

S MadCAM-1 КАК ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР В СИСТЕМЕ «КИШЕЧНИК – ПЕЧЕНЬ» У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

К.В. Жданов¹, А.В. Семенов², С.С. Карякин¹, К.В. Козлов¹, В.С. Сукачев¹, Ю.В. Останкова², Д.Э. Валутите², Е.Б. Зуева², Р.С. Сидоров³, А.В. Саулевич¹, Ю.И. Буланьков¹, Ю.И. Ляшенко¹, К.С. Иванов¹

¹Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

³Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

S MadCAM-1 as an immunological marker in the «gut liver axis» at patients with chronic hepatitis C and excess body weight

K.V. Zhdanov¹, A.V. Semenov², S.S. Karyakin¹, K.V. Kozlov¹, V.S. Sukachev¹,

Yu.V. Ostanokova², D.Eh. Valutite², E.B. Zueva², R.S. Sidorov³, A.V. Saulevich¹, Yu.I. Bulan'kov¹, Yu.I. Lyashenko¹, K.S. Ivanov¹

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

²Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

³Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценить концентрацию sMadCAM-1 в периферической крови у больных хроническим гепатитом С с избыточной массой тела.

Материалы и методы: в исследование были включены 88 пациентов с хроническим гепатитом С с избыточной массой тела (индекс массы тела ≥ 25 кг/м², окружность живота у мужчин более 94 см, у женщин более 80 см) с различными морфофункциональными изменениями в печени и тонкой кишке. Мужчин – 67 человек, женщин – 21, средний возраст составил $41,4 \pm 3,2$ года.

Всем пациентам проводилось комплексное клиническое, биохимическое, вирусологическое, морфологическое исследование. Функциональное состояние кишечника оценивалось выявлением синдрома избыточного бактериального роста при проведении водородного дыхательного теста с лактулозой и наличием эндоскопических признаков воспаления слизистой оболочки кишечника при фиброэзофагогастродуоденоскопии. Количественная оценка молекулы адгезина эндотелия сосудов слизистой оболочки тонкой кишки 1-го типа проводилась путем определения концентрации его растворимой формы (sMadCAM-1) в плазме крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты: уровень sMadCAM-1 периферической крови у пациентов с избыточной массой тела повышался по мере прогрессирования стадии хронического гепатита С (F_0 – 349,10 (324,27–373,92) нг/мл; $F_{1/2}$ – 439,69 (406,43–472,94) нг/мл; $F_{3/4}$ – 1057,82 (593,38–1522,26) нг/мл; $p < 0,05$), наличием синдрома избыточного бактериального роста и эндоскопических признаков дуоденита. Кроме того, его концентрация была больше у пациентов с биохимическими признаками, характеризующими цитолити-

Abstract

Background and aims: to estimate concentration of sMadCAM-1 in peripheral blood at patients with chronic hepatitis C with excess body weight.

Materials and methods: The research included 88 patients (67 men, 21 women 41.4 ± 3.2 years of age) with chronic hepatitis C (CHC) and excess body weight (the index of body mass is ≥ 25 kg/m², and abdominal circumference more than 94 cm in men, and 80 cm in women) with various morphofunctional changes in a liver and a small bowel. From them men there were 67 people, women – 21, middle age was 41.4 ± 3.2 years.

To all the patients complex clinical, biochemical, virologic, morphological trial was carried out. The functional condition of intestines was estimated by identification of a small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) when carrying out the hydrogen respiratory test (HRT) with lactulose and existence of endoscopic signs of inflammation of a mucous membrane of intestines at a fibroezofagogastroduodenoskopiya. The quantitative assessment of a mucosal addressin cell adhesion molecule -1 was carried out by the definition concentration of its soluble form (sMadCAM-1) in a blood plasma by enzyme immunoassay method.

Results: the sMadCAM-1 level of peripheral blood at the patients with excess body weight increased in process of progressing of a stage of chronic hepatitis C (F_0 – 349.10 (324.27-373.92) ng/ml; $F_{1/2}$ – 439.69 (406.43-472.94) ng/ml; $F_{3/4}$ – 1057.82 (593.38-1522.26) ng/ml; $p < 0.05$), existence of a syndrome of excess bacterial growth and endoscopic signs of a duodenitis. Besides, patients had its concentration more with the biochemical signs characterizing cytolytic (at ALT>N: 502.54 (432.04-573.03) ng/ml against 381.04(345.49-416.58) at the ALT normal values), cholestatic (at GGTP>N:

ческий (при АЛТ > N: 502,54 (432,04–573,03) нг/мл против 381,04 (345,49–416,58) при нормальных значениях АЛТ), холестатический (при ГТПП > N: 550,59 (453,31–647,88) нг/мл против 400,86 (365,13–436,59) при нормальных значениях ГТПП, $p < 0,05$; при ЩФ > N: 572,2 (353,7–790,8) нг/мл против 468,7 (408,5–528,9) нг/мл при нормальных значениях ЩФ, $p < 0,05$) и метаболический синдромы (при глюкозе крови, ТГ, ЛПОНП > N: 562,93 (369,59–756,27) нг/мл, 681,15 (387,81–974,49) нг/мл, 809,65 (124,04–1495,28) против (438,34 (391,36–485,31) нг/мл), (421,69 (379,41–463,97) нг/мл), 434,47 (389,45–479,48) при нормальных значениях этих показателей соответственно).

