

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-177-5-53-60

Компоненты диффузной эндокринной системы желудочно-кишечного тракта и неалкогольная жировая болезнь печени: взаимосвязи и взаимовлияния

Козлова И. В.¹, Лаптева Е. А.², Быкова А. П.¹, Пахомова А. Л.¹

¹ Федеральное государственное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет»

Components of the diffuse endocrine system of the gastrointestinal tract and non-alcoholic fatty liver disease: interconnections and mutual influences

I. V. Kozlova¹, E. A. Lapteva², A. P. Bykova¹, A. L. Pakhomova¹

¹ Federal State Institution of Higher Professional Education "Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky" Ministry of Health of the Russian Federation. Department of therapy, gastroenterology and pulmonology.

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Penza State University". Department of therapy.

Для цитирования: Козлова И. В., Лаптева Е. А., Быкова А. П., Пахомова А. Л. Компоненты диффузной эндокринной системы желудочно-кишечного тракта и неалкогольная жировая болезнь печени: взаимосвязи и взаимовлияния. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;177(5): 53–60. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-177-5-53-60

For citation: Kozlova I. V., Lapteva E. A., Bykova A. P., Pakhomova A. L. Components of the diffuse endocrine system of the gastrointestinal tract and non-alcoholic fatty liver disease: interconnections and mutual influences. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;177(5): 53–60. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-177-5-53-60

Козлова Ирина Вадимовна, заведующий кафедрой терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, д.м.н., профессор

Лаптева Елена Алексеевна, старший преподаватель кафедры «Терапия»

Быкова Анна Павловна, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, кандидат медицинских наук

Пахомова Анна Леонидовна, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, кандидат медицинских наук

Irina V. Kozlova, head of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, MD, Professor

Elena A. Lapteva, Therapy Department, Senior Lecturer

Anna P. Bykova, Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Assistant, candidate of medical sciences.

Anna L. Pakhomova, Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Associate Professor, candidate of medical sciences

✉ **Corresponding author:**

Лаптева Елена Алексеевна

Elena A. Lapteva

e.al.lapteva@mail.ru

Резюме

Цель исследования: изучить взаимосвязи и взаимовлияния компонентов диффузной эндокринной системы желудочно-кишечного тракта и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Материалы и методы: Обследованы 138 человек с НАЖБП и патологией кишечника, 36 пациентов без кишечной дисфункции. Изучены морфометрические показатели экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к фактору роста эндотелия сосудов, а также к лептину в сопоставлении с клинико-эндоскопическими особенностями толстой кишки и печени, дана оценка функционально-структурным показателям печени. Выявлены корреляции изучаемых показателей. Предложена математическая модель, учитывающая, наряду с функциональными характеристиками печени, структурные, иммуногистохимические и морфометрические параметры СОТК, которые позволяют прогнозировать стадию фиброза печени.

Результаты: Установлено, что для НАЖБП характерна дисрегуляция показателей диффузной эндокринной системы (ДЭС), которая вносит определенный вклад как в формирование структурных изменений толстой кишки, так и в прогрессирование фиброза печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, колоноциты, морфометрия, лептин, фактор роста эндотелия сосудов, фиброз печени

Summary

Objective: To study the interconnections and mutual influences of the components of the diffuse endocrine system of the gastrointestinal tract and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Materials and methods: 138 patients with NAFLD and intestinal pathology, 36 patients without intestinal dysfunction were examined. The morphometric indicators of the expression of colonocytes immunopositive to the vascular endothelial growth factor, as well as to leptin, were compared with the clinical and endoscopic features of the colon and liver, and the functional and structural parameters of the liver were evaluated. Correlations of the studied indicators are revealed. A mathematical model is proposed that takes into account, along with the functional characteristics of the liver, structural, immunohistochemical, and morphometric parameters of the colon mucosa, which allow predicting the stage of liver fibrosis.

Results: It was established that NAFLD is characterized by a dysregulation of diffuse endocrine system parameters, which makes a certain contribution both to the formation of structural changes in the colon and to the progression of liver fibrosis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, colonocytes, morphometry, leptin, vascular endothelial growth factor, liver fibrosis

Неалкогольная жировая болезнь печени представляет собой актуальную проблему современной клинической медицины. В структуре заболеваний органов пищеварения отмечается неуклонный рост НАЖБП [1]. В свою очередь, НАЖБП на стадии неалкогольного стеатогепатита может приводить к формированию цирроза печени [2].

