



УДК 616.36 – 002.17 – 039 – 071

НЕІНВАЗИВНА ДІАГНОСТИКА ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ ІЗ ПОЄДНАНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Дербак М.А.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, м. Ужгород

Вступ

Клінічний перебіг хронічного гепатиту С значною мірою залежить від швидкості прогресування і ступеня фіброзу. Фіброгенез являє собою необмежений процес, в основі якого є активація зірчастих клітин та фібробластів сполучної тканини з епітеліально-мезенхімальною трансформацією [5]. Процес фіброгенезу є відповідною реакцією організму на ушкодження печінки, що ініціюється та підтримується хронічним запальним процесом [7].

Найбільш інформативним і об'єктивним методом діагностики фіброзу на сьогодні залишається пункційна біопсія печінки (ПБП) [1, 2, 3]. ПБП з наступним морфологічним дослідженням біоптату вважається «золотим стандартом» визначення ступеня важкості фіброзу, хоча має ряд істотних обмежень і недоліків [6, 10]. ПБП є інвазивною методикою з визначеним відсотком ускладнень та існує імовірність так званої «помилки потрапляння», коли біопсійна голка потрапляє в ділянку тканини з менш або, навпаки, більш вираженими змінами, ніж в цілому в печінці. У деяких пацієнтів біопсію печінки неможливо виконати, тому що є протипокази (кісти, гемангіоми печінки, тромбоцитопенія, різні порушення гемостазу і ін.). Істотною проблемою є також необхідність виконання повторних біопсій для динамічної оцінки виразності фіброзу в процесі лікування.

Через істотні обмеження ПБП виправданим є використання неінвазивних, більш безпечних та чутливих методів діагностики, результати яких тісно корелюють з даними біопсії печінки [1, 4, 9]. Вони включають серологічні маркери та транзиторну еластографію [8]. Через відсутність приладу Фіброскан у більшості медичних закладів, неточності його результатів при стеатозі печінки, актуальним залишається пошук більш доступних серологічних маркерів фіброзу, які би не вимагали

спеціального обладнання та були економічно доступними. Таким міг би бути серологічний тест Фібромакс. Та, через високу його вартість Фібромакс теж є обмеженим у використанні. Актуальними в цьому аспекті на сьогодні можуть бути сироваткові маркери фіброгенезу печінки – тканинний інгібітор металопротеїнази-1 (ТІМП-1) та трансформуючий фактор росту – $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$).

ТІМП-1 і TGF- $\beta 1$ є ключовими серед цитокінів залучених у розвиток фіброзу, хоча значну роль також відіграють й інші – тромбоцитарний фактор росту, ендотелін-1 [5]. TGF- $\beta 1$ – найбільший міоген для зірчастих клітин, рівень якого може регулюватися у фібротичній печінці, а його інгібування послаблює розвиток експериментального фіброгенезу. У зірчастих клітинах TGF- $\beta 1$ сприяє перетворенню їх на міофібробластоподібні, стимулює синтез екстрацелюлярного матриксу білків, інгібує їх дегградацію.

Мета дослідження

Встановити зв'язок між рівнями трансформуючого фактора росту – $\beta 1$ та тканинного інгібітору металопротеїнази-1 у сироватці крові та ступенем фіброзу печінки у хворих із поєднаною патологією.

Матеріали і методи

Під спостереженням знаходились 327 осіб, з яких – 177 хворих на ХГС, поєднаний із ЦД 2 типу (1 група) та 150 хворих на ХГС без ЦД-2 (2 група). Чоловіків було 53,5 % (175), жінок 46,5% (152). Середній вік пацієнтів – 58,5 \pm 1,5 року. Діагноз ХГС був виставлений згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду та підтверджений виявленням сумарних антитіл класу IgG до структурного (core) та неструктурних білків HCV (anti HCV IgG +), а також виявленням у крові пацієнтів RNA-HCV методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі (RT-



