

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АУТОАНТИТЕЛ К АСИАЛОГЛИКОПРОТЕИНЫМ РЕЦЕПТОРАМ В ДИАГНОСТИКЕ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Базарный В.В., Михайлова Е.Ю., Партылова Е.А.

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Екатеринбург, Россия

Резюме. В исследовании 15 пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени и 36 пациентов без аутоиммунной патологии установлена диагностическая информативность тестов определения антиядерных и антимитохондриальных аутоантител (АМА-М2), а также антител к асиалогликопротеиновому рецептору (anti-ASGPR). На основе ROC анализа показано, что диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность для АМА-М2 составили 73 и 100%, а для anti-ASGPR — только 60 и 77% соответственно. Следовательно, тест на anti-ASGPR при аутоиммунных заболеваниях печени не показал преимуществ перед уже существующими, и целесообразность его использования в клинической практике требует уточнения.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, аутоантитела

CLINICAL DIAGNOSTIC VALUE OF AUTOANTIBODIES IN THE DIAGNOSIS OF AUTOIMMUNE LIVER DISEASES

Bazarnyi V.V., Mikhailova E.Yu., Partylova E.A.

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Abstract. We are studied the 15 patients with autoimmune liver diseases and 36 patients without autoimmune pathology found the diagnostic value of antinuclear and antimitochondrial autoantibodies (AMA-M2) tests, and antibodies to asialoglycoprotein receptor (anti-ASGPR). Based on the ROC analysis showed that the diagnostic sensitivity and diagnostic specificity of AMA-M2 was 73% and 100% and for anti-ASGPR — 60% and 77%, respectively. Therefore, the test for anti-ASGPR in autoimmune diseases of the liver showed no advantages over standart tests, and its using in clinical practice requires clarification.

Keywords: autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, autoantibodies

Адрес для переписки:

Базарный Владимир Викторович
ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский
университет» Минздрава РФ
620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.
Тел.: 8 (912) 288-85-90.
E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru

Address for correspondence:

Bazarnyi Vladimir V.
Ural State Medical University
620028, Russian Federation, Ekaterinburg, Repin str., 3.
Phone: 7 (912) 288-85-90.
E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru

Образец цитирования:

В.В. Базарный, Е.Ю. Михайлова, Е.А. Партылова
«Клинико-диагностическое значение аутоантител
к асиалогликопротеиновым рецепторам в диагностике
аутоиммунных заболеваний печени» // Медицинская
иммунология, 2015. Т. 17, № 1. С. 93–96.
doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-93-96
© Базарный В.В. и соавт., 2015

For citation:

V.V. Bazarnyi, E.Yu. Mikhailova, E.A. Partylova, “Clinical
diagnostic value of autoantibodies in the diagnosis of
autoimmune liver diseases”, *Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya*, 2015, Vol. 17, no. 1, pp. 93–96.
doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-93-96
DOI: http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-1-93-96

Аутоиммунные заболевания печени (АИЗП) включают аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит. Среди принятых международным сообществом критериев их диагностики «золотым стандартом» является патоморфологическое исследование гепатобиоптата [1, 7, 11]. К другим методам относится детекция аутоантител, прежде всего — антинуклеарных (ANA), антимитохондриальных (AMA) и некоторых других [2, 4, 9, 10]. В последние годы в лабораторной практике появился тест на антитела к асиалогликопротеиновым рецепторам (anti-ASGPR), которые потенциально могут рассматриваться как органоспецифические, поскольку сами рецепторы являются лектинами, специфичными для мембран гепатоцитов. Аутоантитела данной специфичности были описаны достаточно давно, в частности — у пациентов с АИЗП [5, 13]. Однако, хотя некоторые авторы и считают тест перспективным в диагностике аутоиммунных гепатитов, и он коррелирует с уровнем печеночных трансаминаз, пока отношение к его клинико-диагностической информативности неоднозначно, а отечественный опыт использования данного показателя в диагностике АИЗП крайне ограничен [3, 8, 12]. Этим определена **цель работы** — оценить диагностическую значимость определения аутоантител к асиалогликопротеиновым рецепторам при аутоиммунном поражении печени.

