

# МЕХАНИЗМЫ ФИБРОГЕНЕЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

С. Н. Маммаев, Ш. М. Омаров, А. А. Мусхаджиев, Ш. Р. Рамазанов, З. Ш. Магомедова

Дагестанская государственная медицинская академия, Медицинский центр «Гепар», Махачкала.

## Fibrogenesis Mechanisms in Chronic Hepatitis C

S. N. Mammaev, Sh. M. Omarov, A. A. Muskhadzhiyev, Sh. R. Ramazanov, S. Z. Magomedov

Dagestan State Medical Academy, Dagestan, Makhachkala

В статье дана характеристика спектра изучаемых цитокинов при хроническом гепатите С, которым отводится одна из ключевых ролей в развитии фиброза печени. *Ключевые слова:* фиброз печени, цитокины, ТИМП-1, трансформирующий фактор роста-1 $\beta$ , фиброэластометрия.

The paper presents the characteristic spectra of the cytokines in chronic hepatitis C, which has a key role in the development of liver fibrosis. *Key words:* fibrosis, cytokines, TIMP-1, transforming growth factor-1 $\beta$ , fibroelastometry.

Хронический гепатит С (ХГ С) характеризуется различной степенью воспаления и фиброза в ткани печени. Этим заболеванием страдают 2,7 млн. человек в США и более 170 млн. во всем мире [2]. У части больных, обычно в возрасте 20—40 лет, развивается прогрессирующий фиброз с исходом в цирроз печени, на последних стадиях сопровождающийся развитием осложнений цирроза и гепатоцеллюлярной карциномой. В ближайшие 10—20 лет экономические и социальные потери от этого заболевания не уменьшатся [4].

Из-за цирроза печени и его осложнений в США ежегодно умирает 40 000 человек. Однако, в скором времени следует ожидать существенного роста числа пациентов с тяжелыми стадиями фиброза печени в связи с наблюдающейся во всем мире тенденцией к старению населения, увеличению распространенности ожирения и числа лиц, инфицированных гепатотропными вирусами [10].

На сегодняшний день гистологический метод считается «золотым стандартом» в диагностике фиброза печени. Однако, данные опубликованных работ свидетельствуют, что точность этого метода в оценке стадии фиброза может существенно снижаться из-за неадекватности объема представляемого для исследования материала (до 25—40% случаев). Кроме того, высокая стоимость и нежелание больных подвергаться инвазивным процедурам обуславливают необходимость разработки неинвазивных методов диагностики фиброза печени [3].

Неинвазивные методы, используемые в настоящее время в клинической практике для диагностики фиброза печени, недостаточно чувствительны и специфичны. Продолжается разработка новых методов инструментальной и серологической диагностики фиброза печени. Одними из таковых, наряду с фиброэластомет-

рией, является исследование в сыворотке крови цитокинов — трансформирующего фактора роста-1 $\beta$  (TGF-1 $\beta$ ) и тканевого ингибитора матричной металлопротеазы-1 (ТИМП-1).

Цель исследования — изучение клинической информативности сывороточных концентраций трансформирующего фактора роста-1 $\beta$  и тканевого ингибитора матричной металлопротеазы-1 типа у больных ХГ С.

### Материал и методы исследования

Исследования проведены у 150 больных ХГ С в возрасте от 19 до 59 лет (средний возраст 36,7 $\pm$ 9,2), из них 104 (37,2 $\pm$ 9,1 лет) мужчины и 46 (35,8 $\pm$ 10,6 лет) женщины. Контрольную группу составили 35 здоровых лиц в возрасте от 19 до 46 лет (средний возраст 32,5 $\pm$ 10,6).

Диагноз ХГ С устанавливали на основании клинического обследования и результатов лабораторных и инструментальных методов исследований. Маркеры вируса гепатита С (ВГС) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. У всех больных методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени исследовали в крови РНК и генотип ВГС. Стадию фиброза по шкале Metavir оценивали методом фиброэластометрии на аппарате «Фиброскан» (Echosens, Франция).

