

СТЕАТОГЕПАТИТ.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ

Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко

Институт терапии АМН Украины имени Л.Т. Малой, Харьков

Ключевые слова: инсулинорезистентность, неалкогольный стеатогепатит, фиброз, цирроз, воспаление, перекисное окисление липидов, дисфункция митохондрий.

Этиология

Избыточное потребление калорийной пищи, мало-подвижный образ жизни сопровождаются ожирением, инсулинорезистентностью (ИР) и стеатозом, который в свою очередь может прогрессировать в стеатогепатит [2—4, 19]. Стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) также могут быть индуцированы такими лекарственными препаратами, как амиодарон, тамоксифен, а также некоторыми противоретровирусными средствами. Накапливаются данные о том, что дисфункция митохондрий, а именно угнетение дыхательной цепи, играет важную роль в патофизиологии НАСГ независимо от этиологии, в то время как β -окисление жирных кислот (ЖК) может быть как повышено (в случае НАСГ, связанного с ИР), так и снижено (при НАСГ, индуцированном лекарственными препаратами). Но при любой этиологии повышение продукции реактивных форм кислорода (РФК) приводит к повреждению дыхательной цепи митохондрий [11, 19, 31]. РФК вызывают окисление липидов. При этом высвобождаются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), повреждающие гепатоциты и другие клетки печени [8—10, 19]. В дальнейшем в гепатоцитах РФК и продукты ПОЛ повреждают респираторную цепь и митохондриальный геном. Нарушение функции митохондрий может вести к апоптозу или некрозу путем влияния на энергетический статус клетки [31]. РФК и продукты ПОЛ также способны активировать звездчатые клетки. Следствием такой активации может быть фиброз. Наконец РФК и пероксидация липидов повышает генерацию цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО- α), трансформирующего ростового фактора β , лигандов Fas, играющих важную роль в патогенезе НАСГ [1, 5, 6, 20, 33, 37].

ФНО- α , интерлейкин- 1β , интерферон- γ синергично активируют экспрессию индуцибельной NO-синтазы (iNOS) в гепатоцитах, приводя к ингибированию активности цитохрома P450. Экспрессию iNOS снижают стероиды, трансформирующий фактор роста β , белок теплового шока p53, азота оксид [33, 38]. Индуцирование синтеза NO играет важную роль в функции гепатоцитов и защищает печень при сепсисе и ишемической реперфузии. Неспецифические ингибиторы iNOS значительно усиливают повреждение печени. По сравнению с другими органами, которые экспрессируют iNOS, печень является уникальной в том плане, что в ней происходит синтез мочевины, во время которого синтезируется аргинин. Неизвест-

но, является ли аргинин из цикла мочевины основным субстратом для iNOS гепатоцитов. Эндотоксемия и системное воспаление приводят к повреждению печени, детектируемого как гистологически, так и биохимическими маркерами. При этих условиях отмечено повышение iNOS в гепатоцитах и купфферовских клетках, а также уровня NO_2^- и NO_3^- в плазме при воспалении. Результаты значительного количества исследований доказывают роль NO при сепсисе в печени и других органах [15]. Одним из механизмов депонирования NO при адаптации к гипоксии является усиление процесса поступления железа в организм. Fe^{2+} не только способствует депонированию NO, но может также активировать его синтез за счет усиления свободнорадикальных процессов.

Распространенность НАСГ возрастает параллельно с увеличением количества больных ожирением и с метаболическим синдромом. Похудение и увеличение чувствительности клеток к инсулину сопровождаются улучшением биохимических и гистологических показателей. Многие метаболические нарушения связаны с ожирением, ИР являются следствием нарушения секреции жировой тканью таких адипокинов, как лептин, ФНО- α , адипонектин, интерлейкины. Введение гормона адипоцитарного происхождения лептина при липодистрофии улучшает чувствительность тканей к инсулину, снижает гипергликемию, дислипимию, стеатоз печени [2, 4, 9, 18, 20].

ИР и повышение уровня инсулина играют ключевую роль в патогенезе стеатоза печени у пациентов с различными формами и комбинациями избыточной массы тела, ДЛП, сахарного диабета 2 типа. Избыточная аккумуляция жира в адипоцитах вызывает ИР в этих органах. В печени ИР может влиять на многие, но не на все инсулинчувствительные метаболические пути. Парадоксально, но некоторые метаболические пути в печени (например, синтез ЖК) могут в значительной степени активироваться вследствие высокого уровня инсулина, в то время как другие метаболические пути (окисление ЖК и глюконеогенез) при этом остаются сверхактивированными [10, 21].

