

ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА $\beta 1$ У ЮНОШЕЙ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

УО «Витебский государственный медицинский университет»

Ключевые слова: трансформирующий фактор роста $\beta 1$, гастродуоденальная патология.

Резюме. Проведено комплексное обследование 31 юноши допризывного и призывного возраста с гастродуоденальной патологией и 28-и практически здоровых юношей того же возраста. Содержание трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) в сыворотке крови, определяемое по результатам ИФА, у юношей достоверно выше при наличии гастродуоденальной патологии. Увеличение концентрации TGF- $\beta 1$ при наличии гастродуоденальной патологии ассоциируется с выраженностью клинических проявлений, изолированными кардиальными дефектами соединительной ткани, состоянием трофологического статуса, проатерогенными изменениями липидного профиля крови, напряжением адаптационных систем организма и супрессией клеточного иммунитета.

Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β , transforming growth factor beta) – полифункциональный цитокин, участвующий в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза, а также ряда метаболических реакций в различных клетках-мишенях, оказывающий противовоспалительное и иммуносупрессивное действие [4]. Полагают, что TGF- β является цитокином системного действия, поскольку он и его специфические рецепторы выявлены практически во всех типах клеток [8]. У человека известны 3 изоформы TGF- β : TGF- $\beta 1$, TGF- $\beta 2$, и TGF- $\beta 3$ [4]. Наибольшую распространенность в организме имеет изоформа TGF- $\beta 1$. Несмотря на большое количество работ, посвященных данной проблеме, патофизиологическая роль этого многофункционального цитокина при заболеваниях органов пищеварения в различных возрастных группах требует дальнейшего изучения [4,8].

Цель исследования: оценить содержание в крови трансформирующего фактора роста $\beta 1$ у юношей допризывного и призывного возраста с заболеваниями гастродуоденальной зоны во взаимосвязи с сопутствующей кардиологической патологией и стигматизацией недифференцированной дисплазии соединительной ткани, особенностями психовегетативного, липидного, иммунологического и гормонального статуса.

Материалы и методы.

Обследованы 31 юноша допризывного (16-17 лет) и призывного (18-27 лет) возраста, проходившие обследование и лечение по поводу заболеваний гастродуоденальной зоны в гастроэнтерологическом отделении УЗ «Вторая Витебская областная клиническая больница», и 28 юношей того же возраста в контрольной группе.

Средний возраст обследованных составил $20,2 \pm 3,3$ года в группе больных и $19,9 \pm 0,9$ лет в группе здоровых. Оценка субъективной клинической

симптоматики проводилась по данным анкетирования больных с помощью стандартного опросника GSRS (Revicki D.A. et al., 1998). Результаты анкетирования оценивались по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Наличие у пациентов синдрома функциональной диспепсии устанавливали на основании критериев III Римского консенсуса (2006).

Диагноз заболевания гастродуоденальной зоны подтверждался данными эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) с парными биопсиями из тела желудка, антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки. Для изучения сопутствующей патологии больным проводили ультразвуковое исследование (УЗ) сердца и органов брюшной полости, электрокардиографию, консультации кардиолога и других врачей-специалистов. Оценка трофологического статуса проводилась по индексу массы тела (ИМТ). При обследовании выявляли соматические и висцеральные проявления наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ), которые были разделены на группы согласно рекомендациям всероссийского научного общества кардиологов (Москва, 2009). Наличие вегетативной дисфункции (ВД) устанавливали с помощью опросника А.М. Вейна (1998) с оценкой в баллах [1]. Для количественной оценки (в баллах) функционального состояния вербального уровня вегетативной регуляции, связанного с когнитивными функциями коры головного мозга, применен психологический опросник Спилбергера-Ханина с определением уровней личностной и ситуационной тревожности.

Иммунологическое обследование включало определение с помощью стандартных методик Т- и В-лимфоцитов, регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперов и Т-супрессоров), НСТ-тест, определение фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ) нейтрофилов в тесте с зимозаном, уровня сывороточных иммуноглобулинов А, М, G, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Определение содержания в сыворотке крови цитокина TGF- β 1 проведено методом иммуноферментного анализа стандартным набором фирмы DRG Instruments GmbH (Германия).

