



ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ И
ВАСКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА
РОСТА У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ
СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И
ХРОНИЧЕСКОГО НЕКАЛЬКУЛЕЗНОГО
ХОЛЕЦИСТИТА

Н.Г. ВИРСТЮК, Н.Р. СЕНЮТОВИЧ,
Ивано-Франковский национальный
медицинский университет, Украина

Summary

Patogenetic importance of fibroblastic growth factor and vasoendothelial growth factor in patients with non-alcoholic steatohepatitis on the ground of metabolic syndrome and chronic non-calculous cholecystitis

According to the results of full clinical and biochemical examination of 72 patients with chronic non-calculus cholecystitis with obesity – in 34,7% non-alcoholic steatohepatitis and in 65,3% – non-alcoholic steatohepatitis was revealed. Besides, non-alcoholic steatohepatitis was revealed in 76,9% of patients without metabolic syndrome; non-alcoholic steatohepatitis in patients with metabolic syndrome (89,1%), who had more obvious changes of indices of functional liver state and lipidic blood spectrum. This is characteristic of the majority of patients with non-alcoholic steatohepatitis on the ground of metabolic syndrome the increasing of fibroblastic growth factor (FGFb) in blood and vasoendothelial growth factor (VEGF) which proves the activation of fibroseformation, angoigenesis changes and progressing of the disease. The revealed relations between increase of FGFb and VEGF in blood and activity of inflam-

matory process and index HOMA-IR, which indicates the role of inflammatory process and expressing of metabolic syndrome in progressing of non- alcoholic steatohepatitis.

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis, metabolic syndrome, vasculoendothelial factor, fibroblastic growth factor

Резюме

В результате общеклинического и биохимического обследования 72 больных хроническим некалькулезным холециститом с ожирением в 34,7% случаев обнаружен неалкогольный стеатогепатоз, в 65,3% – неалкогольный стеатогепатит. Неалкогольный стеатогепатоз был обнаружен преимущественно (76,9%) у больных без метаболического синдрома, а неалкогольный стеатогепатит – у больных с метаболическим синдромом (89,1%), у которых были более выражены изменения показателей функционального состояния печени и липидного спектра крови. Для подавляющего большинства больных с диагностированным неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) на фоне метаболического синдрома характерным является увеличение в крови содержания фактора роста фибробластов (ФРФб) и васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР), который свидетельствует об активации фиброобразования, изменении ангиогенеза и прогрессировании заболевания. Обнаружены взаимосвязи между увеличением содержания в крови ФРФб и ВЭФР, а также активностью воспалительного процесса и показателем HOMA-IR, который указывает на роль воспалительного процесса и выраженности метаболического синдрома в прогрессировании НАСГ.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, метаболический синдром, васкулоэндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов

Введение

Актуальность проблемы неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) обусловлена ростом заболеваемости и распространенности заболевания, способностью к прогрессирующему течению и развитию фиброза и цирроза печени [2]. В экспериментальных условиях доказано, что фактор роста фибробластов (ФРФб) и васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР) владеют выраженными профиброгенными и проангиогенными свойствами [6, 9, 11]. Регуляция фиброгенной активности звездчатых клеток осуществляется по аутокринному механизму [12]. Провоспалительные цитокины, в частности туморнекротизирующий фактор альфа (TNF α), интерлейкин-1 (IL-1), которые продуцируются мононуклеарными фагоцитами, готовят звездчатые клетки к фиброгенному ответу на ростовые факторы [7, 10]. Ростовые цитокины, такие как трансформирующий фактор роста, ФРФб, инсулиноподобный фактор роста и тромбозитарный фактор роста, усиливают

синтез коллагена [1, 3]. Фиброзообразование в печени непременно сопровождается сосудистой реконструкцией с капилляризацией синусоидов с непосредственным участием ВЭФР [4, 5, 8].

Целью работы было изучение изменений содержания ВЭФР и ФРФб в крови больных НАСГ на фоне метаболического синдрома (МС) и хронического некалькулезного холецистита (ХНХ).

Материалы и методы

Было обследовано 72 больных ХНХ с ожирением; 18 мужчин и 42 женщины в возрасте 35-59 лет. Диагноз ХНХ базировался на анализе клинических, лабораторных и инструментальных обследований. Состояние желчного пузыря и печени оценивалось по результатам ультразвукового исследования. Для оценки ожирения проводили антропометрические исследования с определением индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывали по формуле Кетле ($ИМТ = МТ / P^2$, где $МТ$ – масса тела, кг; P – рост, м). Для выяснения типа ожирения рассчитывали соотношение окружности талии к объему бедер.

Для контроля углеводного обмена натощак определяли концентрацию глюкозы глюкозооксидазным методом, проводили глюкозотолерантный тест (ГТТ). Уровень инсулина определяли иммуноферментным методом с использованием реактивов DRG Diagnostics (Германия). Индекс инсулинорезистентности рассчитывали по формуле HOMA-IR = [глюкоза натощак (ммоль/л) \times инсулин натощак (мкМО/мл)] \div 22,5). В исследование включали больных ХНХ с ожирением (ИМТ \geq 30,0 кг/м²) по абдоминальному типу. МС диагностировали согласно рекомендациям International Diabetes Federation (2005).

