СТЕАТОЗ ПЕЧЕНИ: ВЛИЯНИЕ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ВТОРИЧНОГО БЕСПЛОДИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Расуль-Заде Юлдуз Гулямовна
Ташкентский государственный медицинский университет, (Ташкент, Узбекистан)
Шодиев Ботурбек Вахобжонович
Бухарский государственный медицинский институт (Бухара, Узбекистан)

Аннотация. *Стеатоз печени, являясь ранним проявлением неалкогольной жировой болезни печени, сопровождается нарушениями липидного и углеводного обмена, инсулинорезистентностью, гормональным дисбалансом и хроническим воспалением, что может отрицательно влиять на репродуктивную функцию женщин. Целью исследования явилось изучение влияния стеатоза печени на клинические проявления репродуктивных нарушений у женщин репродуктивного возраста. Проведён анализ современных клинических, экспериментальных и эпидемиологических исследований, посвящённых взаимосвязи метаболических нарушений печени, гормонального статуса и фертильности. Установлено, что у женщин со стеатозом печени чаще выявляются нарушения менструального цикла, ановуляторная дисфункция, снижение рецептивности эндометрия и уменьшение вероятности наступления беременности. Выраженность стеатоза ассоциировалась с ухудшением качества ооцитов, снижением имплантационного потенциала и повышением риска ранних репродуктивных потерь.*

Ключевые слова*: стеатоз печени, неалкогольная жировая болезнь печени, репродуктивная функция, вторичное бесплодие, инсулинорезистентность, эндометриальная рецептивность.*

STEATOSIS OF THE LIVER: IMPACT ON REPRODUCTIVE FUNCTION AND POSSIBILITIES FOR OVERCOMING SECONDARY INFERTILITY (REVIEW)

Rasul-Zade Yulduz Gulyamovna
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)
Shodiev Boturbek Vakhobjonovich
Bukhara State Medical Institute (Bukhara, Uzbekistan)

Abstract. *Hepatic steatosis, as an early manifestation of non-alcoholic fatty liver disease, is associated with impaired lipid and carbohydrate metabolism, insulin resistance, hormonal imbalance and chronic inflammation, which may adversely affect female reproductive function. The aim of the study was to assess the influence of hepatic steatosis on the clinical manifestations of reproductive disorders in women of reproductive age. An analysis of current clinical, experimental and epidemiological studies addressing the relationship between metabolic liver disorders, hormonal status and fertility was performed. It was found that women with hepatic steatosis more frequently present with menstrual disorders, anovulatory dysfunction, reduced endometrial receptivity and a lower probability of pregnancy. The severity of steatosis was associated with impaired oocyte quality, reduced implantation potential and an increased risk of early reproductive losses.*

Keywords: *liver steatosis, non-alcoholic fatty liver disease, reproductive function, secondary infertility, insulin resistance.*

ЖИГАР СТЕАТОЗИ: РЕПРОДУКТИВ ФУНКЦИЯГА ТАЪСИРИ ВА ИККИЛАМЧИ БЕПУШТЛИКНИ БАРТАРАФ ЭТИШ ИМКОНИЯТЛАРИ (АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ)

Расуль-Заде Юлдуз Ғуломовна
Тошкент давлат тиббиёт университети (Тошкент, Ўзбекистон)
Шодиев Ботурбек Вахобжонович
Бухоро давлат тиббиёт институти (Бухоро, Ўзбекистон)

Аннотация. *Жигар стеатози ноалкогол ёғли жигар касаллигининг эрта кўриниши сифатида липид ва углевод алмашинуви бузилиши, инсулинорезистентлик, гормонал дисбаланс ва сурункали яллиғланиш билан кечиб, аёллар репродуктив функциясига салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Тадқиқотнинг мақсади репродуктив ёшдаги аёлларда жигар стеатозининг репродуктив бузилишлар клиник намоён бўлишига таъсирини баҳолашдан иборат бўлди. Метаболик жигар бузилишлари, гормонал ҳолат ва фертиллик ўртасидаги боғлиқликка бағишланган замонавий клиник, эксперимент ал ва эпидемиологик тадқиқотлар таҳлил қилинди. Жигар стеатози мавжуд аёлларда ҳайз цикли бузилишлари, ановулятор дисфункция,*

