

6. Malygin, S. E. (2002). Sovremennye onkologicheskie principy rekonstrukcii molochnoj zhelezy. Tretij mezhdunarodnyj kongress po plasticheskoj, rekonstruktivnoj i jesteticheskoj hirurgii. Moscow, 94–95.

7. Toth, B., Lappert, P. (1991). Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 87 (6), 1048–1053. doi: 10.1097/00006534-199106000-00006

8. Aseev, A. V., Vasjutkov, V. Ja., Murasheva, Je. M. (2010). Psihologicheskie izmenenija u zhenshhin, bol'nyh rakom molochnoj zhelezy. *Mammologija*, 3, 14–16.

9. Gorbunova, V. A., Breder, V. V. (2013). Kachestvo zhizni onkologicheskikh bol'nyh. *Voprosy onkologii*, 1 (1), 34–40.

10. Lindley, C., Vasa, S., Sawyer, W. et. al (2014). Quality of life and preferences for treatment following systemic adjuvant therapy for early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol*, 23, 56–59.

11. Goodyear, M. D. E., Fraumeni, M. (2006). Incorporating quality of life assessment in to clinical cancer trials. Lippincott-Raven Publishers: Philadelphia, New York, 234.

12. Irwing, L. (2014). Quality of life after breast conservation or mastectomy: a systematic review. *Surg*, 6, 347–351.

Дата надходження рукопису 07.03.2016

**Винник Юрий Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, кафедра онкохирургии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, Украина, 61176

E-mail: profvinnik@gmail.com

**Фомина Светлана Александровна**, ассистент, кафедра онкохирургии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, Украина, 61176

E-mail: lisicanastya@mail.ru

**Гринева Анастасия Юрьевна**, ассистент, кафедра онкологии и детской онкологии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, Украина, 61176

E-mail: vay260988@gmail.com

УДК: 616.36-003.826:616.12-008.331.1-078:57.083.3

DOI: 10.15587/2313-8416.2016.67683

## ФАКТОР РОСТУ ФІБРОБЛАСТІВ-21 В КРОВІ У ХВОРИХ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ НА ТЛІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

© О. Я. Бабак, К. А. Лапшина

*Встановлено, що жирова тканина виробляє значну кількість регулюючих білків, так званих адипокінів, які діють як локальні ендокринні залози та надають місцеві, периферичні і центральні ефекти. Викладено основні результати вивчення рівнів фактору росту фібробластів-21 в плазмі крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі гіпертонічної хвороби із надлишковою вагою тіла та ожирінням I ступеню та їх асоціація із станом вуглеводного, ліпідного обміну, ферментативної активності печінки*

**Ключові слова:** фактор росту фібробластів-21, неалкогольна жирова хвороба печінки, гіпертонічна хвороба, надлишкова вага тіла, ожиріння

**Aim of research:** the study of the level of risk factor of fibroblast-21 growth in the blood plasma of patients with non-alcoholic fatty disease of liver at the background of hypertonic disease with overweight and obesity of the I degree.

**Materials and methods:** there were examined 50 patients with NAFDL at the background of HD. Among examined were 37 men and 33 women. Patients were 30–60 years old, the mean age was (49,15±2,43) years. The most patients had the duration of anamnesis of both NAFDL and HD less than 10 years.

The clinical-laboratory indices of blood and urine and biochemical indices of blood and FGF21 were determined in all patients using immune-enzyme method. The body weight of patients was assessed with the help of body mass index (BMI) – 25–30 kg/m<sup>2</sup> was assessed as the overweight, 30–35 kg/m<sup>2</sup> – as obesity of the I degree.

**Results of research:** the level of FGF21 in the blood plasma of patients with NAFDL at the background of HD is increased in the group with overweight comparing with practically healthy persons in more than 2,5times, and in patients with obesity of the I degree – in 3,8 times (p<0,05). At comparison of the received data was revealed that the levels of AcAT exceeded the indices of the control group in 2 and 2,3 times, AlAT in 2,5 and 3 times in the first and second groups respectively (p<0,05). There were studied the correlations between the level of FGF21 and several studied indices. There were found the direct correlation between FGF21 and blood glucose (r=0,37, p<0,001), AcAT (r=0,49, p<0,001), (r=0,61, p<0,001), GC (r=0,39, p<0,001) and TG (r=0,21, p<0,02).