Стеатоз и стеатогепатит могут быть индуцированы некоторыми фармацевтическими препаратами. К ним относится ряд антиаритмических и антиангинальных препаратов: диэтиламинотоксигестрол, пергексиллин и амиодарон. Антиэстрогенные и антинеоплазические: тамоксифен и некоторые противовирусные аналоги нуклеотидов — такие, как ставидин, зидовидин, диданозин. Хотя эти препараты в первую очередь пов-

реждают функцию митохондрий через различные механизмы, в итоге их токсическое действие связано с повреждением митохондриального β -окисления [11]. Несмотря на то что митохондриальная дисфункция играет ключевую роль в патогенезе стеатоза и стеатогепатита, индуцированного лекарственными препаратами, другие механизмы также могут быть вовлечены в генез этой патологии. В частности, механизмы, приводящие к ингибированию активности микросомального белка (МТР), переносящего триглицериды (ТГ) или гипертриглицеридемия. Наконец дисфункция митохондрий, вызванная этанолом, является основной причиной жирового перерождения печени. Ингибирование репарации мтДНК противовирусными препаратами, содержащими аналоги нуклеотидов, приводит к блокированию репликации мтДНК, что может привести к ее вырождению. В экспериментальных исследованиях было установлено, что в результате приема в течение 2 нед пяти различных аналогов происходит вырождение мтДНК. Чаще всего это происходит именно в печени. Согласно данным клинических исследований, мтДНК печени является первичной мишенью для токсинов (ингибиторов обратной транскриптазы), что может существенно влиять на процесс репликации мтДНК, синтез полипептидов, повреждать дыхательную цепь, затруднять процесс восстановления NADH и FADH, приводить к ингибированию митохондриального β -окисления и цикла трикарбоновых кислот, так как оба эти процесса нуждаются в NAD⁺ и FAD⁺. Помимо вырождения мтДНК, ингибиторы обратных транскриптаз могут индуцировать окислительное повреждение молекул. Например, применение у мышей препаратов, ингибирующих обратную транскриптазу (зидовидина, диданозина, ставидина), вызывает аккумуляцию окисленных оснований, 8-гидроксигуанозина (8-OH-dG) в мтДНК мышц и печени. Под их влиянием также повышается выведение 8-OH-dG с мочой у человека, что указывает на другие окислительные повреждения ДНК. Невостановленные основания в процессе репликации мтДНК могут встраиваться в ДНК, что ведет к мутациям. Этим, в частности, объясняется накопление различных гетероплазмивных точечных мутаций мтДНК, наблюдаемых в клетках периферической крови после применения ингибиторов обратной транскриптазы. В другой группе пациентов, принимавших этот препарат, обнаружены делеции. Интересно отметить, что делеции возникают также в результате воздействия окислительного стресса на мтДНК. Присутствие некоторых окислительных повреждений и разрывов цепи мтДНК сходно с нарушением последовательности нуклеотидов при репликации, которое обычно ведет к уменьшению количества нуклеотидных пар [11, 31]. Таким образом, окислительный стресс, точечные мутации мтДНК и делеции могут иметь общее происхождение, называемое окислительным повреждением мтДНК. Наконец, окислительным повреждением и изменениями в последовательностях нуклеотидов мтДНК можно объяснить, почему у некоторых пациентов, несмотря на неизменный уровень мтДНК, наблюдается стеатоз [19].

До 40% пациентов с циррозом печени в течение длительного времени не предъявляют никаких жалоб, и у них сохраняется бессимптомное течение бо-

лезни. На этапе проявления цирроза печени (ЦП) на фоне развития осложнений (асцит, кровотечение из варикозного расширения вен пищевода, энцефалопатия) неизбежно прогрессирует ухудшение. На этой стадии заболевания 5-летняя выживаемость отмечается у 50% больных. Из них у 70% летальный исход непосредственно связан с поражением печени. В США распространенность ЦП составляет 360 на 100 тыс. населения. Чаще всего этиология цирроза связана с хроническим вирусным гепатитом или алкогольной болезнью. От цирроза ежегодно умирают 30 тыс. человек, а еще 10 тыс. погибают от рака печени, развившегося на фоне ЦП.

Структура рубцовой ткани при циррозе одинакова независимо от этиологии и состоит из компонентов внеклеточного матрикса — коллагена I и III типов («фибриллярный» коллаген) сульфатированных протеогликанов и гликопротеинов. Миллионы людей инфицированы вирусом гепатита С, но только у около 25% развивается выраженный фиброз или цирроз. Существующие методы не позволяют выявить лиц с риском развития прогрессирующего фиброза, поэтому для оценки фиброза необходима биопсия. Злободневным является разработка неинвазивных методов диагностики и контроля лечения, позволяющих исключить фиброз, что не потребует противовирусной терапии.

Биохимические маркеры в диагностике и контроле лечения

Многие данные свидетельствуют об обратимости фиброза. Благоприятное влияние на этот процесс и даже ЦП отмечается после устранения причины, вызывающей поражение печени, связанной с эрадикацией HBV или HCV, декомпрессией заблокированного желчного протока при хроническом панкреатите или в результате иммуносупрессорной терапии аутоиммунной болезни печени. К факторам, влияющим на обратимость процесса, относятся продолжительность ЦП, общее содержание коллагена и других фиброгенных молекул, снижение экспрессии ферментов, вызывающих деградацию матрикса, или повышение уровня белков, подавляющих функции этих ферментов.