Показатели липидного профиля крови (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ) и холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) оценивали с помощью тест-систем фирмы СП «Кормей-ДиАна» (Польша-Беларусь) по стандартным методикам. Холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) находили как ТГ, умноженные на коэффициент 0,49. Холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) находили как разность между ОХ и суммой холестерина ЛПОНП и холестерина ЛПВП.

Определение трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), тиреотропного гормона (ТТГ) и кортизола в плазме крови проведено по стандартным методикам при помощи радиоиммунологических наборов, выпущенных Институтом Биоорганической Химии (Минск).

Критерии включения в исследование – возраст 16-27 лет, наличие жалоб на боли или дискомфорт в эпигастрии на момент осмотра и/или в анамнезе не менее 6 месяцев, а также – ЭФГДС и УЗ. Критерии включения в контрольную группу – отсутствие на момент обследования субъективных и объективных клинико-лабораторных и инструментальных признаков патологии органов системы

пищеварения. Критерием исключения было наличие других острых и хронических воспалительных заболеваний.

Статистическая обработка результатов проводилась средствами пакета MS Excel и статистического пакета Statistica 6.0 RUS. Количественные статистические данные были представлены при нормальном распределении вариационного ряда в виде средней (M) \pm среднее квадратичное отклонение (σ), а при отсутствии нормального распределения – с помощью медианы (Me) и границ верхнего и нижнего квартилей (25-75%). Оценка распределения проводилась по критерию χ^2 Пирсона. Достоверность различий проверялась по тесту Манн-Уитни и медианному тесту. Эффект влияния признаков на концентрацию TGF- β 1 проводился методом дисперсионного анализа. Для поиска закономерностей группирования, как объектов исследования, так и признаков в отдельные локальные подмножества проводился кластерный анализ и факторный анализ с обобщениями. Для выявления взаимосвязи признаков проводился регрессионный анализ, параметрический корреляционный анализ Пирсона и тест ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

На основании результатов обследования юноши с гастродуоденальной патологией были распределены в следующие группы: 1-ая группа – пациенты с пептическими эрозиями и язвами двенадцатиперстной кишки – 20 человек, 2-ая группа – пациенты с синдромом функциональной диспепсии – 11 человек, в том числе, по данным ЭФГДС с биопсией – 7 пациентов с неэрозивными гастритами и гастродуоденитами. Средняя длительность заболевания при эрозивно-язвенной патологии составила $2,0 \pm 2,3$ года, при синдроме функциональной диспепсии – $4,1 \pm 3,6$ года. Группы обследованных лиц по возрасту и трофологическому статусу, определяемому по индексу массы тела, статистически значимо не различались.

В обследованных группах преобладала сопутствующая патология сердечнососудистой системы: артериальная гипертензия I степени (5 пациентов среди больных и 4 – в группе контроля), пролапс митрального клапана без миксоматозной дегенерации и регургитации (4 пациента среди больных и 3 – в группе контроля), трикуспидальная регургитация I степени (1 пациент в группе больных и 4 – в группе контроля), миокардиодистрофия (1 человек в группе контроля).

По данным анкетирования больных с помощью опросника GSRS в группе пациентов с синдромом функциональной диспепсии установлены более высокие показатели выраженности диспептического и рефлюксного синдромов ($p \leq 0,0004$), а в группе с эрозивно-язвенной патологией – абдоминальной боли ($p = 0,001$), диарейного и констипационного синдромов ($p > 0,05$).

При изучении особенностей психовегетативного статуса по опроснику А.М. Вейна чаще синдром вегетативной дисфункции выявлен в группах пациентов с гастродуоденальной патологией, как при эрозивно-язвенной патологии (60,0%), так и с синдромом функциональной диспепсии (63,6%) ($\chi^2 = 7,9$; $p < 0,05$). В контрольной группе частота выявления синдрома вегетативной дисфункции составила 28,6%, что соответствует литературным данным [1]. Достоверных

отличий уровней личностной и ситуационной тревожности в обследованных группах выявлено не было ($p>0,05$).

