

РОЛЬ АДИПОНЕКТИНА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Першенкова О. С., Михайлова Е. И., Липская Е. А.

*Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь*

Реферат. Целью исследования было изучение роли адипонектина в прогрессировании алкогольной болезни печени. Материалом исследования явились 86 пациентов, среди которых было 45 (52,3 %) человек с циррозом печени, 29 (33,7 %) пациентов с гепатитами и 12 (14 %) здоровых. Установлено, что уровень адипонектина у пациентов с алкогольными гепатитом и циррозом печени превышал таковой у здоровых добровольцев ($p = 0,02$ и $p = 0,001$ соответственно). По мере прогрессирования цирроза печени от класса А по Чайлд — Пью до классов В/С значения адипонектина возрастали ($p = 0,027$). Уровень адипонектина положительно коррелировал с маркерами повреждения печени (общим билирубином — $K = 0,164$; 95% ДИ: 0,0942–0,529; $p = 0,0013$), аспартат аминотрансферазой — $K = 0,287$; 95% ДИ: 0,0685–0,459; $p = 0,006$) и отрицательно коррелировал с маркерами печеночной недостаточности (протромбиновый индекс — $K = -0,244$; 95% ДИ: $-0,411-0,0128$; $p = 0,022$, альбумином — $K = -0,434$; 95% ДИ: $-0,548-0,264$; $p = 0,0001$, глюкозой крови — $K = -0,224$; 95% ДИ: $-0,45-0,086$; $p = 0,04$). Следовательно, адипонектин может явиться маркером, указывающим на прогрессирование алкогольной болезни печени.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, адипонектин, цирроз печени, корреляция.

Введение. Печень является органом, в котором протекают сложные биохимические и физиологические процессы, включая регуляцию белкового и энергетического метаболизма. По этой причине пациенты с заболеваниями печени зачастую страдают от мальнутриции, что приводит к потере жировых отложений и значительным метаболическим изменениям, поскольку жировая ткань является не только источником липидов и служит для накопления и хранения энергетических субстратов, но и продуцирует множество гормоноподобных веществ, медиаторов, цитокинов, хемокинов, кото-

рые оказывают влияние на метаболизм глюкозы, репродуктивную и иммунную системы [1]. Адипоцит — основной тип клеток, из которых состоит жировая ткань, секретирует различные адипокины, а следовательно, метаболические изменения у людей с циррозом печени могут быть связаны с нарушениями в балансе выработки и/или действия адипокинов [2].

Среди адипокинов особое внимание при заболеваниях печени уделяется адипонектину. Адипонектин (также называемый GBP-28, apM1, AdipoQ и Acrp30) представляет собой белок массой 28 кДа, состоящий

из 274 аминокислот. Он кодируется геном *AdipoQ*, который находится на длинном плече хромосомы 3, локусе 3q27. Адипонектин был охарактеризован в 1995 г. как белок, обильно секретируемый адипоцитами 3T3-L1 и присутствующий в высоких концентрациях в плазме крови у мышей. Адипонектин также был обнаружен в скелетных мышцах, кардиомиоцитах, остеобластах, лимфоцитах, надпочечниках, плаценте, яйцках, яичниках, гипофизе и тканях печени. Адипонектин циркулирует в плазме крови в виде трех различных изоформ: низкомолекулярного тримера, средномолекулярного гексамера и высокомолекулярного олигомера, среди которых биологически активной формой гормона является высокомолекулярный олигомер [3, 4]. Каждая олигомерная форма обладает различными биологическими свойствами и активирует клеточные сигнальные пути в тканях. Эта структура напоминает мембранную структуру белков, принадлежащих к семейству C1q, и трехмерную структуру белков семейства фактора некроза опухоли (ФНО). Принадлежность к суперсемейству C1q-TNF подчеркивает заметное сходство между структурой сферической части адипонектина и ФНО-альфа (ФНО- α), однако их аминокислотные последовательности различны. Было отмечено, что продольная форма обычно не встречается в нормальных условиях из-за высокой термодинамической нестабильности, но распад белковых продуктов, содержащих сферический концевой спино-вый домен, встречается в организме. Все эти факторы (функциональная перестройка посредством посттрансляционных модификаций и нестабильность мономерной формы) позволяют предположить, что адипонектин, вероятно, играет определенную роль в ряде заболеваний человека из-за нескольких уровней присущей ему нестабильности. Адипонектин считается модулятором метаболизма глюкозы и липидов с антиатерогенными, антидиабетическими и противовоспалительными свойствами. Он играет важную роль в регуляции чувствительности к инсулину и воспалительной реакции и выступает в качестве важного медиатора в патогенезе метаболических заболеваний [5].

