



О.В. Лавриненко

Харківський національний медичний університет

## Стан металопротеїназ при жировій дистрофії печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу

### Ключові слова

Матриксні металопротеїнази, інгібітори металопротеїназ, жирова дистрофія печінки, цукровий діабет.

Майже 4–6 % населення планети хворіє на цукровий діабет (ЦД), переважно (80–90 %) – 2 типу. В Україні, за даними статистики МОЗ 2007 р., поширення ЦД становило 2,35 %.

Жирова дистрофія печінки (ЖДП) є одним із найтяжчих пізніх ускладнень ЦД, для якого типове тривале нагромадження жиру в гепатоцитах, при цьому частка жиру сягає 5–10 % маси тканини печінки. Якщо на тлі жирової дистрофії з'являється запальна інфільтрація печінки, то формується неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), який може прогресувати до фіброзу і навіть цирозу.

Механізми розвитку НАСГ розглядають у рамках метаболічного синдрому й оксидативного стресу [2, 4, 7, 8].

Зв'язок між стеатозом, стеатогепатитом і розвитком фіброзу досі не вивчений. Фіброз у початкових стадіях є оборотним процесом, але після утворення фіброзних септ, що не містять гепатоцитів, стає необоротним [1]. Пошкодження печінки активізує функцію зірчастих клітин, на їхній поверхні збільшується кількість рецепторів до цитокінів, що стимулюють проліферацію і фіброгенез [4]. Активізовані зірчасті клітини – головні продуценти таких позаклітинних матриксних компонентів, як колаген I, III і IV типів, фібронектин і ламінін, а також матриксних металопротеїназ (ММП) – родини цинкозалежних ендопептидаз, що відіграють провідну роль у перетворенні позаклітинного матриксу [10]. Протеолітична активність ММП може бути інгібована тканинними інгібіторами металопротеїназ

(ТІМП) – групою білків, що їх теж продукують зірчасті клітини. Здатність активізованих зірчастих клітин до секреції як ММП, так і ТІМП визначає їхню провідну роль у синтезі та руйнуванні фіброзної тканини [10].

Будь-які зміни експресії ММП асоціюються з обов'язковою перебудовою сполучної тканини. В останні роки значної уваги надають ММП як сироватковим маркерам фіброзу [3, 5, 6, 9].

Проблемі діагностики та лікування жирової дистрофії печінки присвячено низку наукових досліджень [1, 2, 4, 7], але вони почасти суперечливі й не завжди комплексні. Роль металопротеїназ при ЖДП у хворих на ЦД 2 типу не вивчена.

Мета дослідження – оптимізація діагностики та прогнозування перебігу ЖДП у хворих на ЦД 2 типу шляхом визначення стану металопротеїназ.

### Матеріали та методи

В умовах ендокринологічного та гастроентерологічного відділень ОКЛ м. Харкова обстежено 120 хворих, з яких у 30 (25 %) був ЦД 2 типу (1-ша група), у 20 (16,6 %) – ЖДП (2-га група), 30 осіб (25 %) з нормальною масою тіла мали ЦД 2 типу з ЖДП (3-тя група) та 40 осіб (33,3 %) з підвищеною масою тіла й ЦД 2 типу в поєднанні з ЖДП (4-та група). Розподіл хворих за віком проводили відповідно до Міжнародної класифікації вікових періодів. Серед пацієнтів було 54 (45 %) чоловіки та 66 (55 %) жінок віком від 34 до 68 років. Верифікацію патологічних станів та соматичної патології проводили за класифіка-

цією МКХ-10, ЦД — за критеріями ВООЗ та Міжнародної Робочої групи Всесвітнього конгресу гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994). Хворих на хронічний гепатит вірусної й алко-гольної етіології не брали в дослідження. У всіх визначали індекс маси тіла за Кетле (ІМТ). ІМТ понад 28 кг/м<sup>2</sup> вважають незалежним чинником оцінки ступеня інсулінорезистентності та прогнозування НАСГ. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб аналогічної вікової категорії. Обстеження виконано за міжнародними стандартами етичної складової досліджень та за допомогою взяття біоматеріалу.

