

Клинические и метаболические особенности неалкогольной жировой болезни печени у мужчин и женщин

А.Б. КРИВОШЕЕВ¹, А.Д. КУИМОВ¹, П.А. БОГОРЯНОВА¹, М.А. КОНДРАТОВА¹, Л.Я. КУПРИЯНОВА², К.В. ПОПОВ¹, Т.А. ТУГУЛЕВА¹

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия; ²ТБУЗ «Новосибирский областной клинический диагностический центр», Новосибирск, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка особенностей клинического течения и метаболических нарушений у мужчин и женщин с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материалы и методы. Обследовали 153 больных НАЖБП, из них 97 мужчин и 56 женщин. В сравнительном плане изучали клинические проявления НАЖБП. У всех пациентов НАЖБП верифицирована впервые. Исследовали функциональное состояние печени, показатели липидного, углеводного и порфиринового обмена, инсулинорезистентность (ИР).

Результаты. Расстройства в функциональных показателях печени и цитолиза чаще обнаруживались у женщин. При этом достоверных различий по степени их выраженности не наблюдалось. Дисметаболизм порфиринов, расстройства в липидном обмене, гиперинсулинизм, ИР доминировали у мужчин. Более высокая гипертриглицеридемия в сочетании с ИР позволяет предположить, что сочетание этих нарушений и их большая выраженность могут способствовать формированию стеатоза печени у мужчин значительно раньше.

Заключение. Основные патофизиологические и патогенетические процессы формирования НАЖБП (ИР и дислипидемия) доминируют у мужчин. Это дает основание считать мужской пол достоверным фактором риска формирования НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, мужчины, женщины, дислипидемия, инсулинорезистентность, обмен порфиринов.

Clinical and metabolic features of nonalcoholic fatty liver disease in men and women

A.B. KRIVOSHEEV¹, A.D. KUIMOV¹, P.A. BOGORYANOVA¹, M.A. KONDRATOVA¹, L.Ya. KUPRIYANOVA², K.V. POPOV¹, T.A. TUGULEVA¹

¹Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk Russia; ²Novosibirsk Regional Clinical Diagnostic Center, Novosibirsk, Russia

Aim. To evaluate clinical features and metabolic disorders in men and women with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Subjects and methods. 153 patients with NAFLD, including 97 men and 56 women, were examined. The clinical manifestations of NAFLD were comparatively studied. This disease was verified for the first time in all the patients. Liver function, lipid, carbohydrate, and porphyrin metabolic parameters, and insulin resistance (IR) were investigated.

Results. Impairments in liver function indices and cytolysis were more frequently found in the women. While these showed no significant differences in their degree. Porphyrin dysmetabolism, lipid metabolic disorders, hyperinsulinism, and IR were more common in the men. More severe hypertriglyceridemia concurrent with IR may suggest that the concurrence of these disorders and their greater severity may favor the much earlier development of steatosis in the men.

Conclusion. The basic pathophysiological and pathogenetic processes of NAFLD (IR and dyslipidemia) development are more common in men. This gives reason to believe that the male gender is a reliable risk factor for NAFLD.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, men, women, dyslipidemia, insulin resistance, porphyrin metabolism.

АлАТ — аланинаминотрансфераза
АЛК — аминولهвулиновая кислота
АсАТ — аспаратаминотрансфераза
ГТПП — γ -глутамилтранспептидаза
ГХС — гиперхолестеринемия
ИР — инсулинорезистентность
ИРИ — иммунорактивный инсулин
КП — копропорфирин
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
ОХС — общий холестерин
ПБГ — порфобилиноген
СД — сахарный диабет
ТГ — триглицериды
УП — уропорфирин
ФР — фактор риска
ХЛПП — хроническая латентная печеночная порфирия
ХС — холестерин
ЩФ — щелочная фосфатаза
НОМА-ИР — индекс ИР

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в современных условиях оценивается как одно из наиболее распространенных в экономически развитых и развивающихся странах хронических заболеваний печени [1, 2]. Точных сведений о ее распространенности нет. Однако по

последним данным [3, 4] в США НАЖБП страдают от 20 до 46% взрослого населения. В Италии заболевание в общей популяции обнаруживается в 16%, а у лиц с ожирением — в 76% случаев [5]. Высокая распространенность НАЖБП (от 21 до 27,3%) зарегистрирована и в ведущих