В настоящее время желудочно-кишечный тракт рассматривается как важный эндокринный орган [3]. Эндокринные клетки объединены в диффузную эндокринную систему (ДЭС), продуцируют пептидные гормоны и биогенные амины, проявляя как местные, так и системные эффекты. Многие показатели компонентов ДЭС кишечника, в том числе, показатели экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и VEGFC во взаимосвязи с НАЖБП остаются не изученными. В то же время, клинические эффекты лептина и фактора роста эндотелия сосудов в отношении печени и кишечника многообразны.

В настоящее время эндотелиальную дисфункцию рассматривают как один из механизмов прогрессии НАЖБП до стадии фиброза печени [4;5]. Эндотелиопатия связана с инсулинорезистентностью (ИР) [6]. ИР, в свою очередь, при НАЖБП является ведущим механизмом развития и прогрессирования заболевания [7]. Важное условие развития и поддержания ИР – изменение продукции адипокинов [8]. Одним из функционально значимых адипокинов является лептин [9]. Он участвует в патогенезе нарушений углеводного и липидного обменов при НАЖБП, обладает свойствами провоспалительных цитокинов, регулирует ангиогенез в печени [10]. Широкий интерес

привлекает роль лептина как важного онкогенного фактора, описаны изменения экспрессии лептиновых рецепторов при колоректальном раке [11]. В исследованиях *in vitro* показано, что лептин может индуцировать ангиогенез опухоли, подавлять апоптоз, увеличивать гиперплазию эндотелиальных клеток и взаимодействовать с метаболическими факторами и факторами роста [12]. Экспрессия лептина повышается по мере прогрессирования опухолевого процесса [13].

В свою очередь, активация выработки лептина инициирует гиперпродукцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGFC), одного из стимуляторов ремоделирования сосудистой системы печени [14]. Гиперпродукция VEGFC приводит к дисбалансу вазоактивных цитокинов с повышенной коллагенизацией пространства Диссе, нарушению проницаемости синусоидов, повышению давления в системе воротной вены [15]. Следует отметить важную роль VEGFC, он участвует в физиологических процессах организма, обуславливая физиологический ангиогенез и стабильность эндотелия [16]. Также важной особенностью VEGFC является его тесная связь с опухолевым ангиогенезом за счет его стимуляции и повышения сосудистой проницаемости [17]. Экспрессия VEGFC повышается при различных злокачественных новообразованиях [18], включая первичные и метастатические карциномы желудочно-кишечного тракта [19]. Цель настоящего исследования: изучить взаимосвязи и взаимовлияния различных клинико-морфологических вариантов НАЖБП и компонентов ДЭС кишечника (колоноцитов), иммунопозитивных к лептину и VEGFC.

Материалы и методы

Скринированы 200 пациентов с НАЖБП по следующим критериям включения: наличие НАЖБП, верифицированной в соответствии с критериями Российской гастроэнтерологической ассоциации, Европейской ассоциации по изучению печени [20;21], наличие фоновых заболеваний (ожирение, сахарный диабет (СД) II типа, артериальная гипертензия (АГ)), а также имеющиеся симптомы хронической кишечной дисфункции, возраст 21–65 лет, подписанное информированное согласие. Критерии исключения: болезни печени вирусной, иммунной, алкогольной, наследственной природы, воспалительные заболевания кишечника

(язвенный колит, болезнь Крона, микроскопический колит), опухоли любой локализации, кроме полипов толстой кишки, хронические соматические заболевания в фазе декомпенсации, заболевания эндокринной системы, кроме СД II типа, беременность, период лактации, отказ пациента от обследования.

В основную группу (НАЖБП и кишечная дисфункция) вошли 138 пациентов, средний возраст обследованных – $58 \pm 9,46$ года. Группа сравнения (НАЖБП без кишечной дисфункции) была представлена 36 пациентами, средний возраст – $53 \pm 9,74$ года. В контрольную группу вошли

35 практически здоровых лиц, средний возраст составил $48,6 \pm 8,9$ года.

В исследование были включены 124 пациента со стеатозом печени, из них 102 из группы с НАЖБП и кишечной дисфункцией, 22 – со стеатозом без кишечной дисфункции, 50 пациентов – с НАСГ, из них – 36 пациентов из основной группы, 14 – из группы сравнения.

Всем пациентам выполняли общеклинические исследования, определяли индексы стеатоза и фиброза печени [22; 23].

