

# Неалкогольная жировая болезнь печени у пациенток с синдромом поликистозных яичников

Ю.Б.Успенская<sup>✉</sup>, И.В.Кузнецова, Э.Р.Ведзижева

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье представлен обзор современной литературы по проблеме взаимосвязи синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Распространенность НАЖБП у женщин, страдающих СПКЯ, значительно выше в сравнении с общей популяцией. Среди причин высокой коморбидности этих заболеваний лежит общность патогенетических путей, включающих инсулинорезистентность, ожирение и метаболический синдром. Формирование НАЖБП у женщин с СПКЯ в более молодом возрасте и более раннее прогрессирование изменений в печени, чем в общей популяции, являются неблагоприятными прогностическими факторами. Представленные результаты собственных наблюдений подтверждают высокую распространенность НАЖБП у пациенток с СПКЯ, ее ассоциированность с ожирением, нарушениями липидного обмена и адипокинов. Применение препаратов женских половых стероидов у пациенток с СПКЯ и НАЖБП сопряжено с риском развития лекарственных реакций со стороны печени и требует контроля состояния печени до начала и на протяжении периода лечения.

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, ожирение, гиперандрогения.

<sup>✉</sup>jusp@mail.ru

**Для цитирования:** Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В., Ведзижева Э.Р. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациенток с синдромом поликистозных яичников. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (6): 52–58.

## Nonalcoholic fatty liver disease in patients with polycystic ovary syndrome

Yu.B.Uspenskaya<sup>✉</sup>, I.V.Kuznetsova, E.R.Vedzizheva

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

The article provides an overview of the current literature on the problem of polycystic ovary syndrome (PCOS) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The prevalence of NAFLD in women with PCOS, substantially higher compared with the general population. Among the reasons for the high comorbidity of these disorders is common pathogenetic pathways, including insulin resistance, obesity, and metabolic syndrome. Formation of NAFLD in women with PCOS at a younger age and earlier progression of changes in the liver than in the general population are unfavorable prognostic factors. The presented results of authors own observations confirm the high prevalence of NAFLD in patients with PCOS, its association with obesity, lipid metabolism disorders and adipokines. The remedies of female sex steroid using in patients with PCOS and NAFLD is associated with the risk of drug liver injury therefore liver condition requires monitoring prior to and during the treatment period.

**Key words:** polycystic ovary syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, obesity, hyperandrogenemia.

<sup>✉</sup>jusp@mail.ru

**For citation:** Uspenskaya Yu.B., Kuznetsova I.V., Vedzizheva E.R. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with polycystic ovary syndrome. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (6): 52–58.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) считается самым частым эндокринным нарушением женской репродуктивной системы и занимает первое место среди причин ановуляторного бесплодия. Распространенность СПКЯ у женщин детородного возраста, в зависимости от диагностических критериев, варьирует в диапазоне 5–25% [4, 12, 85]. Характерными клиническими проявлениями СПКЯ являются нарушения менструального цикла, ановуляторное бесплодие, гирсутизм и алопеция. После исключения заболеваний, имеющих те же клинические проявления (заболевания щитовидной железы, гиперпролактинемия, неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников, андрогенсекретирующие опухоли, акромегалия), диагноз СПКЯ устанавливается при наличии по крайней мере 2 из 3 критериев: клинические или биохимические симптомы гиперандрогении, овуляторная дисфункция (олиго- или ановуляция) и поликистозные яичники при ультразвуковом исследовании – УЗИ (увеличение объема яичника более 10 мл, присутствие 12 фолликулов и более диаметром 2–9 мм) [43, 80].

В настоящее время СПКЯ рассматривается не как исключительно репродуктивно-эндокринная патология, а как междисциплинарная проблема в связи с вовлечением в патогенез не только нарушений репродуктивной системы, но и разноплановых расстройств метаболизма. Ассоциированные с СПКЯ инсулинорезистентность (ИР), атерогенные дислипидемии и, в значительном числе случаев, ожирение лежат в основе формирования повышенного риска и более ранней манифестации, чем в общей популяции, сахарного диабета типа 2 (СД 2) и сердечно-сосуди-

стых заболеваний [3]. Почти у 40% женщин с СПКЯ является комплекс обменных нарушений, соответствующих метаболическому синдрому [33]. Значимость данных нарушений в неблагоприятном прогнозе здоровья у молодых женщин побудила к разработке зарубежными эндокринологическими организациями (Американский эндокринологический колледж, Американская ассоциация клинических эндокринологов) рекомендаций о проведении скрининга СД 2 у всех пациенток с СПКЯ начиная с 30-летнего возраста как при наличии, так и при отсутствии ожирения [9].

Однако долгосрочные прогностически неблагоприятные эффекты нарушений метаболизма, свойственных СПКЯ, не исчерпываются лишь влиянием на сердечно-сосудистую систему. Еще одним компонентом комплекса системных обменных нарушений, ассоциированных с СПКЯ, является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [56, 75].

НАЖБП в последние годы находится в фокусе особого внимания специалистов во всем мире. Это связано со стремительным ростом заболеваемости в развитых странах, достигающим уровня пандемии. Около 1/5 населения планеты страдает НАЖБП, а в отдельных группах, например у лиц с ожирением и СД, частота выявления НАЖБП достигает 75–90% [2, 24, 98]. НАЖБП является самым частым хроническим заболеванием печени в развитых странах.

В патогенезе принимает участие гетерогенная группа факторов, приводящих в итоге к избыточному накоплению липидов в ткани печени. Начальная стадия заболевания, жировая инфильтрация печени, при прогрессирова-

нии заболевания сменяется стадией воспалительных изменений в гепатоцитах (неалкогольный стеатогепатит) с их повреждением и апоптозом [87]. Следующей ступенью патологического процесса в 30% случаев НАЖБП является фиброз печени с возможными исходами в цирроз и рак печени [6, 45]. К факторам, предрасполагающим к развитию НАЖБП, относят мужской пол, старший возраст, дислипидемию, ожирение, СД и эндокринные заболевания, сопровождающиеся нарушениями липидного и или углеводного обмена (СД, гипотиреоз, гипогонадизм) [24]. Как и СПКЯ, НАЖБП ассоциирована с развитием метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Как показывают данные исследований, фундаментом идентичности клинических и прогностических исходов СПКЯ и НАЖБП является общность патогенетических составляющих этих двух заболеваний.

