



УДК: 616.36-002.2-022

Феруза ИНОЯТОВА,
Профессор Ташкентской медицинской академии
E-mail: inoyatova49@mail.ru
Максуд ХАЙИТОВ,
Старший преподаватель Ташкентской медицинской академии
E-mail: khayitov.maksud@mail.ru
Ахроржон ХУЖАБЕКОВ,
Врач инфекционной больницы Сурхандарьинской области
E-mail: ahrorjon13@mail.ru

На основании рецензии профессора Н.М.Юлдашева ТПМИ

РОЛЬ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ФИБРОЗИРОВАНИИ ПЕЧЕНИ, СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ

Аннотация

В статье анализируется связь цитокиновой системы с процессами фиброзирования. Показана, что уровень секреции провоспалительных цитокинов отражает не только степень дисфункции печени и активность воспалительного процесса, но и является основным провоцирующим фактором фиброзирования печени. В диагностике фиброза/цирроза печени могут быть использованы панели определения цитокинового статуса.

Ключевые слова: воспаления, цитокин, фиброзирования, цирроз, патогенез, диагностика

THE ROLE OF INFLAMMATORY MEDIATORS IN LIVER FIBROSIS, IMPROVING DIAGNOSTICS

Abstract

The article analyzes the relationship of the cytokine system with the processes of fibrosis. It has been shown that the level of secretion of pro-inflammatory cytokines reflects not only the degree of liver dysfunction and the activity of the inflammatory process, but is also the main provoking factor in liver fibrosis. In the diagnosis of liver fibrosis/cirrhosis, cytokine status panels can be used.

Keywords: inflammation, cytokine, fibrosis, cirrhosis, pathogenesis, diagnostics

JIGAR FIBROZIDA YALLIG'LANISH MEDIATORLARINING O'RNI, TASHXISNI TAKOMILLASHTIRISH

Annotatsiya

Maqolada fibrozlanish jarayonining sitokinlar tizimi bilan bog'liqligi tahlil qilinmoqda. Bu yerda ko'rsatilgan yallig'lanish oldi sitokinlarining sekreti darajasi faqatgina jigarning disfunktsiya darajasi va yallig'lanish jarayonining faolligini emas, jigarning fibrozlanishini qo'zg'atuvchi asosiy omilidir. Jigar fibrozi/sirrozi tashxisida sitokin holati panellaridan foydalanish mumkin.

Kalit so'zlar: yallig'lanish, sitokin, fibrozlanish, sirroz, patogenez, tashxis

Фиброз печени (ФП) — ключевое звено в развитии патологического процесса в ткани печени, и степень фиброза является достаточно чувствительным неспецифическим маркером патологических изменений в печени под воздействием различных этиологических факторов [1, 2, 3]. Ежегодно более 50 миллионов человек инфицируются различными видами вирусов гепатитов, у 1/10 из них хронический вирусный гепатит (ХВГ) и 1/5 случаях ХВГ завершается циррозом, а у 1/20 развивается гепатоцеллюлярная карцинома [2, 3]. По мнению ряда авторов, в настоящее время в мире насчитывается примерно 60 миллионов больных циррозом печени (ЦП) [4, 5, 6] и в течение последующих 10-20 лет смертность может увеличиться в 2 раза [5, 6]. Согласно последним данным ВОЗ, опубликованным в 2017 году, смертельные случаи от болезней печени в Узбекистан достигли 7.936 или 4,7% от общей смертности [7]. По мнению авторов, скорректированная на возраст смертность составляет 32,38 на 100000 населения, Узбекистан занимает 27 место в мире [7].