Инструментальные методы диагностики включали: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости с использованием аппарата Hitachi (Япония), эзофагогастроскопию (Olympus, Япония). Пациентам с ожирением второй и третьей степени из-за выраженного подкожно-жирового слоя УЗИ органов брюшной полости не проводили, им определяли только индекс стеатоза печени [22]. В соответствии с классификацией стеатоза печени (Needleman L., 1986), по данным УЗИ брюшной полости выделяли следующие степени: 1-я степень (мягкий стеатоз); 2-я степень (умеренный стеатоз); 3-я степень (тяжелый стеатоз).

Для уточнения стадии фиброза печени по METAVIR82 пациентам проведена эластометрия печени (FibroScan «EchoSens», Франция).

Для изучения частоты кишечной дисфункции при НАЖБП нами было проведено анкетирование пациентов с применением специально разработанного опросника. При наличии симптомов кишечной дисфункции (абдоминальный болевой синдром, связанный с кишечником, метеоризм,

нарушение стула, примеси слизи в кале), после подписания информированного согласия пациентам выполнялись: колоноскопия (колоноскоп Olympus-CF-40L, OLYMPUS Corp., Япония) с биопсией слизистой из ректосигмоидного отдела и из измененных отделов кишечника с последующим общеморфологическим, иммуногистохимическим, морфометрическим исследованием биоптатов.

Иммуногистохимический метод и морфометрию использовали для верификации колоноцитов, иммунопозитивных к лептину, VEGFC. Для идентификации эпителиоцитов, иммунопозитивных к лептину и фактору роста эндотелия сосудов (VEGFC), были применены иммуногистохимическое и морфометрическое исследования, в качестве первичных антител использовали антитела к лептину «Anti-Leptin antibody» (Abcam 1:1000), антитела к фактору роста эндотелия сосудов Anti-VEGFC antibody (Abcam 1:50). Для каждого маркера определяли оптическую плотность и площадь экспрессии соответствующих колоноцитов. Указанные параметры отражают интенсивность синтеза или накопления исследуемых молекул [24]. Морфологические исследования проводились в ФГБНУ НИИ АГиР им. Д. О. Отта при консультации руководителя отдела патоморфологии заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора И. М. Кветного. Математическую обработку результатов исследования проводили с помощью Microsoft Office Excel 2016 и R-Studio Version 1.1.383.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России.

Результаты

Нами были изучены клинические особенности кишечной дисфункции при НАЖБП. Абдоминальная боль, связанная с кишечником, выявлена у 57 (41,3%) пациентов с НАЖБП, метеоризм – у 80 (57,9%), чувство неполного опорожнения кишки после дефекации – у 31 (22,5%), тенезмы – у 6 (4,3%), запор – у 40 (29,0%), диарея – у 59 (42,8%), чередование запоров и диареи – у 13 (9,4%), примеси слизи в кале – у 21 (15,2%). Указанные симптомы при НАЖБП квалифицированы как СРК-подобный синдром. При сопоставлении кишечной дисфункции с клинко-морфологическим вариантом НАЖБП установлено, что абдоминальный болевой синдром, связанный с кишечником, метеоризм, диарея, нестабильный стул чаще отмечены при НАСГ.

Эндоскопические изменения СОТК выявлены у 124 (71,2%) исследуемых, из них у 107 (77,5%) пациентов с НАЖБП и кишечной дисфункцией, у 17 (47,2%) – НАЖБП без кишечной дисфункции. Признаки неспецифического воспаления СОТК выявлены у 96 (55,2%) исследуемых и были ассоциированы с НАСГ. Эрозии СОТК обнаружены у 18 (13,0%) пациентов с НАЖБП и кишечной дисфункцией, значимо чаще при НАСГ и не определялись в группе сравнения.

Морфологические особенности СОТК при НАЖБП приведены в табл. 1.

При исследовании колонобиоптатов микроструктурные изменения определены у 152 (87,4%) пациентов с НАЖБП, в том числе у 28 (52,0%) пациентов с эндоскопически неизменной СОТК, что подтверждает необходимость морфологической диагностики. При НАСГ нейтрофильная инфильтрация, атрофия ворсин СОТК определялись максимально часто. Дисплазия СОТК была определена в 58,3% биоптатов с полипов СОТК, при этом 2-я и 3-я степень дисплазии определялись только в основной группе пациентов, из них у 75% – при НАСГ.

Таким образом, нами установлено, что НАЖБП протекает с вовлечением в патологический процесс толстой кишки. Клинико-морфологические изменения толстой кишки чаще отмечались при НАСГ.

Результаты морфометрического исследования экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и VEGFC при НАЖБП, в том числе, с учетом фонового заболевания, представлены в табл. 2.

