



Л.К. Пархоменко,  
Л.А. Страшок, О.В. Бузницька

Харківська медична академія післядипломної освіти

## Роль біохімічних маркерів у ранній діагностиці фіброзу печінки у дітей, хворих на ожиріння

### Ключові слова

Діти, підлітки, неалкогольна жирова хвороба печінки, фіброз печінки, ожиріння, методи діагностики.

Відомо багато чинників, вплив яких призводить до розвитку хронічних дифузних захворювань печінки [12, 15]. Це віруси, алкоголь, лікарські сполуки, токсини, автоімунні реакції, генетично зумовлені метаболічні порушення тощо. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) нині є одним з найпоширеніших у світі хронічних захворювань печінки, яке характеризується накопиченням жиру в гепатоцитах у пацієнтів, які не вживали алкоголь у гепатотоксичних дозах [3, 4, 8, 10]. Незважаючи на різноманітність патогенетичних механізмів ураження печінки, розвиток і хронізація процесів її пошкодження супроводжуються системними, однотиповими структурними змінами тканини органа [13, 14]. НАЖХП трапляється у більшості осіб з ожирінням, основним шляхом прогресування є процес фіброгенезу, який супроводжується відкладанням компонентів екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) (колаген різних типів, ламінін, фібронектин тощо) у просторі Disse, що призводить до структурно-функціональної недостатності органа. Реальну частоту поширеності захворювання встановити складно у зв'язку з недостатнім використанням неінвазивних скринінгових методів діагностики, завдяки яким можна виявити початкові форми захворювання [1, 11].

Клініко-морфологічні характеристики печінки при ожирінні: стеатоз — переважання жирової дистрофії гепатоцитів; стеатогепатит — наявність запальних інфільтратів та ділянок некрозу як у стромі, так і в паренхімі; стеатофіброз — пе-

реважання фіброзу портальної стромі без порушення часточкової структури; стеатоз — порушення часточкової структури печінки. На сьогодні патогенез стеатозу, стеатогепатиту та прогресування фіброзу до кінця не з'ясовано. Згідно з даними останніх досліджень, морфологічні та біохімічні маркери фіброгенезу при НАЖХП виявляють вже на етапі стеатозу, хоча накопичення жирових включень гепатоцитами може відбуватися тривалий час як фоновий стан [9]. Це призводить до гальмування процесів регенерації та заміщення гепатоцитів надлишковою кількістю складових ЕЦМ, які синтезуються зірчастими клітинами печінки, однією з яких є фібронектин. Цей глікопротеїн сприяє фіксації клітин у міжклітинному просторі за рахунок взаємодії з мембранними рецепторами, зв'язується з проколагеновими фібрилами, посилює процеси фагоцитозу, тобто є «молекулярним клеєм» [7]. При прогресуванні процесу фіброгенезу змінюється як кількісний, так і якісний склад ЕЦМ, зокрема підвищується рівень колагену різних типів. При різних пошкодженнях печінки одним з перших синтезується колаген IV типу, який є основним структурним елементом базальних мембран клітин. Рівень колагену IV типу відображає поточні гепатоцелюлярні пошкодження на початкових етапах та процеси регенерації лобулярної структури печінки [6, 7]. Надалі відбувається акумуляція в ЕЦМ фібрилярних типів колагену, зокрема I типу, який спричиняє трансформацію колагенових фібрил у мостоподібний фіброз і, зрештою, — розвиток цирозу. Діагностичним критері-

ем фіброгенезу є N-термінальні пропептиди колагену I типу, фібролізису – C-термінальні телопептиди колагену I типу [1, 6].