Заключение: прогрессирующее фиброза и функциональные нарушения в кишечнике взаимосвязаны с повышением концентрации sMadCAM-1 в крови, что позволяет рассматривать патологические изменения в кишечнике различного генеза как дополнительный фактор, способствующий прогрессированию ХГС у пациентов с избыточной массой тела. Кроме того, определение концентрации sMadCAM-1 в периферической крови может быть использовано в качестве одного из маркеров неинвазивной диагностики стадии фиброза у пациентов с ХГС и избыточной массой тела.

Ключевые слова: хронический гепатит С, избыточная масса тела, синдром избыточного бактериального роста, фиброз печени, стеатоз печени, молекула адгезии эндотелия сосудов слизистой оболочки тонкой кишки 1-го типа, MadCAM-1.

Введение

Проблема хронического гепатита С (ХГС) остается актуальной во всем мире. ХГС диагностируется у 2,5% населения (71 млн человек), из них в 67% случаев РНК вируса гепатита С (РНК HCV) выявляется в периферической крови больного [1]. Вирус гепатита С (ВГС), оказывая прямое цитопатическое и иммуноопосредованное патологическое действие на клетки печени, способствует возникновению воспалительных реакций в печеночной ткани, что в дальнейшем ассоциируется с возникновением фибротических изменений и прогрессированием заболевания вплоть до цирротической трансформации, гепатоцеллюлярного рака, печеночной недостаточности и смерти [2–4].

Другим отягощающим фактором, способствующим развитию фиброза в печени, является избыточная масса тела и ожирение, которое часто ассоциируется с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) как одним из его проявлений. В свою очередь, НАЖБП, прогрессируя до неалкогольного стеатогепатита, также запускает процесс фиброгенеза [5].

Наличие общего эмбриологического энтодермального происхождения и анатомо-физиологической связи печени и кишечника определило раз-

витие в конце XX в. теории взаимосвязи кишечника и печени. Впервые термин «gut-liver axis» («ось кишечник – печень») в 1987 г. ввели U. Volta et al., которые изучали продукцию иммуноглобулина А (IgA), направленного на микроорганизмы и пищевые антигены в кишечнике у пациентов с циррозом печени [6]. Затем эта теория получила дальнейшее развитие в качестве одного из механизмов патогенеза таких заболеваний, как ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), НАЖБП, аутоиммунные заболевания печени и кишечника [7–9].

Печень выступает важным внекишечным органом в организме человека, который участвует в поглощении высокомолекулярных биологических соединений и первым вступает в контакт с токсинами и продуктами бактериального метаболизма [10]. Возникающие нарушения синтетической функции печени в результате прогрессирования диффузных заболеваний печени, в том числе HCV-индуцированного фиброза, могут приводить к продукции желчи с измененным качественным и количественным составом желчных кислот и IgA, что, в свою очередь, меняет бактерицидную и pH определяющую активность в кишечнике, запуская развитие синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) [11, 12].

Key words: chronic hepatitis C, excess body weight, small intestinal bacterial overgrowth, liver fibrosis, liver steatosis, mucosal addressin cell adhesion molecule -1

Эпителиальный барьер кишечника участвует в защите от транслокации в порталный кровоток большей части бактерий и их антигенов из кишечного просвета. Остальная незначительная часть проникших микробов и/или их антигенов нейтрализуется местными иммунологическими механизмами тканей кишечника. В частности, субэпителиальная собственная кишечная пластинка содержит обильное количество антиген-представляющих дендритных клеток (DC), которые постоянно взаимодействуют с комменсальными и патогенными бактериями в просвете кишечника. DC затем мигрируют в брыжеечные лимфатические узлы (MLN) и Пейеровы бляшки кишечника, где активируют наивные Т-клетки, имеющие фенотип «кишечной тропности». Обычно комменсальные микроорганизмы и другие патогены, проникшие в стенку кишечника, остаются и погибают в MLN и Пейеровых бляшках кишечника, но при воспалении слизистой оболочки кишечника и возникшей вследствие этого повышенной кишечной проницаемости эти микроорганизмы с порталным кровотоком могут попадать в печень, где они захватываются клетками Купфера [8].

Таким образом, печень выступает в качестве второго барьера, который осуществляет «фильтрацию» кишечных микроорганизмов и их метаболитов из кровотока, если кишечный барьер функционально перегружен [13].