Анализ степени фиброза позволит рассчитывать на успех лечения даже при тяжелом течении заболевания. При мониторинге эффективности терапии контроль степени фиброза позволит прогнозировать исход и оценить эффективность. «Золотым стандартом» оценки морфологической структуры печени считают анализ биоптатов печени. В то же время биопсия потенциально рассматривается как фактор риска осложнений и летального исхода. Поэтому она имеет ряд противопоказаний [2, 19].

При анализе биоптатов печени в случае ее диффузного поражения возможны ошибки в установлении стадии фиброза (обычно не более чем на одну стадию). У морфологов возможны разногласия (приблизительно в 20% случаев) в оценке степени фиброза. Обычно степень фиброза оценивают по цифровой системе согласно Metavir или Ishoc. Metavir при оценке степени фиброза используют 5 стадий: F0 — норма, F1 — портальный фиброз, F2 — небольшое количество фиброзных септ, F3 — много септ, F4 — цирроз. По системе Ishoc выделяют 6 ста-

дий, включаючих оцінку як фіброза, так і активності процесу, т. е. запалення [8, 32, 37]. Хорошо воспроизводимая морфология тем не менее не позволяет оценить патогенез фиброза в динамике.

Сывороточные маркеры фиброза должны соответствовать следующим требованиям: специфичность; относительно простой способ определения, не требующий специального оборудования; результаты должны минимально отклоняться при нарушении мочевого выделения и экскреции желчи. Показатель должен быть чувствительным, чтобы отражать степень фиброзирования печени и стадию фиброза, а также позволять проводить мониторинг эффективности лечения [36, 37].

Ни один из маркеров не соответствует перечисленным требованиям. Исследование нескольких маркеров в одной и той же пробе позволит с большей вероятностью дифференцировать минимальные изменения. Перспективными в этом плане могут оказаться определение продуктов распада внеклеточного матрикса и активности ферментов. К ним относятся определение: гликопротеинов, содержащих антигена к гиалуроновой кислоте, ламинину или ундулину; пропептидов, образующихся в результате расщепления молекул внеклеточного матрикса, включая лизооксидазу, пропилгидролазу лизилгидролазу, а также вовлеченных в образование рубцовой ткани (проколлагена I, III, IV типа) [36].

В Европейском многоцентровом исследовании разрабатывается диагностическая панель по определению маркеров фиброза, включая коллагены IV, VI, XIV типов, теносцин (гликопротеин неколлагеновой природы), ундулин, ламинин P1, гиалуроновую кислоту, тканевый ингибитор металлопротеиназ-1, матриксную металлопротеиназу-2 и коллаген. По предварительным данным, суммарная оценка изменений уровней этих сывороточных маркеров позволит дифференцировать начальную стадию фиброза от поздних, но не выявляет различий в промежуточных стадиях [39].

Фиброз является общим следствием хронического заболевания печени любой этиологии [39]. Известную роль в процессе фиброирования тканей играют металлопротеиназы, которые нарушают баланс между синтезом коллагена и его деградацией. Исследовали роль матриксных желатиназ и стромелизина при вирусной патологии печени и при НАСГ. Уровень матриксных металлопротеиназ ММП-2, ММП-9, ММП-10 и ММП-11 в гепатоцитах измеряли полимеразной цепной реакцией в реальном времени мРНК. Значительное повышение уровня мРНК ММП-9 и ММП-10 выявлено у пациентов с НАСГ, в то время как у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и С повышен уровень мРНК ММП-2 по сравнению с контролем [24]. Результаты свидетельствуют о том, что ММП дифференцированно вовлечены в процесс фиброирования при патологии печени вирусной и невирусной этиологии. Отличия наблюдаются также между вирусным гепатитом С и В [16, 24].

По данным Roupaud и соавторов, хорошо характеризует тяжесть заболевания индекс, включающий клинические и лабораторные данные: активность γ -глутаминотрансферазы, α_2 -макроглобулина, уровни гаптоглобина, γ -глобулина, общего билирубина и

аполипопротеина А. Но в то же время индекс не отличается специфичностью и нуждается в дальнейшем уточнении [32].

Ограничено количество исследований, связанных с маркерами повреждения печени, включая повышение концентрации аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ) с перспективой риска сахарного диабета 2 типа. И только в единичных исследованиях детально проанализирована чувствительность к инсулину, с помощью вычисления индекса чувствительности к инсулину (ИЧИ) при жировом перерождении печени неалкогольной этиологии. Исследование IRIS, изучающее ИР при атеросклерозе, включало 906 больных сахарным диабетом 2 типа. ИЧИ и острый ответ на инсулин определяли по внутривенному тесту толерантности к глюкозе. Возраст больных составлял 40-69 лет. После 5,2 года у 148 человек развился сахарный диабет 2 типа. Уровень АсАТ и АлАТ положительно коррелировал с уровнем инсулина после еды ($r = 0,22$ и $r = 0,35$; $P < 0,0001$). В регрессивном анализе с учетом пола, возраста, этнической принадлежности отмечено, что АлАТ и АсАТ значительно повышали риск возникновения сахарного диабета 2-го типа [30].

