



EDN: ICYWEY

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-50-56>

Возможности растворимых селектинов в предикции тяжелого фиброза при неалкогольной жировой болезни печени

Корой П. В., Кравченко Ю. А., Ягода А. В.

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310, Россия

Для цитирования: Корой П. В., Кравченко Ю. А., Ягода А. В. Возможности растворимых селектинов в предикции тяжелого фиброза при неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;199(3): 50–56. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-50-56

✉ Для переписки:

Корой Павел Владимирович
paule75@yandex.ru

Корой Павел Владимирович, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии

Кравченко Юлия Александровна, соискатель кафедры госпитальной терапии

Ягода Александр Валентинович, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой госпитальной терапии

Резюме

Цель работы — изучение взаимосвязи селектинов с печеночным фиброзом при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Материал и методы. Содержание Е-, Р- и L-селектинов в крови было изучено у 40 пациентов с гистологически подтвержденной НАЖБП (42,5% женщин, 57,5% мужчин) в возрасте от 19 до 65 лет (средний возраст — 40,93±1,95 лет). Выраженный стеатоз печени встречался у 47,5% больных, неалкогольный стеатогепатит выявлен в 57,5% случаев, тяжелый фиброз печени наблюдался у 22,5% обследованных. Контрольную группу составили 60 практически здоровых людей.

Результаты. При НАЖБП наблюдалось увеличение плазменных уровней всех селектинов. Количество Е-селектина в крови возрастало с усилением гистологических признаков печеночного стеатоза. У больных неалкогольным стеатогепатитом концентрация Е- и Р-селектинов в крови была выше, чем в случаях его отсутствия. Максимальное содержание Е- и Р-селектинов в крови отмечалось при тяжелом фиброзе печени. Выявлена корреляция растворимых Е- и Р-селектинов с индексом фиброза. Риск тяжелого фиброза при НАЖБП увеличивался в 27 раз при значениях Е-селектина выше 89 нг/мл и в 33 раза в случаях величин Р-селектина более 166 нг/мл. Точность вышеуказанных показателей Е- и Р-селектинов в предикции тяжелого фиброза при НАЖБП составила 80,0 и 82,5% соответственно. Вероятность тяжелого фиброза печени при НАЖБП была связана с наличием инсулинорезистентности и повышенного содержания Р-селектина в крови.

Заключение. Определение профиля растворимых селектинов при НАЖБП позволяет оценивать выраженность фиброза печени и стратифицировать больных на группы с различной его выраженностью.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз печени, селектины

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-50-56>



The possibilities of soluble selectins in the prediction of severe fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease

P.V. Koroy, Yu. A. Kravchenko, A. V. Yagoda

Stavropol State Medical University, 355017, Stavropol, Mira str., 310, Russian Federation

For citation: P.V. Koroy, Yu. A. Kravchenko, A. V. Yagoda The possibilities of soluble selectins in the prediction of severe fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;199(3): 50–56. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-50-56

Pavel V. Koroy, MD, PhD, Professor, Professor of Department of Hospital Therapy; ORCID: 0000–0001–6392–8461, Scopus Author ID: 56288630200

Yuliya A. Kravchenko, candidate of Department of Hospital Therapy

Alexander V. Yagoda, MD, PhD, Professor, Honored Worker of Science of Russian Federation, Head of Department of Hospital Therapy; ORCID: 0000–0002–5727–1640, Scopus Author ID: 7007153293, ResearcherID: B-5336–2017

✉ **Corresponding author:**

Pavel V. Koroy
paule75@yandex.ru

Summary

The aim of the work was to study the relationship of selectins with hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Material and methods. In 40 patients with histologically confirmed NAFLD (42.5% of women, 57.5% of men) aged 19 to 65 years (mean age — 40.93±1.95 years), the levels of E-, P- and L-selectins in the blood was studied. Severe liver steatosis was present in 47.5% of patients, nonalcoholic steatohepatitis was observed in 57.5% of cases, and severe liver fibrosis was detected in 22.5% of patients. The control group consisted of 60 practically healthy people.

