

М.Ю. СМЕТАНИН, Л.Т. ПИМЕНОВ, Л.И. ПИМЕНОВА

Республиканский клинико-диагностический центр, г. Ижевск
Ижевская государственная медицинская академия

Клинико-функциональное состояние печени при менопаузальном метаболическом синдроме

Сметанин Михаил Юрьевич

кандидат медицинских наук, врач Республиканского клинико-диагностического центра
426076, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Советская, д. 20, кв. 33, тел.: (3412) 52-57-50

Представлена современная концепция взаимосвязи менопаузального метаболического синдрома и неалкогольной жировой болезни печени. По мнению авторов, всем пациенткам с менопаузальным метаболическим синдромом для комплексной оценки клинико-функционального состояния печени необходимо проведение ультразвукового исследования. Тактика ведения больных должна быть направлена на коррекцию метаболических нарушений и купирование процессов воспаления в печеночной ткани.

Ключевые слова: менопаузальный метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени.

M.Y. SMETANIN, L.T. PIMENOV, L.I. PIMENOVA

Republican of clinical and diagnostic center, Izhevsk,
Izhevsk State Medical Academy

Clinical and functional status of the liver with menopausal metabolic syndrome

It is submitted by the modern concept of the relationship of menopausal metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. According to the authors, all patients with menopausal metabolic syndrome for the comprehensive assessment of clinical and functional liver necessary to perform an ultrasound study. Tactics of treatment of patients should be directed to the correction of metabolic disorders and relief of inflammation in liver tissue.

Keywords: menopausal metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease.

Метаболический синдром является одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений углеводного и липидного обмена, а также патологии гепато-билиарной системы. В первую очередь речь идет о наличии у многих больных неалкогольной жировой дистрофии печени.

Определение метаболического синдрома.

В 1988 году G.M. Reaven ввел понятие «синдрома X», известного в современной медицине как метаболический синдром (МС), объединив при этом нарушения углеводного обмена, артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию (ДЛП) и впервые предположив, что в основе этих нарушений могут лежать инсулинорезистентность (ИР), компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ) [1]. МС представляет сегодня одну из актуальных проблем внутренней медицины. Несмотря на активные исследования,

особенно в последние годы, расшифровка его причин, патогенеза, клинической очерченности во многом остаются неясными. Самостоятельное значение для интернистов имеет вопрос о необходимости направленных лечебных вмешательств.

По мнению экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP ATP III, 2001), критериями МС являются: абдоминальное ожирение (АО) — окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин; уровень триглицеридов (ТГ) >1,69 ммоль/л, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) <1,04 ммоль/л для мужчин и <1,29 ммоль/л для женщин; уровень артериального давления (АД) ≥130/85 мм рт.ст.; гипергликемия — глюкоза сыворотки натощак ≥6,1 ммоль/л [2].

Эксперты ВОЗ в отличие от классификации ATP III обязательным критерием диагноза МС считают наличие ИР.



В отличие от критериев ATP III, определение ВОЗ включает в МС и АГ [3].

Согласно рекомендациям Международной диабетической федерации (IDF, 2005), обязательным критерием МС является АО (центральное) — окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин (у европеоидной расы) в сочетании как минимум с двумя из следующих 4 факторов:

- повышение ТГ более 1,7 ммоль/л или специфическое лечение дислипидемии;

- снижение ЛПВП менее 1,03 ммоль/л у мужчин и менее 1,29 ммоль/л у женщин или специфическое лечение;

- повышение АД: систолического (САД) более 130 мм рт.ст. или диастолического (ДАД) более 85 мм рт.ст. или антигипертензивная терапия;

- повышение глюкозы венозной плазмы натощак более 5,6 ммоль/л или ранее выявленный сахарный диабет (СД) типа 2 [4].

Таким образом, МС — это патогенетически взаимосвязанная совокупность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Больные с МС, как правило, обращаются за медицинской помощью по поводу АГ, СД 2 типа или ишемической болезни сердца (ИБС) и поэтому оказываются в поле зрения врачей различных специальностей: терапевтов, кардиологов, эндокринологов [5].

