



УДК 616.36-002-007+591.151+316.1

DOI: 10.22141/2308-2097.51.1.2017.97876

Ягмур В.Б.

ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина

Роль гендерного диморфизма в развитии и исходах хронических вирусных гепатитов

For cite: *Hastroenterolohiya*. 2017;51:79-83. doi: 10.22141/2308-2097.51.1.2017.97876

Резюме. Хронические заболевания печени вирусного происхождения до сих пор занимают ведущее место в структуре смертности от гепатобилиарной патологии и причин трансплантации печени. Поиск факторов, влияющих на прогрессирование фиброза и прогноз заболевания, является актуальной задачей здравоохранения. В статье приводится обзор исследований влияния половых гормонов на прогрессирование фиброза печени, вероятность развития гепатоцеллюлярной карциномы у мужчин и женщин репродуктивного возраста и в периоде менопаузы.

Ключевые слова: эстрадиол; тестостерон; хронический вирусный гепатит; менопауза; обзор

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, благодаря внедрению в медицинскую практику высокоэффективных ингибиторов вирусных протеаз уже к 2030 году заболеваемость гепатитом, ассоциированным с вирусом С, радикально снизится. Однако, несмотря на оптимистичные прогнозы, до сих пор патология печени, вызываемая вирусами гепатитов, остается ведущей в структуре смертности от болезней печени, благодаря чему сохраняется актуальность поиска факторов, влияющих как на течение болезни, так и на эффективность лечения. В сфере интересов современной науки находятся как факторы внешней среды, так и генетическая предрасположенность, сопутствующие метаболические нарушения, воздействие различных ксенобиотиков и, конечно же, влияние половых гормонов. Для определения роли гормонов репродуктивной системы в прогрессировании болезней сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, аутоиммунной и метаболической патологии проведено множество исследований, целью же данной работы было составление обзора литературных данных, касающихся роли половых гормонов в патогенезе и исходах хронических диффузных заболеваний печени, ассоциированных с вирусными гепатитами.

В последние годы отдельное место отводится половым различиям в ядерных рецепторах гепатоцитов, которые принимают участие в патогенезе печеночной патологии (рис. 1) [34].

Эстрогены и фиброз печени

Прогноз при хронических диффузных заболеваниях печени зависит как от степени печеночного воспаления и некроза гепатоцитов, так и от скорости фиброгенеза — процесса замещения печеночной паренхимы соединительной тканью. При хронических вирусных гепатитах развитие болезни обусловлено участием двух сторон, одна из которых — сам вирус и его патогенные свойства, а вторая — организм «хозяина» вируса — инфицированного больного. К факторам «хозяина» относят возраст, длительность инфицированности, употребление алкоголя, наличие коинфекции, стеатоза печени, инсулинорезистентности, дефицита витамина D и гендерную принадлежность [1, 2]. В настоящее время известно, что прогрессирование хронического вирусного гепатита С (ХГС) происходит у мужчин быстрее, а наличие высоких уровней эстрогенов (например, при беременности) ассоциировано с более низкой активностью воспаления у инфицированных вирусом С женщин [3–5]. Исследования предыдущих лет показали, что терапия эстрогенами улучшает показатели печеночного фиброза, ингибируя активность звездчатых клеток и редуцируя портальное давление. Протективная роль эстрогенов объясняется многими молекулярными механизмами. Один из них — торможение экспрессии различных провоспалительных и индуцирующих фиброз цитокинов, среди которых трансформирующий фактор роста бета-1, туморнекротизирующий фактор альфа, интерлейкины-1 и -6, активность