Интересные результаты предоставлены японскими исследователями. Многофакторный логистический регрессивный анализ, включающий клинические, лабораторные показатели, а также результаты гистологических исследований показал, что фактором риска фиброза являются низкая концентрация тромбоцитов ($P = 0,0016$), высокое соотношение АсЛТ/АлАТ ($P = 0,00229$) и наличие телец Mallory ($P = 0,0209$). После исключения причин, являющихся следствием ЦП, факторами риска фиброза признаны возраст и отсутствие гиперлипидемии ($P = 0,015$) [34, 39].

НАСГ — общее хроническое заболевание печени. Эффективных методов его лечения не существует. Исследования доказывают, что препараты, повышающие чувствительность к инсулину, могут улучшать биохимические и гистологические показатели при НАСГ, что подтверждает первостепенную роль ИР при этой патологии [14, 28]. 19 пациентов с НАСГ, подтвержденным результатами анализа биоптатов печени, принимали пиоглитазон в дозе 30 мг/сут в течение 48 нед. Тесты на ИР и изменение массы тела также, как и биопсия, были проведены до и после лечения. После лечения уровень АлАТ нормализовался у 72% пациентов. Содержание жира в печени и размер, уровень глюкозы, свободных жирных кислот снизились, чувствительность к инсулину повысилась. Гистологические показатели значительно улучшились (клеточные повреждения, паренхимальное воспаление, тельца Mallory, фиброз) у 2/3 части пациентов. Основным побочным эффектом пиоглитазона заключался в незначительном увеличении массы тела (около 4%) [7, 30].

Исследовали эффекты аторвастатина и урсодезоксихолиевой кислоты (UDCA) при НАСГ. Препараты назначали 44 пациентам (24 мужчины и 20 женщин), в возрасте $(48,9 \pm 7,96)$ года. ИМТ равнялся $(29,4 \pm 3,82)$ кг/м². Сывороточные маркеры на вирусный гепатит были отрицательными. Первую группу составили пациенты с нормолипидемией. Они принимали UDCA по 13—15 мг/кг/сут. Во вторую группу включе-

ны пациенты с гиперлипидемией, принимавшие аторвастатин в дозе по 10 мг/сут. Продолжительность лечения составила 6 мес. По таким показателям, как ИМТ, уровень сывороточных аминотрансфераз, гистологические показатели (стеатоз, воспаление, фиброз) и плотность печени, достоверных отличий между группами до лечения не установлено. После лечения изменений уровней глюкозы, ТГ и ИМТ не отмечено. В первой группе уровень сывороточной АлАТ и гамма-глутарил-трансферазы был значительно снижен, во второй же снизились концентрации холестерина, АсАТ, АлАТ, алкалинфосфатазы и гамма-глутарил-трансферазы. Нормализация уровня трансаминаз была более выраженной во второй группе. Стеатоз печени тесно коррелировал с плотностью ее, но не с воспалением и фиброзом [25].

Проанализирован липидный и апобелковый спектр у пациентов с НАСГ и прослежена его связь с результатами гистологического исследования. Уровень сывороточных липидов, апоА, апоВ и липопротеина (а) (ЛП (а)) коррелировал с гистологическими характеристиками биоптатов печени. Содержание общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности при НАСГ было значительно выше по сравнению с таковым группы контроля: (201,05 ± 34,48), (225,94 ± 156,50) и (111,77 ± 19,85) мг/дл против (170,68 ± 31,06), (138,81 ± 49,96) и (100,68 ± 17,98) мг/дл соответственно. Уровень же липопротеидов высокой плотности был ниже контрольного — (41,22 ± 2,47) и (45,06 ± 8,32) мг/дл (P = 0,017) соответственно. Средний уровень апоА при НАСГ был ниже по сравнению с контролем, но эта разница была незначительной: (151,54 ± 30,90) и (160,62 ± 22,11) мг/дл соответственно (P = 0,17) [22]. Сывороточный уровень апоА у пациентов с фиброзом печени был значительно ниже по сравнению с данными пациентов без фиброза (140,62 ± 35,62) и (164,57 ± 25,47) мг/дл соответственно (P = 0,01). Среднее значение сывороточного уровня апоВ (89,80 мг/дл ± 20,62 мг/дл) у пациентов был значительно выше по сравнению с группой контроля (73,25 мг/дл ± 25,39 мг/дл; P = 0,004), но корреляции с данными гистологического анализа не установлено. Средние значения уровня сывороточного ЛП (а) как в группе больных (13,09 мг/дл ± 9,61 мг/дл), так и в контроле (12,01 мг/дл ± 7,50 мг/дл), не отличались. Гипертриглицеридемия (ТГ выше 220 мг/дл) положительно коррелировала со стеатозом печени (r = 0,333; P = 0,04) и отрицательно — с фиброзом (r = -0,438; P = 0,008). Отмечена существенная обратная корреляция между апо А1 и стеатозом (r = -0,360; P = 0,03), воспалением (r = -0,364; P = 0,03) и фиброзом печени (r = -0,418; P = 0,01). Установлена положительная корреляция между уровнем сывороточного холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (r = 0,507, P = 0,002) и ЛП (а) (r = 0,394, P = 0,01) с фиброзом печени. На основании проведенных исследований было сделано заключение, что нарушение метаболизма липидов, а именно повышение уровней ТГ, холестерина и ЛПНП и снижение количества холестерина алипопротеидов высокой плотности могут отвечать за развитие НАСГ. Снижение содержания апо А1 и повышение ЛПНП и ЛП (а) у пациентов коррелирует с фиброзом печени.