Снижение барьерной функции кишечника выступает как дополнительный механизм повреждения печеночной ткани. К изменениям в кишечной проницаемости, в свою очередь, часто приводит воспаление слизистой оболочки кишечника вследствие генетических дефектов, аутоиммунных заболеваний желудочно-кишечного тракта и изменений кишечного микробиоценоза [7, 14]. Одной из причин дисбиоза кишечника является прогрессирование хронической HCV-инфекции. Так, по мере прогрессирования ХГС отмечалось развитие СИБР в кишечнике [15]. При возникновении дисбиотических нарушений в кишечнике в ответ на присутствие комменсальной микрофлоры развивается гиперреактивный иммунный ответ.

Наивные Т-лимфоциты Пейеровых бляшек активируются DC слизистой оболочки кишечника, приобретая «кишечную» тропность, что приводит к повышению экспрессии на их поверхности различных молекул адгезии, в том числе $\alpha_4\beta_7$ интегринов и CCR_9 рецепторов. В результате этого активированные лимфоциты (T_{eff}) кишечника мигрируют в слизистую оболочку тонкой кишки. Этот процесс осуществляется посредством взаимодействия с молекулами адресина эндотелия сосудов слизистой оболочки тонкой кишки 1-го типа (MadCAM-1) и тимусного хемокина ($CCCL_{25}$), экспрессирующимися в норме эндотелием сосу-

дов слизистой оболочки тонкой кишки и клетками кишечного эпителия соответственно [16, 17]. Таким образом, преобладание местных Т-клеточных эффекторных реакций приводит к развитию воспаления в слизистой оболочке тонкой кишки [18] и повышению проницаемости кишечного барьера [19, 20]. Тонкокишечные микроорганизмы, проникая в систему воротной вены, попадают в печень, где, активируя рецепторы распознавания патогенов, способствуют развитию местного воспаления и инициируют атипичную экспрессию $CCCL_{25}$ и MadCAM-1. Кишечные T_{eff} в ответ на экспрессию печеночным эндотелием этих адгезивных молекул мигрируют в печень, где вместе с печеночными T_{eff} участвуют в запуске каскадов воспалительных реакций.

Таким образом, экспрессия сосудистым эндотелием слизистой оболочки тонкой кишки и синусоидов печени MadCAM-1 имеет существенное значение в миграции T_{eff} лимфоцитов в печень с последующей секрецией биологически активных веществ, инициирующих процессы фиброгенеза посредством активации клеток Ито [21, 22].

MAdCAM-1 является конститутивной и индуцируемой молекулой клеток эндотелия сосудов слизистой оболочки тонкого кишечника и принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. Эта молекула способствует перекатыванию, адгезии и миграции лейкоцитов, воздействуя через L-селектин и интегрин CD49d/ β_7 ($\alpha_4\beta_7$) [23, 24].

Экспрессия этого адресина возрастает при воспалительных и аутоиммунных заболеваниях кишечника, например болезни Крона [25], для лечения которых используются препараты, воздействующие на систему MadCAM-1/ $\alpha_4\beta_7$ [26]. Доказано его участие в аутоиммунных воспалительных заболеваниях печени [23, 27] и НАЖБП [22].

A. Ala et al. показали повышенную его экспрессию в ткани печени на стадии цирротической трансформации у больных с хроническим гепатитом В [21]. K.J. Hillan с группой исследователей, также изучавших уровень экспрессии MAdCAM-1 в гистологических препаратах ткани печени эмбрионов, здоровых взрослых людей и больных гепатитами различной этиологии, в том числе ХГС, показали статистически значимую корреляцию между уровнем экспрессии этого адресина и индексом гистологической активности, при этом в гистологических препаратах без признаков некровоспалительной реакции в ткани печени экспрессия MadCAM-1 отсутствовала [28].

Цель исследования — оценить концентрацию sMadCAM-1 в периферической крови у больных хроническим гепатитом С с избыточной массой тела.

Материалы и методы

Обследованы 88 больных ХГС с избыточной массой тела (ИМТ ≥ 25 кг/м²). Из них мужчин 67 человек, женщин – 21, средний возраст составил $41,4 \pm 3,2$ года.

Всем пациентам проводилось комплексное клиническое, биохимическое, вирусологическое, морфологическое исследование. Функциональное состояние кишечника оценивалось по признаку наличия СИБР при проведении водородного дыхательного теста с лактулозой и эндоскопических признаков воспаления слизистой оболочки кишечника при фиброзогастрогастроуденоскопии. Количественная оценка MadCAM-1 проводилась путем определения концентрации его растворимой формы (sMadCAM-1) в плазме крови методом иммуноферментного анализа.

Для этого использовали наборы реактивов Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MadCAM-1) ELISA Kit производство CUSABIO TECHNOLOGY LLC (США, Китай). Оптическую плотность измеряли при длине волны 450 нм с использованием анализатора Thermo Scientific Multiskan, (ThermoFisher Scientific Inc., США). Оценка наличия СИБР в кишечнике проводилась путем проведения водородного дыхательного теста с лактулозой с использованием прибора Gastro⁺ Gastrolyser.

