

УДК 616.36/.367-092:616.3-003.93

DOI: 10.17816/pmj37436-45

## РОЛЬ ВАСКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И ЕГО ГЕНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

*А.П. Щёктова\**, *И.А. Булатова*

*Пермский государственный медицинский университет  
имени академика Е.А. Вагнера, г. Пермь, Россия*

## ROLE OF VASCULOENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND ITS GENE IN PATHOGENESIS OF HEPATOBILIARY PATHOLOGY

*A.P. Schekotova\**, *I.A. Bulatova*

*E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation*

---

**Цель.** Оценить патогенетическое значение васкулоэндотелиального фактора роста и полиморфизма его гена при гепатобилиарной патологии.

**Материалы и методы.** Обследовано 190 пациентов с гепатобилиарной патологией: 100 больных хроническим гепатитом С в фазе реактивации, 50 – с циррозом печени в исходе хронического гепатита С, 30 – с желчнокаменной болезнью, 10 – с очаговыми поражениями печени (в том числе 8 с первичными и вторичными опухолями печени).

**Результаты.** При гепатобилиарной патологии васкулоэндотелиальный фактор роста как показатель неоангиогенеза и эндотелиальной дисфункции является маркером тяжести поражения печени: его выработка повышена у ряда больных с желчнокаменной болезнью, умеренно повышена у всех пациентов с хроническим гепатитом и значительно повышена на фоне цирроза печени и патологии печени опухолевого генеза. При хронических диффузных заболеваниях печени выявлены многочисленные достоверные взаимосвязи васкулоэндотелиального фактора с рядом показателей эндотелиальной дисфункции, печеночными клинико-биохимическими синдромами, маркерами фиброза печени, уровнем вирусной нагрузки, что свидетельствует об облигатном участии васкулоэндотелиального фактора в развитии и прогрессировании патологии печени. Васкулоэндотелиальный фактор может использоваться как тест дифференциальной диагностики фиброза при хроническом гепатите и циррозе печени с чувствительностью 90 % и специфичностью 78 %. Носительство аллеля С в локусе гена VEGFA (G-634C) в виде гомозиготы СС

---

© Щёктова А.П., Булатова И.А., 2020

тел. +7 964 185 70 18

e-mail: al\_shchekotova@mail.ru

[Щёктова А.П. (\*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики; Булатова И.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики].

© Schekotova A.P., Bulatova I.A., 2020

tel. +7 964 185 70 18

e-mail: al\_shchekotova@mail.ru

[Schekotova A.P. (\*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Faculty Therapy №2, Professional Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics; Bulatova I.A. – MD, PhD, Professor, Department of Faculty Therapy №2, Professional Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics].

может свидетельствовать о риске более тяжелого поражения печени при хроническом гепатите С и взаимосвязано с увеличением выработки васкулоэндотелиального фактора роста.

**Выводы.** Васкулоэндотелиальный фактор роста и полиморфизм его гена облигатно участвуют в патогенезе гепатобилиарной патологии, активируя неоангиогенез и фиброз в печени.

**Ключевые слова.** Васкулоэндотелиальный фактор роста, полиморфизм гена васкулоэндотелиального фактора роста, фиброз печени, хронический вирусный гепатит С, цирроз печени.

**Objective.** To assess the pathogenetic value of vasculoendothelial growth factor (VEGF) and polymorphism of its gene in hepatobiliary pathology.

**Materials and methods.** The study included 190 patients with hepatobiliary pathology (HBP): 100 patients with chronic hepatitis C (CHC) in the reactivation phase, 50 – with HC in the outcome of CHC, 30 – with cholelithiasis, 10 – with focal liver lesions (including 8 with primary and secondary liver tumors).

**Results.** In case of hepatobiliary pathology, VEGF, as indicator neoangiogenesis and endothelial dysfunction (ED), is a marker of the severity of liver lesion: its production is increased in some patients with cholelithiasis, moderately elevated in all patients with CH and significantly elevated against the background of HC and liver pathology of the tumor genesis. In chronic diffuse diseases of the liver, there are detected multiple reliable relationships between VEGF and a number of ED indices, hepatic clinical and biochemical syndromes, liver fibrosis markers, viral load level that proves the obligate involvement of VEGF in the development and progression of liver pathology. VEGF can be used as a test for differential diagnosis of fibrosis in CH and HC with the sensibility of 90 % and specificity of 78 %. Carriage of the allele C in the locus of the VEGF gene (G-634C) in the form of homozygote CC can show the risk of more severe lesion of the liver in CHC and is interconnected with increased production of VEGF.