Results. The increase of plasma levels of all selectins was observed in NAFLD. The blood levels of E-selectin elevated with increasing of histological signs of hepatic steatosis. The concentration of E- and P-selectins in the blood was higher in patients with nonalcoholic steatohepatitis than in cases of its absence. The maximum values of E- and P-selectins in the blood were present in severe liver fibrosis. Correlation of soluble E- and P-selectins with fibrosis index was determined. The risk of severe fibrosis in NAFLD increased 27-fold with E-selectin values above 89 ng/ml and 33-fold in cases of P-selectin values greater than 166 ng/ml. The accuracy of the above levels of E- and P-selectins in predicting severe fibrosis in NAFLD was 80.0 and 82.5%, respectively. The probability of severe liver fibrosis in NAFLD was related with the presence of insulin resistance and increased levels of P-selectin in the blood.

Conclusion. Determination of the profile of soluble selectins in NAFLD allows us to state the severity of liver fibrosis and stratify patients into groups with its different severity.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, liver fibrosis; selectins

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из распространенных хронических заболеваний печени и включает широкий спектр заболеваний, таких как стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз, цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному, в основе которых лежат метаболические нарушения в виде накопления липидов (триглицеридов) в гепатоцитах (≥5%) на фоне отсутствия злоупотребления алкоголем [1, 2, 3].

За последние 20 лет наблюдается увеличение распространенности НАЖБП, а также цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы параллельно росту частоты сахарного диабета 2-го типа, ожирения, артериальной гипертензии,

других компонентов метаболического синдрома. Ожидается, что к 2030 году распространенность НАЖБП увеличится на 21–63%, а частота гепатоцеллюлярной карциномы и трансплантаций печени, связанных с НАЖБП/НАСГ, удвоится [3, 4].

Повышенный уровень летальности у больных НАЖБП/НАСГ обусловлен развитием сердечно-сосудистой патологии, злокачественных новообразований, печеночной недостаточности. При НАСГ и связанном с ним циррозе риск печеночной смертности увеличен в 6 раз и коррелирует с формированием фиброза и цирроза печени. Увеличение стадии фиброза с 1-й до 4-й повышает частоту сердечно-сосудистых событий, летальных исходов и трансплантаций [2, 3].

Фиброз представляет собой чрезмерное отложение внеклеточного матрикса, вызванное повреждением и воспалением паренхимы печени и опосредованное активацией звездчатых клеток. Синусоидальные эндотелиоциты печени (СЭП) способствуют формированию фиброза при НАСГ, экспрессируя белок адгезии сосудов-1, активирующий звездчатые клетки [5].

Синусоидальная капилляризация также ответственна за развитие фиброза при НАСГ, так как снижение количества фенестр СЭП приводило к перисинусоидальному фиброзу и к потере способности эндотелиоцитов поддерживать звездчатые клетки в состоянии покоя [6, 7]. СЭП чувствительны к молекулам сигнального пути Hedgehog, продуцируемым гепатоцитами в состоянии баллонной дистрофии, в результате чего наблюдаются активация эндотелия, звездчатых клеток, капилляризация синусоидов, дальнейшее усугубление фиброза печени. О возможности эндотелиальной дисфункции усиливать фиброз печени при НАЖБП свидетельствует угнетающее влияние на фиброгенез активаторов эндотелиальной синтазы оксида азота, в том числе путем перевода звездчатых клеток в состояние покоя [6].

Каскад взаимодействий эндотелиоцитов, лейкоцитов и тромбоцитов играет важную роль

в инициации и развитии воспаления при НАЖБП, а согласованность межклеточных реакций обусловлена, в том числе, функционированием селектинов, являющихся маркерами активации и дисфункции эндотелия [8]. С учетом участия эндотелия в фиброгенезе связь селектинов с изменениями в печени при НАЖБП вполне логична. Содержание селектинов в крови увеличивалось в случаях НАЖБП [9–12], хотя не исключается возможность отсутствия отклонений или, наоборот, снижения их плазменных уровней. Так, при НАЖБП определялась нормальная концентрация E-, P-селектинов, молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1 (VCAM-1), молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) в крови [10], а у лиц с ожирением и НАЖБП плазменные значения P-селектина были ниже, чем у здоровых или у больных с ожирением без НАЖБП [13].

Таким образом, селектины могут участвовать в фиброгенезе и тканевом ремоделировании при НАЖБП. Однако их взаимосвязь со стадией заболевания до конца не уточнена, не определено место селектинов как неинвазивных предикторов печеночного фиброза.

Целью исследования явилось установление взаимосвязи растворимых селектинов с фиброзом печени при НАЖБП.