эндометрий рецептивлигининг пасайиши ва ҳомиладорлик юзага келиш эҳтимолининг камайиши кўпроқ учраши аниқланди. Стеатоз ифодаланиш даражаси ооцитлар сифатининг ёмонлашуви, имплантацион салоҳиятнинг пасайиши ва эрта репродуктив йўқотишлар хавфининг ортиши билан боғлиқ эканлиги қайд этилди.

***Калит сўзлар**: жигар стеатози, ноалкогол ёғли жигар касаллиги, репродуктив функция, иккиламчи бепуштлик, инсулинорезистентлик, эндометриал рецептивлик.*

Актуальность. Стеатоз печени, рассматриваемый как ранняя морфологическая стадия неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), в последние годы стал одной из наиболее значимых проблем метаболической медицины. Клиническая важность данного состояния определяется не только его высокой распространённостью, но и тем, что стеатоз отражает системный метаболический дисбаланс, вовлекающий углеводный и липидный обмен, гормональную регуляцию и иммуновоспалительные механизмы. По данным эпидемиологических исследований, признаки жировой инфильтрации печени выявляются у 25–35% взрослого населения, причём в группе женщин репродуктивного возраста отмечается тенденция к росту частоты НАЖБП (1,5).

Особая актуальность темы обусловлена тем, что печень является ключевым органом метаболизма стероидных гормонов, инсулина и липопротеинов. При стеатозе формируется инсулинорезистентность и хроническое субклиническое воспаление, что создаёт условия для нарушений оси «гипоталамус–гипофиз–яичники» и расстройств репродуктивной функции. В клинической практике это проявляется повышением частоты ановуляции, нарушений менструального цикла, снижением качества фолликулогенеза, а также формированием функционально “неоптимального” эндометрия, что может ограничивать имплантацию даже при наличии жизнеспособного эмбриона (3,9).

Дополнительный клинический интерес представляет связь стеатоза печени с коморбидными состояниями, критичными для репродукции: ожирением, метаболическим синдромом, дислипидемией и эндокринно-метаболическими нарушениями. В условиях роста доли пациенток с избыточной массой тела и инсулинорезистентностью увеличивается число случаев вторичного бесплодия, при котором ключевым препятствием становятся не единичные локальные факторы, а комплексная системная дисрегуляция — от гормонального профиля до имплантационной готовности эндометрия (2,18).

С позиции современной репродуктивной медицины стеатоз печени приобретает значение прогностически важного фактора в предгравидарной подготовке и при планировании вспомогательных репродуктивных технологий. Даже при применении ВРТ у части пациенток сохраняются имплантационные неудачи и ранние репродуктивные потери, что усиливает роль метаболической и гепатологической коррекции как этапа, способного повысить эффективность лечения бесплодия. В связи с этим актуальным является систематизация данных о механизмах влияния стеатоза печени на репродукцию и обоснование современных подходов к преодолению вторичного бесплодия на основе междисциплинарной стратегии.

Целью исследования является анализ и обобщение современных научных данных о влиянии стеатоза печени на репродуктивную функцию у женщин, а также оценка возможностей преодоления вторичного бесплодия с позиций метаболической и репродуктивной медицины.

Материалы и методы. Работа выполнена в формате обзорного аналитического исследования. Проведён анализ отечественных и зарубежных научных публикаций, посвящённых проблеме стеатоза печени, неалкогольной жировой болезни печени, метаболических нарушений и их влияния на репродуктивную функцию и фертильность женщин.

В обзор включены данные клинических, экспериментальных и эпидемиологических исследований, а также рекомендации международных профессиональных сообществ в области гепатологии, эндокринологии и репродуктивной медицины. Использовались методы системного, сравнительного анализа литературных источников.