Для визначення стану вуглеводного обміну, верифікації діагнозу «цукровий діабет» досліджували рівні глюкози в сироватці крові натще, глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) за допомогою набору «Діабет-тест», концентрацію імунореактивного інсуліну та С-пептиду з використанням набору реактивів Інституту біоорганічної хімії Національної академії наук Білорусі (Мінськ). Як критерій інсулінорезистентності використано гомеостатичну модель НОМА-ІР (Homeostasis model assessment), яку розраховують за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = \text{інсулін (нмоль/л)} \times \\ \times \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5.$$

Для верифікації діагнозу жирової дистрофії печінки застосовували біохімічні та інструментальні методи дослідження, які дали змогу оцінити функціональний стан печінки за допомогою стандартних загальноприйнятих методик. Для визначення загального рівня білка в сироватці крові використовували колориметричний біуретовий метод. Стан пігментного обміну досліджували за методом Йендрашика, Клеггорна і Гроффа (фракційне визначення вмісту білірубіну). Амінотрансферази (АСТ — аспартатаміно-трансфераза, АЛТ — аланінаміно-трансфераза) в сироватці крові визначали колориметричним методом Райтмана і Френкеля. Для визначення гаммаглутамілтранспептидази ( $\gamma$ -ГТП) використовували уніфіковану методику, розроблену в Українському НДІ гастроентерології (Дніпропетровськ) за допомогою стандартного набору реактивів. Лужну фосфатазу (ЛФ) в сироватці крові вивчали колориметричним методом ферментативного гідролізу фенілфосфату зі звільненням неорганічного фосфору за Боданські. Тимолову пробу за Хуерго і Попперу вивчали для характеристики стійкості колоїдної системи крові й специфічної оцінки функціонального стану печінки.

Усім хворим проводили ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини.

Визначали в плазмі крові біохімічні маркери інтенсивності фіброзотворення: латентної форми матриксної металопротеїнази-1 (проММП-1) та тканинного інгібітора металопротеїназ-1 (ТІМП-1) методом імуноферментного аналізу. Концентрацію проММП-1 у плазмі крові визначали за допомогою набору Byndazyme Prommp-1 Enzyme Immunoassay Kit (The Binding Site LTD, Велика Британія), ТІМП-1 плазми крові — ТІМП-1 Elisa test kit (BioSource Europe S.A., Бельгія).

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel і Statistica.

### Результати та обговорення

Хвороба супроводжувалася астенічним, абдо-мінально-больовим, диспепсичним та гепатомегалічним синдромами різного ступеня.

Виявлено, що ЖДП впливає на перебіг ЦД, супроводжується декомпенсацією вуглеводного обміну (66 %) та астенічним (98 %), абдомінально-больовим (68 %), диспепсичним (62 %) і гепатомегалічним синдромами (78 %) різного ступеня.

Виразнішими клінічні вияви хвороби були у хворих на ЦД 2 типу з підвищеною масою тіла у поєднанні з ЖДП. Майже у всіх пацієнтів був астенічний синдром у вигляді слабкості, підвищеної втомлюваності, дратівливості, порушення сну, зниження працездатності.

Другий за поширенням був абдомінально-больовий синдром. Скаржилися на біль у правому підбер'ї 15 (12,5 %) хворих 2-ї групи, 10 (8,3 %) хворих на ЦД з підвищеною масою тіла у поєднанні з ЖДП, 7 (5,8 %) хворих на ЦД з нормальною масою тіла у поєднанні з ЖДП та 2 (1,6 %) пацієнти з 1-ї групи.

Гепатомегалія спостерігалася у 78 % хворих: у 34 хворих з 4-ї групи, у 22 з 3-ї, у 16 з 2-ї групи. Печінка була збільшена помірно, консистенція її однорідно-еластична, поверхня гладенька, край закруглений, помірна болісність під час пальпації спостерігалася у 67 % пацієнтів з гепатомегалією. Спленомегалію виявлено у 8 хворих, що було підтверджено також під час УЗД органів черевної порожнини.

