

Верхневолжский медицинский журнал. 2024; 23(4): 31–37  
Upper Volga Medical Journal. 2024; 23(4): 31–37  
УДК 616.36-003.826:616.71-007.234

## КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ЕЕ СВЯЗЬ С ОСТЕОПОРОЗОМ

*Людмила Артуровна Фомина, Эльвира Фахратовна Халилова,  
Лев Дмитриевич Шлыгин*

*Кафедра факультетской терапии  
ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия*

**Аннотация.** Для оценки влияния клинических проявлений неалкогольной жировой болезнью печени на состояние костной ткани у 64 женщин с верифицированной неалкогольной жировой болезнью печени (стеатоз – у 49 человек; стеатогепатит – у 15) проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциметрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедра с уточнением значения Т-критерия.

Установлено, что выраженной клинической симптоматики неалкогольная жировая болезнь печени как на стадии стеатоза, так и стеатогепатита не имела. Астенический синдром отмечался у всех пациентов независимо от стадии болезни, цитолитический синдром, проявлявшийся только изменением биохимических маркеров, присутствовал у всех пациентов со стеатогепатитом. Желтушный и холестатический синдромы проявлялись у пациентов со стеатогепатитом в виде изменения лабораторных тестов. При стеатогепатите значимо чаще отмечалось выраженное снижение минеральной плотности костной ткани в области шейки бедра и поясничного отдела позвоночника, повышение распространенности остеопороза, что требует рекомендовать им проведение денситометрии.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, остеопороз, астенический синдром, минеральная плотность костной ткани

**Для цитирования:** Фомина Л. А., Халилова Э. Ф., Шлыгин Л. Д. Клинические аспекты неалкогольной жировой болезни печени и ее связь с остеопорозом. Верхневолжский медицинский журнал. 2024; 23(4): 31–37

## CLINICAL ASPECTS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND ITS RELATIONSHIP WITH OSTEOPOROSIS

*L. A. Fomina, E. F. Khalilova, L. D. Shlygin*

*Tver State Medical University, Tver, Russia*

**Abstract.** Dual-energy X-ray absorptiometry of the lumbar spine and femoral neck with clarification of the T-score was performed to assess the impact of clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease on the bone tissue status in 64 women with verified non-alcoholic fatty liver disease (steatosis in 49 patients; steatohepatitis in 15).

It was found that non-alcoholic fatty liver disease, both at the stage of steatosis and steatohepatitis, did not have pronounced clinical symptoms. Asthenic syndrome was noted in all patients regardless of the stage of the disease, cytolytic syndrome, manifested only by changes in biochemical markers, was present in all patients with steatohepatitis. Manifestations of icteric and cholestatic syndromes were manifested in patients with steatohepatitis in the form of changes in laboratory tests. In patients with steatohepatitis, a significant decrease in bone mineral density in the femoral neck and lumbar spine was significantly more often observed, as well as an increase in the prevalence of osteoporosis, which requires recommending densitometry.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, osteoporosis, asthenic syndrome, bone mineral density

**For citation:** Fomina L. A., Khalilova E. F., Shlygin L. D. Clinical aspects of non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with osteoporosis. Upper Volga Medical Journal. 2024; 23(4): 31–37

## Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время является одним из самых распространенных хронических заболеваний печени в России, встречаясь практически у четверти взрослого населения, что делает ее предметом пристального изучения [1].

Установлена роль данной патологии как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, отмечается ассоциация НАЖБП и сахарного диабета, хронической болезни почек, синдрома обструктивного апноэ во сне, колоректального рака и других патологий [2–4]. Коморбидность НАЖБП требует мультидисциплинарного подхода к этим пациентам [5].

Особенностью НАЖБП является стертая клиническая картина с отсутствием ярких симптомов поражения печени. Это приводит к тому, что в течение длительного времени пациенты с НАЖБП находятся вне врачебного внимания, не получают необходимую терапию [6, 7]. Заболевание чаще всего выявляется при диспансеризации, плановых обследованиях или при обращении по поводу другой патологии.

