

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ В ГЕНДЕРНОМ АСПЕКТЕ

Шиповская Анастасия Андреевна, Ларина Надежда Алексеевна, Дуданова Ольга Петровна

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

Шиповская А.А.

185910 Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, пр. Ленина, 33

E-mail: nostrick@inbox.ru

Аннотация. Влияние гендерного фактора на течение неалкогольной жировой болезни (НАЖБП) до конца не ясно. Мнения исследователей противоречивы: одни отмечают более частое развитие и более тяжелое течение НАЖБП у женщин, особенно в постменопаузальном периоде, другие – у мужчин, третьи не находят значимого влияния половой принадлежности пациента на клинические особенности данного заболевания. Цель работы заключалась в определении гендерного влияния на структуру и клинические особенности НАЖБП. Материалы и методы. Обследовано 286 больных НАЖБП: мужчин – 169 (59.1%), женщин – 117 (40.9%). Диагноз НАЖБП верифицирован на основании традиционных клиничко-лабораторных данных, результатов сонографии, биопсии печени. У 85 (29.7%) больных определен уровень туморнекротического фактора-альфа (ТНФ- α) методом ИФА. Рассчитывался лабораторный индекс фиброза (NAFLD fibrosis score). У всех больных исключена алкогольная, вирусная и аутоиммунная патология печени. Результаты. Стеатоз печени (СП) диагностирован у 126 (44.1%) больных, стеатогепатит (СГ) – у 160 (55.9%). Среди больных СП мужчин было в 1,5 раза больше, чем женщин, и их возраст (54.6 ± 9.4 года) был на 7 лет меньше, чем возраст женщин (61.3 ± 11.5 ; $p < 0.05$). У мужчин, в сравнении с женщинами, достоверно выше были уровни аланинаминотрансферазы (АЛАТ), триглицеридов (ТГ), ТНФ- α – 18.2 ± 7.8 Ед/л, 3.41 ± 2.1 ммоль/л, 5.57 ± 0.5 пг/мл против 11.3 ± 4.0 Ед/л, 1.76 ± 0.2 ммоль/л, 4.67 ± 0.4 пг/мл, соответственно, и, наоборот, ниже ЛПВП – 0.96 ± 0.24 ммоль/л против 1.53 ± 0.53 ммоль/л ($p < 0.05$). СГ, как и СП, развивался у мужчин, в среднем, на 7 лет раньше, чем у женщин: возраст мужчин составил 47.7 ± 9.5 года, женщин – 54.9 ± 11.8 года. Уровень АЛАТ, ТНФ- α у мужчин был достоверно выше, чем у женщин – 62.7 ± 20.47 Ед/л и 6.10 ± 1.1 пг/мл против 40.59 ± 21.39 Ед/л и 5.19 ± 1.12 пг/мл, соответственно. У мужчин с СГ, по сравнению с женщинами, был достоверно выше уровень железа сыворотки и ферритина – 32.6 ± 2.7 мкмоль/л, 233.7 ± 52.4 мкг/л против 17.3 ± 3.2 мкмоль/л, 73.5 ± 29.8 мкг/л, соответственно. NAFLD fibrosis score при СГ у мужчин был выше, чем у женщин – (-0.156 ± 0.336) против (-0.250 ± 0.370) ($p > 0.05$). Выводы. 1) В структуре НАЖБП у мужчин и у женщин преобладал СГ над СП и не выявлялся цирроз печени. 2) У мужчин признаки СП и СГ возникали в среднем на 7 лет раньше, чем у женщин. 3) У мужчин отмечались более выраженные маркеры печеночно-клеточного воспаления, дислипидемии, ферремии и фиброза, по сравнению с женщинами. 4) Данные факты свидетельствуют о более агрессивном течении НАЖБП у мужчин, в сравнении с женщинами.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, туморнекротический фактор- α , пол.

CLINICAL FEATURES OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: GENDER ASPECT

Anastasiya A. Shipovskaya, Nadezhda A. Larina, Olga P. Dudanova

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

A.A. Shipovskaya
33 Lenin str., Petrozavodsk, Russia 185910
E-mail: nostrick@inbox.ru