При оценке гормонального статуса более высокое содержание в сыворотке крови Т4 выявлено в группе пациентов с эрозивно-язвенной патологией (182,66 нмоль/л; 144,96-200,81), кортизола (562,05 нмоль/л; 416,30-663,84) – в группе пациентов с синдромом функциональной диспепсии, причем показатели данных гормонов статистически значимо отличались от группы контроля (Т4 – 120,59 нмоль/л, 97,00-127,79; кортизол – 166,06 нмоль/л; 142,01-201,64) ($p<0,05$).

Достоверных отличий содержания в сыворотке крови Т3 и ТТГ не выявлено ($p>0,05$).

При анализе показателей липидного профиля в группах пациентов с синдромом функциональной диспепсии и эрозивно-язвенной патологии по медианному тесту ($\chi^2 = 12,7$; $p=0,002$) выявлены статистически значимо более высокие показатели концентрации общего холестерина, {соответственно – 6,0 ммоль/л (4,6-8,6) и 7,4 ммоль/л (6,5-9,2)} и холестерина ЛПНП {соответственно – 3,66 ммоль/л (2,53-4,71) и 2,73 ммоль/л, (1,03-4,30)}, по сравнению с показателями контрольной группы – уровень общего холестерина составил 5,1 ммоль/л (4,5-6,1), уровень холестерина ЛПНП – 1,71 ммоль/л (1,27-2,81).

При оценке иммунологических показателей в обследованных группах достоверные различия были выявлены только по показателям ФИ ($\chi^2=8,8$; $p=0,01$), при этом ФИ у больных с эрозивно-язвенными изменениями был ниже, чем в контрольной группе, а у больных с синдромом функциональной диспепсии – выше показателя в контрольной группе.

Концентрация TGF- β 1 в сыворотке крови в группах пациентов как с эрозивно-язвенной патологией, так и с синдромом функциональной диспепсии была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$) не было выявлено ни в обследованных группах, ни по всем обследованным в целом.

Таблица 1

Показатели концентрации TGF- β 1 в сыворотке крови

Группы	Концентрация TGF- β 1, (Me; 25-75%) нг/мл	Примечание: n – число наблюдений в
Эрозивно-язвенная патология, n=20	13,58; 12,8-15,2*	
Синдром функциональной диспепсии, n= 11	14,30; 12,5-16,0*	
Контроль, n=28	11,03; 5,9-13,3	

группе; * - $p<0,05$ по тесту Манн-Уитни относительно контроля.

Факторный анализ с обобщениями показал, что на содержание TGF- β 1 влияют два ряда факторов: к первой группе факторов были отнесены мышечные и суставные признаки наследственных нарушений соединительной ткани, ко второй – сердечнососудистые и висцеральные. С учетом полученных данных нами был проведен кластерный анализ, по которому все обследованные были разделены на 4 группы. К первому кластеру были отнесены лица, у которых в редких случаях встречались в единичные мышечные и суставные признаки и отсутствовали сердечнососудистые и висцеральные признаки (34 человека). Второй кластер (14 человек) характеризовался часто встречающимися висцеральными признаками, единичными суставными и сердечнососудистыми

проявлениями и практически полным отсутствием мышечных признаков. Третий кластер был представлен всего 2 случаями повышенной преимущественно висцеральной диспластической стигматизацией при полном отсутствии мышечных и суставных признаков, но у данных обследованных присутствовали в обоих случаях костные признаки и в одном – глазные в виде выраженной миопии. К четвертому кластеру (9 человек) были отнесены лица преимущественно с наличием сердечнососудистой патологии, которая в редких случаях сочеталась с единичными суставными или висцеральными признаками. Проведенный далее статистический анализ полученных кластеров статистически значимой взаимосвязи диспластических признаков с изменениями концентрации TGF-β1 в сыворотке крови не выявил ($p > 0,05$).

