

7. Dzagoev A.D. *Geography of the South Ossetia: Textbook [Geografiya Yuzhnoy Osetii: uchebnoe posobie]*. Vladikavkaz: «Olimp»; 2003. (in Russian)
8. Bezrukikh M.M., Son'kin V.D., Farber D.A. *Age-Specific Physiology (development physiology of the child) [Vozrastnaya fiziologiya (fiziologiya razvitiya rebenka)]*. 2<sup>nd</sup> edition. Moscow: Izdatel'skiy tsentr «Akademiy»; 2007: 6—18. (in Russian)
9. Pyatnitskaya I.N., Chernobrovkina T.V., Naydenova N.G. *Clinical and Enzymatic Methods for Diagnosis of Alcoholism: Guidelines of MOH RSFSR [Klinicheskie i fermentativnye metody diagnostiki alkogolizma: metodicheskie rekomendatsii MZ RSFSR]*. Moscow; 1984. (in Russian)
10. Martinchuk A.N., Larina T.I., Isaeva V.A. Thiamine (vitamin B1) In: *Proceedings of the Institute of Nutrition of the Academy of Medical Sciences [Trudy instituta pitaniya Akademii meditsinskikh nauk SSSR]*. Moscow; 1987; (8): 87—98. (in Russian)
11. Folch J., Less M., Stanley G.H. A simple method the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.* 1957; 226 (1): 497—509.
12. Mansurova I.D., Sultanova U.K. Determination of higher fatty acids in the serum of healthy people and patients with chronic pancreatitis by gas chromatography. *Laboratornoe delo.* 1985; (9): 524—7. (in Russian)
13. Nasledov A.D. *SPSS 15.0 Professional Statistical Analysis [SPSS 19: professional'nyy statisticheskiy analiz dannykh]*. St. Petersburg: Piter; 2011. (in Russian)
14. Yur'ev Yu.Yu., Tipisova E.V. *The Practical Guide for Statistical Analysis of the Material: Training Development for the Professionals with Non-Mathematical Profile [Prakticheskoe posobie po statisticheskoy obrabotke materiala: uchebno-metodicheskaya razrabotka dlya spetsialistov nematematicheskogo profilya]*. Arkhangel'sk; 2009. (in Russian)
15. Ginzburg M.M., Kozupitsa G.S. Insulin resistance syndrome. *Problemy endokrinologii.* 1997; 43 (1): 40—3. (in Russian)
16. Kendysh I.N. *Regulation of Carbohydrate Metabolism [Regulyatsiya uglevodnogo obmena]*. Moscow: Meditsina; 1985. (in Russian)
17. Amelyushkina V.A., Rozhkova T.A., Titov V.N. The palmitic and oleic modes of metabolism of fatty acids, the exogenous syndrome of resistance to insulin under disorder of biologic function of nutrition (trophology) *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2013; (7): 21—9. (in Russian)
18. Vexiau P., Cathelineau G. Role of calcium in the metabolism of carbohydrates. *Ann. Med. Interne (Paris).* 1984; 135 (1): 58—73.
19. Foss M.C. Peripheral glucose metabolism in healthy subjects and in endocrine diseases. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1994; 27 (4): 959—79.
20. Severin E.S., ed. *Biochemistry: the Textbook [Biokhimiya: uchebnik]*. 5<sup>th</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (in Russian)
21. Gromova O.A. Historical and modern aspects of Russian pediatric vitaminology. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2008; 5 (1): 57—61. (in Russian)

Поступила 17.08.2015  
Принята к печати 15.12.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.36-002-06:616.36-004]-07

Сурков А.Н.<sup>1</sup>, Намазова-Баранова Л.С.<sup>1,2,3</sup>, Геворкян А.К.<sup>1,2</sup>

## НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗА И ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

<sup>1</sup>ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Российская Федерация, 119991, Москва, Россия; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Российская Федерация, 117997, Москва, Россия

*Хронические вирусные гепатиты характеризуются прогрессирующим течением, в связи с чем существует риск развития фиброза печени, для диагностики которого в качестве основного метода применяют биопсию. Однако эта инвазивная процедура не всегда безопасна для пациента, поэтому проводится только в специализированных учреждениях, требует специальной подготовки медицинского персонала и имеет ряд противопоказаний. В последние годы в качестве неинвазивной диагностики стадий фиброза печени рассматривают ряд сывороточных маркеров, среди которых наибольшее число исследований посвящено гиалуроновой кислоте, коллагену IV типа, матриксным металлопротеиназам и их тканевым ингибиторам, трансформирующему фактору роста β. В обзоре представлена современная информация о возможностях применения этих серологических показателей в практической медицине у пациентов с хроническими вирусными гепатитами.*

**Ключевые слова:** фиброз печени; гиалуроновая кислота; коллаген IV типа; матриксные металлопротеиназы; трансформирующий фактор роста β; диагностика.