Все это является основанием для детального уточнения клинических проявлений НАЖБП и выработки критериев ее диагностики, что поможет раннему выявлению заболевания, и, соответственно, возможности адекватного лечения больных.

В последнее время высказывались предположения о НАЖБП, как о факторе риска развития остеопороза (ОП). По данным различных исследований, у 45–70 % пациентов, имеющих патологию печени, отмечается нарушение костной массы, что обусловлено взаимодействием различных патогенетических механизмов [8–10].

Ключевыми процессами костного метаболизма являются резорбция и формирование кости. Поддержание определенного баланса между этими двумя механизмами имеет решающее значение для здорового роста костей и сохранения нормальной костной массы. Клеточные элементы кости, выделяя различные биологические активные вещества, воздействуют друг на друга. Кроме того на состояние костной ткани оказывают влияние различные органы и системы организма, в том числе и печень, активно участвующая в обмене веществ, синтезирующая различные мессенджеры, действующие на костную ткань [11, 12].

Один из них — *инсулиноподобный фактор роста-1* (ИФР-1), являющийся важным регулятором костного гомеостаза и продольного роста костей до и во время подросткового периода, а также участвующий в поддержании костной массы в зрелом возрасте [13]. Изучение уровня ИФР-1 показало, что у больных с НАЖБП по сравнению со здоровыми пациентами отмечались существенно более низкий его уровень [14]. Установлено снижение уровня ИФР-1 как у мужчин, так и у женщин с остеопорозом и переломами [15].

*Фактор роста фибробластов 21* (ФРФ 21) – белок, секретируемый преимущественно печенью. Исследования показали, что у людей с ожирением отмечается повышенная его концентрация в крови, при этом уро-

вень ФРФ 21 может служить биомаркером накопления липидов в печени при ожирении [16]. Обнаружено влияние данного фактора на состояние костной ткани, именно он ингибирует образование остеобластов, индуцирует рост и дифференцировку остеокластов, что усиливает резорбцию костной ткани [17].

*Лецитин-холестерин-ацилтрансфераза* (ЛХАТ) — фермент, синтезируемый печенью и играющий определенную роль в регуляции метаболизма липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также функционировании системы выведения холестерина из тканей [18]. В свою очередь, ЛПВП ингибируют активность остеокластов, усиливая их апоптоз, в результате снижается костная резорбция. Установлено, что уровень ЛПВП положительно коррелирует с костной массой [19]. Хронические повреждения печени любой этиологии сопровождаются снижением экспрессии ЛХАТ в печени, а также нарушением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [20].

Стеатозной болезни печени сопутствует изменение уровня белков внеклеточного матрикса кости (остеокальцина, остеоопонтина, остеопротегерина и других), активно участвующих в поддержании баланса костной ткани. Так *остеоопонтин* – белок, экспрессируемый различными тканями, усиливает процессы резорбции кости за счет повышения активности остеокластов. В эксперименте было показано, что стимуляция у животных повышенного накопления в клетках печени липидов с признаками воспаления протекает с существенным повышением остеоопонтина, а искусственное его снижение уменьшает выраженность поражения печени и сохраняет достаточный уровень костной ткани [21].

Другой белок внеклеточного костного матрикса — *остеокальцин*, синтезируемый остеобластами, оказывает противоположный эффект, участвуя в активации минерализации кости, усиливая ее ремоделирование [22]. Кроме того, остеокальцин задействован в метаболических процессах с участием глюкозы и липидов, уменьшая возможность развития НАЖБП [23].

*Остеопротегерин* – гликопротеин внеклеточного матрикса, участвует в минерализации кости, подавляя дифференцировку и активацию остеокластов и способствуя их апоптозу, его уровень снижается при абдоминальном ожирении и НАЖБП. Концентрация остеопротегерина в сыворотке крови может служить неинвазивным биомаркером для идентификации пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) [24].