Содержание TGF-β1 в сыворотке крови у обследованных лиц при наличии кардиологической патологии по всем группам было статистически значимо выше, чем у лиц из группы контроля без кардиологической патологии ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Показатели концентрации TGF-β1 в сыворотке крови с учетом сопутствующей кардиологической патологии

Группы	Сопутствующая кардиологическая патология	Концентрация TGF-β1, (Me; 25-75%) нг/мл
Эрозивно-язвенная патология	есть, n=7	14,1; 11,7-16,0*
	нет, n=13	13,5; 13,0-14,9*
Синдром функциональной диспепсии	есть, n=2	15,7; 14,5-17,0*
	нет, n=9	14,2; 12,5-14,8*
Контроль	есть, n=9	13,7; 12,0-14,9*
	нет, n=19	8,7; 4,9-12,1

Примечание: n – число наблюдений в группе; *- $p < 0,05$ по тесту Манн-Уитни относительно контролю

Результаты дисперсионного анализа показывают, что эффект наличия патологии гастродуоденальной зоны на повышение в сыворотке крови содержания TGF-β1 в обследованных группах составляет 13,0%, (F-критерий=5,72; $p = 0,006$).

Изолированный эффект наличия патологии сердечно-сосудистой системы на содержание TGF-β1 в сыворотке крови составляет 14,0% (F-критерий=12,34; $p = 0,001$). Эффект влияния сопутствующей кардиологической патологии при наличии гастродуоденальной патологии на повышение концентрации TGF-β1 в сыворотке крови составляет 11,7% (F-критерий=5,15; $p = 0,009$). При исключении из анализа больных с сопутствующей кардиологической патологией, изолированный эффект наличия патологии гастродуоденальной зоны на повышение концентрации TGF-β1 в сыворотке крови составляет 39,1% (F-критерий=12,18; $p < 0,0001$).

На следующем этапе исследования, учитывая результаты проведенного анализа о влиянии сопутствующей кардиологической патологии, вариационный ряд концентрации TGF-β1 в сыворотке крови обследованных юношей был ранжирован на квартили (табл. 3).

Таблица 3

Распределение обследованных лиц на подгруппы в зависимости от концентрации TGF-β1 в сыворотке крови

Обследованные группы	Концентрация TGF-β1, (M±σ; нг/мл)	Эрозивно-язвенная патология	Синдром функциональной диспепсии	Контроль
1 квартиль, n=15	5,8±2,46	3 (20,0%)	0 (0,0%)	12 (80,0%)
2 квартиль, n=15	12,0±0,85	4 (26,7%)	3 (20,0%)	8 (53,3%)
3 квартиль, n=15	13,9±0,55	6 (40,0%)	5 (33,3%)	4 (26,67%)
4 квартиль, n=14	16,0±0,79	7 (50,0%)	4 (21,4%)	3 (28,57%)

Примечание: n – число наблюдений в группе

Из данной таблицы видно, что с увеличением квартиля, а, следовательно, и концентрации TGF-β1 в сыворотке крови, число лиц с наиболее тяжелой эрозивно-язвенной патологией увеличивается, что согласуется с данными, приведенными нами ранее. Следовательно, данный подход к распределению обследованных лиц по категориальным переменным отражает состояние продукции TGF-β1 при заболеваниях гастродуоденальной зоны и может быть использован для дальнейшего анализа изучаемых параметров.

По тесту ранговой корреляции Спирмена выявлены статистически значимые ассоциации ($r \geq 0,3$; $p < 0,05$) квартильных показателей концентрации TGF-β1 со следующими характеристиками обследованных пациентов (табл. 4): наличием и интенсивностью рефлюксного синдрома, давностью гастродуоденальной патологии и частотой обострения в течение года; с изолированными кардиальными дефектами соединительной ткани (пролапс митрального клапана, трикуспидальная регургитация); лабораторными показателями состояния общих адаптационных механизмов (кортизол), липидного профиля (триглицериды, холестерин ЛПОНП) и клеточного иммунитета (Т-хелперы).

