

УДК: 616.36-003.826+616-07:577.175.14

Роль фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6 в патогенезе неалкогольного стеатогепатита

Е.И. Стилиди

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6, метациетиновый дыхательный тест

Увеличение распространенности диабета, ожирения, гипертриглицеридемии и / или гиперхолестеринемии среди населения в целом считается наиболее значимой причиной для неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [16]. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) также связан с рядом других условий, таких как повышение липопротеидов в крови, парентеральным питанием, лекарственными препаратами, ферментами (α 1-антитрипсин), а также воздействием токсичных химических веществ окружающей среды [12].

Согласно гипотезе двойного удара, стеатоз представляет собой «первый» удар [26]. «Второй» удар - процесс, который способствует воспалению, фиброзу и некрозу, связан с НАСГ [7,12,20,22].

Считается, что патогенетической основой развития неалкогольного стеатогепатита является феномен инсулинорезистентности (ИР). О происхождении ИР, необходимой для развития НАСГ, а также о ее длительности нет единого мнения. Уменьшение количества рецепторов к инсулину в тканях и гипергликемия приводят к каскаду метаболических нарушений. В результате формируется порочный круг, включающий ИР периферических тканей, с одной стороны, и нарушение липидного обмена и НАСГ, с другой [8,29]. ИР способствует формированию стеатоза печени, а повышенная секреция ФНО-а влечет за собой усугубление ИР и увеличение количества циркулирующих жирных кислот [15,25].

Таким образом, НАЖБП следует рассматривать как динамичный процесс, который происходит на перекрестке между периферическими и метаболическими изменениями печени, где стеатоз печени

и инсулинорезистентность потенцируют действие друг друга [8].

Доказано, что цитокины являются важными посредниками стеатогепатита [11]. В этом процессе первостепенную роль играют фактор некроза опухоли альфа (ФНО-а) и интерлейкин 6 (ИЛ-6).

ФНО-а, как известно, активизирует внутриклеточные сигнальные молекулы, в том числе стресс-киназы, такие как JNK (Jun N-terminal kinase) и ингибитор каппа-киназы-бета, что делает клетки устойчивыми к действию инсулина [10], нарушает связывание инсулина с рецептором. Воздействие ФНО-а на инсулиновый рецептор типа 1 (IRS-1) проявляется в его фосфорилировании, в результате чего уменьшается его сродство к инсулину, снижается количество специального транспортного белка GLUT4, обеспечивающего вход глюкозы в клетку, что выражается в виде снижения захвата и утилизации глюкозы клетками, нарастания гипергликемии, которая приводит к повреждению эндотелия сосудов и формированию СД2 [1]. Опыт показывает, что клеточные механизмы инсулинорезистентности также активируют продукцию ФНО-а [27]. Повышение сывороточного уровня ФНО-а было продемонстрировано в нескольких исследованиях, посвященных НАЖБП [9, 11, 32]. ФНО-а активизирует патологические проатерогенные пути частично за счет снижения HDL-холестерина, повышает экспрессию холестерогенных генов, что сопровождается увеличением потенциально опасных метаболитов прехолестерола и подавлением элиминации холестерина [34]. ФНО-а стимулирует синтез жирных кислот в печени, повышает уровень сывороточных триглицери-

Критерии оценки гистологической активности НАСГ [Brunt E.M.(1999,2002)].

Степень	Стеатоз	Баллонная дистрофия	Воспаление
1- мягкий НАСГ	< 33-66%; крупнокапельный	Минимальная, в 3 зоне ацинуса	Лобулярное – рассеянная или минимальная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами; портальное – отсутствует или минимальное
2- умеренный НАСГ	>33-66% крупно и мелкокапельный	Умеренная, в 3 зоне ацинуса	Лобулярное – умеренная инфильтрация ПЯЛ (полиморфноядерные лейкоциты) и мононуклеарами (может не сочетаться с баллонной дистрофией или перипортальным фиброзом); портальное – отсутствует или мягкое (умеренное)
3 – тяжелый НАСГ	>66% (третья зона или панацинарно), крупно и мелкокапельный	Доминирует в 3 зоне ацинуса, представлена панацинарно.	Лобулярное – выраженная диффузная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами (максимально выражено в 3й зоне ацинуса, наряду с баллонной дистрофией или перисинусоидальным фиброзом); портальное – мягкое (умеренное)

дов [30] и стимулирует продукцию ЛПОНП печенью [18]. ФНО-а может вызывать и гибель гепатоцитов, и их пролиферацию [19], и критически участвует в патогенезе фиброза печени при НАСГ [35].

Примечателен тот факт, что цитокины являются одним из основных стимуляторов регенерации печени. Известно, что ФНО-а способен инициировать некроз печени, но в нормальных гепатоцитах некроза не происходит, т.к. ФНО-а-целевые гены обычно экспрессируются на минимальном уровне [33]. Сывороточный уровень ФНО-а неодинаков у пациентов со стеатозом печени и НАСГ и, как правило, выше у больных с НАСГ, хотя разница не всегда статистически значима [5].

Интерлейкину-6 (ИЛ-6) отводится особая роль «гепатоцит-активирующего фактора». ИЛ-6 может индуцировать синтез многих острофазных белков, таких как фибриноген и С-реактивный белок (СРБ). ИЛ-6 представляет собой многофункциональный цитокин, который регулирует иммунные реакции, острофазовые реакции и кроветворение, а также может играть центральную роль, как в инициировании воспаления, так в формировании защитных механизмов [31]. ФНО-а и ИЛ-6 стимулируют печеночный липогенез [6], связанный с ожирением и инсулинорезистентностью [14,17], нарушают связывание инсулина [20, 21], и могут изменить чувствительность к инсулину [28].

Таким образом, изучение роли провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-а и ИЛ-6 в патогенезе и прогрессировании НАСГ представляет несомненный интерес.

Цель работы

Оценить влияние ФНО-а и ИЛ-6 на прогноз и исход НАСГ (формирование фиброза), а также в дальнейшем разработать терапевтические стратегии для коррекции этого процесса на ранних стадиях.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 49 больных с НАСГ, проходивших обследование и лечение в гастроэнтерологическом отделении Республиканской клини-

ческой больницы им. Н.А. Семашко г. Симферополь в период с 2009-2012 год. В числе обследуемых было 32 (65,3%) мужчины и 17 (34,7%) женщин в возрасте от 18 до 77 лет (средний возраст $47,06 \pm 1,88$ года).

Клинический диагноз НАСГ устанавливался на основании данных анамнеза, результатов лабораторных и ультразвуковых исследований, в том числе путем исключения вирусных, алкогольных, аутоиммунных и наследственных заболеваний печени. Активность стеатогепатита оценивалась по уровню АлАТ: минимальная при повышении до 3-х норм, умеренная от 3-х до 10 норм, высокая – более 10 норм.

Всем пациентам проводилось клинко-лабораторное обследование, которое включало вычисление индекса массы тела, проведение теста толерантности к глюкозе, определение билирубина и его фракций, активности трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП, а также ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Расчет индекса НОМА проводился по формуле [2]:

$$\text{Индекс НОМА} = \text{ИП} \times \text{ГП} / 22,5$$

Где ИП- инсулин плазмы, Од/ мл; ГП – глюкоза плазмы, ммоль /л. Значение индекса НОМА $\geq 2,5$ расценивалось как инсулинорезистентность.

Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 63 лет (средний возраст $38,72 \pm 2,53$ года), у которых при полном клиническом и лабораторном обследовании не было обнаружено патологии печени. Мужчин 15 (60%) человек, женщин -10 (40%) человек.

Уровень ФНО-а, ИЛ-6 и СРБ определяли в сыворотке крови больных иммуноферментным методом с использованием тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест». Постановка всех реакций осуществлялась в соответствии с инструкциями фирмы-производителя. За норму указанных показателей иммунного статуса были приняты результаты обследования 25 практически здоровых лиц.

С целью диагностики и уточнения степени фиброза 17 пациентам была выполнена пункционная биопсия печени. Степень стеатоза и стадия процесса оценивались по Brunt E.M. (Табл.1,2). Мягкий НАСГ

был установлен в 23,5% случаев, умеренный – в 53%. В 23,5% случаев изменения в печени соответствовали тяжелому НАСГ.

При оценке выраженности фиброзных изменений были обнаружены следующие результаты: наиболее часто встречалась 2 стадия фиброза (F2) – 7 человек (41,2%), у 4 больных (23,5%) наблюдалась 1 стадия (F1), у 4 больных (23,5%) – 3 стадия (F3) и у 2 (11,8%) пациентов фиброзные изменения печеночной ткани не были выявлены. 4 стадия фиброза (F4) у обследованных пациентов выявлена не была.

Табл. 2

Критерии оценки стадии фиброза при НАСГ [Brunt E.M.(1999,2002)].

1 стадия	Перисинусоидальный/periцеллюлярный фиброз в 3 зоне ацинуса, очаговый или распространенный
2 стадия	Присоединение очагового или распространенного перипортального фиброза
3 стадия	Образование порто-центральных септ
4 стадия	Цирротическая трансформация (образование ложных долек)

С целью определения процента функционирующих гепатоцитов и выявления нарушений детоксикационной функции печени 17 пациентам был проведен ¹³C-метацетиновый дыхательный тест (¹³C МДТ). Интерпретация результатов осуществлялась по суммарной концентрации ¹³CO₂ к 120-й минуте:

20-35 – показатели детоксикационной функции печени в пределах нормы (при массе функционирующих гепатоцитов 100%).

10-20 - умеренное нарушение детоксикационной функции печени без цирротических изменений (при массе функционирующих гепатоцитов 50-100%).

2-10 - выраженное нарушение детоксикационной функции печени с цирротическими изменениями (при массе функционирующих гепатоцитов 20-50%).

2 < - тяжелое нарушение детоксикационной функции печени с цирротическими изменениями (при массе функционирующих гепатоцитов менее 20%).

Все показатели приведены в единицах СИ и представлены в вероятностном виде $M \pm m$, р. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного пакета statistica 6. Для оценки корреляционных взаимосвязей между показателями использовался коэффициент корреляции Спирмена. Различия между показателями и корреляции считались достоверными при $p < 0,05$. При величине коэффициента корреляции менее 0,3 связь оценивалась как слабая, от 0,31 до 0,5 – умеренная, от 0,51 до 0,7 – значительная, от 0,71 до 0,9 – сильная, 0,91 и выше – очень сильная.

Табл.3

Биохимические показатели крови у исследуемых больных в сравнении с группой контроля.	Сахар крови, (моль/л) через 2 часа после нагрузки	7,58±0,14	5,34±0,07
	Индекс HOMA	3,47±0,18	1,93±0,03
	Триглицериды ммоль/л	1,69±0,05	1,43±0,07
	ХС ЛПВП ммоль/л	0,89±0,04	1,57±0,11
	ХС ЛПНП ммоль/л	2,65±0,08	2,01±0,05
	Общий холестерин ммоль/л	6,09±0,26	4,72±0,18
	Билирубин общ., мкмоль/л	17,91±0,64	14,91±0,62
	АсАТ, моль/л	0,93±0,07	0,29±0,03
	АлАТ, моль/л	1,77±0,09	0,36±0,03
	Биохимические показатели, M±m.	Больные НАСГ (n=49)	Контрольная группа (n=25)

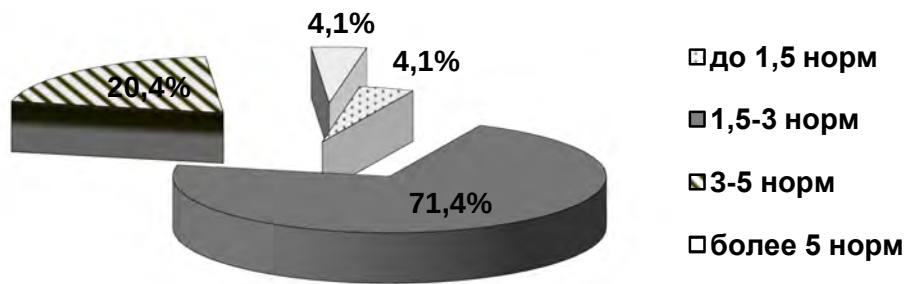
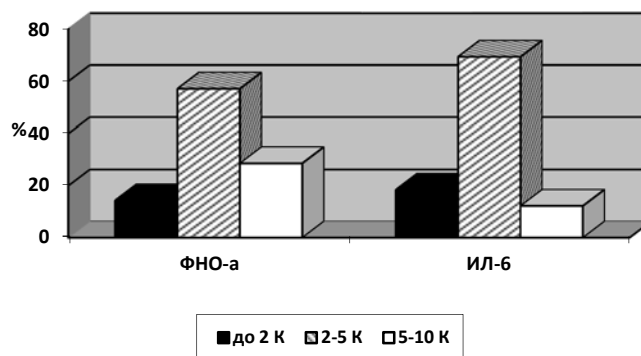


Рис. 1. Распределение больных НАСГ в зависимости от уровня АЛАТ.



К - средние значения цитокинов у группы контроля.

Рис. 2. Распределение больных НАСГ в зависимости от уровня цитокинов

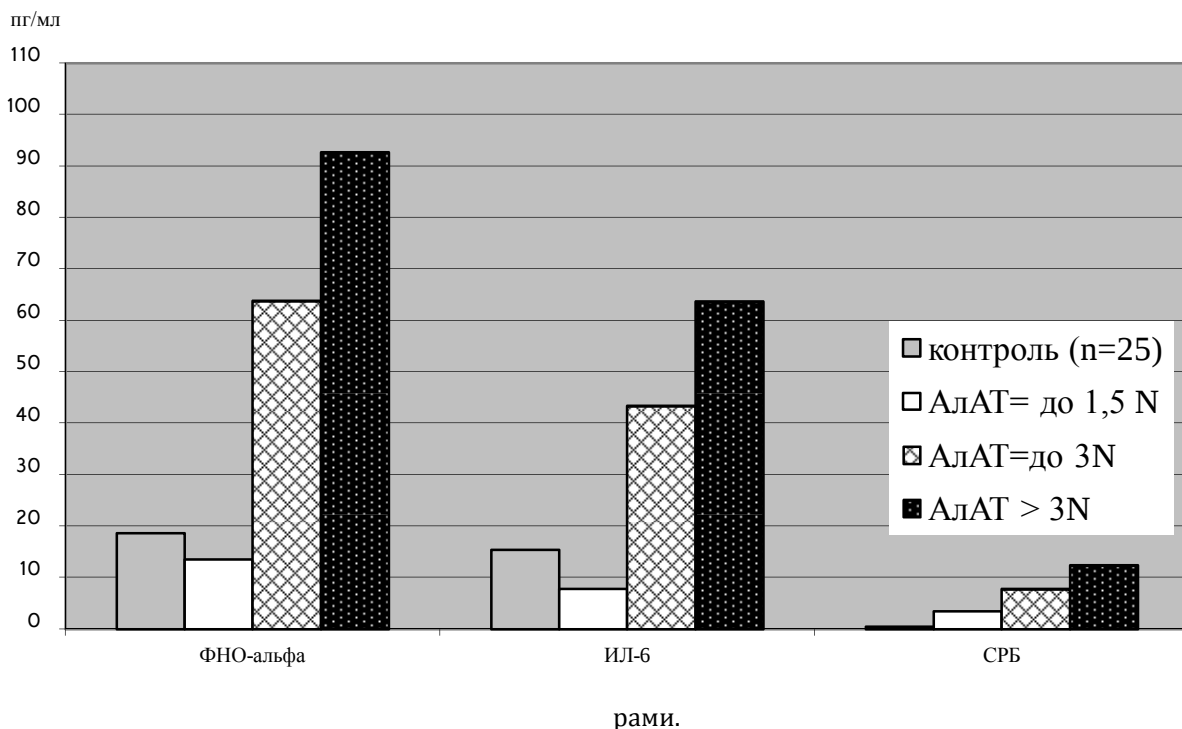


Рис. 3. Зависимость концентрация ФНО-а, ИЛ-6 и СРБ в сыворотке крови от биохимической активности у больных НАСГ

Результаты и обсуждение

Больные предъявляли жалобы на быструю утомляемость, общую слабость, периодическую тяжесть, дискомфорт в правом подреберье, не имеющие четкой связи с какими-либо провоцирующими факто-

рами. При клиническом обследовании пациентов оценивалось наличие избыточной массы тела, для чего вычислялся индекс массы тела (ИМТ) по общепринятой методике. Среднее значение ИМТ составило $29,41 \pm 0,67$ кг/м². 10 (20,4%) больных имели нор-

мальную массу тела, 18 (36,7%) больных - избыточную массу тела. На основании анализа ИМТ, диагноз ожирения 1-й степени был поставлен 16 (32,7%) больным, 2-й степени - 5 (10,2%) больным. Ожирение 3-й степени у обследованных больных обнаружено не было.

При ультразвуковом исследовании выявлялась картина выраженного усиления эхогенности печени, что можно было трактовать как признак стеатоза. Гепатомегалия, определяемая пальпаторно и по данным УЗИ, была у 44 (89,8%) пациентов.

Лабораторные показатели исследуемых пациентов и группы контроля представлены в таблице 3.

Преобладали пациенты с минимальной степенью активности НАСГ. Средние значения аминотрансфераз в сыворотке крови у обследованных больных превышали нормальные показатели (АлАТ - $1,77 \pm 0,09$ ммоль/л, АсАТ - $0,93 \pm 0,07$ ммоль/л). При этом у 2 (4,1%) пациентов отмечались практически нормальные показатели АлАТ (до 1,5 норм). У 35 (71,4%) активность АлАТ была незначительно (1,5-3 норм) повышенной, у 10 (20,4%) умеренно (3-5 норм) повышенной и значительно (более 5 норм) повышенной у 2 (4,1%) пациентов (рис. 1).

Только у 8 больных наблюдалась гипербилирубинемия, но уровень ее не превышал 1,5 нормы.

Средние значения гликемии через 2 часа после нагрузки у обследованных пациентов были ($7,58 \pm 0,14$ ммоль/л). Нарушенная толерантность к глюкозе обнаружена у 11 (22,4%) больных, наличие сахарного диабета 2 типа у 4 (8,2%) пациентов. Гиперлипидемия (гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия) установлена у 23 (46,9%) больных.

Средние значения показателей НОМА-индекса превышали норму ($3,47 \pm 0,18$), подтверждая наличие инсулинорезистентности. Из других составляющих метаболического синдрома у пациентов с НАСГ имела место артериальная гипертензия, которая наблюдалась в 10 случаях (20,4%).

При исследовании уровня цитокинов было установлено, что содержание ФНО-а и ИЛ-6 было повышено у преобладающего числа больных. Среднее значение ФНО-а в группе НАСГ составило $68,85 \pm 4,76$ пг/мл (от 7,6 до 131,1 пг/мл), что достоверно ($p < 0,01$) повышено по сравнению с соответствующим значением контрольной группы. Среди больных с повышенным уровнем ФНО-а (рис. 2) в сыворотке крови у большинства - 57,1% повышение было значительным (в 2-5 раз по сравнению с контрольной группой), у 28,6% наблюдалась выраженная гиперпродукция ФНО-а (в 5-10 раз по сравнению с контрольной группой) и у 14,3% - умеренное повышение (не более, чем в 2 раза по сравнению с контрольной группой).

Средний уровень ИЛ-6 в сыворотке крови 49 больных НАСГ составил $46,88 \pm 3,36$ пг/мл (от 4,9 до 113,6 пг/мл), что достоверно ($p < 0,01$) превышает этот показатель в группе контроля ($15,4 \pm 1,72$ пг/мл). Среди больных с повышенным уровнем ИЛ-6 в сыворотке крови (рис. 2) у большинства - 69,4% по-

вышение было значительным (в 2-5 раз по сравнению с контрольной группой), у 18,4% - умеренным (до 2 раз по сравнению с контрольной группой) и у 12,2% больных наблюдалась выраженная гиперпродукция ИЛ-6 (в 5-10 раз по сравнению с контрольной группой).

Полученные результаты свидетельствуют об увеличении в сыворотке крови концентрации провоспалительных цитокинов у больных НАСГ (Табл. 4). Факт повышения ФНО-а и ИЛ-6 при развитии жирового гепатоза и, особенно, стеатогепатита подтверждался и другими исследователями [4, 13, 23, 24].

Табл. 4

Содержание цитокинов ИЛ-6, ФНО-а и СРБ в сыворотке крови больных НАСГ, $M \pm m$.

Показатели	Концентрация	
	Контрольная группа (n=25)	Больные НАСГ (n=49)
ИЛ-6, пг/мл	$15,4 \pm 1,72$	$46,88 \pm 3,36$ $p < 0,01$
ФНО-а, пг/мл	$18,69 \pm 2,03$	$68,85 \pm 4,76$ $p < 0,01$
СРБ, г/л	$0,46 \pm 0,08$	$8,71 \pm 0,6$ $p < 0,01$

Примечание. p – достоверность различий по сравнению с аналогичными параметрами у контрольной группы.

Уровень СРБ был достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в группе контроля: $8,71 \pm 0,6$ г/л и $0,46 \pm 0,08$ г/л, соответственно.

Анализ уровней изучаемых цитокинов позволил выявить прямую сильную связь между ФНО-а и ИЛ-6 ($r = 0,86$; $p < 0,01$). Полученные результаты полностью согласуются с данными других авторов, в работах которых продемонстрирована сходная функциональная активность вышеуказанных провоспалительных цитокинов [4, 13, 24].

Отмечены достоверные отличия между уровнями ФНО-а (n=49) и ИЛ-6 (n=49) в группах пациентов с разной активностью АлАТ ($p < 0,01$), что указывает на зависимость биологических эффектов ФНО-а и ИЛ-6 от их концентрации (рис. 3). Как видно из графика, у пациентов с повышением значений АлАТ более 3 норм были зафиксированы наиболее высокие концентрации ФНО-а ($92,7 \pm 9,79$ пг/мл) и ИЛ-6 ($63,65 \pm 7,85$ пг/мл). Обращает на себя внимание тот факт, что на фоне умеренной активности АлАТ (до 3 норм) наблюдается значительная продукция провоспалительных цитокинов: средние значения ФНО-а составили $63,83 \pm 4,74$ пг/мл, ИЛ-6 – $43,37 \pm 3,2$ пг/мл. Сходная тенденция была выявлена для СРБ. Средние значения последнего составили: $3,5 \pm 0,5$ г/л при уровне АлАТ до 1,5 норм, $7,75 \pm 0,49$ г/л при уровне АлАТ до 3 норм, $12,35 \pm 1,55$ г/л при уровне АлАТ более 3 норм.

Анализируя вышеуказанные данные, можно сделать вывод, что концентрации ФНО-а и ИЛ-6 зависят от уровня активности АлАТ в сыворотке крови,

Коэффициенты корреляции (r) и уровни их значимости (p) между лабораторными и морфологическими параметрами, показателями ^{13}C метацетинового дыхательного теста и уровнем содержания цитокинов в сыворотке крови при НАСГ.

Показатели	ФНО-а		ИЛ-6	
	r	p	r	p
Степень гистологической активности по Brunt E.M.(1999,2002)	0,53	0,03	0,50	0,04
Стадия фиброза по Brunt E.M.(1999,2002)	0,59	0,01	0,52	0,03
^{13}C метацетиновый дыхательный тест	-0,84	0,001	-0,74	0,001
АлАТ	0,65	0,001	0,58	0,001
АсАТ	0,46	0,001	0,44	0,14
ГГТП	0,44	0,01	0,35	0,02
Билирубин	0,17	0,2	0,08	0,6
Общий холестерин	0,22	0,1	0,15	0,3
ХС ЛПНП	0,24	0,09	0,3	0,4
ХС ЛПВП	-0,23	0,1	-0,37	0,1
Триглицериды	0,005	0,9	0,01	0,9
Индекс НОМА	0,32	0,02	0,25	0,08
Сахар крови, (моль/л) через 2 часа после нагрузки	-0,37	0,09	-0,17	0,3
СРБ	0,87	0,001	0,93	0,001

что не противоречит мнению других авторов [8, 21].

Была обнаружена положительная корреляция между показателями ФНО- α и АлАТ ($r=0,65$; $p<0,01$), ФНО- α и АсАТ ($r=0,46$; $p<0,01$), ФНО- α и ГГТП ($r=0,44$; $p<0,01$), ИЛ-6 и АлАТ ($r=0,58$; $p<0,01$), ИЛ-6 и ГГТП ($r=0,35$; $p<0,05$), что свидетельствует о роли этих цитокинов в развитии цитолитического синдрома, отражающих активность стеатогепатита (Табл. 5). Об этом свидетельствует и наличие связи между степенью гистологической активности и сывороточным уровнем ФНО- α ($r=0,53$; $p<0,05$), ИЛ-6 ($r=0,50$; $p<0,05$).

Особого внимания заслуживает тот факт, что повышение концентрации изучаемых цитокинов в сыворотке крови связано с ухудшением показателя ^{13}C -МДТ, о чем свидетельствует наличие сильной отрицательной корреляции между ФНО- α и результатами ^{13}C -МДТ ($r=-0,84$; $p<0,01$), ИЛ-6 и результатами ^{13}C -МДТ ($r=-0,74$; $p<0,01$). Полученные данные позволяют сделать вывод, что уровень ФНО- α и ИЛ-6 у больных НАСГ отражает степень нарушения детоксикационной функции печени.

Концентрация изучаемых цитокинов не зависела от возраста и пола пациентов, от уровня гликемии и показателей липидного профиля. В то же время, уровень ФНО- α находился в прямой зависимости от НОМА-индекса ($r=0,32$; $p<0,05$). Данная закономерность не наблюдалась в случае с ИЛ-6. Есть мнение, что при НАСГ именно ФНО- α , активируя внутриклеточные сигнальные молекулы, формирует резистентность гепатоцитов к действию инсулина [10, 27].

По данным статистического анализа, ФНО- α и ИЛ-6 имеет корреляционную связь с СРБ и стадией фиброза по Brunt E.M.(1999,2002).

С целью выявления патогенетической связи ФНО- α и ИЛ-6 со степенью воспаления в печеночной

ткани и процессами фиброгенеза печени при НАСГ были изучены уровни данных провоспалительных цитокинов в зависимости от выраженности фиброза в группах пациентов с различной степенью гистологической активности НАСГ и стадией фиброза (Табл. 6).

Из таблицы 6 отчетливо видно, что количество провоспалительных цитокинов значительно повышалось в сыворотке крови по мере прогрессирования фиброза, увеличения степени гистологической активности НАСГ и ухудшения показателя ^{13}C -МДТ.

Таким образом, это свидетельствует о том, что при НАСГ чрезмерное повышение системного уровня ФНО- α и ИЛ-6 отражает прогрессирующий характер воспаления и является прогностически неблагоприятным фактором. В пользу данного утверждения свидетельствует динамика показателей ^{13}C метацетинового дыхательного теста, который является действенным, неинвазивным и динамическим количественным тестом для идентификации развития "жирной печени" с соответствующим ухудшением транспортной функции печени и ее метаболической емкости [3].

Выводы

1. При НАСГ сывороточные показатели ФНО- α , ИЛ-6 повышены ($p<0,01$ по сравнению с контрольной группой) и имеют достоверную связь с основными лабораторными и морфологическими характеристиками исследованных больных, что свидетельствует о патогенетической обусловленности указанных параметров и служит предпосылкой для их практического использования с целью оценки активности НАСГ.

2. ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке крови обладают прогностической значимостью для развития воспале-

Концентрация ФНО-α, ИЛ-6 и результаты ¹³С-метациетинного дыхательного теста в группах пациентов с различной степенью гистологической активности НАСГ и стадией фиброза (n=17), М±т.

Показатели	Степень гистологической активности			Фиброз			
	Мягк. НАСГ	Умер. НАСГ	Тяж. НАСГ	Нет	I ст.	II ст.	III ст.
ФНО-α	29,33± 7,73	79,07± 8,77	82,38± 22,35	42,8± 0,20	48,9± 19,04	70,37± 15,25	96,15± 2,97
ИЛ-6	25,45± 7,46	48,56± 5,69	59,48± 17,65	29,2± 1,8	33,25± 9,89	48,5± 11,15	61,45± 7,09
Результат ¹³ С МДТ	25,88± 2,59	16,39± 2,23	14,77± 2,89	31,45± 0,65	21,08± 3,45	16,28± 1,90	12,23± 0,38

ния и фиброза в печеночной ткани у больных НАСГ, что дает возможность использовать эти показатели в качестве предикторов фиброза.

В пользу данного утверждения свидетельствуют полученные корреляции между степенью гистологической активности и ФНО-α ($r=0,53$; $p<0,05$), ИЛ-6 ($r=0,50$; $p<0,05$); стадией фиброза по Brunt E.M. и ФНО-α ($r=0,59$; $p<0,01$), ИЛ-6 ($r=0,52$; $p<0,05$); результатами ¹³С-МДТ и ФНО-α ($r=-0,84$; $p<0,01$), ИЛ-6 ($r=-0,74$; $p<0,01$); АЛТ и ФНО-α ($r=0,65$; $p<0,01$), ИЛ-6 ($r=0,58$; $p<0,01$); АсАТ и ФНО-α ($r=0,46$; $p<0,01$); ГГТП и ФНО-α ($r=0,44$; $p<0,01$), ИЛ-6 ($r=0,35$; $p<0,05$).

3. Дальнейшее изучение механизмов влияния провоспалительных цитокинов на процессы фиброгенеза при НАСГ может привести к разработке новых подходов терапевтического воздействия на процессы фиброза печени у данной категории пациентов.

Литература

- Буевров А.О. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита / А.О. Буевров, М.В. Маевская // *Клин. перспект. гастроэнтерол. и гепатол.* - 2003. - № 3. - С. 2-7.
- Лазебник А.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / А.Б. Лазебник, А.А. Звенигородская. - М.: Анахарсис, 2009. - 184 с.
- Рапопорт С.П. ¹³С-метациетинный дыхательный тест в практике гастроэнтеролога / С.П. Рапопорт, Н.А. Шубина, Н.В. Семенова. - М.: Медпрактика, 2007. - 135 с.
- Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease / M.H. Jarrar, A. Baranova, R. Collantes et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2008. - Vol. 27. - P. 412-421.
- Beyond insulin resistance in NASH: TNF-α or adiponectin? / J.M. Hui, A. Hodge, G.C. Farrell et al. // *Hepatology.* - 2004. - Vol. 40. - P. 46-54.
- Brass EP. Interleukin-6, but not tumour necrosis factor-α, increases lipogenesis in rat hepatocyte primary cultures / EP Brass, WH Vetter // *Biochem J.* - 1994. - Vol. 301(Pt 1). - P.193-197.
- Browning JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury / J.D. Browning, J.D. Horton // *J Clin Invest.* - 2004. - Vol.114. - P.147-152.
- Current Concepts in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / N. Mendez-Sanchez, M. Arrese, D. Zamora-Valdes et al. // *Liver Int.* - 2007. - Vol.27, №4. - P. 423-433.
- Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E / M. Kuglema, D. Hill, B. Vivian et al. // *Hepatology.* - 2003. - Vol.38. - P.413-419.
- Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis / A.M. Diehl, Z.P. Li, H.Z. Lin et al. // *Gut.* - 2005. - Vol. 54, №2. - P.303-306.
- Das S. K. Role of Cytokines in the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / S. K.Das, V. Balakrishnan // *Ind J Clin Biochem.* - 2011. - № 26(Suppl. 2). - P.202-209.
- Das S.K. Non-alcoholic fatty liver diseases: an under recognized cause with emerging importance / S.K. Das, S. Mukherjee, D.M. Vasudevan // *Current Sci.* - 2006. - Vol.90. - P.659-665.
- Das S.K. Role of Cytokines in the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / S. K. Das, V. Balakrishnan // *Ind J Clin Biochem.* - 2011. - Vol. 26, № 2. - P.202-209.
- Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin action in vivo / H.J. Kim, T. Higashimori, S.Y. Park et al. // *Diabetes.* - 2004. - Vol.53, №4. - P.1060-1067.
- Donnelly K.L. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease / K.L. Donnelly, C.I. Smith // *J Clin Invest.* - 2005. - Vol.115. - P.1343-1351.
- Evaluation of blood oxidative stress related parameters in alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease / S.K. Das, V. Balakrishnan, S. Mukherjee et al. // *Scand J Clin Lab Invest.* - 2008. - Vol.68, № 4. - P.323-334.
- Fernandez-Real J.M. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome / J.M. Fernandez-Real, W. Ricart // *Endocr Rev.* - 2003. - Vol.24. - P. 278-301.
- Grunfeld C. Tumor necrosis factor, interleukin, and interferon induced changes in lipid metabolism as part of host defense / C. Grunfeld, K.R. Feingold // *Proc Soc Exp Biol Med.* - 1992. - Vol.200. - P.224-227.
- Hepatic tumor necrosis factor signaling and nuclear factor-κB: effects on liver homeostasis and beyond / A. Wullaert, G. van Loo, K. Heyninck et al. // *Endocr Rev.* - 2007. - Vol. 28, №4. - P. 365-386.
- Inflammatory stress exacerbates lipid accumulation in hepatic cells and fatty livers of apolipoprotein E knockout mice / K.L. Ma, X.Z. Ruan, S.H. Pouis et al. // *Hepatology.* - 2008. - Vol.48, №3. - P.770-781.
- Intracellular expression of proinflammatory cytokines (IL-1 α, TNF-α, and IL-6) in chronic hepatitis / A. Kasprzak, J. Seidel, R. Spachacz et al. // *Roc. Akad. Med. Białymst.* - 2004. - Vol. 49, № 2. - P. 207-209.
- Mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis / C.J. McClain, S.P. Mokshagundam, S.S. Barve et al. // *Alcohol.* - 2004. - Vol.34. - P.67-79.
- Nonalcoholic fatty liver disease: An overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment / T. C. Schreuder, B. J. Verwer, C. M. van Nieuwenkerk et al. // *World J Gastroenterol.* - 2008. - Vol.14, №16. - P. 2474-2486.
- Paschos P. Non alcoholic fatty liver disease two-hit process: multifactorial character of the second hit / P. Paschos, K. Paletas // *Hippokratia.* - 2009. - Vol. 13, №2. - P. 128.
- Pessayre D. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis / D. Pessayre, A.M. Mansouri, B. Fromenty // *Am J Physiol.* - 2002. - Vol. 282. - P.193-199.
- Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China / J.G. Fan, J. Zhu, X.J. Li et al. // *J Hepatol.* - 2005. - Vol. 43. - P.508-514.
- Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate / J.K. Kim, Y.J. Kim, J.J. Fillmore et al. // *J Clin Invest.* - 2001. - Vol.108. - P.437-446.
- Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance / J.P. Bastard, M. Maachi, C. Lagathu et al. // *Eur Cytokine Netw.* - 2006. - № 17(Suppl.1). - P. 4-12.
- Roberts E.A. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A «growing» problem? / J. Hepatol. - 2007. - Vol.46, №6. - P. 1133-1142.
- The effect of diet on tumor necrosis factor stimulation of hepatic lipogenesis / K.R. Feingold, M. Soued, M.K. Serio et al. // *Metabolism.* - 1990. - Vol.39, №6. - P.623-632.
- The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease / D.A. Papanicolaou, R.L. Wilder, S.C. Manolagas, et al. // *Ann Intern Med.* - 1998. - Vol. 128. - P. 127-137.
- The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumor necrosis factor α in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis / A.J. Wigg, I.C. Roberts-Thomson, R.B. Dymock et al. // *Gut.* - 2001. - Vol. 48. - P. 206-211.
- Tilg H. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis / H. Tilg, A.M. Diehl // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 343. - P. 1467-1476.
- TNF-α interferes with lipid homeostasis and activates acute and proatherogenic processes / K. Fon Tacer, D. Kuzman, M. Seliskar // *Physiol Genomics.* - 2007. - Vol.31, №2. - P. 216-227.
- Tumour necrosis factor α signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of nonalcoholic steatohepatitis in mice / K. Tomita, G. Tamiya, S. Ando et al. // *Gut.* - 2006. - Vol.55, №3. - P. 415-424.

Роль фактора некрозу пухлини альфа та інтерлейкіну-6 в патогенезі неалкогольного стеатогепатиту.

O.I. Stilidi

У статті проведено аналіз клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження пацієнтів з НАСГ і виявлена прогностична значимість ФНП-а та ІЛ-6 для розвитку запалення і фіброзу в печінковій тканині у хворих даної групи.

The role of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in the pathogenesis of NASH.

E.I. Stilidi

In article there were analysis of the clinical, laboratory and instrumental methods of investigation of patients with NASH and identified prognostic significance of TNF-alpha and IL-6 for the development of inflammation and fibrosis in liver tissue in patients of this group.