индустриальных странах Юго-Восточной Азии: Китай [6, 7], Япония [8], Корея [9]. В Российской Федерации эпидемиологическое исследование DIREG_L_01903, проведенное в 2007 г., показало, что НАЖБП выявляется у 26,1% пациентов, из них у 79,9% обнаруживается стеатоз печени, у 17,1% — стеатогепатит и у 3% — цирроз печени [10]. Известно, что НАЖБП не имеет этнических, географических, популяционных особенностей и может встречаться в любом возрасте [11]. При НАЖБП ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа, инсулинорезистентность (ИР), гипертриглицеридемия являются наиболее характерными и прогностически значимыми факторами риска (ФР), на фоне которых формируются специфические морфологические изменения в гепатоцитах [12, 13]. НАЖБП развивается преимущественно в возрасте старше 45 лет и чаще у женщин [14–16]. Вместе с тем в последнее время стала отмечаться обратная тенденция. По данным J. Browning и соавт. [3] и M. Lazo и соавт. [17], в США среди урбанизированного населения НАЖБП наблюдается в 2–3 раза чаще у мужчин, что связано с большей распространенностью у них ожирения и СД 2-го типа [18, 19]. Аналогичные данные констатировали G. Bedogni и соавт. [13], которые регистрировали НАЖБП у 53% мужчин в общей популяции обследованных, а G. Vergon и соавт. [20] при эпидемиологических исследованиях отмечают, что принадлежность к мужскому полу является ФР развития НАЖБП. Проблемы, касающиеся половых особенностей НАЖБП, обсуждаются в единичных работах [8, 21].

В связи с этим целью нашей работы являлась оценка особенностей клинического течения и метаболических нарушений у мужчин и женщин с НАЖБП.

Материалы и методы

Обследовали 153 больных с НАЖБП, из них 97 мужчин в возрасте от 29 до 64 года и 56 женщин в возрасте от 44 до 63 лет. Все женщины обследованы в фазу физиологической менопаузы. Диагноз верифицировали с учетом рекомендаций по диагностике и лечению НАЖБП [22]. Дополнительно рассчитывали индекс NIS (Hepatic steatosis index), значение которого более 36 свидетельствует в пользу наличия стеатоза [23]. Дифференцированно у женщин и мужчин в сравнительном плане изучали клинические проявления НАЖБП, анализировали ФР ее возникновения.

Состояние углеводного обмена у всех пациентов оценивали по уровню глюкозы в венозной крови натощак. Дополнительно у отдельных больных проводили пероральный тест на толерантность к глюкозе по общепринятой методике. Полученные данные оценивали с учетом рекомендаций Комитета экспертов ВОЗ по классификации СД от 1999 г. [24] и диагностическим критериям СД в модификации 2015 г. [25]. Определяли иммунореактивный инсулин (ИРИ) с помощью тест-системы Immulite (США) и рассчитывали индекс ИР Homeostasis Model Assessment (НОМА-

ИР). Наличие ИР диагностировали при получении значений выше 2,27 [22].

Проводили биохимические исследования, в ходе которых определяли активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание общего билирубина и его фракций, показатели обмена железа: железо сыворотки крови, железосвязывающую способность сыворотки крови и рассчитывали коэффициент насыщения трансферрина железом. Уровень общего холестерина (ОХС) оценивали по классификации Европейского атеросклеротического общества [26]: до 5,2 ммоль/л — нормальный уровень; 5,3–6,5 ммоль/л — легкая гиперхолестеринемия (ГХС); 6,6–7,8 ммоль/л — умеренная; более 7,8 ммоль/л — высокая. Определяли развернутый липидный профиль: триглицериды (ТГ), холестерин (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Рассчитывали содержание ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Согласно Российским рекомендациям (V пересмотр) «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» [27] уровень ТГ в норме не превышал 1,7 ммоль/л, целевое значение ХС ЛПНП менее 2,6 ммоль/л, ХС ЛПВП выше 1,15 ммоль/л.

У всех больных определяли экскреторный профиль показателей порфиринового обмена: предшественники порфиринов — δ -аминолевулиновая кислота (δ -АЛК) и порфиобилиноген (ПБГ), а также фракции порфиринов — уропорфирин (УП) и копропорфирин (КП) хроматографическим методом с помощью тест-набора Biosystems (Испания). Дополнительно рассчитывали коэффициент соотношения фракций порфиринов в моче (КП/УП), который в норме больше 1.

В исследование не включали больных с лекарственными поражениями печени, циррозом печени любой этиологии, с клиническими и биохимическими признаками хронического алкогольного поражения печени, гепатотропной вирусной инфекцией, тяжелой сердечной недостаточностью, заболеваниями крови, клинически проявляющимися нарушениями порфиринового обмена (поздняя кожная порфирия, острая перемежающаяся порфирия и др.), интоксикациями цветными металлами (ртуть, свинец, кадмий и другие в анамнезе), генетически-индуцированными заболеваниями (болезнь Коновалова—Вильсона, наследственный гемохроматоз, дефицит α_1 -антитрипсина и др.).

