

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-9

Неалкогольная жировая болезнь печени и женское здоровье

М.А. Ливзан, М.И. Сыровенко, Т.С. Кролевец

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Целью этого обзора является обобщение данных о частоте развития и особенностях течения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) среди женщин разного возраста. Распространенность НАЖБП растет во всем мире. Встречаемость этой болезни печени у мужчин выше, чем у женщин в целом. 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. Актуальность выявления и лечения НАЖБП у женщин обусловлена значительно более высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний с поправкой на возраст, 5-летней смертностью от всех причин и 5-летней сердечно-сосудистой смертностью по сравнению с женщинами без НАЖБП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз, стеатоз, менопауза, пременопауза, беременность.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: 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.

Non-alcoholic fatty liver disease and women's health

M.A. Livzan, M.I. Syrovenko, T.S. Krolevets

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

ABSTRACT

This article is aimed to summarize data on the incidence and patterns of the non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) course among women of different age. The prevalence of NAFLD is growing worldwide. In general, the incidence of this liver disease in men is higher than in women. However, a detailed examination of various age groups revealed that in women of reproductive age, the NAFLD incidence was lower than in men; at the same time, after menopause, the disease incidence in women became equal to the incidence in men, even exceeded it according to some data. Ongoing epidemiological, clinical and experimental studies indicate a higher risk of NAFLD and liver fibrosis in women with postmenopause versus woman with premenopause, as well as that older women with NAFLD have a higher mortality rate than men. One of the key roles in metabolic changes that contribute, in particular, to the NAFLD development is assigned to estrogens. The relevance of the NAFLD detection and treatment in women is due to a significantly higher prevalence of age-adjusted cardiovascular diseases, 5-year mortality from all causes and 5-year cardiovascular mortality versus women without NAFLD.

KEYWORDS: non-alcoholic fatty liver disease, fibrosis, steatosis, menopause, premenopause, pregnancy, estrogens, ursodeoxycholic acid.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия наблюдается неуклонный рост заболеваемости неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), что ассоциировано прежде всего с увеличением распространенности в популяции факторов риска заболевания: ожирения, сахарного диабета, а также гиперлипидемии (рис. 1). Однако актуальность изучения НАЖБП обусловлена не только высокой встречаемостью, но и возможностью прогрессирующего течения заболевания от стеатоза и стеатогепатита до фиброза и цирроза печени и ассоциированной с ним аденокарциномы, высоким уровнем коморбидности, увеличением смертности вследствие патологий печени, крупных кардиоваскулярных событий и злокачественных новообразований.

При сравнении частоты встречаемости НАЖБП и ассоциированных крупных кардиоваскулярных событий у мужчин и женщин фертильного возраста становится очевид-

ным более высокая распространенность у первой группы, что можно связать с защитными свойствами эстрогенов. Вместе с тем для женщин в определенные периоды жизни характерен более высокий риск формирования и неблагоприятного течения НАЖБП [2].

Эпидемиология НАЖБП

Согласно данным эпидемиологических исследований распространенность НАЖБП среди взрослой популяции в мире составляет 32% [3], с различием по регионам: в США — 34%, в Европе — 46% [4], в Российской Федерации — 37% [5, 6]. Ожидается, что число случаев неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) вырастет с 16,5 млн в 2015 г. до прогнозируемых 27 млн в 2030 г., в то время как частота сопутствующих заболеваний, связанных с НАСГ, таких как декомпенсированный цирроз печени и ге-