PCR) з визначенням вірусного навантаження та генотипуванням. Ступінь фіброзу печінки визначали методом непрямой еластометрії печінки (Франція, Фіброскан 502 F01261, Закарпатська обласна клінічна інфекційна лікарня). У всіх хворих на ХГС було оцінено початкове вірусне навантаження. Хворі 1 групи були поділені на 1а підгрупу (n=71) – з високим вірусним навантаженням (ВВН) РНК ВГС 6×10^5 МО/мл і 1б підгрупу (n=106) – з низьким вірусним навантаженням (НВН) РНК ВГС $\leq 6 \times 10^5$ МО/мл, та 2-ої групи на 2а (n=66) і 2б (n=84) відповідно.

Діагноз ЦД 2-го типу встановлювали згідно з критеріями, запропонованими ВООЗ (2007) та Міжнародною Федерацією Діабету (2005 р.) на I Всесвітньому конгресі з метаболічного синдрому.

Рівень тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (ТІМП-1) та трансформуючого фактора росту - $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) визначали у сироватці крові методом імуноферментного аналізу Enzyme-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) за рекомендованими протоколами до тест-систем DRG (США).

У роботі використано двосторонній точний критерій Фішера з використанням програми Statistica 8.0 for Windows. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати досліджень

Аналізуючи показники проведеної фіброеластометрії у хворих на ХГС поєднаний із ЦД 2 типу у 14 (7,9%) хворих виявлено 0 стадію (середній показник еластичності (ПЕ) $5,3 \pm 0,58$ кПа), у 22 (12,40%) – 1-у стадію (середній ПЕ $7,3 \pm 0,55$ кПа), у 38 (21,5%) – 2-у стадію (середній ПЕ $9,6 \pm 0,62$ кПа), у 82 (46,3%) – 3-ю стадію (середній ПЕ $12,5 \pm 2,4$ кПа) і в 21 (11,9%) – 4-у стадію фіброзу за шкалою METAVIR (середній ПЕ $23,7 \pm 1,7$ кПа).

При дослідженні даних середнього ПЕ залежно від тривалості захворювання встановлено, що при анамнезі ХГС 8-10 років ПЕ був значно вище ($p < 0,05$) у порівнянні з таким у хворих з більш коротким анамнезом, що відповідає вищому ступеню фіброзу печінки (таблиця 1). При вивченні кореляційних взаємозв'язків між ними виявлено значний зв'язок ($r = 0,84$; $p < 0,05$).

Таблиця 1

Показник фіброеластометрії у хворих залежно від тривалості ХГС

Анамнез хвороби	Середнє значення (кПа)
До 10 років	$7,6 \pm 0,82$
Більше 10 років	$12,3 \pm 1,48$
Значення p	$p < 0,05$

При дослідженні рівнів цитокінів фіброгенезу – трансформуючого фактора росту - $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) та тканинного інгібітора металопротеїнази - 1 (ТІМП-1) у сироватці крові хворих на ХГС+ЦД-2 встановлено: рівень TGF- $\beta 1$ був підвищений у 141 (79,7 %) хворого, знижений – у 15 (8,5 %) і відповідав показникам норми у 21 (11,9 %) хворого. Рівень ТІМП-1 у сироватці крові був підвищеним у 130 (73,4 %) хво-

рих, зниженим у 12 (6,8 %) і відповідав показникам групи контролю в 35 (19,8 %) осіб.

Середні показники ТІМП-1 та TGF- $\beta 1$ були достовірно підвищені у хворих обох груп ($p < 0,05 - 0,01$) у порівнянні із відповідним значенням контрольної групи та варто відзначити, що найвищими вони були у 1 групі ($p < 0,01$) (таблиця 2).