**Для цитирования:** Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К. Неинвазивная диагностика фиброза и цирроза печени при хронических вирусных гепатитах (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*; 2016; 61 (4): 204-209. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-4-209-214

Surkov A.N.<sup>1</sup>, Namazova-Baranova L.S.<sup>1,2,3</sup>, Gevorkyan A.K.<sup>1,2</sup>

THE NON-INVASIVE DIAGNOSTIC OF FIBROSIS AND CIRRHOSIS OF LIVER UNDER CHRONIC VIRAL HEPATITIS: PUBLICATIONS REVIEW

<sup>1</sup>The research center of children health of Minzdrav of Russia, 119991 Moscow, Russia; <sup>2</sup>The I.M. Sechenov first Moscow state medical university of Minzdrav of Russia, 119992, Moscow, Russia; <sup>3</sup>The N.I. Pirogov Russian national research medical university Minzdrav of Russia, 117997 Moscow, Russia

Для корреспонденции: Сурков Андрей Николаевич, канд. мед. наук, и. о. заведующего консультативным отделением Консультативно-диагностического центра ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, E-mail: surkov@nczd.ru

*The chronic viral hepatitis is characterized by progressing course. In connection with this fact, there is a risk of development of fibrosis of liver. The diagnostic of this disease biopsy is applied as main technique. However, this invasive procedure is not always safe for patient. Therefore, it is applied only in specialized institutions, requires special training of medical personnel and has a number of contraindications. In recent years, in the capacity of noninvasive diagnostic of different stages of fibrosis of liver a number of serum markers are considered. Among them, the most number of studies concerns hyaluronic acid, collagen type IV, matrix metalloproteinase and their tissue inhibitors, transforming growth factor  $\beta$ . The review presents actual information concerning possibilities of application of these serological indices in practical medicine in patients with chronic viral hepatitis.*

**Key words:** *fibrosis of liver; hyaluronic acid; collagen type IV; matrix metalloproteinase; transforming growth factor  $\beta$ ; diagnostic*

*For citation: Surkov A.N., Namazova-Baranova L.S., Gevorkian A.K. The non-invasive diagnostic of fibrosis and cirrhosis of liver under chronic viral hepatitis: publications review. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2016; 61 (4): 209-214. (in Russ.)*

*DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-4-209-214*

*For correspondence: Surkov A.N., candidate of medical sciences, acting head of counseling department. e-mail: surkov@nczd.ru*

**Conflict of interests.** *The authors declare absence of conflict of interests.*

**Financing.** *The study had no sponsor support.*

Received 10.12.2015  
Accepted 15.12.2015

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) относятся к одному из актуальных разделов гастроэнтерологии, что связано с разнообразием этиологических факторов, приводящих к поражению печени, прогрессирующим течением заболевания и возможным развитием тяжелых структурных изменений органа вплоть до цирроза [1—3]. Декомпенсированный цирроз печени (ЦП) является показанием к трансплантации органа. В связи с этим чрезвычайно важна своевременная диагностика стадии фиброза, что особенно актуально в педиатрической практике. До настоящего времени пункционная биопсия печени (ПБП) с морфологическим исследованием биоптата остается основным методом определения выраженности склеротических изменений печеночной паренхимы, позволяющим с помощью разработанных полуколичественных шкал (Knodell, Ishak, METAVIR, Desmet) определить степень воспалительной активности и стадию фиброза: индекс гистологической активности и гистологический индекс склероза (ГИС) [2]. Однако при биопсии не всегда удается получить истинное представление о морфологических изменениях в печени, что в первую очередь может быть связано с получением малоинформативного материала. Возможны так называемые ошибки попадания, когда биопсийная игла проходит через участки ткани с менее или, наоборот, более выраженными изменениями, чем в целом в печени [1, 3, 4]. Кроме того, ПБП является инвазивным методом и не всегда безопасна для пациента, в связи с чем проводится только в специализированных учреждениях, требует специальной подготовки медицинского персонала и имеет ряд противопоказаний. Следует учитывать, что в педиатрической практике ПБП проводится, как правило, однократно с целью первичной диагностики заболевания, а оценка динамики фиброобразования в дальнейшем вызывает затруднения. Доказано, что сывороточные уровни АЛТ и АСТ не отражают тяжесть гистопатологических изменений в печени [2]. Разработанная классификационная счетная шкала Bonacini, учитывающая количество тромбоцитов, международное нормализованное отклонение и соотношение АЛТ/АСТ, позволяет оценить выраженность печеночного фиброза печени (ФП) лишь ориентировочно [5]. С помощью неинвазивных методов визуализации (ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография) невозможно различить промежуточные стадии фиброза, а также не всегда удается выявить начальные признаки ЦП [6]. Поэтому в настоящее время с целью усовершенствования методов диагностики активно ведется поиск других информативных маркеров ФП.

В частности, в последние годы было предложено определение в сыворотке крови концентраций различных молекулярных соединений, непосредственно участвующих в механизмах фиброобразования печени, так называемых прямых маркеров ФП. Среди них наиболее изученными показателями являются гиалуриновая кислота (ГК), коллаген IV типа (К IV), матриксные металлопротеиназы 2 и 9 (ММП-2, ММП-9), их тканевый ингибитор-1 (ТИМП-1), а также трансформирующий фактор роста  $\beta_1$  [7].