Материалы и методы

В исследование были включены 51 человек. Основную группу составили 15 пациентов с АИЗП — аутоиммунным гепатитом и первичным билиарным циррозом (ПБЦ). Диагноз был установлен на основании стандартных клинико-лабораторных критериев и верифицирован морфологически (зав. отделением — доктор ме-

дицинских наук Бессонова Е.Н.). Группа сравнения состояла из 36 человек, у которых диагноз аутоиммунного синдрома был исключен. В нее вошли пациенты с алкогольным жировым стеатогепатитом, хроническим панкреатитом и другой соматической патологией. Всем обследованным выполняли тесты для определения антител (иммуноглобулинов G) к экстрагируемым ядерным антигенам (anti-ENA), AMA и anti-ASGPR методом твердофазного иммуноферментного анализа на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе «Personal Lab» с использованием тест-систем «Orgentic ENA-combi», «Orgentic AMA-M2» и «anti-ASGPR» (Medipan).

Статистическая обработка результатов проведена на основе принципов вариационной статистики с использованием программы Biostat (версия 4.03). Достоверность различий между группами оценивали с помощью критерия Краскала—Уоллиса. Диагностическую информативность тестов определяли на основе ROC-анализа (программа AtteStat, версия 12.0.5).

Результаты и обсуждение

У пациентов обеих групп определяли органоспецифические (AMA-2 anti-ASGPR) и органонеспецифические аутоантитела (anti-ENA). В группе сравнения уровень изучаемых аутоантител в сыворотке крови не выходил за пределы референтных значений (табл. 1). У больных с АИЗП содержание AMA и ANA было повышено при сопоставлении с группой сравнения. Это соответствует существующим представлениям об иммунопатогенезе и лабораторной диагностике данной группы болезней. В нашем исследовании мы не установили повышения уровня anti-ASGPR при аутоиммунной патологии печени, как это было сделано другими ав-

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ АУТОАНТИТЕЛ У ПАЦИЕНТОВ С АИЗП

Показатели	Референтные значения (по рекомендации производителя тест- систем)	Аутоиммунные заболевания печени	Группа сравнения
AMA, Е/мл	0-20	123,3±18,88 p = 0,03	12,78±7,567
Anti-ENA, индекс серопозитивности	< 1,0	1,534±0,5136 p = 0,02	0,21±0,41
anti-ASGPR, коэффициент связывания	< 0,9	0,1899±0,35 p = 0,32	0,27±0,043

ТАБЛИЦА 2. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ТЕСТОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АУТОАНТИТЕЛ ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Показатели	Диагностическая чувствительность	Диагностическая специфичность	AUC
anti-ASGPR	60%	77%	0,55
AMA	73%	100%	0,86
Anti-ENA	60%	100%	0,78

торами [3, 5, 7, 14]. Возможно, увеличение количества обследованных больных изменит этот результат.

Для оценки диагностической информативности (ДИ) изученных тестов нами был проведен статистический ROC-анализ (табл. 2). Он позволяет определить диагностическую чувствительность (ДЧ) и диагностическую специфичность (ДС) теста, а площадь под ROC-кривой (AUC) является объективной интегральной оценкой ДИ метода. Полученные нами результаты тестов AMA-2 anti-ENA соответствуют данным других авторов, представленных в литературе [4, 5, 11, 14]. В отношении anti-ASGPR антител мы уста-

новили довольно невысокую ДИ, хотя в отдельных работах показано, что данный тест имеет ДЧ = 78%, а ДС составляет 99% [8]. Вместе с тем, обнаружено повышение уровня антител данной специфичности при вирусных гепатитах [6], что также ставит вопрос о диагностической ценности anti-ASGPR в дифференциальной диагностике аутоиммунной патологии.

Таким образом, в проведенном нами исследовании 15 пациентов с аутоиммунным гепатитом и ПБЦ мы не обнаружили преимуществ теста на наличие anti-ASGPR перед уже существующими, и целесообразность его использования в клинической практике требует уточнения.