НАЖБП протекает с повышенным образованием различных провоспалительных цитокинов, один из которых – *фактор некроза опухоли* (ФНО- $\alpha$ ), вызывающий и поддерживающий персистирующее, вялотекущее воспаление печеночной ткани и апоптоз гепатоцитов, что постепенно приводит к фиброзу печени [25, 26]. Исследования показали, что этот цитокин является ключевой молекулой, стимулирующей остеокластогенез и воспалительную резорбцию кости. Кроме того, ФНО- $\alpha$  подавляет рекрутинг остеобластов из клеток-предшественников и ингибирует их дифференцировку. Было продемонстрировано, что дефицит эстрогена также способствует выработке ФНО- $\alpha$  и приводит к потере костной массы [27, 28].

Бесспорно, что на состояние костной ткани оказывает влияние витамин D. Данный витамин принимает участие в регуляции всасывания кальция и фосфора в кишечнике, воздействует на обменные процессы в костной ткани. Одна из стадий синтеза витамина происходит в печени, а именно витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол/эргокальциферол) поступает в печень, где подвергается гидроксигированию, превращаясь в гидроксивитамин D<sub>3</sub> (кальцидиол), предшественник биологически активной формы витамина D (кальцитриола) [29]. При патологии печени этот процесс нарушается, что повышает резорбцию костной ткани. У пациентов с хроническими заболеваниями печени отмечается снижение содержания витамина D в крови [9, 30, 31].

НАЖБП, как правило, протекает на фоне ожирения, которому сопутствует нарушение синтеза тестостерона у мужчин [32]. Снижение тестостерона приводит к изменению МПКТ, как результат уменьшения активности остеобластов [33].

Одним из факторов риска развития ОП у пациентов с НАЖБП является снижение физической активности. Установлено, что *физические нагрузки* повышают МПКТ, усиливают прочность кости, снижая риск переломов [34].

Представленные данные подтверждают наличие устойчивых связей состояния печени и костной ткани, в поддержании которых принимают участие различные патогенетические механизмы [35, 36].

**Цель работы:** уточнить клинические проявления НАЖБП, выяснить ее влияние на состояние костной ткани.

#### Материал и методы исследования

Было обследовано 64 женщины с НАЖБП и 15 женщин, не страдающих данной патологией, средний возраст обследованных лиц составил  $54,6 \pm 5,9$  года. Критериями включения в исследование были данные ультразвукового исследования (УЗИ) печени (наличие/отсутствие признаков НАЖБП, таких как диффузное поражение печени, гепатомегалия, округлый контур нижнего края печени, повышенная эхогенность ее паренхимы, дистальное затухание эхосигнала, обеднение и сглаженность сосудистого рисунка), отрицательные результаты тестирования на маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, a-HCV), исключение употребления гепатотоксических доз алкоголя. Всем пациентам проводилось клиническое обследование, были сформулированы определенные вопросы по уточнению выраженности астенического синдрома, когнитивных нарушений, факторов риска НАЖБП и ОП, подсчитывался индекс массы тела (ИМТ), выполнялись УЗИ брюшной полости, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциметрия (ДХА) поясничного отдела позвоночника (ПОП) и шейки бедра (ШБ) с уточнением значения Т-критерия, эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС), определялись биохимические показатели крови, характеризующие функциональное состояние печени (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, холестерин, билирубин, общий белок и его фракции). Включение в

исследование только женщин связано с гендерными различиями в состоянии минеральной плотности костной ткани (МПКТ) особенно после 50 лет. Каждый пациент подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

По рекомендации ВОЗ диагностика ОП проводится на основании снижения МПКТ для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет по Т-критерию. Значение последнего от  $-1,0$  SD до  $-2,5$  SD свидетельствует об остеопении (ОС), ниже  $-2,5$  SD – об ОП.

На основании значений биохимических показателей крови и данных УЗИ печени все пациенты были разделены на 3 группы: первая группа включала 49 человек со стеатозом печени, во вторую группу вошло 15 человек со стеатогепатитом. Контрольная группа состояла из 15 женщин, у которых биохимические показатели крови находились в пределах референсных значений, данные УЗИ печени не отличались от нормы.