Материал и методы

В исследование включено 40 пациентов с НАЖБП (42,5% женщин, 57,5% мужчин) в возрасте от 19 до 65 лет (средний возраст – $40,93 \pm 1,95$ лет). Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет, согласие на участие в исследовании, гистологически подтвержденная НАЖБП. Критерии исключения: вторичные причины НАЖБП, употребление алкоголя в гепатотоксических дозах, хронические заболевания печени иной этиологии, острые и хронические в периоде обострения заболевания сердца, сосудов (кроме артериальной гипертензии), почек, легких, соединительной ткани, эндокринная патология (за исключением повышенной гликемии натощак, нарушений толерантности к глюкозе, синдрома инсулинорезистентности), злокачественные новообразования. Сопоставимую по полу и возрасту контрольную группу составили 60 практически здоровых добровольцев без клинико-лабораторных признаков патологии печени.

У больных НАЖБП определялись увеличение активности аланиновой ($83,11 \pm 9,66$ ед/л) и аспарагиновой аминотрансфераз ($53,03 \pm 6,44$ ед/л), окружности талии ($112,50 \pm 3,01$ см), индекса массы тела ($33,38 \pm 0,64$ кг/м²), НОМА-IR ($3,87 \pm 0,30$). Величины СОЭ и С-реактивного белка составили $14,90 \pm 1,58$ мм/час и $4,83 \pm 0,85$ мг/л соответственно. Артериальная гипертензия зарегистрирована у 27,5% больных. У большинства пациентов наблюдались абдоминальное ожирение, дислипидемия. Коморбидность НАЖБП и метаболического синдрома отмечена в 70% случаев.

Гистологические изменения при НАЖБП оценивались согласно критериям Е. М. Brunt и соавт., а также шкалы активности неалкогольного

стеатогепатита. Стеатоз печени 2-й и 3-й степени встречался в 32,5 и 47,5% случаев соответственно, неалкогольный стеатогепатит обнаружен у 57,5% обследованных. Отсутствие или минимальный фиброз (F0–1) зарегистрированы у 30% больных, умеренный фиброз печени (F2) наблюдался в 47,5% случаев, у 22,5% пациентов выявлен тяжелый печеночный фиброз (F3).

Рассчитывался «воспалительный индекс» (в баллах), представляющий собой количество пяти маркеров воспаления (E-, P-, L-селектинов, СОЭ, С-реактивного белка) со значениями выше 95% доверительного интервала средней в группе контроля.

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

Плазменное содержание E-, P- и L-селектинов определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов “Bender MedSystems GmbH” (Австрия) в соответствии с прилагаемыми инструкциями.

Результаты были статистически обработаны. Для выявления межгрупповых и внутригрупповых различий количественных значений с нормальным распределением (представленных в виде средней $\pm$ стандартная ошибка средней) вычисляли двухвыборочный t-критерий Стьюдента, критерий Ньюмена-Кейлса. Определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмана (r_s), отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Использовали ROC-анализ с вычислением площади под ROC-кривой (AUC). Диагностическую ценность признаков определяли их чувствительностью (Se),

специфичностью (Sp), положительной (PPV) и отрицательной предсказательной ценностью (NPV), точностью (Ac).

При анализе взаимосвязи независимых количественных и качественных переменных с зависимой

переменной (тяжелым фиброзом печени) применялся метод логистической регрессии, с помощью которого строили прогностическую математическую модель, сила которой измерялась AUC, Se, Sp. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

При неалкогольной жировой болезни печени наблюдалось статистически значимое увеличение содержания всех селектинов в крови.

Концентрация Е- и Р-селектинов в крови возрастала с утяжелением стеатоза печени, достигая максимальных значений у пациентов со стеатозом 3-й степени. Уровни Е-селектина в крови при тяжелом стеатозе печени были выше, чем у больных с минимальным или умеренным стеатозом.

У больных НАЖБП с показателями шкалы активности неалкогольного стеатогепатита менее 5 баллов определялись увеличенные плазменные значения Е-селектина. У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом концентрация Е- и Р-селектинов в крови была сравнительно более высокой, чем у лиц, имеющих величины шкалы 1–4 балла. Выявлена корреляция Е- ($r_s = +0,37$; $p=0,02$) и Р-селектинов ($r_s = +0,32$; $p=0,04$) с показателями шкалы активности неалкогольного стеатогепатита.