**Conclusions.** Vasculoendothelial growth factor and polymorphism of its gene is involved in the pathogenesis of hepatobiliary pathology, activating neoangiogenesis and fibrosis in the liver.

**Keywords.** Vasculoendothelial growth factor, polymorphism of vasculoendothelial growth factor gene, liver fibrosis, chronic viral hepatitis C, hepatic cirrhosis.

## ВВЕДЕНИЕ

Хронические заболевания печени закономерно прогрессируют до цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы, которые являются третьей причиной смерти среди лиц старше 50 лет в Европе. Важнейшая роль при этом отводится ангиогенезу и нарушению сосудистой архитектоники в печени, что ведет к портальной гипертензии, нарушению перфузии гепатоцитов и развитию фатальных осложнений цирроза. Ангиогенез также играет ключевую роль в росте опухолей, в том числе в развитии гепатоцеллюлярной карциномы, которая обычно возникает на фоне ЦП [1]. В патогенезе любого поражения печени не менее важное значение имеет развитие фиброза [2]. Васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР) является молекулой, которая объединяет про-

цессы ангиогенеза и фиброза, так как этот цитокин стимулирует, особенно в условиях гипоксии, пролиферацию звездчатых клеток печени и продукцию ими коллагена [3]. ВЭФР также является митогеном эндотелиальных клеток и маркером повреждения эндотелия, в том числе при развитии эндотелиальной дисфункции на фоне хронических диффузных заболеваний печени при воздействии различных этиологических факторов поражения (гепатотропные вирусы, алкоголь и др.) [4]. Необходимость генетических исследований, в том числе при хроническом гепатите С (ХГС), для прогностических целей диктуется рекомендациями Европейской ассоциации по изучению печени [5].

*Цель исследования* – оценить патогенетическое значение ВЭФР и его гена при гепатобилиарной патологии.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Обследовано 190 пациентов с гепатобилиарной патологией (ГПБ): 100 больных ХГС в фазе реактивации, 50 – с ЦП в исходе ХГС, 30 – с желчнокаменной болезнью (ЖКБ), 10 – с очаговыми поражениями печени (в том числе 8 с первичными и вторичными опухолями печени). Группу контроля составили 34 практически здоровых человека, для исследования однонуклеотидного полиморфизма гена ВЭФР в популяции обследовано 100 человек. Больные были обследованы на базе Клинической медико-санитарной части № 1, Пермской краевой инфекционной больницы, городского гепатологического центра, Краевой клинической больницы на станции Пермь-II. Исследование имело параллельный дизайн, было простым, открытым, контролируемым. При формировании групп наблюдения использовался метод адаптивной рандомизации. Было получено письменное информированное согласие пациентов на участие в исследовании. Помимо общеклинического обследования, оценки функциональных печеночных проб, определения серологических маркеров вирусных гепатитов методом ИФА, ПЦР с целью индикации HCV-RНК, определения генотипа вируса, уровня вирусной нагрузки, пациентам проводили инструментальные методы – УЗИ печени, желчного пузыря, селезенки, портальной вены, у ряда больных осуществлено гистологическое исследование печени. Тесты оценки функционального состояния эндотелия изучали в сыворотке крови методом ИФА: уровень общего оксида азота (ОА) – с использованием набора SYSTEMS (США); эндотелина-1 (ЭТ-1) – с использованием набора BIOMEDICA CRUPPE (США); ВЭФР – с использованием набора BIOSOURCE (США); количественное определение функ-

циональной активности фактора Виллебранда (ФВ) проводили на агрегометре 230 LA НПФ «Биола» (г. Москва) (НПО «Ренам», г. Москва). Подсчитывали количество десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) в плазме крови по методу Hladovec, 1978 (Н.Н. Петрищев, 2001). Выраженность фиброза печени оценивали путем определения гиалуроновой кислоты (ГК) в сыворотке крови методом ИФА с помощью тест-системы BSM Diagnostics (США). Однонуклеотидные полиморфные варианты гена определяли в крови с использованием аллельспецифической ПЦР «SNP-Скрин» ЗАО «Синтол» (г. Москва) с детекцией продуктов в режиме реального времени на амплификаторе CFX-96, Bio-Rad Laboratories, Inc (США).