Апо А1 предлагают в качестве сывороточного маркера фиброза печени при НАСГ [22].

Похудение рекомендуется при этой патологии [13]. Сведения о применении орлистана при НАСГ ограничены. Это эффективное средство для достижения такой цели. Продолжительность терапии составила 6 мес. Уменьшение массы тела составило в среднем 10%. Отмечено значительное улучшение клинических и биохимических показателей: ИМТ (P < 0,007), гемоглобина А1с (%): 7,14—5,95 (P = 0,021), уровень АлАТ: 93—54 Ед/л, уровень АсАТ: 79—48 Ед/л (P = 0,008). Степень стеатоза была снижена у 60% пациентов, а фиброза — почти у 30% [16]. Французские исследователи установили, что риск развития фиброза второй степени и выше и НАСГ у пациентов с необъяснимым хроническим повышением уровня АлАТ составил 30 и 40% соответственно. Риск фиброза второй степени и выше значительно повышен у пациентов с уровнем АсАТ больше нормы и/или АлАТ выше двух норм. В биопсии печени нуждаются именно такие пациенты [23].

Окислительный стресс является главным компонентом в патофизиологических механизмах НАСГ. Оценку оксидативного стресса и антиоксидантной системы исследовали по уровню сывороточного малонового диальдегида, азота оксида и глутатиона, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и пероксидисмутазы. Сывороточный уровень малонового диальдегида, NO, глутатиона, глутатионпероксидазы у пациентов с НАСГ повышен по сравнению с контролем. В то же время уровень супероксиддисмутазы был значительно снижен. Недостаточность антиоксидантной системы может быть важным фактором в патогенезе НАСГ. Антиоксиданты, вероятно, улучшают клиническое течение патологии [22]. Установлена эффективность витаминов С и Е в плане снижения степени фиброза при НАСГ без изменений маркеров воспаления и активности АлАТ [17].

Результаты исследования влияния пероксидации липидов и других маркеров окислительного стресса на экспрессию гема оксигеназы-1 при стеатозе свидетельствуют о ее повышении. Это повышение коррелировало с тяжестью заболевания. Установлена также корреляция между экспрессией гема оксигеназы-1, ферритином и пероксидацией липидов. В этом исследовании у пациентов с НАСГ также отмечен низкий уровень глутатиона [27].

По мнению японских исследователей, тиоредоксин — индуцированный стрессом тиолсодержащий белок. Он может быть сывороточным маркером НАСГ. Среднее значение этого пептида в сыворотке крови пациентов с НАСГ достоверно выше по сравнению с таковым при простом стеатозе и в контроле: 60,3 нг/мл (17,6—104,7), 24,6 нг/мл (16,6—69,7), 23,5 нг/мл (1,3—50,5) (P < 0,0001). Уровень сывороточного ферритина у пациентов с НАСГ был также значительно выше по сравнению с контрольным и при простом стеатозе. Полученные результаты позволяют заключить, что уровень сывороточного тиоредоксина и ферритин являются биохимическими маркерами для дифференциации НАСГ и простого стеатоза. Более интенсивное окрашивание железа при исследовании биоптатов также отмечено при НАСГ по сравнению с простым стеатозом, а повыше-

ние сывороточного уровня тиоредоксина коррелировало с аккумуляцией железа печенью [40].

Адиipoзная ткань продуцирует большое количество молекул, которые относятся к так называемым адипокинам. Это лептин, фактор некроза опухоли α , интерлейкины и адипонектин [12, 18, 41]. Многие метаболические нарушения, связанные с ожирением и метаболическим синдромом, ассоциируются с изменением продукции цитокинов адипоцитами. Повышение секреции ФНО- α адипозной тканью вызывает ИР через различные механизмы, связанные с фосфорилированием рецепторов и снижением чувствительных к инсулину транспортеров глюкозы [29]. Адипонектин оказывает антилипогенный и противовоспалительный эффекты. Отмечены снижение уровня адипонектина и повышение ФНО- α , в то время как изменений уровня другого адипокина (лептина) не выявлено. По сравнению с простым стеатозом при НАСГ снижается уровень сывороточного адипонектина и повышается НОМА-IR, но не отмечено значительных отличий между уровнями ФНО- α и растворимого рецептора этого фактора. Помимо этого, содержание адипонектина независимо ассоциировалось со степенью некровоспаления, что свидетельствует о его причастности к развитию некровоспалительных форм при болезни жировой печени неалкогольной природы. Таким образом, гипоадипонектинемия (уровень адипонектина менее 10 мкг/мл) является характерным симптомом НАСГ и связана с ИР [12, 41].

