

SECRETED FRIZZLED RELATED PROTEIN-4 КАК ОДИН ИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЖИРОВЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ

Л. В. Тарасова, В. Н. Диомидова, Ю. В. Цыганова

Цель – выявление показателей для дифференциальной диагностики неалкогольной и алкогольной жировых болезней печени, наиболее пригодных для использования в первичном звене для профилактики тяжести болезни. **Материалы и методы.** Анализ значений антропометрических, основных гематологических, биохимических, ультразвуковых показателей, уровня сывороточного рецепторного белка Secreted Frizzled Related Protein-4. **Результаты.** Доказана информативность показателя сывороточного рецепторного белка Secreted Frizzled Related Protein-4 как нового индикатора развития неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: жировые болезни печени, алкоголь-ассоциированные заболевания, жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит, висцеральное ожирение, Wnt-антагонист, Secreted Frizzled Related Protein-4, SFRP4.

ВВЕДЕНИЕ

Печень – орган, от степени функциональной активности которого зависит состояние здоровья человека, а при выраженной гепатодисфункции – и его жизнь.

Невысокая повседневная физическая активность среднестатистического современного человека в сочетании с отклонениями в структуре питания [1], нарушением микробиоты кишечника приводит к развитию многих хронических неинфекционных заболеваний, в первую очередь связанных с патологией углеводного обмена: инсулинорезистентности, предиабета, метаболического синдрома (МС), сахарного диабета (СД) [2].

Известно, что печеночным компонентом метаболического синдрома является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), а алкоголизм вызывает в том числе и алкогольную болезнь печени (АБП).

Тема развития алкоголизма и, соответственно, алкогольных повреждений внутренних органов особенно актуальна для тюрков и народов Севера, имеющих

генетически обусловленную невысокую популяционную толерантность к алкоголю [3].

Согласно результатам открытого национально-многоцентрового проспективного исследования DIREG 2 по изучению распространенности НАЖБП у амбулаторных пациентов, НАЖБП различной степени имеют 37,3 % населения России.

Несмотря на различные этиологические факторы, НАЖБП и АБП имеют схожие механизмы развития [4]. Последовательность событий, происходящих при поражении печени, носит название «печеночный континуум».

Патогенетические сходства объясняют сложности в процессе дифференциальной диагностики, поскольку патогномичных клинических проявлений в обоих случаях нет, а данные большинства основных объективных лабораторных и инструментальных методов дают сходные результаты, не позволяя достоверно высказать об этиологии процесса [5].

SECRETED FRIZZLED-RELATED PROTEIN-4 AS ONE OF THE INDICATORS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF FATTY LIVER DISEASES

L. V. Tarasova, V. N. Diomidova, Yu. V. Tsyganova

The aim of the study is to identify indicators for the differential diagnosis of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases that are the most suitable for use in primary care for the prevention of a disease's severity. **Materials and methods.** Analysis of values of anthropometric, main hematological, biochemical, ultrasound indicators and the level of serum receptor protein Secreted Frizzled-Related Protein-4. **Results.** The informative value of the indicator of serum receptor protein Secreted Frizzled-Related Protein-4 as a new indicator of the development of non-alcoholic fatty liver disease has been proved.

Keywords: fatty liver diseases, alcohol-related diseases, fatty hepatosis, non-alcoholic steatohepatitis, internal obesity, Wnt-antagonist, Secreted Frizzled-Related Protein-4, SFRP4.

Вопрос дифференциации НАЖБП и АБП изучался во многих исследованиях, были предложены возможные решения проблемы, но до настоящего времени в медицине нет метода, имеющего необходимые параметры для использования его в широкой практике.

Объективно возможна оценка наличия висцерального ожирения конкретного исследуемого: путем анализа объема талии; индексов талия/бедро, талия/рост, шея/бедро, массы тела (ИМТ). Указанные параметры могут быть информативны вследствие доказанной корреляции висцерального ожирения и НАЖБП, но имеют значительные погрешности, так как зависят от индивидуальных особенностей и этнической принадлежности исследуемого.

Из лабораторных гематологических тестов, способных дифференцировать НАЖБП от АБП, выделяют: морфологические, электрофоретические и вязкоупругие параметры эритроцитов; коэффициент де Ритиса – соотношение аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (АСТ /АЛТ); уровни содержания γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ), мочевой кислоты, иммуноглобулинов класса А (IgA), трансферрина (углероддефицитного) (CDT), гомологов фосфатазы и тензина (PTEN), фосфатидилэтанола (PEth); ацетальдегидмодифицированного гемоглобина; этилглюкуронида; 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы-13 (17 β -HSD13); фрагмента М30 цитокератина-18 (СК-18-М30); фактора роста фибробластов-21 (FGF-21); рецептора антагониста интерлейкина-1 (IL-1Ra); пигментного фактора роста эпителия (PEDF) и остеопротегерина (OPG) в сыворотке крови.

Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов определяются путем диэлектрофореза эритроцитов [6]. При всей своей чувствительности (88,5 %) и специфичности (92,9 %) метод требует наличия соответствующего оборудования, программного обеспечения, специальной подготовки лаборанта и врача-лаборанта.

При дифференциальной диагностике НАЖБП и АБП у лиц с поражением печени алкогольного генеза значение АСТ часто более чем в 2 раза превышает АЛТ. Но повышенный коэффициент де Ритиса не коррелирует со степенью тяжести процесса и не связан с выраженностью стеатоза и фиброза печени [7].

ГГТ справедливо можно назвать маркером гепатотоксичности. Имеются убедительные данные об оценке роста уровня ГГТ в сыворотке крови как при НАЖБП, так и при АБП, что позволяет провести качественную дифференциальную диагностику между двумя заболеваниями лишь методом гель-фильтрации [8]. Кроме того, ГГТ повышается: при неспецифическом язвенном колите; гепатобилиарных заболеваниях, включая токсические гепатиты неалкогольного генеза; инфекционных заболеваниях печени, включая острые и хронические вирусные гепатиты; заражении вирусом Эпштейна – Барр; циррозе печени. Повышение уровня ГГТ является ранним диагностическим признаком атеросклероза, ишемической болезни сердца, ассоциированных клинических состояний, сердечной недостаточности, системных заболеваний соединительной ткани, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, гестационного диабета, остеопороза, некоторых онкопатологий и других причин.

Сывороточный IgA достоверно повышается при фиброзе печени, связанном с НАЖБП и при АБП. Но данный иммуноглобулин не может считаться специфическим

показателем прогрессирования ни одного из указанных заболеваний [9].

CDT – достоверный маркер злоупотребления алкоголем в предшествующие проведению исследования две недели (равных периоду полувыведения трансферрина) [10]. Малоинформативен у «запойных» алкоголиков с периодом ремиссии более двух недель и при абстиненции сроком от 14 дней.

PTEN и Peth – два дорогостоящих и малоизученных, но сопоставимых по информативности с CDT белка. На данный момент имеют значимость при единичных исследованиях в научных целях [11]. К ним же можно отнести группу СК-18-М30, FGF-21, IL-1Ra, PEDF, 17 β -HSD13, OPG, этилглюкуронида и ацетальдегидмодифицированного гемоглобина.

Одним из новых маркеров метаболических изменений является Secreted Frizzled Related Protein-4 (SFRP4) – растворимый сывороточный белок, активность которого в отношении нарушений углеводного обмена была открыта в 2008 г. шведским ученым Андерсом Розенгреном, исследователем из Университета Лунда. Последующими исследованиями было показано, что SFRP4 – один из антагонистов сигнального пути Wnt, участвующего в глюкозо-липидном метаболизме через взаимодействие с лигандами Wnt [12].

Достоверно известно, что уровень сывороточного SFRP4 повышается даже при начальных стадиях сахарного диабета 2-го типа [12]. В связи с этим возник вопрос, способен ли указанный показатель сигнализировать о развитии компонентов метаболического синдрома, в частности НАЖБП.

Из современных инструментальных методов диагностики НАЖБП и АБП целесообразно выделить: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП); транзиентную эластографию; эластографию сдвиговой волной (ЭСВ) с эластометрией; компьютерную томографию (в том числе с контрастированием); магнитно-резонансную томографию; магнитно-резонансную спектроскопию; магнитно-резонансную эластографию.

Все они имеют множество положительных свойств, высокочувствительны и специфичны (более или менее в зависимости от метода), но предположить этиологию имеющейся патологии способна только МРС. В настоящий момент аппараты для проведения МРС в России единичны, имеют высокую стоимость. Возможно, способ получит более широкое распространение в будущем.