В последние годы совершенно закономерно возрос интерес к МС со стороны и других специалистов. Такое пристальное внимание исследователей к проблеме объясняется несколькими причинами. Во-первых, наличие МС ассоциируется с многократным увеличением риска ССЗ и смертности, а также бесплодия. Во-вторых, распространенность этого состояния постоянно увеличивается. В-третьих, открытие тонких механизмов взаимодействия инсулина и других факторов в различных тканях-мишенях может являться ключом к разгадке путей развития МС в популяции [3]. Наконец, многие вопросы, касающиеся диагностики и тактики ведения пациентов с МС, сложны и требуют пересмотра стандартных терапевтических схем [6].

Нет единого мнения о первопрочине каскада метаболических нарушений. По утверждению одних авторов, первична наследственная предрасположенность к ожирению и ИР, которая реализуется в условиях низкой физической активности, избыточного питания и ведет к компенсаторной ГИ [7]. ГИ блокирует инсулиновые рецепторы. В результате экзогенные углеводы и жиры в большей степени депонируются жировой тканью, а липолитические процессы замедляются. Ожирение прогрессирует, порочный круг замыкается. Постоянная ГИ истощает аппарат β -клеток поджелудочной железы, что рано или поздно приводит к нарушению толерантности к глюкозе (НТГ).

Альтернативная гипотеза ставит во главу угла АО [8]. Висцеральная жировая ткань в отличие от подкожной богата кровоснабжается и иннервируется. Адипоциты висцеральной жировой ткани, обладая высокой чувствительностью к липолитическому действию катехоламинов и низкой — к антилиполитическому действию инсулина, секретируют свободные жирные кислоты (СЖК) непосредственно в воротную вену. Высокие концентрации СЖК, с одной стороны, становятся субстратом для формирования атерогенных липопротеидов, с другой — препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитом, что приводит к ГИ и потенцирует ИР [9].

Распространенность МС среди взрослого населения, оцененная с помощью критериев NCEP ATP III (2001), довольно высока и в США составляет 23,7% (24% среди мужчин и 23,4% среди женщин). При этом в возрастных группах от 20 до 49 лет МС чаще наблюдается у мужчин, в 50-69-летнем возрасте распространенность его практически одинакова у мужчин

и женщин, а в возрасте 70 лет МС чаще наблюдается у женщин [2].

Менопауза и метаболический синдром

Большая по сравнению с мужчинами частота МС у женщин, в частности, в старших возрастных группах обусловлена, по мнению большинства авторов, наступлением менопаузы [10, 11, 12].

Эпидемиологические и клинические исследования выявляют различия в развитии атеросклеротического поражения сосудов у человека в зависимости от пола [13]. У женщин в постменопаузе дефицит эстрогенов приводит к изменению типа распределения жировой ткани с периферического (глютеофеморального), характерного для пременопаузы, на центральный (абдоминально-висцеральный), более характерный для мужчин, что соответствует неблагоприятным изменениям АД. АО (висцеральное) рассматривается сегодня как основа метаболических нарушений, ассоциированных с наступлением менопаузы [14, 15].

Менопаузой считают прекращение менструаций, которое характеризуется прогрессирующим дефицитом женских половых гормонов [15]. В экономически развитых странах средний возраст развития менопаузы составляет 50 лет. Как результат улучшения уровня жизни и роста ее продолжительности, большинство женщин более трети своей жизни будут проводить, находясь в постменопаузе. Уже сейчас приблизительно 95% всех женщин в индустриально развитых странах доживает до этого периода [16]. Накопление абдоминальной жировой ткани в свою очередь приводит к ИР с компенсаторной гиперинсулинемией, повышению синтеза липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печени, повышению уровня ТГ и снижению уровня ХС ЛПВП, а также к повышению АД [17]. В конечном итоге формируется клиническая картина менопаузального МС [18]. В пользу этой гипотезы свидетельствуют результаты нескольких исследований. Так, было показано, что в группе из 74 женщин с АГ и ожирением количество висцеральной жировой ткани, оцененное с помощью ультразвукового исследования, тесно коррелирует с индексом ИР (HOMA IR) и среднесуточным систолическим АД (САД). При этом количество висцеральной жировой ткани и среднесуточное САД, но не индекс HOMA IR, были статистически значимо выше у женщин в постменопаузе [19].

У клинически здоровых женщин в постменопаузе продемонстрирована четкая взаимосвязь объема висцеральной жировой ткани (по данным компьютерной томографии) с чувствительностью тканей к инсулину, уровнем ТГ, ХС ЛПВП и глюкозы в крови натощак [19]. Гиперинсулинемия у здоровых женщин в постменопаузе четко коррелирует также с антропометрическими показателями центрального, но не общего ожирения [20].