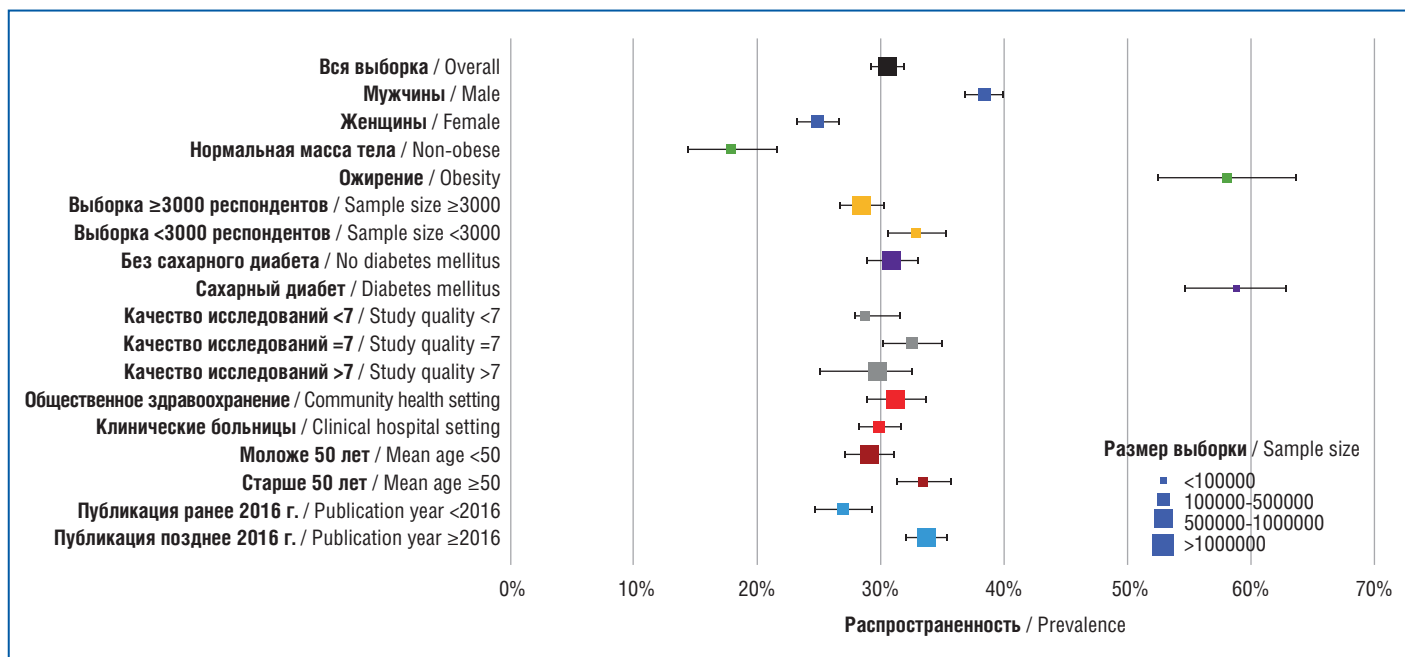


Рис. 1. Распространенность НАЖБП в зависимости от пола, степени ожирения, размера выборки исследования и наличия сахарного диабета [1]

Fig. 1. Prevalence of NAFLD depending on gender, obesity degree, sample size and the presence of diabetes mellitus [1]

патоцеллюлярная карцинома (ГЦК), также, вероятно, возрастет, а смертность увеличится на 178%, что оценивается как 78 300 смертей [7, 8].

Встречаемость НАЖБП выше среди мужчин, чем среди женщин, — 40% против 26% [3]. Однако в недавно опубликованных исследованиях отмечены тенденция к увеличению распространенности НАЖБП среди женщин за последние 10 лет [9], а также более резкий рост смертности по сравнению с мужчинами [10], обусловленный сердечно-сосудистыми осложнениями и злокачественными новообразованиями. Кроме того, НАЖБП в настоящее время является ведущим показателем к трансплантации печени именно у женщин, в то время как у мужчин ведущей причиной является алкогольная болезнь печени [11]. Большинство исследований, в которых диагнозы «НАСГ» и «фиброз» подтверждали гистологически, указывают на то, что риск развития НАСГ и прогрессирующего фиброза выше у женщин, чем у мужчин, независимо от метаболических факторов [12–15], при этом риск развития ГЦК значительно выше у мужчин [2].

Хотя НАЖБП может развиваться у лиц любого возраста, включая детей, женщины в постменопаузе особенно подвержены развитию как НАЖБП, так и прогрессирующего фиброза по сравнению с женщинами в пременопаузе [16]. Исследование распространенности НАЖБП у 1829 женщин в зависимости от репродуктивного статуса показало, что заболеваемость выше у менопаузальных/постменопаузальных женщин, следующая по распространенности группа — это пациентки, принимающие заместительную гормональную терапию (ЗГТ), а самый низкий показатель — у пременопаузальных женщин (3,5%) [17].

Влияние женских половых гормонов на риск развития и прогрессирования НАЖБП

У женщин сложное взаимодействие, включающее генетические полиморфизмы, пищевые привычки, эндогенные половые гормоны, возраст наступления менархе,

менопаузальный статус, дисметаболические особенности и ЗГТ, модулирует риск развития НАЖБП, НАСГ и фиброза [18] (рис. 2).

Эстрадиол является женским гормоном, который необходим для развития и функционирования женских репродуктивных органов, хотя он также влияет и на другие органы, такие как печень [20]. Он связывает и активизирует два изотипа ядерных рецепторов: рецептор эстрогена α (ERα) и рецептор эстрогена β (ERβ), которые имеют общую структурную гомологию и свойства [21]. Как ERα, так и ERβ экспрессируются во многих тканях, включая матку, яичники, молочную железу и печень, но уровни их экспрессии в том или ином органе различны [22–25]. В гепатоцитах чаще встречается ERα [26–28]. Экспрессия ERβ повышена у пациентов со сформировавшимся фиброзом [24].

Печень является не только органом-мишенью для эстрогена, но и источником синтеза эстрадиола путем превращения из эстрона [21]. Эндогенные эстрогены являются главными регуляторами липидного обмена и снижают риск формирования эндотелиальной дисфункции, формирования и прогрессирования атеросклеротических изменений сосудов у женщин в пременопаузе [29]. Снижение содержания эстрогенов, которое происходит в постменопаузе, связано с повышением уровня холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) при отсутствии изменений или небольшом снижении уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Прием эстрогенов снижает уровни холестерина ЛПНП и липопротеина(а) при одновременном повышении уровней триглицеридов и холестерина ЛПВП, но эти эффекты зависят от дозы и способа введения [30]. Кроме того, эстрогены уменьшают выраженность системного воспаления, связанного с метаболической дисфункцией [31]. Исследование, проведенное на здоровых мужчинах, показало, что эстрадиол снижает риск развития НАЖБП [32]. Оварэктомиа у крыс связана с усилением внутрипеченочного стеатогенеза, который снижается при заместительной терапии эстрадиолом [33].

