



О. Я. Бабак, Т. М. Голенко

Харківський національний медичний університет

## Роль пентраксину-3 та нових неінвазивних методів у діагностиці неалкогольного стеатогепатиту

Огляд присвячено проблемі діагностики однієї з найпоширеніших патологій сучасного світу — неалкогольної жирової хвороби печінки. Розглянуто нові неінвазивні методи діагностики неалкогольного стеатогепатиту. Узагальнено патогенетичні механізми впливу пентраксину-3 на розвиток неалкогольного стеатогепатиту. Наведено дані експериментальних і клінічних досліджень щодо значення пентраксину-3 у неінвазивній діагностиці неалкогольного стеатогепатиту.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, пентраксин-3.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є поширеною причиною розвитку хронічних захворювань печінки. НАЖХП вважають серйозною загрозою для здоров'я і життя людини в розвинених країнах з передбачуваною поширеністю від 20 до 40 % у світовій популяції [10, 27]. НАЖХП є найбільш прогнозованим показанням для трансплантації печінки до 2030 р. [5].

НАЖХП становить собою спектр захворювань — від стеатозу і неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) до фіброзу і цирозу печінки [6]. Гістологічно НАЖХП маніфестує розвитком стеатозу печінки (накопичення жирових включень не менше ніж у 5 % гепатоцитів і/або підвищення рівня тригліцеридів понад 55 мг/г печінки без ознак гепатоцелюлярного пошкодження) [23]. Такі чинники, як прийом висококалорійної їжі в поєднанні зі зниженою фізичною активністю, порушення ліпідного обміну, підвищення вироблення адипоцитокінів вісцеральною жировою тканиною, а також генетична схильність, відіграють провідну роль у патогенезі розвитку стеатозу печінки [1].

Наступною ланкою в патогенезі НАЖХП є прогресування стеатозу з формуванням НАСГ. Смертність пацієнтів тісно пов'язана з наявністю НАСГ. Аналіз даних обстеження 129 пацієн-

тів з НАЖХП, підтвердженою біопсією, з третього Національного обстеження стану здоров'я і харчування (NHANES III) показав, що смертність пацієнтів з НАСГ значно перевищувала таку у групі пацієнтів зі стеатозом печінки [7].

НАСГ характеризується розвитком запалення жирової тканини за рахунок індукції локальної і системної імунної відповіді. Типовими гістологічними особливостями НАСГ є макровезикулярний стеатоз, змішане часткове запалення та гепатоцелюлярне балонування [16]. К. Дей (Велика Британія) запропонував розглядати патогенез НАСГ у вигляді моделі «двох ударів». Ця модель передбачає розвиток стеатозу печінки як «перший удар». Було показано, що ступінь накопичення жиру корелює з активацією печінкових зірчастих клітин, тому стеатоз розглядали як самостійний активатор фіброгенезу. Розвиток окисного стресу, мітохондріальної дисфункції, вироблення адипокінів, прозапальних цитокінів і бактеріальних ендотоксинів розглядали як «другий удар», що призводить до пошкодження гепатоцитів та розвитку запалення [33]. Останніми роками гіпотезу «двох ударів» було розширено до моделі з множинними ударами, оскільки подальше прогресування НАСГ може бути спричинене кількома додатковими чинниками [36]. У моделі з множинними ударами першим ударом є інсулінорезистентність і пов'язані з нею метаболічні порушення. Гіперінсуліне-

мія, спричинена інсулінорезистентністю, призводить до збільшення ліпогенезу і гальмування ліполізу, внаслідок чого збільшується кількість вільних жирних кислот у печінці. Після початкової печінкової інфільтрації вільними жирними кислотами печінка стає надзвичайно вразливою до впливу багатьох патогенетичних чинників, які спричиняють трансформацію стеатозу в НАСГ. До основних чинників належать окисне пошкодження і апоптоз гепатоцитів, активація профіброгенного трансформувального ростового фактора- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), порушення регуляції адипоцитокінів і активація гепатоцелюлярних клітин. Ці чинники спричиняють розвиток і прогресування НАСГ [32].

Не викликає сумнівів той факт, що НАСГ може прогресувати до цирозу печінки і печінкової недостатності [29]. Численні епідеміологічні та клінічні дослідження продемонстрували, що НАСГ є чинником розвитку гепатоцелюлярної карциноми [20], тому рання діагностика НАСГ — важливе завдання сучасної гепатології [2].