Полученные данные накапливались и подвергались статистической обработке на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 Portable для Windows. Оценка значимости различий проводилась по критериям Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни, с расчетом величины медианы Me и указанием нижнего и верхнего квартилей (LQ и UQ) [29].

Результаты и обсуждение

Больным ХГС с избыточной массой тела перед началом противовирусной терапии было выполнено исследование крови на наличие sMadCAM-1 с определением его концентрации. По стадиям заболевания больные распределились следующим образом: с отсутствием фиброза (F₀) – 12 пациентов (13,6%), со слабым фиброзом (F₁) – 50 (56,8%), с умеренным фиброзом (F₂) – 20 (22,7%), с тяжелым фиброзом (F₃) – 2 (2,27%), с циррозом (F₄) – 4 (4,54%). Морфологические признаки стеатоза были выявлены у 55 человек (62,5%). СИБР диагностирован у 17 человек (19,3%). По результатам ФЭГДС у 34 пациентов (36,6%) определялись эндоскопические признаки воспаления проксимальных отделов тонкой кишки.

При анализе концентрации sMadCAM-1 на различных стадиях ХГС установлено статистически значимое повышение уровня изучаемого адресина по мере прогрессирования фиброза (табл. 1).

Таблица 1

Показатели уровня sMadCAM-1 в периферической крови пациентов с ХГС с избыточной массой тела в зависимости от стадии фиброза печени по шкале METAVIR, $p < 0,05$, Me (LQ-UQ), (тест Краскела-Уоллиса = 17,42)

Стадия фиброза печени (по шкале METAVIR)	sMadCAM-1, нг/мл
Нет фиброза (F ₀ , n = 12)	349,1 (324,27 – 373,92)
Слабый фиброз (F ₁ , n = 50)	436,04 (399,80 – 472,27)
Умеренный фиброз (F ₂ , n = 20)	440,27 (360,27 – 520,27)
Тяжелый фиброз (F ₃ , n = 2)	750,58 (172,37 – 1328,78)
Цирроз (F ₄ , n = 4)	1099,66 (412,42 – 1786,46)

$p < 0,05$ при F₀–F₃; $p < 0,01$ при F₀–F₄; $p < 0,01$ при F₁–F₃; $p < 0,01$ при F₁–F₄; $p < 0,01$ при F₂–F₄ (тест Манна – Уитни).

При попарном сравнении уровня показателей sMadCAM-1 периферической крови статистически значимые различия ($p < 0,01$) отмечались между стадиями фиброза F₀–F₄, F₁–F₄, F₂–F₄.

Учитывая это и относительно малое количество больных в группах с тяжелым фиброзом и циррозом печени, проведен сравнительный анализ уровня sMadCAM-1 в периферической крови у пациентов с ХГС с избыточной массой тела в зависимости от стадии заболевания печени при объединении пациентов в три группы: группа 1 – пациенты без фиброза (F₀); группа 2 – пациенты с начальными стадиями фиброза (F₁/F₂); группа 3 – больные с продвинутыми стадиями фиброза (F₃/F₄) (рис.).

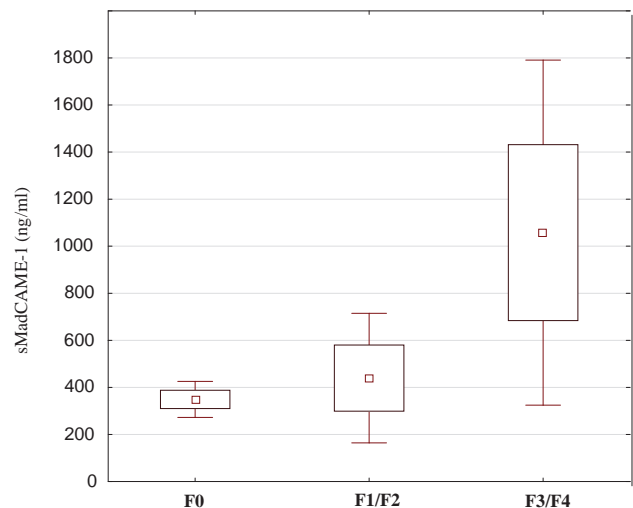


Рис. Показатели уровней sMadCAM-1 в зависимости от стадий фиброза печени (F₀-F_{1/2}-F_{3/4}) у пациентов с ХГС и избыточной массой тела $p < 0,05$, $S \pm Se$ (1,96кSe), (тест Краскела – Уоллиса = 16,15); $p < 0,05$ при F0-F1/2; $p < 0,01$ при F0-F3/4; $p < 0,01$ при F1/2-F3/4 (тест Манна – Уитни)

Таким образом, было отмечено статистически значимое увеличение уровня sMadCAM-1 в периферической крови по мере прогрессирования ХГС у пациентов с избыточной массой тела, при этом уровень sMadCAM-1 на продвинутых стадиях фиброза (1057,82(593,38-1522,26) нг/мл) существенно превышал показатели концентрации этого адресина на ранних стадиях заболевания (439,69 (406,43 – 472,94) нг/мл, $p < 0,01$).

