

А.В. Ягода¹, П.В. Корой^{1*}, Г.И. Гилязова¹, И.С. Мухоранова²

¹ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», кафедра госпитальной терапии, г. Ставрополь

²ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», г. Ставрополь

МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ: РОЛЬ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Резюме

Изучено содержание в крови молекул семейств иммуноглобулинов и селектинов во взаимосвязи с прогнозом ЦП. Повышенный риск смерти и низкая выживаемость больных в течение 1 и 3 лет наблюдения связаны с высоким содержанием ICAM-1, VCAM-1, E- и P-селектинов в крови. Выявленные количественные значения молекул адгезии, имеющие прогностическое значение в отношении неблагоприятных событий ЦП могут использоваться для оценки выживаемости больных.

Ключевые слова: цирроз печени, молекулы адгезии, смертность, прогноз.

Abstract

The blood levels of molecules of immunoglobulins and selectins families in interrelation with the prognosis of liver cirrhosis were studied. The raised risk of death and low survival rate of patients within 1 and 3 years of observation were interconnected with high levels of ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and P-selectin in blood. The revealed quantitative values of adhesion molecules which have prognostic importance concerning unfavorable events of liver cirrhosis can be used for estimation of survival rate of patients.

Key words: liver cirrhosis, adhesion molecules, mortality, prognosis.

ЦП — цирроз печени, ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии 1 типа, VCAM-1 — молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, Se — чувствительность, Sp — специфичность, PPV — положительная предсказательная ценность, NPV — отрицательная предсказательная ценность, Ac — точность, ОШ — отношение шансов.

Оптимизация прогноза при ЦП остаётся важной клинической задачей в связи с высоким удельным весом лиц трудоспособного возраста среди умерших, что свидетельствует о высокой социально-экономической значимости проблемы. У 16–28% больных компенсированным вирусным ЦП в течение 5 лет развивается декомпенсация, выживаемость составляет 84–86%, а развитие гепатоцеллюлярной карциномы — 9–10% [4]. При компенсированном ЦП однолетняя смертность не превышает 1–3,4%, тогда как при декомпенсированных формах колеблется от 20 до 57% [3]. Выживаемость пациентов с ЦП через 5, 10 и 15 лет составляет соответственно 68, 57 и 43% [9].

Традиционной шкалой для определения прогноза ЦП является индекс Чайлда–Пью, хотя существуют другие оценочные шкалы, обладающие более высокой предикторной точностью [2, 7, 19].

Основу прогрессирования ЦП вирусной и алкогольной этиологии составляет перманентно текущее воспаление. Трансэндотелиальная миграция лейкоцитов и тромбоцитов к месту воспаления невозможна без учас-

тия молекул адгезии, экспрессируемых на их поверхности. Замедление движения клеток, роллинг (перекатывание) по поверхности эндотелия и адгезия контролируются селектинами и молекулами суперсемейства иммуноглобулинов, дисбаланс которых, обусловленный нарушением функционирования эндотелия, является таким образом важнейшим фактором течения хронического воспаления и формирования ЦП.

Роль молекул адгезии в прогнозировании неблагоприятных исходов ЦП не установлена. Известно, что тканевая экспрессия и сывороточное содержание ICAM-1 взаимосвязаны со смертностью при ЦП [5, 20]. Кумулятивный риск манифестации гепатоцеллюлярной карциномы на фоне хронической HCV-инфекции был выше у пациентов с изначально увеличенными уровнями ICAM-1 в плазме [13]. Исходно повышенные уровни VCAM-1 в крови преобладали в случаях последующего летального исхода или трансплантации печени [8]. Увеличенные тромбоцитарная экспрессия и плазменные уровни P-селектина при ЦП были определяющими при возникновении желудочно-кишечного кровотечения. Вместе с тем не установлено влияние сыво-