Полученные данные оценивали дифференцированно и сравнивали с результатами обследования 18 практически здоровых женщин и 22 практически здоровых мужчин, включенных в контрольную группу. Результаты клинических и лабораторных исследований обрабатывали при помощи комплекса программ по расчету статистических показателей. Использовали критерий Стьюдента. Различия между средними величинами изучаемых признаков в абсолютном исчислении считали достоверными при $p < 0,05$. Для определения тесноты связи сравниваемых признаков использовали коэффициент Спирмена.

Результаты и обсуждение

Одним из обязательных условий проведения сравнительных исследований согласно принципам доказательной медицины [28] является подтверждение сходства сравниваемых групп больных по клинико-статистическим признакам. Поэтому прежде чем приступить к анализу полученных данных, мы провели предварительную оценку пациентов, включенных в 2 группы (1-я группа — мужчины, 2-я — женщины), на идентичность клинико-статистических показателей. Распределение больных по возрасту в

Контактная информация:

Кривошеев Александр Борисович — д.м.н., проф. каф. факультетской терапии; 630091 Новосибирск, Красный пр-т, 52; тел./факс: +7(383)226-6614; e-mail: krivosheev-ab@narod.ru

Сведения об авторах:

Кузмов Андрей Дмитриевич — д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии

Богорянова Полина Анатольевна — асс. каф. факультетской терапии

Кондратова Мария Александровна — асп. каф. факультетской терапии

Куприянова Людмила Яковлевна — врач-лаборант клинико-диагностической лаборатории

Попов Константин Васильевич — проф. каф. факультетской терапии

Тузулева Татьяна Александровна — клинический ординатор каф. факультетской терапии

обеих группах оказалось различным — женщины заметно старше (табл. 1). При этом необходимо отметить, что НАЖБП у всех пациентов диагностирована впервые. В сравниваемых группах не отмечено существенных различий по частоте регистрации и степени выраженности избыточной массы тела и абдоминального ожирения. Коэффициент НИС достоверно ($p < 0,001$) превышал контрольные значения как у мужчин (норма $32,96 \pm 0,41$), так и у женщин (норма $32,71 \pm 1,3$). Различия по этому показателю в сравниваемых группах не обнаружено (см. табл. 1). У всех пациентов зарегистрирована патология внутренних органов. Заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца) у обследованных мужчин и женщин наблюдались с одинаковой частотой, а продолжительность болезни достоверно не различалась. Напротив, СД в 1,5 раза чаще обнаруживался у мужчин, а у женщин в 2 раза чаще диагностировалось нарушение толерантности к глюкозе. Продолжительность

СД сравниваемых групп не имела существенных различий. Хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания органов пищеварения (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) практически с одинаковой частотой регистрировались как у мужчин, так и у женщин. Сроки давности данных патологических состояний в обеих группах достоверно не различались.

При унифицированных биохимических исследованиях у 85 (87,6%) мужчин и 45 женщин (80,4%) содержание билирубина и его фракций в сыворотке крови соответствовало контрольным значениям (табл. 2). Уровень общего билирубина у мужчин не превышал $19,9$ мкмоль/л (норма до $20,5$ мкмоль/л), уровень прямого билирубина колебался от следов до $4,1$ мкмоль/л (норма до $3,4$ мкмоль/л). У женщин уровень общего билирубина не превышал 17 мкмоль/л, прямого билирубина достигал $3,1$ мкмоль/л. Гипербилирубинемия в 1,5 раза чаще реги-

Таблица 1. Клинико-статистическая характеристика больных с НАЖБП

Показатель	1-я группа (мужчины)		2-я группа (женщины)		p*
	n	M±m	n	M±m	
Возраст, годы	97	48,7±1,1	56	53,7±1,3	<0,005
Индекс массы тела, кг/м ²	97	31,9±0,6	56	32,6±1,0	>0,5
Абдоминальное ожирение (окружность талии, см)	97	110,5±1,7	56	106,3±4,2	>0,5
Индекс HSI	97	44,9±1,7	56	46,3±1,4	>0,5
Артериальная гипертония, %	68	70,1	43	76,8	>0,5
Продолжительность заболевания, годы		6,4±0,7		7,7±0,9	
Ишемическая болезнь сердца, %	28	28,9	14	25	>0,5
Продолжительность заболевания, годы		4,5±0,7		4,4±0,6	
СД, %	60	61,8	22	39,3	>0,5
Продолжительность заболевания, годы		6,6±0,8		6,1±1,8	
Нарушение толерантности к глюкозе, %	15	15,5	16	28,6	
Хроническая обструктивная болезнь легких, %	19	19,6	11	19,6	>0,5
Продолжительность заболевания, годы		4,7±1,3		4,5±0,9	
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, %	14	14,4	6	10,7	>0,5
Продолжительность заболевания, годы		6,8±1,2		5,9±1,1	
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, %	36	37,1	20	35,7	>0,5
Продолжительность заболевания, годы		2,8±0,7		3,1±0,5	

Примечание. * — в сравнении с показателями 1-й группы.