Abstract. The influence of gender on the course of non-alcoholic fatty disease (NAFLD) is not clear so far. Opinions of researchers on this issue are controversial. The aim of our study was to evaluate the impact of gender on the structure and clinical features of NAFLD. Materials and methods. The study involved 286 patients with NAFLD: 169 (59.1%) men and 117 (40.9%) women. The diagnosis of NAFLD was based on clinical, laboratory, sonographic data and results of a liver biopsy. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) was determined in 85 (29.7%) patients by ELISA. NAFLD fibrosis score (NFS) was calculated. Results. Hepatic steatosis (HS) was diagnosed in 126 (44.1%) patients and steatohepatitis (SH) in 160 (55.9%). In the group of patients with HS, the number of men was 1.5 times higher than that of women, and they were, on average, 7 years younger than women. Levels of alanine aminotransferase (ALAT), triglycerides (TG), and TNF- α were significantly higher in men than in women: 18.2 ± 7.8 U/l, 3.41 ± 2.1 mmol/l, 5.57 ± 0.5 pg/ml vs. 11.3 ± 4.0 U/l, 1.76 ± 0.2 mmol/l, 4.67 ± 0.4 pg/ml, respectively, and, on the contrary, the level of high-density lipoproteins was lower: 0.96 ± 0.24 mmol/l vs. 1.53 ± 0.53 mmol/l ($p < 0.05$). SH, as well as HS, developed in men 7 years earlier than in women. The levels of ALAT and TNF- α were significantly higher in men than in women: 62.70 ± 20.47 U/l, 6.10 ± 1.1 pg/ml vs. 40.59 ± 21.39 U/l and 5.19 ± 1.12 pg/ml, respectively. Men suffering from SH had significantly higher level of serum iron and ferritin than women: 32.6 ± 2.7 mkmol/l, 233.7 ± 52.4 mkg/l vs. 17.3 ± 3.2 mkmol/l, 73.5 ± 29.8 mkg/l, respectively. NFS was higher in men than in women: (-0.156 ± 0.336) vs. (-0.250 ± 0.370) ($p > 0.05$). Conclusions. 1) SH prevailed over HS, both in men and in women, in the structure of NAFLD; liver cirrhosis was not detected. 2) NAFLD occurred 7 years earlier in men than in women. 3) Markers of hepatocellular inflammation, dyslipidemia, ferremia, and fibrosis were more expressed in men than in women. 4) These facts indicated a more aggressive course of NAFLD in men than in women.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, hepatic steatosis, steatohepatitis, tumor necrosis factor- α , gender.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) получила широкое распространение среди населения всех стран в последние 20 лет, поражая до 25-30% общей популяции. Течение НАЖБП зависит от множества факторов: генетической предрасположенности, социальных и культурных особенностей населения, пищевых привычек, возраста, а также пола пациента. Мнения исследователей о гендерном влиянии на развитие НАЖБП противоречивы. Некоторые авторы сообщают о более частом выявлении НАЖБП у женщин, чем у мужчин, другие находят противоположную закономерность, а третьи отрицают значимое влияние пола на возникновение НАЖБП (Ratziu, 2000; Namaguchi, 2005; Farrell, 2005; He, 2006; Adams, 2009; Dariani, 2010).

Патофизиологическое влияние половых гормонов на течение НАЖБП постоянно обсуждается в литературе, и большинство исследователей подтверждают протективное действие эстрадиола на воспаление и фиброз при НАЖБП. Эстрадиол является эндогенным антиоксидантом, он подавляет функционирование транскрипционных факторов AP-1 и NFκB, снижает активность звездчатых клеток печени (Shimizu, 2003), усиливает экспрессию Bcl-2, препятствуя апоптозу гепатоцитов (Inoue, 2003). В то же время, эстрадиол может способствовать воспалению, усиливая продукцию интерферона гамма и стимулируя антиген-специфичный иммунный ответ (Clerici, 1991; Fox, 1991).

В доменопаузальный период у женщин преимущественно накапливается подкожный жир, а в постменопаузальный – висцеральный жир (Toth, 2000). Последний обладает большей метаболической активностью, чем подкожный жир, в нем синтезируются провоспалительные цитокины и адипокины, которые нарушают инсулин-опосредуемый сигнальный путь и вызывают развитие инсулинорезистентности. У мужчин, независимо от возраста, преимущественно накапливается висцеральный жир (Shen, 2009). Влияние мужского полового гормона тестостерона на развитие НАЖБП полностью не ясно, но имеются доказательства патологических последствий низкого уровня тестостерона при НАЖБП (Mody, 2015). Кроме того у мужчин повреждающее действие на печень может оказывать избыточное содержание железа в организме, способствуя фиброзу и апоптозу гепатоцитов. У женщин данный механизм играет меньшую роль благодаря постоянной потере железа во время менструаций, беременностей и кормления ребенка (Zacharski, 2000).

Цель исследования заключалась в сравнительном анализе клинических особенностей НАЖБП в зависимости от половой принадлежности пациентов.