**Conclusions:** *In patients with NAFDL at the background of HD are observed the higher levels of FGF21 in blood plasma. The increase of FGF21 was associated with the disturbance of carbohydrate and lipid metabolism, enzyme activity of the liver*

**Keywords:** *factor of fibroblasts-21 growth, non-alcoholic fatty disease of liver, hypertonic disease, overweight, obesity*

## 1. Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), частота розповсюдженості якої становить до 30 %, є однією з провідних проблем внутрішньої медицини. За даними літератури встановлено, що жирова тканина виробляє значну кількість регулюючих білків, так званих адипокінів, які діють як локальні ендокринні залози та надають місцеві, периферичні і центральні ефекти [1]. Рядом досліджень виявлено, що порушення секреції адипокінів може грати ключову роль в розвитку метаболічного синдрому, в тому числі НАЖХП і прогресування неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). В результаті, надлишкова вісцеральна жирова тканини була визначена в якості однієї з основних причин, що веде до розвитку НАЖХП [2].

В сучасному уявленні жирова тканина представляється як ендокринний і паракринний орган, здатний впливати на інші органи і системи. Більшість факторів, що виділяються нею мають прозапальну природу. Доведено, що адипокіни беруть безпосередню участь у патогенетичних механізмах розвитку стеатозу печінки. За їх рівнем в плазмі крові можливе визначення стадії НАЖБП. За результатами ряду досліджень встановлено наявність тісного зв'язку між рівнем лептину сироватки крові, фактором некрозу пухлин-альфа (ФНП- $\alpha$ ) і розвитком фіброзу печінки. Була виявлена здатність адипокінів посилювати фагоцитарну активність і продукцію цитокінів купферовськими клітинами і макрофагами, стимулювати проліферацію ендотеліоцитів, зменшувати розпад фібротичного екстрацелюлярного матриксу, а також проявляти цитотоксичну дію і стимулювати процеси апоптозу [3].

Гіпертонічна хвороба (ГХ) є однією з найпоширеніших хвороб у світі – на неї страждають 30–35 % дорослого населення. В Україні також третина населення хворіє на ГХ [4, 5]. На сучасному етапі доведений зв'язок НАЖХП з ГХ, а сам факт розвитку зазначеної патології змінює прогноз для таких пацієнтів як щодо прогресування печінкової недостатності, так і в плані значного підвищення частоти ускладнень серцево-судинних захворювань (ССЗ). Встановлено також, що ССЗ є головною причиною смерті пацієнтів з НАЖХП [6–8].

В даний час проведено ряд досліджень, які підтверджують наявність взаємозв'язку між ГХ і НАЖХП. Доведено, що наявність ГХ підсилює або провокує розвиток неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Так, у пацієнтів з ГХ у більш ніж 50 % випадків виявляють також НАЖХП без інших факторів ризику розвитку захворювань печінки [9].

## 2. Обґрунтування дослідження

Накопичення жирової тканини при ожирінні призводить до дисбалансу синтезу адипокінів, які можуть грати ключову патофізіологічну роль у розвитку атеросклерозу, ГХ, порушень вуглеводного обміну, в тому числі у виникненні СД 2-го типу та НАЖХП, а також впливають на подальше прогресування ожиріння. Дослідження по вивченню впливу адипокінів на ці процеси відбуваються дуже інтенсивно, проте багато аспектів досі залишаються нез'ясованими [3].

У людини FGF-21 виробляється головним чином у печінці і жировій тканині, а також у скелетних м'язах і тимусі. В останніх дослідженнях був представлений аналіз рівнів циркуляції FGF-21 в плазмі крові дорослої людини, а також його зв'язок з діабетом, інсулінорезистентністю, метаболічним синдромом, гіпертонічною хворобою, НАЖХП і масою тіла.

FGF21 гормоноподібна речовина, яка діє шляхом метаболічного сигнального каскаду, та нещодавно ідентифікована як головний гормональний регулятор глюкози, ліпідів і загального енергетичного балансу [10, 11].