При проведении морфометрического исследования колонобиоптатов выявлено, что у всех пациентов с НАЖБП, независимо от варианта болезни и наличия симптомов кишечной дисфункции, значимо ($p < 0,05$) увеличивались относительная площадь и оптическая плотность экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и VEGFC,

Таблица 1
Морфологические изменения СОТК при НАЖБП

Примечание:

* – показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с НАЖБП: стеатозом печени основной группы;
** – показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с НАСГосновной группы;
– показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с НАЖБП и стеатозом группы сравнения.

Микроструктурные изменения СОТК	НАЖБП с кишечной дисфункцией, n = 138		НАЖБП без кишечной дисфункции, n = 36	
	стеатоз печени, n = 102	НАСГ, n = 36	стеатоз печени, n = 22	НАСГ, n = 14
Фиброз	10 (10)	18 (50)*	2 (9,1)	4 (28,6)
Атрофия ворсин	5 (5)	16 (44)*	1 (4,5)**	4 (28,6)
Дисплазия эпителиоцитов:				
1-й степени	2 (2,0)	3 (8,3)	0	1 (7,2)
2-3-й степени	2 (2,0)	6 (16,6)	0	0
Нейтрофильная инфильтрация	23 (22,5)	34 (94)*	0	0
Лимфоцитарная инфильтрация:				
умеренная	39 (39)	21 (58)	6 (27,3)	5 (35,7)
выраженная	16 (16)	14 (39)*	0	1 (7,2)**
Отсутствие изменений	14 (15,7)	0	6 (27,2)**	2 (14,3)

Таблица 2
Показатели экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину, VEGFC при НАЖБП

Примечание:

* – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с НАЖБП: стеатозом печени и кишечной дисфункцией;
** – показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с НАСГ и кишечной дисфункцией;
– показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов группы сравнения с НАЖБП: стеатозом печени;
♦ – показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов группы сравнения с НАСГ.

Показатель	Основная группа, n = 71		Группа сравнения, n = 20		Группа контроля, n = 11
	НАЖБП: стеатоз (n = 36)	НАСГ (n = 35)	НАЖБП: стеатоз (n = 10)	НАСГ (n = 10)	
	m [min; max] / M ± sd		M ± sd	M ± sd	
Оптическая плотность колоноцитов, иммунопозитивных к лептину, у.е.	0,20 [0,12;1,16]	0,21 [0,16; 0,42]*	0,19 ± 0,03***	0,18 ± 0,02***	0,21 ± 0,04***#♦
Относительная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину,%	21,67 ± 2,82	37,4 ± 4,08*	23,96 ± 2,05**	24,03 ± 0,45**	18,02 ± 0,55***#♦
Оптическая плотность колоноцитов, иммунопозитивных к VEGFC, у.е.	0,15 ± 0,02	0,21 ± 0,03*	0,23 ± 0,013***	0,24 ± 0,00***	0,196 ± 0,01***#♦
Относительная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к VEGFC,%	13,30 ± 2,62	29,22 ± 3,62*	15,72 ± 1,35***	16,59 ± 1,40***#	7,85 ± 0,69***#♦

Таблица 3
Функциональные показатели печени у включенных в исследование пациентов с НАЖБП

Примечание:

* – показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с НАЖБП и стеатозом печени основной группы;
** – показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с НАСГ основной группы;
– показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с НАЖБП и стеатозом группы сравнения,
♦ – показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с НАСГ группы сравнения.

Лабораторный показатель	НАЖБП с кишечной дисфункцией, n = 138		НАЖБП без кишечной дисфункции, n = 36		Группа контроля, n = 35
	Стеатоз печени, n = 102	НАСГ, n = 36	Стеатоз печени, n = 22	НАСГ, n = 14	
	M ± sd				
Общий билирубин, мкмоль/л	15,8 ± 4,6	16,2 ± 4,5	14,8 ± 5,5	17,7 ± 8,2*,#	14,2 ± 3,0**,*♦
АЛТ, Ед/л	21,5 ± 6,1	154,0 ± 55,7*	24,1 ± 10,1**	108,7 ± 35,6***,*#	16,9 ± 6,4**,*♦
АСТ, Ед/л	19,5 ± 4,1	64,2 ± 34,2*	20,1 ± 8,7**	67,4 ± 20,1*,#	18,6 ± 6,0**,*♦
ЩФ, ед/л	91,8 ± 34,4	100,6 ± 38,7	96,7 ± 36,4	102,8 ± 28,2	69,1 ± 26,2***,*#♦
ГГТП, МЕ/л	28,0 ± 9,7	64,1 ± 17,3*	35,6 ± 13,5**	59,7 ± 19,1*,#	28,5 ± 6,8**,*♦

по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе. Повышение относительной площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и VEGFC, было более значимо в группе пациентов с НАСГ. Не менее значимо изменение продукции лептина у этой категории

пациентов в развитии хронических воспалительных и дисрегенераторных процессов как в печени, так и в толстой кишке [25].