* Контакты. E-mail: paule75@yandex.ru. Телефон: (8652) 71-35-37

Таблица 1. Молекулы адгезии у больных в зависимости от исхода ЦП

Показатель	Контроль	Летальный исход	
		Да	Нет
ICAM-1 (мкг/мл)	0,26 (0,15–0,34)	1,20 (0,79–1,25) *	0,87 (0,63–1,03) *
		1,20 (0,93–1,40) *	0,79 (0,60–1,06) *
VCAM-1 (мкг/мл)	2,50 (1,63–3,43)	15,10 (14,750–16,50) */**	10,70 (6,45–12,70) *
		15,05 (14,25–16,85) */**	10,53 (6,94–12,95) *
E-селектин (нг/мл)	38,76 ± 1,74	107,25 ± 8,74 *	69,07 ± 3,25 */**
		92,88 ± 5,57 *	63,97 ± 3,86 */**
L-селектин (мкг/мл)	4,41 ± 0,19	7,20 ± 1,12 *	7,53 ± 0,47 *
		7,58 ± 0,65 *	7,30 ± 0,63 *
P-селектин (нг/мл)	39,39 ± 1,52	159,35 ± 19,42 *	94,79 ± 9,29 */**
		140,75 ± 14,90 *	80,00 ± 6,88 */**

Примечание: в числителе исходные данные больных, умерших или выживших через 1 год наблюдения, в знаменателе — через 3 года; * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** — $p < 0,05$ в сравнении с противоположной группой в аналогичный временной интервал.

роточных концентраций P-селектина на появление неблагоприятных событий ЦП [10], а увеличенная плазменная концентрация E-селектина, в отличие от показателей суперсемейства иммуноглобулинов, не была сопряжена с частотой летальных исходов, например, при острой печёночной недостаточности и билиарной атрезии [14]. Таким образом, несмотря на наличие данных о причастности медиаторов межклеточных взаимодействий к прогнозу терминальных стадий патологии печени, их предикторная значимость изучена недостаточно.

Цель исследования: определение влияния молекул адгезии на выживаемость больных ЦП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 77 больных ЦП (50 мужчин, 27 женщин) в возрасте от 23 до 60 лет. Вирусная этиология заболевания была выявлена у 62 больных, в том числе у 56 HCV-ассоциированная и у 6 — на фоне HBV-инфекции. Алкогольная природа ЦП была установлена у 15 пациентов. К классу А по Чайлд–Пью были отнесены 39 больных, к классам В и С — 28 и 10 соответственно. Контрольную группу составили 54 практически здоровых человека в возрасте от 22 до 55 лет.

Летальный исход в динамике однолетнего наблюдения развился у 26,0% больных, в динамике трёхлетнего наблюдения был зарегистрирован в 51,9% случаев. Основными причинами смерти в течение 3 лет после обследования были кровотечение из пищеводных венэктазий (35,0%), печёночная недостаточность с развитием комы (55,0%) и гепатоцеллюлярная карцинома, приводящие к гепатоцеллюлярной недостаточности (10,0%).

Сывороточное содержание ICAM-1 и VCAM-1 и плазменные уровни E-, L- и P-селектинов устанавливали методом ИФА с помощью наборов реактивов фирмы Bender MedSystems GmbH (Австрия).

Результаты были статистически обработаны. Количественные признаки, характеризующиеся ненормаль-

ным распределением, представлены в виде медианы и интерквартильного (25 и 75 процентиля) размаха. В случаях нормального распределения признаков данные показаны в виде средней ± стандартная ошибка средней. Для выявления межгрупповых и внутригрупповых различий использовали критерии Манна–Уитни и Крускала–Уоллиса с вычислением критерия множественных сравнений Дана; однофакторный дисперсионный анализ с вычислением двухвыборочного t-критерия Стьюдента, критерия Ньюмена–Кейлса. Определяли коэффициент линейной корреляции Пирсона (r).

Для оценки предикторной роли признака использовали отношение шансов с определением 95% доверительного интервала. Диагностическую ценность определяли чувствительностью признаков, их специфичностью, положительной и отрицательной предсказательной ценностью, точностью. Для оценки выживаемости строили кривые Каплана–Майера, достоверность различий оценивали с помощью лог-рангового критерия с поправкой Йейтса. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$. Проведение исследования одобрено этическим комитетом университета.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При ЦП содержание всех молекул адгезии в крови было увеличено. С ростом тяжести заболевания уровни ICAM-1, VCAM-1, E- и P-селектинов в крови повышались, достигая максимума у больных с неблагоприятными исходами (классы В и С по Чайлд–Пью, суб- и декомпенсированная портальная гипертензия), достоверно отличаясь при этом от аналогичных показателей в случаях с компенсированным течением.