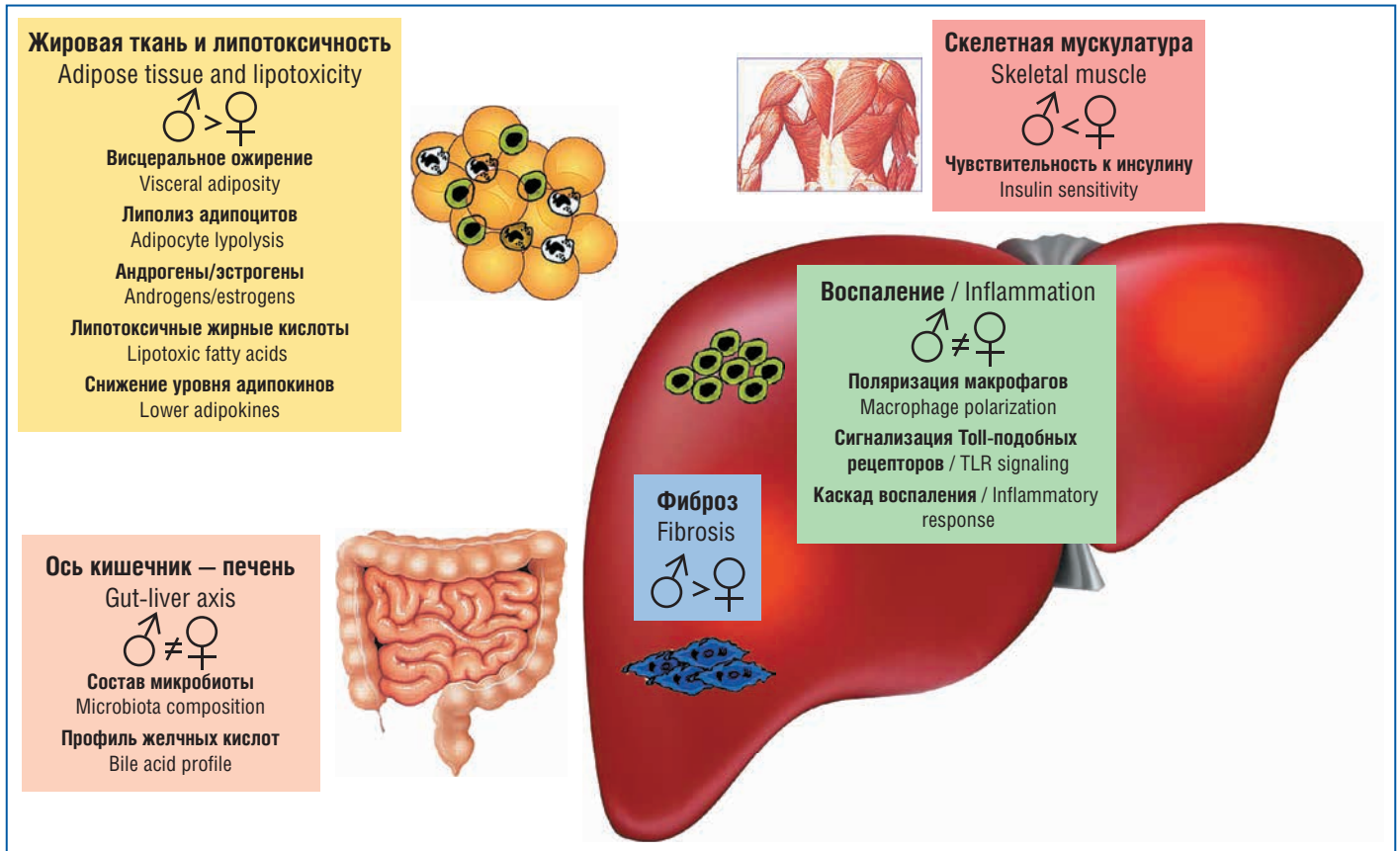


Рис. 2. Потенциальные различия в патогенезе НАЖБП в зависимости от пола. Показаны различные уровни взаимодействий, включая внутripеченочные и внепеченочные механизмы [19]

Fig. 2. Potential differences in the pathogenesis of NAFLD based on sex. Different levels of interactions, including intrahepatic mechanisms and extrahepatic factors are shown [19]

Согласно [34] раннее наступление менархе связано с повышением уровня аланинаминотрансферазы, С-реактивного белка, триглицеридов, индекса массы тела, увеличением окружности талии, развитием сахарного диабета у взрослых, сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, прогрессирующим заболеванием печени и ГЦК. Кроме того, длинный (более 40 дней) или нерегулярный менструальный цикл ассоциируется с повышенным риском НАЖБП у женщин в перименопаузе [35].

Хорошо известно, что повышение содержания ИЛ-6 свидетельствует о наличии системного воспаления, в том числе при НАСГ [36]. Уровень ИЛ-6 в системном кровотоке выше у пациентов с НАСГ по сравнению с пациентами со здоровой печенью или стеатозом [37]. Связь этого цитокина с гендерными различиями у пациентов с НАЖБП была изучена на животных моделях. Уровень ИЛ-6 был повышен в печени самок рыбок данио в постменопаузе по сравнению с теми же особями в перименопаузе, хотя обе группы получали высококалорийную диету в течение одинакового периода времени [38]. Добавки с эстрадиолом снижали экспрессию печеночного ИЛ-6 и снижали уровень системного воспаления как у мышшей-самцов, так и у мышшей-самок, которым выполняли оварэктомию. При развитии НАСГ у самок-мышшей развиваются более выраженные воспалительные реакции с более высокой инфильтрацией иммунных клеток, чем у самок. Оварэктомию сама по себе способствует активации каскада воспаления в печени без каких-либо предшествующих ее повреждений [39].

Прогестерон играет важную роль в регуляции менструального цикла у женщин. Доказано, что как у девочек, так и у взрослых женщин он является независимым предиктором инсулинорезистентности, которая является одним из патогенетических механизмов развития НАЖБП [40, 41].

Андрогены играют важную биологическую роль у молодых женщин, влияя на костную и мышечную массу, здоровье сосудов, когнитивные способности, настроение, самочувствие и либидо. Саркопения, которая развивается с возрастом, была связана с дефицитом как 17β -эстрадиола, так и тестостерона, которые действуют на клетки-сателлиты [42]. Однако основная масса исследований влияния этого гормона на развитие НАЖБП проведена на мужчинах. В исследовании, проведенном в Китае, тестостерон не показал значимой корреляции с НАЖБП [32]. Кроме того, это независимый фактор риска инсулинорезистентности у мальчиков [40].

