и при необходимости оптимизация метаболического здоровья. Беременным женщинам с НАЖБП показан динамический контроль и профилактика прогрессирования заболевания и ассоциированных с ним акушерских осложнений. Для подбора терапии и оценки прогноза НАЖБП у женщин нужно учитывать возраст, наличие ожирения и других компонентов МС, статус половых гормонов, наличие менопаузы и другую репродуктивную информацию.



Поступила / Received 01.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2024
Принята в печать / Accepted 21.02.2024

Список литературы / References

1. Wong VW, Chu WC, Wong GL-H, Chan RS-M, Chim AM-L, Ong A et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut*. 2012;61(3):409–415. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300342>.
2. Кривошеев АБ, Куимов АД, Богорянова ПА, Кондратова МА, Куприянова ЛЯ, Попов КВ, Тугулева ТА. Клинические и метаболические особенности неалкогольной жировой болезни печени у мужчин и женщин. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):45–51. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789245-51>.
3. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Тихонов ИН, Широкова ЕН, Буеверов АО 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. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42>.

- Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov CS, Tikhonov IN, Shirokova YeN, Buyeverov AO et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42>.
4. Le MH, Yeo YH, Li X, Li J, Zou B, Wu Y et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(12):2809–2817. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.002>.
 5. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123–133. <https://doi.org/10.1002/hep.29466>.
 6. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nurenberg P, Horton JD, Cohen JC et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40(6):1387–1395. <https://doi.org/10.1002/hep.20466>.
 7. Rich NE, Oji S, Mufti AR, Browning JD, Parikh ND, Odewole M et al. Racial and ethnic disparities in nonalcoholic fatty liver disease prevalence, severity, and outcomes in the United States: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(2):198–210. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.09.041>.
 8. Riazi K, Azhari H, Charetti JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):851–861. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00165-0).
 9. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(2):274–285. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>.
 10. Arshad T, Golabi P, Paik J, Mishra A, Younossi ZM. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the female population. *Hepatol Commun*. 2018;3(1):74–83. <https://doi.org/10.1002/hep4.1285>.
 11. Paik JM, Henry L, De Avila L, Younossi E, Racila A, Younossi ZM. Mortality related to nonalcoholic fatty liver disease is increasing in the United States. *Hepatol Commun*. 2019;3(11):1459–1471. <https://doi.org/10.1002/hep4.1419>.
 12. Ливзан МА, Сыровенко МИ, Кролевец ТС. Неалкогольная жировая болезнь печени и женское здоровье. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(5):310–317. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-5-9>.
 13. Livzan MA, Syrovenco MI, Krolevets TS. Non-alcoholic fatty liver disease and women's health. *breast cancer. RMJ. Medical Review*. 2023;7(5):310–317. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-5-9>.
 14. Nouredin M, Vipani A, Bresce K, Todo T, Kim IK, Alkhoury N et al. NASH leading cause of liver transplant in women: updated analysis of indications for liver transplant and ethnic and gender variances. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1649–1659. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0088-6>.
 15. Li L, Liu DW, Yan HY, Wang ZY, Zhao SH, Wang B. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev*. 2016;17(6):510–519. <https://doi.org/10.1111/obr.12407>.
 16. Сандакова ЕА, Жуковская ИГ. Особенности течения периода менопаузального перехода и ранней постменопаузы у женщин с различными типами и степенью ожирения. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019;2(1):16–22. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Osobennosti_techeniya_perioda_menopauzalynogo_perehoda_i_ranney_postmenopauzy_u_ghenschin_s_razlichnymi_tipami_i_stepenyuu_oghireniya.
 17. Sandakova EA, Zhukovskaya IG. Menopausal transition and early postmenopause in women with obesity of various types and degrees. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(1):16–22. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Osobennosti_techeniya_perioda_menopauzalynogo_perehoda_i_ranney_postmenopauzy_u_ghenschin_s_razlichnymi_tipami_i_stepenyuu_oghireniya.
 18. Fernandes MTB, Ferraro AA, de Azevedo RA, Fagundes N. Metabolic differences between male and female adolescents with non-alcoholic fatty liver disease, as detected by ultrasound. *Acta Paediatr*. 2010;99(8):1218–1223. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01774.x>
 19. Leonardo A, Nascimbeni F, Ballestri S, Fairweather D, Win S, Than TA et al. Sex differences in NAFLD: state of the art and identification of research gaps. *Hepatology*. 2019;70(4):1457–1469. <https://doi.org/10.1002/hep.30626>.
 20. Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Ma JX, Lu LG, Shi SL et al. Prevalence of fatty liver disease and its risk factors in the population of South China. *World J Gastroenterol*. 2007;13(47):6419–6424. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i47.6419>.