ГК (гиалуронан) представляет собой гликозаминогликан — высокомолекулярный полисахарид с неразветвленной основной цепью, состоящей из чередующихся последовательностей  $\beta$ -1,4-глюкуроновой кислоты и  $\beta$ -1,3-N-ацетилглюкозаминных компонентов. Каждый такой димер рассматривают как одну структурную единицу с мол. массой 450 Да. ГК синтезируется в основном фибробластами и другими специализированными клетками соединительной ткани (хондроцитами, клетками Ито и др.). Она играет структурную роль в формировании соединительнотканного матрикса и участвует в межклеточных взаимодействиях. Интенсивность образования ГК, а соответственно и ее сывороточная концентрация повышаются при увеличении синтеза коллагена, что происходит при воспалительных заболеваниях, в том числе при гепатитах. Элиминация ГК происходит посредством захвата ее из циркуляции эндотелиальными клетками синусоидов печени, поэтому при выраженном фиброзе, сопровождающемся нарушением функции синусоидальных эндотелиоцитов, происходит замедление клиренса ГК. Поэтому определение содержания ГК в сыворотке крови нашло широкое применение в качестве неинвазивного теста, помогающего установить стадию ФП [8].

Например, согласно J. McHutchison и соавт. [9], у взрослых пациентов при наличии ЦП регистрировалась достоверно более высокая концентрация ГК в сыворотке крови по сравнению с таковой у пациентов без ЦП ( $382,0 \pm 31,0$  и  $110,0 \pm 9,0$  нг/мл соответственно). В то же время больные с ФП имели значительно более высокий средний сывороточный уровень ГК ( $179,0 \pm 11,0$  нг/мл), чем пациенты без ФП ( $62,0 \pm 20,0$  нг/мл). Впоследствии В. Geramizadeh и соавт. [10] привели результаты обследования 93 взрослых пациентов с ХВГ В, согласно которым, уровень ГК при ЦП составлял  $248,5 \pm 14,5$  нг/мл и достоверно превышал таковой при слабых фибротических изменениях —  $59,7 \pm 10,5$  нг/мл ( $p = 0,0001$ ).

При определении информативности показателя в диагностике стадии фиброобразования немаловажными параметрами

являются чувствительность и специфичность диагностического теста. Так, F. Oberti и соавт. [11] показали, что уровень ГК > 60,0 нг/мл позволяет выявить цирротическую трансформацию печени при чувствительности теста 97% и специфичности 73%. При этом J. McNutchison и соавт. [9] считают, что уровень ГК < 60,0 нг/мл исключает наличие ЦП или выраженного ФП с вероятностью 99 и 93% соответственно. В то же время J. Guehot и соавт. [12] указывают на менее высокую диагностическую значимость ГК как неинвазивного маркера фиброобразования печени: ее уровень 85,0 нг/мл имел чувствительность 64,5% и специфичность 91,2%, а концентрация 110,0 нг/мл — чувствительность 79,2% и специфичность 89,4% для диагностики ЦП. Сходные данные об информативности этого серологического показателя приводят Y. Chen и соавт. [13]. По сообщению исследователей, уровень ГК более 154,4 нг/мл подтверждал наличие ЦП с чувствительностью 82,4% и специфичностью 63,5%.

Среди единичных работ, посвященных изучению концентраций сывороточных маркеров фиброобразования у детей, диагностические характеристики ГК были представлены С.Б. Чуеловым и соавт. [14], которые, обследовав 134 ребенка с хроническими болезнями печени (ХБП) в основном вирусной этиологии, указывают на более высокое пороговое значение ГК для диагностики ЦП у детей, а именно 1 139,8 нг/мл при максимальной специфичности (100,0%), но низкой чувствительности (46,4%) Н. Хи и соавт. [15] проводили обследование 49 детей с бета-талассемией, сопровождавшейся поражением печени. Полученные результаты свидетельствовали о достоверном повышении сывороточной концентрации ГК у этих пациентов по отношению к контрольной группе ( $p < 0,01$ ), причем отмечалась корреляция этого биохимического показателя с ГИС ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,017$ ). Z. Li и соавт. [16] приводят аналогичные данные о колебаниях уровня ГК в сыворотке крови у детей с неонатальным гепатитом в зависимости от стадии фиброобразования, а также о корреляционной связи этого серологического маркера с ГИС ( $r = 0,7$ ;  $p = 0,001$ ). J. Liu и соавт. [17] также продемонстрировали ассоциации уровня ГК в сыворотке крови как со степенью ГИС ( $r = 0,6$ ;  $p < 0,05$ ), так и с ИГА ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,05$ ). Это согласуется с данными L. Lu и соавт. [18] и G. Montazeri и соавт. [19]. О том, что уровень ГК связан как с выраженностью некрозовоспалительной реакции, так и со степенью фиброобразования печени. С другой стороны, Н.Х. Сафиуллиной [20] указывает на отсутствие какой-либо достоверной связи концентрации ГК со степенью воспалительной активности у взрослых пациентов с ХВГ С.

Коллаген — фибриллярный белок, составляющий основу соединительной ткани организма и обеспечивающий ее прочность и эластичность, состоит из свернутых в спираль трех полипептидных цепей, формирует решетчатую структуру внеклеточного матрикса. Несмотря на то, что при развитии фиброза в печени накапливаются различные коллагены (I, III, IV, V, VI типы), K IV, являющийся компонентом базальной мембраны, заслуживает особого внимания по нескольким причинам: он играет важную роль в гепатоцеллюлярной регенерации лобулярной структуры, а его уровень отражает текущие гепатоцеллюлярные повреждения и дисфункции. Кроме того, именно этот тип коллагена синтезируется в первую очередь при различных повреждениях печени [8].