Недавні дослідження виявили взаємозв'язок між рівнем FGF-21 в плазмі крові у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) з цукровим діабетом та/або гіпертонічною хворобою – були отримані більш високі його показники, ніж у пацієнтів без цих супутніх захворювань. Результати позитивно корелювали з рівнем тригліцеридів, глюкозою в крові натще, аполіпопротеїну В100, інсуліном та індексом інсулінорезистентності HOMA.

Semba R. і співавт. в своєму дослідженні показали, що рівень FGF21 в сироватці крові незалежно пов'язаний з артеріальною гіпертензією у дорослих [11]. У інтервенційному дослідженні за участю сорока жінок, що страждають ожирінням, три місяці контрольованих фізичних тренувань п'ять разів на тиждень, призвели до значного скорочення систолічного і діастолічного артеріального тиску, артеріальної жорсткості, і рівня FGF21 плазми крові [12].

Ряд робіт продемонстрував підвищений рівень FGF-21 в крові у хворих НАЖХП. Клінічні дослідження показали, що його сироваткові рівні вище у людей, які мають надлишкову вагу, НАЖХП або цукровий діабет 2 типу [13, 14].

В 3-річному проспективному дослідженні передбачуваної асоціації FGF21 з розвитком НАЖХП за участю 808 чоловік, результати показали, що рівень FGF21 в сироватці крові у пацієнтів з НАЖХП був значно вище, ніж у контрольній групі. У 12 з 17 біопсій печінки був виявлений стеатоз печінки,

при цьому експресія мРНК FGF21 збільшувалася з зростанням ступеня стеатозу і зі збільшенням експресії FGF21 в печінці. Автори прийшли до висновку, що їх результати підтверджують роль FGF21 як важливого регулятора метаболізму ліпідів у печінці і припустили, що FGF21 потенційно може виступати в якості біомаркера для НАЖХП [15]. Ще одне дослідження виявило не тільки значно підвищений рівень FGF21 в плазмі крові, але й його ступеневе збільшення у таких пацієнтів [16].

Результати дослідження, в якому брали участь пацієнти з порушенням метаболізму глюкози та наявністю НАЖХП за даними УЗД, виявили кількісне співвідношення між рівнем FGF21 в плазмі крові та печінковим вмістом жиру [15].

Все вищевикладене вказує на актуальність дослідження адіпокінів як біомаркерів неінвазивної діагностики у хворих з коморбідною патологією. А також, необхідність уточнення етіопатогенетичних факторів для подальшої розробки засобів лікування та профілактики НАЖХП, що пліне на тлі на ГХ.

### 3. Мета дослідження

Вивчення рівня FGF21 в плазмі крові у хворих НАЖХП на тлі ГХ із надлишковою вагою тіла та ожирінням I ступеню.

### 4. Матеріали та методи

Для досягнення встановленої мети на базі ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» було обстежено 70 пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ в стадії стеатогепатиту. В 1 групу були включені пацієнти (n=25), які страждають НАЖХП на тлі ГХ з надлишковою маси тіла, 2 група представлена 25 пацієнтами з НАЖХП тлі ГХ з ожирінням I ступеню. Групу контролю склали 20 практично здорових добровольців. У дослідженні брали участь пацієнти з гіпертонічною хворобою I та II стадії, 1–3 ступеня. Діагноз НАЖХП був встановлений на підставі клініко-біохімічних та інструментальних даних. Діагностика стеатогепатиту печінки проводилася за допомогою ультразвукового дослідження «LOGIQ 5» (США) у поєднанні із підвищенням аспартатамінотрансферази (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АлАТ). Всім пацієнтам визначали клініко-лабораторні показники крові і сечі і біохімічні показники крові в лабораторії на базі ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України». Визначення FGF21 проводилися імуноферментним методом в плазмі крові з використанням наборів ELISA (Китай). Ліпідний обмін оцінювався за показниками загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЦ) та ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЦ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), коефіцієнту атерогенності (КА). Вага пацієнтів оцінювалася за допомогою розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле:  $I = m/h^2$ , де m – маса тіла в кілограмах, h – зріст в метрах, вимірюється в  $kg/m^2$ . Від 25 до 30  $kg/m^2$  розцінювалася як надлишкова маса тіла, від

30 до 35  $kg/m^2$  – як ожиріння I ступеню. Критеріями виключення служили дифузні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання, гострі запальні захворювання, перенесені раніше вірусні гепатити, токсичні (алкогольні), лікарські, вроджені метаболічні захворювання печінки.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакетів комп'ютерних програм «Excel 2010» (Microsoft), «Statistica 7.0. for Windows» (StatSoft Inc.). Дані були порівняні за допомогою параметричних методів статистики та представлені у вигляді середніх величин та похибки середнього. Аналіз взаємозв'язків проведено за допомогою кореляції Спірмена (r).