У всіх обстежених виявили вірогідне підвищення рівня про-ММП-1 та ТІМП-1 відносно контролю (табл. 1). У всіх був різний рівень вірогідного підвищення кількості проММП-1 та ТІМП-1 у плазмі крові порівняно з контрольною групою, але відрізнявся за рівнем підвищення ( $p < 0,05$ ). Найбільший ступінь зростання рівня про-ММП-1 та ТІМП-1 встановлено у хворих на ЦД 2 типу з підвищеною масою тіла у поєднанні з ЖДП, а найменший — у хворих на ЦД 2 типу.

Таблиця 1. Показники металопротеїнази (M ± m) у хворих на ЦД 2 типу, ЖДП та за поєднання їх

Показник	Група				
	Контрольна (n = 20)	1-ша (n = 30)	2-га (n = 20)	3-тя (n = 30)	4-та (n = 40)
ПроММП-1, нг/мл	1,4 ± 0,05 (1,2–1,6)	2,0 ± 0,096*	2,3 ± 0,1*	3,1 ± 0,12* #/##	3,6 ± 0,12* ###
ТІМП-1, нг/мл	373,0 ± 1,6 (366,0–380,0)	396,0 ± 2,8*	407,0 ± 1,7* #	420,0 ± 2,5* #/##	442,0 ± 2,4* ###

Примітка. Різниця достовірна (p < 0,05) порівняно з показниками: \* контрольної групи; # 1-ї групи; ## 2-ї групи; ### 3-ї групи.

У всіх групах хворих на ЦД 2 типу спостерігалось вірогідне підвищення вмісту глюкози в сироватці крові натще (ГКН) відносно контролю (табл. 2). Найвищий рівень спостерігався у хворих на ЦД 2 типу з підвищеною масою тіла у поєднанні з ЖДП в 2,5 разу, а у хворих на ЖДП без ЦД був нормальний рівень ГКН.

Стабільне підвищення рівня глюкози в крові супроводжувалося глікозуванням білків (неферментативне утворення різних сполук глюкози з білками), що призводить до пошкодження їхніх структур і функцій. Глікозильований гемоглобін (HbA<sub>1c</sub>) поставав інтегрованим показником компенсації вуглеводного обміну. Найбільший ступінь зростання HbA<sub>1c</sub> спостерігався у хворих 4-ї групи (майже в 2 рази), а у хворих 2-ї групи рівень HbA<sub>1c</sub> був у нормі.

Вірогідне підвищення рівня інсуліну спостерігалось у хворих на ЖДП без ЦД, а найменше — у хворих на ЦД 2 типу з підвищеною масою тіла у поєднанні з ЖДП порівняно з групами хворих, але у всіх обстежених був нормальний рівень інсуліну порівняно з контролем.

Як критерій інсулінорезистентності було використано гомеостатичну модель НОМА-ІР. Вірогідне підвищення рівня НОМА-ІР порівняно з

показниками контрольної групи було у хворих на ЦД 2 типу (1-ша група), а найменш вірогідне зниження — у хворих 4-ї групи.

Доведено прямий кореляційний зв'язок між рівнем прямих сироваткових маркерів (системи металопротеїнази-1) та показниками вуглеводного обміну: у хворих на ЦД 2 типу між проММП-1 та НОМА-ІР (r = 0,283), інсуліну (r = 0,338), ГКН (r = 0,238); між ТІМП-1 та С-пептидом (r = 0,206), у хворих на ЖДП — між проММП-1 та HbA<sub>1c</sub> (r = 0,376), ТІМП-1 з HbA<sub>1c</sub> (r = 0,47) та С-пептидом (r = 0,151), у хворих на ЦД 2 типу з нормальною масою тіла у поєднанні з ЖДП — між проММП-1 та НОМА-ІР (r = 0,351), ГКН (r = 0,206), HbA<sub>1c</sub> (r = 0,19), між ТІМП-1 та HbA<sub>1c</sub> (r = 0,227) та ГКН (r = 0,152), у хворих на ЦД 2 типу з підвищеною масою тіла у поєднанні з ЖДП — між проММП-1 та інсуліном (r+ = 0,377), ГКН (r = 0,259), НОМА-ІР (r = 0,259) та ТІМП-1 з HbA<sub>1c</sub> (r = 0,236) та ГКН (r = 0,142). Вірогідний зв'язок між показниками вуглеводного обміну та системи ММП-1 може свідчити про метаболічні порушення, які спостерігалися у хворих, що призводить до зміни структурно-функціонального стану печінки з розвитком стеатогепатиту.