Так, С.Б. Чуелов [14] и соавт. показали, что концентрация K IV в сыворотке крови у детей с ЦП достоверно превышала таковую у пациентов с ХБП без цирроза:  $143,7 \pm 24,5$  и  $406,0 \pm 95,0$  нг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем авторы указывают на то, что содержание этого биохимического показателя в сыворотке крови у пациентов без поражения печени, больных хроническим гепатитом без признаков фиброза и со слабовыраженным фиброзом, не имели значимых различий.

По мнению исследователей, уровень K IV более 311,0 нг/мл является высокоспецифичным (94,1%) серологическим маркером ЦП, хотя чувствительность этого показателя оказалась низкой (40%).

В исследовании Y. Chen и соавт. [13] диагностической концентрацией K IV для выявления ЦП у взрослых пациентов с ХВГ В было значение 100,8 нг/мл при чувствительности 70,6% и специфичности 68,3%. Результаты исследования Н.Х. Сафиуллиной [20] также свидетельствуют о наличии зависимости сывороточной концентрации K IV от степени фибротических изменений и активности некрозовоспалительной реакции в паренхиме печени.

Изменение структуры и состава экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) является не только следствием избыточного накопления, но и недостаточного разрушения его компонентов. То есть, при ХБП происходит нарушение устойчивого баланса между скоростями синтеза белков и их распада. В расщеплении компонентов ЭЦМ основная роль принадлежит протеолитическим ферментам — ММП. Необходимым условием для нормального протекания физиологических процессов является поддержание равновесия между активностью ММП и ТИМП — гликопротеинов из семейства цинкзависимых энзимов. Активация ММП приводит к протеолитическому разложению окружающих клетку белков. В норме существует биологический механизм ограничения протеолиза тканей, вызванного активными ММП, в виде секреции клетками ТИМП. Повышение уровней ТИМП-1 путем воздействия на металлопротеиназную активность ведет к снижению утилизации протеинов ЭЦМ и способствует перестройке архитектоники печени. Наиболее изученными являются эффекты ММП-2 и ММП-9, составляющих группу желатиназ, гидролизующих K IV, который, как уже отмечалось, при патологии откладывается в печени исключительно в перисинусоидальных пространствах Диссе и формирует псевдомембраны синусоидов, препятствующие нормальному обмену между кровью и клетками печени [21, 22].

Изначально участие ММП-2 и ММП-9 в ремоделировании тканей было показано в онкогенезе, ключевым моментом которого является разрушение базальных мембран для инвазии опухоли. Присутствие больших количеств активной ММП-2 было связано с инвазивным раком молочной железы и карциномой легкого. Таким образом, гиперпродукция ММП-2 опухолевыми клетками обеспечивает их инвазивный потенциал. Клинические работы подтверждают важную роль ММП-9 в ангиогенезе не только в здоровых и регенерирующих тканях, но также и при развитии опухолей. Так, в плазме крови и в опухолевой ткани у пациентов с почечной карциномой концентрации ММП-9 были значительно выше, чем в нормальных образцах [23, 24].

Имеющиеся данные литературы об информативности сывороточных концентраций ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 в качестве неинвазивных маркеров фиброобразования печени при хронических формах ее патологии неоднозначны и противоречивы. По мнению K. Voecker и соавт. [25], при помощи определения ММП-2 можно диагностировать ЦП, но не ФП. В исследовании Y. Muraawaki и соавт. [26] было показано, что концентрация ММП-2, равная 550 нг/мл, позволяет выявить наличие ЦП при чувствительности 75% и специфичности 70%. D. Lebensztejn и соавт. [28], а также V. Leroу и соавт. [27] отмечают, что уровень ММП-2 в сыворотке крови достоверно коррелирует со степенью ГИС у детей с ХВГ В и С ( $r = 0,28$ ;  $p < 0,01$ ). В то же время С.Б. Чуелов и соавт. [14] указывают на непригодность использования ММП-2 для неинвазивной диагностики стадии фиброза печени у детей.

V. Leroу и соавт. [27] указывают на то, что у 194 взрослых пациентов с ХВГ С уровни ММП-9, а также ТИМП-1 были достоверно выше, чем в группе контроля, и для этих марке-

ров были выявлены корреляции с ГИС ( $r = -0,22, p < 0,05; r = 0,42, p < 0,001$ ). В то же время D. Lebensztejn и соавт. [28] сообщают, что содержание ММП-9 в сыворотке крови у детей с ХВГ В было достоверно ниже, чем в контрольной группе. Авторы также выявили отрицательную корреляцию этого серологического показателя со значениями ГИС.