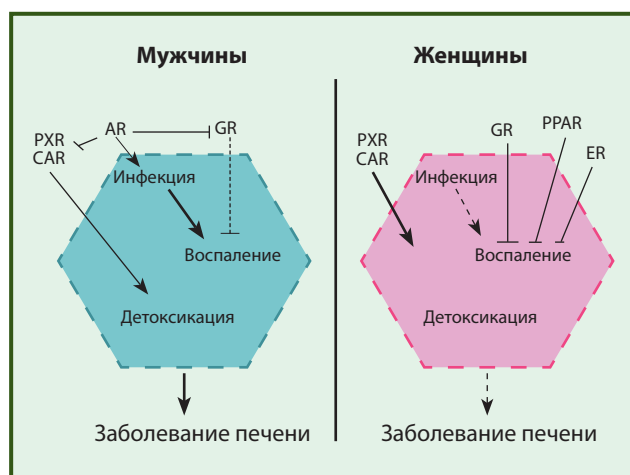
которых индуцирует печеночные stellate клетки [6, 7]. Кроме того, эстрогены обладают антиоксидантной, антиапоптотической активностью при уже развившемся фиброзе [8]. В то же время другой женский гормон — прогестерон может противодействовать благоприятному эффекту эстрогенов [9]. Тяжесть фиброза у женщин увеличивается параллельно с уменьшением эстрогенов и эстроген-тестостеронового соотношения. Erica Villa, Ranka Vukotic и Calogero Camma в результате изучения биохимических, гистологических, клинических и сонографических данных 710 больных ХГС и их обработки при помощи многомерного регрессионного анализа показывают, что у женщин прогрессирование фиброза происходит прерывисто, а у мужчин — более линейно и тяжело [1]. Авторы объясняют этот факт тем, что возрастной рост тестостерон-эстрадиолового коэффициента происходит слишком поздно, чтобы заметно влиять на воспалительные процессы, приводящие к фиброзу. Показателен в этом отношении и анализ данных клиренса вируса при остром гепатите С, результаты которого представляют существенный интерес.

Клиренс вируса при остром гепатите С

Наиболее благоприятным исходом острого вирусного гепатита является элиминация вируса (клиренс), когда в силу разных причин наступает спонтанное выздоровление. Если при остром вирусном гепатите В оно происходит у подавляющего большинства заболевших во взрослом возрасте, то в случае инфицированности вирусом С спонтанный клиренс без специфической терапии наблюдается в среднем лишь у каждого четверто-

го с размахом, по различным данным, от 11 до 49 % [10–12]. В литературе приводится несколько исследований, которые оценивают элиминацию вируса в зависимости от пола заболевших. Так, самые высокие уровни клиренса вируса — 46 % наблюдались в ирландском и немецком ретроспективном исследовании у женщин, которые были инфицированы на поздних сроках беременности, при этом источником вируса была антирезусная сыворотка, применявшаяся для предотвращения резус-конфликта [13, 14]. Так как по понятным причинам полноценного сравнения с группой мужчин не проводилось, дизайн исследования нельзя считать методологически правильным, но результаты этих наблюдений позволили предположить, что женщины выводят вирус гепатита С с большей вероятностью, чем мужчины. С другой стороны, влияние на благополучный исход могли иметь и другие факторы, поскольку известно, что более молодой возраст пациента является благоприятным в отношении клиренса вируса. Кроме того, не существует достаточного количества данных о течении острого гепатита С у женщин в конце беременности и в раннем послеродовом периоде [15].

Популяционное исследование, проведенное в Египте, показало, что из 4720 сельских жителей 910 (19,3 %) имели антитела к вирусу гепатита С. При доверительном интервале 95 % (95% ДИ) это означает, что от 18,2 до 20,4 % египтян когда-то перенесли острый гепатит. Отсутствие РНК вируса у части исследуемых, имеющих антитела, а именно — у 44,6 % женщин и 33,7 % мужчин, подтвердило факт большей вероятности спонтанного излечения женщин ($p = 0,001$) [15]. С.Н. van den Berg, В.Р. Grady исследовали пациентов с наркотической зависимостью и оценивали с помощью логистической регрессии социально-демографические, поведенческие, клинические факторы, генотипические особенности вируса и частоту его клиренса. Результаты позволили зафиксировать спонтанную элиминацию у 33 % пациентов, а проведенное продемонстрировало ассоциацию с женским полом, при этом с пограничной достоверностью чаще происходила элиминация вируса с полиморфизмом rs12979860 (CC). При проведении многомерного анализа женщины с преимущественным генотипом rs12979860 (CC) имели повышенные шансы клиренса вируса (отношение шансов 6,62, 95% ДИ 2,69–26,13), а женщины с неблагоприятным генотипом — такую же вероятность, как и мужчины, инфицированные любым генотипом. Клиренсу вируса также содействовало отсутствие коинфицированности вирусом гепатита В и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Таким образом, в отношении элиминации вируса С существует синергизм женского пола и генного полиморфизма по интерлейкину-28В [16]. Исследования японской популяции также подтверждают роль в спонтанном клиренсе особенностей вируса, а именно — генотипа rs8099917 гена интерлейкина-28В [17]. Необходимо отметить, что существуют работы, не подтверждающие роль полового диморфизма в спонтанной элиминации. Так, три самых больших популяционных исследования — NHANES в США, Trent Study в Великобритании



Примечания: AR — рецептор андрогенов; ER — рецептор эстрогенов; RXR — ретиноидный X-рецептор; CAR — CAR-рецептор (constitutive androstane receptor); GR — глюкокортикоидный рецептор; PPAR — рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами; PXR — PXR-ядерный рецептор (pregnane X receptor) (Gianpaolo Rando, 2011) [34].