Найбільш інформативним та об'єктивним методом діагностики НАЖХП залишається пункційна біопсія печінки, яка дає змогу провести диференціацію між стеатозом та стеатогепатитом, оцінити стадію фіброзу, виключити інші причини ураження печінки та спрогнозувати подальший перебіг захворювання [2, 5, 6]. Проте через низку суттєвих обмежень (отримання малоінформативного матеріалу, так звані похибки потрапляння, ризик ускладнень, дитячий вік, складнощі з динамічним спостереженням) біопсія печінки не є золотим стандартом діагностики [2, 7, 16]. Саме тому метою наукових досліджень є розробка неінвазивних, більш безпечних та чутливих методів діагностики, переважно біохімічних і молекулярних, які тісно корелюють з показниками біопсії печінки та максимально доступні у загальній практиці.

Мета роботи – вивчити діагностичну значущість біохімічних маркерів фіброгенезу печінки на ранніх стадіях розвитку у підлітків з ожирінням.

### Матеріали та методи

На базі відділення ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» м. Харкова обстежено 226 хворих на ожиріння віком від 8 до 18 років: 129 ((57,08 ± 3,29) %) юнаків, 97 ((42,92 ± 3,29) %) дівчат. Верифікацію патології здійснювали згідно з «Протоколами надання медичної допомоги дітям, хворим на ожиріння» (Наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р.), МКХ-10 та критеріями ВООЗ. Контрольну групу склали 20 здорових дітей аналогічного віку.

Об'єктивне дослідження включало антропометрію з визначенням зросту, маси тіла, обводу талії та стегон, індексу маси тіла. Для оцінки функціонального стану печінки використовували комплекс клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних методів дослідження. Критерієм інсулінорезистентності (ІР) слугувала гомеостатична модель НОМА-ІР (Homeostasis

model assessment). Результат  $\geq 3,5$  од. свідчив про наявність ІР.

Методом імуоферментного аналізу в сироватці крові визначали біохімічні маркери інтенсивності фіброгенезу печінки: фібронектин, колаген IV типу, N-термінальні пропептиди колагену I типу та C-термінальні телопептиди колагену I типу. Фібронектин у плазмі визначали за допомогою набору реагентів Fibronectin Elisa Kit (ЗАТ «Биохиммак», РФ), колаген IV типу – за допомогою набору реагентів Serum collagen IV EIA (Argutus Medical, Японія), N-термінальні пропептиди колагену I типу – за допомогою набору реагентів NT-proCNP (Biomedica, Австрія), C-термінальні телопептиди колагену I типу – за допомогою набору реагентів Serum CrossLaps Elisa (Immunodiagnostic Systems Ltd, Велика Британія). Забір та стабілізацію крові для досліджень проводили згідно з інструкціями до наборів. Референтні значення для колагену IV типу – (99,0 ± 2,3) мкг/л у сироватці крові, фібронектину – (70,0 ± 14,0) мкг/мл у плазмі крові. Концентрація N-термінальних пропептидів та C-термінальних телопептидів колагену I типу у сироватці крові варіювала залежно від віку і статі (табл. 1). Наявність зазначених маркерів у сироватці та плазмі крові обстежених осіб вище за максимально припустимий рівень свідчить про фіброгенез печінки.

Створення бази даних та статистичну обробку результатів проводили з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel та SPSS Statistics 17.0. Для оцінки вірогідності відмінностей використовували t-критерій Стьюдента (p). Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп – 0,05.

### Результати та обговорення

Наявність ІР за величиною індексу НОМА-ІР у хворих на ожиріння встановлено у 113 ((50,0 ± 3,33) %) осіб.

Дослідження показників ЕЦМ печінки і фіброгенезу у дітей виявило достовірне підвищення рівнів колагену IV типу (табл. 2). Вміст фібронектину в крові достовірно відрізнявся у групах і

Таблиця 1. Вміст у нормі N-термінальних пропептидів та C-термінальних телопептидів колагену I типу у сироватці крові у дітей різних вікових груп та статі