K. Walsh и соавт. [29] приводят данные о наличии достоверных ( $p < 0,05$ ) взаимосвязей уровня ТИМП-1 с морфологическими критериями, характеризующими активность воспалительного процесса в печени: ИГА ( $r = 0,43$ ), портальное воспаление ( $r = 0,48$ ), перипортальные некрозы ( $r = 0,34$ ), фокальные некрозы ( $r = 0,38$ ). K. Voeger и соавт. [25] указывают на то, что диагностический потенциал ТИМП-1 соответствует ГК и позволяет определять разные стадии ФП, а также диагностировать ЦП. Однако исследования С.Б. Чуелова и соавт. [14] свидетельствуют о том, что сывороточные концентрации ТИМП-1 не имели значимых различий у детей с ХВГ без цирроза и при его наличии, на основании чего авторы делают вывод о непригодности применения этого биохимического соединения в качестве маркеров ЦП.

При инициации патологического процесса в печени активированные ЗК секретируют ряд цитокинов, среди которых ведущую роль в прогрессировании печеночного фиброза играет ТФРβ<sub>1</sub>. Прямым доказательством его участия в процессах фиброгенеза является способность ТФРβ<sub>1</sub> регулировать продукцию ряда белков ЭЦМ, в частности ГК и К IV [30].

По данным Е.С. Маловой и соавт. [31], обследовавших 41 больного с ХВГ С и 22 больных с ХВГ В, уровень ТФРβ<sub>1</sub> в значительной степени зависит от стадии ФП. Так, начало фиброзных изменений у больных с ХВГ С сопровождалось возрастанием содержания в крови ТФРβ<sub>1</sub> в 1,4 раза ( $p = 0,007$ ) по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. Переход на стадию F2 по шкале METAVIR сопровождался еще большим ростом данного показателя — в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ). Напротив, развитию стадии предцирротических изменений в печени (F3) сопутствовало резкое падение уровня этого цитокина в 1,3 раза ( $p = 0,004$ ), в то время как при ЦП (F4) уровень ТФРβ<sub>1</sub> в сыворотке вновь поднимался до нормальных значений. Аналогичные изменения наблюдались и при ХВГ В лишь с той разницей, что на начальных стадиях фиброзных изменений рост уровня ТФРβ<sub>1</sub> значительно превышал таковой при ХВГ С и увеличивался в 2,1 раза, а на стадии F3 феномена падения этого цитокина не наблюдалось. Таким образом, авторы делают вывод о том, что уровень ТФРβ<sub>1</sub> при ХВГ С и В зависит от этиологии заболевания, стадии фиброзных изменений в печени и может использоваться как один из диагностических критериев развития фиброзного процесса при данных заболеваниях. Однако Н.И. Толкачевой и соавт. [32], обследовавших 65 детей в возрасте 4—17 лет с ХВГ В и С, были получены иные результаты. Исследователями выявлено, что большинство детей как с ХВГ В (81,5%), так и с ХВГ С (97,4%) имели низкий уровень ТФРβ<sub>1</sub> в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой, в среднем концентрация цитокина составляла соответственно  $14,97 \pm 2,74$ ,  $10,5 \pm 0,85$  и  $42,77 \pm 4,92$  нг/мл ( $p < 0,01$ ), что, по мнению авторов, косвенно свидетельствует о снижении функции клеток, его продуцирующих. В то же время по данным М. Clemente и соавт. [33], В. Marek и соавт. [34] (2003), уровень ТФРβ<sub>1</sub> у взрослых пациентов с ХВГ был достоверно выше при выраженном, чем при слабом фиброзе. В исследовании S. Kanzler и соавт. [35] больные с ХВГ С без прогрессирования ФП имели значительно более низкие уровни ТФРβ<sub>1</sub> в сыворотке крови ( $59 \pm 22$  нг/мл), чем пациенты с прогрессирующей болезнью ( $115 \pm 20$  нг/мл). В исследовании R. Flisiak и соавт. [36] указывается на сильные корреляционные связи уровня ТФРβ<sub>1</sub> в сыворотке крови со степенью ГИС, а также на прямую взаимосвязь концентраций ТФРβ<sub>1</sub> с ТИМП-1.

Несмотря на локальный характер действия цитокинов, некоторые из них, и в частности ТФРβ<sub>1</sub>, определяются в системном кровотоке, что может свидетельствовать об их дистантном действии и имеет диагностическое значение при целом ряде заболеваний. Так, сходные изменения показателей ТФРβ<sub>1</sub> обнаружены в сыворотке крови у детей с заболеваниями почек. По данным клинических исследований, прогрессирование фокально-сегментарного гломерулосклероза поддерживается нарастанием продукции ТФРβ<sub>1</sub> по мере течения болезни [37]. При обострении хронического обструктивного пиелонефрита концентрация ТФРβ<sub>1</sub> в сыворотке крови у детей достоверно повышена относительно нормальных значений и, наоборот, при прогрессировании нефросклероза у пациентов с далеко зашедшими стадиями почечной недостаточности обнаруживается снижение ТФРβ<sub>1</sub> практически до контрольных значений [38]. В ряде публикаций приводятся данные о том, что в опухолевой ткани экспрессия ТФРβ<sub>1</sub> значительно коррелирует с количеством К IV, но в то же время ТФРβ<sub>1</sub> усиливает образование ММП-9, расщепляющей К IV, т. е. базальные мембраны [39, 40].