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакетов программ Statistica 6,0, 7,0 Microsoft и Office Excell 2010. При нормальном распределении признака результаты описаны в виде среднего арифметического ( $M$ )  $\pm$  одно среднее квадратичное стандартное отклонение ( $\sigma$ ). Для сравнения групп по количественным признакам при нормальном распределении применен дисперсионный анализ Стьюдента для независимых групп. Связь признаков оценивалась при помощи регрессионного анализа с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). Нулевая гипотеза отвергалась, и различия между выборками считались статистически достоверными при значении  $p < 0,05$ . Проводилась оценка операционных характеристик тестов оценки функционального состояния эндотелия – диагностической чувствительности, диагностической специфичности. Для описания соотношения частот генотипов и аллелей изучаемых генов использовали равновесие Харди – Вайнберга. Исследуемые группы находились в равновесном (устойчивом) состоянии по частотам генотипов

изученного гена ( $p > 0,05$ ). Для частотного анализа использовался метод 2. Различия в двух популяциях рассчитывались по отношению шансов ( $OR$ ) с использованием подхода «случай – контроль» для различных моделей наследования: аддитивной, общей, мультипликативной, доминантной и рецессивной и считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки роли ВЭФР в патогенезе заболеваний гепатобилиарной системы анализировали этот цитокин в рамках синдрома эндотелиальной дисфункции (ЭД) как общепатологического процесса при хроническом поражении печени. При исследовании комплекса лабораторных тестов функционального состояния эндотелия в целом при ГБП выявлены достоверные отличия от показателей контрольной группы, что свидетельствует о наличии поражения эндотелия на фоне

ХГ, ЦП и ЖКБ (табл. 1). Дисфункция эндотелия проявлялась достоверным снижением уровня выработки ОА в сочетании с повышением концентрации Эт-1.

Эти изменения указывают на дисбаланс соединений, влияющих на тонус сосудов, что ведет к ухудшению кровообращения и предрасполагает к формированию на ранних этапах функциональной портальной гипертензии. Количество ДЭЦ было достоверно увеличено, что в сочетании с повышением выработки ВЭФР до  $297,8 \pm 115,1$  пг/мл ( $p = 0,001$ ) подтверждает наличие выраженного повреждения сосудистого эндотелия при ГБП. При этом ВЭФР маркирует активацию неоангиогенеза в печени на фоне воспалительного процесса и фиброза при ХГ и ЦП. Активность ФВ как маркера повреждения эндотелия у всех обследованных была также достоверно повышена, что подтверждает повреждение эндотелия при патологии печени.

Таблица 1

### Показатели функционального состояния эндотелия у больных гепатобилиарной патологией ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Контрольная группа, $n = 34$	ГБП, $n = 180$	$p$
ОА, мкмоль/л	$29,43 \pm 3,34$	$15,8 \pm 3,7$	$<0,001$
Эт-1, фмоль/л	$0,3 \pm 0,13$	$0,74 \pm 0,18$	$<0,001$
ДЭЦ, $10^4$ /л	$3,02 \pm 1,21$	$7,01 \pm 1,92$	$<0,001$
ВЭФР, пг/мл	$158,86 \pm 72,83$	$297,8 \pm 115,1$	$<0,001$
ФВ, %	$80,1 \pm 9,8$	$111,1 \pm 14,8$	$<0,001$

Примечание:  $p$  – значимость различий в сравниваемых группах.

Проанализированы маркеры поражения эндотелия в группах больных ХГ, ЦП и ЖКБ. Достоверное снижение при ХГ и ЦП уровня ОА сочеталось с повышением концентрации Эт-1, причем этот дисбаланс был более значимым при ЦП. У больных ЖКБ также выявлено снижение выработки ОА, но концентрация Эт-1 не отличалась значимо от таковой у здоровых. Увеличение количества ДЭЦ было

отмечено во всех группах пациентов, максимально выраженное при ЦП. Более выраженное увеличение концентрации этого пептида наблюдалось при ЦП по сравнению с ХГ, что свидетельствует об активации неоангиогенеза в печени и при ЦП является маркером перестройки сосудистой архитектоники органа [6]. Медиана концентрации ВЭФР сопоставима у пациентов с ЖКБ и ХГ ( $265,0 \pm 262,9$  и