Таблица 4

Статистически значимые корреляции квартильных показателей концентрации TGF-β1 сыворотке крови с изучаемыми параметрами

Изучаемые параметры	rs	p
Кортизол	0,49	0,0001
Пролапс митрального клапана	0,49	0,003
Частота обострений в течение года	0,40	0,003
Длительностью заболевания желудка и 12-перстной кишки	0,38	0,004
Т-хелперы	-0,36	0,038
Трикуспидальная регургитация	0,36	0,005
Изжога	0,34	0,008
Рефлюксный синдром	0,31	0,023
Триглицериды	0,31	0,019
ЛПОНП	0,31	0,019
Отрыжка	0,30	0,020

Примечание: rs - коэффициент ранговой корреляции Спирмена, p – вероятность нулевой гипотезы

Регрессионный анализ по категориальным переменным показал, что увеличение концентрации TGF- β 1 в сыворотке крови сочетается с повышением индекса массы тела ($r=0,33$, $p=0,01$), выраженности субъективной оценки диспептического и рефлюксного синдромов и ситуационной тревожности ($r>0,3$; $p<0,05$); более высоким уровнем Т3, Т4 и кортизола ($r\geq 0,35$; $p<0,05$); более высоким уровнем показателей липидного профиля крови – общего холестерина, триглицеридов и холестерина ЛПНОП ($r>0,3$; $p<0,05$); и снижением содержания в крови общих Т-лимфоцитов и Т-хелперов ($r\geq -0,35$, $p<0,05$).

Таким образом, в результате корреляционного и регрессионного анализа по категориальным переменным установлено, что увеличение концентрации TGF- β 1 в сыворотке крови у юношей допризывного и призывного возраста при наличии гастродуоденальной патологии характеризуется наличием взаимосвязей с клиническими проявлениями (диспептический и рефлюксный синдромы, длительность заболевания, частота обострений); с изолированными кардиальными дефектами соединительной ткани (пролапсом митрального клапана, трикуспидальной регургитацией); состоянием трофологического статуса (определяемому по показателю индекса массы тела) и проатерогенными компонентами липидного профиля крови (общий холестерин, триглицериды, холестерин ЛПОНП); напряжением адаптационных систем организма, определяемым по показателям гормонального (кортизол, Т3, Т4) и психовегетативного статуса (уровень ситуационной тревожности), и супрессией клеточного иммунитета (определяемой по снижению в крови содержания общих Т-лимфоцитов и Т-хелперов).

В результате проведенного исследования в группах юношей допризывного и призывного возраста, как с синдромом функциональной диспепсии, так и с пептическими эрозиями и язвами двенадцатиперстной кишки обнаружено повышение в сыворотке крови содержания TGF- β 1. Известно, что уровни TGF- β 1 в крови возрастают параллельно росту секреции цитокина во время воспаления любой локализации, включая желудочно-кишечный тракт [4]. В то же время, при *Helicobacter pylori* (HP)-ассоциированном гастрите и дуоденальной язве обнаружено значительное снижение содержания TGF- β 1 в сыворотке крови [3]. Однако имеются сообщения о значимости TGF- β 1 в уменьшении воспаления и язвообразования, вызванного HP [3,9], в качестве иммуносупрессорного цитокина, что подтверждается в настоящем исследовании результатами обследования юношей с гастродуоденальной патологией. Сообщения о роли TGF- β 1 при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта противоречивы: одни авторы ее отвергают [9], по другим данным существуют формы функциональной диспепсии, связанные с повышением секреции и сигнальной функции TGF- β 1 [9].

У обследованных юношей с гастродуоденальной патологией определена значимость эффекта влияния сопутствующей кардиологической патологии на повышение концентрации TGF- β 1 в сыворотке крови и его взаимосвязь с пролапсом митрального клапана и трикуспидальной регургитацией. В то же время, не выявлено статистически значимой взаимосвязи внешних и других висцеральных признаков дисплазии соединительной ткани с концентрацией TGF- β 1 в сыворотке крови. Важно понимать, что практически все внешние и

висцеральные признаки могут в одном случае выступать как самостоятельный изолированный дефект соединительной ткани, а в другом, – как проявление системной наследственной патологии и плейотропного действия дефектных генов. В настоящее время выяснен механизм генетически детерминированного TGF- β -зависимого патогенеза пролапса митрального клапана при синдроме Марфана [2]. При изолированном пролапсе митрального клапана взаимосвязь с генетическим полиморфизмом TGF- β 1 не подтверждена [5].

У обследованных юношей с гастродуоденальной патологией повышение концентрации TGF- β 1 в сыворотке крови сочеталось с повышением показателей липидного профиля крови (общий холестерин, холестерин ЛПНП). Полученные результаты согласуются с обнаружением у пациентов молодого возраста (в среднем $32,7 \pm 7,6$ года) с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с НР инфекцией, повышения в крови общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов [6]. Полагают, что при подобных изменениях липидного профиля крови TGF- β 1, как иммуносупрессорный и противовоспалительный цитокин, оказывает защитное действие против атерогенных изменений сосудистой стенки [7].

Заключение: Содержание TGF- β 1 в сыворотке крови у юношей призывного возраста достоверно выше при наличии патологии гастродуоденальной зоны. Влияние возраста и повышенной диспластической стигматизации на концентрацию TGF- β 1 в сыворотке крови не установлены. При наличии сопутствующей кардиологической патологии эффект ее влияния на повышение концентрации TGF- β 1 в сыворотке крови составляет 11,7%, что необходимо учитывать при анализе результатов. Увеличение концентрации TGF- β 1 в сыворотке крови у юношей при наличии гастродуоденальной патологии ассоциируется с выраженностью клинических проявлений, изолированными кардиальными дефектами соединительной ткани, состоянием трофологического статуса, проатерогенными изменениями липидного профиля крови, напряжением адаптационных систем организма, определяемым по показателям гормонального и психовегетативного статуса, и супрессией клеточного иммунитета.

Литература

1. Вейн, А. М. Заболевания вегетативной нервной системы / А. М. Вейн [и др.]; под общ. ред. А. М. Вейна. М: Медицина, 1991. 624 с.
2. Рудой, А. С. TGF-beta-зависимый патогенез синдрома Марфана и родственных наследственных нарушений соединительной ткани / А. С. Рудой // Артериальная гипертензия. 2009. Т. 15, № 2. С. 223–226.
3. Algood, H. M. Helicobacter pylori persistence: an overview of interactions between H. pylori and Host Immune Defenses / H. M. Algood, L. C. Timothy // Clin. Microbiol. Rev. 2006. Vol. 19, № 4. P. 597–613.
4. Blobe, G. C. Role of Transforming Growth Factor β in Human Disease / G. C. Blobe [et al.] // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. P. 1350–1358.
5. Cheng, A. TGF-beta-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome / A. Cheng [et al.] // J. Clin. Invest. 2004. Vol. 114, № 11. P. 1586–1592.

6. Gen, R. Effect of Helicobacter pylori Eradication on Insulin Resistance, Serum Lipids and Low-grade Inflammation / R. Gen, M. Demir, H. Ataseven // South Med. J. 2010. Vol. 103, № 3. P. 190–196.
7. Grainger, D. J. TGF- β and atherosclerosis in man / D. J. Grainger // Cardiovasc. Res. 2007. Vol. 74, № 2. P. 213–222.
8. Harradine, K. A. Mutations of TGF- β signaling molecules in human disease / K.A. Harradine, R. J. Akhurst // Annals of medicine. 2006. Vol. 38, № 6. P. 403–414.
9. Hotoleanu, C. Genetic determination of irritable bowel syndrome / C. Hotoleanu [et al.] // World. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 14. P. 6636–6640.
10. Shirin, H. Helicobacter pylori and Non-malignant Diseases / H. Shirin, M. Leja, Y. Niv // Helicobacter. 2008. Vol. 13, Suppl. 1. P. 24–27.