Таким образом, перераспределение жировой ткани, ассоциированное с наступлением менопаузы, значительно увеличивает риск возникновения МС [21]. Имеются убедительные данные, что ожирение может быть как независимым фактором риска, так и отягощающим моментом, существенно ухудшающим течение и прогноз как АГ, так и ИБС [22]. Отмечается, что риск развития кардиоваскулярной и общей смертности увеличивается даже при достижении массы тела в пределах верхней границы нормы [23].

В последние годы доказано, что женские половые гормоны участвуют в регуляции сосудистого тонуса, и дефицит эстрогенов и прогестерона может способствовать формированию АГ в периоде половой инволюции [24]. По данным Е.И. Барановой и соавторов, основанным на наблюдении более чем за 500 женщинами, у 42% пациенток течение ГБ ухудшается в период половой инволюции, а у 15% женщин дебют заболевания совпадает с перименопаузой [25]. По мнению ряда



авторов, хирургическая менопауза связана с более высоким риском сосудистых изменений, чем естественная [11, 12, 26]. Сердечно-сосудистая патология намного чаще встречается среди женщин, которые перенесли тотальную овариэктомию в раннем возрасте, по сравнению с женщинами того же возраста, сохраняющими гормональный статус [25].

Сама концепция менопаузального метаболического синдрома (ММС) впервые была выдвинута С. Spence в 1997 году [27]. На основании тщательного анализа работ, посвященных влиянию менопаузы на чувствительность к инсулину, показатели липидного и углеводного обмена, распределение жировой ткани и систему гемостаза, а также данных о влиянии заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на вышеизложенные параметры, большинством авторов предложено выделять ММС как комплекс факторов риска развития ИБС, в основе которого лежит дефицит эстрогенов [25, 28]. Так, В.П. Сметник определяет ММС как совокупность метаболических нарушений, возникающих с наступлением менопаузы и включающих быструю прибавку массы тела с формированием АО, ИР и ДЛП и/или АГ [12].

В развитии ММС, как и классического МС, немаловажную роль играют как внешние, так и внутренние факторы, в первую очередь нарушения баланса половых гормонов. В регуляции последнего немаловажная роль, как известно, принадлежит печени. Показано, что после 48 лет скорость метаболизма замедляется на 4–5% каждые последующие 10 лет, что объясняется не только «фактором хронологического возраста», но и секс-гормональными нарушениями [27].

Дефицит эстрадиола определяет: 1) прогрессирование ИР, 2) снижение уровня соматотропина и активности α -3-адренорецепторов адипоцитов и вызываемое этим снижение мобилизации жира из депо, 3) снижение уровня лептина, подавляющего глюконеогенез в печени, транспорт глюкозы в адипоциты, а также определяющего синтез инсулиновых рецепторов в мышечной ткани, активность симпатической нервной системы (СНС) и пищевые поведенческие реакции.

Дефицит прогестерона приводит к нарушению: 1) конкурентных отношений с глюкокортикостероидами в адипоцитах, 2) подавления инсулином эндогенной продукции глюкозы печенью [29].

В период менопаузы в первую очередь снижается концентрация эстрадиола [25]. Эстрогены воздействуют на имеющиеся в сосудистой стенке специфические рецепторы половых гормонов и оказывают антипролиферативное влияние на гладкомышечные клетки сосудов, подавляя секрецию коллагена этими клетками [30]. Эстрогенам также присущи эндотелийзависимый и эндотелийнезависимый сосудорасширяющие эффекты, улучшение функции эндотелия и подавление тока кальция через кальциевые каналы [30].

Прогестерон принимает участие в регуляции тонуса артериол, действуя подобно антагонистам кальция (АК). Наряду с этим он снижает реабсорбцию натрия вследствие антиальдостеронового действия на уровне почечных канальцев, то есть по существу обладает антиминералокортикоидным эффектом [16].

