

СОСТОЯНИЕ АДГЕЗИВНОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

П. Корой, доктор медицинских наук, профессор,

А. Ягода, доктор медицинских наук, профессор,

С. Сляднев

Ставропольский государственный медицинский университет

E-mail: paule75@yandex.ru

При изучении плазменного уровня молекул адгезии суперсемейства иммуноглобулинов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени наблюдали увеличение содержания адгезинов в крови, особенно при тяжелом стеатозе печени и повышенной активности аминотрансфераз.

Ключевые слова: гепатология, неалкогольная жировая болезнь печени, молекулы адгезии, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – ассоциированное с метаболическими расстройствами заболевание, в основе которого лежит избыточная аккумуляция жиров (преимущественно триглицеридов) в печеночной паренхиме при отсутствии употребления алкоголя в гепатотоксических дозах. НАЖБП характеризуется формированием стеатоза, стеатогепатита, цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы.

Развивается НАЖБП в результате влияния различных факторов риска: абдоминального ожирения, нарушений липидного, углеводного обмена и др. Стимуляция липолиза, повышение транспорта свободных жирных кислот в печень и угнетение их окисления в митохондриях при наличии инсулинорезистентности приводят к накоплению триглицеридов в гепатоцитах и возникновению печеночного стеатоза. В последующем гиперпродукция провоспалительных цитокинов, адипокинов, оксидативный стресс и эндотоксемия способствуют развитию некроза гепатоцитов и воспалительной клеточной инфильтрации – возникновению стеатогепатита. Одновременная активация звездчатых клеток ведет к фиброзу, а затем и к циррозу печени [1].

Основными «участниками» воспалительного инфильтрата являются клетки иммунной системы, преодолевающие эндотелиальный барьер и проникающие в ткани с помощью молекул адгезии, экспрессируемых эндотелиоцитами, лейкоцитами и тромбоцитами. Играя роль своеобразных рецепторов, адгезины обеспечивают иммунный ответ путем усиления межклеточных взаимодействий и прилипания к матриксным белкам межклеточного пространства. Миграция лейкоцитов к месту воспаления включает их роллинг по поверхности активированного эндотелия при участии селектинов, активацию, адгезию и проникновение в субэндотелиальное пространство при помощи молекул суперсемейства иммуноглобулинов: межклеточной адгезии (ICAM-1), адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1) и адгезии тромбоцитов и эндотелиоцитов (PECAM-1) [2].

Установлено повышенное содержание ICAM-1 и VCAM-1 в крови при НАЖБП [3–5]. В случаях неалкогольного стеатогепатита плазменная их концентрация выше, чем при стеатозе печени [4, 6], а сочетание стеатогепатита с дислипидемией характеризовалось более высокими значениями адгезинов, чем у больных без отклонений липидного профиля [3]. Вместе с тем наличие или отсутствие стеатоза печени на фоне ожирения не влияло на показатели ICAM-1 и VCAM-1, а фракция печеночного жира не была взаимосвязана с растворимыми молекулами адгезии, что свидетельствует о нормальном функционировании эндотелия при отсутствии воспаления в печени [7].

Взаимосвязь PECAM-1 и НАЖБП практически не изучалась, хотя известно, что медиатор ответствен за лейкоцитарно-эндотелиальные реакции и миграцию лейкоцитов. Во многом неясна и взаимосвязь адгезинов с вариантами течения НАЖБП, а также с тяжестью стеатоза. Поэтому нами исследовано содержание молекул суперсемейства иммуноглобулинов в крови при НАЖБП.

Были обследованы 208 пациентов с НАЖБП (107 мужчин и 101 женщина) в возрасте от 22 до 65 лет. Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет, согласие на участие в исследовании, НАЖБП, подтвержденная гистологически и (или) 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 заболевания внутренних органов в период обострения (за исключением артериальной гипертензии, синдрома инсулинорезистентности, нарушенной гликемии натощак и толерантности к глюкозе), злокачественные новообразования. Контрольную группу, сопоставимую по полу и возрасту, составили 60 практически здоровых обследованных без признаков патологии печени.

У 134 больных НАЖБП протекала без повышения уровня ферментов печеночного повреждения и у 74 была повышена активность аминотрансфераз. Частота абдоминального ожи-

рения при НАЖБП достигала 82,2%, инсулинорезистентность выявлена в 2/3 случаев. Метаболический синдром встретился у 59,1% больных.

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Исследование было одобрено этическим комитетом университета.

Тяжесть стеатоза печени определяли сонографически в соответствии с предложенной методикой [8]. Содержание ICAM-1, VCAM-1 и PECAM-1 в крови устанавливали методом иммуноферментного анализа при помощи наборов фирмы Bender MedSystems GmbH (Австрия) с соблюдением инструкций.

Для статистического анализа использовали однофакторный дисперсионный анализ с вычислением двухвыборочного t-критерия Стьюдента, критерия Ньюмена–Кейлса; вычисляли коэффициенты линейной корреляции Пирсона (r) и ранговой корреляции Спирмана (rs). Достоверными считали различия при p<0,05.

Вне зависимости от варианта болезни при НАЖБП наблюдалось увеличение плазменной концентрации всех молекул суперсемейства иммуноглобулинов (табл. 1), однако при подъеме уровня аминотрансфераз содержание ICAM-1 и VCAM-1 в крови было достоверно выше, чем у пациентов с нормальной активностью ферментов цитолиза. Выявлена положительная корреляция содержания аспаратаминотрансферазы (АСТ) с плазменными уровнями VCAM-1 (r=+0,15; p<0,05).

Содержание всех адгезинов в крови было достоверно выше при наличии признаков мезенхимально-воспалительного синдрома. Обнаружена прямая корреляция значений ICAM-1 и VCAM-1 с наличием мезенхимально-воспалительного синдрома (соответственно r_s=+0,29; r_s=+0,22; p<0,05). Показатели ICAM-1, VCAM-1 и PECAM-1 в крови положительно коррелировали с уровнем СОЭ (соответственно r=+0,27; r=+0,24; r=+0,26; p<0,05).

Случаи НАЖБП с биохимическими признаками холестаза характеризовались сравнительно более высоким плазменным уровнем всех медиаторов межклеточных взаимодействий. Содержание VCAM-1 и PECAM-1 в крови прямо коррелировало с наличием холестатического синдрома (r_s=+0,17; r_s=+0,15; p<0,05). Установлена положительная взаимосвязь PECAM-1 со значениями сывороточного билирубина и γ-глутамилтранспептидазы (r=+0,24; r=+0,15; p<0,05), а также VCAM-1 с активностью щелочной фосфатазы и γ-глутамилтранспептидазы (r=+0,16; r=+0,25; p<0,05).

Сочетание НАЖБП с метаболическим синдромом сопровождалось достоверным ростом уровня ICAM-1, VCAM-1 и PECAM-1 в крови.

Плазменная концентрация ICAM-1 и VCAM-1 возрастала с увеличением выраженности жировых изменений в печени, выявляемых при УЗИ, и становилась максимальной при тяжелом стеатозе (табл. 2). Показатели обеих молекул адгезии при минимальном стеатозе были достоверно ниже, чем при более высоких градациях жировой инфильтрации печени, а содержание ICAM-1 в крови при тяжелом

Таблица 1
Содержание молекул адгезии в крови у больных НАЖБП; нг/мл (M±m)

Группа обследованных	ICAM-1	VCAM-1	PECAM-1
Здоровые	499,84±20,87	837,85±54,26	44,43±1,61
Больные НАЖБП	1007,59±43,74 *	3367,19±252,92 *	63,45±1,83 *

Примечание. * – p<0,05 по сравнению с показателем у здоровых.

Таблица 2
Взаимосвязь молекул адгезии с УЗ-признаками стеатоза печени при НАЖБП; нг/мл (M±m)

Группа обследованных	ICAM-1	VCAM-1	PECAM-1
Здоровые	499,84±20,87	837,85±54,26	44,43±1,61
Больные НАЖБП со стеатозом:			
минимальным	751,80±44,06*	2575,96±297,25*	62,37±2,01*
умеренным	1044,71±66,93**	3596,86±399,35**	60,98±2,87*
тяжелым	1444,16±120,81***	4503,93±745,02**	70,19±5,82*

Примечание. Различия достоверны (p<0,05) при сравнении: * – со здоровыми, ** – с минимальным, *** – умеренным стеатозом.

пониженной билиарной экскрецией при возникновении холестаза.

С нарастанием выраженности жировой инфильтрации печени уровень ICAM-1 и VCAM-1 в крови повышался, достигая максимума при тяжелом стеатозе, что, возможно, связано с активным воспалением — частым спутником тяжелого стеатоза печени.