249,5 ± 94,5 нг/мл соответственно), но из-за большого разброса показателей в группе ЖКБ отличия от контрольной группы были не достоверны. Тем не менее повышение ВЭФР у ряда больных ЖКБ свидетельствует о развитии вторичного гепатита на фоне хронического воспалительного процесса в желчевыводящих путях, который по результатам морфологического исследования печени диагностирован у всех пациентов данной группы. В 83 % случаев была выявлена минимальная степень активности хронического гепатита, у 17 % – умеренная степень активности. При ХГ концентрация ВЭФР достигла 249,5 ± 94,5 нг/мл, у больных ЦП – 375,0 ± 116,6 нг/мл, отличие от группы контроля составило 0,003 и < 0,001 соответственно. На фоне ОПП повышение уровня ВЭФР составило 335,9 ± 198,2 нг/мл и имело достоверные различия с контрольной группой, что может характеризовать не столько выраженность ЭД, сколько интенсивность опухолевого роста. Другие тесты ЭД были близки аналогичным результатам при хронических вирусных заболеваниях печени, достоверных отличий с ХГС и ЦП не выявлено. Таким образом, у пациентов с хроническими заболеваниями печени концентрация ВЭФР была достоверно увеличена, более выраженное повышение имело место при ЦП по сравнению с ХГ, что свидетельствует о более тяжелом повреждении эндотелия при развитии цирроза и более активной стимуляции неангиогенеза в печени. Эти результаты соответствуют данным других авторов, изучавших уровень ВЭФР при ХГ и ЦП [7].

Так как группы больных с ГБП не сопоставимы по возрасту и полу, для исключения возможного наличия у больных заболеваниями печени зависимости эндотелиальных нарушений от возраста и пола в группах проведен корреляционный анализ маркеров

ЭД, возраста и пола, но достоверных взаимосвязей не было найдено [6].

Изучены взаимосвязи маркеров ЭД в группах пациентов с ГБП. При этом установлено наличие обратной достоверной взаимосвязи между уровнем ОА, содержанием Et-1, ВЭФР, ФВ и количеством ДЭЦ. То есть чем более выражена ЭД, основным проявлением которой является снижение выработки ОА эндотелием, тем выше показатели, маркирующие непосредственное повреждение эндотелия как при ХГ и ЦП, так и при ЖКБ. У пациентов с ЖКБ между ВЭФР, выработка которого достоверно не отличается от показателей здоровых, и данными ЭД взаимосвязи отсутствуют. При ХГ ВЭФР имеет прямые достоверные корреляции с ДЭЦ и ФВ, у больных ЦП в дополнение – обратная корреляция с ОА. Таким образом, наличие достоверных связей между ОА, Et-1, ДЭЦ, ВЭФР и ФВ подтверждает достоверность этих показателей как маркеров патологии эндотелия при ГБП. При этом большее количество сильных взаимосвязей между маркерами поражения эндотелия, в том числе ВЭФР, выявлено у пациентов с ЦП.

Известно, что при вирусных заболеваниях печени отмечается вовлечение эндотелия в формирование ответной реакции на репликацию вируса. Ряд механизмов реализуется за счет синтеза ОА, который обеспечивает защитные свойства эндотелия, связанные с элиминацией возбудителя, но, кроме того, обуславливает и ряд патологических реакций, связанных с расширением сосудов и их экспансией в ткань печени. Изменение функционального состояния эндотелия может приводить к нарушениям печеночной гемодинамики на фоне уменьшения вазодилатирующего потенциала эндотелия за счет дисбаланса между выработкой эндотелием вазоактивных соединений, а также свидетельствовать о процессах перестройки сосудистой системы

печени и ослаблении атромбогенного потенциала сосудистого эндотелия.

Показатели фиброза демонстрировали следующие изменения: концентрация ГК была достоверно повышена при ХГ и особенно при ЦП по сравнению с данными группы контроля, между группами пациентов также были достоверные различия. Коэффициент де Ритиса (соотношение АСТ/АЛТ) – при ХГ был меньше единицы и не отличался от показателей контрольной группы, а при ЦП был существенно выше, чем у здоровых и пациентов с ХГ (табл. 2).