Содержание ICAM-1, VCAM-1, E- и P-селектинов в крови позитивно коррелировало с индексом Чайлд–Пью ($r = 0,63$; $r = 0,41$; $r = 0,25$; $r = 0,24$; $p < 0,05$). Выявлена негативная корреляция показателей ICAM-1 и VCAM-1 с величинами альбуминемии ($r = -0,49$; $r = -0,40$; $p < 0,05$) и протромбинового индекса ($r = -0,36$; $r = -0,36$; $p < 0,05$). Взаимосвязь ICAM-1 с содержанием билиру-

бина в крови ($r = 0,50$; $p < 0,05$) носила прямой характер, а Р-селектин находился в обратной связи с показателями протромбинового индекса ($r = -0,32$; $p < 0,05$).

С учётом прогноза в динамике 3 лет наблюдения пациенты с ЦП достоверно различались по ряду клинико-биохимических показателей. Значения индекса Чайлд–Пью, превышающие 6 баллов, были связаны с повышенным риском летального исхода в динамике 1 года (ОШ: 6,4 (1,9–21,5)) и 3 лет (ОШ: 8,2 (2,9–22,8)) наблюдения. У больных ЦП класса А по Чайлд–Пью летальный исход в течение 1–3 лет после обследования наблюдался соответственно в 10,3–28,3% случаев, классов В и С — в 42,1–76,3% случаев.

У пациентов с ЦП, умерших в течение года после обследования, изначально определялись достоверно более высокие уровни VCAM-1, E- и P-селектинов, чем при благоприятном прогнозе в течение указанного срока. Концентрация ICAM-1 в крови при развитии летального исхода в течение года имела лишь тенденцию к более высоким исходным значениям (табл. 1). Аналогичное состояние изучаемых показателей выявлено у больных, смерть которых наступила в трёхлетний срок наблюдения. Содержание молекул адгезии у пациентов с ЦП не различалось в зависимости от причин летального исхода.

Сравнительный анализ молекул адгезии в группах умерших и выживших больных ЦП в фиксированные сроки наблюдения показал существенные различия показателей, что дало возможность использовать их для целей прогнозирования выживаемости. Так, пациенты с показателями ICAM-1 выше 1,20 мкг/мл (ОШ: 9,1 (1,9–43,2)), VCAM-1 — более 14,250 мкг/мл (ОШ: 140,6 (7,0–2828,0)), E-селектина, превышающие 81 нг/мл (ОШ: 11,2 (3,2–38,9)), и P-селектина не менее 134 нг/мл (ОШ: 13,3 (3,9–44,6)) имели повышенный риск смерти в течение года после обследования. Значения ICAM-1 выше 1,20 мкг/мл (ОШ: 8,0 (1,8–35,7)), VCAM-1 — более 14,25 мкг/мл (ОШ: 22,0 (4,2–115,5)), E-селектина, превышающие 75 нг/мл (ОШ: 6,5 (2,4–17,6)), и P-селектина не менее 132 нг/мл (ОШ: 17,5 (3,7–82,8)) ассоциировались с повышенным шансом развития летального исхода в динамике 3 лет наблюдения.

Сывороточное содержание VCAM-1 и плазменные уровни P-селектина характеризовались высокой точностью в прогнозировании смерти у больных ЦП в течение года, тогда как предсказательная способность показателей ICAM-1 и E-селектина была ниже. В прогнозировании летального исхода у больных ЦП в динамике 3 лет наблюдения наиболее высокой точностью обладали показатели VCAM-1 (табл. 2).

Существование взаимосвязи дисбаланса медиаторов межклеточных взаимодействий с неблагоприятным прогнозом заболевания согласуется с данными об ассоциации уровней ICAM-1 и VCAM-1 в крови со смертностью при ЦП, обусловленной печёночными причи-

нами: медиаторы воспаления негативно коррелировали с показателями синтетической функции печени, а наибольшие отклонения межклеточных посредников были выявлены в случаях высоких градаций индекса Чайлд–Пью и портальной гипертензии [5, 8, 13].