### 5. Результати дослідження

Серед обстежених хворих було 37 чоловіків і 33 жінок. Пацієнти були віком від 30 до 60 років, середній вік склав  $49,15 \pm 2,43$  років. Більшість обстежених пацієнтів мали тривалість анамнезу захворювання як по НАЖХП, так і по ГХ до 10 років. Результати клініко-лабораторного обстеження пацієнтів представлено в табл. 1.

Таблиця 1

Фактор росту фібробластів-21, показники вуглеводного та ліпідного обміну, ферментативної активності печінки у хворих на НАЖХП на тлі ГХ

Показник	Група контролю (n=20)	Група 1 (n=25)	Група 2 (n=25)
FGF21, пг/мл	101,96±16,37	261,6±18,45*	383,35±17,26*
Глюкоза, ммоль/л	4,54±0,08	4,98±0,07*	5,31±0,1*
АсАТ, Од/л	25,6±1,74	49,57±3,92*	57,23±5,27*
АлАТ, Од/л	22,7±1,7	59,97±4,85*	75,2±7,3*
ЗХ, ммоль/л	4,25±0,6	5,7±0,17*	5,9±0,19*
ТГ, ммоль/л	0,89±0,09	1,43±0,09*	1,76±0,23*
ЛПДНЦ, ммоль/л	0,48±0,07	0,69±0,04*	1,0±0,17*
ЛПВЩ, ммоль/л	1,4±0,08	1,24±0,04	1,2±0,05
КА	1,96	3,1*	3,4*
ЛПНЦ, ммоль/л	2,27±0,16	3,03±0,2*	3,16±0,16*

Примітка: \* – Різниця щодо показників контрольної групи статистично значуща ( $p < 0,05$ )

Вивчено кореляції між рівнем FGF21 і деякими досліджуваними показниками. Знайдено прямі кореляції між FGF21 та АсАТ ( $r=0,49$ ,  $p < 0,001$ ), АлАТ ( $r=0,61$ ,  $p < 0,001$ ), ЗХ ( $r=0,39$ ,  $p < 0,001$ ) та ТГ ( $r=0,21$ ,  $p < 0,02$ ), глюкозою крові ( $r=0,37$ ,  $p < 0,001$ ).

### 6. Обговорення результатів дослідження

Отриманні дані свідчать, що у хворих НАЖХП на тлі ГХ рівень FGF21 в плазмі крові підвищено: (261,6±18,45) пг/мл у першій групі, (383,35±17,26) пг/мл у другій та (101,96±16,37) у групі контролю. Тобто, збільшення активності FGF21 у порівнянні із практично здоровими відмічалось більш

ніж у 2,5 рази, а у пацієнтів із ожирінням I ступеню – у 3,8 разів.

При аналізі показників ферментативного обміну печінки підвищення аспаратамінотрансферази (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АлАТ) було виявлене у всіх хворих на НАЖХП на тлі ГХ. Результати досліджуваних показників склали  $49,57 \pm 3,92$  Од/л і  $57,23 \pm 5,27$  Од/л у хворих із надлишковою вагою та  $59,97 \pm 4,85$  Од/л і  $75,2 \pm 7,3$  Од/л у хворих із ожирінням, АсАТ та АлАТ відповідно.

Показники ліпідного профілю також виявили відмінності у хворих з НАЖХП на тлі ГХ згідно наявності надлишкової ваги тіла або ожиріння I ступеню. У хворих першої групи, до якої увійшли пацієнти з НАЖХП на тлі ГХ із надлишковою вагою рівень ЗХ був вищим на 34 %, а у хворих другої групи із ожирінням I ступеню – на 39 % у порівнянні із групою контролю ( $p < 0,05$ ). Тригліцериди (ТГ) та ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ) у хворих другої групи перевищували показники групи контролю майже в 2 рази, коли у першій групі були підвищені на 60 % та 44 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Середні показники коефіцієнту атерогенності (КА) та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) в обох групах хворих на НАЖХП на тлі ГХ перевищували норму, але між собою вірогідно не відрізнялись. При зіставленні параметрів ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у хворих всіх трьох груп вірогідних змін не було.