В группе ОПП уровень ГК был достоверно повышен и составил  $241,4 \pm 252,0$  нг/мл, при этом медиана занимала промежуточное положение между показателями при ХГ и ЦП,

хотя из-за большой вариабельности и малой группы достоверных различий не выявлено. Параллелизм повышения ВЭФР, ГК и соотношения АСТ/АЛТ подтверждает возможность использования определения этого цитокина в качестве непрямого маркера фиброза печени и теста дифференциации ХГ и ЦП, что подтверждается и результатами корреляционного анализа (табл. 3).

Проведено изучение взаимосвязей между концентрацией ВЭФР и показателями функциональных печеночных проб при ХДЗП, которые в большинстве случаев продемонстрировали достоверные корреляции (табл. 3).

В группе пациентов с ХГ выявлены достоверные корреляции маркеров функционального

Таблица 2

### Показатели ГК и АСТ/АЛТ в группах с ХГ и ЦП

Показатель	Контрольная группа	Больные ХГ	Больные ЦП	$p_1$	$p_2$	$p_3$
ГК, нг/мл	$17,8 \pm 17,0$	$70,38 \pm 52,8$	$506,5 \pm 388,2$	0,02	0,007	< 0,001
АСТ/АЛТ	$0,8 \pm 0,12$	$0,83 \pm 0,4$	$2,37 \pm 1,80$	0,1	0,02	< 0,001

Примечание:  $p_1$  – значимость различий в группах здоровых и больных ХГ;  $p_2$  – в группах здоровых и больных ЦП;  $p_3$  – значимость различий в группе больных ХГ и ЦП.

Таблица 3

### Взаимосвязи ВЭФР, показателей функциональных проб печени, тромбоцитарного гемостаза, тестов фиброза при ХГ и ЦП

Показатель	ХГ		ЦП	
	$r_1$	$p_1$	$r_2$	$p_2$
ВЭФР и АЛТ	0,11	0,77	0,83	0,001*
ВЭФР и АСТ	0,33	0,16	0,92	0,00002*
ВЭФР и общий билирубин	0,08	0,8	0,9	0,00001*
ВЭФР и ГГТП	0,97	0,005*	0,9	0,006*
ВЭФР и общий белок	-0,97	0,005*	-0,9	0,01*
ВЭФР и ПТВ	-0,4	0,05	-0,89	0,01*
ВЭФВ и ГК	0,5	0,018*	0,8	0,02*
ВЭФР и АСТ/АЛТ	0,4	0,02*	0,9	0,03*
ВЭФР и количество тромбоцитов	-0,07	0,7	-0,94	0,005*
ВЭФР и агрегация тромбоцитов с АДФ	0,11	0,6	0,82	0,04*

Примечание:  $r_1$  – корреляции показателей при ХГ;  $r_2$  – корреляции показателей при ЦП;  $p_1$  – значимость корреляций при ХГ;  $p_2$  – значимость корреляций при ЦП; \* – корреляции достоверны.

состояния эндотелия (ОА, Эт-1, ДЭЦ) с основным тестом цитолиза гепатоцитов – АЛТ). Маркеры повреждения эндотелия также демонстрируют взаимосвязи с показателями холестаза (Щ). При ХГ обнаружена обратная взаимосвязь ВЭФР с общим белком, что свидетельствует о снижении белково-синтетической функции печени при нарастании ЭД. Это может расцениваться как нарастание печеночно-клеточной недостаточности при развитии неоангиогенеза, который ведет к перестройке сосудистой архитектоники печени. Протромбиновое время (ПТВ), удлинение которого является проявлением синдрома печеночно-клеточной недостаточности, имеет обратную корреляцию с маркерами поражения эндотелия, достоверные взаимосвязи тестов характерны для пациентов с ЦП.