Материалы и методы

Обследовано 286 пациентов НАЖБП: мужчин – 169 (59.1%), женщин – 117 (40.9%). Диагноз НАЖБП верифицирован на основании традиционных клинических, антропометрических данных (индекс массы тела, окружность талии), результатов сонографии («яркая печень»), исследования функциональных печеночных тестов: уровня аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспартатаминотрансферазы (АСАТ), билирубина, альбумина, протромбина, щелочной фосфатазы (ЩФ), холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), железа, ферритина. Определялись показатели воспаления – С-реактивный протеин (СРП), фибриноген; у 85 (29.7%) больных был определен уровень туморнекротического фактора альфа (ТНФ-α) методом иммуноферментного анализа (тест-системы «Human TNFα Platinum ELISA» («eBioscience», Австрия)). Рассчитывался индекс фиброза (NAFLD fibrosis score) с учетом возраста пациента, наличия или отсутствия сахарного диабета 2 типа, уровня альбумина, тромбоцитов, соотношения АСТ/АЛТ. У 10 (3.5%) больных выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), где отмечалось снижение плотности печени, подтверждая наличие стеатоза. Биопсия печени выполнена 16 (5.6%) больным с оценкой индекса активности фиброза по Brunt. У всех больных исключена алкогольная,

вирусная и аутоиммунная патология печени.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программного обеспечения «StatGraphics 2.1» с определением средних значений и стандартной ошибки ($M \pm m$), сравнение показателей между группами осуществляли с помощью непараметрического метода Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0.05$.

Результаты

Стеатоз печени (СП) диагностирован у 126 (44.1%) больных, стеатогепатит (СГ) – у 160 (55.9%). Среди больных СП мужчин было в 1.5 раза больше, чем женщин, и возраст их был на 7 лет меньше, чем возраст женщин (Таблица). Большая часть женщин ($n=37$, 77.1%) находились в постменопаузальном периоде. Хотя активность аминотрансфераз при СП у лиц обоих полов была в пределах нормы, у мужчин уровни АЛАТ и АСАТ достоверно превышали таковые у женщин (Таблица). Отмечалась тенденция к более высокому уровню ЩФ у женщин и более выраженной дислипидемии у мужчин, особенно это касалось ЛПВП, уровень которых был достоверно ниже у мужчин, и ТГ, содержание которых было достоверно выше у мужчин, по сравнению с женщинами.

Таблица. Клинико-лабораторные показатели при разных формах НАЖБП у мужчин и женщин ($M \pm m$)

Показатели	Стеатоз печени, $n=126$		Стеатогепатит, $n=160$	
	мужчины, $n=78$ (61.9%)	женщины, $n=48$ (38.1%)	мужчины, $n=91$ (56.9%)	женщины, $n=69$ (43.1%)
Возраст, годы	54.6±9.4	61.3±11.5*	47.7±9.5	54.9±9.8**
АЛАТ, Ед/л	18.20±7.80	11.30±4.00*	62.70±20.47	40.59±21.39**
АСАТ, Ед/л	24.9±6.8	18.2±5.8*	44.7±21.9	37.2±17.3
ЩФ, Ед/л	196.3±66.2	208.0±51.3	186.5±47.9	200.3±49.3
Холестерин, ммоль/л	5.56±0.50	6.00±0.52	5.81±0.93	6.10±1.23
ЛПВП, ммоль/л	0.96±0.24	1.48±0.53*	1.23±0.27	1.44±0.55
ЛПНП, ммоль/л	3.62±0.75	3.48±0.80	3.92±0.68	4.13±1.14
ТГ, ммоль/л	2.72±0.44	1.76±0.20*	2.62±0.66	1.53±0.56
Фибриноген, г/л	3.3±0.2	2.8±0.6	3.4±0.3	3.0±0.5
СРБ, мг/л	0.5±0.5	0.4±0.5	3.3±0.5	2.7±0.6
ТНФ- α , пг/мл	5.57±0.50	4.67±0.40*	6.10±1.1	5.19±1.12**
Железо, мкмоль/л	24.3±2.3	17.9±2.4*	32.6±2.7	17.3±3.2**
Ферритин, мкг/л	89.7±11.2	54.8±7.6*	233.7±52.4	73.5±29.8**
NAFLD fibrosis score	-0.736±0.491	-0.720±0.454	-0.156±0.336	-0.250±0.370

Примечание: * различия достоверны в группе больных СП, ** различия достоверны в группе больных СГ.