Глюкоза крові натщесерце у обстежуваних хворих визначалась у межах норми. Середній показник глюкози крові натщесерце між групами показав достовірне підвищення у порівнянні із групою контролю – у першій групі на 10 % та на 17 % у другій групі.

Отриманні данні не суперечать даним світової медичної літератури. В роботі Dushay J. та співавт. (2010) описано зростання рівня FGF21 у хворих на НАЖХП в залежності від трофологічного статусу [17]. Semba R. (2012) та співавтори опублікували данні, що свідчать про підвищення рівнів FGF-21 в плазмі крові у хворих на артеріальну гіпертензію [11]. Підвищений рівень FGF21 також був виявлений при наявності у хворих НАЖХП. У ряді робіт вивчались взаємозв'язки FGF21 з даною патологією. Li H. і співавт. повідомили, що рівень FGF21 у пацієнтів з НАЖХП був значно вище ( $402,38$  пг/мл [ $242,03, 618,25$ ]), ніж у контрольній групі ( $198,62$  пг/мл [ $134,96, 412,62$ ]) ( $p < 0,01$ ). Також в цій роботі повідомляється, що рівень FGF21 позитивно корелював з вмістом ТГ, ( $p < 0,01$ ). Крім того, автори дослідження вважають FGF21 одним із ключових регуляторів ліпідного обміну печінки в організмі людини, і дозволяють припустити, що його рівень в плазмі крові потенційно може бути використаний в якості біомаркера для НАЖХП [18].

За даними літератури зв'язок досліджуваного адіпокіну із печінковими ферментами було продемонстровано у дослідженнях Yilmaz, Y. (2010). Stein S та співавт. (2010) виявили позитивну кореляцію із

дісліпідемією. Висновками вказаних досліджень є думка, що кореляційний зв'язок із FGF21 із вищезгаданими показниками демонструє участь жирової тканини у функціональних розладах печінки [19].

Високі показники ферментативної активності печінки – АсАТ та АлАТ свідчать про наявність синдрому цитолізу у хворих на НАЖХП на тлі ГХ. Знайдені результати підвищення показників ліпідного профілю у обстежуваних хворих вказує на наявність гіпер- та дисліпідемії за проатерогенним типом, що збільшується у пацієнтів із надлишковою вагою тіла, а їх кореляційний зв'язок із FGF21 демонструє поглиблення цих змін у хворих НАЖХП на тлі ГХ.

## 7. Висновки

1. У хворих на НАЖХП на тлі ГХ спостерігаються підвищені рівні FGF21 в плазмі крові, що може вказувати на одну з патогенетичних ланок розвитку хвороби. Оцінка трофологічного статусу у обстежуваних хворих свідчить про збільшення процесів утворення досліджуваного адіпокіну при надлишковій масі тіла та ожирінні.

2. Рівень FGF21 в плазмі крові може служити прогностичним маркером НАЖХП у хворих з гіпертонічною хворобою та надмірною вагою, про що свідчать асоціація отриманих показників із порушенням вуглеводного та ліпідного обміну, ферментативної активності печінки.

## 8. Перспективи подальших досліджень

Перспективами подальших досліджень є аналіз предикторної інформативності FGF21 в діагностиці неалкогольного стеатогепатиту.

## Література

1. Welsh, J. A. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988–1994 to 2007–2010 [Text] / J. A. Welsh, S. Karpen, M. B. Vos // *The Journal of pediatrics*. – 2013. – Vol. 162, Issue 3. – P. 496–500. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.08.043

2. Bekaert, M. Association of recently described adipokines with liver histology in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review [Text] / M. Bekaert, X. Verhelst, A. Geerts, B. Lapauw, P. Calders // *Obesity Reviews*. – 2015. – Vol. 17, Issue 1. – P. 68–80. doi: 10.1111/obr.12333

3. Бояринова, М. А. Адипокины и кардиометаболический синдром [Текст] / М. А. Бояринова, О. П. Ротарь, А. О. Конради // *Артериальная гипертензия*. – 2014. – Т. 20, № 5. – С. 422–432.