В зависимости от степени активности некровоспалительного процесса в ткани печени, репликативной активности HCV, наличия стеатоза и его выраженности концентрация sMadCAM-1 в периферической крови статистически значимо не менялась.

Уровни показателей sMadCAM-1 у пациентов с ХГС и избыточной массой тела анализировались в зависимости от наличия некоторых жалоб на состояние здоровья. Установлено преобладание уровня sMadCAM-1 у больных, предъявлявших жалобы на жидкий стул, тяжесть в правом подреберье и метеоризм. Менее значимые различия в уровне молекул адресина отмечались у пациентов, предъявлявших жалобы на слабость (табл. 2).

Таблица 2

Уровень sMadCAM-1 в периферической крови у пациентов с ХГС с избыточной массой тела в зависимости от наличия некоторых жалоб, Me (LQ-UQ) (тест Манна – Уитни)

Жалобы	Уровень sMadCAM-1, нг/мл	
	Наличие жалоб	Отсутствие жалоб
Слабость*	394,50(350,31 – 597,94)	369,46(334,11 – 417,13)
Жидкий стул*	594,84(505,08 – 759,84)	372,22(334,11 – 505,07)
Запор	434,32(361,21 – 572,68)	377,75(334,11 – 523,25)
Тяжесть в эпигастральной области	350,31(302,35 – 630,04)	377,76(344,88 – 535,52)
Тяжесть в правом подреберье*	505,07(361,22 – 636,53)	350,31(326,37 – 383,31)
Метеоризм*	502,06(361,22 – 610,71)	377,76(334,11 – 523,25)

* $p < 0,05$.

Статистически значимых различий в концентрации sMadCAM-1 в зависимости от уровня общеклинических показателей крови выявлено не было.

При анализе sMadCAM-1 в зависимости от активности сывороточных аминотрансфераз (аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатамино-трансфераза (АСТ)) установлено, что повышение концентрации этой молекулы адгезии имеет ста-

статически значимые преобладающие уровни при повышенных значениях АЛТ. Результаты наблюдения косвенно указывали на повышение уровня экспрессии молекул адгезии эндотелия слизистой оболочки тонкой кишки на фоне развивающегося цитопатического воздействия ВГС. Достоверных различий концентраций sMadCAM-1 от активности АСТ получено не было (табл. 3)

Таблица 3

Уровень sMadCAM-1 периферической крови у пациентов в зависимости от активности АЛТ и АСТ, Me (LQ-UQ) (тест Манна – Уитни)

Показатель	Концентрация sMadCAM-1, нг/мл	
	При нормальных биохимических показателях	При повышенных биохимических показателях
АЛТ*	381,04(345,49 – 416,58)	502,54(432,04 – 573,03)
АСТ	414,76(363,35 – 466,16)	487,79(416,2 – 559,34)

* $p < 0,05$.

По мере изменения значений биохимических показателей, характеризующих развитие холеста- тического синдрома (гамма-глутамилтранспепти- даза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ)) и нару- шений в пигментном обмене (повышение обще- го билирубина), уровень значений sMadCAM-1 в крови нарастал, что может говорить о поврежде- нии эпителия желчных протоков на фоне актива- ции иммунных реакций, вызываемых цитокинами T_{eff} клеток, мигрирующих в печень из-за инициа- ции экспрессии молекул адгезии эндотелием пече- ночных синусоидов (табл. 4).

Таблица 4

Уровень sMadCAM-1 периферической крови у пациентов в зависимости от наличия показателей холестаза и пигментного обмена, Me (LQ-UQ), $p < 0,05$ (тест Манна – Уитни)

Показатель	Концентрация sMadCAM-1, нг/мл	
	При нормальных биохимических показателях	При повышенных биохимических показателях
Билирубин общий	437,18(392,29 – 492,07)	546,59(461,46 – 631,72)
ГГТП	400,86(365,13 – 436,59)	550,59(453,31 – 647,88)
ЩФ	468,7(408,5 – 528,9)	572,2(353,7 – 790,8)

При анализе концентрации sMadCAM-1 в периферической крови у больных ХГС с избыточ- ной массой тела отмечено увеличение значений sMadCAM-1 по мере повышения уровня биохими- ческих показателей крови, характеризующих раз- витие метаболического синдрома (табл. 5). В этой

связи следует предположить, что прогрессирующее метаболическое синдром является дополнительным фактором в развитии воспалительных и фибротических процессов в печеночной ткани у пациентов с ХГС с избыточной массой тела.