### НАЖБП при СПКЯ в клинической практике

Данные метаанализа 2014 г. продемонстрировали практически 4-кратное увеличение риска развития НАЖБП у пациенток с СПКЯ [76]. В то же время распространенность НАЖБП на фоне СПКЯ варьирует в разных странах. Максимальна частота НАЖБП у женщин с СПКЯ в Бразилии (73,3%), Америке (55%), меньше в Чили (41,5%) и Китае (32,9%), что, по-видимому, может объясняться наследственными, этническими факторами, особенностями образа жизни и питания [23, 35, 74, 101].

В одном из неконтролируемых исследований ультразвуковые признаки НАЖБП у женщин с СПКЯ определялись в 55% случаев. При этом в 1/3 случаев пациентки имели нормальную массу тела. В других контролируемых исследованиях частота выявления стеатогепатоза при УЗИ у пациенток с СПКЯ была значительно выше, чем у женщин контрольной группы того же возраста и индекса массы тела – ИМТ (36–42% и 19,4–20% случаев соответственно) [23, 96]. И, наоборот, в проспективном исследовании с небольшим числом участниц молодого возраста, страдавших НАЖБП, СПКЯ был диагностирован в 10 из 14 случаев. Примечательно, что при морфологическом исследовании биоптатов печени (5 пациенток) во всех случаях были верифицированы признаки стеатогепатита [19]. Это указывает, с одной стороны, на высокую коморбидность данных заболеваний у женщин молодого возраста и на более раннее прогрессирование стеатогепатоза у молодых женщин в тех случаях, когда заболеванию печени сопутствует СПКЯ.

Как и в общей популяции, НАЖБП при СПКЯ ассоциирована с избыточной массой тела. Пациентки с СПКЯ и сопутствующей НАЖБП имеют больший ИМТ в сравнении с пациентками без заболевания печени [74]. В недавно опубликованном крупном исследовании с участием 600 пациенток с СПКЯ и 125 пациенток группы контроля НАЖБП была выявлена у 1/2 пациенток основной группы в сравнении с 34% случаев в группе контроля [57]. При этом эхографические признаки жировой инфильтрации печени значительно чаще выявлялись и были более выраженными у пациенток с ожирением. Еще более убедительные данные получены в исследовании типа случай–контроль с участием пациенток с СПКЯ и ожирением, в котором жировая инфильтрация печени была выявлена в 73,3% случаев [52]. Это указывает на предрасполагающую роль ожирения к развитию НАЖБП при СПКЯ.

Несмотря на очевидную взаимосвязь ожирения при СПКЯ с вероятностью формирования стеатогепатоза, отсутствие избыточной массы тела не означает, что пациентки не имеют риска развития НАЖБП. Можно теоретически ожидать меньшую частоту НАЖБП у пациенток с СПКЯ, имеющих нормальную массу тела, из-за отсутствия у них субстрата для развития жировой инфильтрации печени в виде нарушений липидного обмена и дисфункции жировой ткани. Данные по этому вопросу пока не-

многочисленны и их заключения противоречивы. В нескольких исследованиях частота НАЖБП у пациенток с нормальной массой тела составила 39%, что указывало на СПКЯ как на независимый от наличия ожирения фактор риска жирового гепатоза [8, 35]. В других исследованиях, однако, это не было подтверждено. По заключению этих исследований распространенность НАЖБП у пациенток с СПКЯ и нормальной массой тела была значительно ниже (5%) в сравнении с пациентками, имевшими ожирение (28%) [59]. В то же время пока не оценивалось возможное влияние дислипидемий, нарушений соотношений адипокинов, выраженности ИР, степени гиперандрогении при нормальной массе тела на возможность развития НАЖБП у женщин с СПКЯ. Таким образом, по-видимому, у пациенток с СПКЯ ожирение является не единственным триггером формирования НАЖБП и его отсутствие не должно уменьшать настороженность в отношении патологического процесса в печени.

### НАЖБП и СПКЯ. Патогенетические параллели

ИР занимает центральное место в патогенезе обеих рассматриваемых нозологий. При СПКЯ ИР выявляется примерно в 40% случаев. Примечательно, что ИР при СПКЯ необязательно связана с ожирением и присутствует у пациенток с нормальной массой тела [25, 31, 32]. Предполагаемыми причинами снижения чувствительности тканей к инсулину у женщин с СПКЯ являются врожденные дефекты рецепторов к инсулину и нарушение функции инсулиновых сигнальных путей, обеспечивающих транспорт глюкозы в клетку [71]. Снижение чувствительности тканей к инсулину приводит к повреждению механизмов супрессии липолиза в жировой ткани, что обуславливает повышение концентрации в сыворотке свободных жирных кислот, их усиленный захват и накопление в печени с развитием в итоге жировой инфильтрации гепатоцитов [93]. По-видимому, этот механизм универсален как для НАЖБП, связанной с метаболическим синдромом, так и для СПКЯ. Более того, ИР имеет более выраженный характер, больше распространена при СПКЯ, сопровождающемся НАЖБП, чем при отсутствии поражения печени [10, 20, 25, 30, 37, 48, 54]. При этом взаимосвязь между ИР и НАЖБП при СПКЯ не зависит от других факторов [96]. В последующем, при трансформации НАЖБП в стеатогепатит, ИР напрямую коррелирует с уровнями аминотрансфераз, что является указанием на взаимосвязь нарушений чувствительности тканей к инсулину с прогрессированием патологического процесса в печени [34, 54, 73, 89].

Имея общие нарушенные метаболические черты, оба рассматриваемых патологических состояния ассоциированы с минимальным субклиническим воспалением.