Особый интерес вызывают пациентки с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), ведь именно для них характерна гиперандрогения. Недавно опубликованный метаанализ, в который были включены 11 исследований, продемонстрировал повышенный риск развития НАЖБП у пациенток репродуктивного возраста с СПКЯ в разных странах. A.L.L. Rocha et al. [43] провели метаанализ 17 исследований с участием 2734 пациенток с СПКЯ и 2561 пациентки из контрольной группы аналогичного возраста и индекса массы тела, направленный на поиск главного патогенетического звена НАЖБП при СПКЯ. Самая высокая распространенность НАЖБП была среди женщин с СПКЯ и гиперандрогенией. У женщин с НАЖБП и СПКЯ

уровень общего тестостерона и индекс свободных андрогенов в сыворотке крови выше, чем у женщин с СПКЯ без НАЖБП. В исследованиях, в которых использовался многофакторный анализ, было отмечено, что сывороточные андрогены являются независимыми предикторами развития НАЖБП у этой категории пациенток [43]. Несмотря на значимость таких факторов риска, как ожирение и инсулинорезистентность, в развитии НАЖБП гиперандрогения, по-видимому, является наиболее существенным фактором у пациенток с СПКЯ [44]. Согласно метаанализу [45] у пациенток в пременопаузе с СПКЯ риск развития НАЖБП повышается в 2,5 раза. M. Sarkar et al. [46] сообщили, что СПКЯ ассоциирован с тяжелым НАСГ и фиброзом, предполагая, что женщины с СПКЯ должны проходить скрининг на НАЖБП.

Андрогены играют двунаправленную роль в патогенезе инсулинорезистентности. Скелетная мускулатура является метаболическим органом-мишенью действия андрогенов и ответственна за большую часть утилизации глюкозы. Растет интерес к изучению взаимосвязи между скелетными мышцами, избытком андрогенов и митохондриальной дисфункцией в патогенезе СПКЯ. Молекулярные механизмы, лежащие в их основе, еще предстоит изучить [47, 48].

Учитывая, что фиброз печени является основным независимым фактором риска смерти пациентов с НАЖБП как от декомпенсированной печеночной недостаточности, так и от прочих причин, ключевым является ответ на вопрос, зависит ли риск возникновения и распространенность фиброза при НАЖБП от пола. Большое количество исследований подтверждает, что эстроген, активируя ER β , ингибирует активацию и пролиферацию звездчатых клеток печени, а значит, и фиброз [49–51]. M. Tobarí et al. [52], обследовав 762 пациента (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 [53].

Беременность и НАЖБП

Распространенность НАЖБП у женщин детородного возраста ниже, чем у взрослого населения в целом, и составляет 10% [54].

Беременность — это период быстрого изменения массы тела и колебаний уровня эстрогена, и влияние этих факторов на развитие или прогрессирование НАЖБП пока остается малоизученным вопросом. Недавно опубликованный метаанализ 22 исследований с участием 13 641 пациентки фертильного возраста показал, что НАЖБП — это независимый фактор риска гестационной гипертензии, гестационного сахарного диабета (ГСД) и преэклампсии. Также у этих пациенток чаще регистрировали преждевременные роды и случаи невынашивания беременности в анамнезе. Беременность, связанная с НАЖБП, более чем в 2 раза увеличивала вероятность послеродового кровотечения [55]. M. Sarkar et al. [56] показали, что число случаев цирроза печени в исходе НАЖБП у пациенток фертильного возраста растет и является наиболее распространенной причиной цирроза печени во время беременности. Ожирение и диабет у матерей были связаны с более высоким риском НАЖБП у младенцев и подростков [57].

Возникновение НАЖБП в период беременности ассоциировано с инсулинорезистентностью [8]. Взаимосвязь между ГСД и НАЖБП во время беременности подробно изучена в различных исследованиях. Было установлено, что ГСД ассоциирован с риском развития НАЖБП внутриутробно и в послеродовом периоде [59, 60]. Несмотря на прогрессирующий рост заболеваемости НАЖБП, только в последние годы эта патология печени во время беременности и ее влияние на мать и плод стали центром внимания различных наблюдательных исследований.

Контрацепция и НАЖБП

Женщины с хроническими заболеваниями печени или предшествующей трансплантацией имеют риск осложнений во время беременности, включая декомпенсацию основного заболевания печени, увеличение акушерских и/или перинатальных осложнений, а также потенциальное воздействие лекарственных средств, влияющих на печень, которые могут быть небезопасны при беременности или кормлении грудью. Особенно тщательный контроль репродуктивной функции необходим пациенткам с циррозом печени, ГЦК и печеночным трансплантатом.

Данные о применении комбинированных оральных контрацептивов (КОК) у пациенток с НАЖБП ограничены. В некоторых исследованиях сообщается о повышении уровня печеночных ферментов [61] или холестатических поражений печени, особенно при приеме более высоких доз эстрогенов [62]. Принимая во внимание влияние КОК на систему цитохрома P450, необходима тщательная оценка лекарственных взаимодействий.

Пременопауза и НАЖБП

В период пременопаузы у женщин наблюдается рост заболеваемости НАЖБП. Согласно данным ежегодных медицинских осмотров, проводимых в Японии, распространенность НАЖБП среди мужчин составляет около 30% во всех возрастных группах старше 30 лет, однако у женщин этот показатель постепенно увеличивается с 7% в возрасте от 30 лет до 23% в возрасте старше 60 лет. Женщины с НАЖБП примерно на 10 лет старше мужчин [63].