Таблиця 2

Рівень цитокінів у сироватці крові обстежених хворих

Групи	Показник	
	TGF- $\beta 1$ пг/мл	ТІМП-1, нг/мл
1 (n=177)	$529,8 \pm 118,8^{*,***}$	$736,9 \pm 149,8^{*,***}$
2 (n=150)	$185,4 \pm 17,2$	$258,4 \pm 19,5$
Контрольна група (n=30)	$154,0 \pm 22,7$	$222,0 \pm 7,3$

Примітки: достовірність різниці: * – між 1 і групою контролю; ** – між 3 і групою контролю; *** – між 1 і 3 групою (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні, $p < 0,05$)



При вивченні можливих взаємозв'язків між рівнями цитокінів фіброгенезу та вірусним навантаженням встановлено, що рівень TGF- β 1 і TIMP-1 у хворих з високим вірусним

навантаженням (ВВН) був достовірно вищим ($p < 0,05$) у порівнянні з відповідним показником при низькому вірусному навантаженні (НВН) (рис. 1).

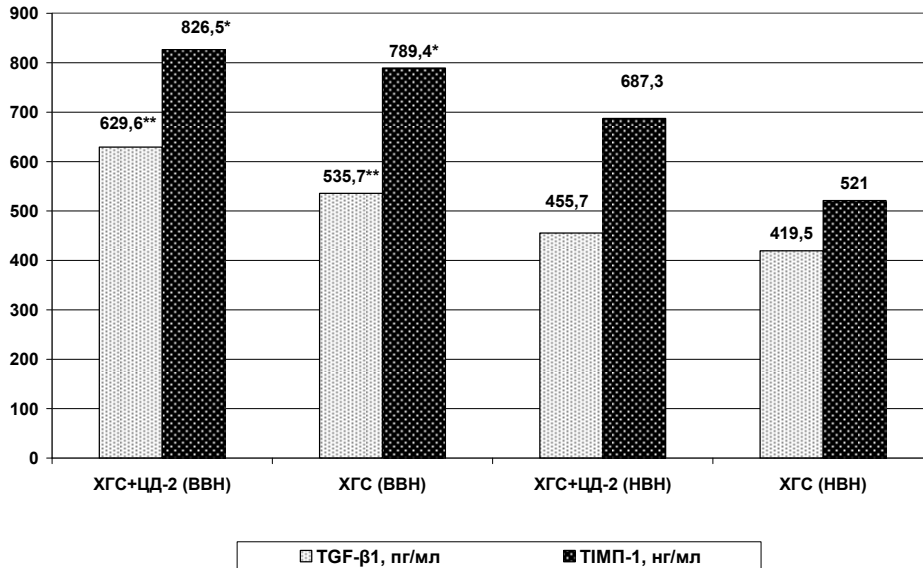


Рис. 1. Сироваткові показники цитокінів фіброгенезу у хворих на ХГС, поєднаний із ЦД 2 типу залежно від вірусного навантаження. Достовірність різниці: * – значення TGF- β 1, ** – значення TIMP-1 порівняно з ідентичною групою хворих із НВН (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні, $p < 0,05$)

При вивченні залежності між рівнями цитокінів у сироватці крові та концентрацією цитолітичних ферментів нами встановлено статистично значимий кореляційний взаємозв'язок між концентрацією TGF- β 1 і TIMP-1, з одного боку, і рівнем АлАТ/АсАТ, з іншого ($r=0,61$, $r=0,58$, $p < 0,01$ і $r=0,68$, $r=0,62$, $p < 0,01$, відповідно).

Порівнюючи рівні цитокінів та ступені фіброзу печінки за даними фіброеластометрії у хворих на ХГС встановлено статистично достовірний зв'язок ($p < 0,01$) між рівнями TGF- β 1 та TIMP-1 у сироватці крові та ступенем фіброзу печінки ($r=0,78$ і $r=0,71$). Підви-

щені рівні вмісту ТФР- β 1 і TIMP-1 у сироватці крові у досліджуваних хворих у порівнянні з відповідними значеннями контрольної групи свідчать про участь даних цитокінів у патогенезі захворювання.