Для анализа и интерпретации полученных результатов была создана электронная база данных с использованием стандартных пакетов Microsoft Office Excel. Статистическая обработка проводилась с помощью стандартной программы STATISTICA 6.1 (StatSoft). Описательная статистика включала  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее значение показателя,  $\sigma$  – стандартное отклонение. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости ( $P$ ) принимался  $<0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

Хорошо известно, что НАЖБП в основном имеет стертую клиническую картину и на стадии стеатогепатоза, и при стеатогепатите. Изучение клинических симптомов у обследованных лиц с НАЖБП показало, что большинство больных не предъявляло жалоб, но при активном расспросе на первый план выходил астенический синдром/хроническая усталость (слабость/утомляемость, повышенная сонливость днем и ночное нарушение сна, когнитивная дисфункция, снижение настроения, эмоциональная лабильность).

Установлено, что у пациентов первой группы, включающей больных со стеатозом печени, отмечался неярко выраженный астенический синдром в виде повышенной утомляемости и дневной сонливости, депрессивные состояния практически отсутствовали, треть больных на этой стадии НАЖБП отмечали ухудшение памяти и нарушение внимания, снижение работоспособности (табл. 1).

Все пациенты со стеатогепатитом (вторая группа) отмечали недомогание, раздражительность, повышенную сонливость днем и прерывистый ночной сон, у 47 % лиц выявлялась депрессия. Около 60 % больных имели нарушение внимания и снижение памяти, 40 % – невозможность быстрого переключения мышления, снижение возможности выполнять простые задания (вычитание и сложение простых чисел).

**Таблица 1. Симптомы астенического синдрома/хронической усталости у обследованных лиц (%)**

**Table 1. Symptoms of asthenic syndrome/chronic fatigue in the examined individuals (%)**

Первая группа (стеатоз), n=49	Вторая группа (стеатогепатит), n=15	Контроль, n=15
Симптомы астенического синдрома/хронической усталости и их частота		
Повышенная утомляемость (22 %), раздражительность (18 %)	Раздражительность (100 %), апатия (60 %), эмоциональная лабильность, депрессия (47 %)	Эмоциональная лабильность (33 %)
Рассеянность внимания (45 %), снижение работоспособности (33 %)	Рассеянность внимания, трудно выполнять простые задания (40 %)	-
Невнимательность, небольшое снижение памяти (33 %)	Невнимательность, снижение памяти (60 %), забывчивость в бытовом плане (60 %)	Невнимательность (47 %)
Нарушение засыпания (35 %), прерывистый сон (20 %), редко дневная сонливость (12 %)	Нарушение засыпания (67 %), прерывистый сон (100 %), разбитость по утрам (80 %), дневная сонливость (100 %)	Нарушение засыпания (33 %)
Головные боли (25 %) и мышечная слабость (10 %)	Головные боли (27 %) и мышечная слабость (40 %)	-

В контрольной группе у трети пациентов наблюдались небольшая слабость, эмоциональная лабильность, нарушение засыпания с отсутствием дневной сонливости. У 47 % обследованных лиц выявлялась невнимательность. Депрессии в этой группе отсутствовали, также пациенты не отмечали снижение памяти.

Эти данные подтверждают присутствие астенического синдрома/хронической усталости у больных с НАЖБП, при этом их выраженность возрастала при стеатогепатите. Хочется отметить, что ни один пациент не обращался к врачу по поводу выявленных симптомов, а на вопрос «Что Вас беспокоит?», ответ был «Ничего, все нормально», но при активном расспросе по конкретным симптомам выявлялись их изменения.

Изучение ИМТ показало (рис. 1), что в первой группе преобладали пациенты с избыточной массой тела (ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>). Более четверти больных этой группы имели ожирение (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>). В группе со стеатогепатитом доля лиц с ожирением существенно (p<0,05) возрастала и составила 60 %, треть больных имели повышенную массу тела и только у 7 % пациентов вес был в пределах нормальных значений (ИМТ 18–24,9 кг/м<sup>2</sup>). Таким образом, при обеих формах НАЖБП по сравнению с контрольной группой отмечалось существенное (p < 0,05) снижение числа лиц с нормальным весом.