Больные были разделены на 2 группы в зависимости от наличия МС. I группа включала 26 больных ХНХ без признаков МС, II группа – 46 больных ХНХ с признаками МС; группы были рандомизированы по возрасту и полу. Во II группу включали больных ХНХ с ожирением (ИМТ \geq 30,0 кг/м²) по абдоминальному типу. Контролем были 20 здоровых доноров.

Для оценки липидного спектра крови определяли содержание общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) с использованием стандартных тест-систем фирмы *Ольвекс Диагностика* (Россия) ферментативным методом на автоанализаторе. Проводили определение активности ферментов крови щелочной фосфатазы (ЩФ) с использованием набора реактивов ООО НВП *Филисит-диагностика*, АСАТ, АЛАТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) с использованием наборов реактивов фирмы *Pliva-lachema*.

Содержание ФРФб в крови определяли с помощью коммерческих наборов *Cytimmune* (США), содержание ВЭФР – с помощью коммерческих наборов *Biosource* (США) иммуноферментным методом (ELISA) по методикам фирм-производителей. Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили на персональном компьютере с использованием программы *Statistica 6.1, Windows*.

Результаты исследования и их обсуждения

По результатам общеклинического и биохимического исследования среди обследованных больных ХНХ с ожирением в 25 (34,7%) случаев обнаружен неалкогольный стеатогепатоз (НАСЗ), в 47 (65,3%) – НАСГ. Причем, НАСЗ был обнаружен преимущественно у больных I группы – у 20 (76,9%) из 26 пациентов, и только у 5 (10,8%) из 46 II группы. НАСГ был обнаружен преимущественно у больных II группы – у 41 (89,1%) пациента, и только у 6 (23,1%) больных I группы. Изменения показателей функционального состояния печени (таблица 1) и липидного спектра крови (таблица 2) у больных II группы были выраженнее, в сравнении с больными I группы.

Таблица 1

Изменения показателей функционального состояния печени у больных хроническим некалькулезным холециститом на фоне ожирения в зависимости от наличия метаболического синдрома (M±m)

Показатели	Здоровые, n=20	I группа, n=26	II группа, n=46
Общ. билирубин, мкмоль/л	12,46±0,05	19,32±0,15*	26,17±2,05*•
АЛАТ, ммоль/л·час	0,34±0,05	0,61±0,04*	0,79±0,05*•
АСАТ, ммоль/л·час	0,32±0,06	0,59±0,04	0,72±0,06*•
ЛФ, ммоль/л·час	1,16± 0,08	1,68±0,15*	2, 51± 0,22*•
ГГТП, ммоль/л·час	2,25±0,17	3,95± 0,32*	6,53±0,57*•
Тимолова проба, од.	2,64± 0,19	3,24±0,29	4,85±0,37*•

Примечания: * – достоверность отличия от здоровых, p<0,05; • – достоверность отличия между показателями у больных I и II групп, p<0,05.

Таблица 2

Динамика показателей липидного спектра крови у больных хроническим некалькулезным холециститом на фоне ожирения в зависимости от наличия метаболического синдрома (M±m)

Показатели	Здоровые, n=20	I группа, n=26	II группа, n=46
ОХ, ммоль/л	4,43±0,26	5,02±0,41*	6,23±0,49*
ТГ, ммоль/л	1,28±0,10	1,52±0,14*	2,68±0,23*•
ЛПВГ, ммоль/л	1,32±0,10	1,28±0,12	1,10±0,08*•
ЛПНГ, ммоль/л	2,39±0,19	2,83±0,26*	3,92±0,35*
ЛПДНГ, ммоль/л	0,75±0,05	0,83±0,06	1,33±0,12*

Примечания: * – достоверность отличия от здоровых, p<0,05; • – достоверность отличия между показателями у больных I и II групп, p<0,05.

По результатам анализа исследования показатели НОМА-IR и инсулина были значительно выше у больных ХНХ на фоне ожирения и MC II группы (4,42±0,38 и 16,85±1,37 мкОд/мл) в сравнении с больными ХНХ на фоне ожирения без MC I группы (2,15±0,18 и 7,36±0,65 мкОд/мл) и здоровыми (1,27±0,06 и 5,53±0,26 мкОд/мл), соответственно (p<0,05).

Установлено, что содержание ФРФб было умеренно повышенным у 4 (16,0%) из 25 больных с диагностированным НАСЗ и у 40 (85,1%) с диагностированным НАСГ. У больных НАСЗ он повышался до уровня (5,12±0,45) нг/мл (p<0,05), у больных НАСГ – (11,83±0,90) нг/мл (p<0,05) в сравнении с (3,75±0,24) нг/мл в контроле. Таким образом, содержание ФРФб в крови больных НАСГ превышало соответствующий показатель у больных НАСЗ в 2,31 раза (p<0,05), у здоровых – в 3,15 раза (p<0,05). Такие результаты указывают на активацию фиброобразования преимущественно у больных ХНХ на фоне ожирения и MC с диагностированным НАСГ.