Биопсия печени является «золотым стандартом» постановки диагноза НАЖБП и АБП. Но в реальной клинической ситуации отличить две патологии трудно и под микроскопом. И при том, и при другом заболевании находками станут проявления стеатоза, фиброза, воспалительных изменений, баллонной и/или некротической дистрофии и апоптоза гепатоцитов [13]. Лишь опытный морфолог при детальном исследовании алкоголь-ассоциированного повреждения печени отметит, что тельца Маллори, нейтрофильная инфильтрация и крупнокапельная жировая дистрофия встречаются чаще, чем у пациентов с НАЖБП, некротическая активность выше, а при окраске по Перлсу для «алкогольной» печени характерно усиленное отложение железа [14]. Жировая болезнь печени, ассоциированная с МС, чаще характеризуется тяжелым стеатозом, гликогенированными ядрами и присутствием липогранул.

При проведении биопсии следует учесть, что процедура субъективно неприятна, требует специальных условий проведения, сопряжена с высоким риском осложнений во время и после проведения манипуляции, охватывает только 0,2 % печеночной паренхимы и не предоставляет никакой информации о том, является ли распределение инфильтратов однородным или гетерогенным [15]. Кроме того, оценка гистологического строения органа продолжительна по времени и не относится к «срочным» диагностическим процедурам.

Цель – выявление показателей для дифференциальной диагностики неалкогольной и алкогольной жировых болезней печени, наиболее пригодных для использования в первичном звене для профилактики тяжести болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 60 пациентов БУ «Городская клиническая больница № 1» г. Чебоксары Министерства здравоохранения Чувашской Республики (МЗ ЧР) и 30 пациентов БУ «Республиканский наркологический диспансер» МЗ ЧР.

В контрольную группу были включены случайно отобранные 30 практически здоровых лиц без патологических изменений по данным общего и биохимического анализов крови, при оценке эхоструктуры органов брюшной полости по данным УЗИ, без каких-либо заболеваний печени и других органов в анамнезе, добровольно согласившихся на исследование (группа N).

В опытную группу были включены 2 равные подгруппы исследуемых:

1) 30 пациентов, страдающих НАЖБП, подтвержденной данными биопсии (группа O1);

2) 30 пациентов, имеющих подтвержденную алкогольную зависимость по данным анамнеза заболевания, ранее проведенных опросников CAGE, AUDIT и лабораторного теста определения CDT, более месяца не употреблявших алкоголь и на данный момент проходящих лечение в отделении реабилитации БУ «Республиканский наркологический диспансер» МЗ ЧР (группа O2). Все пациенты дали добровольное согласие на использование клинических данных своих историй болезни в научных целях.

Среди прошедших исследование отмечалось равное количество лиц мужского и женского пола, диапазон возраста – от 18 до 60 лет (средний возраст $43,4 \pm 1,67$ года). ИМТ представителей обеих групп составил 18–30 кг/м².

Проводился анализ значений показателей – объема талии, индексов талия/бедро, талия/рост, шея/бедро, ИМТ; из лабораторных методов – общий и биохимический анализы крови, липидограммы, коагулограммы, уровней CDT, SFRP4 в сыворотке крови; из инструментальных – данные УЗИ ОБП и ЭСВ с эластометрией.

ИМТ рассчитывался по методу Кетле: $ИМТ = \text{вес (кг)}/\text{рост (м)}^2$.

Уровень SFRP4 в сыворотке крови определялся при помощи набора для иммуноферментного анализа (ИФА) ELISA Kit for SFRP4 (сертификат № ISO13485:2003 EN ISO13485:2012/ISO9001:2008).

Ввиду отсутствия четко определенного диапазона нормальных значений для сывороточного SFRP4 приняты результаты контролируемого интернационального исследования с использованием идентичных тест-наборов и анализатора и обозначены приемлемыми для относительно здоровых пациентов уровни маркера 5,8–11,8 нг/мл [12].

Для статистической обработки полученных данных использовалась компьютерная программа Statistica 6.0. Выборочные параметры имеют следующие обозначения: Me – медиана; Q1 – верхний квартиль; Q3 – нижний квартиль; n – объем анализируемой подгруппы; p – величина статистической значимости различий. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5 % ($p \leq 0,05$).

Исследование было одобрено этическим комитетом Государственного автономного учреждения Чувашской Республики дополнительного профессионального образования «Институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Чувашской Республики и признано соответствующим правилам клинической медицины (GCP).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке исследуемых показателей отмечены статистически значимые различия по следующим параметрам: объем талии – 11,1 %; индекс талия/бедро – 35,54 %; уровень SFRP4 в сыворотке крови – 48,54 %; показатели ЭСВ печени – 27,46 % (табл. 1).