При ЦП ОА имеет обратную корреляцию с АЛТ, АСТ, билирубином, ЩФ и тимоловой пробой и прямую – с белком и ПТВ. Выявлены также достоверные взаимосвязи Эт-1 с АЛТ, АСТ, билирубином, ЩФ, ГГТП, тимоловой пробой и обратная корреляция с общим белком и ПТВ [4]. Десквамация эндотелия также взаимосвязана с нарушениями функциональных печеночных проб, в том числе со снижением белка и увеличением ПТВ, что свидетельствует о взаимосвязи ЭД и синдрома печеночно-клеточной недостаточности. Аналогичная картина характерна и для других тестов повреждения эндотелия: ВЭФР и ФВ имеют достоверные прямые взаимосвязи с большинством биохимических тестов и обратные – с белком и ПТВ. Количество тромбоцитов демонстрировало положительную взаимосвязь с ОА и обратные корреляции с Эт-1, ВЭФР, ФВ при ЦП. Это свидетельствует о взаимосвязи более выраженного поражения эндотелия со снижением количества тромбоцитов у пациентов с ЦП. Показатели агрега-

ции тромбоцитов имели отрицательную зависимость от количества тромбоцитов, что свидетельствует о возрастании агрегационной способности тромбоцитов по мере снижения их количества на фоне ЭД при ЦП. Выявлена положительная взаимосвязь между результатами агрегации со всеми индукторами и показателями ЭД. В группе больных ХГ достоверных корреляций не наблюдалось.

У пациентов с ЦП выявляется большее число корреляций печеночных проб и маркеров ЭД по сравнению с ХГ, что указывает на прогрессирование поражения эндотелия при более тяжелой патологии печени. ВЭФР, как маркер ЭД также демонстрирует связь с прогрессированием патологии печени и непосредственно участвует в патогенезе как фактор неоангиогенеза и перестройки сосудистой архитектоники печени, а также стимулятор развития фиброза в органе.

Для уточнения взаимосвязей уровня вирусной нагрузки (ВН) с состоянием эндотелия и процессами фиброзирования печени обследовано 40 пациентов с ХГС в фазе реактивации (мужчин 58 %, женщин 42 %). Вирусемия достоверно коррелировала с показателями повреждения эндотелия, то есть чем выше уровень ВН, тем больше десквамация эндотелия. Эти результаты подтверждают цитопатическое действие вируса гепатита С на эндотелий. ВН также логично взаимосвязана с выработкой ВЭФР ( $p = 0,001$ ), который в свою очередь запускает процессы неоангиогенеза и способствует перестройке сосудистой архитектоники печени. В результате исследования выявлены сильные взаимосвязи между вирусемией и маркерами фиброза печени: уровень ВН достоверно коррелирует с ГК ( $p = 0,0015$ ) и соотношением АСТ/АЛТ ( $p = 0,007$ ). То есть чем выше вирусная нагрузка, тем активнее запускаются

процессы выработки губой соединительной ткани в печени. Поражение эндотелия в этом процессе играет непосредственное участие, прежде всего через Эт-1, который активизирует звездчатые клетки печени, вырабатывающие соединительную ткань. Это подтверждается и достоверными взаимосвязями между маркерами фиброза и поражения эндотелия, выявленными ранее: отрицательной корреляцией ГК и ОА и положительными взаимосвязями ГК с Эт-1, ВЭФР. Аналогичные достоверные корреляции выявлены и при изучении взаимосвязей отношения АСТ/АЛТ и ОА, Эт-1, ДЭЦ, ВЭФР. Выработка ВЭФР при ХГС взаимосвязана с уровнем ВН и непосредственно участвует в патогенезе этого заболевания и прогрессировании поражения печени при инфицировании вирусом гепатита С.

Так как у пациентов с ХГ выявлены достоверные взаимосвязи средней силы, при ЦП – сильные взаимосвязи ВЭФР с маркерами фиброза, это подтверждает его значение как непрямого маркера фиброза печени. При оценке операционных характеристик ВЭФР установлена способность теста поражения эндотелия стратифицировать ХГ и ЦП. Полученные результаты близки к данным эффективности ГК и АСТ/АЛТ для диагностики выраженного фиброза/цирроза при найденных точках разделения (табл. 4). Определение ВЭФР является информативным тестом, который при точке разделения 312,3 пг/мл может с эффективно-

стью 82 % использоваться для дифференциальной диагностики минимального и умеренного фиброза печени при ХГ и выраженного фиброза у пациентов с ЦП.

По данным литературы, точку разделения 115 пг/мл для прогнозирования развития хронического гепатита можно использовать со специфичностью 67 % и чувствительностью 79 %, но любой уровень не мог предсказать развитие ЦП. Возможно, такие данные связаны с обследованием малых групп больных: 34 – с ХГС и 10 – с ЦП [7].