Результаты: Стеатоз печени как системное метаболическое нарушение. Печень играет ключевую роль в регуляции углеводного, липидного и гормонального обмена. При стеатозе печени происходит накопление триглицеридов в гепатоцитах, что сопровождается нарушением инсулиновой чувствительности, активацией провоспалительных каскадов и изменением метаболизма стероидных гормонов (9).

Инсулинорезистентность, являясь центральным звеном патогенеза НАЖБП, приводит к гиперинсулинемии, усилению липогенеза и нарушению гормональной регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. В результате формируются условия для развития гиперандрогении, ановуляторных циклов и снижения фертильности (17).

Влияние стеатоза печени на репродуктивную функцию. У женщин со стеатозом печени отмечается высокая частота нарушений менструального цикла, овуляторной дисфунк-

ции и снижения овариального резерва. Существенную роль играет снижение синтеза глобулина, связывающего половые гормоны, что приводит к увеличению биодоступных фракций андрогенов и нарушению процессов фолликулогенеза (4,8).

Кроме того, хроническое низкоинтенсивное воспаление, характерное для стеатоза печени, сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов, негативно влияющих на качество ооцитов и имплантационную способность эндометрия (6,11).

Стеатоз печени и вторичное бесплодие. Вторичное бесплодие у пациенток со стеатозом печени формируется вследствие совокупного воздействия метаболических, гормональных и сосудистых факторов. Нарушения овуляции сочетаются с изменением эндометриальной рецептивности, снижением экспрессии ключевых имплантационных маркеров и ухудшением маточного кровотока (3,7,10).

Стеатоз печени часто ассоциирован с ожирением, метаболическим синдромом и синдромом поликистозных яичников, что усугубляет репродуктивные расстройства и снижает эффективность как спонтанного зачатия, так и программ вспомогательных репродуктивных технологий (12).

Влияние стеатоза печени на исходы беременности и ВРТ. Наличие стеатоза печени у женщин репродуктивного возраста связано с повышенным риском ранних репродуктивных потерь, гестационных осложнений и нарушений плацентации. В программах ВРТ у таких пациенток отмечается снижение частоты наступления клинической беременности, ухудшение качества эмбрионов и повышение частоты имплантационных неудач, что подчёркивает необходимость метаболической коррекции на этапе предгравидарной подготовки (13).

Современные возможности преодоления вторичного бесплодия. Ключевым направлением в преодолении вторичного бесплодия у пациенток со стеатозом печени является комплексный междисциплинарный подход. Основу терапии составляет модификация образа жизни, направленная на снижение массы тела, коррекцию питания и повышение физической активности, что способствует регрессу стеатоза и улучшению гормонального профиля (1,14).

Медикаментозная коррекция включает препараты, снижающие инсулинорезистентность, нормализующие липидный обмен и уменьшающие воспалительную активность. В репродуктивной практике особое значение приобретают этапные стратегии подготовки эндометрия и оптимизации метаболического статуса перед проведением программ ВРТ (15,16).

Обсуждение: Анализ современных научных данных свидетельствует о том, что стеатоз печени представляет собой значимый патогенетический фактор, участвующий в формировании нарушений репродуктивной функции и развитии вторичного бесплодия у женщин репродуктивного возраста. Его влияние реализуется через комплекс взаимосвязанных механизмов, включающих гормональный дисбаланс, инсулинорезистентность, нарушения липидного обмена и хроническое субклиническое воспаление, что приводит к дисрегуляции оси «гипоталамус–гипофиз–яичники», овуляторной дисфункции и снижению рецептивности эндометрия.

Стеатоз печени часто сочетается с ожирением, метаболическим синдромом и эндокринными нарушениями, что усиливает негативное воздействие на процессы фолликулогенеза, качество ооцитов и имплантационный потенциал эндометрия. В условиях наличия данных метаболических расстройств эффективность как спонтанного зачатия, так и программ вспомогательных репродуктивных технологий может существенно снижаться, что подчёркивает необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению данной категории пациенток.