Таблиця 2. Показники вуглеводного обміну (M ± m) у хворих на ЦД 2 типу, ЖДП та в разі поєднання їх

Показник	Група				
	Контрольна (n = 20)	1-ша (n = 30)	2-га (n = 20)	3-тя (n = 30)	4-та (n = 40)
ГКН, ммоль/л	3,87 ± 0,17 (2,35–5,39)	8,01 ± 0,065 *	6,15 ± 0,27 *	9,0 ± 0,08* #/##	10,2 ± 0,19 * #/###
HbA <sub>1c</sub> , %	4,75 ± 0,06 (4,21–5,29)	6,77 ± 0,29*	5,1 ± 0,21	8,38 ± 0,36* #/##	9,59 ± 0,3* #/###
Інсулін, нмоль/л	88,4 ± 6,5 (29,9–146,9)	73,0 ± 1,1*	87,8 ± 1,1* #	58,5 ± 1,2* #/##	47,9 ± 1,2* #/###
Індекс НОМА-ІР	15,2 ± 0,31 (12,2–18,2)	26,0 ± 0,17*	23,9 ± 0,18* #	22,9 ± 0,14* #	21,9 ± 0,12* #
С-пептид <sup>1</sup> , нмоль/л	0,95 ± 0,03 (0,68–1,22)	0,92 ± 0,015	0,99 ± 0,017	0,7 ± 0,02* #	0,61 ± 0,02* #

Примітка. Різниця достовірна (p < 0,05) порівняно з показниками: \* контрольної групи; # 1-ї групи; ## 2-ї групи; ### 3-ї групи.

<sup>1</sup> С-пептид: 1) при ЦД 2 типу з ЖДП з нормальною масою тіла — нормальних величин у 19 хворих = 0,79 ± 0,01; знижених величин у 11 хворих = 0,57 ± 0,02; 2) при ЦД 2 типу з ЖДП з підвищеною масою тіла — нормальних величин у 18 хворих = 0,71 ± 0,01; знижених величин у 22 хворих = 0,49 ± 0,01.

На підставі дослідження ферментного та пігментного обмінів (табл. 3) встановлено підвищення активності АЛТ, АСТ,  $\gamma$ -ГТП та ЛФ, гіпербілірубінемію за рахунок кон'югованої фракції, що може свідчити про розвиток стеатогепатиту. Це підтверджується позитивними кореляційними зв'язками між системою ММП-1 та показниками ферментного й пігментного обмінів: у хворих на ЦД 2 типу між проММП-1 з рівнем білірубину прямого ( $r = 0,55$ ), ЛФ ( $r = 0,256$ ), АЛТ ( $r = 0,26$ ) і ТІМП-1 з рівнем білірубину прямого ( $r = 0,28$ ), ЛФ ( $r = 0,235$ ), у хворих на ЖДП — між проММП-1 з рівнем АСТ ( $r = 0,83$ ), загального білірубину ( $r = 0,81$ ),  $\gamma$ -ГТП ( $r = 0,62$ ), ЛФ ( $r = 0,226$ ) та прямого білірубину ( $r = 0,203$ ) і ТІМП-1 з  $\gamma$ -ГТП ( $r = 0,94$ ), прямого білірубину ( $r = 0,89$ ), АСТ ( $r = 0,813$ ), АЛТ ( $r = 0,614$ ) ЛФ ( $r = 0,356$ ) та загального білірубину ( $r = 0,313$ ); у