Результаты исследования функционального состояния печени при НАЖБП представлены в табл. 3.

Лабораторный показатель	НАЖБП с кишечной дисфункцией, n = 138		НАЖБП без кишечной дисфункции, n = 36		Группа контроля, n = 35
	Стеатоз печени, n = 102	НАСГ, n = 36	Стеатоз печени, n = 22	НАСГ, n = 14	
	M ± sd				
Общий ХС, ммоль/л	5,2 ± 0,9	5,1 ± 0,8	5,4 ± 0,9	5,6 ± 1,5	3,9 ± 0,4*,**,#,♦
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,8 ± 0,4	1,9 ± 0,40	1,9 ± 0,3	2,0 ± 0,3	2,1 ± 0,3
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,7 ± 1,1	2,7 ± 0,9	2,1 ± 0,5**,**	2,2 ± 0,5**,**	1,9 ± 0,4**,**,♦
Триглицериды, ммоль/л	1,4 ± 0,4	1,1 ± 0,5	1,6 ± 0,5**	1,6 ± 0,5**	1,4 ± 0,2
Общий белок, г/л	72,3 ± 5,1	73,2 ± 5,0	71,1 ± 4,8	69,1 ± 3,0	73,7 ± 4,8
Альбумин, г/л	41,4 ± 3,8	40,6 ± 3,4	39,5 ± 3,7	40,2 ± 4,3	40,5 ± 3,4
Глюкоза, ммоль/л	5,3 ± 1,4	6,3 ± 1,8*	5,4 ± 1,0**	5,9 ± 1,6*	4,5 ± 0,7*,**,#,♦

Степень стеатоза по данным УЗИ	Абсолютное число пациентов	%
1 степень (mild, мягкий стеатоз)	47	31
2 степень (moderate, умеренный стеатоз)	77	51
3 степень (severe, тяжелый стеатоз)	27	18
Всего пациентов	151	100

При стеатозе печени концентрации АЛТ, АСТ, билирубина, ГГТП сыворотки крови не отличались значений группы контроля. При НАСГ с кишечной дисфункцией значения АЛТ был значимо выше, чем при НАСГ группы сравнения ($p < 0,05$). Концентрация ШФ превышала контрольные значения во всех исследуемых группах. Повышение ГГТП отмечалось при НАСГ в обеих группах обследованных.

Содержание белка, глюкозы, липидный спектр сыворотки крови отражены в табл. 4.

Концентрация общего холестерина сыворотки крови в основной группе и группе сравнения с НАЖБП была выше, чем в контрольной. При НАЖБП с кишечной дисфункцией отмечалось повышение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Концентрация глюкозы крови во всех исследуемых группах была выше контрольных значений и максимальна при НАСГ с кишечной дисфункцией.

Распределение пациентов с НАЖБП по УЗИ-степеням стеатоза представлено в табл. 5. По данным УЗИ при НАЖБП чаще выявлялся мягкий и умеренный стеатоз печени. С присоединением НАСГ, УЗИ-признаки степени стеатоза увеличивались. Стеатоз 3-й степени определен только при НАСГ – у 27 (62,8%).

Средние значения показателя эластической плотности печени в группах пациентов с НАЖБП со стеатозом печени, сочетанным с патологией кишечника (5,75 кПа), и без патологии кишечника (5,26 кПа) значимо не отличались ($p = 0,78$). По данным эластометрии, фиброз отсутствовал чаще в группе со стеатозом печени без патологии кишечника. Фиброз печени F2, F3 стадии чаще определен в группе пациентов с НАЖБП: стеатогепатитом и кишечной дисфункцией.

Таблица 4

Показатели липидного спектра, уровень белка, глюкозы у включенных в исследование пациентов с НАЖБП

Примечание:

* – показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с НАЖБП и стеатозом печени основной группы;

** – показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с НАСГ основной группы;

– показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с НАЖБП и стеатозом группы сравнения,

♦ – показатели имеют достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с НАСГ группы сравнения.

Таблица 5

Распределение пациентов с НАЖБП в зависимости от ультразвуковой степени стеатоза

Индексы стеатоза и фиброза печени у включенных в исследование пациентов приведены на рис. 1.