Таким образом, в многочисленных научных работах доказана непосредственная роль описанных молекулярных соединений в патогенезе фиброза печени. Обобщая результаты современных исследований, можно утверждать, что при патологии печени на фоне гиперэкспрессии ТФРβ<sub>1</sub> и ТИМП, обладающих профиброгенной активностью, происходит нарушение фибролитической активности ММП, что приводит к дисбалансу процессов распада и синтеза компонентов ЭЦМ с преобладанием последних. В итоге чрезмерное развитие соединительной ткани в паренхиме органа приводит к фиброзу и циррозу печени. Все эти изменения отражаются на динамике сывороточных концентраций указанных маркеров, что в будущем позволит широко использовать их в практической медицине для оценки динамики фибротических процессов у взрослых и детей как при естественном течении ХБП, так и на фоне специфической терапии [41].

В настоящее время необходимы дальнейшие исследования в данном направлении. Особенно важна разработка общепринятых пороговых концентраций маркеров для разграничения нормы и патологии, определения промежуточных стадий фиброза и цирроза печени. Не менее актуальным является исследование изменений уровней сывороточных маркеров в зависимости от нозологической формы ХБП и от возраста пациентов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 4—6, 9—13, 15—19, 23—30, 33—36, 39—40 см. REFERENCES)

1. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Томкевич М.С., Коган Е.А., Ивашкин В.Т. Возможность обратимости цирроза печени (клинические и патогенетические предпосылки). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2006; 16 (1): 20—9.
2. Шерлок Ш., Дули Дж. *Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство*. Перевод с английского. М.: ГЭОТАР Медицина; 1999.
3. Юшук Н.Д., Знойко О.О., Сафиуллина Н.Х., Келли Е.И. Пункционная биопсия печени и возможности неинвазивного мониторинга фиброза при хроническом вирусном гепатите С. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2002; (1): 9—16.
4. Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Потапов А.С., Туманова Е.Л. Динамика маркеров фиброобразования при хронических болезнях печени у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2009; (3): 23—6.
5. Мухин Н.А., ред. *Справочник по гепатологии*. М.: Литтерра; 2009.
6. Чуелов С.Б., Россина А.Л., Чередниченко Т.В., Конев В.А.,