Рисунок 1 — Половой диморфизм в действии ядерных рецепторов: стимулирующее влияние показано стрелками, угнетающее — линиями с тупыми концами (пунктирная линия — слабое взаимодействие, жирная линия — сильное взаимодействие)

и Dionysos в Италии — имели противоречивые результаты. В первом исследовании гендерная разница в клиренсе вируса наблюдалась только в отдельных этнических субгруппах, в то время как в двух других она вообще не обнаруживалась [18–20].

Хронический гепатит С и менопауза

Менархе инициирует длительную экспозицию эстрогенов на относительно постоянном уровне, который снижается до минимального в предменопаузальном периоде и до почти неопределяемого в ранней и поздней менопаузе. В клинических исследованиях Di Martino et al. [21] и Codes et al. [22] показано, что прогрессирование фиброза значительно возрастает у женщин после менопаузы, а длительная гормонзамещающая терапия способна удерживать фиброгенез на доменопаузальном уровне. Di Martino с коллегами оценивали уровень женских половых гормонов и его связь с тяжестью болезни и результатом лечения больных ХГС. В первую группу исследуемых вошли 44 женщины с ХГС, во вторую — 44 без гепатита, с разделением каждой группы на подгруппы — до и после менопаузы. Определялся уровень сывороточного эстрадиола, прогестерона и общего тестостерона хемилюминесцентным методом. В результате было показано, что менопаузальные пациентки имели значительно более высокие уровни эстрадиола, общего тестостерона и прогестерона в сравнении с группой контроля. Пациентки репродуктивного возраста имели более высокие уровни прогестерона по сравнению с женщинами в менопаузе с ХГС, а индикаторы тяжести заболевания и ответа на лечение были значительно хуже у женщин в менопаузе по сравнению с женщинами репродуктивного возраста. Как более низкий уровень эстрадиола коррелировал с тяжестью фиброза у женщин с ХГС, так и высокий уровень общего тестостерона и прогестерона был связан с тяжестью фиброза и ассоциировался с плохим ответом на лечение только у женщин с ХГС в менопаузе [23]. Исследование, проведенное Y. Maquyama, Y. Adachi и др., показало, что больные ХГС имеют более высокие уровни эстрадиола, общего тестостерона и прогестерона как в пре- так и в постменопаузальном состоянии, чем пациенты группы контроля, что может объясняться нарушением экскреции этих гормонов больной печенью [24, 25]. В целом инфицированность ХГС ассоциирована с возрастающим уровнем эстрадиола, общего тестостерона и прогестерона как у репродуктивных женщин, так и у женщин в менопаузе. L.A. Mucci, H.E. Kureg выявили, что женщины репродуктивного возраста имели более легкую стадию заболевания, по данным печеночного некроза и фиброза, по сравнению с более старшими женщинами в менопаузе.

Высокие уровни эстрадиола и прогестерона и низкие общего тестостерона у пациентов репродуктивного возраста могут противодействовать прогрессированию печеночного поражения. И наоборот, женщины в менопаузе демонстрируют большую тяжесть заболевания, возможно, вследствие уменьшения уровня эстра-

диола и прогестерона и роста общего тестостерона. Все вышеуказанное поддерживает концепцию того, что прогрессирование фиброза у женщин разного возраста происходит разными темпами: мягкое — в репродуктивном возрасте и более тяжелое — после менопаузы. Обнаружение избыточного тестостерона ассоциированного риска у женщин с ХГС согласуется с данными о повышенном риске рака печени у мужчин, злоупотребляющих анаболическими стероидами, и у леченных андрогенами пациентов с анемией Фанкони [27], а также у женщин с гиперандрогемией вследствие поликистоза яичников [28].