Взаимосвязь адгезивных молекул с прогнозом ЦП отчасти обусловлена их ролью (в первую очередь E-селектина) как маркёров эндотелиальной дисфункции, вызывающих в условиях нарушенного клиренса провоспалительных цитокинов и эндотоксинов повышение адгезии лейкоцитов и тромбоцитов крови, агрегацию клеток и стимуляцию воспалительных и тромботических изменений в печени [15]. Нарушение эндотелиальной регуляции проницаемости и транспорта ответственных за гипоксию и гибель гепатоцитов веществ может обусловить нарушение синтетической функции и неблагоприятное течение заболевания печени в целом [1, 11, 12, 18]. Кроме того, активация эндотелия сопровождается выделением медиаторов, способствующих образованию базальных капиллярных мембран и усугублению тяжести портальной гипертензии, вовлекаясь в процесс формирования пищеводных флэбктазий, что подтверждается позитивной корреляцией градиента печёночного венозного давления с сывороточной концентрацией VCAM-1 [16].

Сопряжённость P-селектина с прогнозом заболевания может отражать активацию тромбоцитов, запуск процессов внутрисосудистого свёртывания и нарушение микроциркуляторного органного кровотока, что приводит к прогрессированию и усугублению клинических проявлений портальной гипертензии [17]. Растворимая форма ICAM-1, усиливая ангиогенез, стимулирует рост опухоли, связываясь с цитотоксическими лимфоцитами, блокирует взаимодействие клеток опухоли с антигенпрезентирующими клетками или

Таблица 2. Диагностическая значимость показателей молекул адгезии в прогнозировании летального исхода в течение 1 и 3 лет наблюдения

Показатель	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Ac (%)
ICAM-1:					
≥ 1,20 мкг/мл	63,6	83,9	58,3	86,7	78,6
≥ 1,20 мкг/мл	57,1	85,7	66,7	80,0	76,2
VCAM-1:					
≥ 14,50 мкг/мл	100,0	87,1	73,3	100,0	90,5
≥ 14,50 мкг/мл	78,6	85,7	73,3	88,9	83,3
E-селектин:					
≥ 81 нг/мл	80,0	73,7	51,6	91,3	75,3
≥ 75 нг/мл	67,5	75,7	75,0	68,3	71,4
L-селектин:					
≤ 5,56 мкг/мл	55,0	70,2	39,3	81,6	66,2
≤ 4,46 мкг/мл	25,0	86,5	66,7	51,6	54,5
P-селектин:					
≥ 134 нг/мл	65,0	87,7	65,0	87,7	81,8
≥ 132 нг/мл	50,0	94,6	90,9	63,6	71,4

Примечание: в числителе показатели через 1 год, в знаменателе — через 3 года наблюдения.

Т-лимфоцитами, что позволяет им избежать иммунного надзора [6]. В результате возрастает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [13].

Нами не установлено взаимосвязи содержания L-селектина в крови с выживаемостью больных ЦП, однако возможное негативное влияние L-селектина, а также VCAM-1 на прогноз может быть связано с усиленной печёночной аккумуляцией лейкоцитов, сопровождающейся ростом продукции провоспалительных цитокинов и ростовых факторов, особенно соединительнотканного фактора роста, что отрицательно сказывается на темпах прогрессирования морфологических изменений в органе.

Повышенные исходные значения молекул адгезии, особенно VCAM-1, увеличивали, по нашим данным, риск развития летального исхода в течение 1 и 3 лет наблюдения. Уменьшение однолетней выживаемости и возрастание риска смерти в 9, 141, 11 и 13 раз установлено в случаях увеличенных показателей ICAM-1, VCAM-1, E- и P-селектинов соответственно. Наличие критериальных значений ICAM-1, VCAM-1, E- и P-селектинов приводило у больных ЦП к возрастанию риска летального исхода в течение 3 лет соответственно в 8, 22, 7 и 18 раз, что позволяет использовать показатели семейств иммуноглобулинов и селектинов в качестве предикторов летальности.

Особенности иммунного гомеостаза, имеющие предикторное значение в появлении неблагоприятных событий ЦП, открывают новые возможности прогнозирования и позволяют выделять группы риска с целью эффективной профилактики осложнений.

Выводы

1. При ЦП наблюдается увеличение содержания в крови молекул адгезии, сопряжённое с классом по Чайлд–Пью.
2. Повышенный риск смерти и низкая выживаемость больных ЦП в течение 1 и 3 лет наблюдения взаимосвязаны с высоким содержанием ICAM-1, VCAM-1, E- и P-селектинов в крови.
3. Установлены критериальные значения молекул адгезии, имеющие прогностическое значение в отношении неблагоприятных событий ЦП, которые могут использоваться для оценки выживаемости больных.