Список литературы / References

1. Гастроэнтерология: Клинические рекомендации / под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2006. 208 с. [Gastroenterology. Clinical recommendations / edited by V.T. Ivashkin]. Moscow, 2006. 208 p.
2. Лапин С.В., Тотолян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. СПб.: Человек, 2010. 272 с. [Lapin S.V., Totolian A.A. Immunological laboratory diagnosis of autoimmune diseases]. St. Petersburg: Tchelovek, 2010. 272 p.
3. Сагынбаева В.Э., Лазебник Л.Б., Винницкая Е.В., Дорофеев А.С., Ефремов Л.И. Диагностическое значение аутоантител к асиалогликопротеиновому рецептору при аутоиммунном гепатите // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2013. № 8. С. 45-49. [Sagynbaeva V.E., Lazebnik L.B., Vinnitskaya E.V., Dorofeev A.S., Efremov L.I. Diagnostic value of autoantibodies to asialoglycoprotein receptor in autoimmune hepatitis. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2013, no. 8, pp. 45-49. (In Russ.)]
4. Bowlus C.L., Gershwin M.E. The diagnosis of primary cirrhosis. *Autoimmune Rev.*, 2014, Vol. 13, pp. 441-444.
5. Czaja A.J. Autoimmune hepatitis – approach to diagnosis. *MedGenMed.*, 2006, Vol. 23, no. 2, p. 55.
6. Diao J., Slaney D.M., Michalak T.I. Modulation of the outcome and severity of hepadnaviral hepatitis in woodchucks by antibodies to hepatic asialoglycoprotein receptor. *Hepatology*, 2003, Vol. 38, no. 3, pp. 629-638.
7. Gleeson D., Heneghan M.A. British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut.*, 2011, Vol. 60, no. 12, pp. 1611-1629.
8. Hausdorf G., Roggenbuck D., Feist E., Büttner T., Jungblut P.R., Conrad K., Berg C., Klein R. Autoantibodies to asialoglycoprotein receptor (ASGPR) measured by a novel ELISA – revival of a disease-activity marker in autoimmune hepatitis. *Clin. Chim. Acta*, 2009, Vol. 408, no. 1-2, pp. 19-24.
9. Liberal R., Grant C.R., Longhi M.S., Mieli-Vergani G., Vergani D. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. *Autoimmun Rev.*, 2014, Vol. 13, no. 4-5, pp. 435-437.
10. Longhi M.S., Ma Y., Mieli-Vergani G., Vergani D. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *J. Autoimmun.*, 2009, Vol. 17, no. 9, pp. 186-189.

11. Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D., Krawitt E.L., Vergani D., Vierling J.M.; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 2010, Vol. 51, no. 6, pp. 2193-2213.
12. Rigopoulou E.I., Roggenbuck D., Smyk D.S., Liaskos C., Mytilinaiou M.G., Feist E., Conrad K., Bogdanos D.P. Asialoglycoprotein receptor (ASGPR) as target autoantigen in liver autoimmunity: lost and found. *Autoimmun Rev.*, 2012, Vol. 12, no. 2, pp. 260-269.
13. Treichel U., Poralla T., Hess G., Manns M., Meyer zum Büschenfelde K.H. Autoantibodies to human asialoglycoprotein receptor in autoimmune-type chronic hepatitis. *Hepatology*, 1990, Vol. 11, no. 4, pp. 606-612.
14. Vierling J.M. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Curr. Gastroenterol.*, 2012, Vol. 14, no. 1, pp. 25-36.

Авторы:

Базарный В.В. — д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Екатеринбург, Россия

Михайлова Е.Ю. — младший научный сотрудник, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Екатеринбург, Россия

Партылова Е.А. — к.м.н., научный сотрудник, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Bazarnyi V.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Mikhailova E. Yu., Junior Research Associate, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Partlylova E.A., PhD (Medicine), Research Associate, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Поступила 01.12.2014
Принята к печати 10.12.2014

Received 01.12.2014
Accepted 10.12.2014