Максимальное содержание Е- и Р- селектинов в крови регистрировалось при тяжелом фиброзе печени, статистически значимо отличаясь от соответствующих величин у больных с фиброзом 0–1 и 2 балла. У пациентов с минимальным фиброзом (0–1, 2 балла) определялись увеличенные уровни Е-селектина в крови и нормальные показатели Р-селектина (табл. 1). Отмечена корреляция Е- ($r_s = +0,42$; $p=0,006$) и Р-селектинов ($r_s = +0,39$; $p=0,01$) с индексом фиброза.

У пациентов с НАЖБП риск тяжелого фиброза возрастал в 27 раз при значениях Е-селектина выше 89 нг/мл и в 33 раза – в случаях величин Р-селектина более 166 нг/мл. Точность вышеуказанных показателей Е- и Р-селектинов в предикции тяжелого фиброза при НАЖБП составила 80,0 и 82,5% соответственно (табл. 2).

Частота тяжелого фиброза печени нарастала с увеличением показателей «воспалительного индекса», достигая 66,7% случаев у лиц, имевших все компоненты индекса (рис. 1). Средние величины «воспалительного индекса» при тяжелом фиброзе ($3,78 \pm 0,32$ баллов) были выше, чем фиброзе 0–2

балла ($2,45 \pm 0,22$ баллов, $p=0,005$). Тем не менее, несмотря на высокий риск наличия тяжелого фиброза при значениях «воспалительного индекса» ≥ 4 баллов (ОШ = 8,33 (95% ДИ = 1,60–43,29), его диагностическая точность в этом аспекте была несколько ниже, чем у показателей Е- и Р-селектинов (Se = 66,7%, Sp = 80,6%, PPV = 50,0%, NPV = 89,3%, Ac = 77,5%).

Основной проблемой НАЖБП является стертость её клинической картины, что приводит к несвоевременной диагностике и лечению, ухудшает прогноз. С целью предикции тяжелого фиброза печени у пациентов с НАЖБП были разработаны его прогностические критерии с помощью метода множественной логистической регрессии. Для этого использовались категориальные и количественные показатели: пол, возраст, величины массы тела, индекса массы тела, окружности талии, бедер, их соотношения, НОМА-IR, СОЭ, уровни в крови аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз, глюкозы, инсулина, холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и высокой плотности, С-реактивного белка, наличие абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, метаболического синдрома, содержание в крови Е-, Р-, L-селектинов.

По данным однофакторного регрессионного анализа, на развитие тяжелого фиброза влияли величины индекса массы тела ($p=0,045$), инсулина ($p=0,009$), НОМА-IR ($p=0,006$), наличие инсулинорезистентности ($p=0,008$), артериальной гипертензии ($p=0,032$), концентрация Е- ($p=0,01$) и Р-селектинов ($p<0,001$) в крови.

Эти показатели были включены в многофакторный анализ, при выполнении которого статистически значимое влияние на прогноз осталось у двух параметров: инсулинорезистентности ($p=0,007$) и Р-селектина ($p=0,001$). Остальные переменные не включены в модель, так как не улучшали её прогностическую способность.

По результатам математического анализа получено уравнение множественной логистической регрессии:

$$Y = b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + a \text{ или } Y = 10,072 \times X_1 + 0,024 \times X_2 + (-15,101),$$

где Y – целевая функция, X_1 – величина независимой переменной – инсулинорезистентности (1 – наличие инсулинорезистентности, 0 – её отсутствие), b_1 – коэффициент регрессии для инсулинорезистентности, равный 10,072, X_2 – величина независимой переменной – Е-селектина (нг/мл), b_2 – коэффициент регрессии для Р-селектина, равный 0,024, а – константа регрессии, равная –15,101.

При построении модели логистической регрессии пациент с тяжелым фиброзом обозначается величиной 1 (событие имеется), больной без тяжелого фиброза – величиной 0 (событие

отсутствует). Вероятность (p) наличия тяжелого фиброза рассчитывается по формуле: $p = 1: (1+e^{-Y})$, где e – основание натурального логарифма, равное 2,72.

Специфичность математической модели составила 90,0%, чувствительность – 75,0%, AUC – 0,971 (ДИ = 0,927–1,0), что свидетельствует об очень хорошем качестве модели. Двусторонняя корреляция Пирсона для предсказанной модели была статистически значимой ($p<0,01$).

У 90,0% больных прогноз совпал с реальным исходом.

Таблица 1
Сопряженность селектинов с печеночным фиброзом при НАЖБП (M±SE)
Примечание:
* – p<0,05 в сравнении с контролем; ** – p<0,05 по сравнению с отсутствием или минимальным фиброзом; *** – p<0,05 по сравнению с умеренным фиброзом.