хворих на ЦД 2 типу з нормальною масою тіла в поєднанні з ЖДП — між проММП-1 та АСТ ( $r = 0,44$ ) та ТІМП-1 із рівнем  $\gamma$ -ГТП ( $r = 0,74$ ), АЛТ ( $r = 0,7$ ), прямого білірубину ( $r = 0,3$ ) та ЛФ ( $r = 0,265$ ). Особливо істотна позитивна кореляція помічена у хворих на ЦД 2 типу з підвищеною масою тіла в поєднанні з ЖДП між рівнями проММП-1 та  $\gamma$ -ГТП ( $r = 0,83$ ), ЛФ ( $r = 0,71$ ), загального білірубину ( $r = 0,43$ ) та ТІМП-1 з рівнем АЛТ ( $r = 0,93$ ), з рівнем АСТ ( $r = 0,91$ ), ЛФ ( $r = 0,73$ ) та рівнем загального білірубину ( $r = 0,334$ ). Це свідчить на користь взаємозумовлення процесів порушень ферментного та пігментного обмінів і формування жирової печінки з подальшим фіброзним переродженням.

Вміст загального білка в плазмі крові був знижений порівняно з контрольною групою, але у хворих на ЦД рівень загального білка досягав

Таблиця 3. Показники ферментного та пігментного обмінів ( $M \pm m$ ) у хворих на ЦД 2 типу, ЖДП та в разі поєднання їх

Показник	Група				
	Контрольна (n = 20)	1-ша (n = 30)	2-га (n = 20)	3-тя (n = 30)	4-та (n = 40)
АЛТ, ммоль/л	0,48 $\pm$ 0,05 (0,03–0,92)	0,65 $\pm$ 0,02*	0,74 $\pm$ 0,02*	0,84 $\pm$ 0,02* #	0,91 $\pm$ 0,02* #/##
АСТ, ммоль/л	0,43 $\pm$ 0,05 (0–0,88)	0,54 $\pm$ 0,02*	0,63 $\pm$ 0,02*	0,70 $\pm$ 0,017* #	0,75 $\pm$ 0,01* #/##
$\gamma$ -ГТП, мккат/л	2,6 $\pm$ 0,13 (2,5–4,7)	6,0 $\pm$ 0,1*	7,3 $\pm$ 0,15*	8,6 $\pm$ 0,13* #	9,1 $\pm$ 0,19* #/##
ЛФ, од.	1,81 $\pm$ 0,11 (0,83–2,79)	3,8 $\pm$ 0,17*	3,8 $\pm$ 0,17*	4,6 $\pm$ 0,18*	6,4 $\pm$ 0,13* ###
Білірубін загальний, мкмоль/л	10,8 $\pm$ 0,34 (7,8–13,8)	11,2 $\pm$ 0,13	12,1 $\pm$ 0,18*	14,5 $\pm$ 0,23* #/##	15,7 $\pm$ 0,26* ###
Білірубін кон'югований, мкмоль/л	2,65 $\pm$ 0,16 (1,22–4,1)	4,9 $\pm$ 0,9*	5,9 $\pm$ 0,37* #	6,7 $\pm$ 0,22* ##	8,1 $\pm$ 0,21* ###

Примітка. Різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками: \* контрольної групи; # 1-ї групи; ## 2-ї групи; ### 3-ї групи.

Таблиця 4. Показники білкового обміну ( $M \pm m$ ) у хворих на ЦД 2 типу, ЖДП та в разі поєднання їх