Таблица 2. Биохимические показатели у мужчин и женщин с НАЖБП (M±m)

Биохимический показатель	Контрольная группа		1-я группа (мужчины)				2-я группа (женщины)			
	мужчины (n=22)	женщины (n=18)	норма		патология		норма		патология	
			n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m
Общий билирубин, мкмоль/л	11,0±1,6	12,6±1,3	85	13,1±1,1	12	30,9±3,2*	45	11,9±1,5	11	38,4±4,6*
Прямой билирубин, мкмоль/л	0,7±0,3	1,8±0,1	85	1,4±0,3	12	7,4±1,5*	45	1,4±0,5	11	12,5±3,4*
АлАТ, мкмоль/л	0,39±0,06	0,35±0,05	86	0,45±0,03	11	0,99±0,15**	37	0,35±0,06	19	1,53±0,12**
АсАТ, мкмоль/л	0,32±0,04	0,33±0,04	86	0,33±0,02	11	0,78±0,09**	37	0,34±0,04	19	1,27±0,14**
ЩФ, ед/л	75,4±5,7	73,8±2,6	65	77,9±4,3	32	202,5±9,4*	29	78,7±5,6	18	209,1±16,2*
Железо сыворотки крови, мкмоль/л	13,6±0,9	15,4±1,4	39	13,9±0,8	11	32,3±0,9*	19	16,2±0,9	10	32,5±1,9*
Насыщение трансферрина железом, %	21,5±2,2	24,7±1,9	39	24,1±1,1	11	43,5±2,6*	19	23,4±1,3	10	47,7±3,6*
ГТПП, ед/л	45,1±2,8	25,6±3,5	80	40,8±2,4	13	118,7±10,7*	42	20,9±1,3	5	109,0±8,7*

Примечание. Различия достоверны по сравнению * — с контролем ($p < 0,001$), ** — с контролем ($p < 0,001$) и между группами обследованных ($p < 0,005$).

стрировалась у женщин — 11(19,6%), чем у мужчин — 12 (12,4%). Вместе с тем высокий уровень общего и прямого билирубина как у мужчин (до 46,7 и 10,5 мкмоль/л), так и у женщин (до 45,2 и 10,9 мкмоль/л) в 2 раза превышал норму, однако достоверных различий ($p>0,1$) в сравниваемых группах не обнаружено.

Активность показателей цитолиза у 86 (88,7%) мужчин и 37 (66,1%) женщин не превышала контрольных значений (см. табл. 2). У мужчин уровень АсАТ достигал 0,15–0,44 мкмоль/л (норма до 0,45 мкмоль/л), АлАТ — 0,10–0,61 мкмоль/л (норма до 0,68 мкмоль/л). У женщин АсАТ — 0,10–0,45 мкмоль/л, АлАТ 0,10–0,60 мкмоль/л. Повышенная активность аминотрансфераз (в 1,5–3,5 раза выше нормы) регистрировалась в 3 раза чаще у женщин, соответственно в 33,9 и 11,3% случаев. Активность этих ферментов оказалась выше у женщин (см. табл. 2).

Активность ЩФ у 65 (67%) мужчин не превышала 121 ед/л (норма до 122 ед/л) и у 29 (51,8%) женщин — 102 ед/л (норма до 104 ед/л), что соответствовало нормативным значениям (см. табл. 2). Повышение активности ЩФ в 1,5–2,5 выше нормы отмечено у 32 (33%) мужчин (136,1–249,0 ед/л) и 18 (32,1%) женщин (119,0–242,0 ед/л). Достоверных различий как по частоте регистрации, так и по степени активности ЩФ в сравниваемых группах не наблюдалось ($p>0,1$).

Показатели обмена железа определены у 79 пациентов (см. табл. 2). В целом по группе обследованных нарушения выявлены у 21 (26,6%) больного. Расстройства в обмене железа характеризовались заметным повышением уровня сывороточного железа у 11 мужчин до 29,2–35,6 мкмоль/л (норма до 28,6 мкмоль/л) и 10 женщин 27,7–35,8 мкмоль/л (норма до 26,9 мкмоль/л). Коэффициент насыщения трансферрина железом у мужчин и женщин достигал 58,1 и 59,4% соответственно. Отклонения в обмене железа в 1,5 раза чаще обнаруживались у женщин, соответственно в 34,5 и 22% случаев. Однако достоверных различий по выраженности нарушений обмена железа в сравниваемых группах не обнаружено ($p>0,5$).