Таблица 5

Уровень sMadCAM-1 в периферической крови у пациентов в зависимости от значений некоторых биохимических показателей, отражающих развитие метаболического синдрома, Me (LQ-UQ) (тест Манна – Уитни)

Показатель	Концентрация sMadCAM-1, нг/мл	
	При нормальных биохимических показателях	При повышенных биохимических показателях
Глюкоза*	438,34 (391,36 – 485,31)	562,93 (369,59 – 756,27)
Холестерин	443,87 (369,66 – 518,08)	481,56 (336,54 – 626,57)
Триглицериды*	421,69 (379,41 – 463,97)	681,15 (387,81 – 974,49)
ЛПОНП*	434,47 (389,45 – 479,48)	809,65 (124,04 – 1495,28)

* $p < 0,05$

При изучении концентрации sMadCAM-1 в периферической крови у пациентов с ХГС и избыточной массой тела в зависимости от наличия эндоскопических признаков воспалительных изменений слизистой оболочки проксимальных отделов двенадцатиперстной кишки отмечалось статистически значимое преобладание уровня данного адресина у больных с эндоскопическими признаками дуоденита (451,7 (361,22-597,94) нг/мл против 366,71 (334,11 – 417,13) нг/мл – без дуоденита, $p < 0,05$). Также у пациентов с ХГС с наличием СИБР, по данным проведенного водородного дыхательного теста, уровень sMadCAM-1 тоже преобладал (445,90 (350,31 – 585,31) нг/мл) по сравнению со значениями концентрации этого адресина у пациентов без СИБР (369,46(334,11-383,31) нг/мл, $p < 0,05$).

Заключение

В ходе исследования установлена патогенетическая взаимосвязь между концентрацией в периферической крови sMadCAM-1 и течением хронического гепатита С у пациентов с избыточной массой тела. Изменение значений данного иммунологического показателя статистически значимо связано с прогрессированием хронического гепатита С и возникновением изменений в кишечнике, отражающих нарушение проницаемости кишечного барьера. Выявлено, что концентрация растворимой формы этой молекулы адгезии в периферической крови повышается по мере развития цитолитического и холе-

статического синдромов у пациентов с ХГС и избыточной массой тела. Динамика развития фиброза и функциональные нарушения в кишечнике взаимосвязаны с усилением экспрессии MadCAM-1, что позволяет рассматривать патологические изменения в кишечнике различного генеза как фактор, способствующий прогрессированию ХГС, в том числе у пациентов с избыточной массой тела.

Кроме того, было установлено, что концентрация растворимой формы этой молекулы адгезии возрастает по мере прогрессирования нарушений пигментного, углеводного и липидного обмена у больных ХГС с избыточной массой тела, что указывает на развитие метаболического синдрома у данной категории пациентов, который выступает в качестве дополнительного фактора, способствующего прогрессированию HCV-инфекции.

Таким образом, концентрация sMadCAM-1 в периферической крови может являться одним из маркеров неинвазивной диагностики стадий фиброза у пациентов с ХГС и избыточной массой тела, оценки эффективности коррекции функции расстройств кишечника (СИБР), а в будущем возможно рассмотрение этого адресина в качестве точки приложения антифибротической терапии с прямым механизмом действия.

Литература

1. Global hepatitis report. WHO 2017.
2. Жданов, К.В. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов [и др.]. – СПб.: Фолиант, 2011. – 304 с.
3. Lauer G.M., Walker B.D. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001;345:41 – 52.
4. Webster D.P, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. Lancet Lond Engl 2015;385:1124 – 35.
5. Денисов, Н.Л. Неалкогольная жировая болезнь печени. Современный диагностический подход / Н.Л. Денисов [и др.] // Медицинский Алфавит. – 2016. – Т. 3, № 24 (287). – С. 46 – 51.
6. Volta U., Bonazzi C., Bianchi F.B., Baldoni A.M., Zoli M., Pisi E. IgA antibodies to dietary antigens in liver cirrhosis. Ric Clin Lab 1987;17:235 – 42.
7. Kirpich I.A., Marsano L.S., McClain C.J. Gut-liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. Clin Biochem 2015;48:923 – 30.
8. Trivedi P.J., Adams D.H. Gut-liver immunity. J Hepatol 2016;64:1187 – 9.
9. Таланцева, М.С. Особенности суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертензией в сочетании с хроническим вирусным гепатитом С / М.С. Таланцева [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, № 1 – С. 62 – 66.
10. Brandl K., Kumar V., Eckmann L. Gut-liver axis at the frontier of host-microbial interactions. Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol 2017;312:G413 – 9.
11. Inagaki T, Moschetta A, Lee Y-K, Peng L, Zhao G, Downes M, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103:3920 – 5.
12. Hylemon P.B., Zhou H., Pandak W.M., Ren S., Gil G., Dent P. Bile acids as regulatory molecules. J Lipid Res 2009;50:1509 – 20.

13. Balmer M.L., Slack E., de Gottardi A., Lawson M.A.E., Hapfelmeier S., Miele L. et al. The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota. *Sci Transl Med* 2014;6:237-66.

14. Cani P.D., Delzenne N.M. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9:737-43.

15. Жданов, К.В. Водородный дыхательный тест в комплексной диагностике хронических вирусных гепатитов В и С / К.В. Жданов [и др.] // Лечение и Профилактика. — 2014. — № 4 (12). — С. 18-26.