Гепатопротекторная роль адипонектина при заболеваниях печени была описана в ряде экспериментальных и клинических ис-

следований. Ему приписывают антистеатотическое, противовоспалительное и антифиброгенное действия. Низкий уровень адипонектина ассоциирован с такими заболеваниями печени, как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), алкогольная болезнь печени, хронические вирусные гепатит В и С. В ряде исследований продемонстрирована положительная корреляция между уровнями адипонектина и маркерами фиброза печени. Прогрессирование цирроза печени (ЦП) сопровождается повышением уровней адипокинов, независимо от этиологии заболевания [2].

Для пациентов с алкогольной болезнью печени характерны высокие уровни адипонектина. В основе этого явления лежат хроническое воздействие этанола и прямое ингибирование экспрессии генов секреции адипонектина в адипоцитах, что изменяет липидный обмен, опосредованный такими регуляторными системами, как деацетилаза сиртуин-1 (SIRT1), 5'АМФ-активируемая протеинкиназа (АМПК), рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR γ , PPAR α) и белки, связывающие стиролрегулирующие элементы в ДНК (SREBP-1), что в конечном итоге приводит к чрезмерному накоплению жира в печени. Такая дисрегуляция адипонектина и его рецепторов, вероятно, является ключевым механизмом развития алкогольной жировой болезни печени [6].

Цель работы — изучение роли адипонектина в прогрессировании алкогольной болезни печени.

Материалы и методы. В проспективное когортное исследование вошли 86 пациентов, среди которых было 62 (72,1 %) — мужчины и 24 (27,9 %) — женщины. Медиана возраста пациентов составила 45 лет (минимальный возраст — 24 года, максимальный возраст — 72 года). Все пациенты были разделены на три группы. В группу пациентов с ЦП вошли 45 (52,3 %) человек, в группу пациентов с гепатитом — 29 (33,7 %), в группу здоровых добровольцев — 12 (14 %).

Исследование было одобрено независимым этическим комитетом УО «Гомельский государственный медицинский университет». До включения в исследование все пациенты подписывали форму информированного согласия. Критериями невключения

пациентов в исследования являлись: любые инфекционные процессы; гепатоцеллюлярные карциномы, гепатиты и циррозы печени иной этиологии, кроме алкогольной этиологии; отказ или неспособность пациента от информированного согласия.

Верификация диагноза и этиологии ЦП производилась в соответствии с Клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 1 июня 2017 г. № 54 [7].

Все пациенты, включенные в группу гепатитов и циррозов, соответствовали критерию предшествующего и текущего употребления алкоголя, которое определялось как 21 или более порций в неделю для мужчин и 14 и более порций в неделю для женщин в течение 4 недель до включения в исследование (стандартная порция — 12 г абсентного алкоголя). Для оценки тяжести цирроза печени использовалась шкала MELD (модель терминальной стадии заболевания печени) и шкала Чайлд – Пью.