Методи діагностики НАЖХП мають суттєві обмеження щодо диференціювання стеатозу і НАСГ. Лабораторні тести, які зазвичай застосовують для обстеження пацієнтів з підозрою на НАЖХП, передбачають визначення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ) та  $\gamma$ -глутамілтранспептидази (ГГТП). Однак вміст печінкових ферментів рідко значно перевищує допустимі показники, у більш ніж двох третин пацієнтів він у межах норми. P. Mofrad та співавт. продемонстрували, що у пацієнтів з будь-якою стадією прогресування НАЖХП нормальний вміст АСТ [25]. Неінвазивні методи візуалізації, такі як ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ) і протонна магнітно-резонансна спектроскопія, можуть виявити печінковий стеатоз, але не можуть достовірно диференціювати стеатоз і НАСГ [9, 24, 31]. Установлено, що непряма еластографія (Фіброскан, Ехосенс), за допомогою якої неінвазивно визначають щільність печінкової тканини, є ефективним методом діагностики тяжких стадій фіброзу при НАЖХП [34, 35]. Однак це обстеження є неефективним у пацієнтів з високим індексом маси тіла. Крім того, цей спосіб діагностики є малодоступним для широкого застосування в країнах з низьким рівнем доходу. Магнітно-резонансна еластографія продемонструвала високу чутливість і специфічність щодо виявлення всіх ступенів фіброзу (98 і 99% відповідно). Однак нині цей метод є експериментальним [18].

Золотим стандартом діагностики НАСГ є проведення біопсії печінки, яка дає змогу найточніше оцінити стадію фіброзу печінки та визначити активність запального процесу. Однак проведення біопсії печінки є трудомістким і дорогим методом, який асоціюється з розвитком багатьох ускладнень, неможливістю проведення масштабного скринінгу і використання в динаміці захворювання [17]. Складність з інтерпретацією даних біопсії може призвести до помилок у встановленні діагнозу НАСГ [30].

Таким чином, перспективним у діагностичній гепатології може бути використання неінвазивних методів діагностики НАЖХП з можливістю диференціювання стеатозу і НАСГ.

Останнім часом увагу привертає плазмовий біомаркер запалення пентраксин-3 — запальний цитокін, який, за даними багатьох досліджень, має значний потенціал у діагностиці НАСГ. Пентраксин-3 є білком гострої фази запалення, належить до родини гострофазових білків, як і С-реактивний білок, суперсімейства пентраксинів, які характеризуються циклічною мультимірною структурою [8]. Пентраксин-3 швидко продукується і вивільняється кількома типами клітин, зокрема мононуклеарними фагоцитами, дендритними клітинами, фібробластами, гепатоцитами і судинними ендотеліальними клітинами, у відповідь на первинні запальні сигнали [13]. Цей маркер діє як білок гострої фази, оскільки його рівень у крові низький у нормальних умовах (близько 25 нг/мл у мишей, менше ніж 2 нг/мл у людей), швидко (пік — через 6—8 год після індукції) досягає великих значень (200—800 нг/мл) під час ендотоксичного шоку, сепсису та інших запальних та інфекційних станів, що корелює з тяжкістю захворювання. У цих умовах пентраксин-3 є швидким маркером первинної локальної активації запалення [3, 11, 12, 21, 26]. Експресія пентраксину-3 індукується запальними цитокінами у відповідь на запальні стимули в кількох мезенхімальних та епітеліальних клітинних типах, особливо в ендотеліальних клітинах і мононуклеарних фагоцитах. Цей білок також відіграє роль в ангіогенезі та ремоделюванні тканин.

Пентраксин-3 продукується печінкою у відповідь на запальні медіатори і становить собою системну відповідь на місцеве запалення [4]. Розвиток системної запальної відповіді відбувається за рахунок стимуляції секреції пентраксину-3 поліморфноядерними нейтрофілами, макрофагами і дендритними клітинами за участі запальних цитокінів, toll-подібних рецепторів (клас клітинних рецепторів, які розпізнають

консервативні структури мікроорганізмів та активують клітинну імунну відповідь), мікроорганізмів та мікробних фрагментів [12]. Секреція пентраксину-3 за допомогою нейтрофілів відбувається швидко і дає негайну захисну відповідь. Нейтрофіли мають цитозольні гранули, які містять готовий до вивільнення пул пентраксину-3 [14]. Макрофаги і дендритні клітини є іншими ефекторами, які синтезують пентраксин-3 більш повільно у відповідь на дію інфекційних агентів, які можуть зберігатися протягом кількох днів. Синтезований пентраксин-3 регулює запальні реакції, діючи через кілька механізмів. Перший механізм завдяки вивільненню пентраксину-3 нейтрофілами підвищує рівень нейтрофільних позаклітинних фібрилярних компонентів, в яких деякі ядерні компоненти, такі як ДНК і гістони, зв'язуються з бактерицидними білками, зокрема азуроцидином-1 та мієло-пероксидазою. Після зв'язування з бактерицидними білками пентраксин-3 інактивує і знищує інфекційні агенти. За другим механізмом відбувається регуляція запальних реакцій. Пентраксин-3, який вивільняється у позаклітинний простір, зв'язується з мікробними лігандами і активує комплементарний каскад за допомогою взаємодії з C1q-частинками (класичний шлях) або фіколінами і манозо-зв'язувальними лектинами (лектин-опосередкований шлях). Активація комплементу, індукована пентраксином-3, підсилює запальну реакцію. Третім механізмом є опсонізація мікроорганізмів позаклітинним пентраксином-3 за рахунок зв'язування останнього з певними молекулами на поверхні фагоцитарної клітини. Така різноманітність механізмів системної запальної відповіді зумовлена синтезом пентраксину-3 у різних типах клітин (судинні ендотеліальні клітини, фібробласти, гепатоцити, моноцити, макрофаги і дендритні клітини). Під час гострої фази запалення реакція, спричинена пентраксином-3, полягає в ураженні різних органів, переважно печінки, серця, артеріальних судин і скелетних м'язів [19].

М. Йонедда і співавт. (2008) дослідили клінічну цінність рівня пентраксину-3 у плазмі крові для прогнозування НАСГ. Вміст пентраксину-3 виміряли у 70 пацієнтів з гістологічно підтвердженою НАЖХП. Результати дослідження показали, що рівень пентраксину-3 у плазмі був значно вищим у разі НАСГ, ніж у разі стеатозу

печінки ( $p = 0,002$ ), і в осіб контрольної групи ( $p = 0,045$ ). Автори пропонують використовувати вміст пентраксину-3 у плазмі як маркер тяжкості фіброзу печінки при НАСГ [22].

Проведено численні дослідження можливості прогнозування фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП, які позиціонували пентраксин-3 як новий неінвазивний прогностичний маркер. У дослідженні S. I. Voga та A. R. Koksal виявлено значно вищий рівень пентраксину-3 у пацієнтів з гістологічно підтвердженим НАСГ порівняно з групою пацієнтів зі стеатозом печінки. Установлено, що вміст пентраксину-3 у плазмі крові може бути біомаркером для діагностики НАСГ [4].

K. Ozturk та співавт. дослідили роль пентраксину-3 у неінвазивній діагностиці НАСГ у пацієнтів з НАЖХП. У дослідження було залучено 54 пацієнти з гістологічно підтвердженим НАСГ. Рівень пентраксину-3 у пацієнтів з НАСГ був вищим, ніж у пацієнтів зі стеатозом печінки та осіб контрольної групи ( $p = 0,032$  і  $p = 0,028$  відповідно). Підвищений рівень пентраксину-3 у плазмі був пов'язаний з наявністю НАСГ у пацієнтів з НАЖХП незалежно від компонентів метаболічного синдрому. Це дослідження продемонструвало тісний зв'язок між підвищенням рівня пентраксину-3 і розвитком НАСГ [28].

R. T. Hamza та A. A. Elfaramawy повідомили, що неінвазивний моніторинг рівня пентраксину-3 у сироватці крові пацієнтів з НАЖХП можна використовувати як надійний інструмент для диференціації НАСГ від стеатозу печінки [3].

Таким чином, результати численних досліджень демонструють значне підвищення рівня пентраксину-3 у пацієнтів з НАСГ, діагноз в яких було встановлено на підставі результатів біопсії печінки — золотого стандарту діагностики НАСГ. Доведено, що підвищення рівня пентраксину-3 у плазмі крові пов'язане з наявністю фіброзу в пацієнтів з НАЖХП незалежно від компонентів метаболічного синдрому. Дослідження позиціонують пентраксин-3 не лише як маркер для диференціації НАСГ від стеатозу печінки, а і як клінічний інструмент для визначення стадії фіброзу печінки. Вмісту пентраксину-3 у плазмі крові може бути надійним перспективним біомаркером для первинної діагностики, масштабного скринінгу, а також для визначення тяжкості фіброзу печінки у пацієнтів з НАСГ.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, збір та обробка матеріалу, написання тексту — О. Я, Т. Г.; редактування — Т. Г.*

## Список літератури

1. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Дубров К.Ю. Неалкогольний стеатоз печени — «аккорд» метаболічних порушень // Укр. тер. журн. — 2011. — № 1. — С. 5.
2. Angulo P. Long-term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: is liver histology of any prognostic significance // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 51 (2). — P. 373–375.
3. Azzurri A., Sow O. Y., Amedei A. et al. IFN-gamma-inducible protein 10 and pentraxin 3 plasma levels are tools for monitoring inflammation and disease activity in Mycobacterium tuberculosis infection // *Microbes Infect.* — 2005. — N 7 (1). — P. 1–8.
4. Boga S., Koksal A.R. Plasma pentraxin 3 differentiates nonalcoholic steatohepatitis (NASH) from non-NASH // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* — 2015. — Vol. 13 (9). — P. 393–399. doi: 10.1089/met.2015.0046. Epub. 2015 Sep 14.
5. Byrne C., Targher G. NAFLD: A multisystem disease // *J. Hepatol.* — 2015. — Vol. 62. — P. S47–S64.
6. Downman J. K., Tomlinson J. W., Newsome P. N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease // *Qjm.* — 2010. — Vol. 103 (2). — P. 71–83.
7. Ekstedt M. et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes // *Hepatology*. — 2006. — Vol. 44 (4). — P. 865–873.
8. Emsley J., White H.E., O'Hara B.P. Structure of pentameric human serum amyloid P component // *Nature*. — 1994. — Vol. 367 (6461). — P. 338–345. doi: 10.1038/367338a0. PMID8114934.
9. Falck-Ytter Y., Younossi Z. M., Marchesini G., McCullough A. J. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes // *Semin. Liver. Dis.* — 2001. — Vol. 21. — P. 17–26.
10. Farrell G. C., Chitturi S., Lau G. K., Asia-Pacific working party on nafld. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 22 (6). — P. 775–777.
11. Fazzini F., Peri G., Doni A. et al. PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation // *Arthritis & Rheumatism*. — 2001. — Vol. 44, N 12. — P. 2848.
12. Fornai F., Carrizzo A. The inflammatory protein Pentraxin 3 in cardiovascular disease // *Immunity & Ageing*. — 2016. — Vol. 13. — P. 25. doi: 10.1186/s12979-016-0080-1.
13. Garlanda C., Bottazzi B., Bastone A., Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility // *Annu. Rev. Immunol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 337–366. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115756. PMID15771574.
14. Gewurz H., Zhang X.H., Lint T.F. Structure and function of the pentraxins // *Curr. Opin. Immunol.* — 1995. — Vol. 7. — P. 54–64.
15. Hamza R. T., Elfaramawy AA, Mahmoud N. H. Serum Pentraxin 3 fragment as a noninvasive marker of nonalcoholic fatty liver disease // *Horm. Res. Paediatr.* — 2016. — Vol. 86 (1). — P. 11–20. doi: 10.1159/000446566. Epub 2016 Jun 17.
16. Heiner W., Manns M. Fatty liver disease — it's more than alcohol and obesity // *Medscape Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 5 (2). — P. 3.
17. Histological evaluation of nonalcoholic fatty liver disease and its correlation with different noninvasive scoring systems with special reference to fibrosis: A single center experience // *Exp. Hepatol.* — 2016. — Vol. 6. — P. 291.
18. Iijima H., Moriyasu F., Tsuchiya K. et al. Decrease in accumulation of ultrasound contrast microbubbles in non-alcoholic steatohepatitis // *Hepatol. Res.* — 2007. — Vol. 37. — P. 722–730.
19. Introna M., Alles V.V., Castellano M. et al. Cloning of mouse ptx3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites // *Blood*. — 1996. — Vol. 87. — P. 1862–1872.
20. JunYu, Jiayun Shen. Obesity, insulin resistance, NASH and hepatocellular carcinoma // *Seminars in Cancer Biology*. — 2013. — Vol. 23, Iss. 6, Part B. — P. 483–491.
21. Latini R., Maggioni A. P., Peri G. et al. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110. — P. 2349.
22. Masato Yoneda, Takashi Uchiyama. Plasma Pentraxin 3 is a novel marker for nonalcoholic steatohepatitis (NASH) // *BMC Gastroenterol.* — 2008. — Published online 2008 Nov 14.
23. McPherson S., Hardy T. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management // *J. Hepatol.* — 2015. — Vol. 62. — P. 1148–1155.
24. Mishra P., Younossi Z. M. Abdominal ultrasound for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 2716–2717.
25. Mofrad P., Contos M. J., Haque M. et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values // *Hepatology*. — 2003. — Vol. 37. — P. 1286–1292.
26. Muller B., Peri G., Doni A. et al. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients // *Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 29 (7). — P. 1404–1407.
27. Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference // *Hepatology*. — 2003. — Vol. 37 (5). — P. 1202–1219.
28. Ozturk K., Kurt O. Pentraxin 3 is a predictor for fibrosis and arterial stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology Research and Practice*. — 2016. — Vol. 2016. — Article ID 1417962.
29. Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease // *Hepatology*. — 2012. — Vol. 55, N 6. — P. 2009.
30. Ratziu V. et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterol.* — 2005. — 128.7. — P. 1898–1906.
31. Strauss S., Gavish E., Gottlieb P., Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver // *Am. J. Roentgenol.* — 2007. — Vol. 189. — P. W320–323.
32. Tilg H., Moschen A.R. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 52, N 5. — P. 1837.
33. Tözün N., Avsar E., Day C.P. Pathogenesis of steatohepatitis // *Non Alcoholic Fatty Liver Disease — EASL 2003 President's Premeeting Syllabus*. — 2003. — P. 11–28.
34. Wong V.W., Chu W.C., Wong G.L. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography // *Gut*. — 2012. — Vol. 61. — P. 409–415. Epub. 2011 Aug 16.
35. Wong V.W., Vergniol J., Wong G.L. et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 51. — P. 454–462.
36. Yilmaz Y. Is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions? // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 36 (9). — P. 815–823.

О. Я. Бабак, Т. Н. Голенко

Харьковский национальный медицинский университет

## Значение пентраксина-3 и новых неинвазивных методов в диагностике неалкогольного стеатогепатита

Обзор посвящен проблеме диагностики одной из наиболее распространенных патологий современного мира — неалкогольной жировой болезни печени. Рассмотрены новые неинвазивные методы диагностики неалкогольного стеатогепатита. Обобщены патогенетические механизмы влияния пентраксина-3 на развитие неалкогольного стеатогепатита. Приведены данные экспериментальных и клинических исследований о значении пентраксина-3 в неинвазивной диагностике неалкогольного стеатогепатита.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, пентраксин-3.

O. Ya. Babak, T. M. Golenko

Kharkiv National Medical University

## The role of pentraxine-3 and the new non-invasive methods in the diagnostics of non-alcoholic steatohepatitis

This review is devoted to the diagnosis of one of the most common pathologies of the modern world — non-alcoholic fatty liver disease. The new non-invasive methods for the diagnosing of non-alcoholic steatohepatitis have been considered. The pathogenetic mechanisms of the influence of pentraxine-3 on the non-alcoholic steatohepatitis development of have been generalized. The data of experimental and clinical studies reporting about the role of pentraxine-3 in the non-invasive diagnostics of non-alcoholic steatohepatitis are presented.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, pentraxine-3.

---

### Контактна інформація

Голенко Тетяна Миколаївна, аспірант кафедри внутрішньої медицини № 1

61022, м. Харків, просп. Науки, 4

E-mail: [golenko1605@gmail.com](mailto:golenko1605@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-9279-3559>

*Стаття надійшла до редакції 21 травня 2018 р.*