На линии генетически модифицированных экспериментальных животных с сахарным диабетом 2-го типа и индуцированным стеатогепатитом и фиброзом печени показано важную роль в развитии НАСГ экспрессии коротких форм рецепторов к лептину и остеопонтину [35].

К. Madan и соавторы установили, что для пациентов с бессимптоматичным уровнем трансаминаз, превосходящим в 1,5 раза нижнюю границу нормы, предложен диагностический алгоритм, включающий три последовательных шага. Первый шаг предусматривает определение серологических маркеров гепатита, сывороточного ферритина, уровня меди вточной моче, фенотипирования альфа-1-антитрипсина и аутоиммунных маркеров. Потом пациентам с негативным по всем предыдущим маркерам ответом проводили ПЦР диагностику на вирусы гепатита В и С. На третьем этапе пациентам с отрицательными показателями проводили биопсию. Предложенный алгоритм позволяет диагностировать в 97% случаев патологию печени. НАСГ встречался у 36%. Индуцированный вирусом составил 21%. У 34% пациентов диагноз был поставлен только на основании результатов серологических и биохимических исследований. Для постановки диагноза в биопсии нуждались 42% пациентов [26].

Исследования по идентификации лучших неинвазивных маркеров фиброза печени сфокусированы на коллагене VI типа, а именно его 7S домена, и гиалуроновой кислоте. На основании исследований, включающих 120 пациентов с гистологически подтвержденной жировой печенью, было сделано заключение, что стадия жировой печени коррелирует с биохимическими показателями. Наилучшими для диагностики НАСГ оказались анализ уровня 7S домена коллагена VI

(больше или равно 5,0 нг/мл), гиалуроновой кислоты (больше или равно 43 нг/мл). Оба маркера с высокой степенью вероятности (86% для коллагена и 92% для гиалуроновой кислоты) являлись диагностическими критериями для НАСГ. Диагностическую точность и специфичность оценивали по их ассоциации со степенью фиброза. Оба маркера в логистическом регрессивном анализе были независимо связаны с присутствием НАСГ или степенью фиброза.

Простым методом оценки степени воспалительного ответа при НАСГ является определение уровня белков острой фазы и проведение параллельного гистологического анализа биоптатов. Сывороточный уровень С-реактивного белка, церулоплазмина, ферритина, трансферрина, альфа-1-гликопротеина, альфа-2-макроглобулина, альфа-1-антитрипсина, альбумина, гаптоглобина и ЛП (а) исследовали в контроле и при НАСГ, который гистологически оценивали по системе Brunt. Анализ результатов показал, что уровни сывороточного С-реактивного белка, ферритина, альфа-2-макроглобулина и церулоплазмина у пациентов с НАСГ были значительно выше по сравнению с контрольными ($P = 0,0001$, $P = 0,001$, $P = 0,007$, $P = 0,01$ соответственно). Достоверных отличий между группами по другим показателям не установлено. Не установлено и отличий между уровнем С-реактивного белка и степенью стеатоза, воспаления и фиброза печени. Белки острой фазы не коррелировали с данными гистологического анализа. Предложено сывороточный уровень С-реактивного белка, ферритина, церулоплазмина и альфа-2-макроглобулина использовать для оценки риска развития НАСГ, а высокий уровень С-реактивного белка и ферритина при нормальном уровне трансферрина может быть основанием для гистологического анализа биоптатов печени [21].

Апоптоз является общим повреждением печени и может отвечать за воспаление, фиброгенез и развитие цирроза. Повреждение печени при НАСГ и алкогольным было связано с повышением апоптоза. Апоптоз коррелировал с экспрессией ядерного фактора В и тяжестью заболевания. Результаты исследований механизмов апоптоза и выявление биохимических маркеров, отражающих интенсивность этого процесса, могут послужить основанием для внедрения новых подходов в фармакотерапию.