### Воспаление

В жировой ткани вырабатывается целый комплекс биологически активных веществ, оказывающих медирующее воздействие на разные параметры метаболизма и активность воспалительных реакций. С увеличением массы жировой ткани повышается продукция адипокинов и цитокинов, таких как лептин, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкины (ИЛ) и резистин, играющих ключевую роль в патогенезе метаболического синдрома и обладающих провоспалительными свойствами. В связи с этим неудивительно, что как при НАЖБП, так и при СПКЯ, часто сопровождающихся ожирением, изменены соотношения целого ряда адипокинов и цитокинов [78]. Содержание ФНО- $\alpha$ , центрального цитокина, регулирующего иммунные и воспалительные реакции, находится в прямой зависимости от ИМТ, процента содержания жировой ткани, гиперинсулинемии и повышено у пациентов с НАЖБП [78]. Помимо участия в каскаде воспалительных реакций ФНО- $\alpha$  ингибирует фосфорилирование тирозина и субстрата-1 инсулинового

рецептора, приводя к снижению биологического ответа тканей на инсулин и нарушению транспорта глюкозы в клетки. Этот механизм развития ИР является одной из первых ступеней НАЖБП [40]. В то же время уменьшение массы тела способствует снижению уровней ФНО- $\alpha$  и выраженности ИР [78]. Следует отметить, что уровни провоспалительных цитокинов значительно выше у пациенток с СПКЯ как при наличии ожирения, так и при его отсутствии. При этом ожирение значительно усугубляет воспалительный статус, о чем свидетельствуют значительно более высокие показатели маркера воспаления, С-реактивного белка [7]. В подтверждение этому, демонстрируя роль ожирения в активации провоспалительных реакций, в недавнем исследовании A.Nehir Aytan и соавт. ИМТ негативно коррелировал с показателями противовоспалительных цитокинов (ИЛ-27, ИЛ-35, ИЛ-37) и положительно – с уровнем  $\alpha_1$ -кислого гликопротеида, острофазового белка воспаления [67]. Таким образом, ожирение при СПКЯ значительно усугубляет присущий этому состоянию воспалительный статус.

Следует отметить, что при СПКЯ, сочетающимся с НАЖБП, ир-регуляция экспрессии ФНО- $\alpha$  может осуществляться путями, не зависящими от наличия ожирения [76]. Согласно одной из существующих гипотез, активация воспалительного ответа при СПКЯ исходно может быть обязана наличию гиперандрогении. Повышенные уровни андрогенов индуцируют слабовыраженное воспаление [42] и способствуют формированию характерного для метаболического синдрома фенотипа за счет стимуляции созревания адипоцитов и развития висцерального ожирения [67]. Примечательно, что у пациенток с СПКЯ показатели провоспалительных молекул, С-реактивного белка, ФНО- $\alpha$ ,  $\alpha_1$ -кислого гликопротеида имеют прямую корреляцию с показателями индекса свободных андрогенов [66]. ИР, в свою очередь, усиливает выраженность гиперандрогении, активируя биосинтез андрогенов в яичниках. С другой стороны, ИР сопровождается снижением продукции в печени глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к увеличению свободной фракции андрогенов в крови [79].

Трансформация НАЖБП в стадию неалкогольного стеатогепатита обеспечивается в большой степени за счет механизмов апоптоза [86]. В отличие от стадии жировой инфильтрации печени, на стадии неалкогольного стеатогепатита повышаются уровни маркера апоптоза цитокератина 18 (СК18), входящего в семейство промежуточных филаментов протеинов клеточного цитоскелета [14, 87]. Плазмменные уровни расщепленных каспаз фрагментов СК18 коррелируют с выраженностью процессов апоптоза гепатоцитов и являются независимым предиктором стеатогепатита [36]. В исследованиях у пациенток с СПКЯ, сочетавшимся с НАЖБП, уровень СК18 был значительно выше, чем у женщин, не имевших СПКЯ, уже на стадии жировой инфильтрации печени [15, 87]. Это может указывать на активацию апоптотических стимулов в гепатоцитах при СПКЯ уже с ранних стадий НАЖБП.

Этот факт примечателен тем, что помимо хорошо известных анаболических эффектов андрогены проявляют себя как проапоптотические агенты и оказывают воздействие на многие типы периферических клеток, включая гепатоциты. Высказывается предположение о взаимосвязи раннего прогрессирования НАЖБП при СПКЯ с усилением процессов апоптоза, индуцируемых высокими уровнями андрогенов [5, 15].

Таким образом, приведенные данные говорят в пользу взаимосвязи характерной для СПКЯ гиперандрогении с НАЖБП. Избыточное андрогенное влияние вносит свой вклад в формирование НАЖБП за счет комплекса влияний: прямых эффектов на печень и непрямых эффектов через модуляцию процессов секреции и чувствительности тка-

ней к инсулину или путем увеличения объема висцеральной жировой ткани. В свою очередь, гиперинсулинемия сама является определяющим фактором, регулирующим яичниковую продукцию андрогенов, их клиренс и биодоступность. Эти взаимодействия ИР и гиперандрогении замыкают порочный круг метаболических расстройств и промотируют развитие НАЖБП и, по-видимому, ее ускоренное прогрессирование у пациенток с СПКЯ [97]. В то же время не все авторы согласны с определяющей ролью гиперандрогении в развитии стеатогепатоза у женщин с СПКЯ. Так, в нескольких исследованиях не было выявлено ассоциации гиперандрогенного статуса с НАЖБП [34, 48]. С другой стороны, оппонентами гиперандрогенемической гипотезы жирового гепатоза при СПКЯ признается взаимосвязь повышенного уровня андрогенов с более выраженной ИР, которая, в свою очередь, и обуславливает усиление метаболических влияний, приводящих к развитию НАЖБП [44, 57, 69].

### Адипокины

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли адипокинов в формировании метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний. Из числа этих активных пептидных молекул наибольшее количество данных об участии в патогенезе СПКЯ накоплено в отношении адипонектина и грелина.