Таким образом, при НАЖБП увеличено содержание молекул суперсемейства иммуноглобулинов в крови, особенно при ее выраженных клинико-лабораторных вариантах, а также в случае тяжелого стеатоза, что указывает на причастность нарушений адгезивной функции эндотелия к процессам прогрессирования заболевания. Больных с повышенным уровнем аминотрансфераз или тяжелым стеатозом печени можно отнести к группе риска возможного возникновения кардиоваскулярных событий.

* * *

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

Литература

1. Jou J., Choi S., Diehl A. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease // *Semin. Liver. Dis.* — 2008; 28: 370–9.
2. Гилязова Г.И., Мухоморова И.С., Руденко Ю.А. и др. Роль молекул адгезии в иммунном ответе // *Вестник молодого ученого.* — 2012; 2: 21–7.
3. Mosa T., Shehata A., Khayyal A. et al. High serum levels of endothelial adhesion molecules E-selectin, ICAM-1 and VCAM in fatty liver patients // *Asian. J. Biochem.* — 2011; 6: 160–70.
4. Sookoian S., Castaño G., Burgueño A. et al. Circulating levels and hepatic expression of molecular mediators of atherosclerosis in nonalcoholic fatty liver disease // *Atherosclerosis.* — 2010; 209 (2): 585–91.
5. Thakur M., Sharma S., Kumar A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with subclinical atherosclerosis independent of obesity and metabolic syndrome in Asian Indians // *Atherosclerosis.* — 2012; 223 (2): 507–11.
6. Söderberg C., Marmur J., Eckes K. et al. Microvesicular fat, inter cellular adhesion molecule-1 and regulatory T-lymphocytes are of importance for the inflammatory process in livers with non-alcoholic steatohepatitis // *APMIS.* — 2011; 119 (7): 412–20.
7. Weghuber D., Roden M., Franz C. et al. Vascular function in obese children with non-alcoholic fatty liver disease // *Int. J. Pediatr. Obes.* — 2011; 6 (2): 120–7.

8. Webb M., Yeshua H., Zelber-Sagi S. et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis // *Am. J. Roentgenol.* — 2009; 192: 909–14.

9. Корой П.В., Ягода А.В., Гилязова Г.И. и др. Медиаторы межклеточных взаимодействий и гистологические проявления хронической вирусной патологии печени // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2014; 5: 22–8.

10. Ягода А.В., Корой П.В., Гилязова Г.И. и др. Молекулы адгезии: роль в прогнозировании течения цирроза печени // *Арх. внутренней медицины.* — 2014; 3: 28–31.

11. Senturk O., Kocaman O., Hulagu S. et al. Endothelial dysfunction in Turkish patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Intern. Med. J.* — 2008; 38 (3): 183–9.

12. Yildirim A., Soyulu Ö., Aydin A. et al. The relationship between endothelial dysfunction and serum aminotransferase levels in nonalcoholic fatty liver disease // *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* — 2007; 35 (6): 354–9.

13. Корой П.В., Ягода А.В. Влияние противовирусной терапии на функциональные показатели эндотелия при HCV-ассоциированной патологии печени // *Мед. вест. Северного Кавказа.* — 2009; 2: 43–8.

14. Ягода А.В., Корой П.В. Регуляторы фибринолиза при хронической вирусной патологии печени // *Тер. арх.* — 2009; 81 (2): 50–3.

15. Musso G., Gambino R., Bo S. et al. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects // *Diabetes. Care.* — 2008; 31 (3): 562–8.

16. Lomonaco R., Chen J., Cusi K. An endocrine perspective of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* — 2011; 2 (5): 211–25.

17. Tomizawa A., Hattori Y., Kasai K. et al. Adiponectin induces NF-kappaB activation that leads to suppression of cytokine-induced NF-kappaB activation in vascular endothelial cells: globular adiponectin vs. high molecular weight adiponectin // *Diab. Vasc. Dis. Res.* — 2008; 5: 123–7.

18. Musso G., Gambino R., De Michieli F. et al. Adiponectin gene polymorphisms modulate acute adiponectin response to dietary fat: Possible pathogenetic role in NASH // *Hepatology.* — 2008; 47: 1167–77.

ENDOTHELIAL ADHESION FUNCTION IN NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Professor P. Koroi, MD; Professor A. Yagoda, MD; S. Slyadnev Stavropol State Medical University

Examining the plasma levels of adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily revealed increased blood adhesins in patients with nonalcoholic fatty liver disease, especially in those with severe hepatic steatosis and enhanced aminotransferase activities.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, adhesion molecules; ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1.