Результаты биохимических показателей крови, определяющих функциональное состояние печени, позволяют четко разделить формы НАЖБП – стеатоз и стеатогепатит. У больных со стеатозом печени (первая группа) значения биохимических показателей крови не выходили за референсные границы. В группе пациентов со стеатогепатитом у всех больных отмечался синдром цитолиза. Преобладало повышение АЛТ, при этом у 9 (60 %) больных оно было больше двух верхних границ нормы (ВГН). У 10 (67 %) лиц выявлялся синдром холестаза, у 4 (27 %) – желтушный синдром, который протекал без клинических проявлений, а увеличение билирубина не превышало 1,5 ВГН.

Анализ данных денситометрии показал, что среднее значение Т-критерия и в ШБ, и ПОП значимо не различалось у пациентов со стеатозом печени и контрольной группы (табл. 2). В то время как у больных со стеатогепатитом были выявлены существенные изменения МПКТ по сравнению с пациентами первой и контрольной групп, у них отмечалось значимое (p < 0,05) снижение Т-критерия в обеих зонах исследования.

При рассмотрении индивидуальных значений МПКТ было выявлено, что у 17 (21,5 %) обследованных лиц определялся ОП, у 23 (29,1 %) – ОС, эти данные сопоставимы с частотой встречаемости нарушений МПКТ по нашим предыдущим исследованиям [37].

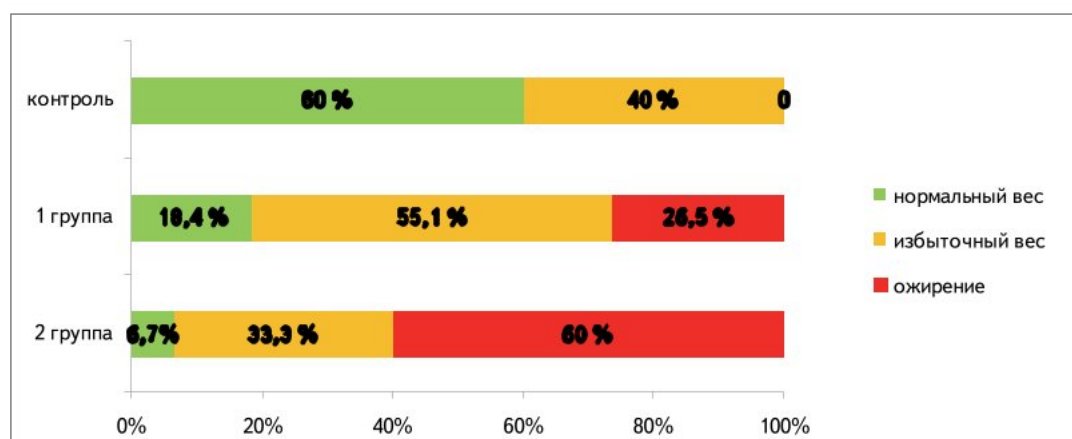


Рис. 1. Доли пациентов с различными значениями ИМТ в группах обследованных (%)

Fig. 1. Proportions of patients with different BMI values in the examined groups (%)

**Таблица 2. Минеральная плотность костной ткани у обследованных лиц (M ± δ)**
**Table 2. Bone mineral density in the examined individuals (M ± δ)**

Показатель МПКТ	1-я группа (стеатоз печени), n = 49		2-я группа (стеатогепатит), n = 15		Контроль, n=15
Т-критерий ШБ, SD	-0,57 ± 0,44	P = 0,571	-1,78 ± 1,01	P = 0,017 P1 = 0,013	-0,32 ± 0,37
Т-критерий ПОП, SD	-0,81 ± 0,62	P = 0,783	-1,64 ± 0,98	P = 0,039 P1 = 0,031	-0,78 ± 0,39

Примечание: P – статистическая значимость различий сравнительно с контрольной группой; P1 – статистическая значимость различий между первой и второй группами.