Ранняя диагностика стеатоза печени и оценка метаболического статуса должны рассматриваться как обязательный этап обследования женщин с нарушением фертильности и вторичным бесплодием. Комплексная коррекция метаболических нарушений, направленная на регресс стеатоза печени, улучшение инсулиновой чувствительности и снижение воспалительной активности, способствует нормализации гормонального профиля и восстановлению репродуктивной функции.

Выводы: 1. Стеатоз печени является значимым системным метаболическим нарушением, сопровождающимся инсулинорезистентностью, гормональным дисбалансом и хроническим воспалением, что приводит к нарушению регуляции оси «гипоталамус–гипофиз–яичники» и развитию репродуктивной дисфункции у женщин репродуктивного возраста.

2. Метаболические изменения при стеатозе печени способствуют нарушению овуляции, снижению рецептивности эндометрия и ухудшению качества ооцитов, что повышает риск формирования вторичного бесплодия и снижает эффективность наступления беременности, включая программы вспомогательных репродуктивных технологий.

3. Ранняя диагностика стеатоза печени и комплексная коррекция метаболических нарушений должны рассматриваться как важный этап обследования и предгравидарной подготовки женщин с нарушением фертильности с целью повышения эффективности восстановления репродуктивной функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. // Hepatology. – 2018. – Vol. 67, №1. – P. 328–357.
2. Younossi Z.M., Golabi P., de Avila L., et al. Global epidemiology of NAFLD—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. // Hepatology. – 2019. – Vol. 64, №1. – P. 73–84.
3. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., et al. A new definition for metabolic dysfunction–associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. // Journal of Hepatology. – 2020. – Vol. 73, №1. – P. 202–209.
4. Targher G., Byrne C.D., Lonardo A., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. // Journal of Hepatology. – 2016. – Vol. 65, №3. – P. 589–600.
5. Lonardo A., Nascimbeni F., Mantovani A., et al. NAFLD and reproductive health: A systematic review. // Endocrine. – 2019. – Vol. 65, №3. – P. 597–614.
6. Vanni E., Bugianesi E. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. // Current Pharmaceutical Design. – 2013. – Vol. 19, №29. – P. 5184–5200.
7. Diamanti-Kandarakis E., Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications. // Endocrine Reviews. – 2012. – Vol. 33, №6. – P. 981–1030.
8. Barber T.M., Hanson P., Weickert M.O., et al. Obesity and polycystic ovary syndrome: Implications for pathogenesis and management. // Clinical Endocrinology. – 2019. – Vol. 91, №2. – P. 175–185.
9. Rosenfield R.L., Ehrmann D.A. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. // Endocrine Reviews. – 2016. – Vol. 37, №5. – P. 467–520.
10. Calle E.E., Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: Epidemiological evidence and proposed mechanisms. // Nature Reviews Cancer. – 2004. – Vol. 4, №8. – P. 579–591.
11. Rhee E.J. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: An epidemiological perspective. // Endocrinology and Metabolism. – 2019. – Vol. 34, №3. – P. 226–233.
12. Seshadri S., Sunkara S.K. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. // Human Reproduction Update. – 2014. – Vol. 20, №3. – P. 429–438.
13. Evans J., Salamonsen L.A., Winship A., et al. Fertile ground: Human endometrial programming and lessons in health and disease. // Nature Reviews Endocrinology. – 2016. – Vol. 12, №11. – P. 654–667.
14. González F. Inflammation in polycystic ovary syndrome: Underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. // Steroids. – 2012. – Vol. 77, №4. – P. 300–305.
15. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A., et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An Endocrine Society clinical practice guideline. // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013. – Vol. 98, №12. – P. 4565–4592.
16. Balen A.H., Morley L.C., Misso M., et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: An analysis of the evidence. // Human Reproduction Update. – 2016. – Vol. 22, №6. – P. 687–708.
17. 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. – Vol. 48, №4. – P. 634–642.
18. Yilmaz Y., Kalayci C., Karakoc A., et al. Endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. // World Journal of Gastroenterology. – 2008. – Vol. 14, №3. – P. 419–425.