Результаты исследования выявили максимальные изменения индексов стеатоза и фиброза печени при НАСГ с кишечной дисфункцией.

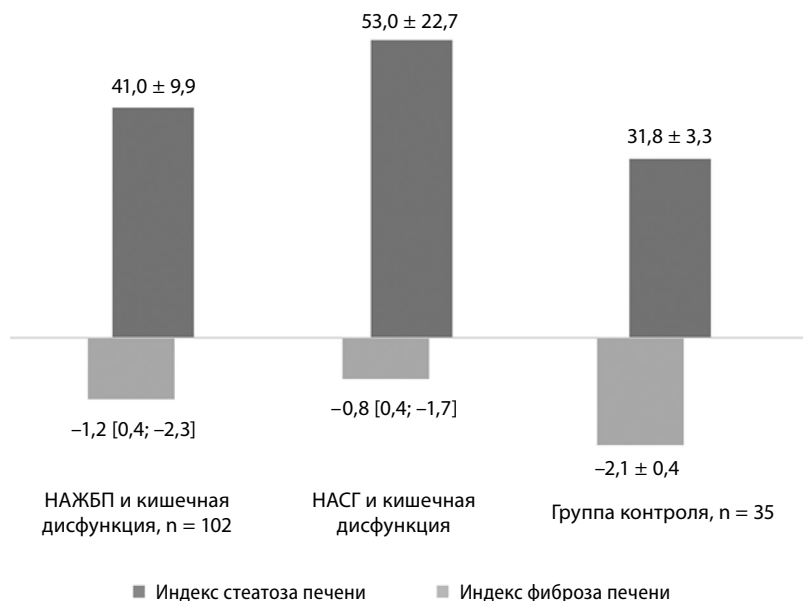
В результате исследований были выявлены множественные корреляционные связи. Выявлена прямая корреляционная связь слабой силы между индексом стеатоза и оптической плотностью колоноцитов, иммунопозитивных к фактору роста эндотелия сосудов ($r = 0,27$, $p = 0,02$).

Определены прямые корреляции средней силы между нарастанием стадии фиброза (по данным эластометрии) и относительной площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину ($r = 0,67$, $p < 0,01$), относительной площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к VEGFC ($r = 0,70$, $p < 0,01$).

Эти данные могут свидетельствовать об изменении функций ДЭС кишечника при НАЖБП.

Проведен корреляционный анализ между относительной площадью экспрессии лептина, VEGFC и некоторыми эндоскопическими, морфологическими изменениями СОТК при НАЖБП. Выявлены обратные корреляции средней силы между дивертикулами толстой кишки ($r = -0,39$, $p < 0,01$) и относительной площадью экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину; между дивертикулами и относительной площадью экспрессии VEGFC ($r = -0,38$, $p = 0,001$), оптической плотностью колоноцитов, иммунопозитивных к VEGFC ($r = -0,35$, $p < 0,01$). Прямые корреляции средней силы отмечены между наличием полипов ($r = 0,59$, $p < 0,01$) и относительной площадью экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и оптической плотностью колоноцитов, иммунопозитивных к лептину ($r = 0,36$, $p = 0,002$);

Рисунок 1.
Индексы стеатоза и фиброза печени у обследованных пациентов



между наличием полипов ($r = 0,60$, $p < 0,01$) относительной площадью экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к фактору роста эндотелия сосудов и оптической плотностью колоноцитов, иммунопозитивных к фактору роста эндотелия сосудов ($r = 0,36$, $p = 0,002$).

Изменения морфометрических показателей экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину (r_1) и VEGFC (r_2), коррелировали с атрофией ворсин ($r_1 = 0,34$, $p = 0,004$; $r_2 = 0,28$, $p = 0,02$), нейтрофильной инфильтрацией ($r_1 = 0,68$, $p < 0,01$; $r_2 = 0,70$, $p < 0,01$) СОТК.

Обсуждение

Полученные нами данные могут свидетельствовать о вкладе изменений ДЭС кишечника при НАЖБП в прогрессирование заболевания и развитие изменений толстой кишки. Повышение концентраций лептина в крови, развитие лептинорезистентности рассматриваются как один из ключевых механизмов жировой дистрофии и воспалительных изменений в печени с переходом в фиброз [15]. Повышение концентрации VEGFC крови и связанное с ним развитие эндотелиальной дисфункции также ассоциированы с фиброзообразованием в печени [4;5].