Имуноферментным методом с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Россия, г. Новосибирск) определяли концентрацию цитокинов TGF-1 $\beta$  и ТИМП-1 в сыворотке крови.

Полученные результаты обработаны статистически по программе «Статистика 6.0» с использованием критерия *t*-Стьюдента.

### Результаты исследования

Клиническая картина у большей части больных характеризовалась такими проявлениями как, вялость, слабость, быстрая утомляемость, снижение трудоспособности. При осмотре выявлялась слабо выраженная гепатомегалия, как правило, без увеличения селезенки. Активность трансаминаз была практически нормаль-

ной (повышение до 1,5 раз) у 49 (32,7%) больных, незначительно (1,5—3 норм) повышенной у 54 (36,0%) и умеренной (3—5 норм) у 47 (31,3%) пациентов.

У всех обследованных больных ХГ С в крови обнаружены анти-ВГС и РНК-ВГС. У 98 (65,3%) больных ХГ С установлен 1b генотип ВГ С, у 52 (34,7%) пациентов 3a генотип. Высокая вирусная нагрузка (более 800 000 МЕ/мл) выявлена у 33 (41,3%) исследованных больных ХГ С.

При изучении стадии фиброза по данным фиброэластометрии установлено наличие F0 стадии у 52 (34,7%) больных, F1 — у 38 (25,3%), F2 — у 22 (14,7%), F3 — у 18 (12,0%) и F4 — у 20 (13,3%) обследованных больных ХГ С.

Уровни TGF-1 $\beta$  и ТИМП-1 в сыворотке крови у обследованных больных ХГ С показаны в таблице 1. Как видно из таблицы, у больных ХГ С наблюдалось ( $p < 0,001$ ) повышение уровня TGF-1 $\beta$  и ТИМП-1 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой.

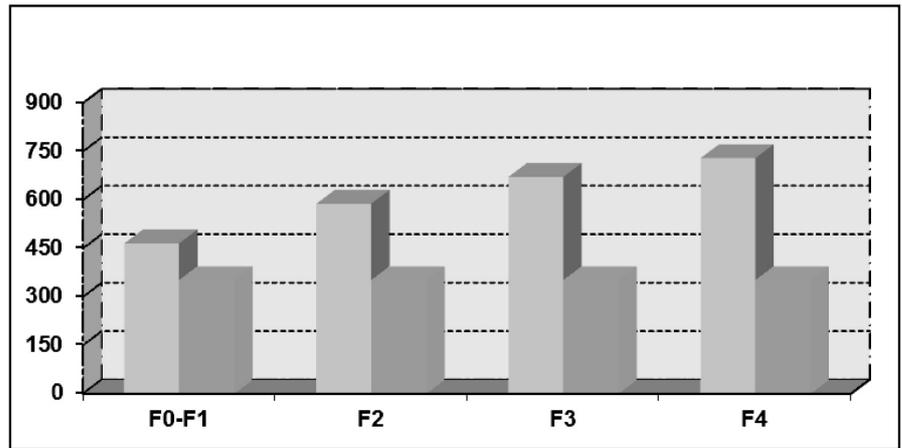
При изучении корреляционных взаимосвязей между уровнем цитокинов и активностью цитолитических ферментов выявлена положительная ( $p < 0,01$ ) зависимость между уровнем TGF-1 $\beta$  и ТИМП-1, с одной стороны, и активностью АЛТ/АСТ, с другой ( $r = 0,61$ ,  $r = 0,58$  и  $r = 0,68$ ,  $r = 0,62$ , соответственно).

У больных ХГ С генотипа 3a, высокой вирусной нагрузкой уровни TGF-1 $\beta$  и ТИМП-1 были значительно повышены по сравнению с таковыми больных генотипом 1b и низкой вирусной нагрузкой, но при этом достоверной разницы не установлено ( $p > 0,05$ ).