Женщины с НАЖБП характеризуются значительно более высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с поправкой на возраст, 5-летней смертностью от всех причин и 5-летней сердечно-сосудистой смертностью по сравнению с женщинами без НАЖБП [64].

Было отмечено, что некоторые осложнения беременности могут являться предикторами развития НАЖБП в пременопаузе. Несколько исследований доказали связь между некоторыми состояниями, такими как ГСД или эклампсия, и НАЖБП у пожилых женщин [65]. Исследование с участием 5911 женщин показало связь между абортными в анамнезе и НАЖБП у китайских среднего и пожилого возраста [66]. V. Ajmera et al. [67] обнаружили связь между увеличением продолжительности лактации (в среднем более 6 мес.) и снижением распространенности НАЖБП у женщин в пременопаузе. Они изучали 844 женщины в течение 25 лет после родов и грудного вскармливания. Эти женщины были разделены на группы в соответствии с продолжительностью периода грудного вскармливания, и большинство женщин в пременопаузе с НАЖБП были выявлены в группе, которая кормила грудью менее 1 мес. У женщин, которые кор-

мили грудью в течение длительного периода, были обнаружены более низкие значения индекса массы тела, НОМА-IR, триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП.

Постменопауза и НАЖБП

Начиная с шестого десятилетия жизни, проявляются многие хронические заболевания, влияющие как на качество, так и на продолжительность жизни женщины. Истощение запасов половых стероидных гормонов является естественным следствием нормального старения. Наиболее распространенными нарушениями обмена веществ в период менопаузы являются дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, резистентность к инсулину, гиперинсулинемия и сахарный диабет 2 типа.

Несколько популяционных исследований последовательно продемонстрировали, что распространенность НАЖБП выше у мужчин, чем у женщин в репродуктивном возрасте, в то время как распространенность НАЖБП среди женщин после менопаузы (или после 50 лет) превышает таковую у мужчин [68–71]. Женщины с синдромом Тернера, у которых не вырабатываются эндогенные эстрогены, имеют более высокий риск НАЖБП, чем здоровые женщины [72]. Кроме того, некоторые исследователи утверждают, что стадия фиброза печени и скорость прогрессирования до цирроза и ГЦК у пациентов с НАЖБП выше у женщин в постменопаузе, чем у женщин в пременопаузе и мужчин [73].

Эпидемиологические исследования четко показывают, что пол и репродуктивное состояние связаны с риском и тяжестью фиброза печени у пациентов с НАЖБП/НАСГ [74, 75]. M. Yoneda et al. [76] показали, что женщины в постменопаузе имеют более высокую стадию фиброза печени, чем женщины в пременопаузе, предполагая, что эстрадиол связан с защитой печени от фиброза. Интересно, что женщины, у которых менопауза наступила в возрасте до 40 лет, имеют на 90% выше риск тяжелого фиброза по сравнению с женщинами с возрастом менопаузы ≥ 40 лет [77].

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти у женщин (50%) [78]. Хотя ишемическая болезнь сердца у женщин развивается на 7–10 лет позже, чем у мужчин, в основном из-за защитного действия эстрогенов в отношении атеросклеротического процесса, наблюдается устойчивое увеличение этого риска после менопаузы [79]. Это в основном характерно для женщин с ранней менопаузой (<45 лет) или преждевременной недостаточностью яичников [80]. Менопауза увеличивает риск ССЗ из-за висцерального ожирения, атерогенной дислипидемии, формирования инсулинорезистентности, НАЖБП и гипертонии. Однако связана ли менопауза сама по себе с более высоким риском развития ССЗ, до сих пор остается неясным [81].

Подходы к терапии НАЖБП у пациенток разного возраста

В клинических рекомендациях¹ описаны немедикаментозные меры (диета и физическая активность) и фармакотерапия, направленные на достижение двух основных целей терапии НАЖБП:

- ♦ на профилактику прогрессирования заболевания печени, регресс стеатоза, стеатогепатита и фиброза;

- ♦ снижение кардиометаболических рисков.

В настоящее время наиболее часто используемой молекулой для лечения НАЖБП является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) как за счет своего влияния на стеатоз и стеатогепатит, так и за счет наличия плейотропных эффектов [36].

Урсодезоксихолевая кислота благоприятно влияет на стеатоз печени: выводит избыток свободных жирных кислот из гепатоцитов через регуляцию аутофагии, воздействуя на AMP-активируемую протеинкиназу. Назначение монотерапии УДХК в суточной дозе 10–15 мг на 1 кг массы тела рекомендовано пациентам с НАЖБП на любой стадии с целью уменьшения стеатоза, профилактики прогрессирования поражения печени и снижения кардиометаболических рисков НАЖБП. Одновременное влияние на обе цели лечения НАЖБП было продемонстрировано в международном несравнительном многоцентровом исследовании «УСПЕХ», проведенном в условиях реальной клинической практики, — УДХК (Урсосан® в дозе 15 мг на 1 кг массы тела) как средство профилактики атеросклероза, стеатоза и фиброза печени у пациентов на разных стадиях НАЖБП [82]. На сегодняшний день именно УДХК обладает способностью двунаправленного действия на печень и сердечно-сосудистую систему. В комбинации с сахароснижающими средствами и статинами УДХК оказывает дополнительные гипогликемический и гиполипидемический эффекты.