У большинства обследованных уровень ГТТП оставался в пределах нормы (см. табл. 2). Активность фермента у 80 (86%) мужчин не превышали 76 ед/л (норма до 50 ед/л), а у 42 (75%) женщин — 28 ед/л (норма до 54 ед/л). Повышение уровня ГТТП в 2,5–3 раза выше нормы зафиксировано только у 13 (14%) мужчин (123–158 ед/л) и 5 (10,6%) женщин (до 135 ед/л). Достоверных различий в обследованных группах не обнаружено ($p>0,1$).

При анализе липидного состава крови выявлены следующие изменения (табл. 3). У всех пациентов зарегистрирована ГХС. Принципиальных различий по степени ее выраженности в обследованных группах не обнаружено. Однако тяжелая ГХС (более 8 ммоль/л) обнаруживалась у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин, соответственно в 14,9 и 7,1% случаев. Диагностически значимые и достоверные отклонения в липидном составе крови обнаружены только у мужчин. Гипертриглицеридемия (более 1,7 ммоль/л) обнаружена у всех больных. Однако уровень ТГ был достоверно ($p<0,05$) выше у мужчин. По сравнению с женщинами у мужчин наблюдалась достоверно ($p<0,02$) более низкий уровень ХС ЛПВП (менее 0,9 ммоль/л). У женщин данный показатель оставался на уровне целевого значения (более 1,0 ммоль/л). У всех больных обнаружено 1,5–2-кратное повышение уровня ХС ХЛПОНП, что свойственно гипертриглицеридемии. ХС ЛПНП у всех пациентов сохранялся на уровне целевых значений. Индекс атерогенности заметно превышал допустимые значения у всех обследованных.

При дифференцированной оценке показателей порфиринового обмена у пациентов обеих групп констатированы идентичные нарушения (табл. 4). В целом расстройства обмена порфиринов зарегистрированы у 94 (61,4%). У мужчин дисметаболизм порфиринов обнаруживался в 2 раза чаще, чем у женщин, соответственно у 65 (69,1%) и 29 (30,9%). Данные изменения в обмене порфиринов не имели свойственных клинически проявляющихся порфириями специфических биохимические расстройства. Нарушения складывались из различных биохимических признаков. У пациентов диагностированы следующие варианты нарушений порфиринового обмена: 1) повышение уровня предшественников порфиринов (см. табл. 4). Синдром зарегистрирован у 20 (21,3%) больных и характеризовался повышением только АЛК (до 1663,3 нмоль/сут; норма от 118,2 до 373,9 нмоль/сут) и ПБГ (до 57,5 нмоль/сут, норма от 7,1 до 37,6 нмоль/сут). При этом сохранялась нормальная экскреция УП и КП. Повышение экскреции предшественников порфиринов (АЛК и ПБГ) наблюдалось при всех других вариантах нарушений обмена порфиринов (см. табл. 4); 2) повышение экскреции УП. Синдром обнаружен у 36 (38,3%) больных. Наблюдается заметное увеличение экскреции фракции УП (до 94,2 нмоль/сут; норма от следовых концентраций до 45,0 нмоль/сут). Коэффициент отношения фракций КП/УП меньше 1; 3) вторичная копропорфирурия. Синдром наблюдался у 19

Таблица 3. Липиды и липопротеиды крови у обследованных больных с НАЖБП ($M\pm m$)

Показатель липидного обмена	Группа обследованных		
	в целом по группе ($n=153$)	мужчины ($n=97$)	женщины ($n=56$)
ОХС, ммоль/л	7,47±0,17	7,32±0,09	7,62±0,25
Легкая ГХС	5,78±0,06	5,80±0,06	5,75±0,07
Умеренная ГХС	7,22±0,06	7,19±0,06	7,23±0,06
Тяжелая ГХС	9,43±0,39	8,98±0,16	9,87±0,62
ТГ, ммоль/л	3,59±0,24	3,92±0,22**	3,26±0,25**
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,59±0,04	0,58±0,05	0,58±0,06
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,94±0,050	0,85±0,06*	1,06±0,07*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,69±0,18	3,66±0,20	3,78±0,30
Индекс атерогенности	4,89±0,36	5,40±0,51	4,19±0,44

Примечание. Различия достоверны между группами обследованных: * — $p<0,02$, ** — $p<0,05$.