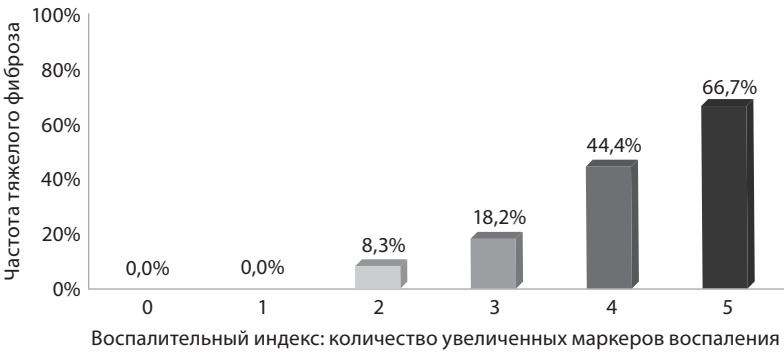
Table 1
Relationship of selectins with hepatic fibrosis in NAFLD (M±SE)
Note:
* – p<0.05 compared to control; ** – p<0.05 compared to absence or minimal fibrosis; *** – p<0.05 compared to moderate fibrosis.

Группы обследованных	Селектины (нг/мл)		
	Е-селектин	Р-селектин	L-селектин
Здоровые	40,88±2,83	103,60±5,32	4591,00±231,48
НАЖБП и фиброз печени:			
0-I	63,92±7,91*	133,58±12,94	5146,00±708,12
II	85,47±11,18*	128,21±11,89	5547,58±400,44
III	120,11±12,23*.*.*	249,89±22,39*.*.*	5763,56±464,47

Таблица 2
Возможности селектинов в обнаружении тяжелого фиброза печени у больных НАЖБП
Table 2
The possibilities of selectins in the detection of severe liver fibrosis in patients with NAFLD

Селектины (нг/мл)	ОШ (95% ДИ)	AUC (M±SE)	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Ac (%)
Е-селектин ≥89	27,43 (2,91–258,39)	0,82±0,09	88,9	77,4	53,3	96,0	80,0
Р-селектин ≥166	33,33 (3,47–320,00)	0,93±0,06	88,9	80,6	57,1	96,2	82,5
L-селектин ≥4348	4,40 (0,49–39,92)	0,55±0,11	88,9	35,5	28,6	91,7	47,5

Рисунок 1.
Частота тяжелого фиброза при НАЖБП в зависимости от значений «воспалительного индекса».
Figure 1.
The frequency of severe fibrosis in NAFLD, depending on the values of the “inflammatory index”.



Обсуждение

Выявленная в работе взаимосвязь селектинов с морфологической картиной НАЖБП вполне ожидаема с учетом участия эндотелия в целом и адгезинов в частности в воспалении и ремоделировании печени. Дисфункция синусоидальных эндотелиоцитов печени способствует появлению стеатоза, рекрутированию иммунных клеток в печеночную ткань, усилению воспаления и прогрессированию фиброза [6, 14]. Двукратное увеличение аутофагии в СЭП при НАСГ по сравнению со стеатозом было сопряжено с усилением экспрессии маркеров воспаления, апоптоза, перисинусоидального фиброза [14].

Как на ранних, так и на поздних стадиях НАЖБП синусоидальные эндотелиоциты печени увеличивали экспрессию молекул адгезии [16], которые были связаны с показателями стеатоза, воспаления и фиброза [16, 17, 18]. Вместе с тем не исключается отсутствие их ассоциации с морфологическими изменениями при НАЖБП [9, 18].

При хронической патологии печени фиброгенез развивается параллельно неоангиогенезу, что подтверждает роль эндотелия в этом процессе [19]. Паракринное перекрестное взаимодействие синусоидальных эндотелиоцитов с гепатоцитами, звездчатыми клетками и клетками Купфера явля-

ется определяющим фактором в иницировании и поддержании фиброгенной реакции [20], хотя сохраняются споры о том, какая клетка и когда именно инициирует патологический процесс. В модели НАЖБП/НАСГ повреждение эндотелия синусоидов в стеатотической фазе предшествовало активации клеток Купфера, звездчатых клеток и, соответственно, воспалению и фиброзу [7]. Это свидетельствует о том, что дисфункция СЭП играет основную роль в прогрессировании болезни от стеатоза до стеатогепатита и тяжелого фиброза.