Половой диморфизм при хроническом вирусном гепатите В (ХГВ)

Еще в 1977 году L.W. Tomas и J.S. Drew описывали большую частоту сероконверсии австралийского антигена в соответствующие антитела у женщин с ХГВ, находящихся на гемодиализе, чем у мужчин [29]. Целью исследования, проведенного в Тайване более 15 лет назад, было выявление половых различий в уровнях трансминаз и наличии HBe-антигена у асимптоматичных пациентов с ХГВ, для достижения которой обследовано 636 носителей австралийского антигена. И хотя половых различий в частоте встречаемости HBe-антигена выявлено не было, результаты показали, что наряду с наличием HBeAg мужской пол является независимым предиктором повышенного уровня аланинаминотрансферазы у пациентов с HBV-инфекцией [30]. С этой же целью итальянскими учеными проведен 7-летний ретроспективный анализ информации о пациентах, инфицированных вирусом гепатита В. Данные исследования продемонстрировали, что мужчины не только в 2,6 раза чаще болеют, чем женщины, но среди них чаще наблюдается коинфекция ВИЧ при отсутствии различий в отношении инфицированности другими вирусами гепатитов. Кроме того, у мужчин в 3,6 раза чаще развивался цирроз печени, в 6,8 раза — гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). В результате множественной логистической регрессии с поправкой на возраст, употребление алкоголя, наличие коинфицированности вирусом D и C, влияние индекса массы тела было выявлено, что мужской пол является независимым предиктором более тяжелого заболевания печени (отношение шансов 1,7; 96% ДИ 1,3–2,1) независимо от уровня вирусной нагрузки. Несмотря на отсутствие информации о факторах, которые также влияют на тяжесть болезни (генотип или наличие мутаций), авторы назвали вирус гепатита В вирусом, зависимым от половых гормонов [31]. Задачей исследования, проведенного W.L. Mao и др., было выявление ассоциации между уровнями половых гормонов и различными исходами ХГВ. Наблюдались 252 пациента, среди которых 30 больных острым гепатитом В, 127 — хроническим, 95 — с тяжелым течением ХГВ, и 48 человек здорового контроля. Длительность наблюдения составила 4 месяца. Первичной конечной точкой была внутригоспитальная смертность в течение 90 дней. В начале исследования оценивалась печеночная и почечная

функция, а также уровни половых гормонов (общего тестостерона и эстрадиола). В результате исследования было показано, что у пациентов с тяжелым течением ХГВ уровни эстрадиола были значительно выше по сравнению с контролем и острым гепатитом В, в то время как между больными с острым гепатитом и здоровыми разницы зафиксировано не было. Все пациенты мужского пола имели нормальные уровни тестостерона, которые не отличались достоверно от контроля. Повышение уровней эстрадиола ассоциировалось с тяжелым заболеванием печени и ростом уровня смертности в течение 3 месяцев. Также многомерный анализ выявил в качестве независимых предикторов смертности эстрадиол и значения, вычисленные по шкале MELD (Model for End Stage Liver Disease) [31]. Эти результаты несколько расходятся с данными относительно взаимосвязи повышенного уровня эстрадиола с более благоприятным течением болезни при гепатите С.

Половой диморфизм и гепатоцеллюлярная карцинома

К. Tanaka с соавт. исследовали возможную ассоциацию возникновения ГЦК с сывороточными уровнями общего и свободного тестостерона, эстрадиола, секссвязывающего глобулина и тестостерон-эстрадиолового соотношения в проспективном исследовании, охватывавшем период с 1987 по 1995 год. Анализировались данные 46 японских мужчин с циррозом печени, ассоциированным с вирусом гепатита С. В течение периода наблюдения ГЦК развилась у 20 пациентов (43 %). Однофакторный анализ продемонстрировал, что величины тестостерон-эстрадиолового соотношения и уровней тестостерона были достоверными предикторами возникновения ГЦК. При многофакторном анализе свободный сывороточный тестостерон был ассоциирован с повышенным риском возникновения карциномы, в то время как ассоциация с уровнями эстрадиола и гормонсвязывающего глобулина не была очевидной. Эти результаты свидетельствуют о том, что повышение сывороточного тестостерона на фоне снижения эстрогенов может способствовать развитию ГЦК при циррозе печени [32]. В то же время в египетском исследовании Н. Ahmed Nora, В. Taghrid El-Abaseri, опубликованном в 2015 году, было показано, что ассоциация ГЦК и с антителами к гепатиту С, и с австралийским антигеном была достоверно значимой и у мужчин, и у женщин, хотя у курящих мужчин рак развивался чаще. В то же время многомерный анализ скорректированного отношения шансов показал, что у женщин не была достоверно значимой зависимость развития ГЦК от наличия антител к сердцевинному антигену вируса гепатита В. В том же исследовании показано, что у курящих мужчин с ХГС карцинома развивается чаще, чем у курящих женщин [6], хотя, по данным китайских ученых, заболеваемость ГЦК у женщин была даже больше связана с пассивным курением — отношение шансов 2,35 (95% ДИ 1,19–4,07) [33].