Согласно практическому руководству по репродуктивному здоровью и заболеваниям печени Американской ассоциации по изучению заболеваний печени молекула УДХК относится к категории В по классификации FDA, рекомендована при беременности и кормлении грудью и в проведенных исследованиях на животных подтвердила отсутствие ее влияния на фертильность [57]. Исследование 60 женщин от 45 до 60 лет с менопаузальным метаболическим синдромом и НАЖБП показало, что комбинированная терапия УДХК и низкодозированным КОК привела к улучшению показателей липидного спектра и снижению уровня печеночных трансаминаз [83]. Экспериментальное исследование на животных с СПКЯ показало, что терапия УДХК улучшает морфологию яичников и нормализует гормональный фон, показатели углеводного обмена [84].

Заключение

Представленные в данном обзоре сведения свидетельствуют о том, что гендерное отличие при НАЖБП есть и, вероятно, обусловлено различиями в уровне половых гормонов, а также о том, что женщины более устойчивы к прогрессированию НАЖБП, чем мужчины, из-за высокой концентрации эстрогена. Однако точный механизм его влияния на печень и на прогрессирование НАЖБП требует дальнейшего изучения. Необходимо отметить, что в большинстве исследований не проводилось четкого различия между женщинами в период до и после менопаузы, что может, по крайней мере частично, затруднять их анализ. По нашему мнению, исследователям при дальнейшей работе в этой области необходимо делать акцент на возрастных различиях женщины-респондентов и их менопаузальном статусе для более точного анализа и формулировки выводов. ▲

¹ Клинические рекомендации. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых. 2022. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1 (дата обращения: 15.03.2023).

Литература / References

- Le M.H., Yeo Y.H., Li X. et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(12):2809–2817.e28. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.12.002.
- 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.
- 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.
- Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:274–285. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.
- Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREG L 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2014;24(4):32–38.
- [Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (Results of an open multicenter prospective observational study DIREG L 01903). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology.* 2014;24(4):32–38 (in Russ.)].
- Maev I.V., Samsonov A.A., Lazebnik L.B. et al. A New, Non-Invasive Scale for Steatosis Developed Using Real-World Data From 123 Russian Outpatients to Aid in the Diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Adv Ther.* 2020;37(11):4627–4640. DOI: 10.1007/s12325-020-01493-w.
- Younossi Z.M., Blissett D., Blissett R. et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology.* 2016;64(5):1577–1586. DOI: 10.1002/hep.28785.
- Estes C., Razavi H., Loomba R. et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018;67(1):123–133. DOI: 10.1002/hep.29466.
- 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.
- 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.
- Noureddin M., Vipani A., Bresee C. 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. DOI: 10.1038/s41395-018-0088-6.
- 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.
- 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.
- Bambha K., Belt P., Abraham M. et al. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2012;55:769–780. DOI: 10.1002/hep.24726.
- 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.
- Sayaf K., Gabbia D., Russo F.P., De Martin S. The Role of Sex in Acute and Chronic Liver Damage. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10654. DOI: 10.3390/ijms231810654.
- Hamaguchi M., Kojima T., Ohhara A. et al. Aging is a risk factor of nonalcoholic fatty liver disease in premenopausal women. *World J Gastroenterol.* 2012;18:237–243. DOI: 10.3748/wjg.v18.i3.237.
- Suzuki A., Diehl A.M. Nonalcoholic steatohepatitis. *Annu Rev Med.* 2017;68:85–98. DOI: 10.1146/annurev-med-051215-031109.
- Burra P., Bizzaro D., Gonta A. et al.; the Special Interest Group Gender in Hepatology of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). Clinical impact of sexual dimorphism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver Int.* 2021;41:1713–1733. DOI: 10.1111/liv.14943.
- Shen M., Shi H. Sex Hormones and Their Receptors Regulate Liver Energy Homeostasis. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:294278. DOI: 10.1155/2015/294278.
- Kley H.K., Kruskemper H.L., Keck E. Estrone and estradiol in patients with cirrhosis of the liver: Effects of ACTH and dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;43:557–560. DOI: 10.1210/jcem-43-3-557.
- Wang H., Eriksson H.K., Sahlin L. Estrogen receptors alpha and beta in the female reproductive tract of the rat during the estrous cycle. *Biol Reprod.* 2000;63:1331–1340. DOI: 10.1095/biolreprod63.5.1331.
- Speirs V., Skliris G.P., Burdall S.E., Carder P.J. Distinct expression patterns of ER alpha and ER beta in normal human mammary gland. *J Clin Pathol.* 2002;55:371–374. DOI: 10.1136/jcp.55.5.371.
- Zhou Y., Shimizu I., Lu G. et al. Hepatic stellate cells contain the functional estrogen receptor beta but not the estrogen receptor alpha in male and female rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;286:1059–1065. DOI: 10.1006/bbrc.2001.5479.
- Palmisano B.T., Zhu L., Stafford J.M. Role of Estrogens in the Regulation of Liver Lipid Metabolism. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1043:227–256. DOI: 10.1007/978-3-319-70178-3_12.
- Yu C.P., Ho J.Y., Huang Y.T. et al. Estrogen inhibits renal cell carcinoma cell progression through estrogen receptor-beta activation. *PLoS One.* 2013;8(2):e56667. DOI: 10.1371/journal.pone.0056667.
- Hinsche O., Girgert R., Emons G., Grundker C. Estrogen receptor beta selective agonists reduce invasiveness of triple-negative breast cancer cells. *Int J Oncol.* 2015;46:878–884. DOI: 10.3892/ijo.2014.2778.
- Kuiper G.G., Carlsson B., Grandien K. et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology.* 1997;138:863–870. DOI: 10.1210/endo.138.3.4979.
- Barton M. Cholesterol and atherosclerosis: modulation by estrogen. *Curr Opin Lipidol.* 2013;24:214–220. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283613a94.
- Feingold K.R. The Effect of Endocrine Disorders on Lipids and Lipoproteins. 2023 Apr 6. In: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R. et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 28121116.
- Monteiro R., Teixeira D., Calhau C. Estrogen signaling in metabolic inflammation. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:615917. DOI: 10.1155/2014/615917.
- Tian G.X., Sun Y., Pang C.J. et al. Oestradiol is a protective factor for non-alcoholic fatty liver disease in healthy men. *Obes Rev.* 2012;13:381–387. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2011.00978.x.
- Paquette A., Wang D., Jankowski M. et al. Effects of ovariectomy on PPAR alpha, SREBP-1c, and SCD-1 gene expression in the rat liver. *Menopause.* 2008;15:1169–1175. DOI: 10.1097/gme.0b013e31817b8159.
- Mueller N.T., Pereira M.A., Demerath E.W. et al. Earlier menarche is associated with fatty liver and abdominal ectopic fat in midlife, independent of young adult BMI: the CARDIA study. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23:468–474. DOI: 10.1002/oby.20950.
- Cho I.Y., Chang Y., Kang J.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):e2309–e2317. DOI: 10.1210/clinem/dgac068.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(4):104–140. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140.
- [Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(4):104–140 (in Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140.
- 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.
- 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.
- Xin G., Qin S., Wang S. et al. Sex hormone affects the severity of non-alcoholic steatohepatitis through the MyD88-dependent IL-6 signaling pathway. *Exp Biol Med.* 2015;240:1279–1286. DOI: 10.1177/1535370215570189.