Показник	Препубертатний період		Пубертатний період		Постпубертатний період	
	Хлопчики	Дівчатка	Юнаки	Дівчата	Юнаки	Дівчата
N-термінальні пропептиди колагену I типу, пмоль/л	4,52 ± 0,324	5,87 ± 0,334	6,1 ± 0,274	4,98 ± 0,268	4,9 ± 0,352	3,75 ± 0,147
C-термінальні телопептиди колагену I типу, нг/мл	1,883 ± 0,374	2,029 ± 0,361	2,281 ± 0,474	2,266 ± 0,368	1,069 ± 0,552	0,821 ± 0,447

Таблиця 2. Рівень колагену IV типу та фібронектину у підлітків з ожирінням залежно від наявності ІР (М ± σ)

Група	Кількість	Колаген IV типу, мкг/л	Фібронектин, мкг/мл
ІР+ (≥ 3,5 од.)	113	107,61 ± 7,04	115,86 ± 7,20*
ІР- (≤ 3,5 од.)	113	103,76 ± 8,31	93,00 ± 6,31
Контрольна	20	85,91 ± 2,38	78,36 ± 2,12
Вірогідність відмінностей порівняно з контролем		p < 0,05	p < 0,05

Примітка. \*Різниця показників щодо групи без ІР статистично значуща (p < 0,05).

був вищим за наявності ІР, що, ймовірно, пов'язане з тяжчим ураженням печінки у підлітків з ІР.

Як діагностичні критерії двох фізіологічно протилежних процесів (фіброгенез і фібролізис) визначали рівень N-термінальних пропептидів та C-термінальних телопептидів колагену I типу (табл. 3, 4).

Вміст N-термінальних пропептидів колагену I типу в усіх підлітків з ожирінням вірогідно перевищував референтні значення на відміну від дітей контрольної групи (p < 0,05).

У підлітків з ІР вміст N-термінальних пропептидів колагену I типу був більш підвищеним, ніж у групі обстежених без ІР, що свідчить про інтенсивніший процес фіброгенезу печінки на тлі ІР (p < 0,05). У препубертатний період зазначений маркер фіброгенезу був достовірно вищим у дівчат з ІР (p < 0,05), а в постпубертатний — навпа-

ки (p < 0,05). Цей факт пов'язаний з тим, що у препубертатний та пубертатний період темпи росту у дівчат фізіологічно більш пришвидшені, ніж у юнаків, які «наздоганяють» дівчат у середині пубертатного і постпубертатного періоду. Таким чином, обмін сполучної тканини та її оновлення найбільш активні під час інтенсивного росту. В групі дітей без ІР рівень біохімічного маркера у юнаків пубертатного та постпубертатного віку вірогідно значуще перевищував показники дівчат аналогічного віку (p < 0,05). Отже, можна стверджувати про наявність початкових етапів фіброзу печінки у підлітків, хворих на ожиріння, більш помітні в обстежених з ІР.

Вміст C-термінальних телопептидів колагену I типу у підлітків з ожирінням був у межах референтних норм та статистично значуще не відрізнявся від такої групи контролю (p > 0,05). Ви-

Таблиця 3. Рівень N-термінальних пропептидів колагену I типу у дітей з ожирінням залежно від наявності ІР (М ± σ), пмоль/л

Група	Препубертатний період		Пубертатний період		Постпубертатний період	
	Хлопчики	Дівчатка	Юнаки	Дівчата	Юнаки	Дівчата
ІР+ (≥ 3,5 од.)	9,03 ± 0,21*	11,12 ± 1,60*	8,6 ± 1,04	7,42 ± 0,76	8,28 ± 0,80*	5,51 ± 0,88*
ІР- (≤ 3,5 од.)	6,98 ± 0,65	5,9 ± 0,77	9,536 ± 1,84	6,903 ± 0,61	7,806 ± 0,94	4,536 ± 0,52
Контрольна	4,45 ± 0,13	5,64 ± 0,14	6,21 ± 0,16	4,81 ± 0,12	5,08 ± 0,13	3,79 ± 0,11
Вірогідність відмінностей порівняно з контролем	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05

Примітка. \*Різниця показників щодо групи без ІР статистично значуща (p < 0,05).

