

**ОЦЕНКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ НА
ОСНОВАНИИ УРОВНЯ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ**

*Скуратов А.Г., Лызигов А.Н., Воропаев Е.В., Осипкина О.В.,
Призенцов А.А., Молодой Е.Г., Ангаге М.М.П.*

УО «Гомельский государственный медицинский университет»

**ASSESSMENT OF LIVER FIBROSIS PROGRESSION BASED ON THE
LEVEL OF MATRIX METALLOPROTEINASES**

*Skuratov A.G., Lyzikov A.N., Voropaev E.V., Osipkina O.V.,
Prizentsov A.A., Molodoy E.G., Angage M.M.P.*

Educational Institution "Gomel State Medical University"

Введение. Нарушение равновесия между продукцией и деградацией компонентов экстрацеллюлярного матрикса представляет собой универсальный патофизиологический процесс при прогрессировании фиброгенеза в печени. При этом чрезмерно синтезируются и накапливаются внеклеточные белки в печени, приводя к перестройке архитектоники органа и развитию цирроза печени. При этом структурные изменения ткани печени зависят от дисбаланса в системе матриксных металлопротеиназ (ММП) и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМР) со снижением или увеличением их активности.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой семейство ферментов, осуществляющие фибролиз (расщепление белков клеточного матрикса в случае их избытка). Активность ММП подавляется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМР) в случае необходимости синтеза белков матрикса.

ТИМР-1 используется в некоторых комплексных панелях на фиброз печени. ММП-9 (желатиназа В) гидролизуют желатины из различных типов коллагенов, а также ряд белков экстрацеллюлярного матрикса, в том числе эластин и витронектин.

Таким образом сывороточные уровни ММП и ТИМР, могут быть биомаркерами фиброза печени. Однако проведенные к настоящему времени исследования корреляции уровней различных ММП и ТИМР со стадиями фиброза не всегда дают однозначные результаты.

Цель: исследовать возможность оценки прогрессирования фиброза печени на основании сывороточных концентраций ММП-9 и ТИМР-1 пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП).

Материалы и методы:

Исследования проводились на 80 пациентах с ХДЗП. Мужчин было 40 (50%), женщин – 40 (50%). Средний возраст составил 53,5 лет. Хронический гепатит (ХГ) выявлен у 14 (17,5%), из которых невирусный гепатит – у 3 пациентов, хронический вирусный гепатит С – у 3 пациентов, хронический вирусный гепатит В – у 8 пациентов. Цирроз печени (ЦП) наблюдался у 66 (72,5%) из которых вирусная этиология выявлена у 14 (21,2%) пациентов

(93% –гепатита С; 7% –гепатит В). У 52 (78,8%) пациентов диагностирован невирусный цирроз печени: алкогольный (токсико-алиментарный) – у 26 (40%) пациентов, криптогенный – у 21 (32%) пациента, первичный билиарный цирроз – у 4 (6%), болезнь Вильсона–Коновалова – у 1 (1,5%) пациента. Группу сравнения составили 10 здоровых добровольцев.

Исследования проводились на базе НИЛ УО «ГомГМУ». Уровень TIMP-1 в крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа (Cloud-Clone Corp, Китай). MMP-9 определяли при мультиплексном анализаторе Luminex-200 (Bio-Rad Laboratories, США).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программного пакета «Statistica 10 (StatSoft)». Описательная статистика количественных данных при их не нормальном распределении осуществлялась с помощью медианы, 25-й и 75-й перцентилей – Me (25; 75). Две выборки количественных признаков оценивались с помощью U-теста Манна-Уитни. Статистически значимым считали результат при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. На основании проведенного анализа данных были получены следующие данные.

У пациентов с хроническим гепатитом уровень MMP-9 составил 89 (56;105) нг/мл, у пациентов с циррозом печени – 55,3 (44,7; 71,7) нг/мл. Показатели в двух группах статистически значимо отличались ($p=0,001$, критерий Манна-Уитни). Более низкие показатели концентрации MMP-9 во второй группе отражали снижение интенсивности резорбции межклеточного матрикса в печени при прогрессировании заболевания и трансформации хронического гепатита в цирроз печени.

У пациентов с ЦП вирусной этиологии уровень MMP-9 составил 61,9 (49,1; 82,6) нг/мл; у пациентов с ЦП невирусной этиологии уровень MMP-9 составил 53,9 (42,8; 67,3) нг/мл. Однако разница была статистически незначима ($p=0,13$, критерий Манна-Уитни).

Уровень TIMP-1 в сыворотке крови всех пациентов с хроническим гепатитом составил 190,1 (156,8; 243,5) нг/мл; у всех пациентов с циррозом печени – 152,5 (120,2;212,9) нг/мл. Но разница была статистически незначима ($p=0,069$, критерий Манна-Уитни).

Однако, при анализе результатов в зависимости от этиологии цирроза печени выявлены различия уровня TIMP-1. Так, концентрация TIMP-1 у пациентов с ЦП вирусной этиологии составила 245,2 (210,9; 413) нг/мл, а при невирусной этиологии ЦП – 142,9 (115,9; 181,2) нг/мл, что статистически значимо ниже, чем в первой группе ($p < 0,0001$, критерий Манна-Уитни). Это объясняет более высокую степень ингибирования активности MMP-9 при хронических вирусных поражениях печени, что приводит к снижению интенсивности резорбции белков внеклеточного матрикса и накоплению соединительной ткани, ведущие к прогрессированию фиброза и цирроза печени.

Выводы.

Исследования уровней MMP-9 и TIMP-1 в сыворотке пациентов с ХДЗП продемонстрировало статистически значимые различия этих показателей у пациентов по мере прогрессирования фиброза печени и в зависимости от этиологии поражения печени.

Так, по мере прогрессирования ХДЗП выявлено статистически значимое снижение уровня MMP-9 в сыворотке крови пациентов, что отражало уменьшение интенсивности процессов резорбции внеклеточного матрикса и трансформации хронического гепатита в цирроз печени.

Также установлено, что уровень TIMP-1, ингибирующего фибролитическую активность MMP-9, статистически значимо выше при вирусной этиологии ЦП, что вероятно отражает более быстрое прогрессирование фиброза печени на фоне хронического вирусного гепатита С и В.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало возможность и целесообразность оценки прогрессирования фиброза печени на основании определения сывороточных концентраций MMP-9 и TIMP-1 у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени.