

по сравнению с волокнами адвентиции. При этом в составе основного вещества определяется умеренное количество ГАГ и ГП, в частности гиалуриновой кислоты. Характерна выраженная фуксинофилия до 3-5 баллов и слабая (0-2 балла) α — β метахромазия (табл. 1).

Среди клеточных элементов преобладают одиночные зрелые фибробласты.

Активность клеточных ферментов в этом возрастном диапазоне находится на среднем уровне и составляет для СДГ — 5-8 гранул диформаза в поле зрения, Г₆ФДГ — 8-10 гранул в поле зрения, ЛДГ — 6-8 гранул в поле зрения (табл. 1).

Паравазальная соединительная ткань внутриорганных кровеносных сосудов легких прослеживается во всех отделах сосудистого русла (от сосудов ворот легких до субсегментарных артерий и вен). В тоже время в возрасте 22-35 лет (первый период зрелого возраста) она довольно трудно дифференцируется от наружного адвентициального слоя сосудистой стенки за счет тесной анатомической и функциональной взаимосвязи.

Однако отличительные особенности структурной организации волокнистой стромы позволяют выделить ее в самостоятельную структуру соединительнотканного оства легких отдельно от наружной оболочки сосудистой стенки.

Паравазальная соединительная ткань внутриорганных кровеносных сосудов легких является полностью сформированной к 20-22 годам и на протяжении 1-го периода зрелого возраста меняется незначительно. Количественные и качественные ее показатели отличаются определенной стабильностью, что говорит о биологической надежности соединительнотканых структур в этот возрастной период. Подтверждением этого служат и данные гистохимии.

К 1-му периоду зрелого возраста активность клеточных ферментов находится приблизительно на одном уровне, при незначительном превалировании ферментов пентозо-фосфатного пути (Г₆ФДГ — в среднем по 8-10 гранул диформаза в поле зрения), что свидетельствует о преобладании аэробного пути метаболизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габченко А.К., Шамирзаев Н.Х., Мартышева Р.Р. Строение соединительнотканного каркаса венечных артерий сердца в пре- и постнатальном онтогенезе человека // Морфология. — 2002. — №2-3. — С. 35.
2. Дворецкий Д.П., Ткаченко Б.И. Гемодинамика в легких. — М.: Медицина, 1987. — 288 с.
3. Елисеев В.Г. Основы гистологии и гистологической техники. — М.: Медицина, 1967. — 268 с.
4. Павлинов Б.Г., Широченко Н.Д., Батухтин В.А. и др. Теоретические и прикладные аспекты учения о паравазальных соединительнотканых структурах // Морфология. — 2000. — №3. — С. 92.
5. Пискун А.И., Родионов А.А. Влияние особенностей строения паравазальных соединительнотканых образований мочевого венозного сплетения на развитие тромбоэмболии легочной артерии, как осложнения при травмах таза и живота // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2007. — №24. — С. 87-89.
6. Шамирзаев Н.Х., Габченко А.К., Мартышева Р.Р. Строение соединительнотканного каркаса экстракардиальных артерий сердца у плодов человека // Морфология. — 2004. — №4. — С. 138.
7. Широченко Н.Д., Павлинов Б.Г., Путинцев Б.А. и др. Структурно-функциональная характеристика паравазальных соединительнотканых образований различных вен человека // Материалы III съезда анатомов, гистологов, эмбриологов РФ. — Тюмень, 1994. — С. 231.
8. Fessler J., Fessler L. Biosynthesis of procollagen // Ann. Rev. Biochem. 1978. — Vol. 47. — P.129-163.
9. Hughes R.C. Glycoproteins. — L.; NY: Chapman and Hall, 1985. — 142 p.
10. Lehninger A.L. Biochemistry. — NY: Worth Publ. Inc., 1974. — 959 p.

Информация об авторах: 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, тел. (391) 220-14-09, e-mail: vica-nic@mail.ru.

Никель Виктория Викторовна — к.м.н., старший преподаватель,
Касимцев Альберт Александрович — д.м.н., профессор, Ефремова Влада Петровна — к.м.н., доцент

© СИВКОВА А.А., ЛАРЕВА Н.В., ЛУЗИНА Е.В. — 2011
УДК 616.3

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Альбина Александровна Сивкова, Наталья Викторовна Ларева, Елена Владимировна Лузина
(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин,
кафедра терапии ФПК и ППС, зав. — д.м.н. Н.В. Ларева)

Резюме. Статья посвящена изучению цитокиновой системы при неалкогольной жировой болезни печени. Установлено, что в результате развития воспаления в печеночной ткани происходит нарушение равновесия между провоспалительными и воспалительными цитокинами. Происходит значительное увеличение ФНО α и ИНФ γ , однако уровень ИЛ-6 не увеличивается. В системе же противовоспалительных цитокинов выявлено повышение содержания ИЛ-4 и снижения содержания ИЛ-10.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, цитокиновая система, провоспалительные, противовоспалительные цитокины.

PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF CYTOKINES IN THE FORMATION AND DEVELOPMENT OF NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD)

A.A. Sivkova, N.V. Lareva, E.V. Luzina
(Chita State Medical Academy)

Summary. The paper researches cytokine system in non alcoholic fatty liver disease. It was found that inflammation in the liver tissue results in imbalance between proinflammatory and inflammatory cytokines. Considerable increase of TNF — α and INF — γ occurs, but B-cell stimulatory factor 2 increases insufficiently. High concentration of B-cell stimulatory factor 4 and redaction of B-cell stimulatory factor 10 have been identified in the system of anti-inflammatory cytokines.

Key words: non alcoholic fatty liver disease, cytokine system, proinflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines.

В 1980 г. J. Ludwig, наблюдая характер изменений в печени у больных сахарным диабетом (СД) и ожирением без указаний на прием алкоголя в токсичных дозах, впервые сформулировал понятие неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). В настоящее время НАСГ наряду с жировым гепатозом (ЖГ) и циррозом печени представляет различные стадии НАЖБП [1, 9].

Распространенность НАЖБП в общей популяции достигает 10-40%, тогда как у больных СД 2-го типа этот показатель достигает 70-90%. В первую очередь это связано с тем, что обе болезни имеют общий патогенез, обусловленный синдромом инсулинорезистентности (ИР). В модели прогрессирования НАЖБП описывают два основных этапа — «толчка». Первый этап — ИР, способствующая накоплению триглицеридов (ТГ) в печени и развитию стеатоза. Второй толчок — окислительный стресс, непосредственно приводящий к развитию воспаления и гибели гепатоцитов с последующим формированием фиброза и цирроза печени [1, 8, 9].

Развитие хронического воспаления в печени находится под контролем комплекса взаимодействующих клеток, связанных с печеночным синусоидом, а именно — эндотелиальных клеток, звездчатых клеток Ито и купферовских клеток печени. Последние представляют собой важную часть системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ). Синусоидные клетки являются основой воспалительных реакций, которые реализуются путем выработки этими клетками цитокинов [7, 8].

В настоящее время большое количество работ посвящено изучению цитокинового профиля при диффузных заболеваниях печени. Встречаются единичные работы посвященные исследованию цитокинов при НАЖБП, имеющиеся данные противоречивы, поэтому данный вопрос требует дальнейшего исследования.

Цель работы: изучить изменения цитокинов у больных с НАЖБП при развитии воспаления в печеночной ткани.

Материалы и методы

Обследовано 59 больных с НАЖБП. Диагноз НАЖБП устанавливали на основании клинических, лабораторных, ультразвуковых, рентгенологических и морфологических методов исследования. Критериями исключения служили вирусное, алкогольное, аутоиммунное поражения печени. Все больные были разделены на две группы. Первую группу 35 (59%) человек составили больные с неалкогольным стеатозом, вторую — 24 (41%) человека — с наличием признаков воспаления печеночной ткани (НАСГ). Больные были разделены на группы по характеру активности печеночных трансаминаз. Больные в группах были сопоставимы по возрасту и полу. Средний возраст составил 49 ± 7 лет (от 29 до 60 лет), 34 (58%) женщины и 25 (42%) мужчин. Группа контроля состояла из 8 человек. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Концентрацию цитокинов в сыворотке крови — ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10, ИНФ γ — определяли методом иммуноферментного анализа с применением коммерческих тест-систем «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия).

Все больные выразили письменное добровольное согласие на участие в исследовании.

Таблица 1

Содержание провоспалительных цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови больных НАЖБП, Ме (25 и 75 перцентили)

Уровень цитокинов	Группа контроля (n=8)	1 группа (n=35)	2 группа (n=24)
ФНО α	21 (17,8; 26,7)	23,60 (19,3; 27,9)	33,7* (29,6; 47,8)
ИНФ γ	2,85 (2,4; 5,3)	3,25 (1,8; 6,7)	6,80** (3,0; 13,5)
ИЛ-6	10,5 (6,4; 11,2)	10,5 (4,3; 15,2)	13,3*** (7,3; 17,7)

*p=0,01, **p=0,01, ***p=0,1 по отношению к 1 группе.

Для статистической обработки полученных данных использовали методы описательной статистики (медиана (Ме), 25 и 75 перцентили). Межгрупповая разница оценивалась по критерию Манна-Уитни, взаимосвязь между изучаемыми параметрами — при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистическая обработка проводилась с помощью программы «Statistica 6» (Statsoft, USA). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ [6].

Результаты и обсуждение

При обследовании больных с диагнозом НАЖБП нормальную массу тела имели 2 (3,4%) больных (ИМТ=24,2 кг/м²), избыточную массу — 12 (21,3%) (ИМТ=28,3 \pm 1,6 кг/м²), ожирение различной степени тяжести выявлено у остальных 45 (76,3%). Из них по 19 (32,2%) больных имели ожирение 1 и 2 степени (ИМТ=32,2 \pm 1,5 кг/м²; ИМТ=37,2 \pm 1,5 кг/м² соответственно), ожирение 3 степени (ИМТ=43,5 \pm 1,6 кг/м² — 7 (10,9%) человек.

У 13 (22%) больных выявлено повышение ГГТП, у 2 (3%) — имелось умеренное повышение ЩФ и билирубина. Дислипидемия, преимущественно за счет повышения уровня триглицеридов, имела место у 48 (81%) больных. Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) наблюдалось у 24 (40,7%) больных и не превышало 2-2,5 норм. Увеличение концентрации АЛТ выявлено у 16 (27,1%) больных. Повышение последней не превышало 1,5 норм.

В группе больных со стеатогепатитом уровень ФНО α был в 1,5 раза выше, чем у больных с неалкогольным стеатозом. Содержание ИНФ γ при развитии воспаления в печеночной ткани повышалось в 2 раза. Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови больных с НАЖБП статистически значимо не изменялся при развитии стеатогепатита. Уровень цитокинов в группе контроля и в первой группе были сопоставимы (табл. 1).

При исследовании противовоспалительных цитокинов у больных с НАЖБП было установлено, что при развитии воспаления в печеночной ткани уровень ИЛ-10 снижался в 2 раза, однако, содержание ИЛ-4 в первой группе было в 2 раза выше чем во второй. Уровень противовоспалительных цитокинов также был сопоставим в группах контроля и при жировой дистрофии (табл. 2).

Таблица 2

Содержание противовоспалительных цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови больных с НАЖБП, Ме (25 и 75 перцентили)

Уровень цитокинов	Группа контроля (n=8)	1 группа (n=35)	2 группа (n=24)
ИЛ-4	0,45 (0,44; 0,9)	0,5 (0,22; 0,64)	0,9* (0,45; 1,35)
ИЛ-10	24,9 (11,6; 30,6)	22,86 (12,8; 30,4)	10,6** (3,2; 15,7)

*p=0,019, **p=0,012 по отношению к первой группе.

У больных с НАСГ не выявлено связи между уровнем ФНО α и противовоспалительными цитокинами (ИЛ 4 и ИЛ 10) $r=0,498$ ($p=0,055$) и $r=-0,350$ ($p=0,547$) соответственно.

Однако выявлена сильная взаимосвязь между уровнем ИНФ γ и противовоспалительными цитокинами. При увеличении ИНФ γ уменьшается количество в сыворотке крови ИЛ-10 ($r=-0,77$, $p=0,001$), и увеличивает содержание ИЛ-4 ($r=0,86$, $p=0,001$).

Клинические проявления НАЖБП неспецифичны. У большинства наблюдавшихся нами больных имела место избыточная масса тела и ожирение, что вероятно, является одним из факторов развития дислипидемии [1, 4, 8].

Нарушения липидного обмена — дислипидемия (ДЛП) — вызывают значительные патологические расстройства гомеостаза, что приводит к поражению

жизненно важных органов и тканей. Особый интерес представляет патология печени, т.к. именно печень вследствие многообразия выполняемых функций определяет тяжесть патологического процесса и сама является органом-мишенью. Согласно теории «двух толчков», именно гипертриглицеридемия является «первым толчком» в развитии НАЖБП. В то же время, сама печень в результате нарушения механизма обратной связи не способна тормозить синтез липидов, что вызывает повышение их содержания на периферии [4, 5, 8, 9].

У обследованных нами больных с НАЖБП лабораторные показатели (уровень билирубина, ГГТП и ЩФ) в большинстве случаев находились в пределах нормы, только в небольшом количестве случаев имело место повышение данных показателей. При развитии НАСГ повышение уровня цитолитических ферментов не превышало 2-2,5 норм. Полученные нами данные не противоречат таковым в литературе [1, 5, 8, 9].

В последние годы много внимания уделяется изучению факторов, способствующих переходу стеатоза в стеатогепатит. Одним из таких факторов в настоящее время считается повышенная продукция цитокинов иммунокомпетентными клетками [7-9].