Молекулы адгезии регулируют взаимодействие рецепторов звездчатых клеток и белков матрикса, важное для синтеза коллагена и активации металлопротеиназ. Дендритные клетки стимулируют экспрессию адгезинов, что ведет к развитию и усугублению фиброза [21]. Ранее был отмечен рост плазменных значений [22] и печеночной экспрессии мРНК Е-селектина [12] параллельно увеличению выраженности фиброза печени. В модели стеатогепатита дефицит L-селектина снижал активацию звездчатых клеток, аккумуляцию коллагена, экспрессию трансформирующего фактора роста-β и развитие печеночного фиброза [11].

Потеря антикоагулянтных свойств эндотелия и активация свертывания также вовлечены в фи-

брогенез при НАЖБП [23]. В модели НАЖБП стеатоз был связан с дисбалансом прокоагулянтов, сопряженным с тяжелой поврежденностью печени [24]. При НАЖБП эндотелиальная дисфункция ведет к развитию протромботического состояния, микроваскулярных изменений в виде появления тромбов в микроциркуляторном русле печени. Гиперкоагуляционный статус ответственен за апоптоз гепатоцитов, активацию звездчатых клеток, что способствует ремоделированию и фиброзу даже в отсутствие явного внутрипеченочного тромбоза [25].

При НАЖБП отмечено повышение активности генов, ассоциированных с тромбозом, в частности опосредующих агрегацию тромбоцитов [26]. Средний объем тромбоцитов (MPV), будучи прямым маркером их активности, увеличивался при НАЖБП [27] и коррелировал с тяжестью болезни [28], что объясняется стимулирующим влиянием провоспалительных цитокинов на образование больших клеток с повышенным количеством секреторных гранул, содержащих Р-селектин.

Диагностика стадии НАЖБП основана на гистологической оценке биопсии печени – инвазивном тесте, связанном с риском осложнений, неудобном для повторного измерения с вариативностью результатов [3]. Растущее понимание взаимосвязи медиаторов воспаления с морфологическими особенностями НАЖБП ведет к росту интереса к новым биомаркерам, повышающим возможности оценки фиброза или даже заменяющим биопсию печени.

Определяя профиль селектинов при НАЖБП можно стратифицировать больных на группы риска в зависимости от степени фиброза, что имеет значение для прогноза. Нами установлено, что риск тяжелого фиброза печени у пациентов с НАЖБП увеличивался в 33 раза при уровнях Р-селектина ≥ 166 нг/мл, в 27 раз при значениях Е-селектина ≥ 89 нг/мл и в 8 раз при величинах «воспалительного индекса» ≥ 4 баллов. Вышеуказанные показатели Р- и Е-селектинов обладали высокой точностью (82,5 и 80,0% соответственно) в обнаружении тяжелого фиброза при НАЖБП, точность «воспалительного индекса» была ниже (77,5%). Высокая предикторная способность Р-селектина свидетельствует о его

особой значимости в патогенезе формирования печеночного фиброза при НАЖБП.

Ранее в качестве биомаркера фиброза печени F2 и выше была предложена VCAM-1, которая имела чувствительность 80% и специфичность 83% [29]. В исследовании А. В. Ягода и соавт. [17] показатели VCAM-1 ≥ 7250 нг/мл, ICAM-1 ≥ 1445 нг/мл и молекулы адгезии тромбоцитов и эндотелиоцитов-1 ≥ 74 нг/мл обладали хорошей точностью (90,0, 80,0, 72,5% соответственно) в предикции тяжелого фиброза у пациентов с НАЖБП. Повышенные величины интерлейкина-8, фактора некроза опухоли- α , резистина, рецепторов интерлейкина-1, -2 и низкие уровни инсулиноподобного фактора роста-II ограничивали фиброз F2–4 от F0–1 при НАЖБП [30].

Разработанная математическая модель, прогнозирующая тяжелый фиброз печени при НАЖБП и включающая показатели Р-селектина и инсулинорезистентности, характеризовалась высокой эффективностью (совпадение с реальным исходом в 90,0% случаев). Наличие в модели Р-селектина и инсулинорезистентности вполне ожидаемо, так как эндотелиальная дисфункция, вызванная, в том числе инсулинорезистентностью, усиливает про-фиброгенный, провоспалительный и протромботический компоненты, ухудшает регенерацию печени – все аспекты, связанные с переходом от стеатоза к стеатогепатиту и циррозу [7]. Благодаря этой модели пациентам с высокой вероятностью тяжелого фиброза можно рекомендовать выборочное применение биопсии печени.