Показник	Група				
	Контрольна (n = 20)	1-ша (n = 30)	2-га (n = 20)	3-тя (n = 30)	4-та (n = 40)
Загальний білок, г/л	68,0 $\pm$ 0,75 (61,3–74,7)	64,0 $\pm$ 0,10*	60,4 $\pm$ 0,75* #	58,1 $\pm$ 0,76* #	56,2 $\pm$ 0,8* #/##
Альбуміни, %	58,1 $\pm$ 0,38 (54,7–61,5)	52,3 $\pm$ 0,9*	50,4 $\pm$ 1,14*	47,8 $\pm$ 1,0* #	47,4 $\pm$ 0,87* #
$\alpha_1$ -Глобуліни, %	8,18 $\pm$ 0,18 (6,58–9,78)	8,63 $\pm$ 0,18	8,12 $\pm$ 0,17	8,19 $\pm$ 0,19	8,55 $\pm$ 0,12
$\alpha_2$ -Глобуліни, %	8,92 $\pm$ 0,17 (7,42–10,12)	9,38 $\pm$ 0,14	9,26 $\pm$ 0,17	9,33 $\pm$ 0,15	9,22 $\pm$ 0,14
$\beta$ -Глобуліни, %	9,44 $\pm$ 0,19 (7,74–11,14)	12,6 $\pm$ 0,15*	13,3 $\pm$ 0,16*	15,6 $\pm$ 0,22*	16,0 $\pm$ 0,24*
$\gamma$ -Глобуліни, %	15,35 $\pm$ 0,21 (13,45–17,25)	17,4 $\pm$ 0,26*	18,3 $\pm$ 0,21*	19,0 $\pm$ 0,19* #	19,3 $\pm$ 0,18* #/##
A/G	1,22 $\pm$ 0,02 (1,02–1,42)	1,1 $\pm$ 0,008*	1,0 $\pm$ 0,007* #	0,9 $\pm$ 0,005* #/##	0,9 $\pm$ 0,005* #/##
Тимолова проба, од.	2,08 $\pm$ 0,08 (1,37–2,79)	4,2 $\pm$ 0,17*	6,0 $\pm$ 0,26* #	7,7 $\pm$ 0,22* ##	9,6 $\pm$ 0,23* #/##/###

Примітка. Різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками: \* контрольної групи; # 1-ї групи; ## 2-ї групи; ### 3-ї групи.

норми, а у хворих 4-ї групи він був вірогідно знижений порівняно з контролем (табл. 4). Крім того, у хворих на ЦД 2 типу з підвищеною масою тіла в поєднанні з ЖДП виявлено найбільший ступінь диспротеїнемії зі зниженням вмісту альбумінів та підвищенням рівня  $\gamma$ -глобулінів. Зниження концентрації загального білка в крові разом зі зменшенням вмісту альбуміну свідчить про тяжке порушення білковосинтетичної функції печінки і зазвичай вказує на несприятливий прогноз хвороби. Гіпоальбумінемія спостерігалася у всіх хворих порівняно з показниками контрольної групи, а особливо була виразною у хворих на ЦД 2 типу з підвищеною масою тіла в поєднанні з ЖДП.

Рівень  $\beta$ -глобулінів був підвищений у всіх хворих, майже в 2 рази — у хворих на ЦД 2 типу з підвищеною масою тіла в поєднанні з ЖДП відносно контролю. Гіпергаммаглобулінемія спостерігалася у всіх групах порівняно з контролем. Найменше вірогідне значення гіпергаммаглобулінемії було у хворих на ЦД 2 типу, а найбільше — у хворих на ЦД 2 типу з підвищеною масою тіла в поєднанні з ЖДП.

Тимолова проба була збільшена у всіх дослідних груп порівняно з контрольною. Майже в 4,3 рази вона відрізнялася від норми у хворих на ЦД 2 типу з підвищеною масою тіла в поєднанні з ЖДП, що свідчить про печінково-клітинну недостатність і виразні патологічні процеси в печінці.

Гіпергаммаглобулінемія разом зі змінами осадкових проб є важливим критерієм синдрому імунного запалення у хворих.

Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт (А/Г) мав тенденцію до зниження порівняно з показниками контрольної групи стосовно 4-ї групи.

Перебіг хвороби супроводжувався різними варіантами кореляційних зв'язків між показниками білкового та вуглеводного обміну: вміст  $\text{HbA}_{1c}$  у крові прямо корелював з рівнями загального білка,  $\gamma$ -глобулінів та показниками тимолової проби. У хворих на ЦД 2 типу виявлено позитивні кореляційні зв'язки  $\text{HbA}_{1c}$  з тимоловою пробою ( $r = 0,61$ ), рівнями загального білка ( $r = 0,55$ ) та  $\gamma$ -глобулінів ( $r = 0,15$ ), у хворих на ЖДП — з рівнями загального білка ( $r = 0,7$ ),  $\gamma$ -глобулінів ( $r = 0,28$ ) та з тимоловою пробою ( $r = 0,219$ ), у хворих з ЦД 2 типу з нормальною масою тіла в поєднанні з ЖДП — з рівнем загального білка ( $r = 0,96$ ) та з тимоловою пробою ( $r = 0,52$ ). У хворих на ЦД 2 типу з підвищеною масою тіла в поєднанні з ЖДП спостерігалися виразніші кореляційні зв'язки між  $\text{HbA}_{1c}$  та показниками білкового обміну (з рівнем  $\gamma$ -глобулінів ( $r = 0,93$ ), тимоловою пробою ( $r = 0,84$ ), рівнем

альбумінів ( $r = 0,47$ )). Розвиток метаболічного синдрому призводить до значних білкових порушень, що сприяло розвитку стеатогепатиту.