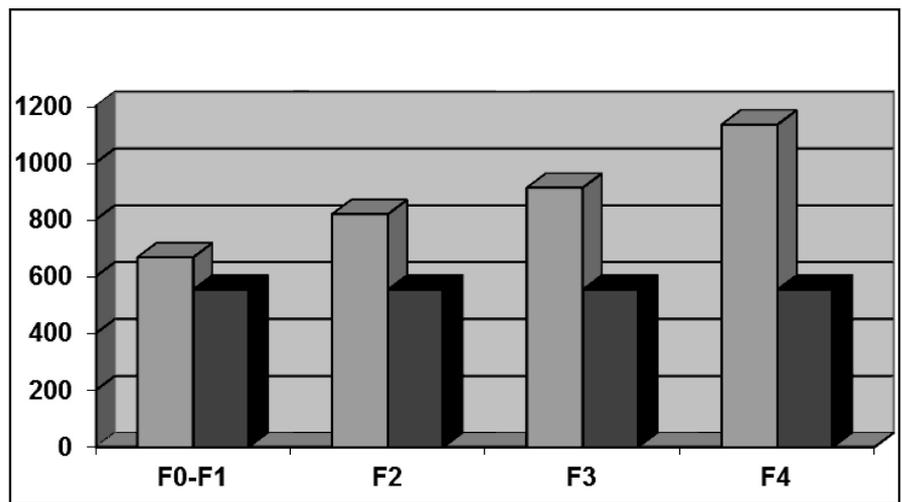
**Таблица 1. Содержание профиброгенных цитокинов в сыворотке крови у больных ХГ С,  $M \pm m$ .**

Группа обследованных	TGF-1 $\beta$ , пг/мл	ТИМП-1, нг/мл
Больные ХГ С, $n = 150$	644,3 117,7	856,2 184,4
Контроль, $n = 35$	257,3 $\pm$ 58,9	458,6 $\pm$ 76,3
Достоверность различий	$p < 0,001$	$p < 0,001$

При сопоставлении уровня цитокинов, с одной стороны, и стадии фиброза печени по данным фиброэластометрии у больных ХГ С установлена статистически



**Рис. 1. Уровень TGF-1 $\beta$  по стадиям развития фиброза печени у больных ХГ С ( $n = 150$ )**



**Рис. 2. Уровень ТИМП-1 по стадиям развития фиброза печени у больных ХГ С ( $n = 150$ )**

значимая прямая связь ( $p < 0,01$ ) между содержанием TGF-1 $\beta$  и ТИМП-1 в сыворотке крови, с одной стороны и индексом фиброза, с другой ( $r = 0,76$  и  $r = 0,69$ , соответственно) (рис. 1 и 2).

### Обсуждение результатов исследования

Основными клиническими проявлениями у больных ХГ С были астеноневротический синдром и умеренная гепатомегалия, как правило, без сопутствующего увеличения селезенки. Учитывая, что у данного контингента больных выявлена повышенная концентрация цитокинов по сравнению с контролем, можно предположить, что цитокины играют определенную роль в развитии таких проявлений заболевания, как слабость, утомляемость, похудание, субфебрильная лихорадка и др. Подобные предположения высказываются и другими авторами [9].

Достоверно более высокие по сравнению с контролем показатели TGF-1 $\beta$  — одного из важнейших

противовоспалительных цитокинов — у больных ХГ С может отражать слабую противовирусную активность основных медиаторов воспаления. В качестве противовоспалительных механизмов можно предположить как непосредственное подавление TGF- $\beta$  экспрессии генов цитокинов интерлейкина-1, фактора некроза опухоли-альфа, так и индукцию синтеза растворимых рецепторов к ним [5].

Помимо противовоспалительной активности TGF- $\beta$  является мощным профиброгенным фактором. Установленная нами корреляционная связь уровня TGF- $\beta$  с индексом фиброза указывает, что данный цитокин, блокируя воспалительную реакцию, одновременно стимулирует синтез коллагена и обеспечивает ремоделирование внеклеточного матрикса [11].