Таким образом, гиперпродукция селектинов на фоне дисфункции эндотелия связана с морфологическими проявлениями НАЖБП, усугубляя их тяжесть, что приводит к формированию порочного круга заболевания. Полученные данные обладают высокой практической значимостью, так как раскрывают место селектинов в неинвазивной диагностике тяжелого печеночного фиброза. Оценка морфологических изменений при НАЖБП при помощи селектинов имеет преимущества: не требует специального дорогостоящего оборудования, может использоваться в любом учреждении здравоохранения; отпадает необходимость в проведении биопсии печени.

Выводы

1. При неалкогольной жировой болезни печени наблюдается повышение содержания Е-, Р- и L-селектинов в крови.
2. Значения Е-селектина в крови увеличиваются с усилением морфологических признаков печеночного стеатоза, а неалкогольный стеатогепатит и тяжелый фиброз печени взаимосвязаны с более высокими плазменными уровнями Е- и Р-селектинов.
3. Вероятность тяжелого фиброза печени при НАЖБП ассоциирована с наличием инсулинорезистентности и увеличенной концентрации Р-селектина в крови.

Литература | References

1. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; 185(1): 4–52. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52
- Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 185(1): 4–52. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52

2. Berardo C., Pasqua L. G. Di, Cagna M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: current issues and future perspectives in preclinical and clinical research. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(24): 9646. doi: 10.3390/ijms21249646
3. Perumpail B. J., Khan M. A., Yoo E. R., et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23(47): 8263–8276. doi: 10.3748/wjg.v23.i47.8263
4. Estes C., Anstee Q. M., Arias-Loste M. T. et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J. Hepatol.* 2018; 69: 896–904. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.036
5. Weston C. J., Shepherd E. L., Claridge L. C., et al. Vascular adhesion protein-1 promotes liver inflammation and drives hepatic fibrosis. *J. Clin. Invest.* 2015; 125: 501–520. doi: 10.1172/JCI73722
6. Hammoutene A., Rautou P. E. Role of liver sinusoidal endothelial cells in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2019; 70(6): 1278–1291. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.012
7. Miyao M., Kotani H., Ishida T., et al. Pivotal role of liver sinusoidal endothelial cells in NAFLD/NASH progression. *Lab. Invest.* 2015; 95: 1130–1144. doi: 10.1038/labinvest.2015.95
8. Gilyazova G. I., Mukhoramova I. S., Rudenko Yu. A., et al. Role of adhesion molecules in immune response. *Journal of Young Scientist.* 2012; 2: 21–27. (In Russ.)
Гилиязова Г. И., Мухорамова И. С., Руденко Ю. А. и др. Роль молекул адгезии в иммунном ответе. *Вестник молодого ученого.* 2012; 2: 21–27.
9. Komshilova K. A. Abdominal obesity and non-alcoholic fatty liver disease: clinical, laboratory and morphological comparisons: dissertation thesis of the candidate of medical sciences. Moscow, 2015. 26 P. (In Russ.)
Комшилова К. А. Абдоминальное ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: клинко-лабораторные и морфологические сопоставления: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2015: 26 с.
10. Bilgir F., Bilgir O., Calan M., Calan O., Yuksel A. The Levels of Soluble Intercellular Adhesion Molecule, Vascular Adhesion Molecule and Se-Selectin Levels in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J. Autacoids Horm.* 2015; 5: 108. doi: 10.4172/2161–0479.1000108
11. Drescher H. K., Schippers A., Rosenhain S., et al. L-Selectin/CD62L is a key driver of non-alcoholic steatohepatitis in mice and men. *Cells.* 2020; 9: 1106. doi: 10.3390/cells9051106
12. Simons N., Bijnen M., Wouters K. A. M. The endothelial function biomarker soluble E-selectin is associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2020; 40(5): 1079–1088. doi: 10.1111/liv.14384
13. Ustyol A., Ustyol E. A., Gurdol F., Kokali F. P-selectin, endocan, and some adhesion molecules in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2017; 77(3): 205–203. doi: 10.1080/00365513.2017.1292363