- Смирнов А.В., Ковалев О.Б. и др. Сывороточные маркеры фиброза печени у детей: диагностическое и прогностическое значение. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2008; 87 (6): 67—73.
20. Сафиуллина Н.Х. *Диагностическая роль коллагена IV типа и гиалуроновой кислоты в оценке степени воспаления и стадии фиброза печени у больных хроническим гепатитом С*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2004.
  21. Романова С.В., Жукова Е.А., Видманова Т.А., Кортоташвили Л.В. Механизмы формирования фиброза при хронических заболеваниях печени у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2012; 91 (4): 32—7.
  22. Зубков И.В. Морфофункциональная характеристика соединительной ткани печени в норме, патологии и в условиях регенерации. *Вятский медицинский вестник*. 2003; (2): 63—6.
  31. Малова Е.С., Морозов В.Г., Юшук Н.Д., Еремина О.Ф., Зайцева М.Н. Трансформирующий фактор роста  $\beta$  и фиброзные изменения в печени при хронических гепатитах В и С. *Инфекционные болезни*. 2010; 8 (прил. 1): 188.
  32. Толкачева Н.И., Маянская И.В., Ашкинази В.И., Романова С.В., Каплина Н.А. Трансформирующий фактор роста  $\beta 1$  в сыворотке крови у детей с хроническими вирусными заболеваниями печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010; 20 (1 прил. 35): 24.
  37. Вашурина Т.В. *Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе первичного хронического гломерулонефрита у детей*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2001.
  38. Кучеренко А.Г., Паунова С.С., Смирнов И.Е., Хворостов И.Л. Цитокины при некоторых формах obstructивных уropатий у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2004; 3 (2): 82—3.
  41. Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Потапов А.С., Герасимова Н.П., Зиновьева А.Е. Взаимосвязи сывороточных маркеров фиброобразования с изменениями структурно-функционального состояния печени у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2010; (2): 28—31.
- Поступила 10.12.15
- 
- ## REFERENCES
1. Pavlov Ch.S., Zolotarevskiy V.B., Tomkevich M.S., Kogan E.A., Ivashkin V.T. The possibility of reversibility of cirrhosis of the liver (clinical and pathogenetic background). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2006; 16 (1): 20—9. (in Russian)
  2. Sherlock S., Dooley J. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 9th ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1993.
  3. Yushchuk N.D., Znoyko O.O., Safiullina N.Kh., Kelli E.I. Needle biopsy of the liver and the possibility of non-invasive monitoring of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2002; (1): 9—16. (in Russian)
  4. Sheriff S., Cammel G., Carey W.D., Younossi Z., Barnes D., Easley K. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2001; 33 (1): 196—200.
  5. Bonacini M., Hadi G., Govindarajan S., Lindsay K.L. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; 92 (8): 1302—4.
  6. Aubé C., Oberti F., Korali N., Namour M.A., Loisel D., Tanguy J.Y. et al. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J. Hepatol.* 1999; 30 (3): 472—8.
  7. Surkov A.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Potapov A.S., Tumanova E.L. The dynamics of markers of fibrosis in chronic liver diseases in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2009; (3): 23—6. (in Russian)
  8. Mukhin N.A., ed. *Handbook on Hepatology [Spravochnik po gepatologii]*. Moscow: Litterra; 2009. (in Russian)
  9. McHutchison J.G., Blatt L.M., de Medina M., Craig J.R., Conrad A., Schiff E.R., Tong M.J. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 15 (8): 945—51.
  10. Geramizadeh B., Janfeshan K., Saberfirooz M. Serum hyaluronic Acid as a noninvasive marker of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B. *Saudi J. Gastroenterol.* 2008; 14 (4): 174—7.
  11. Oberti F., Valsesia E., Pilette C., Rousselet M.C., Bedossa P., Aubé C. et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997; 113 (5): 1609—16.
  12. Guécho J., Laudat A., Loria A., Serfaty L., Poupon R., Giboudeau J. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis. *Clin. Chem.* 1996; 42 (4): 558—63.
  13. Chen Y.P., Feng X.R., Dai L., Zhang L., Hou J.L. Non-invasive diagnostic screening of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2004; 117 (7): 1109—12.
  14. Chuelov S.B., Rossina A.L., Cherednichenko T.V., Konev V.A., Smirnov A.V., Kovalev O.B. et al. Serum markers of liver fibrosis in children: diagnostic and prognostic value. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2008; 87 (6): 67—73. (in Russian)
  15. Xu H.G., Fang J.P., Huang S.L., Li H.G., Zhong F.Y., Guo H.X. et al. Diagnostic value of serum levels of HA, PC III, C IV and LN to the liver fibrosis in children with beta-thalassemia major. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2003; 41 (8): 603—6.
  16. Li Z.X., He Y., Wu J., Liang D.M., Zhang B.L., Yang H. et al. Non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in children with infant hepatitis syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (44): 7155—60.
  17. Liu J., Wang J.Y., Lu Y. Serum fibrosis markers in diagnosing liver fibrosis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2006; 45 (6): 475—7.
  18. Lu L.G., Zeng M.D. Evaluation of noninvasive diagnoses of hepatic fibrosis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2008; 16 (3): 165—8.
  19. Montazeri G., Estakhri A., Mohammadnejad M., Nouri N., Montazeri F., Mohammadkani A. et al. Serum hyaluronate as a non-invasive marker of hepatic fibrosis and inflammation in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *BMC Gastroenterol.* 2005; 12 (5): 32.
  20. Safiullina N.Kh. *Diagnostic Role of Type IV Collagen and Hyaluronic Acid to Assess the Degree of Inflammation and Stage of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C*: Diss. Moscow; 2004. (in Russian)
  21. Romanova S.V., Zhukova E.A., Vidmanova T.A., Kortotashvili L.V. Mechanisms of formation of fibrosis in chronic liver diseases in children. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2012; 91 (4): 32—7. (in Russian)
  22. Zubkov I.V. Morphofunctional characteristics of the connective tissue of the liver is normal, pathology and regeneration. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2003; (2): 63—6. (in Russian)
  23. Liotta L.A., Tryggvason K., Garbisa S., Hart I., Foltz C.M., Shafie S. Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. *Nature*. 1980; 284 (5751): 67—8.
  24. Salo T., Liotta L.A., Tryggvason K. Purification and characterization of a murine basement membrane collagen-degrading enzyme secreted by metastatic tumor cells. *J. Biol. Chem.* 1983; 258 (5): 3058—63.
  25. Boeker K.H., Haberkorn C.I., Michels D., Flemming P., Manns M.P., Lichtinghagen R. Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clin. Chim. Acta*. 2002; 316 (1—2): 71—81.
  26. Murawaki Y., Ikuta Y., Okamoto K., Koda M., Kawasaki H. Diagnostic value of serum markers of connective tissue turnover for predicting histological staging and grading in patients with chronic hepatitis C. *J. Gastroenterol.* 2001; 36 (6): 399—406.
  27. Leroy V., Monier F., Bottari S., Trocme C., Sturm N., Hilleret M.N. 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; 99 (2): 271—9.
  28. Lebensztejn D.M., Skiba E., Sobaniec-Lotowska M.E., Kaczmarek M. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in children with chronic hepatitis B treated with lamivudine. *Adv. Med. Sci.* 2007; 52: 114—9.
  29. Walsh K.M., Fletcher A., MacSween R.N., Morris A.J. Basement membrane peptides as markers of liver disease in chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2000; 32 (2): 325—30.
  30. Zeisberg M., Maeshima Y., Mosterman B., Kalluri R. Renal fibrosis. Extracellular matrix microenvironment regulates migratory behavior of activated tubular epithelial cells. *Am. J. Pathol.* 2002; 160 (6): 2001—8.
  31. Malova E.S., Morozov V.G., Yushchuk N.D., Eremina O.F., Zaytseva M.N. Transforming growth factor  $\beta$  and fibrotic changes in the liver in chronic hepatitis B and C. *Infektsionnye bolezni*. 2010; 8 (Suppl. 1): 188. (in Russian)
  32. Tolкачева Н.И., Маянская И.В., Ашкинази В.И., Романова С.В., Каплина Н.А. Трансформирующий фактор  $\beta 1$  в сыворотке крови у детей с хроническими вирусными заболеваниями печени. *Российский журнал гастроэнтерологии,*

