© С. А. Сляднев, П. В. Корой, 2017
УДК 616.36.9-092-07
DOI – <http://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12028>
ISSN – 2073-8137

ПОТЕНЦИАЛ АДГЕЗИНОВ В ДИАГНОСТИКЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

С. А. Сляднев, П. В. Корой

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

POTENTIAL OF ADHESINS IN DIAGNOSTICS OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Slyadnev S. A., Koroy P. V.

Stavropol State Medical University, Russia

У 208 больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) изучено содержание ICAM-1, VCAM-1 и PECAM-1 в крови. При НАЖБП отмечалось увеличение плазменной концентрации всех молекул адгезии вне зависимости от пола и возраста больных. Значения ICAM-1 в крови более 690 нг/мл характеризовались умеренной диагностической точностью в выявлении неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1

In 208 patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) the blood levels of ICAM-1, VCAM-1 and PECAM-1 are studied. Increase in the blood concentration of all adhesion molecules was observed in NAFLD regardless of gender or age of patients. Values of ICAM-1 in blood of more than 690 ng/ml were characterized by moderate diagnostic accuracy in diagnostics of nonalcoholic fatty liver disease.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1

Ранняя диагностика неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) имеет важное значение в связи с необходимостью проведения превентивных мероприятий в отношении развития неалкогольного стеатогепатита и в последующем – цирроза печени. При этом постановка диагноза НАЖБП подразумевает морфологическую верификацию, однако гистологические признаки болезни носят неспецифичный характер, а возможность проведения биопсии печени лимитирована рядом объективных и субъективных факторов. Использование неинвазивных методов диагностики НАЖБП: эластометрии печени, шкал или тестов оценки фиброза печени – находится в процессе валидации [1].

Известно, что активация/дисфункция эндотелия, проявляющаяся повышением его адгезивных свойств и усилением экспрессии молекул адгезии, вовлечена в патогенез неалкогольной жировой болезни печени. Гиперэкспрессия молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1) играет важную роль в механизмах формирования стеатоза, стеатогепатита и цирроза при НАЖБП [3]. В ряде исследований отмечено увеличенное содержание ICAM-1 и VCAM-1 в крови у больных НАЖБП [2, 5, 6], особенно в случаях неалкогольного стеатогепатита [4, 5].

Однако возможность использования показателей адгезивных молекул в плане предиктивной диагностики неалкогольной жировой болезни печени до настоящего времени не определена. У пациентов с дислипидемией (гипертриглицеридемией и гиперхо-

лестеринемией), сочетающейся с НАЖБП, критериальные значения Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 имели высокую диагностическую точность в разграничении нормы и метаболических нарушений [2]. В этой связи установление взаимосвязи между показателями молекул адгезии и наличием НАЖБП имеет важное значение для ранней неинвазивной диагностики.

Цель: определить диагностическую способность молекул суперсемейства иммуноглобулинов в выявлении неалкогольной жировой болезни печени.

Материал и методы. Обследовано 208 пациентов с НАЖБП (107 мужчин, 101 женщина) в возрасте от 22 до 65 лет. У 134 заболевание протекало без повышения активности ферментов АсАТ и АлАТ, в 74 случаях наблюдался вариант с их увеличением. Критерии включения: больные в возрасте от 18 до 65 лет, согласие на участие в исследовании, неалкогольная жировая болезнь печени, подтвержденная гистологически и/или верифицированная методами визуализации. Критерии исключения: вторичные причины стеатоза печени и стеатогепатита, употребление алкоголя в гепатотоксических дозах, хронические заболевания печени иной этиологии, инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, острые и хронические в периоде обострения заболевания внутренних органов, злокачественные новообразования. Контрольную группу, сопоставимую по полу и возрасту, составили 60 практически здоровых людей.

Пациенты и лица группы контроля подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено этическим комитетом университета.

Содержание ICAM-1, VCAM-1 и молекулы адгезии тромбоцитов и эндотелиоцитов (PECAM-1) в крови устанавливали методом иммуноферментного анализа наборами фирмы «Bender MedSystems GmbH» (Австрия) в соответствии с прилагаемыми инструкциями.

Для статистического анализа использовали двухвыборочный *t*-критерий Стьюдента, критерий Ньюмена – Кейлса. Применяли критерий отношения шансов (ОШ) с определением 95 % доверительного интервала (ДИ), выполняли ROC-анализ, показатель информативности диагностического теста получали путем определения площади под ROC-кривой (AUC). Диагностическую ценность признаков определяли их чувствительностью, специфичностью, положительной и отрицательной предсказательной ценностью и точностью. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При неалкогольной жировой болезни печени наблюдалось достоверное увеличение концентрации в крови всех молекул суперсемейства иммуноглобулинов ($p < 0,05$), которое не было связано с полом и возрастом больных. Степень увеличения не зависела от варианта заболевания, однако в группе больных с подъемом уровня аминотрансфераз содержание ICAM-1 и VCAM-1 в крови было достоверно выше ($p < 0,05$), чем у пациентов с нормальной их активностью. Выявлена достоверная положительная корреляция показателей АсАТ с плазменной концентрацией молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1 ($r = +0,15$; $p < 0,05$).