Установлено, что содержание ВЭФР в крови больных НАСЗ достоверно не повышался и составлял (56,0±4,9) пг/мл (p>0,05) в сравнении с (51,3±3,8) пг/мл у здоровых. В группе больных НАСГ содержание ВЭФР в крови было повышенным у 38 (80,9%) пациентов до уровня (138,5(11,7) пг/мл (p<0,05) и превышал соответствующий показатель у больных НАСЗ в 2,46 раза (p<0,05), у здоровых – в 2,70 раза (p<0,05), что указывает на изменение у них ангиогенеза и прогрессирование заболевания.

Проведенный парный корреляционный анализ помог обнаружить взаимосвязи между активностью воспалительного процесса и увеличением содержания в крови ФРФб и ВЭФР. Это подтверждали обнаруженные прямые корреляции между содержанием в крови ФРФб и ВЭФР и активностью АЛАТ (r=+0,56; r=+0,51, соответственно; p<0,05). Также обнаружены взаимосвязи между показателем НОМА-IR и содержанием в крови ФРФб и ВЭФР (r=+0,50; r=+0,43, соответственно; p<0,05).

Выводы

1. Для подавляющего большинства больных с диагностированным НАСГ на фоне ХНХ с MC характерным является увеличение в крови содержания ФРФб и ВЭФР, что свидетельствует об активации фиброобразования, изменении ангиогенеза и прогрессировании заболевания.

2. Обнаружены взаимосвязи между увеличением содержания в крови ФРФб и ВЕФР и активностью воспалительного процесса и показателем НОМА-IR, что указывает на роль воспалительного процесса и выраженность МС в прогрессе НАСГ.

3. Перспективами последующих исследований является изучение эффективности медикаментозных средств для влияния на показатели ФРФб и ВЭФР с целью предупреждения прогресса НАСГ у больных ХНХ с МС.

Библиография

1. О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова [и др.]. *Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты*. В: *Внутрішня медицина*, 2009, № 3, с. 18-26.
2. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Кравченко Н.А. *Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения*. В: *Сучасна гастроентерологія*, 2009, № 2, с. 5-17.
3. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. *Роль адипокинов в развитии фиброза печени при неалкогольной жировой болезни*. В: *Сучасна гастроентерологія*, 2009, № 5 (49), с. 5-12.
4. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. *Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение*. В: *Укр. кардіол. журн.*, 2011, № 4, с. 87-95.
5. Н.Б. Захарова, Д.А. Дурнов, В.Ю. Михайлов [и др.]. *Диагностическое значение исследования фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови*. В: *Фундамент. исслед.*, 2011, № 11, с. 215-220.
6. Киселева Е.П., Крылов А.В., Старикова Э.А. [и др.]. *Фактор роста сосудистого эндотелия и иммунная система*. В: *Успехи совр. биологии*, 2009, № 129 (4), с. 1-12.
7. Aggarwal B.B., Gupta S.C., Kim J.H. *Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey*. In: *Blood*, 2012, Vol. 119, nr. 3, p. 651-665.
8. H. Wada, S. Ura, S. Kitaoka et al. *Distinct characteristics of circulating vascular endothelial growth factor-a and C levels in human subjects*. In: *PLoS One*, 2011, Vol. 6 (12), p. 6.
9. J. Gómez-Ambrosi, V. Catalán, A. Rodríguez et al. *Involvement of serum vascular endothelial growth factor family members in the development of obesity in mice and humans*. In: *J. Nutr. Biochem.*, 2010, Vol. 21 (8), p. 774-780.
10. D. Tracey, L. Klareskov, E. Sasso et al. *Tumor necrosis factor antagonists mechanisms of actions: a comprehensive review*. In: *Pharmacol. Therapeut.*, 2008, Vol. 117, p. 244-279.
11. W. Lieb, R. Safa, E.J. Benjamin et al. *Vascular endothelial growth factor, its soluble receptor, and hepatocyte growth factor: clinical and genetic correlates and association with vascular function*. In: *Eur. Heart J.*, 2009, № 30, p. 1121-1127.
12. M. Bry, R. Kivelä, V.M. Leppänen, K. Alitalo. *Vascular Endothelial Growth Factor-B in Physiology and Disease*. In:

Physiol. Reviews Published, 2014, V. 94, no. 3, p. 779-794. DOI: 10.1152/physrev.00028.2013

Вирстюк Наталия Григорьевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедры внутренней медицины стоматологического факультета ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», ул. Галицкая 2, г. Ивано-Франковск, 76018, Украина
Тел.: (+380342) 52-59-69; +380978604337
E-mail: natalya1727@rambler.ru