Адипонектин, продуцируемый жировой тканью, взаимосвязан с патогенезом НАЖБП и подвержен изменениям при СПКЯ. Адипонектин относится к противовоспалительным цитокинам и обладает антиатерогенными свойствами, а также способствует повышению чувствительности тканей к инсулину [16]. Его содержание в крови обратно пропорционально ИМТ и значительно снижено у пациенток с ожирением, СД 2 и НАЖБП [47, 88]. У пациенток с СПКЯ также снижены уровни адипонектина как при наличии ожирения, так и при нормальной массе тела [92]. В исследовании с участием подростков с СПКЯ низкие уровни адипонектина были ассоциированы с гиперандрогенией и ИР [22]. Возможно, участие адипонектина в развитии комплексных нарушений не ограничивается лишь влиянием на обмен углеводов и липидов, а взаимосвязано с гормональным дисбалансом, присущим СПКЯ.

Еще одним пептидным гормоном, роль которого активно изучается в патогенезе СПКЯ и НАЖБП, является грелин. В основном грелин образуется в желудке, а также в поджелудочной железе и толстой кишке [49]. Основными функциями грелина являются стимуляция аппетита, регуляция энергетического обмена и контроль массы тела [65]. Грелин оказывает центральные и периферические эффекты на уровень инсулина и гомеостаз глюкозы [62, 91]. Активный метаболит грелина, ацил-грелин, стимулирует глюконеогенез в печени и предотвращает супрессию продукции глюкозы под влиянием инсулина. Другой, ранее считавшийся неактивным, метаболит грелина, дезацил-грелин, ингибирует продукцию глюкозы в печени [39]. У лиц с ожирением и при НАЖБП отмечается снижение уровня грелина за счет фракции дезацил-грелина [50, 77]. Ацил-грелин взаимосвязан с ожирением и ИР. Недавно была установлена положительная корреляция между уровнем ацил-грелина и НАЖБП. При этом у пациентов с повышенными уровнями трансаминаз значения ацил-грелина были максимальными [55, 64]. С другой стороны, в эксперименте показано уменьшение содержания триглицеридов и выраженности воспалительного процесса и провоспалительных цитокинов под действием грелина [58].

Учитывая тесную взаимосвязь между нарушениями углеводного обмена, ИР и СПКЯ, грелин как потенциальный участник этих обменных нарушений явился предметом изучения многих исследований при СПКЯ. Первые результаты исследований были противоречивы. Однако опубли-

кованный в 2016 г метаанализ продемонстрировал значительное снижение уровня грелина у женщин с СПКЯ в сравнении с контрольной группой [38]. Помимо влияния на ИР и обмен глюкозы, установлена прямая взаимосвязь между грелином и функцией яичников. Одним из эффектов грелина является негативное влияние на функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и стероидный биосинтез в яичниках [61, 95]. Грелин оказывает регулирующее влияние на продукцию андрогенов в яичниках и, предположительно, причастен к нарушению функции желтого тела. Кроме того, грелин способен нарушать процессы пролиферации, апоптоза и дифференциации гранулезных и тека-клеток яичника, что в итоге еще больше усиливает гиперандрогению при СПКЯ [51].

Вместе с тем в доступной литературе данных о взаимосвязи между грелином и НАЖБП при СПКЯ в настоящее время нет.

### Наследственные факторы

Учитывая сложность и неясность патогенеза СПКЯ и НАЖБП, среди потенциальных генетических детерминант этих заболеваний рассматривается множество генов, связанных с нарушением жирового обмена, ИР, воспалением, окислительным стрессом, синтезом, метаболизмом и рецепцией стероидов.

Существует гипотеза, согласно которой предрасположенность к СПКЯ существует с древних времен, когда закрепились наследственные признаки, связанные с большей выносливостью, повышенной способностью к утилизации энергии, что было эволюционно предпочтительно, несмотря на снижение фертильности [12]. Доказательства этого были получены относительно недавно после обнаружения по крайней мере 4 локусов предрасположенности к СПКЯ, функционально связанных с синтезом андрогенов, эффектами инсулина и его секрецией. При этом установленные генетические детерминанты были обнаружены в разных этнических группах – как в азиатской, так и в европейской популяциях [18]. Конкордантность СПКЯ достаточно высока и в близнецовых исследованиях достигала около 70% [17].

До настоящего момента исследований, посвященных изучению генетических причин, объединяющих СПКЯ и НАЖБП, не проводилось. Вместе с тем предполагаемыми кандидатными генами, полиморфизм которых может быть вовлечен в патофизиологические механизмы, общие для НАЖБП и СПКЯ, являются гены ферментов стероидогенеза, 5 $\alpha$ -редуктазы, рецептора липопротеидов низкой плотности, глобулина, связывающего половые стероиды, воспалительных медиаторов и адипонектина [16]. Степень участия этих генетических составляющих в коморбидности СПКЯ и НАЖБП еще предстоит выяснить в будущих исследованиях.

### Диагностика

В большинстве случаев на ранних стадиях НАЖБП остается нераспознанной из-за отсутствия симптоматики на протяжении длительного периода времени. Симптомы заболевания могут появляться лишь на поздних его этапах и являются неспецифичными: слабость, утомляемость, ощущение дискомфорта в правом подреберье. Как правило, в клинической практике признаки НАЖБП обнаруживаются случайно при выявлении отклонений лабораторных печеночных проб или эхографических признаков изменения размеров и/или структуры печени.

Наиболее типичным отклонением лабораторных показателей при НАЖБП является увеличение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и реже – аспартатаминотрансферазы (АСТ). Стоит отметить, что НАЖБП признана самой частой причиной персистирующего повышения сывороточной АЛТ [60]. Вдобавок к этому повышение показателя

АЛТ считается наиболее чувствительным маркером нарушения клеточных сигнальных эффектов инсулина в печени при НАЖБП [11, 68]. Вместе с тем изолированное определение АЛТ не является достаточно чувствительным для скрининга НАЖБП, поскольку во многих случаях может оставаться в нормальных пределах даже при значительных изменениях печени на фоне жировой инфильтрации и даже при развитии стеатогепатита [27]. Лишь в 15% случаев у пациенток с СПКЯ, имеющих ультразвуковые признаки НАЖБП, определяются аномальные уровни аминотрансфераз, что говорит о возможности длительного нераспознанного существования патологического процесса в группе риска прогрессирующего тяжелого поражения печени [37]. Биопсия печени является «золотым стандартом» диагностики НАЖБП [81]. Однако эта методика имеет ряд ограничений, связанных с высокой стоимостью и рисками развития осложнений самой процедуры и вероятностью получения неинформативных биопсийных образцов ткани печени [21, 63]. Биопсия как обязательный подтверждающий диагностический метод остается для случаев НАЖБП с высоким риском стеатогепатита, значительного фиброза печени или для ситуаций, когда дифференцировать НАЖБП и другие хронические заболевания печени без морфологического исследования не представляется возможным. На практике чаще используются неинвазивные лучевые методы обследования (УЗИ, компьютерная и магнитно-резонансная томография). Несмотря на то что эти методики не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для разграничения жирового гепатоза, стеатогепатита и фиброза, их применение для выявления НАЖБП достаточно информативно [99].

На сегодняшний день пока не сложилось однозначного понимания, все ли пациентки, страдающие СПКЯ, являются группой риска НАЖБП. В связи с этим нет единого мнения о необходимости скрининга НАЖБП в этой группе пациенток. Так, например, в практических рекомендациях Американского эндокринологического общества рутинный скрининг пациенток с СПКЯ на наличие НАЖБП не рекомендуется, а предлагается определение биохимическими печеночными маркерами лишь у женщин с метаболическими факторами риска и/или ИР. В случаях повышения печеночных ферментов как следующий диагностический этап рекомендуется УЗИ или биопсия печени [53]. Вместе с тем данные о высокой вероятности развития НАЖБП у женщин с СПКЯ даже при нормальной массе тела (до 40% случаев) указывают на целесообразность скрининга патологии печени у всех пациенток с СПКЯ, независимо от ИМТ [26].

В литературных источниках распространенность повышения аминотрансфераз при СПКЯ варьирует. Это, по видимому, связано с разными верхними пороговыми значениями показателя, использовавшимися в исследованиях. В исследованиях, где верхними границами нормальных значений АЛТ и АСТ были 35 и 40 ЕД/л соответственно, превышение этих значений наблюдалось в 30 и 12% наблюдений соответственно [82]. В других же исследованиях, где за верхний уровень границы нормы печеночных трансаминаз был взят 60 ЕД/л, его превышение выявлено лишь в 15% случаев [83]. Следует отметить, что в 20% наблюдений в группе пациенток с персистирующими аномальными показателями трансаминаз при морфологическом исследовании были выявлены признаки стеатогепатита и фиброза, что обычно не характерно для этой возрастной группы (26–28 лет).

Вместе с тем в исследовании у пациенток с СПКЯ и ожирением/избыточной массой тела с принятыми значительно меньшими максимальными нормальными значениями АЛТ (19 ЕД/л) частота повышения этого показателя составила 57,8% [37]. Еще в одном проспективном исследовании с пороговым значением АЛТ > 25 ЕД/л статистически до-

стоверно чаще выявлялось превышение этого значения у пациенток с СПКЯ в сравнении с группой здоровых женщин (39 и 3,1% соответственно) [23].

Таким образом, остается открытым вопрос, какой уровень АЛТ может считаться диагностически значимым при НАЖБП. По мнению D.Prati и соавт., верхняя граница показателя АЛТ 19 ЕД/л обладает большей чувствительностью, чем уровень в 30 ЕД/л [72].

Предлагается рассматривать в качестве еще одного возможного предиктора НАЖБП у пациенток с СПКЯ индекс стеатоза печени, учитывающего окружность талии, ИМТ, уровень глутамилтранспептидазы и триглицеридов. Однако данный показатель оказался информативным лишь у пациенток с СПКЯ на фоне ожирения и не имел каких-либо существенных различий при нормальной или избыточной массе тела [54].

### Лечение НАЖБП у женщин с СПКЯ

До настоящего времени нет ни одного официально зарегистрированного лекарственного средства, предназначенного для лечения НАЖБП. В фокусе внимания исследователей в основном препараты, имеющие терапевтический потенциал в отношении различных звеньев многообразного патогенеза НАЖБП. Среди них препараты, улучшающие чувствительность тканей к инсулину, гиполипидемические средства, противовоспалительные агенты и антиоксиданты. Пересечение метаболических составляющих в патогенезе НАЖБП и СПКЯ определяет схожие терапевтические мишени. Одной из ключевых рекомендаций первого шага в терапии НАЖБП и СПКЯ у пациенток с избыточной массой тела и ожирением является увеличение физической активности и снижение массы тела. Уменьшение объема жировой ткани способствует повышению чувствительности тканей к инсулину, снижению выраженности гиперинсулинемии и дислипидемий [90]. Эти эффекты являются терапевтически выгодными с точки зрения как СПКЯ, так и НАЖБП.

Уменьшение массы тела на 5–10% значительно снижает жировую инфильтрацию печени, а при снижении свыше 10% – способствует уменьшению степени воспалительно-некротических изменений гепатоцитов и нормализации функциональных печеночных тестов [24].

По-видимому, в связи с наличием различных патогенетических механизмов формирования НАЖБП, пока не существует одного универсально эффективного для всех случаев НАЖБП метода лечения [100]. Поэтому подходы к терапии НАЖБП должны быть персонализированными в зависимости от исходного триггера заболевания, его стадии и сопутствующих метаболических и соматических нарушений. В полной мере это можно отнести и к случаям сочетания НАЖБП с СПКЯ.