ММС привлекает внимание в связи с увеличением числа женщин, достигающих возраста менопаузы (около 10% популяции составляют женщины менопаузального возраста и ежегодно к их числу присоединяется 25 млн; к концу XX века 90% женщин в мире переступили рубеж менопаузы и 55% достигли возраста 75 лет), и увеличением риска развития у них не только сердечно-сосудистых, но и других коморбидных заболеваний (остеоартроза, стеатоза печени, желчнокаменной и мочекаменной болезней, легочно-сердечной недостаточности, рака почки, поперечно-ободочной и прямой кишки, желчного пузыря,

поджелудочной железы и печени) [11, 12, 29]. МС и ИР являются одним из звеньев патогенеза при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ), который является одной из причин бесплодия у 5–15% женщин репродуктивного возраста [11, 12].

По результатам наших наблюдений, при комплексном обследовании 110 женщин с АГ и менопаузальным МС, жировой гепатоз (стеатоз) при проведении ультразвукового исследования был диагностирован у 64 пациенток (58,2%), что подтверждалось и данными клинико-лабораторных исследований, проведенных многократно в динамике лечения [31].

Неалкогольная жировая болезнь печени в составе МС

Практически все исследования, касающиеся патогенеза и лечения МС, сконцентрированы на сердечно-сосудистом уровне, эндокринных нарушениях и функции почек (кардиоренальные взаимоотношения). И только в последние годы появляются отдельные сообщения о состоянии и роли в патогенезе и эффективности лечения гепатобилиарной системы у больных с МС [6, 29, 32]. В первую очередь речь идет о наличии у многих больных неалкогольной жировой дистрофии печени [6, 33].

Жировая дистрофия печени, или стеатоз, как вариант клинико-морфологических изменений печени известна давно. И по сей день она рассматривается как одна из форм течения алкогольной болезни печени (АБП). Однако в 1980 году Ludwig описал явления стеатоза у лиц, не злоупотребляющих алкоголем [34]. Для того чтобы подчеркнуть отсутствие связи выявленных изменений с приемом алкоголя, они были названы неалкогольным стеатозом/стеатогепатитом. Позднее стало ясно, что признаки жировой дистрофии печени обнаруживают у лиц с самыми разнообразными заболеваниями и патологическими состояниями. Данное часто встречающееся состояние, проявляющееся стеатозом/стеатогепатитом и ассоциированное с ИР и МС, стали относить к отдельной самостоятельной нозологии — неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [33, 35].

В настоящее время исследователи считают, что каждый из компонентов МС сопровождается вторичным метаболическим поражением печени, главным образом, по типу НАЖБП [29, 36, 37], когда более 5% массы органа составляет жир, накапливаемый в гепатоцитах преимущественно в виде ТГ. Иными словами, НАЖБП предлагают рассматривать как обязательную составную МС [38].

НАЖБП может иметь следующие варианты течения: стеатоз (тип 1) — преобладание жировой дистрофии гепатоцитов над всеми другими морфологическими изменениями, стеатогепатит (выраженные воспалительные инфильтраты как в строме, так и в паренхиме с наличием очаговых некрозов — тип 2), стеатозифиброз (тип 3) — преобладание фиброза портальной стромы, но без нарушения долевой структуры, стеатозифиброз — нарушение долевой структуры печени с наличием узлов-регенератов (тип 4) [39]. Среди лиц с НАЖБП повышена частота гепатоцеллюлярной карциномы [33]. НАЖБП может быть как проявлением различных заболеваний, так и самостоятельной патологией [40].

С повышением степени ожирения и тяжести ИР возрастает риск развития НАЖБП. Увеличение ее распространенности параллельно эпидемии ожирения позволило для подтверждения жировой болезни печени использовать индекс массы тела (ИМТ) [41]. В то же время до 25% больных с НАЖБП могут не страдать ожирением, но иметь четкие лабораторные доказательства ИР. Предикторами тяжелого течения заболевания считают возраст старше 45 лет, патологическое ожирение, СД 2 типа, женский пол, генетические факторы — по большей части основные стигмы МС. Таким образом, подтверждается тесная связь НАЖБП с развитием МС [42].



Распространенность НАЖБП в Европе и США колеблется от 5 до 20%, а стеатогепатита — в пределах 2-3% [43, 44]. У лиц с ожирением данная патология встречается в 30-100% случаев. При аутопсии в 11-36% случаев выявляются признаки жировой дистрофии печени. Прогностически опасно, что неалкогольный стеатогепатит примерно в 20-25% переходит в цирроз печени и в 10% является причиной смерти [45, 46]. Поэтому в индустриально развитых странах клинически манифестированная НАЖБП нередко является показанием к трансплантации печени [47, 48].