Объем талии, индекс талия/бедро, уровень SFRP4 в сыворотке крови – маркеры висцерального ожирения. Разница их показателей при дифференциальной диагностике НАЖБП и АБП объясняется тесной корреляцией НАЖБП и висцерального ожирения. Кроме того, следует учесть значимую роль прямого повреждающего действия этилового спирта в формировании АБП.

Таблица 1

Сравнительная оценка показателей тестов дифференциальной диагностики неалкогольной и алкогольной жировых болезней печени, имеющих достоверные различия в опытных группах исследования

Параметр исследования	Группа O1, Me (Q1;Q3) (n = 30)	Группа O2, Me (Q1;Q3) (n = 30)	Группа N, Me (Q1;Q3) (n = 30)
Объем талии, см	97,40 (88,0; 106,8)	86,60* (80,2; 92,8)	83,33 (69,4; 89,5)
Индекс талия/бедро	1,21 (0,99; 1,43)	0,78* (0,46; 1,1)	0,76 (0,6; 0,92)
Уровень Secreted Frizzled Related Protein-4 в сыворотке крови, нг/мл	21,96 (19,9; 23,9)	14,8* (9,7; 12,9)	8,5* (7,2; 10,8)
Показатели эластографии сдвиговой волной печени с эластометрией, кПа	12,6 (10,36; 14,5)	9,14* (6,78; 11,5)	4,6* (3,4; 5,3)

Примечание: здесь и далее * – $p < 0,05$.

Показатели ЭСВ печени у пациентов с АБП в условиях длительной абстиненции оказались значимо лучше данных больных НАЖБП. Данный факт можно объяснить высокой регенераторной способностью печени и продолжить наблюдение в динамике через 3, 6, 12 месяцев от начала абстиненции.

В обеих опытных группах коэффициенты де Ритиса, уровни содержания ГГТ, мочевой кислоты в сыво-

ротке крови были достоверно выше результатов контрольной группы (табл. 2).

Гепатотоксичность имеет место как при НАЖБП, так и при АБП. В связи с этим неспецифические маркеры, к которым относятся коэффициент де Ритиса, уровень содержания ГГТ, мочевой кислоты в сыворотке крови, дают результаты, значимо превосходящие контрольные в обоих случаях.

Таблица 2

Сравнительная оценка показателей тестов дифференциальной диагностики неалкогольной и алкогольной жировых болезней печени, имеющих достоверные различия в опытных и контрольной группах исследования

Параметр исследования	Группа О1, Ме(Q1;Q3) (n = 30)	Группа О2, Ме(Q1;Q3) (n = 30)	Группа N, Ме(Q1;Q3) (n = 30)
Коэффициент де Ритиса	1,56 (0,9; 2,22)	2,01 (1,43; 2,59)	0,8* (0,46; 1,14)
Уровень содержания γ -глутамил-транспептидазы в сыворотке крови, Ед/л	89,1 (83,7; 94,5)	78,2 (73,6; 82,8)	33,7* (31,3; 36,1)
Уровень содержания мочевой кислоты в сыворотке крови, мкмоль/л	588,9 (433,1; 744,7)	543,8 \pm 58,7 (426,4; 661,2)	312,4* (208,4; 416,4)

Объективно значения индексов талия/рост, шея/бедро, ИМТ между группами в нашем исследовании существенно не отличались. Возможно, это связано с этническими особенностями внешности исследуемых пациентов, присущими чувашскому народу: невысокий рост, короткая шея.