Нормальная функция иммунной системы строится на равноценной продукции регуляторных цитокинов. При изучении системы цитокинов у больных с НАЖБП нами установлено, что при развитии стеатогепатита достоверно повышается уровень провоспалительных цитокинов ФНО α и ИНФ γ , однако не было выявлено повышения уровня ИЛ-6, что вероятно, связано с его двойным действием в цитокиновой системе. В различных условиях данный цитокин может проявлять как провоспалительные так и противовоспалительные свойства. Кроме того, данный цитокин играет большую роль в процессах фиброобразования печеночной ткани, причем его увеличение прямо пропорционально степени развития фиброза печени [7].

Небольшое увеличение ИЛ-6 при развитии стеатогепатита, вероятно связано с низкой активностью формирования фиброза печени при данной патологии.

При изучении противовоспалительных цитокинов, выявлено, что уровень ИЛ-4 при развитии стеатогепатита повышается, что возможно связано с проявлением защитных реакций печени на воспалительный процесс.

Известно, что ИЛ-4 ингибирует синтез провоспалительных цитокинов (ФНО α и ИНФ γ), тем самым значительно снижает остроту воспалительного процесса и ускоряет выздоровление [2,8, 10].

Важное значение в патогенезе поражений печени отводится ИЛ-10. Данный цитокин продуцируется Т-хелперами 1-го и 2-го типа, В-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами и тучными клетками. Механизм действия — противовоспалительный, иммуномодулирующий, иммуносупрессивный. ИЛ-10 принимает активное участие в процессе фиброобразования печеночной ткани, следовательно, с увеличением синтеза данного цитокина повышается риск развития цирроза печени [2, 10]. При развитии воспаления в печени, в нашем исследовании, наблюдалось снижение уровня ИЛ-10, что возможно связано с защитной реакцией организма против развития фиброза в печеночной ткани.

ИНФ γ относится к группе кислотолабильных интерферонов. Основными отличиями является тетрамерная структура рецептора ИНФ γ , участие во внутриклеточном каскаде только одного типа сигнальных структур STAT1, иной спектр индуцируемых и инициированных мРНК и активное воздействие на иммуноциты (NK-клетки, Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги, гранулоциты). ИНФ γ оказывает стимулирующее воздействие на макрофаги их функцию и регулирует баланс цитокинов [2].

При исследовании взаимосвязи с противовоспалительными цитокинами, нами выявлено, что при повышении в сыворотке крови уровня ИНФ γ , снижается содержание ИЛ-10 и повышается содержание ИЛ-4. Данные процессы, вероятно, связаны, с адаптационными механизмами в печеночной ткани, которые приводят к снижению активности воспалительного процесса и замедлению прогрессирования фиброза печени.

Таким образом, при НАЖБП биохимические параметры крови неспецифичны, степень воспаления печеночной ткани минимальна. При развитии воспаления в печеночной ткани значительно повышается уровень ФНО α и ИНФ γ в сыворотке крови, при этом уровень ИЛ-6 увеличивается незначительно. Содержание ИНФ γ в сыворотке крови прямо коррелирует с уровнем ИЛ-4, при этом отмечена обратная взаимосвязь с количеством ИЛ-10.

ЛИТЕРАТУРА

1. Браценкова А.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени факторы прогрессирования и критерии выбора терапии больных сахарным диабетом 2 типа // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2008. — №1. — С.
2. Ершов Ф.И. Цитокины — новое поколение биотерапевтических препаратов // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2006. — №9-10. — С. 45-50.
3. Ешану В.С. Цитокины и их биологические эффекты при болезнях печени // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2004. — №5. — С. 11-16.
4. Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения. — М.: Анахарсис, 2009. — 184 с.
5. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени // Российские медицинские вести. — 2009. — Т. 14. — № 3. — С. 70-80.
6. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины». // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — Т. 76. №1. — С. 5-8.
7. Мамаев С.Н. и др. Регуляция воспаления и фиброза печени цитокинами при ее хронических поражениях // Клиническая лабораторная диагностика. — 2001. — № 12. — С. 37-39.
8. Мамаев С.Н. и др. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2007. — №4. — С. 35-39.
9. Подымова С.Д. Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (эволюция представлений о клинико-морфологических особенностях, прогнозе, лечении) // Терапевтический архив. — 2006. — №4. — С. 32-38.
10. Савалкин и др. Цитокиновые механизмы в формировании воспалительных заболеваний печени // Иммунология. — 2005. — №.3 — С. 4-7.

Информация об авторах:

Сивкова Альбина Александровна — аспирант, e-mail: albina1228@yandex.ru
Ларева Наталья Викторовна — заведующая кафедрой, д.м.н.
Лузина Елена Владимировна — доцент, к.м.н.