Заключение

Основное внимание при выборе маркеров, которые бы в полной мере отражали характер и степень патологии печени, сосредоточено на исследовании компонентов внеклеточного матрикса, участвующего в фиброзировании, матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, показателей степени воспалительного процесса, маркеров митохондриальной дисфункции. Разработаны алгоритмы, учитывающие ряд биохимических, клинических показателей и данных гистологического анализа биоптатов печени. Биохимические маркеры фиброза строго ассоциируются со степенью гистологического анализа при фиброзе печени у пациентов с хронической болезнью печени. Тем не менее, широкой распространенности при оценке степени фиброза, контроле качества лечения до настоящего времени эти показатели не приобрели.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О.Я., Фадєєнко Г.Д., Кушнір І.Е., Чернова В.М. Стан системи цитокінів у хворих на хронічні гепатити з низьким ступенем активності запального процесу в тканині печінки // Матеріали XV з'їзду терапевтів України, Київ, 21—23 травня 2004 р.— К.: СПД Коляда О.П., 2004.— С.116—117.
2. Фадєєнко Г.Д. «Жирова печень»: етіопатогенез, діагностика, лечение // Сучасна гастроентерол.— 2002.— № 3 (13).— С. 9—17.
3. Фадєєнко Г.Д., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита // Сучасна гастроентерол.— 2005.— Т. 23, № 3.— С. 88—95.
4. Фадєєнко Г.Д., Кравченко Н.А. Факторы транскрипции и молекулярные медиаторы стеатоза печени // Укр. терапевт. журн.— 2005.— № 1.— С. 100—106.
5. Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Значення генетичних чинників для розвитку і прогресування стеатозу печінки // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 4.— С. 107—114.
6. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // N. Engl. J. Med.— 2000.— Vol. 2346.— P. 1221—1226.
7. Bajaj M. Pioglitazone reduces hepatic fat content and augments splanchnic glucose uptake in patients with type 2 diabetes // Diabetes.— 2003.— Vol. 52.— P. 1364—1370.
8. Bergamini C.M., Gambetti S., Dondi A., Cervellati C. Oxygen, reactive oxygen species and tissue damage // Curr. Pharm. Des.— 2004.— Vol. 10.— P. 1611—1626.
9. Brunt E.M. Non-alcoholic steatohepatitis definition and pathology // Sem. Liv. Dis.— 2001.— Vol. 21.— P. 3—16.
10. Brunt E.M., Tiniakos D.G. Pathological features of NASH // Front Biosci.— 2005.— Vol. 1, N 10.— P. 1475—1484.
11. Caldwell S.H. Mitochondrial abnormalities in non-alcoholic steatohepatitis // J. Hepatol.— 1999.— Vol. 31.— P. 430—434.
12. Chalasani N., Crabb D.W., Cummings O.W. et al. Is leptin play a role in the pathogenesis of human nonalcoholic steatohepatitis? // Am. J. Gastroenterol.— 2003.— Vol. 98, N 12.— P. 2771—2776.
13. Dixon J.B., Bhathal P.S., Hughes N.R., O'Brien P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss // Hepatology.— 2004.— Vol. 39, N 6.— P. 1647—1654.
14. Fryer L.G., Parbu-Patel A., Carling D. The anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways // J. Biol. Chem.— 2002.— Vol. 277.— P. 25226—25232.
15. Ghang-Li, Wei-Min Hon, Kany-Hoe Lee, Hoon-Eng Khoo. Temporal expression of hepatic inducible nitric oxide synthase in liver cirrhosis // World J. Gastroenterol.— 2005.— Vol. 21, N 11 (3).— P. 362—367.
16. Harrison S.A., Fincke C., Helinski D. et al. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2004.— Vol. 15, N 20 (6).— P. 623—628.
17. Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P. et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // Am. J. Gastroenterol.— 2003.— Vol. 98, N 11.— P. 2348—2350.
18. Javor E.D., Ghany M.G., Cochran E.K. et al. Leptin reverses nonalcoholic steatohepatitis in patients with severe lipodystrophy // Hepatology.— 2005.— Vol. 41, N 4.— P. 753—760.
19. Jeffrey D., Browning Jay D. Horton. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury // Clin Invest.— 2004.— Vol. 114, N 2.— P. 147—152.
20. Klaus S. Adipose tissue as a regulator of energy balance // Curr. Drug. Targets.— 2004.— Vol. 5, N 3.— P. 241—250.
21. Koruk M., Taysi S., Savas M.C. et al. Serum levels of acute phase proteins in patients with nonalcoholic steatohepatitis // Turk. J. Gastroenterol.— 2003.— Vol. 14, N 1.— P. 12—17.
22. Koruk M., Savas M.C., Yilmaz O. et al. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis // J Clin Gastroenterol.— 2003.— Vol. 37, N 2.— P. 177—182.
23. De Ledinghen V., Combes M., Trouette H. et al. Should a liver biopsy be done in patients with subclinical chronically elevated transaminases? // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 2004.— Vol. 16, N.— P. 879—883.
24. Ljumovic D., Diamantis I., Alegakis A.K. et al. Differential expression of matrix metalloproteinases in viral and non-viral chronic liver disease // Clin. Chim. Acta.— 2004.— Vol. 349, N 1—2.— P. 203—211.
25. Kiyici M., Gurel S., Nak S.G. et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis // Can. J. Gastroenterol.— 2003.— Vol. 12, N 12.— P. 713—718.
26. Madan K., Batra Y., Panda S.K. et al. Role of polymerase chain reaction and liver biopsy in the evaluation of patient with asymptomatic transaminitis: implication in diagnostic approach // J. Gastroenterol. Hepatol.— 2004.— Vol. 19, N 11.— P. 1291—1299.
27. Malaguarnera I., Maddedu R., Palio E. et al. Heme oxygenase-1 levels and oxidative stress-relates parameters in non-alcoholic fatty liver disease patients // J. Hepatol.— 2005.— Vol. 42, N 4.— P. 585—591.
28. Marchesini G. Nonalcoholic fatty liver disease a feature of the metabolic syndrome // Diabetes.— 2001.— Vol. 50.— P. 1844—1850.
29. Mishima Y., Knyama A., Tada A. et al. Relationship between serum tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in obese men with type 2 diabetes mellitus // Diabetes Res. Clin. Pract.— 2001.— Vol. 52.— P. 119—123.
30. Neuschwander-Tetri B.A. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone // Hepatology.— 2003.— Vol. 38.— P. 1008—1017.
31. Perez-Carreras M. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology.— 2003.— Vol. 38.— P. 999—1007.
32. Poyrond T., Bedosso P., Opolon P. et al. Natural history of liver fibrosis progression in patient with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CUMVIR and DOSVIRC // Lancet.— 1997.— Vol. 349.— P. 825—832.
33. Robertson G., Leclercq I., Farrell G.C. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis: II. Cytochrome P-450 enzymes and oxidative stress // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.— 2001.— Vol. 281.— P. G1135—G1139.
34. Sahai A.K. Pioglitazone treatment activates AMP-activated protein kinase in rat liver and adipose tissue in vivo // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 2004.— Vol. 314.— P. 580—585.
35. Sahai A., Malladi P., Pan X. et al. Obese and diabetic db/db mice develop marked liver fibrosis in a model of nonalcoholic steatohepatitis: role of short-form leptin receptors and osteopontin // Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.— 2004.— Vol. 287, N 5.— P. G1035—43.
36. Sakugawa H., Nakayoshi T., Kobashigawa K. et al. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease // World J. Gastroenterol.— 2005.— Vol. 11, N 2.— P. 255—259.
37. Sass D.A., Chang P., Chopra K.B. Nonalcoholic fatty liver disease: a clinical review // Dig. Dis. Sci.— 2005.— Vol. 50, N 1.— P. 171—180.
38. Sepulveda-Flores R.N., Vera-Cabrera L., Flores-Gutierrez J.P. et al. Obesity-related non-alcoholic steatohepatitis and TGF-beta1 serum levels in relation to morbid obesity // Ann. Hepatol.— 2002.— Vol. 1, N 1.— P. 36—39.
39. Shimada M., Hashimoto E., Noguchi S., Hayashi N. Nonalcoholic steatohepatitis: risk factor for liver fibrosis // Hepat. Res.— 2002.— Vol. 24, N 4.— P. 429—438.
40. Sumida Y., Nakashima T., Yoh T. et al. Serum thioredoxin levels as a predictor of steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease // J. Hepatol.— 2003.— Vol. 38, N 1.— P. 32—38.
41. Vuppalanchi R., Marri S., Kolwankar D. et al. Is adiponectin involved in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis? A preliminary human study // J. Clin. Gastroenterol.— 2005.— Vol. 39, N 3.— P. 237—242.