По результатам корреляционного анализа установлено, что изменение площади и плотности экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и VEGFC было ассоциировано также с морфологическими особенностями толстой кишки. Согласно полученным данным, имеется прямая связь между увеличением экспрессии маркеров

ДЭС и нарастанием частоты атрофии, фиброза, нейтрофильной инфильтрации СОТК. Известно, что лептин и VEGFC участвуют в процессах поддержания системного воспаления, неоангиогенеза, что связывают с их потенциальным индуцирующим воздействием на опухолевый рост в колоректальной зоне [12;26]. Данный механизм может отражать как профиброгенные эффекты изучаемых маркеров, так и их потенциальное индуцирующее воздействие на опухолевый рост в колоректальной зоне [12; 25].

НАЖБП рассматривается как независимый фактор риска новообразований колоректальной зоны [27]. При этом частота полипообразования в толстой кишке сопряжена с прогрессированием фиброза печени при НАЖБП [28]. Полученные результаты подтверждают системный характер дисфункции ДЭС при НАЖБП с вовлечением в патологический процесс толстой кишки и печени.

Выводы

1. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в слизистой оболочке толстой кишки повышены оптическая плотность и относительная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к лептину и фактору роста эндотелия сосудов. Изменения указанных морфометрических показателей коррелировали с нейтрофильной

инфильтрацией, атрофией слизистой оболочки толстой кишки, а также клинко-морфологическим вариантом патологии печени.

2. Для НАЖБП характерна дисрегуляция компонентов ДЭС, что вносит свой вклад как в прогрессирование фиброза печени, так и в различные структурные изменения толстой кишки.