Как уже отмечено, большинство исследователей на сегодняшний день склоняется к тому, что НАЖБП является составной частью МС [6, 32, 38]. Исследовано четыре механизма накопления жира в печени: увеличение поступления жира и СЖК с пищей и захват их печенью из кровотока; усиление синтеза или угнетение процессов β -окисления СЖК в митохондриях гепатоцитов, что способствует усилению выработки ТГ; нарушение выведения ТГ из гепатоцитов; углеводы, поступающие в печень из кровотока в избыточном количестве, также могут преобразовываться в жирные кислоты [36].

Наиболее полно отражает патогенез НАЖБП теория так называемого «двойного удара», в которой ключевым фактором является ИР — одна из главных составляющих МС. Именно она приводит к компенсаторной ГИ, которая стимулирует печеночный липогенез, глюконеогенез, ингибирует липолиз в печени и приводит к накоплению жира гепатоцитами в результате влияния адипокинов (цитокинов, вырабатываемых жировой тканью) [49]. Одновременно увеличивается липолиз висцерального жира с высвобождением огромного количества СЖК.

Существует и обратная связь между НАЖБП и ИР. Накопление свободных жирных кислот снижает связывание инсулина рецепторами гепатоцитов, что формирует и усиливает ИР на уровне печени. Стимулируется глюконеогенез, и возрастает продукция глюкозы печенью. Жировая дистрофия печени может служить предвестником нарушений углеводного обмена, когда впоследствии диагностируется НТГ и СД 2 типа [35]. «Первый удар» завершается формированием стеатоза — накоплением в гепатоцитах СЖК, замедлением их окисления, а также замедлением элиминации ТГ [49].

Повышение уровня гепатоцеллюлярных липидов связано с ИР ткани печени и приводит к усиленному отложению СЖК в печени и дисбалансу адипоцитокинов (снижению уровня адипонектина и/или повышению уровня провоспалительных цитокинов). СЖК и адипоцитокины вызывают активацию воспаления через протеинкиназу C, транскрипционный ядерный фактор κB , c-Jun N-terminal kinase 1, что приводит к прогрессии стеатоза до стеатогепатита и цирроза [50, 51].

Для прогрессирования стеатоза в стеатогепатит необходим «второй удар», реализуемый тремя путями. Оксидативный стресс увеличивает выработку свободных радикалов и цитокинов (ФНО- α , интерлейкин-8, FAS-лиганды). В результате перекисного окисления липидов образуются малональдегид и 4-гидроксинonenал, которые индуцируют воспаление, снижают антиоксидантную активность глутатиона, активируют звездчатые клетки, являющиеся основными продуцентами коллагена, и, наконец, лептин, эндотоксины и перегрузка железом завершают формирование неалкогольного стеатогепатита [52].

Выявлена роль адипоцитокинов в патогенезе НАЖБП и развитии фиброза. Лептин играет профибротическую роль, индуцирует выработку коллагена звездчатыми клетками. Уровень другого цитокина — адипонектина — снижен и имеет обратную корреляцию с ИР. Изучается роль резистина в индукции ИР [48].

В прогрессировании НАЖБП важное место занимают генетические факторы [29, 40]. Даже при наличии доказанных

патогенетических факторов, таких как ожирение, ИР, гипертриглицеридемия, а также известных и обсуждаемых факторов риска МС — избыточное количество жира в рационе, дефицит антиоксидантов, низкий уровень физической активности, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, эпизоды гипоксии при синдроме ночного апноэ, только у 20% развивается явный неалкогольный стеатогепатит. В прогрессировании патологии печени, вероятно, замешаны другие гены, а не те, которые связаны с ожирением и СД 2 типа [39]. Абсолютно надежных клинических или биохимических критериев прогрессирования НАЖБП на сегодняшний день нет.

Клиническая картина и диагностика НАЖБП у больных с метаболическим синдромом

Высокоспецифичных клинических проявлений болезни не существует. От 20 до 77% пациентов с НАЖБП не имеют симптомов вообще; 25-48% жалуются на дискомфорт в правом подреберье; 50-75% больных беспокоит слабость. Данные объективного исследования в 19-30% случаев не выявляют отклонений от нормы. Гепатомегалия выявляется в 25-50%, причем нарушение функции печени — менее чем у 10% пациентов. Значительно чаще при наличии стеатогепатита повышен уровень аланиновой трансаминазы, чем аспарагиновой трансаминазы. Обратное соотношение свидетельствует либо об алкогольном генезе патологии, либо о далеко зашедшей стадии НАЖБП [32]. Для НАЖБП характерно умеренное повышение аланин- и аспартатаминотрансферазы (не более 4 норм). Уровень сывороточного билирубина обычно сохраняется в пределах нормы, гипербилирубинемия имеет место только у 12-17% пациентов [43, 50].