Таким образом, исследования последних десятилетий показывают роль полового диморфизма в про-

грессировании хронических диффузных заболеваний печени, ассоциированных с вирусами гепатитов С и В. В то же время роль половых гормонов в исходах данной патологии требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Villa E, Vukotic R, Camma C, et al. Reproductive Status Is Associated with the Severity of Fibrosis in Women with Hepatitis C. *PLoS ONE*. 2012;7(9):e44624. doi.org/10.1371/journal.pone.0044624.
2. Wiese M, Grungreiff K, Guthoff W, et al. Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany — a 25-year multicenter study. *J Hepatol*. 2005;43:590-8.
3. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:35-46. doi: 10.1053/jhep.2002.36806.
4. Bissell DM. Sex and hepatic fibrosis. *Hepatology*. 1999;29:988-989. doi: 10.1002/hep.510290351.
5. Conte D, Fraquelli M, Prati D, et al. Prevalence and Clinical Course of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Rate of HCV Vertical Transmission in a Cohort of 15250 Pregnant Women. *Hepatology*. 2000;31:751-755. doi: 10.1002/hep.510310328.
6. Ahmed NH, El-Abaseri TB, El-Sayed HF, El-Serafi TI. Female Sex Hormones Pattern and Its Relation to Disease Severity and Treatment in Pre- and Postmenopausal Patients with Chronic Hepatitis C Virus (Genotype 4) Infection. *International Journal of Chronic Diseases*. 2015;2015:927974. doi: 10.1155/2015/927974. Epub 2015 Aug 17.
7. Kireev R, Tresguerres A, Garcia C, et al. Hormonal regulation of pro-inflammatory and lipid peroxidation processes in liver of old ovariectomized female rats. *Biogerontology*. 2010;11(2):229-243. doi: 10.1007/s10522-009-9242-2. Epub 2009 Jul 26.
8. Lu G, Shimizu I, Cui X, et al. Antioxidant and antiapoptotic activities of idoxifene and estradiol in hepatic fibrosis in rats. *Life Sciences*. 2004;74(7):897-907.
9. Yuan Y, Shimizu I, Shen M, et al. Effects of estradiol and progesterone on the proinflammatory cytokine production by mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology*. 2008;14(14):2200-2207. doi: 10.3748/wjg.14.2200.
10. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat*. 2006;13(1):34-41. doi: 10.1111/j.1365-2893.2005.00651.x.
11. Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J, et al. Spontaneous viral clearance, viral load, and genotype distribution of hepatitis C virus (HCV) in HIV-infected patients with anti-HCV antibodies in Europe. *J Infect Dis*. 2008;198:1337-44. doi: 10.1086/592171.
12. Danta M, Semmo N, Fabris P, et al. Impact of HIV on host-virus interactions during early hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*. 2008;197(11):1558-66. doi: 10.1086/587843.
13. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med*. 1999;340:1228-1233. doi: 10.1056/NEJM199904223401602.
14. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Oesen U. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology*. 2000;32:91-96. doi: 10.1053/jhep.2000.8169.