4. Решетілов, Ю. І. Особливості лікувального харчування хворих на артеріальну гіпертензію [Текст] / Ю. І. Решетілов, Т. В. Богослав, Л. П. Кузнецова // *Гастроентерологія*. – 2014. – № 3. – С. 84–88.

5. Chen, S.-J. Relationships between inflammation, adiponectin, and oxidative stress in metabolic syndrome [Text] / S.-J. Chen, C.-H. Yen, Y.-C. Huang, B.-J. Lee, S. Hsia, P.-T. Lin // *PloS one*. – 2012. – Vol. 7, Issue 9. – P. e45693. doi: 10.1371/journal.pone.0045693

6. Драпкина, О. М. Роль ожирения в развитии артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни

печени [Текст] / О. М. Драпкина, И. П. Попова // Український медичний часопис. – 2013. – № 2. – С. 125–128.

7. Farrell, G. C. NAFLD in Asia – as common and important as in the West [Text] / G. C. Farrell, V. W.-S. Wong, S. Chitturi // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. – 2013. – Vol. 10, Issue 5. – P. 307–318. doi: 10.1038/nrgastro.2013.34

8. Musso, G. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials [Text] / G. Musso, M. Cassader, F. Rosina, R. Gambino // *Diabetologia*. – 2012. – Vol. 55, Issue 4. – P. 885–904. doi: 10.1007/s00125-011-2446-4

9. Fracanzani, A. L. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes [Text] / A. L. Fracanzani, L. Valenti, E. Bugianesi, M. Andreoletti, A. Colli, E. Vanni et. al // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 48, Issue 3. – P. 792–798. doi: 10.1002/hep.22429

10. Iglesias, P. Mechanisms In Endocrinology: Biological role, clinical significance, and therapeutic possibilities of the recently discovered metabolic hormone fibroblastic growth factor 21 [Text] / P. Iglesias, R. Selgas, S. Romero, J. J. Diez // *European Journal of Endocrinology*. – 2012. – Vol. 167, Issue 3. – P. 301–309. doi: 10.1530/eje-12-0357

11. Semba, R. Relationship of serum fibroblast growth factor 21 with abnormal glucose metabolism and insulin resistance: the Baltimore Longitudinal Study of Aging [Text] / R. D. Semba, K. Sun, J. M. Egan, C. Crasto, O. D. Carlson, L. Ferrucci // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2012. – Vol. 97, Issue 4. – P. 1375–1382. doi: 10.1210/jc.2011-2823

12. Yang, S. J. Effects of a three-month combined exercise programme on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women [Text] / S. J. Yang, H. C. Hong, H. Y. Choi, H. J. Yoo, G. J. Cho, T. G. Hwang et. al // *Clinical Endocrinology*. – 2011. – Vol. 75, Issue 4. – P. 464–469. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04078.x

13. Woo, Y. C. Fibroblast Growth Factor 21 as an emerging metabolic regulator: clinical perspectives [Text] / Y. C. Woo, Aimin Xu, Yu Wang, Karen S. L. Lam // *Clinical Endocrinology*. – 2013. – Vol. 78, Issue 4. – P. 489–496. doi: 10.1111/cen.12095

14. Wan, X. ATF4- and CHOP-Dependent Induction of FGF21 through Endoplasmic Reticulum Stress [Text] / X. Wan, X. Lu, Y. Xiao, Y. Lin, H. Zhu, T. Ding // *BioMed Research International*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–9. doi: 10.1155/2014/807874

15. Yan, H. Circulating Fibroblast Growth Factor 21 Levels Are Closely Associated with Hepatic Fat Content: A/Cross-Sectional Study [Text] / H. Yan, M. Xia, X. Chang, Q. Xu, H. Bian, M. Zeng et. al // *PLoS ONE*. – 2011. – Vol. 6, Issue 9. – P. e24895. doi: 10.1371/journal.pone.0024895

16. Yilmaz, Y. Increased serum FGF21 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease [Text] / Y. Yilmaz, F. Eren, O. Yonal, R. Kurt, B. Aktas, C. A. Celikel // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2010. – Vol. 40, Issue 10. – P. 887–892. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02338.x