Метформин, препарат, относящийся к группе инсулиносенситайзеров и способствующий снижению уровня инсулина, с 1994 г. применяется и при СПКЯ. Метформин не только улучшает параметры углеводного обмена, но и имеет благоприятное действие в отношении метаболизма липидов и уменьшает выраженность гиперандрогении за счет увеличения продукции глобулина, связывающего половые стероиды, и снижения синтеза андрогенов в яичниках [33]. Суммарные эффекты метформина при СПКЯ способствуют восстановлению овуляторных менструальных циклов и оказывают положительное влияние в отношении метаболических нарушений. Исследования по оценке эффективности метформина при лечении НАЖБП у пациенток с СПКЯ пока немногочисленны. Однако первые данные положительные. Согласно результатам двух опубликованных исследований, назначение метформина пациенткам с СПКЯ и НАЖБП уменьшало выраженность ИР и снижало показатели уровней печеночных трансаминаз вне зависимости от изменений массы тела [37, 73].

При этом в одном из исследований наряду со снижением выраженности ИР, оценивавшейся определением индекса НОМА, отмечены снижение индекса свободных андрогенов и увеличение показателей глобулина, связывающего половые стероиды, и липопротеидов высокой плотности [37]. Можно заключить, что метформин имеет терапевтический потенциал в отношении терапии НАЖБП при СПКЯ, однако это еще предстоит подтвердить будущими исследованиями.

Лечебные возможности омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (омега-3-ПНЖК) в отношении НАЖБП связаны с их противовоспалительными, антиоксидантными свойствами, способностью ингибировать продукцию триглицеридов, регулировать гены липидного и углеводного обмена, снижать активность липопротеинлипазы и снижать постпрандиальную липемию [7]. В метаанализе, проведенном H.Parker и соавт., подтверждены благоприятные эффекты омега-3-ПНЖК в направлении уменьшения содержания жира в ткани печени, однако оптимальная доза препаратов пока не определена [71]. Комбинированный подход, направленный на снижение массы тела и уровня триглицеридов с применением омега-3-ПНЖК в рандомизированном перекрестном исследовании у пациенток с СПКЯ и НАЖБП на фоне ожирения, способствовал снижению выраженности стеатогепатоза [28, 41]. Предполагается, что положительный эффект, помимо описанных выше, был связан с модулирующим влиянием омега-3-ПНЖК на внутрипеченочный метаболизм липидов за счет стимуляции рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом типа  $\alpha$  [28]. В связи с этим применение омега-3-ПНЖК у пациенток с НАЖБП и СПКЯ представляется весьма перспективным, хотя до настоящего времени не рекомендуется в качестве терапии первой линии, если пациентка не имеет сопутствующей гипертриглицеридемии [24].

Таким образом, пока не существует единого алгоритма лечения НАЖБП, осложняющей СПКЯ. Накопленные к настоящему моменту знания указывают на необходимость индивидуализированного подхода к ведению этой группы пациенток с учетом особенностей расстройств жирового, углеводного обмена и дисбаланса половых гормонов. На первом этапе при наличии избыточной массы тела или ожирения следует рекомендовать модификацию образа жизни и питания и, при необходимости, лекарственную терапию. Однако требуются дальнейшие исследования для определения четкой тактики и возможностей фармакотерапии НАЖБП при СПКЯ. Кроме того, еще предстоит выяснить, является ли коррекция гормонального дисбаланса и гиперандрогении, свойственных СПКЯ, благоприятной и в отношении сопутствующей НАЖБП.

### Собственные результаты

С целью определения взаимосвязи СПКЯ и НАЖБП нами проведено обследование 24 пациенток с СПКЯ. Критериями диагноза СПКЯ в соответствии с принятыми рекомендациями были олиго- или ановуляция, гиперандрогения, ультразвуковые признаки поликистозных яичников. Средний возраст пациенток составил  $25 \pm 4,3$  года. Из этого числа 8 имели нормальную массу тела (средний показатель ИМТ составил  $21,5 \pm 1,8$  кг/см<sup>2</sup>), 16 пациенток страдали ожирением (средний показатель ИМТ составил  $28 \pm 2,1$  кг/см<sup>2</sup>). При УЗИ органов брюшной полости признаки НАЖБП были выявлены в 45,8% (11) случаев. Эхографическими критериями НАЖБП были увеличение размеров печени и диффузная гиперэхогенная структура ткани печени. В подгруппе пациенток с ожирением НАЖБП выявлена в 50% (8) случаев, в подгруппе пациенток с нормальной массой тела – в 37,5% (3). Превышение нормальных значений АСТ и АЛТ (более 34 ЕД/л) в группе в целом обнаружено в 29,2% (7) случаев. При этом в подгруппе пациенток с ожирением повышение уровней трансаминаз от-

мечено в 37,5% (6) случаев, у пациенток с нормальной массой тела – в 12,5% (1). Нарушения лабораторных показателей обмена липидов (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия) у пациенток с НАЖБП и ожирением выявлены в 63,6% (7) случаев, у пациенток с нормальной массой тела – в 33,3% (1). У пациенток с СПКЯ в отсутствие НАЖБП признаки дислипидемии определялись в 23% (3) случаев. Средний показатель уровня лептина в подгруппе пациенток с СПКЯ и НАЖБП в сочетании с ожирением ( $86,8 \pm 12,6$ ) превосходил этот показатель в подгруппе пациенток с СПКЯ и НАЖБП в сочетании с нормальной массой тела ( $36,8 \pm 15,2$ ) и пациенток с СПКЯ, не имевших НАЖБП ( $44,7 \pm 13,6$ ). Была выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь между уровнями АЛТ и грелина (коэффициент корреляции  $r = -0,65$ , уровень значимости  $p = 0,005$ , 95% доверительный интервал от  $-0,84$  до  $-0,3$ ). Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности НАЖБП у пациенток с СПКЯ и ее высокой ассоциированности с избыточной массой тела/ожирением и дислипидемиями. Вместе с тем нельзя не отметить и высокую частоту выявления жирового гепатоза в подгруппе наблюдения с нормальной массой тела. Обнаружена взаимосвязь уровней адипокинов лептина и грелина с НАЖБП в исследуемой группе. Хотя значения лептина были значительно выше у пациенток с НАЖБП и ожирением, этот показатель также был больше у пациенток с НАЖБП и нормальной массой тела в сравнении с подгруппой СПКЯ, не имевшей НАЖБП. Интересной оказалась выявленная взаимосвязь между показателем грелина и АЛТ, что указывает на возможное участие грелина в прогрессировании НАЖБП в стеатогепатит.