15. Bakr I, Rekecewicz C, Hosseiny M, et al. Higher clearance of hepatitis C virus infection in females compared with males. *Gut*. 2006;55(8):1183-7. doi:10.1136/gut.2005.078147.
16. Van den Berg CH, Grady BP, Schinkel J, et al. Female sex and IL28B, a synergism for spontaneous viral clearance in hepatitis C virus (HCV) seroconverters from a community-based cohort. *PLoS One*. 2011;6(11). doi: 10.1371/journal.pone.0027555.
17. Ikezaki H, Furusyo N, Hiramane S, et al. Association of IL28B rs809917 genotype and female sex with spontaneous clearance of hepatitis C virus infection: a Japanese cross-sectional study. *Arch Virol*. 2016;161(3):641-648. doi: 10.1007/s00705-015-2703-9.
18. Alter M, Kruszon-Moran D, Nainan O, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med*. 1999;341:556-62. doi: 10.1056/NEJM199908193410802.
19. Mohsen AH, Trent HCV Study Group. The epidemiology of hepatitis C in a UK health regional population of 5.12 million. *Gut*. 2001;48:707-713. doi: 10.1136%2Fgut.48.5.707.
20. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S21-9. doi: 10.1053/jhep.2002.36227.
21. Di Martino V, Lebray P, Myers RP, et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. *Hepatology*. 2004;40(6):1426-33. doi: 10.1002/hep.20463.
22. Codes L, Asselah T, Cazals-Hatem D, et al. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy. *Gut*. 2007;56:390-395. doi: 10.1136%2Fgut.2006.101931.
23. Corsi DJ, Karges W, Thavorn K, Crawley AM, Cooper CL. Influence of female sex on hepatitis C virus infection progression and treatment outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(4):405-411. doi: 10.1097/MEG.0000000000000567.
24. Maruyama Y, Adachi Y, Aoki N, Suzuki Y, Shinohara H, Yamamoto T. Mechanism of feminization in male patients with non-alcoholic liver cirrhosis: role of sex hormone-binding globulin. *Gastroenterologia Japonica*. 1991;26(4):435-439.
25. Mucci LA, Kuper HE, Tamimi R, Laquiou P, Spanos E, Trichopoulos D. Age at menarche and age at menopause in relation to hepatocellular carcinoma in women. *BJOG*. 2001;108(3):291-4.
26. Nguyen HV, Mollison LC, Taylor TW, Chubb SA, Yeap BB. Chronic hepatitis C infection and sex hormone levels: effect of disease severity and recombinant interferon- α therapy. *Internal Medicine Journal*. 2006;36(6):362-6. doi: 10.1111/j.1445-5994.2006.01093.x.
27. Velazquez I, Alter BP. Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions. *American Journal of Hematology*. 2004;77(3):257-267. doi: 10.1002/ajh.20183.
28. Vassilatou E, Lafoyianni S, Vryonidou A, et al. Increased androgen bioavailability is associated with non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2010;25(1):212-220. doi: 10.1093/humrep/dep380.
29. London W, Drew J. Sex differences in response to hepatitis B infection among patients receiving chronic dialysis treatment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1977;74(6):2561-2563.
30. Tsai JF, Chuang LY, Jeng JE, et al. Sex differences in relation to serum hepatitis Be antigen and alanine aminotransferase levels among asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *J Gastroenterol*. 2000;35(9):690-695.
31. Stroffolini N, Esvan R, Biliotti E, Sagnelli E, Gaeta GB, Almasio PL. Gender differences in chronic HBsAg carriers in Italy: Evidence for the independent role of male sex in severity of liver disease. *J Med Virol*. 2015;87(11):1899-903. doi: 10.1002/jmv.24243. Epub 2015 Jun 2.
32. Tanaka K, Sakai H, Hashizume M, Hirohata T. Serum testosterone: estradiol ratio and the development of hepatocellular carcinoma among male cirrhotic patients. *Cancer Research*. 2000;60(18):5106-10.
33. Niu JJ, Su YH, Han YF, et al. Synergistic effects of different types of smoking and other risk factors on risk of hepatocellular carcinoma in Xiamen, China. *Chin J Epidemiol*. 2010;31(8):850-855.
34. Rando G, Wahli W. Sex differences in nuclear receptor-regulated liver metabolic pathways. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2011;1812:964-973. doi: 10.1016/j.bbdis.2010.12.023.

Получено 19.01.2017 ■

Ягмур В.Б.

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Роль гендерного диморфізму у розвитку та наслідках хронічних вірусних гепатитів

Резюме. Хронічні захворювання печінки вірусного походження до цього часу займають провідне місце в структурі смертності від гепатобілярної патології та причин трансплантації печінки. Пошук факторів, що впливають на прогресування фіброзу і прогноз захворювання, є актуальним завданням охорони здоров'я. У статті наводиться огляд до-

сліджень впливу статевих гормонів на прогресування фіброзу печінки, імовірність розвитку гепатоцелюлярної карциноми у чоловіків і жінок репродуктивного віку і в періоді менопаузи.

Ключові слова: естрадіол; тестостерон; хронічний вірусний гепатит; менопауза; огляд

V.B. Yagmur

SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

The role of gender dimorphism in the development and outcome of chronic viral hepatitis

Abstract. Chronic viral liver diseases still have a leading place in the structure of mortality from hepatobiliary diseases and causes of liver transplantation. Search for factors influencing the progression of fibrosis and the prognosis of the disease are of public health priority. The article provides an overview of the research on the influ-

ence of sex hormones on the progression of liver fibrosis, the likelihood of hepatocellular carcinoma development in men and women of reproductive age and menopausal state.

Keywords: estradiol; testosterone; chronic viral hepatitis; menopause; review