Среди больных СГ преобладали мужчины (n=91, 56.0%) над женщинами (n=69, 44.0%). В постменопаузальном периоде находилось 60 (87.0%) женщин. Как при СП, так и при СГ возраст мужчин был меньше возраста женщин в среднем на 7 лет (Таблица). У мужчин, страдающих СГ, достоверно выше была активность АЛАТ и АСАТ. У женщин отмечалась тенденция к более высокому уровню ЩФ. Выраженность дислипидемии была сопоставимой у лиц обоего пола.

Такие показатели воспаления, как СРБ и фибриноген, ни при стеатозе, ни при стеатогепатите, в среднем, не превышали нормальных значений, но у мужчин данные маркеры воспаления были более выражены, по сравнению с женщинами. То же касалось и провоспалительного цитокина ТНФ- α , уровень которого у мужчин был достоверно выше, чем у женщин, при обеих формах НАЖБП.

Показатели метаболизма железа (железо сыворотки и ферритин) у мужчин достоверно превышали таковые у женщин, как при СП, так и при СГ. Как известно, увеличенное содержания железа в организме может инициировать перекисное окисление липидов с образованием свободных радикалов, способствуя некротически-воспалительному процессу и фиброзу в печени.

Лабораторный индекс фиброза у мужчин и у женщин при СП был одинаковым, а при СГ индекс фиброза у мужчин недостоверно превышал таковой у женщин.

Выводы

1. В структуре НАЖБП у мужчин и у женщин преобладал стеатогепатит над стеатозом печени и не выявлялся цирроз печени.
2. У мужчин признаки стеатоза печени и стеатогепатита возникали в среднем на 7 лет раньше, чем у женщин.
3. У мужчин отмечались более выраженные маркеры печеночно-клеточного воспаления, дислипидемии, ферремии и фиброза, по сравнению с женщинами.
4. Выявленные факты свидетельствуют о более агрессивном течении НАЖБП у мужчин, по сравнению с женщинами.

Библиография

1. Adams LA, Waters OR, Knudman MW, Elliott RR, Olynyk JK. NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: an eleven-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2009, 104:861-867.
2. Clerici E, Bergamasco E, Ferrario E, Villa ML. Influence of sex steroids on the antigen-specific primary antibody response in vitro. *J Clin Lab Immunol* 1991, 34:71-78.
3. Daryani NE, Alavian SM, Zare A, Fereshtehnejad SM, Keramati MR, Pashaei MR, Habibollahi P. Nonalcoholic steatohepatitis and influence of age and gender on histopathologic findings. *World J Gastroenterol* 2010, 16:4169-4175.
4. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006, 43:S99-S112.
5. Fox HS, Bond BL, Parslow TG. Estrogen regulates the IFN-gamma promoter. *J Immunol* 1991, 146:4362-4367.
6. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, Nakajima T, Sarui H, Shimazaki M, Kato T, Okuda J, Ida K. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005, 143:722-728.
7. He Y, Jiang B, Wang J, Feng K, Chang Q, Fan L, Li X, Hu FB. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to cardiovascular disease in an elderly Chinese population. *J Am Coll Cardiol* 2006, 47:1588-1594.

8. Inoue H, Shimizu I, Lu G, Itonaga M, Cui X, Okamura Y, Shono M, Honda H, Inoue S, Muramatsu M, Ito S. Idoxifene and estradiol enhance antiapoptotic activity through estrogen receptor-beta in cultured rat hepatocytes. *Dig Dis Sci* 2003, 48:570-580.
9. Mody A, White D, Kanwal F, Garcia JM. Relevance of low testosterone to non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiovasc Endocrinol* 2015, 4:83-89.
10. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, Khalil L, Turpin G, Opolon P, Poynard T. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000, 118:1117-1123.
11. Shen W, Punyanitya M, Silva AM, Chen J, Gallagher D, Sardinha LB, Allison DB, Heymsfield SB. Sexual dimorphism of adipose tissue distribution across the lifespan: a cross-sectional whole-body magnetic resonance imaging study. *Nutr Metab (Lond)* 2009, 6:17.
12. Shimizu I. Impact of oestrogens on the progression of liver disease. *Liver Int* 2003, 23:63-69.
13. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000, 24:226-231.
14. Völzke H, Schwarz S, Baumeister SE, Wallaschofski H, Schwahn C, Grabe HJ, Kohlmann T, John U, Dören M. Menopausal status and hepatic steatosis in a general female population. *Gut* 2007, 56:594-595.
15. Zacharski LR, Ornstein DL, Woloshin S, Schwartz LM. Association of age, sex, and race with body iron stores in adults: analysis of NHANES III data. *Am Heart J* 2000, 140:98-104.