17. Dushay, J. Increased Fibroblast Growth Factor 21 in Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease [Text] / J. Dushay, P. C. Chui, G. S. Gopalakrishnan, M. Varela-Rey, M. Crawley, F. M. Fisher et. al // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139, Issue 2. – P. 456–463. doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.054

18. Li, H. Fibroblast growth factor 21 levels are increased in nonalcoholic fatty liver disease patients and are correlated with hepatic triglyceride [Text] / H. Li, Q. Fang, F. Gao, J. Fan, J. Zhou, X. Wang et. al // *Journal of Hepatology*. – 2010. – Vol. 53, Issue 5. – P. 934–940. doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.018

19. Stein, S. Serum fibroblast growth factor 21 levels in gestational diabetes mellitus in relation to insulin resistance and dyslipidemia [Text] / S. Stein, H. Stepan, J. Kratzsch, M. Verlohren, H.-J. Verlohren, K. Drynda et. al // *Metabolism*. – 2010. – Vol. 59, Issue 1. – P. 33–37. doi: 10.1016/j.metabol.2009.07.003

## References

1. Welsh, J. A., Karpen, S., Vos, M. B. (2013). Increasing Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among United States Adolescents, 1988–1994 to 2007–2010. *The Journal of Pediatrics*, 162 (3), 496–500.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.08.043

2. Bekaert, M., Verhelst, X., Geerts, A., Lapauw, B., Calders, P. (2015). Association of recently described adipokines with liver histology in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Obesity Reviews*, 17 (1), 68–80. doi: 10.1111/obr.12333

3. Bojarynova, M. A., Rotar', O. P., Konrady, A. O. (2014). Adypokyny y kardyometabolicheskyy syndrom. *Arteryal'naja gypertenzyja*, 20 (5), 422–432.

4. Reshetilov, Ju. I., Bogoslav, T. V., Kuznjecova, L. P. (2014). Osoblyvosti likuval'nogo harchuvannja hvoryh na arterial'nu gipertenziju. *Gastroenterologija*, 3, 84–88.

5. Chen, S.-J., Yen, C.-H., Huang, Y.-C., Lee, B.-J., Hsia, S., Lin, P.-T. (2012). Relationships between Inflammation, Adiponectin, and Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *PLoS ONE*, 7 (9), e45693. doi: 10.1371/journal.pone.0045693

6. Drapkyna, O. M., Popova, Y. R. (2013). Rol' ozhyrenyja v razvytyy arterial'noj gypertenzyy y nealkogol'noj zhyrovoj bolezny pecheny. *Ukrai'ns'kyj medychnyj chasopys*, 2, 125–128.

7. Farrell, G. C., Wong, V. W.-S., Chitturi, S. (2013). NAFLD in Asia – as common and important as in the West. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 10 (5), 307–318. doi: 10.1038/nrgastro.2013.34

8. Musso, G., Cassader, M., Rosina, F., Gambino, R. (2012). Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*, 55 (4), 885–904. doi: 10.1007/s00125-011-2446-4

9. Fracanzani, A. L., Valenti, L., Bugianesi, E., Andreoletti, M., Colli, A., Vanni, E. et. al (2008). Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: A role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology*, 48 (3), 792–798. doi: 10.1002/hep.22429

10. Iglesias, P., Selgas, R., Romero, S., Diez, J. J. (2012). MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Biological role, clinical significance, and therapeutic possibilities of the recently discovered metabolic hormone fibroblastic growth factor 21. *European Journal of Endocrinology*, 167 (3), 301–309. doi: 10.1530/eje-12-0357

11. Semba, R. D., Sun, K., Egan, J. M., Crasto, C., Carlson, O. D., Ferrucci, L. (2012). Relationship of Serum Fibroblast Growth Factor 21 with Abnormal Glucose Metabolism and Insulin Resistance: The Baltimore Longitudinal Study of Aging.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 97 (4), 1375–1382. doi: 10.1210/jc.2011-2823

12. Yang, S. J., Hong, H. C., Choi, H. Y., Yoo, H. J., Cho, G. J., Hwang, T. G. et al (2011). Effects of a three-month combined exercise programme on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women. *Clinical Endocrinology*, 75 (4), 464–469. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04078.x