Таблица 4. Обмен порфиринов у обследованных больных (М±m)

Группа обследованных	Пол больных	Показатель порфиринового обмена				
		АЛК	ПБГ	УП	КП	КП/УП
Контрольная группа (n=40)	Мужчины (n=22)	219,2±36,4	17,5±4,4	13,0±2,9	57,0±5,7	4,56±1,73
	Женщины (n=18)	223,4±38,1	17,6±4,6	14,0±2,7	51,0±4,3	3,75±1,59
Нормальный обмен порфиринов (n=59)	Мужчины (n=32)	280,8±15,1	18,3±8,6	11,9±2,6	52,5±4,6	4,46±0,6
	Женщины (n=27)	259,9±12,6	19,2±2,6	11,2±2,1	53,3±4,9	4,50±0,53
Повышение предшественников порфиринов (n=20)	Мужчины (n=15)	506,1±74,7*	34,6±5,4*	15,1±4,4	60,7±8,9	4,30±1,75
	Женщины (n=5)	656,2±32,1*	30,1±4,1*	22,8±3,3	59,9±18,7	2,46±0,56
Повышение экскреции уропорфирина (n=36)	Мужчины (n=29)	532,7±62,1*	32,5±3,5*	46,5±4,1*	29,3±2,7	0,67±0,04*
	Женщины (n=7)	532,5±52,9*	49,5±13,4*	57,5±12,7*	54,7±7,1	0,95±0,08*
Вторичная копропорфиринурия (n=19)	Мужчины (n=8)	454,6±74,7*	15,1±4,8	10,8±4,2	177,5±28,1	6,59±3,53
	Женщины (n=11)	410,3±40,4*	20,3±2,1	18,1±4,7	249,9±39,7	9,26±2,36
Хроническая латентная печеночная порфирия (n=19)	Мужчины (n=13)	507,1±46,8**	53,4±10,2*	181,8±57,3*	224,8±30,8	1,83±0,27
	Женщины (n=6)	910,5±73,6**	52,8±11,3*	165,6±58,4*	188,2±26,4	1,78±0,54

Примечание. АЛК — аминолевулиновая кислота. Различия достоверны: * — с контрольной группой и пациентами с нормальным обменом порфиринов ($p < 0,05-0,001$); ** — между группами обследованных, с контрольной группой и пациентами с нормальным обменом порфиринов ($p < 0,001$).

(20,2%) пациентов. При этом варианте нарушения повышается экскреция фракции КП в 2—3 раза и составляет до 94% от общего содержания порфиринов; 4) хроническая латентная печеночная порфирия (ХЛПП) выявлена у 19 (20,2%) больных. При этом синдроме повышаются до патологических уровни всех исследуемых фракций порфиринов: УП до 818,8 нмоль/сут и КП до 423,6 нмоль/сут. Прослеживается тенденция к доминированию фракции УП, но не у всех пациентов. Анализ выявленных нарушений порфиринового обмена у мужчин и женщин не позволил обнаружить заметных различий за исключением отдельных показателей (см. табл. 4). Однако наиболее выраженные расстройства обмена порфиринов, а именно формирование ХЛПП, в 2 раза чаще диагностировалось у мужчин.

Дополнительно у 82 пациентов определен ИРИ. Он колебался от 8,5 до 42,7 мкМЕ/мл (норма 15,3 мкМЕ/мл). Среднее значение показателя оказалось достоверно выше у мужчин $17,21 \pm 1,27$ мкМЕ/мл, чем у женщин $12,56 \pm 1,58$ мкМЕ/мл ($p < 0,025$). Расчетные значения индекса НОМА-IR колебались от 2,7 до 16,6. Среднее значение индекса также оказалось достоверно выше у мужчин — соответственно $6,04 \pm 0,58$ и $4,20 \pm 0,50$ ($p < 0,02$). При оценке выявленных в ходе обследования нарушений наиболее достоверные корреляции ($p < 0,001$) обнаружены между предшественниками порфиринов (АЛК и ПБГ) и расчетным показателем НОМА-IR, который характеризует наличие и/или отсутствие ИР. Полученные результаты свидетельствовали о большей зависимости у мужчин для АЛК $r = 0,796$ и $r = 0,517$; для ПБГ $r = 0,456$ и $r = 0,393$ соответственно. При прогрессировании нарушений порфиринового обмена и появлении фракционных нарушений (повышение экскреции УП и КП) корреляции становились более заметными, но различия между мужчинами и женщинами выравнивались. Коэффициент корреляции между НОМА-IR и фракциями порфиринов был очень заметным: 0,703 до 0,889.

Таким образом, результаты проведенных нами клинических исследований дают основание выделить ряд закономерностей в течении НАЖБП как у мужчин, так и у

женщин. Определение унифицированных биохимических показателей функции печени выявило отклонения у 25% пациентов, что согласуется с данными других авторов [15]. Гипербилирубинемия и показатели обмена железа не имели достоверных различий по степени выраженности нарушений. Исключением являлась только более выраженная активность цитолиза у женщин. Обнаруженные нарушения несколько чаще наблюдались у женщин. Это может быть обусловлено случайностью выборки обследованных пациентов, поэтому делать вывод о принципиальных различиях в биохимических нарушениях, характеризующих функцию печени при НАЖБП у мужчин и женщин, с нашей точки зрения не представляется возможным.