При анализе показателей общего анализа крови, липидограммы, коагулограммы, уровня сывороточного CDT достоверной разницы результатов выявлено также не было. При выполнении УЗИ ОБП в обоих случаях отмечено повышение эхогенности печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Такие маркеры висцерального ожирения, как объем талии, индекс талия/бедро, уровень SFRP4 в сыворотке крови, способны дать достоверную разницу при дифференцировке НАЖБП и АБП. Уровень SFRP4 в сыворотке крови пригоден для дифференциальной диагностики НАЖБП и АБП в широкой практике для своевременной постановки диагноза, дифференциального диагноза, выбора специфического лечения и профилактики тяжести болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куяров А. В., Мартынов М. Ю., Куяров А. А., Попова А. В. Социально-гигиенический мониторинг качества питания населения северного города // Вестник СурГУ. Медицина. 2017. № 4. С. 44–48.
2. Yki-Järvinen H. Nutritional Modulation of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance // Nutrients. 2015. № 7. P. 9127–9138. DOI: 10.3390/nu7115454.
3. Кершенгольц Б. М., Чернобровкина Т. В., Колосова О. Н. Этногенетические особенности устойчивости организма к алкоголю в популяциях народов Севера // Вестн. Северо-Восточ. Федерал. ун-та им. М. К. Аммосова. 2012. № 1. С. 22–28.
4. Лившиц И. К. Алкогольное поражение печени: место гепатопротективной терапии // Вестник СурГУ. Медицина. № 1. 2018. С. 16–20.
5. Диомидова В. Н., Тарасова Л. В., Трухан Д. И., Цыганова Ю. В., Виноградова В. С. Информативность эластографии сдвиговой волной с эластометрией при неалкогольной жировой болезни печени // Практич. медицина. 2018. № 1. С. 81–85.
6. Кручинина М. В., Курилович С. А., Громов А. А. и др. К вопросу о дифференциальной диагностике алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени // Междунар. журн. приклад. и фундамент. исслед. 2016. № 7 (1). С. 36–45. URL: <http://applied-research.ru/ru/article/view?id=9753> (дата обращения: 03.09.2018).
7. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. № 2. С. 24–42.
8. Sueyoshi S., Sawai S., Satoh M., Seimiya M. et al. Fractionation of gamma-glutamyltransferase in patients with nonalcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease // World J. Hepatol. 2016. № 8. P. 1610–1616. DOI: 10.4254/wjh.v8.i36.1610.
9. Inamine T., Schnabl B. Immunoglobulin A and Liver Diseases // J. Gastroenterol. 2018. № 53. P. 691–700. DOI: 10.1007/s00535-017-1400-8.
10. Новиков Д. Г., Дементий Л. И., Индутный А. В., Трофимович Н. А., Николаев Н. А. Лабораторно-медицинские аспекты интегральной оценки уровня алкоголизации в молодежной среде // Соврем. проблемы науки и образования. 2015. № 5. С. 352.
11. Петухов А. Е., Надеждин А. В., Богstrand С. Т. и др. Фосфатидилэтанол как биомаркер злоупотребления алкоголем // Наркология. 2017. № 2. С. 42–47.

12. Yuan X.S., Zhang M., Wang H.Y., Jiang J., Yu B. Increased secreted frizzled-related protein 4 and ficolin-3 levels in gestational diabetes mellitus women // *Endocr J.* 2018. № 65. P. 499–508. DOI: 10.1507/endocrj.EJ17-0508.
13. Бакулин И. Г., Сандлер Ю. Г., Кейян В. А., Винницкая Е. В. и др. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 12. С. 57–64.
14. Sakhuja P. Pathology of Alcoholic Liver Disease, Can it Be Differentiated From Nonalcoholic Steatohepatitis? // *World J Gastroenterol.* 2014. № 20. P. 16474–16479. DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16474.
15. Banerjee R., Pavlides M., Tunncliffe E.M. Multiparametric magnetic resonance for the non-invasive diagnosis of liver disease // *J Hepatol.* 2014. № 60. P. 69–77.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тарасова Лариса Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней Медицинского института, Сургутский государственный университет; заместитель главного врача по терапевтической службе, Сургутская окружная клиническая больница; заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова; e-mail: tarasovalv@surgutokb.ru.

Диомидова Валентина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова; e-mail: diomidovavn@rambler.ru.

Цыганова Юлия Вадимовна – ассистент, аспирант кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова; e-mail: j.v.tsyganova@mail.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Larisa V. Tarasova – Doctor of Science (Medicine), Professor, Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University; Deputy Chief Medical Officer for Therapeutic Service, Surgut Regional Clinical Hospital; Head, Faculty and Hospital Therapy Department, I. N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary; e-mail: tarasovalv@surgutokb.ru.

Valentina N. Diomidova – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, I. N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary; e-mail: diomidovavn@rambler.ru.

Yulia V. Tsyganova – Assistant Professor, Postgraduate, Faculty and Hospital Therapy Department, I. N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary; e-mail: j.v.tsyganova@mail.ru.