Під час кореляційного аналізу між показниками білкового обміну та неінвазивних маркерів фіброзу печінки — системи ММП-1 — виявлено позитивні кореляційні зв'язки: у хворих на ЦД 2 типу — між проММП-1 та тимоловою пробою ( $r = 0,435$ ) і ТІМП-1 з тимоловою пробою ( $r = 0,72$ ); у хворих на ЖДП — між проММП-1 з рівнем  $\gamma$ -глобулінів ( $r = 0,86$ ) та з тимоловою пробою ( $r = 0,71$ ) та ТІМП-1 з рівнем  $\gamma$ -глобулінів ( $r = 0,4$ ) і тимоловою пробою ( $r = 0,227$ ), з рівнем загального білка ( $r = 0,313$ ). Виразніші кореляційні зв'язки виявлено у хворих на ЦД 2 типу з підвищеною масою тіла в поєднанні з ЖДП між проММП-1 та рівнями альбумінів ( $r = 0,85$ ),  $\gamma$ -глобулінів ( $r = 0,385$ ) та між ТІМП-1 з рівнем  $\gamma$ -глобулінів ( $r = 0,53$ ) і з тимоловою пробою ( $r = 0,42$ ) й рівнем загального білка ( $r = 0,419$ ).

Отримані дані свідчать про те, що у хворих на НАСГ спостерігалася гіперпродукція білкових та глікозаміногліканових елементів сполучної тканини, яка компенсується підвищенням інтенсивності процесів колагенолізу і протеолізу. Однак стимулювання колагенової та протеолітичної активності плазми крові не забезпечує підтримання рівноваги між синтезом та розпадом сполучної тканини у печінковій тканині, про що свідчить вірогідне зростання показників системи ММП-1 на тлі зниженого вмісту білка з виразною диспротеїнемією.

### Висновки

Формування ЖДП у хворих на ЦД 2 типу супроводжувалося змінами білковосинтетичної, ферментної, пігментної функцій печінки з розвитком цитолітичного (32 %), холестатичного (42 %) синдромів, синтетичної недостатності (34 %) та мезенхімально-запального (44 %) синдромів, пов'язаних із прогресуванням порушень структурно-функціонального стану печінки.

Вірогідне підвищення рівня проММП-1 та ТІМП-1 у сироватці крові у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ЖДП (85 %) відображує виразність процесу інтерстиціального фіброзу печінки. Підвищення концентрації ТІМП-1 пригнічує загальну активність ММП-1, що сприяє нагромадженню колагену в екстрацелюлярному матриксі печінки і призводить до розвитку інтерстиціального фіброзу з обов'язковою перебудовою сполучної тканини та подальшим розвитком патологічних процесів у печінці у вигляді її фіброзної перебудови.

Таким чином, у хворих на ЦД 2 типу, ЖДП та при їхньому поєднанні визначення рівнів

проММП-1 та ТІМП-1 має діагностичне значення стосовно встановлення ступеня фіброзу печінки. ЦД посилює процеси фіброзотворення, а структурні й функціональні зміни печінки приз-

водять до поглиблення тяжкості ЦД. Вивчення стану системи ММП-1 є перспективним напрямом для оптимізації діагностики та прогнозування перебігу ЖДП у хворих на ЦД 2 типу.