Необходимо отметить повышенную активность ГТП у отдельных больных. Повышение активности этого фермента при НАЖБП считается допустимым не более чем в 2 раза выше нормы. Более высокая активность ГТП может наблюдаться не только при этаноловой интоксикации, но и при СД, а также сердечной недостаточности [29]. У всех пациентов с высоким уровнем ГТП верифицирован СД, давность которого колебалась от 2 до 7 лет. Признаки хронической алкогольной интоксикации у них не обнаружены.

Расстройства липидного обмена при НАЖБП являются одним из кардинальных признаков заболевания [30]. По нашим данным, у мужчин чаще регистрировалась тяжелая ГХС (более 8 ммоль/л). Дислипидемия при НАЖБП характеризовалась повышением уровня ТГ более 1,7 ммоль/л и гипоальфахолестеринемией, при которой уровень ХС ЛПВП < 1 ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин, что является диагностическим критерием для НАЖБП [22]. Эти нарушения оказались более заметными у мужчин, что свидетельствовало о более тяжелых расстройствах липидного обмена.

ИР является ведущим патогенетическим фактором в формировании НАЖБП, а ее расчетный показатель НОМА-IR позволяет оценить чувствительность к инсулину. Чем выше его значение, тем ниже к нему чувствительность и выше ИР [22]. Концентрация ИРИ была достоверно выше у мужчин, что свидетельствовало о выражен-

ности у них гиперинсулинемии. НОМА-IR также был значительно выше. Более высокие гипертриглицеридемия и ИР позволяют предположить, что сочетание этих нарушений и их большая выраженность способствуют формированию стеатоза печени у мужчин значительно раньше.

Для оценки состояния порфиринового обмена наиболее информативным является определение экскреторного профиля его показателей, так как позволяет верифицировать больший спектр нарушений, в том числе на самых ранних этапах [31]. В целом нарушения порфиринового обмена выявлены у 92 (61,3%) больных. У мужчин и женщин верифицированы идентичные нарушения. Однако у мужчин дисметаболизм порфиринов обнаружился в 2 раза чаще. Расстройства порфиринового обмена могут проявляться качественными (изменение соотношений фракций порфиринов) и количественными (увеличение содержания предшественников и фракций порфиринов) изменениями. Повышение экскреции предшественников порфиринов (АЛК и ПБГ) мы рассматриваем как начальный этап нарушений.

Нарушения порфиринового обмена начинают формироваться на молекулярном уровне и тесно связаны с другими видами обмена. Имеются сведения, которые позволяют предполагать наличие тесной взаимосвязи расстройств углеводного обмена с нарушениями порфиринового обмена [32, 33]. М. Писанец и П. Павлов [34] у больных СД 2-го типа выявили изменения в биосинтезе порфиринов на начальных его стадиях (на этапе превращения АЛК в ПБГ) и считают, что дисметаболизм порфиринов обусловлен при СД изменениями функции гепатоцитов, в

митохондриальной системе которых осуществляются биосинтез порфиринов и гема. Полученные нами данные не противоречат этому исследованию. По мнению F. Sixel-Dietrich и соавт. [35], существенная роль в усилении синтетической активности предшественников порфиринов принадлежит гиперинсулинизму и формированию ИР, что согласуется с данными нашего исследования, а именно при оценке корреляции нарушений порфиринового и углеводного обмена выявлена прямая высокая взаимосвязь АЛК и ПБГ и индекса НОМА-IR, причем у мужчин на этом начальном этапе нарушений зависимость более выражена, чем у женщин. При прогрессировании нарушений порфиринового обмена корреляция остается высокой, но различия между группами нивелируются.