 21. Park SH, Jeon WK, Kim SH, Kim HJ, Park DI, Cho YK et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(1 Pt 1):138–143. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.04086.x>.
 22. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med*. 2005;143(10):722–728. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00009>.
 23. Булатова ИА, Шёктова АП, Карлышева КН, Шулькина СГ, Калугина ЕА. Лептин, провоспалительные цитокины и функциональные печеночные тесты при метаболическом синдроме в сочетании с жировым поражением печени. *Пермский медицинский журнал*. 2014;31(2):86–91. Режим доступа: <https://permjournal.ru/PMJ/article/view/3249>.
 24. Bulatova IA, Shchekotova AP, Karlysheva KN, Shulkina SG, Kalugina EA. Leptin, proinflammatory cytokines and functional hepatic tests in metabolic syndrome associated with fatty hepatic lesion. *Perm Medical Journal*. 2014;31(2):86–91. (In Russ.) Available at: <https://permjournal.ru/PMJ/article/view/3249>.
 25. Hamaguchi M, Kojima T, Ohbora A, Takeda N, Fukui M, Kato T. Aging is a risk factor of nonalcoholic fatty liver disease in premenopausal women. *World J Gastroenterol*. 2012;18(3):237–243. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i3.237>.
 26. Wang Z, Xu M, Hu Z, Hultström M, Lai E. Sex-specific prevalence of fatty liver disease and associated metabolic factors in Wuhan, south central China. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(9):1015–1021. <https://doi.org/10.1097/MJG.000000000000151>.
 27. Cvitanović TT, Urlep Ž, Moškon M, Mraz M, Rozman D. LiverSex computational model: sexual aspects of liver metabolism and abnormalities. *Front Physiol*. 2018;9:360. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00360>.
 28. Shen M, Shi H. Sex Hormones and Their Receptors Regulate Liver Energy Homeostasis. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:294–278. <https://doi.org/10.1155/2015/294278>.
 29. Palmisano BT, Zhu L, Stafford JM. Role of Estrogens in the Regulation of Liver Lipid Metabolism. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1043:227–256. https://doi.org/10.1007/978-3-319-70178-3_12.
 30. Monteiro R, Teixeira D, Calhau C. Estrogen signaling in metabolic inflammation. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:615917. <https://doi.org/10.1155/2014/615917>.
 31. Turola E, Petta S, Vanni E, Milosa F, Valenti L, Critelli R et al. Ovarian senescence increases liver fibrosis in humans and zebrafish with steatosis. *Dis Model Mech*. 2015;8(9):1037–1046. <https://doi.org/10.1042/dmm.019950>.
 32. Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, Guy CD, Smith AD, Diehl AM, Suzuki A. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2014;59(4):406–1414. <https://doi.org/10.1002/hep.26761>.
 33. Tobari M, Hashimoto E. Characteristic Features of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Japan with a Focus on the Roles of Age, Sex and Body Mass Index. *Gut Liver*. 2020;14(5):537–545. <https://doi.org/10.5009/gnl19236>.
 34. Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, Marrazzo A, Romagnoli D, Leonardo A. 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. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0556-1>.
 35. de Assis Florentino GS, Cotrim HP, Vilar CP, de Assis Florentino AV, Guimarães GMA, Barreto SVT. Nonalcoholic fatty liver disease in menopausal women. *Arq Gastroenterol*. 2013;50(3):180–185. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032013000200032>.
 36. Klair JS, Yang JD, Abdelmalek MF, Guy RM, Gill RM, Yates K et al. A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016;64(1):85–91. <https://doi.org/10.1002/hep.28514>.
 37. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>.
 38. Hershman M, Mei R, Kushner T. Implications of nonalcoholic fatty liver disease on pregnancy and maternal and child outcomes. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019;15(4):221–228. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31435201>.
 39. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(11):901–910. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70032-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70032-4).
 40. Azzaroli F, Mazzella G, Marchesini G. Fatty liver in pregnancy: a narrative review of two distinct conditions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(2):127–135. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1715210>.
 41. Tavares HP, Arantes MA, Tavares SB. Metabolic Syndrome and Pregnancy, Its Prevalence, Obstetrical and Newborns Complications. *Open J Obstet Gynecol*. 2015;5(11):618–625. <https://doi.org/10.4236/ojog.2015.511087>.
 42. Santangeli L, Sattar N, Huda SS. Impact of maternal obesity on perinatal and childhood outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(3):438–448. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.10.009>.
 43. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Winhofer-Stöckl Y, Bancher-Todesca D, Berger A, Repa A et al. Gestations diabetes (GDM) (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(1):91–102. <https://doi.org/10.1007/s00508-018-1419-8>.
 44. Grieger JA, Bianco-Miotto T, Grzeskowiak LE, Leemaqz SY, Poston L, McCowan L et al. Metabolic syndrome in pregnancy and risk for adverse pregnancy outcomes: A prospective cohort of nulliparous women. *PLoS Med*. 2018;15(12):e1002710. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002710>.