- gepatologii, koloproktologii*. 2010; 20 (1 Suppl. 35): 24. (in Russian)
33. Clemente M., Núñez O., Lorente R., Rincón D., Matilla A., Salcedo M. et al. Increased intrahepatic and circulating levels of endoglin, a TGF-beta1 co-receptor, in patients with chronic hepatitis C virus infection: relationship to histological and serum markers of hepatic fibrosis. *J. Viral Hepat.* 2006; 13 (9): 625—32.
34. Marek B., Kajdaniuk D., Janczewska-Kazek E., Beniowski M., Swietochowska E., Kos-Kudła B. et al. Serum aminoterminal peptide of type III procollagen (PIIINP) and transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta1) levels in patients with chronic hepatitis B and C. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2003; 109 (6): 603—8.
35. Kanzler S., Baumann M., Schirmacher P., Dries V., Bayer E., Gerken G. et al. Prediction of progressive liver fibrosis in hepatitis C infection by serum and tissue levels of transforming growth factor-beta. *J. Viral Hepat.* 2001; 8 (6): 430—7.
36. Flisiak R., Maxwell P., Prokopowicz D., Timms P.M., Panasiuk A. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and transforming growth factor beta 1 — possible non-invasive biomarkers of hepatic fibrosis in patients with chronic B and C hepatitis. *Hepatogastroenterology*. 2002; 49 (47): 1369—72.
37. Vashurina T.V. *Cytokines and Adhesion Molecules in the Pathogenesis of Primary Chronic Glomerulonephritis in Children*: Diss. Moscow; 2001. (in Russian)
38. Kucherenko A.G., Paunova S.S., Smirnov I.E., Khvorostov I.L. Cytokines in some forms of obstructive uropathy in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2004; 3 (2): 82—3. (in Russian)
39. Bando E., Yonemura Y., Endou Y., Sasaki T., Taniguchi K., Fujita H. et al. Immunohistochemical study of MT-MMP tissue status in gastric carcinoma and correlation with survival analyzed by univariate and multivariate analysis. *Oncol. Rep.* 1998; 5 (6): 1483—8.
40. Hazelbag S., Gorter A., Kenter G.G., van den Broek L., Fleuren G. Transforming growth factor-beta1 induces tumor stroma and reduces tumor infiltrate in cervical cancer. *Hum. Pathol.* 2002; 33 (12): 1193—9.
41. Surkov A.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Potapov A.S., Gerasimova N.P., Zinov'eva A.E. The relationship of serum markers of fibrosis with changes of structural-functional state of the liver in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2010; (2): 28—31. (in Russian)

Received 10.12.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.24-008.64-036.11-053.31-07:616-018.74

Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б., Малышкина А.И., Попова И.Г.

## ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Иваново, Российская Федерация

*Обследовано 637 недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде на 1—3-и и 5—8-е сутки жизни. Исследовались показатели, характеризующие состояние эндотелия и регулирующие его функцию. Отмечено, что у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом нарушения регуляции функции эндотелия сопровождаются нарастанием гемостатических расстройств и характеризуются повышением тромбогенных и адгезивных свойств, снижением уровней VEGF, высоким содержанием оксида азота в форме нитритов, цитокинемией и активацией систем комплемента.*

**Ключевые слова:** недоношенные новорожденные; дисфункция эндотелия; респираторный дистресс-синдром; гемостатические нарушения.

Для цитирования: Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б., Малышкина А.И., Попова И.Г. Особенности функции эндотелия у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61 (4): 214-219

DOI 10.18821/0869-2084-2016-61-4-214-219

Kuzmenko G.N., Nazarov S.B., Malyshkina A.I., Popova I.G.

### THE CHARACTERISTICS OF FUNCTION OF ENDOTHELIUM IN PREMATURE NEONATES WITH RESPIRATORY DISTRESS-SYNDROME

The V.N. Gorodkov Ivanovskii research institute of maternity and childhood of Minzdrav of Russia, 153045 Ivanovo, Russia

*The examined sampling consisted of 637 premature neonates in early neonatal period at 1-3 and 5-8 days of life. The analysis was applied to indices characterizing epithelium condition and regulating its function. It is noted that in premature neonates with respiratory distress-syndrome of derangement of regulation of function of endothelium are accompanied by increasing of hemostatic disorders and is characterized by increasing of thrombogenic and adhesive characteristics, decreasing of levels of VEGF, higher content of nitric oxide in the form of nitrites, cytokinemia and activation of complement systems.*

**Key words:** premature neonates; endothelium dysfunction; respiratory distress-syndrome; hemostatic disorders

**For citation:** Kuzmenko G.N., Nazarov S.B., Malyshkina A.I., Popova I.G. The characteristics of function of endothelium in premature neonates with respiratory distress-syndrome. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2016; 61 (4): 214-219. (in Russ.)

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-4-214-219

Для корреспонденции: Кузьменко Галина Николаевна — доктор мед. наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и генетики ФГБУ ИвНИИМиД им. В.Н. Городкова Минздрава России, 153045, Иваново, Российская Федерация, E-mail: [kuzmenko\\_gnk@mail.ru](mailto:kuzmenko_gnk@mail.ru)