СТЕАТОГЕПАТИТ. БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ТА ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ

Г.Д. Фадєєнко, Н.А. Кравченко

Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) належить до загальної патології печінки. Ефективних методів її терапії немає. Одним з клінічних виявів НАСГ є метаболічний синдром, за якого резистентність до інсуліну відіграє визначальну роль. Результати досліджень свідчать про те, що препарати, які підвищують чутливість до інсуліну, поліпшують біохімічні та гістологічні показники при НАСГ, що підтверджує роль інсулінорезистентності в патогенезі цієї хвороби. Результативним є застосування поступового діагностичного алгоритму у пацієнтів з НАСГ із застосуванням біохімічних, ПЛР та таких інвазивних тестів, як біопсія печінки.

STEATONHEPATITIS. ETIOLOGY AND PROBLEMS OF DIAGNOSTICS

G.D. Fadeenko, N.A. Kravchenko

Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a common liver disease for which there is no effective therapy. Metabolic syndrome is one of the clinical NASH manifestations for which insulin resistance plays a central role. The results of investigations show that medicinal agents, increasing insulin sensitivity, result in the improvement of biochemical and histological indices at NASH, supporting the role of insulin resistance in the pathogenesis of this disease. A stepwise diagnostic algorithm in patients with NASH resulted in an optimal use biochemistry, PCR and invasive tests such as liver biopsy.

ОГОЛОШЕННЯ

*Кафедра поліклінічної терапії та сімейної терапії
і клініко-діагностична гастроентерологічна лабораторія
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
запрошують гастроентерологів (вчених та лікарів-практиків)
взяти участь у науково-практичному симпозіумі*

«Езофаго-гастро-рН-моніторинг та ізотопні дихальні тести в сучасній гастроентерології»,
який відбудеться 5–6 квітня 2006 р. у м. Вінниці.

Симпозіум внесено до Реєстру з'їздів, симпозіумів та конференцій (посвідчення № 174 від 14.06.05).

Довідки за телефонами: 8 (0432) 35-72-21, 8 (067) 984-93-98
(професор Чернобровий В'ячеслав Миколайович)