Таблиця 4. Рівень C-термінальних телопептидів колагену I типу у дітей з ожирінням залежно від наявності ІР (М ± σ), нг/мл

Група	Препубертатний період		Пубертатний період		Постпубертатний період	
	Хлопчики	Дівчатка	Юнаки	Дівчата	Юнаки	Дівчата
ІР+ (≥ 3,5 од.)	1,86 ± 0,41	1,921 ± 0,14	1,88 ± 0,18	1,673 ± 0,18	1,291 ± 0,08	1,134 ± 0,14
ІР- (≤ 3,5 од.)	1,72 ± 0,25	1,927 ± 0,42	1,888 ± 0,34	1,281 ± 0,10	1,218 ± 0,13	0,733 ± 0,06
Контрольна	1,52 ± 0,32	1,89 ± 0,43	2,61 ± 0,71	2,47 ± 0,68	1,23 ± 0,25	0,89 ± 0,19
Вірогідність відмінностей порівняно з контролем	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05

нятком були діти пубертатного віку як з ІР, так і без неї, в яких цей показник був достовірно нижчим, ніж у дітей групи контролю ( $p < 0,05$ ). Імовірно, це пов'язано з переважанням процесів фіброгенезу над фібролізісом, що характерно для фіброзу печінки. Достовірної різниці між обстеженими з ІР та без неї не встановлено ( $p > 0,05$ ), хоча незначне переважання рівня досліджуваного маркера відзначено у підлітків з ІР. У дівчат з ожирінням препубертатного віку вміст С-термінальних телопептидів колагену І типу був більшим, ніж у юнаків того ж віку, а в постпубертатний період — навпаки ( $p > 0,05$ ). Це, можливо, пояснюється активнішим оновленням сполучної тканини, яке спостерігається у дівчат препубертатного віку і триває у пубертатному періоді, на відміну від юнаків, у яких цей процес є найбільш інтенсивним у кінці пубертатного — на початку постпубертатного періоду.

### Висновки

Отримані результати дослідження показників фіброгенезу печінки сироватки крові у підлітків з ІР та без неї свідчать про достовірне підвищення рівня колагену ІV типу та фібронектину на

відміну від дітей контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Показники фібронектину крові вірогідно відрізнялися залежно від наявності ІР, що, ймовірно, пов'язано з тяжчим ураженням печінки у дітей з ІР ( $p < 0,05$ ).

Встановлені зміни рівня N-термінальних пропептидів та С-термінальних телопептидів колагену І типу свідчать про переважання процесів фіброгенезу над процесами фібролізісу та наявність початкових стадій фіброзу печінки задовго до клінічної маніфестації НАЖХП та підтвердження діагнозу доступними методами діагностики.

Таким чином, підтверджено діагностичну цінність щодо виявлення процесів фіброгенезу печінки на ранніх стадіях формування у підлітків з ожирінням неінвазивних методів діагностики з використанням біохімічних маркерів фіброзу печінки (колагену ІV типу, фібронектину, N-термінальних пропептидів та С-термінальних телопептидів колагену І типу). У перспективі це дасть змогу об'єктивно відбирати хворих для проведення біопсії печінки, подальшого спостереження за пацієнтом з контролем біохімічних показників фіброзу печінки в динаміці та розробити методи антифібротичної терапії.