Настороженность в отношении НАЖБП у пациенток с СПКЯ важна еще и по причине необходимости частого назначения при этом заболевании препаратов половых гормонов, средств для коррекции андрогенных дерматопатий, многие из которых могут быть потенциально гепатотоксичны. Вместе с тем хронические фоновые заболевания печени являются фактором риска развития лекарственных поражений печени [1]. Определение лабораторных показателей печеночных проб и тем более УЗИ печени перед назначением гормональной терапии у пациенток с СПКЯ, как правило, в рутинной клинической практике не проводится. Таким образом, лекарственная терапия на фоне нераспознанной скрыто протекающей НАЖБП может явиться триггером усугубления и прогрессирования патологического процесса в печени.

Под нашим наблюдением также находились 12 пациенток с СПКЯ, не вошедших в основную группу исследования. Причиной обращения к врачу-гастроэнтерологу в этой группе больных было увеличение уровня печеночных трансаминаз до превышающего в 2–4 раза верхнюю границу нормы. Все пациентки данной группы принимали препараты женских половых стероидов (комбинированные оральные гормональные контрацептивы, прогестины) на протяжении  $7 \pm 4,2$  мес. Избыточной массой тела или ожирением страдали 83,3% (10) пациенток. При инструментальном обследовании ультразвукографические признаки НАЖБП обнаружены в 75% (10) наблюдений. После исключения у всех пациенток поражения печени инфекционной этиологии отклонение показателей лабораторных печеночных проб было расценено как проявление лекарственного повреждения паренхимы печени. В течение 2 мес с момента отмены лекарственной терапии полная нормализация лабораторных показателей была достигнута в 75% (9) наблюдений, в 25% (3) случаев сохранялось увеличение уровня трансаминаз до превышающего в 2–2,5 раза верхнюю границу нормы. При контрольном обследовании через 2 мес данные УЗИ печени оставались прежними. У женщин с сохраняющимися высокими уровнями трансаминаз были исключены хронические заболе-

вания печени. Эти данные дали основание предполагать развитие токсической реакции со стороны паренхимы печени на лекарственные препараты при наличии фоновой, не диагностированной ранее НАЖБП. Это дает основание для вывода о целесообразности определения функциональных печеночных проб и УЗИ печени у пациенток с НАЖБП до начала лечения половыми стероидами и в дальнейшем, в динамике на протяжении всего периода лечения. Это позволит предупреждать и вовремя выявлять патологические реакции на лекарственную терапию и снизить риски неблагоприятного воздействия на печень.

## Заключение

Распространенность НАЖБП у женщин, страдающих СПКЯ, значительно выше в сравнении с общей популяцией. Пока не ясно, является ли СПКЯ независимым фактором риска стеатогепатоза или высокая коморбидность этих заболеваний связана с общностью патогенетических путей, включающих ИР, ожирение и метаболический синдром. Важными неблагоприятными прогностическими факторами являются формирование НАЖБП у женщин с СПКЯ в более молодом возрасте и более раннее прогрессирование изменений в печени, чем в общей популяции. Учитывая это, а также взаимосвязь НАЖБП с метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, представляется целесообразным активно выявлять заболевание у женщин с СПКЯ на ранних стадиях с целью предупреждения дальнейшего прогрессирования патологического процесса в печени и развития кардиометаболических осложнений. В связи с отсутствием в настоящее время единого подхода к лечению НАЖБП и многофакторностью патогенеза требуется индивидуализированный подход к ведению пациенток с учетом фоновых обменных и гормональных нарушений.

## Литература/References

1. Буеверов А.О. Возможности лечения лекарственных поражений печени в условиях необходимости приема гепатотоксичных препаратов. Лечащий врач. 2009; 2: 40–2. / Bueverov A.O. Vozmozhnosti lecheniia lekarstvennykh porazhenii pecheni v usloviakh neobkhodimosti priema gepatotoksichnykh preparatov. Lchashchii vrach. 2009; 2: 40–2. [in Russian]
2. Никитин И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания. Рос. мед. вести. 2010; 4 (1): 41–6. / Nikitin I.G. Skringinogoia programma po vyivleniiu rasprostranennosti nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni i opredeleniiu faktorov riska razvitiia zabolevaniia. Ros. med. vesti. 2010; 4 (1): 41–6. [in Russian]
3. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.Е.Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi v akusherstve i ginekologii. Pod red. V.E.Radzinskogo. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
4. Руководство по репродуктивной медицине. Под ред. Б.Карра, Р.Блекуэлла, Р.Азиза. Пер. с англ. М.: Практика, 2015. / Rukovodstvo po reproduktivnoi meditsine. Pod red. B.Karra, R.Blekuella, R.Aziza. Per. s angl. M.: Praktika, 2015. [in Russian]
5. Abdelmalek MF, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. Med Clin North Am 2007; 91: 1125–49.
6. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology 2005; 129: 113–21.
7. Agacayak E, Tunc SY, Sak S et al. Levels of Neopterin and other Inflammatory Markers in Obese and Non-Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome. Med Sci Monit 2015; 21: 2446–55.
8. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. Arch Intern Med 2006; 166: 2081–6.
9. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. National Guideline Clearinghouse. Available at [http://guideline.gov/summary/summary.aspx?doc\\_id=7108](http://guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=7108). Accessed: August 28, 2009.