Известно, что в деградации внеклеточного матрикса, особенно его фибриллярных белков ключевую роль играют особые ферменты — матриксные металлопротеазы. Активность металлопротеаз подавляется ТИМП. Ключевыми фиброгенными клетками, секретирующими ТИМП и синтезирующими коллаген, являются звездчатые клетки Ито. При хроническом повреждении печеночной ткани замедляются процессы разрушения экстрацеллюлярного матрикса, что связано с нарушенным балансом между уровнем экспрессии металлопротеаз и их ТИМП [7, 8].

#### Литература

1. Павлов Ч.С. Фиброз печени при хронических вирусных гепатитах В и С: автореф. дис. докт. мед. наук — Москва. 2009. 46 с.
2. Alter M.J. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994 // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341: 556—562.
3. Cholongitas E., Senzolo M., Standish R. et al. A systematic review of the quality of liver biopsy specimens // *Am. J. Clin. Pathol.* 2006. Vol. 125: 710—721.
4. Davis G.L., Albrigh J.E., Cook S.F. et al. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States // *Liver Transpl.* 2003. Vol. 9: 331—333.
5. Dinarello C. Inflammatory Cytokine Antagonist. — Philadelphia, 1994: 1—20.
6. Friedman S.L. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275: 2247—2250.

Полученные нами результаты о наличии положительной корреляции между уровнем ТИМП-1 и активностью цитолитических ферментов, свидетельствует не только о роли ТИМП-1 в синтезе фиброзной ткани, но и в разрушении матрикса [1, 6].

Достоверно высокие показатели ТИМП-1 в сыворотке крови у больных ХГ С и наличие положительных корреляций его со стадией фиброза печени демонстрирует о нарушении равновесия в реорганизации внеклеточного матрикса в сторону ингибиторов металлопротеаз. Полученные нами результаты соответствуют литературным данным, что уровень ТИМП-1 в сыворотке крови может рассматриваться для подтверждения наличия фиброза печени, в том числе и при ХГ С [12].

#### Выводы

1. При хроническом гепатите С отмечается достоверное увеличение содержания в сыворотке крови TGF- $\beta$  и ТИМП-1 по сравнению с здоровыми лицами.
2. Сывороточное содержание TGF- $\beta$  и ТИМП-1 у больных хроническом гепатитом С увеличивается с ростом активности воспаления и фиброза печени.
3. Полученные результаты свидетельствуют об участии TGF- $\beta$  и ТИМП-1 в иммунопатогенезе хронического гепатита С.

7. Friedman S. The cellular basis hepatic fibrosis mechanism and treatment strategies // *New Eng. J.* 1993. Vol. 328: 1828—1835.
8. Gaga M.D., Pickering J.A., Arthur M.J., Benyon R.C. Human and rat hepatic stellate cells produce stem cell factor a possible mechanism for mast cell recruitment in liver fibrosis // *J. Hepatol.* 1999. Vol. 30 (5): 850—858.
9. Kenneth J.S., Nicolas W.L., Lisa C. et al. Cytokines and the liver // *J. Hepatology.* 1997. Vol. 27: 1120—1132.
10. Kim W.R. The burden of hepatitis C in the United States // *WR Kim // Hepatology.* 2002. Vol. 36: 530—534.
11. Knittel T., Janneck T., Muller L. Transforming growth factor- $\beta$ 1 beta-regulated gene expression of Ito cells // *Hepatology.* 1996. Vol. 24: 352—360.
12. Reif S. Matrix metalloproteinases 2 and 9 are marker of inflammation but not of the degree of fibrosis in Chronic Hepatitis C / S. Reif [et al.] // *Digestion.* — 2005. Vol. 71, 2: 124—130.

#### Сведения об авторе:

**Маммаев Сулейман Нуратгинович** — д.м.н., профессор, зав. каф. госпитальной терапии №1, проректор по учебной работе ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия МЗ РФ» г. Махачкала; e-mail: hepar-sul-dag@mail.ru;