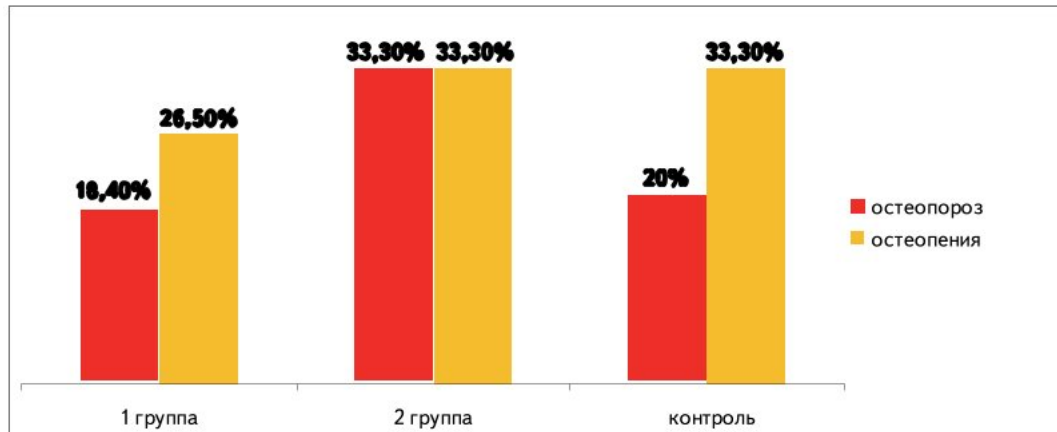


Рис. 2. Распространенность остеопороза и остеопении у обследованных лиц (%)

Fig. 2. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in the examined individuals (%)

Изучение состояния костной ткани в группах показало, что распространенность ОП и ОС в первой и контрольной группах статистически не различалась (рис. 2). Иные данные получены в группе больных со стеатогепатитом: ОП отмечался у 5 (33,3 %) обследованных лиц, что значимо ( $p < 0,05$ ) выше по сравнению с первой и контрольной группами.

Эти данные свидетельствуют о коморбидности на стадии стеатогепатита и ОП, что связано с активацией патогенетических механизмов, участвующих в развитии этих заболеваний, а именно, с воспалительными процессами при НАЖБП.

Обращает на себя внимание, что в группе больных со стеатозом печени нарушения МПКТ (ОП+ОС) определялись у 44,9 % больных, в контрольной группе это цифра достигало 53,3 %. Это, вероятно, обусловлено влиянием такого фактора риска снижения МПКТ и развития ОП, как масса тела. Установлено, что при ее увеличении происходит повышение прочности кости, так как возрастает нагрузка на кость, и костная плотность повышается на каждый килограмм массы приблизительно на 0,5 %. Кроме того, жировая ткань является основным периферическим источником эстрогенов, что особенно важно в периоды менопаузы и постменопаузы [12].

### Заключение

Представленные данные свидетельствуют, что клиническая картина НАЖБП как на стадии стеатоза, так и стеатогепатита не имела явной симптоматики. Однако хочется отметить, что у всех пациентов отмечался астенический синдром, симптомы которо-

го удалось детализировать при активном расспросе больного. Цитолитический синдром, проявляющийся только биохимическими маркерами, присутствовал у всех пациентов со стеатогепатитом. Желтушный и холестатический синдромы, нередко отмечавшиеся на этой стадии, также не имели клинических проявлений и выявлялись только при лабораторном исследовании.

Учитывая высокую распространенность НАЖБП, необходимо более тщательное обследование пациентов, особенно имеющих факторы риска данной патологии.

Полученные результаты исследования подтверждают коморбидность течения НАЖБП на стадии стеатогепатита и ОП. И хотя клинические рекомендации не предписывают проведения денситометрии в качестве скрининга нарушения МПКТ при жировой болезни печени, накапливающие клинические и экспериментальные данные о влиянии НАЖБП на костную ткань, дают основания рекомендовать проведение денситометрии пациентам с стеатогепатитом для выяснения МПКТ и возможной коррекции выявленных нарушений.