Показатели ICAM-1 более 690 нг/мл (ОШ: 197,1; 95 % ДИ: 12,0–3232,2), VCAM-1 выше 1191 нг/мл

(ОШ: 11,5; 95 % ДИ: 5,2–25,6) и PECAM-1 не менее 54 нг/мл (ОШ: 7,7; 95 % ДИ: 3,7–16,0) были сопряжены с повышенным шансом выявления неалкогольной жировой болезни печени соответственно в 197; 12 и 8 раз.

Пороговые значения ICAM-1, превышающие 690 нг/мл, характеризовались умеренной диагностической точностью (70,5 %) в диагностике неалкогольной жировой болезни печени (AUC: $0,77 \pm 0,03$; 95 % ДИ: 0,71–0,83), тогда как точность уровней VCAM-1 более 1191 нг/мл (AUC: $0,75 \pm 0,03$; 95 % ДИ: 0,68–0,81) и PECAM-1 выше 54 нг/мл (AUC: $0,75 \pm 0,03$; 95 % ДИ: 0,69–0,81) в разграничении нормы и патологии печени была несколько ниже (69 и 65,7 % соответственно). Величины чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной предсказательной ценности составили соответственно 62; 100; 100; 43,2 % для ICAM-1, 63,9; 86,7; 94,3; 40,9 % для VCAM-1 и 60,6; 83,3; 92,6; 37,9 % для PECAM-1.

Заключение. При неалкогольной жировой болезни печени наблюдается увеличение содержания в крови молекул суперсемейства иммуноглобулинов с достоверно более высокими значениями ICAM-1 и VCAM-1 в случаях цитолитического синдрома. Показатели молекулы межклеточной адгезии-1 в крови более 690 нг/мл могут применяться в качестве дополнительного неинвазивного маркера, определяющего наличие у больного неалкогольной жировой болезни печени.

Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации № МД-934.2012.7.

Литература

1. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктोल. – 2016. – № 2. – С. 24–42.
2. Mosa, T. E. High serum levels of endothelial adhesion molecules E-selectin, ICAM-1 and VCAM in fatty liver patients / T. E. Mosa, A. S. Shehata, A. A. Khayyal [et al.] // Asian. J. Biochem. – 2011. – Vol. 6. – P. 160–170.
3. Musso, G. Adiponectin gene polymorphisms modulate acute adiponectin response to dietary fat: Possible pathogenetic role in NASH / G. Musso, R. Gambino, F. De Micheli [et al.] // Hepatology. – 2008. – Vol. 47. – P. 1167–1177.

References

1. Ivashkin V. T., Mayevskaya M. V., Pavlov Ch. S., Tikhonov I. N., Shirokova Ye. N., Buyeverov A. O., Drapkina O. M., Shulpekova Yu. O., Tsukanov V. V., Mamayev S. N., Mayev I. V., Palgova L. K. *Ros. zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. – Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2016;2:24–42.
2. Mosa T. E., Shehata A. S., Khayyal A. A., Sel-Mezayen H. A., Abo-Zeid M. M. *Asian. J. Biochem.* 2011;6(2):160–170.

4. Söderberg, C. Microvesicular fat, inter cellular adhesion molecule-1 and regulatory T-lymphocytes are of importance for the inflammatory process in livers with non-alcoholic steatohepatitis / C. Söderberg, J. Marmur, K. Eckes [et al.] // APMIS. – 2011. – Vol. 119, № 7. – P. 412–420.
5. Sookoian, S. Circulating levels and hepatic expression of molecular mediators of atherosclerosis in nonalcoholic fatty liver disease / S. Sookoian, G. O. Castaño, A. L. Burgueño [et al.] // Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 209, № 2. – P. 585–591.
6. Thakur, M. L. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with subclinical atherosclerosis independent of obesity and metabolic syndrome in Asian Indians / M. L. Thakur, S. Sharma, A. Kumar [et al.] // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 223, № 2. – P. 507–511.

3. Musso G., Gambino R., De Micheli F., Durazzo M., Pagano G., Cassader M. *Hepatology*. 2008;47(4):1167–1177.
4. Söderberg C., Marmur J., Eckes K., Glaumann H., Sällberg M., Frelin L., Rosenberg P., Stål P., Hultcrantz R. *APMIS*. 2011;119(7):412–420.
5. Sookoian S., Castaño G. O., Burgueño A. L., Pirola L. C. *J. Atherosclerosis*. 2010;209(2):585–591.
6. Thakur M. L., Sharma S., Kumar A., Bhatt S. P., Luthra K., Guleria R., Pandey R. M., Vikram N. K. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):507–511.

Сведения об авторах:

Сляднев Сергей Александрович, аспирант кафедры госпитальной терапии;
тел.: 89624048084; e-mail: bboyscud2011@mail.ru

Корой Павел Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии;
тел.: 89282938068; e-mail: paule75@yandex.ru