Литература | References

1. *Younossi, Z. M.* Economic and Quality-of-Life Implications of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease/ *Z. Younossi, L. Henry.* *PharmacoEconomics.* 2015, Vol. 33, no.12, pp. 1–9.
2. *Силивончик, Н.Н.* Неалкогольная жировая болезнь печени: возможности лечения/ *Н.Н. Силивончик // Медицинские новости.* – 2008. – № 8. – С. 8–12.
Silivonchik, N. N. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options. *Medical News.* 2008, No. 8, pp. 8–12.
3. *Пальцев М. А.* Руководство по нейроиммуноэндокринологии. Пальцев М. А., Кветной И. М. – М.: Медицина, 2008. – 512 с.
Palcev M. A., Kvetnoy I. M. Guide to Neuroimmunodocrinology. Moscow, Medicine, 2008, 512 p.
4. *Мехтиеv. С. Н.* Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Терапевтические подходы / *С. Н. Мехтиеv, Е. Н. Зиновьева, С. В. Соколовский // Эффективная фармакотерапия.* – 2011. – № 2. – С. 36–44.
Mehdiyev. S. N. Endothelial dysfunction as a factor in the progression of non-alcoholic steatohepatitis. Therapeutic approaches. *Effective pharmacotherapy.* 2011, No. 2, pp. 36–44.
5. *Павлов, Ч. С.* Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени/ *Ч. С. Павлов, В. Т. Ивашкин, Ю. О. Шульпекова, В. Б. Золотаревский // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2005. – Том 15, № 2. – С. 13–20.
Pavlov, C. S. Modern ideas about the pathogenesis, diagnosis and treatment of liver fibrosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2005, Vol. 15, no. 2, pp. 13–20.
6. *Casino, P.* The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilatation of hypercholesterolemic patients. *Circulation.* 1993, Vol. 88, pp. 2541–2547.
7. *Бабенко, А. Ю.* Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом / *А. Ю. Бабенко, М. Ю. Лаевская // Русский Медицинский Журнал.* – 2018. – № 1(1). – С. 34–40.
Babenko, A. Yu. Non-alcoholic fatty liver disease – relationships with metabolic syndrome. *Russian Medical Journal.* 2018, No. 1 (1), pp. 34–40.
8. *Шварц, В.* Воспаление как фактор патогенеза инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа// *Терапевтический архив.* – 2009. – № 10. – С. 74–80.
Schwartz, V. Inflammation as a factor in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Therapeutic Archive.* 2009, No. 10, pp. 74–80.
9. *Kitade, M.* Leptinmediated neovascularization is a prerequisite for progression of nonalcoholic steatohepatitis in rats. *Hepatology.* 2006, Vol. 44, pp. 983–991.
10. *Стародубова, А. В.* Избыточная масса тела и ожирение как факторы риска неалкогольной жировой болезни печени/ *А. В. Стародубова // Архивв внутренней медицины. Заболевания гепатобилиарного тракта.* – 2014. – № 5(19). – С. 10–20.
Starodubova, A. V. Overweight and obesity as risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Archive of internal medicine. Hepatobiliary tract diseases.* 2014, no. 5 (19), pp.10–20.
11. *Stachowicz, M.* Leptin and its receptors in obese patients with colorectal cancer. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2010, Vol. 24, pp. 287–295.
12. *Howard, J. M.* Obesity Comorbidities Leptin and gastro-intestinal malignancies. *Obes Rev,* 2010, Vol. 11, № 12, pp. 863–74.
13. *Drew, J. E.* Symposium 3: Obesity-related cancers Molecular mechanisms linking adipokines to obesity-related colon cancer: focus on leptin. *Proceedings of the Nutrition Society,* 2012, Vol.71, pp. 175–180.
14. *Лаптева, Е. А.* Молекулярно-генетические предпосылки коморбидности жировой болезни печени и патологии толстой кишки (обзор)/ *Е. А. Лаптева, И. В. Козлова // Саратовский научно-медицинский журнал,* 2017. –13(1). – С. 29–34.
Lapteva, E. A. Molecular genetic prerequisites for the comorbidity of fatty liver disease and colon pathology (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2017;13 (1): 29–34.
15. *Шекотова, А. П.* Состояние эндотелия при хронических диффузных заболеваниях печени/ *А. П. Шекотова // Пермский медицинский журнал,* 2009,26 (2). – С. 78–82.
Schekotova, A. P. The state of the endothelium in chronic diffuse liver diseases. *Perm Medical Journal.* 2009;26 (2): 78–82.
16. *Капланская, И. Б.* Ангиогенез, межклеточные контакты и стромально-паренхиматозные взаимоотношения в норме и патологии/ *И. Б. Капланская, Е. Н. Гласко, Г. А. Франк // Российский онкологический журнал.* – 2005. – № 4. – С. 53–57.
Kaplanskaya I. B. Angiogenesis, intercellular contacts and stromal-parenchymal relationships in norm and pathology. *Russian Journal of Oncology.* 2005, No. 4, pp. 53–57.
17. *Senger, D. R.* A highly conserved vascular permeability factor secreted by a variety of human and rodent tumor cell lines. *Cancer Res,* 1986, Vol. 46, pp. 5629–5632.
18. *Ferrara, N.* Vascular endothelial growth factor: molecular and biological aspects. *Curr Top Microbiol Immunol,* 1999, Vol.237, pp. 1–30.
19. *Blachier, M.* The burden of liver disease in Europe. A Review of available epidemiological data. *European Association for the Study of the Liver 2013/ M. Blachier et al. J Hepatol,* 2013, Vol. 58, pp. 593–608.
20. *Ивашкин В.Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С. и соавт.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. // *РЖГГК.* –2016. – 2. – С. 1–20.
Ivashkin V. T., Mayevskaya M. V., Pavlov Ch. S. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *RZHGGK.* 2016; 2:1–20.
21. *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Hepatology.* 2016;64:1388–1402.
22. *Lee JH.* Nonalcoholic fatty liver disease – index. *EASL.* 2009. Poster 59:25.

23. *Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM, Day CP.* The NAFLD fibrosis score: a non-invasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007; 45(4):846–54.
24. *Костючек, И. Н.* Методологические подходы к количественной иммуногистохимической оценке экспрессии маркеров апоптоза и пролиферации в молочной железе /И.Н. Костючек, И. Ю. Коган, И.М. Кветной Архив патологии. – 2006, 1. – С. 47–48.
Kostyuchek, I. N. Methodological approaches to the quantitative immunohistochemical evaluation of the expression of apoptosis and proliferation markers in the mammary gland. *Archive of Pathology.* 2006; 1:47–48.
25. *Liu, H.* Expression and biological significance of leptin, leptin receptor, VEGF, and CD34 in colorectal carcinoma. *Cell Biochem. Biophys.* 2011; 60(3): 241–244.
26. *Сторожаков, Г. И.* Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени/ Г.И. Сторожаков. А.Н. Ивкова // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009. – № 2. – С. 3–10.
Storozhakov, G. I. Pathogenetic aspects of fibrogenesis in chronic liver diseases. *Clinical prospects of gastroenterology, hepatology.* 2009, No. 2, pp. 3–10.
27. *Ding, W.* Association between nonalcoholic fatty liver disease and colorectal adenoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*, 2015, Vol.8, no.1, pp. 322–33.
28. *Kim, M. C.* Liver fibrosis is associated with risk for colorectal adenoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(6):1–9.