Анализы проводились в образцах сыворотки, собранных после стандартного клинического обследования и хранившихся при температуре –80 °С. Образцы крови брали из локтевой вены утром натощак после не менее чем 12 ч голодания. Уровень адипонектина в сыворотке крови пациентов измерялся методом конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческого набора Human Adiponectin ELISA Kit, Emd Millipore Corporation (USA). Максимальная продолжительность хранения лабораторных образцов с момента их забора составляла не более 12 месяцев. Референсные значения для адипонектина в соответствии с инструкцией производителя составили 8000–30 000 нг/мл для мужчин, 12 000–

30 000 нг/мл для женщин. Определение адипонектина проводили на базе научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Статистический анализ полученных данных производился с применением компьютерной программы Statistica 10.0. Нормальность распределения определяли с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Описательная статистика количественных показателей представлена при нормальном распределении — средним значением и ошибкой среднего ($\text{mean} \pm \text{SD}$), при ненормальном распределении — медианой и 95 % доверительным интервалом ($\text{Me} \pm 95\% \text{ ДИ}$). Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку использовался критерий Манна – Уитни. Мера линейной связи между случайными величинами определялась с помощью ранговой корреляции Спирмена. Результаты анализа считаются статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В результате исследования установлено, что у всех 10 (84 %) здоровых добровольцев уровень адипонектина был в пределах нормальных значений. Показатели, превышающие принятую норму, отмечались у 21 (72,4 %) пациента с гепатитом и у 35 (77,8 %) пациентов с ЦП. Статистически значимые различия имели место при последовательном сравнении значений адипонектина в группе здоровых добровольцев и пациентов с гепатитами, в группе здоровых добровольцев и пациентов с ЦП ($p = 0,02$ и $p = 0,001$ соответственно). При сравнении уровней адипонектина у пациентов с гепатитами и ЦП статистически достоверные отличия отсутствовали ($p = 0,33$). Значения адипонектина у здоровых добровольцев и пациентов с патологией печени представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Концентрация адипонектина у здоровых добровольцев и пациентов с алкогольными гепатитами и циррозами печени

Показатель	Здоровые добровольцы		Пациенты с гепатитом		Пациенты с ЦП	
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ
Адипонектин, нг/мл	21287,00	11819,85–42490,85	68020,00	47376,09–83570,80	64890,00	43123,06–121415,36

Пациенты с циррозом печени, классифицированные как класс А по Чайлд – Пью,

имели медиану значений адипонектина на уровне 46666,00 нг/мл (95% ДИ: 21079,00–

87845,38), класс В — 57870,50 нг/мл (95% ДИ: 40889,48–143616,31) и класс С — 138620,00 нг/мл (95% ДИ: 90580,57–226321,35). Концентрация адипонектина у пациентов с ЦП с классом В и С превосходила таковой у пациентов с классом А, а адипонектин с ЦП с классом С был выше по

сравнению с пациентами с ЦП классом А и В. Различия между группами статистически достоверны ($p = 0,027$ и $p = 0,013$ соответственно). На рисунке представлена концентрация адипонектина у пациентов с ЦП в зависимости от класса тяжести по Чайлд – Пью.