13. Woo, Y. C., Xu, A., Wang, Y., Lam, K. S. L. (2013). Fibroblast Growth Factor 21 as an emerging metabolic regulator: clinical perspectives. *Clinical Endocrinology*, 78 (4), 489–496. doi: 10.1111/cen.12095

14. Wan, X., Lu, X., Xiao, Y., Lin, Y., Zhu, H., Ding, T. et al (2014). ATF4- and CHOP-Dependent Induction of FGF21 through Endoplasmic Reticulum Stress. *BioMed Research International*, 2014, 1–9. doi: 10.1155/2014/807874

15. Yan, H., Xia, M., Chang, X., Xu, Q., Bian, H., Zeng, M. et al (2011). Circulating Fibroblast Growth Factor 21 Levels Are Closely Associated with Hepatic Fat Content: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE*, 6 (9), e24895. doi: 10.1371/journal.pone.0024895

16. Yilmaz, Y., Eren, F., Yonal, O., Kurt, R., Aktas, B., Celikel, C. A. et al (2010). Increased serum FGF21 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *European Journal of Clinical Investigation*, 40 (10), 887–892. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02338.x

17. Dushay, J., Chui, P. C., Gopalakrishnan, G. S., Varela-Rey, M., Crawley, M., Fisher, F. M. et al (2010). Increased Fibroblast Growth Factor 21 in Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 139 (2), 456–463. doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.054

18. Li, H., Fang, Q., Gao, F., Fan, J., Zhou, J., Wang, X. et al (2010). Fibroblast growth factor 21 levels are increased in nonalcoholic fatty liver disease patients and are correlated with hepatic triglyceride. *Journal of Hepatology*, 53 (5), 934–940. doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.018

19. Stein, S., Stepan, H., Kratzsch, J., Verlohren, M., Verlohren, H.-J., Drynda, K. et al (2010). Serum fibroblast growth factor 21 levels in gestational diabetes mellitus in relation to insulin resistance and dyslipidemia. *Metabolism*, 59 (1), 33–37. doi: 10.1016/j.metabol.2009.07.003

Дата надходження рукопису 07.03.2016

**Бабак Олег Якович**, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра внутрішньої медицини № 1, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022

**Лапшина Катерина Аркадіївна**, аспірант, кафедра внутрішньої медицини № 1, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022  
E-mail: chernyak.ekaterina@mail.ru

УДК 616.12-008.313-007.61

DOI: 10.15587/2313-8416.2016.67673

## ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

© В. Д. Сыволап, Д. А. Лашкул, В. В. Марченко

*Изучены структурно-функциональные особенности сердца у 80 пациентов с разными клиническими формами неклапанной фибрилляции предсердий. Прогрессирующее течение от пароксизмальной к постоянной форме фибрилляции предсердий характеризуется снижением толерантности к физической нагрузке, увеличением индекса массы тела, диаметра левого и правого предсердий, преобладанием прогностически неблагоприятных типов ремоделирования, снижением сократительной способности левого желудочка*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, прогрессирование заболевания, факторы риска, ремоделирование сердца, диастолическая функция

*According to the population studies the prevalence of atrial fibrillation (AF) is near 2 %, increases to the 9 % in persons older than 80 years. The character of structural-functional cardiac remodeling in patients with the different forms of AF is insufficiently studied for today.*

**Aim of research.** *To study the special features of the structural-functional cardiac remodeling in patients with the different forms of the non-valvular arterial fibrillation.*

**Materials and methods.** *There were examined 80 patients with AF (46 men and 34 women) 36–85 years old (the mean age 63,36±1,1 years). According to the aim of research all patients were divided into three groups depending on the clinical form of AF (paroxysmal, persistent and permanent). All patients underwent the standard general clinic examination, electrocardiography, echocardiography.*

**Results.** *In patients with paroxysmal form of AF took place the clinically less apparent heart failure comparing with persistent and permanent ones. Structural-functional state of myocardium at the permanent form of AF was characterized with the increase of left and right atrium diameter, left atrium volume index, left ventricle final-diastolic volume, systolic pressure in the pulmonary artery comparing with the paroxysmal and persistent ones. In the group with permanent form of AF in 71,43 % was detected the eccentric hypertrophy of the left ventricle.*