### Список источников

1. Povsic M., Wong O.Y., Perry R., Bottomley J. A Structured Literature Review of the Epidemiology and Disease Burden of Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Adv Ther.* 2019; 36(7):1574-1594. doi: 10.1007/s12325-019-00960-3
2. Jichitu A., Bungau S., Stanescu A.M.A., Vesa C.M., Toma M.M., Bustea C., Iurciuc S., Rus M., Bacalbasa N., Diaconu C.C. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

- and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(4):689. doi: 10.3390/diagnostics11040689
3. Birkenfeld A.L., Shulman G.I. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology*. 2014; 59(2):713-23. doi: 10.1002/hep.26672
  4. Targher G., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2017; 13(5):297-310. doi: 10.1038/nrneph.2017.16
  5. Ливзан М. А., Гаус О. В., Николаев Н. А., Кролевец Т. С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 170 (10): 57-65. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65
  6. Basaranoglu M., Neuschwander-Tetri B.A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Clinical Features and Pathogenesis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2006; 2(4): 282-291.
  7. Цуканов В.В., Осипенко М.Ф., Белобородова Е.В., Ливзан М.А., Хлынов И.Б., Алексеенко С.А., Сиволап Ю.П., Тонких Ю.Л., Васютин А.В. Практические аспекты клинических проявлений, патогенеза и терапии алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени: мнение экспертов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023; 33(4): 7-13. doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-4-7-13
  8. Салихова С. Б., Каримов М.М., Собирова Г.Н., Холтураев А.Т. Параметры минеральной плотности костной ткани при неалкогольной жировой болезни печени Вестник врача. 2014; 3: 182-184.
  9. Очеретина Р.Ю. Взаимосвязь морфофункционального состояния печени с метаболизмом костной ткани Успехи современного естествознания. 2015; 2: 89-93.
  10. Chen H.J., Yang H.Y., Hsueh K.C., Shen C.C., Chen R.Y., Yu H.C., Wang T.L. Increased risk of osteoporosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A population-based retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(42):e12835. doi: 10.1097/MD.00000000000012835
  11. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Гребенникова Т.А., Kanis J.A., Пигарова Е.А., Родионова С.С. и соавт. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу. Остеопороз и остеопатии. 2020; 23(2): 4-21. doi: 10.14341/osteol2710
  12. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н., Евстигнеева Л.П., Ершова О.Б., Каронова Т.Л., Кочиш А.Ю., Никитинская О.А., Скрипникова И.А., Торопцова Н.В., Арамисова Р.М. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2018; 24(1): 155-168. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168
  13. Казакова В.С., Жилиякова Е.Т., Новиков О.О. Перспективы использования факторов роста в восстановлении костной ткани. Обзор литературы. Научный результат. Серия Медицина и фармация. 2015; 1(3): 151-158. doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-151-158
  14. Ильющенко А.К., Мачехина Л.В., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н. Роль ИФР-1/СТГ в процессах старения и развитии возраст-ассоциированных заболеваний. Ожирение и метаболизм. 2023; 20(2): 149-157. doi: 10.14341/omet12934
  15. Yuan S., Wan Z.H., Cheng S.L., Michalsson K., Larsson S.C. Insulin-like Growth Factor-1, Bone Mineral Density, and Fracture: A Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(4): e1552-e1558. doi: 10.1210/clinem/dgaa963
  16. Reinehr T., Woelfle J., Wunsch R., Roth C.L. Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and its relation to obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver in children: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(6): 2143-50. doi: 10.1210/jc.2012-122
  17. Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Минович Е.Д., Чурилов А.В., Майлян Э.А., Глазков А.Э., Румянцев З.С. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза. Медицинский вестник Юга России. 2020; 11(2): 6-18. doi: 10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18
  18. Перова Н.В., Озерова И.Н., Метельская В.А. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2006; 2: 49-56.
  19. Tang Y., Wang S., Yi Q., Xia Y., Geng B. High-density Lipoprotein Cholesterol Is Negatively Correlated with Bone Mineral Density and Has Potential Predictive Value for Bone Loss. *Lipids Health Dis*. 2021; 20(1): 75. doi: 10.1186/s12944-021-01497-7
  20. Florén C.H., Chen C.H., Franzén J., Albers J.J. Lecithin: cholesterol acyltransferase in liver disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 1987; 47(6): 613-617. doi: 10.1080/00365518709168477
  21. Nardo A.D., Grün N.G., Zeyda M., Dumanic M., Oberhuber G., Rivelles E., Helbich T.H., Markgraf D.F., Roden M., Claudel T., Trauner M., Stulnig T.M. Impact of osteopontin on the development of non-alcoholic liver disease and related hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2020; 40(7): 1620-1633. doi: 10.1111/liv.14464
  22. Moser S.C., van der Eerden B.C.J. Osteocalcin-A Versatile Bone-Derived Hormone. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 9:794. doi: 10.3389/fendo.2018.00794
  23. Otani T., Mizokami A., Kawakubo-Yasukochi T., Takeuchi H., Inai T., Hirata M. The roles of osteocalcin in lipid metabolism in adipose tissue and liver. *Adv Biol Regul*. 2020; 78: 100752. doi: 10.1016/j.jbior.2020.100752
  24. Yilmaz Y., Yonal O., Kurt R., Oral A.Y., Eren F., Ozdogan O., Ari F., Celikel C.A., Korkmaz S., Ulukaya E., Imeryuz N., Kalayci C., Avsar E. Serum