40. Aldhoon-Hainerova I, Zamrazilova H, Hill M. et al. Insulin sensitivity and its relation to hormones in adolescent boys and girls. *Metabolism*. 2017;67:90–98. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.10.005.
41. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(Suppl 161):8–16. DOI: 10.1111/aogs.12771.
42. La Colla A., Pronsato L., Milanese L. et al. 17 β -Estradiol and testosterone in sarcopenia: role of satellite cells. *Ageing Res Rev*. 2015;24:166–177. DOI: 10.1016/j.arr.2015.07.01.
43. Rocha A.L.L., Faria L.C., Guimarães T.C.M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Investig*. 2017;40:1279–1288. DOI: 10.1007/s40618-017-0708-9.
44. Shahbaz M., Almatooq H., Foucambert P. et al. A Systematic Review of the Risk of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus*. 2022;14(10):e29928. DOI: 10.7759/cureus.29928.
45. Shengir M., Chen T., Guadagno E. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in premenopausal women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *JGH Open*. 2021;5:434–445. DOI: 10.1002/jgh3.12512.
46. Sarkar M., Terrault N., Chan W. et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with NASH severity and advanced fibrosis. *Liver Int*. 2020;40:355–359. DOI: 10.1111/liv.14279.
47. McDonnell T., Cussen L., McIlroy M., O'Reilly M.W. Characterizing skeletal muscle dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2022;13:20420188221113140. DOI: 10.1177/20420188221113140.
48. Song M.J., Choi J.Y. Androgen dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease: Role of sex hormone binding globulin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1053709. DOI: 10.3389/fendo.2022.1053709.
49. Shimizu I., Mizobuchi Y., Yasuda M. et al. Inhibitory effect of oestradiol on activation of rat hepatic stellate cells In Vivo and In Vitro. *Gut*. 1999;44:127–136. DOI: 10.1136/gut.44.1.127.
50. Liu Q.H., Li D.G., Huang X. et al. Suppressive effects of 17 β -estradiol on hepatic fibrosis in CCl₄-induced rat model. *World J Gastroenterol*. 2004;10:1315–1320. DOI: 10.3748/wjg.v10.i9.1315.
51. Zhang B., Zhang C.G., Ji L.H. et al. Estrogen receptor selective agonist ameliorates liver cirrhosis in rats by inhibiting the activation and proliferation of hepatic stellate cells. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33:747–755. DOI: 10.1111/jgh.13976.
52. Tobari M., Hashimoto E., Taniai 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.
53. 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.
54. Hershman M., Mei R., Kushner T. Implications of nonalcoholic fatty liver disease on pregnancy and maternal and child outcomes. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019;15:221–228. PMID: 31435201.
55. El Jamaly H., Eslick G.D., Weltman M. Systematic review with meta-analysis: Non-alcoholic fatty liver disease and the association with pregnancy outcomes. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(1):52–66. DOI: 10.3350/cmh.2021.0205.
56. Sarkar M., Djerboua M., Flemming J.A. NAFLD Cirrhosis Is Rising Among Childbearing Women and Is the Most Common Cause of Cirrhosis in Pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(2):e315–e318. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.022.
57. Sarkar M., Brady C.W., Fleckenstein J. et al. Reproductive Health and Liver Disease: Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;73(1):318–365. DOI: 10.1002/hep.31559.
58. Shulman G.I. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med*. 2014;371:1131–1141. DOI: 10.1056/NEJMr1011035.
59. Friedman G.D., Cutter G.R., Donahue R.P. et al. CARDIA: study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects. *J Clin Epidemiol*. 1988;41:1105–1116. DOI: 10.1016/0895-4356(88)90080-7.
60. De Souza L.R., Berger H., Retnakaran R. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in early pregnancy predicts dysglycemia in mid-pregnancy: prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:665–670. DOI: 10.1038/ajg.2016.43.
61. Björnsson E.S., Bergmann O.M., Björnsson H.K. et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419–1425. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.
62. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Updated May 28, 2020.
63. 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. DOI: 10.5009/gnl19236.
64. 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.
65. Santos-Marcos J.A., Rangel-Zuniga O.A., Jimenez-Lucena R. et al. Influence of gender and menopausal status on gut microbiota. *Maturitas*. 2018;116:43–53. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.07.008.
66. Liu Y., Lu J., Xu M. et al. Association between history of abortion and nonalcoholic fatty liver disease in middle-aged and elderly Chinese women. *Ann Epidemiol*. 2013;23:119–123. DOI: 10.1016/j.annepidem.2012.12.002.
67. Ajmera V., Terrault N.A., VanWagner L. et al. Longer lactation duration is associated with decreased prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in women. *J Hepatol*. 2019;70:126–132. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.013.
68. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med*. 2005;143:722–728. DOI: 10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00009.
69. Kojima S., Watanabe N., Numata M. et al. Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: Analysis of clinical background. *J Gastroenterol*. 2003;38:954–961. DOI: 10.1007/s00535-003-1178-8.
70. Park S.H., Jeon W.K., Kim S.H. et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:138–143. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.04086.x.
71. Zhou Y.J., Li Y.Y., Nie Y.Q. et al. Prevalence of fatty liver disease and its risk factors in the population of South China. *World J Gastroenterol*. 2007;13:6419–6424. DOI: 10.3748/wjg.v13.i47.6419.
72. Koulouri O., Ostberg J., Conway G.S. Liver dysfunction in Turner's syndrome: Prevalence, natural history and effect of exogenous oestrogen. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:306–310. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03203.x.
73. Ascha M.S., Hanouneh I.A., Lopez R. et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51:1972–1978. DOI: 10.1002/hep.23527.
74. Klair J.S., Yang J.D., Abdelmalek M.F. et al. A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016;64:85–91. DOI: 10.1002/hep.28514.
75. Lee C., Kim J., Jung Y. Potential Therapeutic Application of Estrogen in Gender Disparity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Cells*. 2019;8(10):1259. DOI: 10.3390/cells8101259.
76. Yoneda M., Thomas E., Sumida Y. et al. The influence of menopause on the development of hepatic fibrosis in nonobese women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;60:1792. DOI: 10.1002/hep.27097.
77. Klair J.S., Yang J.D., Abdelmalek M.F. et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016;64(1):85–91. DOI: 10.1002/hep.28514.
78. European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition. Brussels, Belgium: European Heart Network, 2017. DOI: 10.21820/23987073.2017.6.56.
79. Maas A.H.E.M., Rosano G., Cifkova R. et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European Cardiologists, Gynaecologists, and Endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021;42:967–984. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1044.
80. Stevenson J.C., Collins P., Hamoda H. et al. Cardiometabolic health in premature ovarian insufficiency. *Climacteric*. 2021;24:474–480. DOI: 10.1080/13697137.2021.1910232.
81. Anagnostis P., Lambrinoukaki I., Stevenson J.C., Goulis D.G. Menopause-associated risk of cardiovascular disease. *Endocr Connect*. 2022;11(4):e210537. DOI: 10.1530/EC-21-0537.
82. Nadinskaia M., Maevskaya M., Ivashkin V. et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2021;27(10):959–975. DOI: 10.3748/wjg.v27.i10.959.
83. Гаврилова Н.П., Селивёрстов П.В., Айрапетян М.С. и др. Урсодезоксихолевая кислота в комбинации с менопаузальной гормональной