14. Hammoutene A., Biquard L., Lasselin J. A defect in endothelial autophagy occurs in patients with non-alcoholic steatohepatitis and promotes inflammation and fibrosis. *J. Hepatol.* 2020; 72(3): 528–538. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.028
15. Kus E., Kaczara P., Czyzyska-Cichon I. LSEC fenestrae are preserved despite pro-inflammatory phenotype of liver sinusoidal endothelial cells in mice on high fat diet. *Front. Physiol.* 2019; 10: 6. doi: 10.3389/fphys.2019.00006
16. Slyadnev S. A., Koroy P. V. Potential of adhesins in diagnostics of nonalcoholic fatty liver disease. *Medical news of North Caucasus.* 2017; 12(1): 98–99. (In Russ.) doi: 10.14300/mnnc.2017.12028
Сляднев С. А., Корой П. В. Потенциал адгезинов в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2017; 12(1): 98–99. doi: 10.14300/mnnc.2017.12028
17. Yagoda A. V., Koroy P. V., Slyadnev S. A. Positive correlation of the level of molecules of superfamily immunoglobulins ICAM-1, VCAM-1 and PECAM-1 with the index of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017; (2): 45–51. (In Russ.)
Ягода А. В., Корой П. В., Сляднев С. А. Положительная корреляция уровня молекул суперсемейства иммуноглобулинов ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 с показателями индекса фиброза при неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017; 138(2): 45–51.
18. VanSaun M. N., Mendonsa A. M., Gorden D. L. Hepatocellular proliferation correlates with inflammatory cell and cytokine changes in a murine model of nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2013; 8(9): e73054. doi: 10.1371/journal.pone.0073054
19. Pasarin M., Abalde J. G., Liguori E., et al. Intrahepatic vascular changes in non-alcoholic fatty liver disease: potential role of insulin-resistance and endothelial dysfunction. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23(37): 6777–6787. doi: 10.3748/wjg.v23.i37.6777
20. Marrone G., Shah V. H., Gracia-Sancho J. Sinusoidal communication in liver fibrosis and regeneration. *J. Hepatol.* 2016; 65: 608–617. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.018
21. Almeda-Valdes P., Aguilar Olivares N. E., Barranco-Fragoso B., et al. The role of dendritic cells in fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 768071. doi: 10.1155/2015/768071
22. Parrinello C. M., Rudolph B. J., Lazo M., et al. Associations of insulin resistance and glycemia with liver enzymes in hispanic/latino youths: results from the Hispanic Community Children's Health Study/Study of Latino Youth (SOL Youth). *J. Clin. Gastroenterol.* 2019; 53(2): e46–e53. doi: 10.1097/MCG.0000000000000946
23. Vilaseca M., Garcia-Caldero H., Lafoz E., et al. The anticoagulant rivaroxaban lowers portal hypertension in cirrhotic rats mainly by deactivating hepatic stellate cells. *Hepatology.* 2017; 65: 2031–2044. doi: 10.1002/hep.29084
24. Kopeck A. K., Joshi N., Towery K. L., et al. Thrombin inhibition with dabigatran protects against high-fat diet-induced fatty liver disease in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014; 351: 288–297. doi: 10.1124/jpet.114.218545
25. Virović-Jukić L., Stojasavljević-Shapeski S., Forgač J., et al. Non-alcoholic fatty liver disease – a procoagulant condition? *Croat. Med. J.* 2021; 62: 25–33. doi: 10.3325/cmj.2021.62.25
26. Taipale T., Seppälä I., Raitoharju E., et al. Fatty liver is associated with blood pathways of inflammatory response, immune system activation and prothrombotic state in Young Finns Study. *Scientific Reports.* 2018; 8: 10358. doi: 10.1038/s41598-018-28563-y
27. Madan S. A., John F., Pitchumoni C. S. Nonalcoholic fatty liver disease and mean platelet volume: a systemic review and meta-analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2016; 50: 69–74. doi: 10.1097/MCG.0000000000000340
28. Potze W., Siddiqui M. S., Sanyal A. J. Vascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Semin. Thromb. Hemost.* 2015; 41: 488–493. doi: 10.1055/s-0035-1550433
29. Lefere S., Van de Velde F., Devisscher L., et al. Serum vascular cell adhesion molecule-1 predicts significant liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Int. J. Obes. (Lond.).* 2017; 41(8): 1207–1213. doi: 10.1038/ijo.2017.102
30. Ajmera V., Perito E. R., Bass N. M., et al. Novel plasma biomarkers associated with liver disease severity in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2017; 65(1): 65–77. doi: 10.1002/hep.28776