При проведении ультразвукового исследования признаками жирового гепатоза принято считать повышение эхогенности печени, чаще диффузное, обеднение сосудистого рисунка на периферии органа, снижение звукопроводимости (дистальное затухание ультразвука), при сохранении однородной структуры ткани печени [32]; при компьютерной томографии — снижение плотности печени по сравнению с селезенкой. Чувствительность ультразвукового исследования в диагностике колеблется от 49 до 100% и зависит от веса, специфичность составляет 75-95%. Протонная магниторезонансная спектроскопия позволяет определить концентрацию жировой ткани и ее изменение в динамике.

«Золотым стандартом» в диагностике жировой дистрофии печени является биопсия печени, но показания для ее проведения при НАЖБП обсуждаются. В связи с тесной взаимосвязью патологии печени с ИР и проявлениями МС предлагают переименовать НАЖБП в инсулинрезистентное метаболически опосредованное заболевание печени [37].

Таким образом, при обнаружении стеатоза/стеатогепатита у женщин в постменопаузе необходимо определить основной этиопатогенетический фактор развития патологии. При отсутствии злоупотребления алкоголем самой частой причиной является менопаузальный метаболический синдром с явлениями инсулинорезистентности, лежащими в его основе. Хотя и при наличии метаболического синдрома необходимо исключить другие возможные причины развития жировой дистрофии печени: аутоиммунный процесс в печени, HCV-инфекцию, другие эндокринные заболевания, злоупотребление лекарственными препаратами, наследственные нарушения и др. По нашему мнению, всем пациенткам с менопаузальным метаболическим синдромом для комплексной оценки клинико-функционального состояния печени необходимо проведение ультразвукового исследования. Тактика ведения больных должна быть направлена на коррекцию метаболических нарушений и купирование процессов воспаления в печеночной ткани.



ЛИТЕРАТУРА

1. Reaven G. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human diseases. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-1607.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
3. Оганов Р.Г., Фомина И.Г. Болезни сердца: руководство для врачей. М.: Литтерра, 2006. 1326 с.
4. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т.10. Диагностика болезней сердца и сосудов. М.: Мед. лит., 2005. 353 с.
5. Мамедов М.Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома. М.: Полиграф Холдинг, 2004. 78 с.
6. Драпкина О.М., Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени у больных с метаболическим синдромом. *Клиницист* 2007; 6: 46-50.
7. Farrell, G.C. Non-alcoholic steatohepatitis: what is it, and why it is important in the Asia-Pacific region? *J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 18: 2: 124-138.
8. Adams L.A., Angulo P., Lindor K.D. Nonalcoholic fatty liver disease *CMAJ* 2005; 172; 7: 899-905.
9. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медика, 2004. 168 с.
10. Баранова Е.И., Большакова О.О. Метаболический сердечно-сосудистый синдром в постменопаузе. *Обзоры клин. Кардиологии* 2005; 1: 2-11.
11. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 528 с.
12. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. М: Мед. Информ. агентство, 2005. 632 с.
13. Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климаксу: Руководство для врачей. М.: Мед. инф. агентство, 2001. С. 404-494.
14. Hyperglycemia induces insulin resistance on angiotensinogen gene expression in diabetic rat kidney proximal tubular cells. *J. Endocrinol*. 2002; 172: 2: 333-334.
15. The therapeutic challenge in postmenopausal hypertension; ed. by A. Pines. Berlin, New York: de Greuter, 2000. 52 p.
16. Барт Б.Я., Бороненков Г.М., Беневак В.Ф. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе: современные возможности медикаментозной терапии в поликлинических условиях. *Российский кардиол. журн.* 2001; 5: 69-70.
17. Быстрова М.М. ЗГТ у женщин с артериальной гипертензией в пери и постменопаузе: гемодинамические эффекты [и др.] *Терапевт. Архив* 2001; 73: 10: 33-38.
18. Poulsen S.H. Clinical aspects of left ventricular diastolic function assessed by Doppler echocardiography following acute myocardial infarction. *Dan. Med. Bull.* 2001; 48: 199-210.
19. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diab. Car.* 2001; 24: 683-689.
20. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. М.: Медпрактика, 2002. 128 с.
21. Диденко В.А. Метаболический синдром X: история вопроса и этиопатогенез. *Лабораторная медицина* 1999; 2: 49-57.
22. Оганов Р.Г., Фомина И.Г. Болезни сердца: руководство для врачей. М.: Литтерра, 2006. 1326 с.
23. Гогин Е.Е., Гогин Г.Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения. М.: Ньюдиамед. 2006. 254 с.
24. Баранова Е.И., Маслова Н.П. Гипертоническая болезнь у женщин [монография]. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2000. 274 с.
25. Баранова Е.И., Большакова О.О. Метаболический сердечно-сосудистый синдром в постменопаузе. *Обзоры клин. Кардиологии* 2005; 1: 2-11.
26. Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климаксу: Руководство для врачей. М.: Мед. инф. агентство, 2001. С. 404-494.
27. Spencer C.P. Is there a menopausal metabolic syndrome? *Gynecol. Endocrinol.* 1997; 11: 341-355.
28. Подзолков В.И., Хомицкая Ю.В., Можарова Л.Г. Менопаузальный метаболический синдром как один из аспектов сердечно-сосудистых заболеваний. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2004; 3: 6: 290-294.
29. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, ПиАр-Медиа Групп, 2009. 184 с.
30. Быстрова М.М. ЗГТ у женщин с артериальной гипертензией в пери и постменопаузе: гемодинамические эффекты [и др.]. *Терапевт. архив* 2001; 73: 10: 33-38.
31. Сметанин М.Ю. Сравнительная оценка клинической эффективности рилменидина, метопролола и гидрохлортиазида в лечении артериальной гипертензии у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом: автореф. дис. ... кандидата медицинских наук. Пермь, 2008. 23 с.
32. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, ПиАр-Медиа Групп, 2009. 184 с.
33. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Холин С.И. Печень – орган-мишень метаболического синдрома. *Атмосфера. Кардиология* 2007; 2: 6-10.
34. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980; 55: 434-438.
35. Зилов А.В. Клинические перспективы гастроэнт. гепатол. 2005; 5: 14.
36. Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Поражение печени при инсулинорезистентности. *Экспер. и клин. Гастроэнтерол.* 2007; 1: 20-24.
37. Ройтберг Г.Е., Шархун О.О., Кондратова Н.В., Ушакова Т.И. Роль метаболического синдрома и его компонентов в патогенезе и прогрессировании неалкогольного стеатогепатита. *Гепатология* 2005; 5: 30-36.
38. Корочина И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2008; 18: 1: 26-37.
39. Zachary T. *Diabetes Care* 2005; 28: 1518-1522.
40. Подымова С.Д. Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (эволюция представлений о клинко-морфологических особенностях, прогнозе, лечении). *Тер. Арх.* 2006; 78: 4: 32-38.
41. Park J.W. Predictors reflecting the pathological severity of non-alcoholic fatty liver disease: comprehensive study of clinical and immunohistochemical findings in younger Asian patients. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 22: 4: 491-497.
42. Богомолов П.О., Цодиков Г.В. Неалкогольная жировая болезнь печени. *Consilium medicum* 2006; 4: 1: 56-60.
43. Чорбинская С.А., Борисенко Е.Г., Кравцова Н.Н. Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени. *Врач* 2009; 3: 26-29.
44. Abdo, A. et al. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 2: 2: 107.
45. Карнейро де Мура М. Клин. Перспективы гастроэнт. гепатол. 2005; 5: 14.
46. McCullough A.J. *J. Clin. Gastroenterol.* 2002; 34: 3: 255.
47. Blackburn G.L., Mun E.C. *Semin. Liver. Dis.* 4: 371.
48. Marra, F. Molecular mechanisms of inflammation/fibrosis in NASH. 13th United European Gastroenterology Week. Copenhagen, 2005.
49. Карнейро де Мура М. Клин. Перспективы гастроэнт. гепатол. 2005; 5: 14.
50. Буеверов А.О., Маевская М.В. Клин. Перспективы гастроэнт. гепатол. 2003; 3: 2.
51. Roden M. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2006; 2: 6: 335.
52. Perez-Aguilar F. *Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 28: 7: 396.