### Список літератури

1. Бабак О.Я. Проблема фиброгенеза неалкогольной жировой болезни печени // Сучасна гастроентерол.— 2007.— № 4 (36).— С. 4—10.
2. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Егорова Е.Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // РМЖ.— 2005.— Т. 13, № 26.— С. 1706—1712.
3. Потеряева О.Н., Антонов А.Р., Ким Н.О., Некрасова М.Ф. Анализ сывороточных матриксных металлопротеиназ у больных хроническим гепатитом с циррозом печени // Успехи совр. естествознания.— 2006.— № 3.— С. 40—41.
4. Фадеев Г.Д., Кравченко Н.А. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 1 (27).— С. 8—14.
5. Browning J.D., Horton J.D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury // J. Clin. Invest.— 2004.— Vol. 114.— P. 147—152.
6. Leroy V., Monier F., Bottari S. et al. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid // Am. J. Gastroenterol.— 2004.— Vol. 99.— P. 271—279.
7. Leuschner U., James O., Dancycyger H. Steatohepatitis (NASH and ASH) // FALK symposium 121.— Kluwer Academic Publishers, 2001.— 374 p.
8. Rost D., Welker A., Welker J. et al. Liver-homing of purified glucose oxidase: a novel in vivo model of physiological hepatic oxidative stress // J. Hepatology.— 2007.— Vol. 46, N 3.— P. 482—491.
9. Thuluvath P.J., Krok K.L. Noninvasive markers of fibrosis for longitudinal assessment of fibrosis in chronic liver disease: are they ready for prime time? // Am. J. Gastroenterol.— 2005.— Vol. 100.— P. 1981—1983.
10. Woessner J.F., Nagase H. Matrix metalloproteinases and TIMPs. London: Oxford University Press, 2000.— 223 p.

О.В. Лавриненко

## Состояние металлопротеиназ при жировой дистрофии печени у больных сахарным диабетом 2 типа

На основании углубленного изучения основных клинико-диагностических критериев жировой дистрофии печени (ЖДП) и сахарного диабета (СД) 2 типа и состояния системы матриксных металлопротеиназ-1 (ММП-1) — проММП-1 и тканевого ингибитора ММП-1 (ТИМП-1) — у больных СД 2 типа, ЖДП и при их сочетании проведено теоретическое обобщение и предложено новое решение научно-практической проблемы, которая касается оптимизации диагностики и прогноза течения жировой дистрофии печени у больных СД 2 типа. Обследовано 120 больных СД 2 типа, ЖДП и при их сочетании и 20 добровольцев. Было установлено, что у больных СД 2 типа с повышенной массой тела и ЖДП уровень проММП-1 и ТИМП-1 был достоверно увеличен по сравнению с контролем. Достоверное повышение уровня проММП-1 и ТИМП-1 коррелирует с показателями углеводного, ферментного, белкового обмена, что может отображать степень выраженности фиброза печени. Поэтому изучение неинвазивных маркеров фиброза, таких как ММП и ТИМП, имеет важное прогностическое значение относительно развития жировой дистрофии печени.

O.V. Lavrynenko

## The state of matrix metalloproteinases at liver fatty degeneration in patients with type 2 diabetes mellitus

Theoretical generalisation has been fulfilled on the basis of deep study of the basic clinical-diagnostic criteria of liver fatty degeneration (LFD) and type 2 diabetes mellitus (DM) and investigation of the state of system matrix metalloproteinases-1 (MMP-1) – proMMP-1 and tissue inhibitor of MMP-1 (TIMP-1) in patients with type 2 DM, LFD and at their combination. Moreover on this basis the novel approach to the decision of the scientific-practical problem of optimisation of the diagnostics and prognosis of LFD course in patients with type 2 DM. The investigation has been held on 120 patients with type 2 DM, LFD and at their combination and 20 healthy persons. It has been revealed that in patients with LFD and type 2 DM with obesity proMMP-1 and TIMP-1 levels were significantly elevated in comparison with the controls. The significant increase of proMMP-1 and TIMP-1 levels correlated with the indices of carbohydrate, enzymatic and protein metabolism that can reflect the degree of liver fibrosis intensity. Therefore the study of non-invasive markers of liver fibrosis such as MMP and TIMP has an important prognosis value for the LFD development.

### Контактна інформація

Лавриненко Ольга Валеріївна, аспірант  
61202, м. Харків, вул. Ахсарова, 3-б, кв. 71

Стаття надійшла до редакції 2 жовтня 2009 р.