42. Хромылев АВ. Метаболический синдром и беременность. *Ожирение и метаболизм*. 2014;11(2):3–7. <https://doi.org/10.14341/omet201423-7>. Khromylev AV. Metabolic syndrome and pregnancy. *Obesity and Metabolism*. 2014;11(2):3–7. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet201423-7>.
43. Koralegedara IS, Warnasekara JN, Dayaratne KG, De Silva FN, Premadasa JK, Agampodi SB. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a significant predictor of gestational diabetes mellitus (GDM) and early pregnancy miscarriages – prospective study in Rajarata Pregnancy Cohort (RaPCo). *BMI Open Gastroenterol*. 2022;9(1):e000831. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000831>.
44. Lee SM, Kwak SH, Koo JN, Oh IH, Kwon JE, Kim BJ et al. Non-alcoholic fatty liver disease in the first trimester and subsequent development of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2019;62(2):238–248. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4779-8>.
45. Hagström H, Höijer J, Ludvigsson JF, Bottai M, Ekblom A, Hulcrantz R et al. Adverse outcomes of pregnancy in women with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2016;36(2):268–274. <https://doi.org/10.1111/liv.12902>.
46. Cho IY, Chang Y, Kang JH, Kim Y, Sung E, Shin H et al. Long or Irregular Menstrual Cycles and Risk of Prevalent and Incident Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(6):e2317. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac068>.
47. Shengir M, Chen T, Guadagno E, Ramanakumar AV, Ghali P, Deschenes M et al. Non-alcoholic fatty liver disease in premenopausal women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *JGH Open*. 2021;5(4):434–445. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12512>.
48. Sarkar M, Terrault N, Chan W, Cedars MI, Huddleston HG, Duwaerts CC et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with NASH severity and advanced fibrosis. *Liver Int*. 2020;40(2):355–359. <https://doi.org/10.1111/liv.14279>.
49. Ajmera V, Terrault NA, VanWagner L, Sarkar M, Lewis CE, Carr JJ, Gunderson EP. Longer lactation duration is associated with decreased prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in women. *J Hepatol*. 2019;70(10):126–132. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.013>.
50. Булатова ИА, Шевлюкова ТП, Гуляева ИЛ, Соболев АА, Падучева СВ. Особенности течения неалкогольного стеатоза печени у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе. *Медицинский совет*. 2022;16(15):62–69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-62-69>. Bulatova IA, Shevlyukova TP, Gulyaeva IL, Sobol AA, Paducheva SV. Features of the course of non-alcoholic liver steatosis in women of reproductive age and menopause. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(15):62–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-62-69>.
51. Булатова ИА, Шевлюкова ТП, Соболев АА, Гуляева ИЛ. 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. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-53-60>. Bulatova IA, Shevlyukova TP, Sobol AA, Gulyaeva IL. 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.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-53-60>.
52. Булатова ИА, Соболев АА, Гуляева ИЛ. Характеристика липидного спектра и функциональных печеночных тестов у пациенток с неалкогольным стеатозом печени в зависимости от степени ожирения в период менопаузы. *Пермский медицинский журнал*. 2022;39(4):26–32. <https://doi.org/10.17816/pmj39426-32>. Bulatova IA, Sobol AA, Gulyaeva IL. 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;39(4):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/pmj39426-32>.
53. Yoneda M, Thomas E, Sumida Y, Eguchi Y, Schiff ER. The influence of menopause on the development of hepatic fibrosis in nonobese women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;60(5):1792. <https://doi.org/10.1002/hep.27097>.
54. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA-R, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;519(6):1972–1978. <https://doi.org/10.1002/hep.23527>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.П. Шевлюкова

Написание текста – И.А. Булатова

Обзор литературы – И.А. Булатова

Редактирование – Т.П. Шевлюкова, И.А. Булатова

Утверждение окончательного варианта статьи – Т.П. Шевлюкова, И.А. Булатова

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatyana P. Shevlyukova

Text development – Irina A. Bulatova

Literature review – Irina A. Bulatova

Editing – Tatyana P. Shevlyukova, Irina A. Bulatova

Approval of the final version of the article – Tatyana P. Shevlyukova, Irina A. Bulatova

Информация об авторах:

Булатова Ирина Анатольевна, д.м.н., заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии №2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; bula.1977@mail.ru

Шевлюкова Татьяна Петровна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; tata21.01@mail.ru

Information about the authors:

Irina A. Bulatova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Normal Physiology, Professor of the Department of Faculty Therapy No. 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; bula.1977@mail.ru

Tatyana P. Shevlyukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; tata21.01@mail.ru