*Приводим клинический пример диагностического значения ВЭФР.* Больная А., 32 года. Диагноз: хронический гепатит С, фаза реактивации, генотип 1b. Жалобы: слабость, снижение аппетита, нарушение сна. Анамнез: диагноз установлен в 2004 г. В анамнезе – роды и переливание крови в 2000 г. Объективно: печень +1 см, мягкая, безболезненная. УЗИ: незначительные диффузные изменения в печени. Биохимический анализ крови 26.01.05 г.: билирубин – 12,4, АЛТ – 95 ед/л, АСТ- 87 ед/л, тимоловая проба – 4,4 ед. Концентрация ВЭФР составила 290,5 пг/мл, что характерно для ХГ.

При изучении комбинаций аллельных вариантов гена васкулоэндотелиального фактора роста VEGFA (G-634C) в позиции rs2010963 у здоровых преобладал генотип GC в 57,58 % ( $\chi^2 = 6,4$ ;  $p = 0,04$ ) (рисунок).

При этом гомозигота CC была найдена только в группе пациентов с ХГС в 12,5 %

Таблица 4

#### Операционные характеристики лабораторных тестов ВЭФР и фиброза печени у больных ХГ и ЦП

Тест	Точка разделения	Чувствительность, %	Специфичность, %	Эффективность, %
ВЭФР, пг/мл	312,3	90	78	82
ГК, нг/мл	100,0	100	80	88
АСТ/АЛТ	1,5	69	96	82

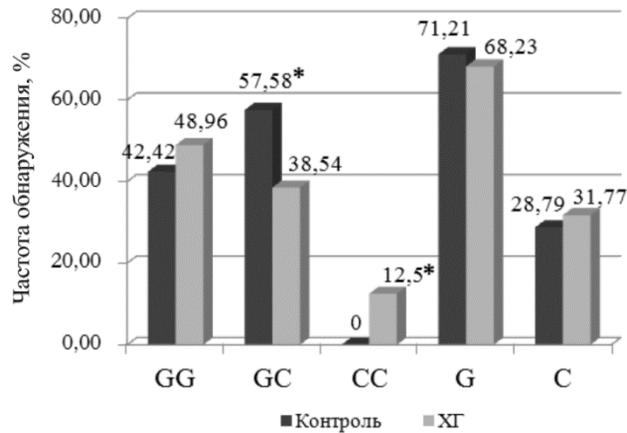


Рис. Частота обнаружения аллельных пар в полиморфных локусах гена VEGFA (G-634C) в анализируемых когортах здоровых и больных

с высокой вероятностью ( $QR = 1,15$ ), а в популяции здоровых не обнаруживалась ( $\chi^2 = 4,55$ ;  $p = 0,001$ ). Достоверных различий в частоте встречаемости минорного аллеля С гена VEGFA (G-634C) в исследуемых группах не было найдено (28,79 и 31,77 %;  $\chi^2 = 0,20$ ;  $p = 0,65$ ;  $QR = 1,14$ ).

Таким образом, в плане прогнозирования предрасположенности к хронизации гепатита С значимо носительство аллеля риска С в локусе гена VEGFA (G-634C) в виде гомозиготы СС. Минорный аллель С гена VEGFA (G-634C) ассоциирован с мужским полом, что подтверждает известные данные о связи мужского пола с тяжестью поражения печени при ХГ [5]. При анализе гена VEGFA в локусе G-634C наблюдалась взаимосвязь с увеличением выработки ВЭФР ( $p = 0,035$ ), участвующего в активации механизмов неоангиогенеза и сосудистой перестройки, эндотелиальной дисфункции, ведет к портальной гипертензии и стимулирует прогрессирование фиброза. Это подтверждает нашу гипотезу о возможном негативном влиянии полиморфизмов генов патогенетически значимых молекул на характер течения заболевания и должно учитываться при прогнозировании течения ХГС [8].

## ВЫВОДЫ

1. При гепатобилиарной патологии ВЭФР как показатель неоангиогенеза и ЭД является маркером тяжести поражения печени: его выработка повышена у ряда больных ЖКБ, умеренно повышена у всех пациентов с ХГ и значительно повышена на фоне ЦП и ОПП опухолевого генеза.