16. Salmi M., Jalkanen S. Ectoenzymes in leukocyte migration and their therapeutic potential. *Semin Immunopathol* 2014;36:163-76.

17. Бурместер, Г.-Р. Наглядная иммунология / Г.-Р. Бурместер, А. Пецутто; пер. с англ. — 3-е изд., испр. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. — 320 с.

18. Alford S.K., Longmore G.D., Stenson W.F., Kemper C. CD46-induced immunomodulatory CD4+ T cells express the adhesion molecule and chemokine receptor pattern of intestinal T cells. *J Immunol Baltim Md* 1950 2008;181:2544-55.

19. Trivedi P.J., Bruns T., Ward S., Mai M., Schmidt C., Hirschfield G.M. et al. Intestinal CCL25 expression is increased in colitis and correlates with inflammatory activity. *J Autoimmun* 2016;68:98-104.

20. Trivedi P.J., Adams D.H. Mucosal immunity in liver autoimmunity: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2013;46:97-111.

21. Ala A., Brown D., Khan K., Standish R., Odin JA, Fiel MI. et al. Mucosal addressin cell adhesion molecule (MAdCAM-1) expression is upregulated in the cirrhotic liver and immunocalises to the peribiliary plexus and lymphoid aggregates. *Dig Dis Sci* 2013;58:2528-41.

22. Drescher H.K., Schippers A., Clahsen T., Sahin H., Noels H., Hornef M. et al. β 7-Integrin and MAdCAM-1 play opposing roles during the development of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2017;66:1251-64.

23. Grant A.J., Lalor P.F., Hübscher S.G., Briskin M., Adams D.H. MAdCAM-1 expressed in chronic inflammatory liver disease supports mucosal lymphocyte adhesion to hepatic endothelium (MAdCAM-1 in chronic inflammatory liver disease). *Hepatology* 2001;33:1065-72.

24. Ogawa H., Binion D.G., Heidemann J., Theriot M., Fisher P.J., Johnson N.A. et al. Mechanisms of MAdCAM-1 gene expression in human intestinal microvascular endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;288:C272-281.

25. Tanida S., Mizoshita T., Mizushima T., Sasaki M., Shimura T., Kamiya T. et al. Involvement of oxidative stress and mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) in inflammatory bowel disease. *J Clin Biochem Nutr* 2011;48:112-6.

26. Currò D., Pugliese D., Armuzzi A. *Frontiers in Drug Research and Development for Inflammatory Bowel Disease*. *Front Pharmacol* 2017;8:400.

27. Eaton J.E., Talwalkar J.A., Lazaridis K.N., Gores G.J., Lindor K.D. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology* 2013;145:521-36.

28. Hillan K.J., Hagler K.E., MacSween R.N., Ryan A.M., Renz M.E., Chiu H.H. et al. Expression of the mucosal vascular addressin, MAdCAM-1, in inflammatory liver disease. *Liver* 1999;19:509-18.

29. Боровиков, В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA / В.П. Боровиков. — М.: Горячая линия — Телеком, 2016. — 288 с.