Ⓐ

Список литературы

1. Корой П.В. Взаимосвязь микроциркуляторных нарушений и эндотелиальных маркеров с исходами цирроза печени // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2010. № 2. С. 21–26.
2. Addario L., Scaglione G., Tritto G. et al. Prognostic value of quantitative liver function tests in viral cirrhosis: a prospective study // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2006. Vol. 18, № 7. P. 713–720.
3. D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies // J. Hepatol. 2006. Vol. 44, № 1. P. 217–231.

4. Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I., Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors // Gastroenterology. 2004. Vol. 127, № 5. S. 35–50.
5. Giron-Gonzalez J.A., Martinez-Sierra C., Rodriguez-Ramos C. et al. Adhesion molecules as a prognostic marker of liver cirrhosis // Scand. J. Gastroenterol. 2005. Vol. 40, № 2. P. 217–224.
6. Gu X., Ma C., Yuan D., Song Y. Circulating soluble intercellular adhesion molecule-1 in lung cancer: a systematic review // Transl. Lung. Cancer Res. 2012. Vol. 1. P. 36–44.
7. Huo T., Lee S.-D., Lin H.-C. Selecting an optimal prognostic system for liver cirrhosis: the model for end-stage liver disease and beyond // Liver. Inter. 2008. Vol. 28, № 5. P. 606–613.
8. Iacono O., Rincon D., Hernando A. et al. Serum levels of soluble vascular cell adhesion molecule are related to hyperdynamic circulation in patients with liver cirrhosis // Liver. Inter. 2008. Vol. 28, № 8. P. 1129–1135.
9. Jang J.W. Current status of liver diseases in Korea: liver cirrhosis // Korean J. Hepatol. 2009. Vol. 15, Suppl. 6. P. S40–S49.
10. La Mura V., Reverter J.C., Flores-Arroyo A. et al. Von Willebrand factor levels predict clinical outcome in patients with cirrhosis and portal hypertension // Gut. 2011. Vol. 60, № 8. P. 1133–1138.
11. Lisman T., Bongers T., Adelmeijer J. et al. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity // Hepatology. 2006. Vol. 44. P. 53–61.
12. Matsuyama T., Uemura M., Ishikawa M. et al. Increased von Willebrand factor over decreased ADAMTS13 activity may contribute to the development of liver disturbance and multiorgan failure in patients with alcoholic hepatitis // Alcoholism: Clin. Exp. Res. 2007. Vol. 31, Suppl. 1. P. 27–35.
13. Moriyama M., Matsumura H., Shioda J. et al. Measurement of human intercellular adhesion molecule-1 in the blood is useful for predicting the occurrence of hepatocellular carcinomas from chronic hepatitis C and liver cirrhosis // Intervirology. 2006. Vol. 49, № 6. P. 327–338.
14. Ohnishi A., Miyake Y., Matsushita H. et al. Serum levels of soluble adhesion molecules as prognostic factors for acute liver failure // Digestion. 2012. Vol. 86, № 2. P. 122–128.
15. Panasiuk A., Zak J., Kasprzycka E. et al. Blood platelet and monocyte activations and relation to stages of liver cirrhosis // World. J. Gastroenterol. 2005. Vol. 11, № 18. P. 2754–2758.
16. Petryl J., Dvorak K., Jachymova M. et al. Functional variants of eNOS and iNOS genes have no relationship to the portal hypertension in patients with liver cirrhosis // Scand. J. Gastroenterol. 2013. Vol. 48, № 5. P. 592–601.
17. Prigimani M., Dell'Era A., Bucciarelli P. et al. High D-dimer plasma levels predict poor outcome in esophageal variceal bleeding // Dig. Liver Dis. 2008. Vol. 40, № 11. P. 874–881.
18. Ramaiah S.K., Jaeschke H. Role of neutrophils in the pathogenesis of acute inflammatory liver injury // Toxicol. Pathol. 2007. Vol. 35. P. 757–766.
19. Yu I., Abola L. Predicting prognosis among cirrhotic patients: Child-Pugh versus APACHE III versus MELD scoring systems // Phil. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 2. P. 19–24.
20. Zhang M.F., Meng J.R., Zheng R.D. et al. Expression of ICAM-1 and Topo II in liver carcinoma and hepatic cirrhosis // Chin. J. Clin. Exper. Pathol. 2004. Vol. 20, № 4. P. 420–422.

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

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.