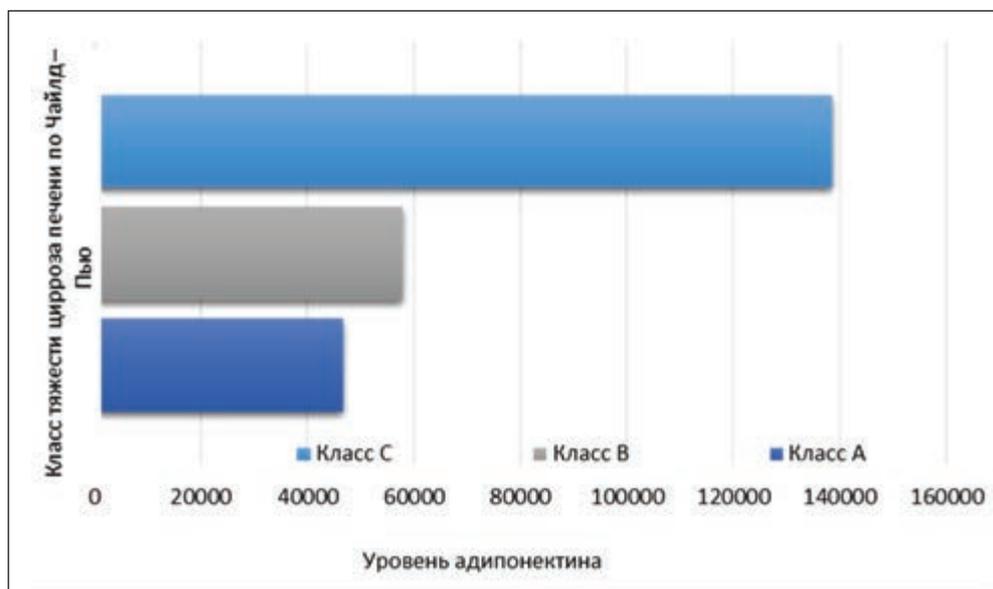


Рисунок — Концентрация адипонектина у пациентов с ЦП в зависимости от класса тяжести по Чайлд – Пью

Среди пациентов с циррозом печени уровень адипонектина показал положительную корреляцию с уровнями общего билирубина ($p = 0,0013$), аспаргат аминотрансферазы ($p = 0,0060$), международного нормализованного отношения ($p = 0,0328$) и

отрицательно коррелировал с протромбиновым индексом ($p = 0,0220$), альбумином ($p = 0,0001$), глюкозой крови ($p = 0,0400$).

Корреляционный анализ между уровнем адипонектина и печеночными пробами у пациентов с ЦП представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Корреляционный анализ между уровнем адипонектина и печеночными пробами у пациентов с ЦП

Показатель	К (коэффициент корреляции Спирмена)	95% ДИ	<i>p</i>
Возраст	0,079	–0,219–0,365	0,603
Индекс массы тела	–0,232	–0,495–0,0695	0,129
Билирубин общий	0,164	0,0942–0,529	0,001
Аспаргат аминотрансфераза	0,287	0,0685–0,459	0,006
Аланин аминотрансфераза	0,128	0,093–0,459	0,214
Щелочная фосфатаза	0,126	–0,111–0,349	0,250
Гамма-глутамилтранспептидаза	0,218	–0,128–0,356	0,241
Общий белок	–0,013	–0,245–0,246	0,892
Альбумин	–0,434	–0,548–0,264	0,001
Протромбиновый индекс	–0,244	–0,411–0,0128	0,022
Креатинин	0,287	–0,0110–0,538	0,056

Окончание табл. 2

Показатель	К (коэффициент корреляции Спирмена)	95% ДИ	<i>p</i>
Холестерин	-0,283	-0,547-0,0310	0,076
Ферритин	0,134	-0,169-0,506	0,294
Липопротеиды низкой плотности	-0,250	-0,555-0,114	0,175
Триглицериды	-0,253	-0,553-0,104	0,162
Международное нормализованное отношение	0,397	0,0361-0,667	0,033
Глюкоза	-0,224	-0,45-0,086	0,04

Таким образом, исследование подтвердило данные других авторов, согласно которым пациенты с гепатитами и циррозом печени, имея широкий спектр метаболических нарушений, взаимосвязь между которыми не до конца изучена, имеют различный уровень адипонектина. На уровень адипонектина у пациентов с такой патологией могут повлиять различные факторы, такие как нарушение толерантности к глюкозе, дисфункция печени и тяжесть цирротических изменений. Уровень адипонектина у пациентов с гепатитами и циррозом печени был значительно выше, чем у здоровых людей. Эти результаты не противоречат данным других исследований, которые демонстрировали стабильно более высокие уровни этих адипокинов у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени. Причины такого феномена до конца не известны. Предполагают, что в основе могут лежать такие механизмы, как воспалительные реакции, застой желчи и дисбаланс между продукцией и экскрецией адипонектина печенью. Адипонектин может приводить к деактивации липоцитов, поддерживать состояние их покоя, а также иметь важное

терапевтическое значение при фибротических изменениях печеночной ткани.