References

1. Global hepatitis report. WHO 2017.
2. Zhdanov K. V., Lobzin YU.V, Gusev D.A., Kozlov K.V. Viral hepatitis .SPb.;Foliant, 2011. 304 p (in Russian)
3. Lauer G.M., Walker B.D. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
4. Webster D.P, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet Lond Engl* 2015;385:1124-35.
5. Denisov N.L., Grinevich V.B., Kravchuk YU.A., Korouhov L.A. *Medicinskij Alfavit*. 2016;3:46-51. (in Russian).
6. Volta U., Bonazzi C., Bianchi F.B., Baldoni A.M., Zoli M., Pisi E. IgA antibodies to dietary antigens in liver cirrhosis. *Ric Clin Lab* 1987;17:235-42.
7. Kirpich I.A., Marsano L.S., McClain C.J. Gut-liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem* 2015;48:923-30.
8. Trivedi P.J., Adams D.H. Gut-liver immunity. *J Hepatol* 2016;64:1187-9.
9. Talanceva M.S., Zhdanov K.V., Shustov S.B, Barsukov A.V., Kozlov K.V., Sveklina T.S. Arterial'naya gipertenziya. 2012; 1 (18): 62-66.
10. Brandl K., Kumar V., Eckmann L. Gut-liver axis at the frontier of host-microbial interactions. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* 2017;312:G413-9.
11. Inagaki T, Moschetta A, Lee Y-K, Peng L, Zhao G, Downes M, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:3920-5.
12. Hylemon P.B., Zhou H., Pandak W.M., Ren S, Gil G., Dent P. Bile acids as regulatory molecules. *J Lipid Res* 2009;50:1509-20.
13. Balmer M.L., Slack E., de Gottardi A., Lawson M.A.E., Hapfelmeier S., Miele L. et al. The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota. *Sci Transl Med* 2014;6:237-66.
14. Cani P.D., Delzenne N.M. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9:737-43.
15. Zhdanov K.V., Zaharenko S.M., Kozlov K.V., Gusev D.A., Sukachev V.S., Kurtukov M.V. *Lechenie I Profilaktika* 2014:18-26 (in Russian).
16. Salmi M., Jalkanen S. Ectoenzymes in leukocyte migration and their therapeutic potential. *Semin Immunopathol* 2014;36:163-76.
17. Burmester G.-R., Pecutto A. *Evident immunology .M.: BINOM. Laboratoriya znaniy*, 2014. 320 p (in Russian).
18. Alford S.K., Longmore G.D., Stenson W.F., Kemper C. CD46-induced immunomodulatory CD4+ T cells express the adhesion molecule and chemokine receptor pattern of intestinal T cells. *J Immunol Baltim Md* 1950 2008;181:2544-55.
19. Trivedi P.J., Bruns T., Ward S., Mai M., Schmidt C., Hirschfield G.M. et al. Intestinal CCL25 expression is increased in colitis and correlates with inflammatory activity. *J Autoimmun* 2016;68:98-104.
20. Trivedi P.J., Adams D.H. Mucosal immunity in liver autoimmunity: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2013;46:97-111.
21. Ala A., Brown D., Khan K., Standish R., Odin JA, Fiel MI. et al. Mucosal addressin cell adhesion molecule (MAdCAM-1) expression is upregulated in the cirrhotic liver and immunocalises to the peribiliary plexus and lymphoid aggregates. *Dig Dis Sci* 2013;58:2528-41.
22. Drescher H.K., Schippers A., Clahsen T., Sahin H., Noels H., Hornef M. et al. β 7-Integrin and MAdCAM-1 play opposing roles during the development of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2017;66:1251-64.

23. Grant A.J., Lalor P.F., Hübscher S.G., Briskin M., Adams D.H. MAdCAM-1 expressed in chronic inflammatory liver disease supports mucosal lymphocyte adhesion to hepatic endothelium (MAdCAM-1 in chronic inflammatory liver disease). *Hepatology* 2001;33:1065–72.

24. Ogawa H., Binion D.G., Heidemann J., Theriot M., Fisher P.J., Johnson N.A. et al. Mechanisms of MAdCAM-1 gene expression in human intestinal microvascular endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;288:C272-281.

25. Tanida S., Mizoshita T., Mizushima T., Sasaki M., Shimura T., Kamiya T. et al. Involvement of oxidative stress and mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) in inflammatory bowel disease. *J Clin Biochem Nutr* 2011;48:112–6.

26. Currò D., Pugliese D., Armuzzi A. *Frontiers in Drug Research and Development for Inflammatory Bowel Disease*. *Front Pharmacol* 2017;8:400.

27. Eaton J.E., Talwalkar J.A., Lazaridis K.N., Gores G.J., Lindor K.D. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology* 2013;145:521–36.

28. Hillan K.J., Hagler K.E., MacSween R.N., Ryan A.M., Renz M.E., Chiu H.H. et al. Expression of the mucosal vascular addressin, MAdCAM-1, in inflammatory liver disease. *Liver* 1999;19:509–18.

29. Borovikov V. P. *Popular introduction to the modern analysis of data in the STATISTICA system*. Moscow.: Goryachaya liniya – Telekom, 2016. 288 p (in Russian).

Авторский коллектив:

Жданов Константин Валерьевич – начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)329-71-36, e-mail: zhdanovkv@rambler.ru

Семенов Александр Владимирович – заместитель директора по инновационной работе Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, д.б.н.; тел.: 8(812)233-20-92, e-mail: alexvsemenov@gmail.com

Карякин Сергей Сергеевич – адъюнкт кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)329-71-36, e-mail: vmed-2007@yandex.ru

Козлов Константин Вагимович – доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)329-71-36, e-mail: kosttiak@mail.ru

Сукачев Виталий Сергеевич – преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)329-71-36, e-mail: dr.sukachev@gmail.com

Останкова Юлия Владимировна – научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)233-20-92, e-mail: shenna1@yandex.ru

Валутите Диана Эдуардовна – врач клинической лабораторной диагностики лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)233-20-92, e-mail: dianavalutite008@gmail.com

Зуева Елена Борисовна – старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)233-20-92, e-mail: ezueva75@mail.ru

Сигоров Родион Сергеевич – заведующий хирургическим отделением Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(812)786-35-12

Саулевич Андрей Валерьевич – адъюнкт кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова; тел.: 8(812)329-71-36, e-mail: saulevich_andrei@mail.ru

Буланьков Юрий Иванович – заведующий лабораторным отделением (диагностики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов) микробиологической лаборатории Центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)329-71-36, e-mail: dr.bulankov@mail.ru

Ляшенко Юрий Иванович – профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26

Иванов Константин Сергеевич – профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26