Висновки

Сироваткові показники TGF- β 1 та TIMP-1, а також показники фіброеластометрії мають достовірний зв'язок з основними клініко-лабораторними характеристиками ХГС, рівнями сироваткових трансаміназ і можуть використовуватися в практиці для непрямой оцінки активності захворювання.

Резюме. У роботі представлені результати обстеження 177 хворих на хронічний гепатит С (ХГС), поєднаний із цукровим діабетом 2 типу (ЦД-2) та 150 хворих на ХГС без ЦД-2. У результаті проведених досліджень встановлено, що у хворих на ХГС поєднаний з ЦД 2 типу сироваткові маркери фіброзу печінки – трансформуючий фактор росту – β 1 (TGF- β 1) та тканинний інгібітор металопротеїнази – 1 (TIMP-1), а також показники фіброеластометрії мають достовірний зв'язок з основними клініко-лабораторними характеристиками ураження печінки, тривалістю анамнезу, рівнями трансаміназ і можуть використовуватися для непрямой оцінки активності та стадії захворювання при коморбідній патології.

Ключові слова: хронічний гепатит С, цукровий діабет 2 типу, трансформуючий фактор росту - β 1, тканинний інгібітор металопротеїнази -1, фіброз печінки.



Noninvasive diagnosis of liver fibrosis in patients with comorbidity

Derbak M.A.

Summary. The paper presents results of a survey 177 patients with chronic hepatitis C combined with type 2 diabetes mellitus and 150 patients with chronic hepatitis C without type 2 diabetes mellitus. The study found that in patients with chronic hepatitis C combined with type 2 diabetes mellitus serum markers of liver fibrosis – transforming growth factor - β 1 (TGF- β 1), tissue metalloproteinase -1 inhibitor and fibroelastometry indicators have reliable communications with major clinical - laboratory features of liver disease, duration of history, transaminase level and can be used for indirect estimation of activity and stage of disease at comorbid disorders.

Key words: chronic hepatitis C, type 2 diabetes mellitus, transforming growth factor - β 1, tissue metalloproteinase -1 inhibitor, liver fibrosis.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак О. Я. Сывороточные биомаркеры и фибротесты в диагностике фиброза печени: недостатки и перспективы / О. Я. Бабак, Н. А. Кравченко // Сучасна гастроентерол. – 2012. – № 3 (65). – С. 71–80.
2. Вопросы диагностики неалкогольной жировой болезни печени в подростковом возрасте / Л.К. Пархоменко, Л.А. Страшок, А.В. Ещенко [и др.] // Здоровье ребенка. – 2011. – № 7 (34). – С. 107–112.
3. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение / С.Н. Мехтиев, В.Б. Гриневиц, Ю.А. Кравчук [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 19–22.
4. Пирогова И. Ю. Диагностика фиброза печени: инвазивные и неинвазивные методы / И.Ю. Пирогова, С.А. Пышкин // Сиб. мед.журн. – 2011. – № 3. – С. 10–15.
5. Axel Gressner M. Non-invasive biomarkers for monitoring the fibrogenic process in liver: A short survey / M. Axel Gressner, Chun-Fang Gao, O. Gressner // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15 (20). – P. 2433–2440.
6. Bravo A.A. Liver biopsy / A.A. Bravo, S.G. Sheth, S. Chopra // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 495–500.
7. Bataller R. Liver fibrosis / R. Bataller, D.A. Brenner // Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 209–218.
8. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis / L. Castera // J. Viral. Hepat. – 2009. – Vol. 16. – P. 300–314.
9. Sanai F. M. Liver biopsy for histological assessment: the case against / F.M. Sanai, E.B. Keeffe // Saudi J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, № 2. – P. 124–132.
10. Strader D.B., Wright T., Thomas D.L., Seeff L.B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C / D.B. Strader, T. Wright, D.L. Thomas [et all.] // Hepatology. – 2004. – Vol. 39. – P. 1147–1171.