терапией корректирует метаболические нарушения у женщин в менопаузе с неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;168(8):77-81. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-77-81.

[Gavrilova N.P., Seliverstov P.V., Ayrapetyan M.S. et al. Ursodeoxycholic acid in combination with menopausal hormone therapy corrects metabolic abnormalities in postmenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;168(8):77-81 (in Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-77-81.

84. Gozukara I., Dokuyucu R., Özgür T. et al. Histopathologic and metabolic effect of ursodeoxycholic acid treatment on PCOS rat model. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(6):492-497. DOI: 10.3109/09513590.2015.1134478.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ливзан Мария Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

Сыровенко Мария Ильинична — аспирант кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-6300-367X.

Кролевец Татьяна Сергеевна — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-7452-7230.

Контактная информация: Сыровенко Мария Ильинична, e-mail: mariapli@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 29.03.2023.

Поступила после рецензирования 21.04.2023.

Принята в печать 19.05.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Maria A. Livzan — Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, rector, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

Maria I. Syrovenko — postgraduate student of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6300-367X.

Tatyana S. Krolevets — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7452-7230.

Contact information: Maria I. Syrovenko, e-mail: mariapli@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 29.03.2023.

Revised 21.04.2023.

Accepted 19.05.2023.

Помогает:

• ЗАЩИЩАТЬ ПЕЧЕНЬ

• ЗАБОТИТЬСЯ О СОСУДАХ*

• ОБЛЕГЧАТЬ СИМПТОМЫ РЕФЛЮКСА

УРСОСАН® ФОРТЕ

В форме таблеток в дозе 500 мг БОЛЬШЕ ЧЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

УРСОСАН® – препарат с множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей и билиарного рефлюкса.

Способствует комплексному подходу к лечению коморбидных пациентов с НАЖБП на фоне метаболического синдрома.

УРСОСАН® – ЭТАЛОННЫЙ ПРЕПАРАТ УДХК В РОССИИ

- Основные исследования эффективности УДХК в России выполнены именно на препарате Урсосан®.
- Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.**

* Мультицентровое исследование РАКУРС, исследование СТОПГЭРБ, Мультицентровое исследование УСПЕХ

** Prindex «Мониторинг назначений ЛП» 2021

WWW.URSOSAN.RU

PRO.MED.CS
Praha a.s.