### Список літератури

1. Араблинский А.В., Чеченов М.Х. К вопросу о неинвазивной диагностике жирового гепатоза при неалкогольном стеатогепатите // Мед. визуализация.— 2008.— № 1.— С. 46—51.
2. Бабак О.Я., Кравченко Н.А. Сывороточные биомаркеры и фибротесты в диагностике фиброза печени: недостатки и перспективы // Сучасна гастроентерол.— 2012.— № 3 (65).— С. 71—80.
3. Белоусов Ю.В., Бабаджян Е.Н. Жировой гепатоз у детей: дефиниция и диагноз // Современная педиатрия.— 2010.— № 5 (33).— С. 107—109.
4. Вовк Е.И. Жировая болезнь печени в практике терапевта: место в сосудистом континууме // Лечащий врач.— 2009.— № 8.— С. 78—81.
5. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Бращенко А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение // Лечащий врач.— 2008.— № 2.— С. 19—22.
6. Пархоменко Л.К., Страшок Л.А., Будрейко О.А. та ін. Функціональні захворювання печінки та порушення ліпідного спектра крові у дітей та підлітків з ожирінням // Гастроентерологія.— 2011.— № 45.— С. 125—131.
7. Пирогова И.Ю., Пышкин С.А. Диагностика фиброза печени: инвазивные и неинвазивные методы // Сиб. мед. журн.— 2011.— № 3.— С. 10—15.
8. Урсова Н.И. Жировая дистрофия печени при метаболическом синдроме в практике врача-педиатра // Лечащий врач.— 2010.— № 1.— С. 37—40.
9. Хухлина О.С. Особенности патоморфологических и метаболических параметров фиброза печени у больных с алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 5 (25).— С. 34—40.
10. Чернявский В.В. Жировая болезнь печени как интегральная проблема внутренней медицины // Новости медицины и фармации.— 2011.— № 4 (354).— С. 64—67.
11. Чорбинская С.А., Борисенко Е.В., Кравцова Н.А. Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени // Врач.— 2009.— № 3.— С. 26—28.
12. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // N. Engl. J. Med.— 2002.— Vol. 346.— P. 1221—1231.
13. Feldstein A.E., Charatcharoenwitthaya P., Treeprasertsuk S. et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years // Gut.— 2009.— Vol. 58.— P. 1538—1544.
14. Kistler K.D., Molleston J., Unalp A. et al. Symptoms and quality of life in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease posted: 02/01/2010 // Aliment. Pharmacol. Therapeut.— 2010.— Vol. 31 (3).— P. 396—406.
15. Kotronen A., Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome // Arterioscler. Thromb. Vas. Biol.— 2008.— Vol. 28 (1).— P. 27—38.
16. Sanai F.M., Keeffe E.B. Liver biopsy for histological assessment: the case against // Saudi J. Gastroenterol.— 2010.— Vol. 16 (2).— P. 124—132.

Л.К. Пархоменко, Л.А. Страшок, Е.В. Бузницкая

## Роль биохимических маркеров в ранней диагностике фиброза печени у детей, больных ожирением

Приведены данные о методах неинвазивной диагностики фиброзных изменений на фоне неалкогольной жировой болезни печени у детей с ожирением. Изучено диагностическое значение биохимических маркеров фиброза печени при неалкогольной жировой болезни печени. Установлено, что метод определения уровня коллагена IV типа, фибронектина, N-терминальных пропептидов и C-терминальных телопептидов коллагена I типа обладает высокой чувствительностью в отношении диагностики фиброза печени.

L.K. Parkhomenko, L.A. Strashok, O.V. Buznytska

## The role of biochemical markers of the early diagnostics of liver fibrosis in pediatric patients with obesity

The article presents data about methods of non-invasive diagnostics of the fibrotic alterations of non-alcoholic fatty liver disease in pediatric patients with obesity. The authors studied diagnostic role of serum markers of liver fibrosis of non-alcoholic fatty liver disease. It has been established that determination of collagen type IV, fibronectin, N-terminal propeptides and C-terminal telopeptides of collagen type I had a high sensitivity as regards the diagnosis of liver fibrosis.

---

### Контактна інформація

Пархоменко Людмила Костянтинівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри  
61176, м. Харків, вул. Корчагинців, 58  
Тел. (572) 62-70-45. E-mail: parkhomenko.lk@mail.ru

*Стаття надійшла до редакції 19 жовтня 2012 р.*