2. При хронических диффузных заболеваниях печени выявлены многочисленные достоверные взаимосвязи ВЭФР с рядом показателей ЭД, печеночными клинико-биохимическими синдромами, маркерами фиброза печени, уровнем вирусной нагрузки, что свидетельствует об облигатном участии ВЭФР в развитии и прогрессировании патологии печени.

3. ВЭФР может использоваться как тест дифференциальной диагностики фиброза при ХГ и ЦП с чувствительностью 90 % и специфичностью 78 %.

4. Носительство аллеля С в локусе гена VEGFA (G-634C) в виде гомозиготы СС может свидетельствовать о риске более тяжелого поражения печени при ХГС и взаимосвязано с увеличением выработки ВЭФР. Таким образом, ВЭФР и полиморфизм его гена облигатно участвуют в патогенезе ГП, активируя неоангиогенез и фиброз в печени.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ferna'ndez M., Semela D., Bruix J., Colle I., Pinzani M., Bosch M. Angiogenesis in liver disease. *Journal of Hepatology* 2009; 50: 604–620. DOI:10.1016/j.jhep. 2008.12.011.
2. Wynn A. Cellular and Molecular Mechanisms of Fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199–210.
3. Helaly G.F., Abou Shamaa L.A. Influence of hepatitis C virus infection on circulating levels of sICAM-1 and VEGF in patients with hepatitis C and hepatocellular carcinoma (HCC) and their role in enhancing detection of HCC. *Egypt J Immunol* 2006; 1 (13); 27–38.
4. Щёктова А.П. Клинико-лабораторные показатели и эндотелиальная дисфункция при заболеваниях печени, их диагностическая, прогностическая значимость и возможности использования для оценки эффективности терапии: дис.... д-ра мед. наук. Пермь 2012; 224.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2014; 60: 392–420.
6. Щёктова А.П., Котельникова Л.П., Мугатаров И.Н., Федачук Н.Н. Эндотелиальная дисфункция, воспаление и фиброз при гепатобилиарной патологии. Фундаментальные исследования 2013; 5(2): 451–455.
7. Çadrcı K, Keskin H, Okçu N. Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Chronic Hepatitis and Liver Cirrhosis Associated with Hepatitis C. *Kafkas J Med Sci* 2019; 9 (2): 74–78. DOI: 0.5505/kjms.2019.33340
8. Булатова И.А. Фиброз при хронических заболеваниях печени: механизмы развития, клинико-лабораторная оценка прогрессирования и мониторинг терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь 2016; 50.
9. liver disease. *Journal of Hepatology* 2009; 50: 604–620. DOI: 10.1016/j.jhep. 2008.12.011.
10. Wynn A. Cellular and Molecular Mechanisms of Fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199–210.
11. Helaly G.F., Abou Shamaa L.A. Influence of hepatitis C virus infection on circulating levels of sICAM-1 and VEGF in patients with hepatitis C and hepatocellular carcinoma (HCC) and their role in enhancing detection of HCC. *Egypt J Immunol* 2006; 1 (13); 27–38.
12. Shchekotova A.P. Clinical and laboratory indicators and endothelial dysfunction in liver diseases, their diagnostic and prognostic significance and possible use for evaluating the effectiveness of therapy: dis... doktora med. nauk. Perm' 2012; 224 (in Russian).
13. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2014; 60: 392–420.
14. Shchekotova A.P., Kotelnikova L.P., Mugarov I.N., Fedachuk N.N. Endothelial dysfunction, inflammation and fibrosis in hepatobiliary pathology. *Fundamental'nye issledovaniya* 2013; 5(2): 451–455 (in Russian).
15. Çadrcı K, Keskin H, Okçu N. Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Chronic Hepatitis and Liver Cirrhosis Associated with Hepatitis C. *Kafkas J Med Sci* 2019; 9(2):74–78. DOI: 0.5505/kjms.2019.33340
16. Bulatova I.A. Fibrosis in chronic liver diseases: mechanisms of development, clinical and laboratory assessment of progression and monitoring of therapy: avtoref. dis. ... doktora med. nauk. Perm' 2016; 50 (in Russian).

## REFERENCES

1. Ferna'ndez M., Semela D., Bruix J., Colle I., Pinzani M., Bosch M. Angiogenesis in

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 07.06.2020