10. Angulo P, Alba LM, Petrovic LM et al. Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004; 41 (6): 943–9.
11. Awartani KA, Cheung AP. Metformin and polycystic ovary syndrome: a literature review. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24 (5): 393–401.
12. Azziz R, Woods KS, Reyna R et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745–9.
13. Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? *Fertil Steril* 2011; 95: 1544–8.
14. Bantel H, Ruck P, Gregor M, Schulze-Osthoff K. Detection of elevated caspase activation and early apoptosis in liver diseases. *Eur J Cell Biol* 2001; 80: 230–9.
15. Baranova A, Tran TP, Afendy A et al. Molecular signature of adipose tissue in patients with both nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Transl Med* 2013; 11: 133.
16. Baranova A, Tran TP, Bireddinc A, Younossi ZM. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 801–4.
17. Barber TM, Franks S. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Front Horm Res* 2013; 40: 28–39.
18. Brower MA, Jones MR, Rotter JI et al. Further investigation in Europeans of susceptibility variants for polycystic ovary syndrome discovered in genome-wide association studies of Chinese individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 182–6.
19. Brzozowska MM, Ostapowicz G, Weltman MD. An association between non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovarian syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 243–7.
20. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia* 2005; 48 (4): 634–42.
21. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology* 2000; 32: 477–81.
22. Cankaya S, Demir B, Aksakal SE et al. Insulin resistance and its relationship with high molecular weight adiponectin in adolescents with polycystic ovary syndrome and a maternal history of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2014; 102: 826–30.
23. Cerda C, Perez-Ayuso RM, Riquelme A et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *J Hepatol* 2007; 47 (3): 412–7.
24. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005–23.
25. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 356–9.
26. Ciotta L, Pagano I, Stracquadanio M, Formoso C. Polycystic ovarian syndrome incidence in young women with non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Ginecol* 2011; 63: 429–37.
27. Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005–23.
28. Cussons AJ, Watts GF, Mori TA, Stuckey BG. Omega-3 fatty acid supplementation decreases liver fat content in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial employing proton magnetic resonance spectroscopy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3842–8.
29. Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD. *Insulin Resistance in PCOS*. Springer, 2009.
30. Diamanti-Kandarakis E. Insulin resistance in PCOS. *Endocrine* 2006; 30 (1): 13–7.
31. Dunaif A, Graf M, Mandeli J et al. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 499–507.
32. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR et al. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992; 41: 1257–66.
33. Dunaif A. Drug insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome – a reappraisal. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 272–83.
34. Economou F, Xyrafis X, Livadas S et al. In overweight/obese but not in normal-weight women, polycystic ovary syndrome is associated with elevated liver enzymes compared to controls. *Hormones (Athens)* 2009; 8: 199–206.
35. El-Mazny A, Abou-Salem N, El-Sherbiny W, El-Mazny A. Insulin resistance, dyslipidemia, and metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 109: 239–41.
36. Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology* 2009; 50: 1072–8.
37. Gambarin-Gelwan M, Kinkhabwala SV, Schiano TD et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 496–501.
38. Gangale MF, Miele L, Lanzone A et al. Long-term metformin treatment is able to reduce the prevalence of metabolic syndrome and its hepatic involvement in young hyperinsulinaemic overweight patients with polycystic ovarian syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 520–7.
39. Gao T, Wu L, Chang F, Cao G. Low circulating ghrelin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocr J* 2016; 63 (1): 93–100.
40. Gauna C, van der Lely AJ. Somatostatin, cortistatin, ghrelin and glucose metabolism. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 127–31.
41. Goldman MH, Scheraldi CA, Soule WC. Ovarian hyperthecosis associated with fatty liver disease. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1239–40.
42. Gomez-Meade CA, Lopez-Mitnik G, Messiah SE et al. Cardiometabolic health among gastric bypass surgery patients with polycystic ovarian syndrome. *World J Diabetes* 2013; 4: 64–9.
43. Gonzalez F, Sia CL, Bearson DM, Blair HE. Hyperandrogenism induces a proinflammatory TNF $\alpha$  response to glucose ingestion in a receptor-dependent fashion. *Endocrine J Clin Endocrinol Metab* 2016; 51: 211–21.
44. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – part 1. *Endocr Pract* 2015; 21 (11): 1291–300.
45. Goverde AJ, van Koert AJ, Eijkemans MJ et al. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. *Hum Reprod* 2009; 24: 710–7.
46. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2042–7.
47. Jamali R. *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*. Walter Siegenthaler, 2013.
48. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 1784–92.
49. Kauffman RP, Baker TE, Baker V et al. Endocrine factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: do androgens play a role? *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 39–46.
50. Kojima M, Hosoda H, Date Y et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656–60.
51. Kola B, Hubina E, Tucci SA et al. Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 2005; 280: 25196–201.
52. Komarowska H, Wasko R, Iwanik K et al. Ghrelin ovarian cell expression in patients with polycystic ovary syndrome: immunohistochemical evaluation. *Horm Metab Res* 2006; 38: 783–8.
53. Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2005; 5: 70–5.
54. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4565–92.
55. Lerchbaum E, Gruber HJ, Schwetz V et al. Fatty liver index in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 935–43.
56. Li Y, Hai J, Li L et al. Administration of ghrelin improves inflammation, oxidative stress, and apoptosis during and after non-alcoholic fatty liver disease development. *Endocrine* 2013; 43: 376–86.
57. Loria P, Carulli L, Bertolotti M, Lonardo A. Endocrine and liver interaction: the role of endocrine pathways in NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6 (4): 236–47.
58. Macut D, Tziomalos K, Boži -Antić I et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance and lipid accumulation product in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2016. pii: dew076.

Полный список литературы находится в редакции

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Успенская Юлия Борисовна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. научно-исследовательского отд. женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: jusp@mail.ru  
**Кузнецова Ирина Всеволодовна** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. научно-исследовательского отд. женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова  
**Веджижева Элина Руслановна** – аспирант научно-исследовательского отд. женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова