
РЕФЕРАТИ

LOW-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL AND RISK OF GALLSTONE DISEASE: A MENDELIAN RANDOMIZATION STUDY AND META-ANALYSES

(Journal of Hepatology, January 2013, Volume 58, Issue 1, Pages 126-133.)

Stefan Stender, Ruth Frikke-Schmidt, Marianne Benn, Børge G. Nordestgaard, Anne Tybjærg-Hansen

ХОЛЕСТЕРИН ЛІПОПРОТЕЇДІВ НИЗЬКОЇ ЩІЛЬНОСТІ І РИЗИК ВИНИКНЕННЯ ЖОВЧНОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ: МЕНДЕЛІВСЬКЕ РАНДОМІЗОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ І МЕТА-АНАЛІЗ

Передумови та цілі

Препарати, які знижують рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), можуть запобігати виникненню жовчнокам'яної хвороби. Залишається незрозумілим, чи рівень ХС-ЛПНЩ плазми впливає на виникнення жовчнокам'яної хвороби. Ми перевірили гіпотезу, згідно якої підвищений рівень ХС ЛПНЩ є пересічним фактором ризику у випадку симптоматичної жовчнокам'яної хвороби.

Методи

Використали підхід Менделівської рандомізації і генотипували 63051 особу з проспективного когортного дослідження загального населення Данії, в тому числі 3323 особи з симптомами каменів жовчного міхура. Ми обрали 8 генетичних варіантів АпоЕ, АпоВ, LDLR і PCSK9, що впливають на ХС-ЛПНЩ. Крім того, дослідження АпоЕ rs429358/rs7412 (визначення $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ алелей; 12 досліджень) і АпоВ rs693 (вісім досліджень) були включені в мета-аналіз.

Результати

Співвідношення ризиків (СР), що спостерігалось, при симптоматичній жовчнокам'яній хворобі від п'ятого до першого квінтиля ХС-ЛПНЩ було 0,94 (95% довірчий інтервал: 0.76-1.17), незважаючи на відповідне 134%-незбільшення ХС-ЛПНЩ. Крім того, хоча окремі генетичні варіанти в АпоЕ, АпоВ, LDLR і PCSK9 пов'язані із послідовним зростанням/зниженням ХС-ЛПНЩ аж до +59% в порівнянні з носіями ($p < 0,001$), жоден не передбачав ризик виникнення симптоматичної жовчнокам'яної хвороби. Об'єднуючи всі варіанти в 10 генотипах, носії 9 порівняно з ≤ 3 ХС-ЛПНЩ зростаючих алелей, пов'язані з 41% збільшенням рівня ХС-ЛПНЩ ($p < 0,001$), але передбачуване СР для симптоматичної жовчнокам'яної хвороби 1,09 (0.70-1.69). Нарешті, в мета-аналізі, відношення шансів випадкових

ефектів для жовчнокам'яної хвороби становили 0,91 (0.78-1.06) для носіїв АпоЕ ε4 в порівнянні з неносіями, і 1,25 (0.95-1.63) для АпоВ rs693 СТ + ТТ проти СС.

Висновки

Результати оглядового дослідження, генетичних досліджень і мета-аналізів показують, що підвищені рівні в плазмі ХС-ЛПНЩ переважно не пов'язані з підвищеним ризиком виникнення симптоматичної жовчнокам'яної хвороби.

Скорочення: АпоВ – ген аполіпопротеїну В; АпоЕ – ген аполіпопротеїну Е; СР – співвідношення ризиків; ХС-ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності; LDLR – ген рецептора ліпопротеїнів низької щільності; PCSK9 – пропротеїн конвертаза субтилізин/кексин типу 9.

Ключові слова: холелітіаз, генетика, ліпіди, ліпопротеїни, епідеміологія, менделівська рандомізація.

IMPROVING OUTCOMES OF BILIARY ATRESIA: FRENCH NATIONAL SERIES 1986–2009

(Journal of Hepatology, June 2013, Volume 58, Issue 6, Pages 1209-1217.)

Christophe Chardot, Chantal Buet, Marie-Odile Serinet, Jean-Louis Golmard, Alain Lachaux, Bertrand Roquelaure, Frédéric Gottrand, Pierre Broué, Alain Dabadie, Frédéric Gauthier, Emmanuel Jacquemin

УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ АТРЕЗІЇ ЖОВЧНИХ ШЛЯХІВ: ФРАНЦУЗЬКА НАЦІОНАЛЬНА СЕРІЯ 1986-2009

Передумови та цілі

У дослідженні проаналізований прогноз атрезії жовчних шляхів (АЖШ) після того, як трансплантація печінки стала широко доступною (дослідження проведені у Франції).

Методи

Були розглянуті дані пацієнтів з АЖШ, що проживають у Франції, і народилися в період з 1986 по 2009 рік. Пацієнти були розділені на 3 когорти відповідно до їх років народження: 1986-1996, 1997-2002 і 2003-2009.

Результати

Було ідентифіковано 1107 дітей з АЖШ, з яких 990 народилося в французькій метрополії (охоплено 1/18,400 живонароджених). Операція за Касаї була виконана в 1044 випадках (94%), що призвело до повного зникнення жовтяниці (загальний білірубін сироватки крові ≤ 20 мкмоль/л) у 38% пацієнтів. Виживання з власною печінкою (ВзВП) після операції за Касаї було 40%, 36% і 30% на 5,

10, і 20 років, стабільно в 3 когортах. Середній вік при проведенні операції за Касаї був 59 днів, і з часом не змінювався. Двадцятирічне ВЗВП було в 39%, 32%, 28% і 19% випадків після проведення операції за Касаї на перший, другий, третій місяці життя або пізніше ($p = 0,0002$). 588 дітей пройшли 692 трансплантації печінки. Смертність без трансплантації знизилася з часом: 16%, 7% і 4% у 3 когортах ($p < 0,0001$). Виживання після трансплантації становило 83%, 82% і 77% на протязі 5, 10 і 20 років в цілій серії. П'ятирічне виживання після трансплантації становило 75%, 90% і 89% в 3 когортах ($p < 0,0001$). У цілій серії, загальне виживання пацієнта з АЖШ становило 81%, 80%, і 77% на протязі 5, 10 і 20 років відповідно. Загальне п'ятирічне виживання пацієнтів з АЖШ з часом збільшилося: 72%, 88% і 89% в 3 когортах ($p < 0,0001$).

Висновки

Хворі з АЖШ в даний час мають 89% імовірність виживання, і 30% шанс досягти повноліття без трансплантації. Раннє проведення операції за Касаї, без вікового порогу, знижує потребу в трансплантації печінки до старшого віку.

Скорочення: АЖШ – атрезія жовчних шляхів; ВЗВП – виживання з власною печінкою.

Ключові слова: Атрезія жовчовивідних шляхів, операція за Касаї, трансплантація печінки, прогноз.

STEROIDS IN BILIARY ATRESIA:

SINGLE SURGEON, SINGLE CENTRE, PROSPECTIVE STUDY

(Journal of Hepatology, November 2013, Volume 59, Issue 5, Pages 1054-1058.)

Mark Davenport, Chris Parsons, Sarah Tizzard, Nedim Hadzic

ВИКОРИСТАННЯ СТЕРОЇДІВ ПРИ АТРЕЗІЇ ЖОВЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ: ОДИН ХІРУРГ, ОДИН ЦЕНТР, ПЕРСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Передумови та цілі

Ефект ад'ювантної терапії стероїдами у новонароджених із атрезією жовчовивідних шляхів (АЖШ) є не чітким, і доказів його корисної дії недостатньо.

Методи

За період з січня 2000 до грудня 2011, 153 немовлят з ізольованою (CMV IgM-ve) з АЖШ пройшли портоентеростомію за Касаї (КПЕ) у віці <70 днів. Вони були розділені на три групи: низькі дози стероїдів (від попереднього рандомізованого дослідження; починаючи з дози преднізолону 2 мг/кг/день, $n = 18$), високі дози стероїдів (починаючи з преднізолону 5 мг/кг/добу, $n = 44$),

і без стероїдів [$n = 72 + 19 = 91$] плацебо (окремо від рандомізованого дослідження). Результат оцінювали по ранньому біохімічному аналізу печінки, усуненні жовтяниці (<20 мкмоль/л) і актуарним виживанням із власною печінкою. Дані наведено як середнє значення (діапазон IQ) і порівняно з непараметричними ANOVA, Chi або Log-ранговими критеріями відповідно. $p \leq 0,05$ розцінювалася як значна.

Результати

Всі три групи були співставлені за віком (ANOVA, $p = 0,31$) і сурогатним маркером фіброзу печінки [індекс аспартат-амінотрансферази (APRi), ANOVA, $p = 0,67$]. За 1 місяць після КПЕ, відбулося значне зниження білірубину [58 (25-91) в порівнянні з 91 (52-145) мкмоль/л, $p = 0,0015$], АСТ [118 (91-159) в порівнянні з 155 (108 -193) МО/л, $p = 0,0015$], і індекс АСТ [0.49 (0.28-0.89) в порівнянні з 0.82 (0.45-1.2), $p = 0,005$] для груп з високими дозами стероїдів і без стероїдів відповідно. Було значне збільшення проценту зникнення жовтяниці з використанням стероїдів [47/91 (52%), 12/18 (67%), 29/44 (66%); групи «з використанням стероїдів» в порівнянні з «без використання стероїдів», $p = 0,037$]. Не було статистичної різниці в 4-річному виживанні пацієнтів (96%, 94%, 95%) чи виживанні з власною печінкою – 4 роки (46%, 50%, 57%)

Висновки

Ад'ювантне використання преднізолону значно покращило результати ранніх післяопераційних біохімічних досліджень печінки (особливо при більш високій дозі), і збільшилася частка дітей, в яких жовтяниця зникла через 6 місяців після КПЕ.

Ключові слова: Атрезія жовчовивідних шляхів, стероїди, Прогноз, портоентеростомія за Касаї.

Скорочення: APRi – індекс співвідношення аспартатамінотрансферази до тромбоцитів; КПЕ – портоентеростомія Касаї; CMV – цитомегаловірус; АСТ – аспартатамінотрансфераза; АЖШ – атрезія жовчних шляхів.

**DELETERIOUS EFFECT OF OLTIPRAZ ON EXTRAHEPATIC CHOLESTASIS
IN BILE DUCT-LIGATED MICE**

(Journal of Hepatology, January 2014, Volume 60, Issue 1, Pages 160-166.)

Jittima Weerachayaphorn, Yuhuan Luo, Albert Mennone, Carol J. Soroka,
Kathy Harry, James L. Boyer

**ШКІДЛИВИЙ ВПЛИВ ОЛТІПРАЗУ НА ПОЗАПЕЧІНКОВИЙ ХОЛЕСТАЗ
У МИШЕЙ З ПЕРЕВ'ЯЗАНОЮ ЖОВЧНОЮ ПРОТОКОЮ**

Передумови та цілі

Олтіпраз (4-метил-5(піразиніл-2)-1-2-дитіол-3-тіон) – перспективний засіб для профілактики раку, має антиоксидантну активність і здатний посилювати біосинтез глутатіону, II фази детоксикації ферментів і протеїн-опосередковані переносники, поєднані з множинною лікарською стійкістю. Олтіпраз може захистити від гепатотоксичності, спричиненої тетрахлорметаном, ацетамінофеном і альфа-нафтил-ізотіоціанатом. Чи має олтіпраз гепатопротекторний ефект при обструктивному холестазі невідомо.

Методи

Вводили олтіпраз мишам за 5 днів до перев'язки жовчної протоки (ПЖП) протягом 3 днів. Було враховано гістологічне дослідження печінки, печінкові маркери, швидкість відтоку жовчі і печінкова експресія профіброгенних генів.

Результати

У мишей, яким попередньо ввели олтіпраз до ПЖП, було відмічено вищі рівні сироваткових амінотрансфераз і більш значне пошкодження печінки, ніж у контрольної групи мишей. В неоперованих мишей, яким давали олтіпраз, спостерігалися більші швидкість відтоку жовчі і рівень секреції глутатіону, ніж у контрольній групі мишей. Припускають, що некроз печінки в мишей з ПЖП, яким давали олтіпраз, може бути пов'язаний із частковим збільшенням незалежного потоку жовчних кислот і тиску жовчі. Терапія олтіпразом мишей з ПЖП підсилила експресію α -SMA, відповідно до активації зірчастих клітин печінки і портальних фібробластів. Те, що рівні матричних металопротеїназ (ММП) і тканинних інгібіторів металопротеїназ (ТІМП) були підвищені у групі мишей з ПЖП, яким давали олтіпраз, наводить на думку, що вторинна фаза ураження печінки, викликана олтіпразом, може бути пов'язана з надмірною секрецією ММП і ТІМП, що індукують перебудову позаклітинного матриксу.

Висновки

Лікування олтіпразом посилює тяжкість ураження печінки і його недоцільно використовувати, як препарат для лікування позапечінкових холестатичних розладів, викликаних обструкцією жовчних проток.

Скорочення: ПЖП – перев’язка жовчних проток; ММП – матричні металопротеїнази; ТІМП – тканинні інгібітори металопротеїнази; α -SMA – альфа актин гладких м’язів(α -актин-2).

Ключові слова: олтіпраз, Nrf2, обструктивний холестаза, жовчовиділення, зірчасті клітини.

**PERFORIN AND GRANZYMES WORK IN SYNERGY
TO MEDIATE CHOLANGIOCYTE INJURY
IN EXPERIMENTAL BILIARY ATRESIA**

(Journal of Hepatology, February 2014, Volume 60, Issue 2, Pages 370-376.)

Pranavkumar Shivakumar, Reena Mourya, Jorge A. Bezerra

**СИНЕРГЕТИЧНА ДІЯ ПЕРФОРИНУ І ГРАНЗИМІВ
В ОПОСЕРЕДКОВАННІ УШКОДЖЕННЯ ХОЛАНГІОЦИТА
В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ АТРЕЗІЇ ЖОВЧНИХ ШЛЯХІВ**

Передумови та цілі

Атрезія жовчовивідних шляхів являє собою обструктивну холангіопатію у новонароджених, що швидко прогресує до цирозу – кінцевої стадії захворювання печінки. Активовані НК-клітини, які експресують Nkg2d, були пов’язані з ушкодженням жовчних проток і їх обструкції, через встановлення контакту з холангіоцитами. Щоб дізнатися, які механізми використовують цитотоксичні клітини, ми дослідили роль перфोरину і гранзимів на моделі новонароджених мишей з ротавірус (RRV)-індукованою атрезією жовчовивідних шляхів.

Методи

Ми використали аналізи комплементарного лізису клітин, дані проточної цитометрії, кількісні ПЛР і систем *in vivo* для визначення механізмів ушкодження епітелію жовчних проток і контролю фенотипу тканини в експериментальній атрезії жовчних шляхів.

Результати

RRV-інфіковані печінкові НК і CD8 Т-клітини підвищували експресію перфोरину і ушкоджених холангіоцитів в короткостроковій культурі в перфорин-залежному вигляді. Проте, зникнення перфोरину *in vivo* сповільнило, але не завадило обструкції жовчних проток. Беручи за основу підвищення експресії гранзимів перфорин-дефіцитними цитотоксичними клітинами в довгострокових цитолітичних аналізах, ми виявили що інгібування гранзимів нафамостатом мезилатом (FUT-175), заблокувало лізис холангіоцитів. Призначення FUT-175 в перфорин-дефіцитних мишей після RRV-інфекції знизило розвиток жов-

тяниці, мінімізувало ушкодження епітелію, а також покращило довгострокове виживання. Однак інгібування тільки гранзимів у мишей дикого типу було недостатньо, щоб запобігти фенотиповому прояву атрезії у новонароджених мишей. У новонароджених з біліарною атрезією, в момент портоентеростомії, підвищився рівень печінкових гранзимів А і В мРНК, але не перфорину.

Висновки

Перфорин і гранзими мають взаємодоповнюючий вплив, опосередковуючи пошкодження епітелію NK і CD8 Т-клітинами. Запобігання експериментальної атрезії жовчних проток може бути досягнуто тільки шляхом інгібування обох речовин.

Скорочення: RRV – резус ротавірус тип А.

Ключові слова: холестаза, холангіоцит, імунітет, жовтяниця, печінка, діти, новонароджені.