Заключение

Основные патофизиологические факторы, способствующие формированию НАЖБП, а именно ИР и дислипидемия, оказались более выраженными у мужчин. Вероятно, этим может быть обусловлено более раннее развитие стеатоза печени у мужчин и их более молодой возраст, чем у женщин. Наши наблюдения и исследования подтверждают тезис G. Veron и соавт. [20], что мужской пол является ФР развития НАЖБП и это заболевание должно чаще диагностироваться у мужчин. С этой целью необходимо дополнительно проводить клинические и эпидемиологические исследования.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- McCullough AJ. The epidemiology and risk factors of NASH. In: *Fatty Liver Disease: NASH and related Disorders*. GC Farrell, J George, P Hall, AJ McCullough (eds.). Oxford: Blackwell, 2005:23-37.
- Alwis de NMW, Day CP. Nonalcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatology* 2008;48(1):104-112.
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nurenberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SH, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40(6):1387-1395.
- Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, Bonekamp S, Kamel I, Guallar E, Koteish A, Brancati FL, Clark JM. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Epidemiol*. 2013;178(1):38-45. doi:10.1093/aje/kws448
- Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Tiribelli C et al. Prevalence of and Risk Factors for Hepatic Steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med*. 2000;132(2):112-117.
- Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol*. 2009;50:204-210.
- Wong VW, Chu WC, Wong GL-H, Chan RS-M, Chm AM-L, Ong A et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Radiology*. 2012;61(3):409-415.
- Hashimoto E, Tokushige K. Prevalence, gender, ethnic, and prognosis of NASH. *J Gastroenterol*. 2011;46(1):63-69.
- Park S, Jeon WK, Kim SH, Kim HJ, Park DI, Cho YK. Prevalence and factors of nonalcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(1):138-143.
- Ivashkin VT, Drapkina OM. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Russian Federation. UEGW/WCOG GAS-TRO 2009;Nov. 21-25. London, 2009:1207.
- Недогода С.В., Санина Т.Н., Почепцов Д.А. Неалкогольная жировая болезнь печени. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2009;3(31):3-11.
- Колдвелл С.Г., Аль-Осайми А.М.С., Арго К.К. Неалкогольная жировая болезнь печени. В кн. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. *Болезни печени по Шиффу. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания*. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011:393-446.
- Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005;42(1):44-52.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. *Клинические варианты метаболического синдрома*. М.: Медицинское информационное агентство. 2011.
- Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени*. Под ред. акад. РАМН, проф. В.Т. Ивашкина. М.: МЕДпресс-информ, 2012.

16. Targer G, Day PD, Bonora EN. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Engl J Med.* 2010;363:1341-1350.
17. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: A global perspective. *Semin Liver Dis.* 2008;28:339-350.
18. Cope MB, Allison DB. Obesity: person and population. *Obesity.* 2006;14(Suppl.4):156-159.
19. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, Voparai N, McCoullough A. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004;2(3):262-265.
20. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2011;34(2):274-285.
21. McLeay SC, Morrish GA, Ponnuswamy TK, Devanand B, Ram-anathan M, Venkatakrishnan L, Ramalingam S, Green B. Noninvasive Quantification of Hepatic Steatosis: Relationship Between Obesity Status and Liver Fat Content. *Open Obesity Journal.* 2014;6 (1):16-24.
doi:10.2174/1876823701406010016
22. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. *Рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени.* Научный совет по терапии РФ. М.: 2012.
23. Borman MA, Ladak F, Crotti P, Pollett A, Kirsch R, Pomier-Layrargues G, Beaton M, Duarte-Rojo A, Elkashab M, Myers RP. The Fatty Liver Index has limited utility for the detection and quantification of hepatic steatosis in obese patients. *Hepatology International.* 2013;7(6):592-599.
doi:10.1007/s12072-012-9401-4
24. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Новая классификация, критерии диагностики и компенсации сахарного диабета. *Тер. архив.* 2000;10:5-10.
25. *Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.* Под ред. И.И. Дедова, М.И. Шестаковой. М., 2013.
26. Ryörlä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994;15:1300-1331. GL.
27. Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Бойцов С.А., Бубнова М.Г. и соавт. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации V пересмотр. М.: 2012.
28. Яхонтов Д.А. *Доказательная медицина в вопросах и ответах.* Новосибирск, 2012.
29. Тарасова О.И., Огурцов П.П. Современные лабораторные маркеры употребления алкоголя. *Клиническая фармакология и терапия.* 2007;16(1):10-15.
30. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346(16):1221-1231.
31. Гмыза О.А. *Состояние порфиринового обмена при неалкогольной жировой болезни печени.* Автореф. дис. ... к.м.н. Новосибирск, 2013.
32. Кривошеев А.Б., Куимов А.Д., Песков С.А., Кривошеева И.А., Пауль Г.А. Обмен порфиринов при метаболическом синдроме у мужчин. *Клиническая медицина.* 2006;84(11):57-60.
33. Кривошеев А.Б., Куимов А.Д., Кривошеева И.А., Гмыза О.А. Метаболические нарушения у больных неалкогольным стеатогепатитом. *Бюллетень СО РАМН.* 2007;6:91-98.
34. Писанец М., Павлов П. Сахарный диабет и биосинтез порфиринов. *Проблемы эндокринологии.* 1983;29(1):11-15.
35. Sixel-Dietrich F, Verspohl F. Hyperinsulinemia in acute intermittent porphyria. *Hormone Metabol.* 1985;17(3):375-376.

Поступила 27.03.2016