- levels of osteoprotegerin in the spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2010; 70(8): 541-546. doi: 10.3109/00365513.2010.524933
25. Ruhi K., Saif Q., Haque S.F., Ahmad A. TNF- $\alpha$  is an Inflammatory Marker of Cardiovascular Risks in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Diagn Res.* 2011; 5(6): 1237-1240.
26. Vachliotis I.D., Polyzos S.A. The Role of Tumor Necrosis Factor-Alpha in the Pathogenesis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Obes Rep.* 2023; 12(3): 191-206. doi: 10.1007/s13679-023-00519-y
27. Yao Z., Getting S.J., Locke I.C. Regulation of TNF-Induced Osteoclast Differentiation. *Cells.* 2021; 11(1): 132. doi: 10.3390/cells11010132
28. Тополянская С.В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология. *Архивъ внутренней медицины.* 2020; 10(6): 414-421. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421
29. Мальцев С.В. Современные данные о витамине D – метаболизм, роль в организме, особенности применения в практике врача. *Практическая медицина.* 2020; 18 (4): 8-22. doi: 10.32000/2072-1757-2020-4-8-22
30. Targher G., Bertolini L., Scala L., Cigolini M., Zenari L., Falezza G., Arcaro G. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007; 17(7): 517-524. doi: 10.1016/j.numecd.2006.04.002
31. Gad A.I., Elmedames M.R., Abdelhai A.R., A.M. Marei The association between vitamin D status and non-alcoholic fatty liver disease in adults: a hospital-based study. *Egypt Liver Journal.* 2020; 10: 25. doi: 10.1186/s43066-020-00033-z
32. Кузнецова Е. А., Есауленко Е. Е., Быков И. М. Биохимические механизмы развития дефицита тестостерона у мужчин с неалкогольной жировой болезнью печени. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины* 2021; 11(4): 98-105. doi: 10.37279/2224-6444-2021-11-4-98-105
33. Апетов С.С., Калинин С.Ю. Роль половых гормонов: андрогенов и эстрогенов, в профилактике и терапии остеопороза у мужчин и женщин. *Фарматека.* 2013; 5:28-33.
34. Гальченко А.В. Влияние факторов образа жизни на метаболизм костной ткани и риск развития остеопороза. *Профилактическая медицина.* 2022; 25(6): 96107. doi: 10.17116/profmed2022206196
35. Rosato V., Masarone M., Dallio M., Federico A., Aglitti A., Persico M. NAFLD and Extra-Hepatic Comorbidities: Current Evidence on a Multi-Organ Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16(18):3415. doi: 10.3390/ijerph16183415
36. Filip R., Radzki R.P., Biecko M. Novel insights into the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and osteoporosis. *Clin Interv Aging.* 2018; 13: 1879-1891. doi: 10.2147/CIA.S170533
37. Фомина Л.А., Зябрева И.А. Гендерные аспекты остеопороза и их связь с кальциевым балансом. *Казанский медицинский журнал.* 2017; 98(3): 343-348. doi: 10.17750/КМЖ-343

*Фомина Людмила Артуровна (контактное лицо) – д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; ludmifom@mail.ru*

*Поступила в редакцию / The article received 27.08.2024.*

*Принята к публикации / Was accepted for publication 06.11.2024.*