Заключение. В результате проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Уровень адипонектина у пациентов с алкогольными гепатитом и циррозом печени превышал таковой у здоровых добровольцев ($p = 0,02$ и $p = 0,001$ соответственно).

2. По мере прогрессирования цирроза печени от класса А по Чайлд — Пью до классов В, С и от класса В к классу С значения адипонектина возрастали ($p = 0,027$ и $p = 0,013$ соответственно).

3. Уровень адипонектина имел положительную корреляцию с маркерами повреждения печени (общим билирубином — $K = 0,164$; 95% ДИ: 0,0942-0,529; $p = 0,0013$), аспартат аминотрансферазой — $K = 0,287$; 95% ДИ: 0,0685-0,459; $p = 0,006$) и отрицательную корреляцию с маркерами печеночной недостаточности (протромбиновый индекс — $K = -0,244$; 95% ДИ: -0,411-0,0128; $p = 0,022$, альбумином — $K = -0,434$; 95% ДИ: -0,548-0,264; $p = 0,0001$, глюкозой крови — $K = -0,224$; 95% ДИ: -0,45-0,086; $p = 0,04$).

Список цитированных источников

1. Вербовой, А. Ф. Адипонектин: биологические и патофизиологические эффекты / А. Ф. Вербовой [и др.] // Врач. — 2016. — № 8. — С. 12-15.
2. Role of adiponectin gene variants, adipokines and hydrometry-based percent body fat in metabolically healthy and abnormal obesity / C. Chang [et al.] // Obesity research & clinical practice. — 2018. — Vol. 12 (2). — P. 49-61.
3. Swarbrick, M. M. Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin concentrations in humans / M. M. Swarbrick, P. J Havel // Metab Syndr Relat Disord. — 2008. — № 6. — P. 87-102.
4. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines / I. Falcao-Pires [et al.] // Drug Discov Today. — 2012. — № 17. — P. 880-889.
5. Silva, T. E. Adiponectin: A multitasking player in the field of liver diseases / T. E. Silva, G. Colombo, L. L. Schiavon // Diabetes Metab. — 2014. — № 40. — P. 95-107.



6. High adiponectin in chronic liver disease and cholestasis suggests biliary route of adiponectin excretion in vivo / F. Tacke [et al.] // J. Hepatol. — 2005. — № 42. — P. 666–673.

7. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения»: утв. постановлением М-ва здравоохран. Респ. Беларусь. — 2017. — № 54. — С. 167.

The role of adiponectin in progression of alcoholic liver disease

Pershenkova O. S., Mikhailova E. I., Lipskaya E. A.

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

The aim of this study was to investigate the role of adiponectin in the progression of alcoholic liver disease. The material of the study was 86 patients, among whom there were 45 (52.3 %) patients with cirrhosis, 29 (33.7 %) patients with hepatitis and 12 (14 %) healthy individuals. Adiponectin levels were found to be higher in patients with alcoholic hepatitis and cirrhosis than in healthy volunteers ($p = 0.02$ and $p = 0.001$ respectively). As cirrhosis progressed from Child-Pugh grade A to grade B/C, adiponectin values increased ($p = 0.027$). Adiponectin levels were positively correlated with markers of liver damage (total bilirubin, $K = 0.164$; 95% CI: 0.0942–0.529; $p = 0.0013$), aspartate aminotransferase, $K = 0.287$; 95% CI: 0.0685–0.459; $p = 0.006$) and negatively correlated with markers of liver failure (prothrombin index, $K = -0.244$; 95% CI: -0.411–0.0128; $p = 0.022$, albumin, $K = -0.434$; 95% CI: -0.548–0.264; $p = 0.0001$, blood glucose, $K = -0.224$; 95% CI: -0.45–0.086; $p = 0.04$). Consequently, adiponectin may be a marker indicating progression of alcoholic liver disease.

Keywords: alcoholic liver disease, adiponectin, liver cirrhosis, correlation.

Поступила 13.06.2023