Согласно данным ряда исследователей, ключевым патогенетическим фактором развития цирроза является воспаление [8]. Dirchwolf M., Ruf A. Dirchwolf M., Ruf A. (2015) описали синдром «циррозассоциированная иммунная дисфункция», согласно которой сочетание иммунной дисфункции и системного воспаления приводит формированию фибротических процессов в печени [9]. По мнению Zhou W.C., Zhang Q.B., Qiao L. (2014) поврежденные гепатоциты и эндотелиальные клетки являются активными источниками образования активных радикалов кислорода и медиаторов фиброгенеза, которые активизируют макрофаги, звездчатые клетки и миофибробласты, усиливается выработка интерлейкинов и интерферонов [10]. В результате усиливается продукция интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-12 (IL-12), интерлейкин-23 (IL-23) и фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) [11, 12, 13]. Следует сказать, что цитокины участвуют в регуляции развития воспалительной реакции печеночной ткани, апоптоза и некроза клеток печени, развитии холестаза и фиброза, но, как это ни парадоксально, данные цитокины одновременно являются медиаторами регенерации поврежденной ткани. Существуют различные классификации цитокинов: а) провоспалительные (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, интерферон-гамма (IFN-γ)); б) противовоспалительные (IL-4, IL-10, трансформирующий фактор роста (TGF)); в) регулирующие клеточный иммунитет (IL-1, IL-12, IFN-γ, TGF-β); г) регулирующие гуморальный иммунитет (IL-4, IL-5,

IFN- γ , TGF- β). По характеру действия цитокины бывают: а) регуляторы иммунной системы (IL-1, IL-18); б) противовирусные цитокины (IFN- α , β , γ); в) цитокины с регуляторным и токсическим действием (TNF- α , TNF- β); г) хемокины; д) регуляторы роста и дифференцировки клеток (эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов, TGF- β); е) регуляторы размножения кроветворных клеток (колониестимулирующие факторы) [12].

Клетки вырабатывают профибротические и антифибротические факторы, выработка их находится в динамическом равновесии. К фиброгенным цитокинам относятся факторы, влияющие на пролиферацию и на миграцию звездчатых клеток (тромбоцитарный фактор роста (PDGF)), основной фактор роста фибробластов (FGF-2, FGF-b), инсулиноподобные факторы роста (IGF)); факторы влияющие на депозицию экстрацеллюлярного матрикса (TGF- β); факторы, преимущественно стимулирующие контрактильность звездчатых клеток (помимо пролиферативного воздействия) (эндотелин 1, тромбин, ангиотензин 2, вазопрессин) [14, 15]. По мнению авторов, TGF- β , по-видимому, является ключевым в развитии фиброгенеза. Он стимулирует синтез белков экстрацеллюлярного матрикса, ингибирует их деградацию. К антифибротическим факторам относятся металлопротеазы (коллагеназа, желатиназа, стромолизин), активность их подавляется ингибиторами этих ферментов, которые вырабатываются теми же клетками [16]; антифиброгенные цитокины – IL-10, являющийся антагонистом основного провоспалительного цитокина – TNF- α и угнетающий воспалительный процесс в печени. В то же время при повреждении печени выделяются в большом количестве IL-1, TNF- α , активирующие функции клеток Ито [17, 18]. Они вырабатывают тромбоактивирующий фактор (PDGF) и TGF- β 1, которые принимают участие в патогенезе и прогрессировании поражения печени (рис. 1). Активированные звездчатые клетки печени пролиферируют, нарабатывают компоненты внеклеточного матрикса, преимущественно интерстициальный коллаген I и II типа, коллаген типа IV базальной мембраны, а также фибронектин, ламинин и протеогликаны [19, 20].

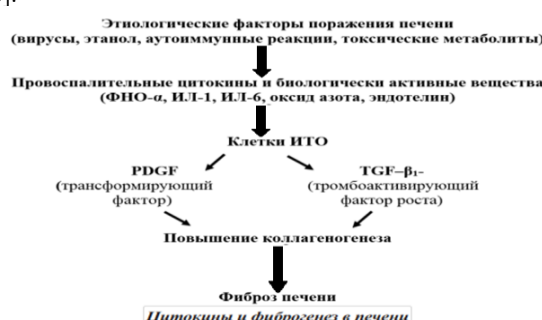


Рис. 1. Роль цитокинов в механизме фиброзирования печени [5].

Так, ключевую роль в развитии болезней печени играет TNF- α . Данные клинических исследований показали, что TNF- α опосредует не только ранние стадии нарушения обмена в печени, но и переход к более развернутой стадии фиброза печени [11]. Активация TNF- α и их рецепторов вызывает агрегацию рецепторов, что ведет к образованию различных адапторных белков, активирующих малоактивные киназы и протеазы, включая каспазы. Митохондрии являются также важной мишенью для инициированных TNF- α сигналов, приводящих клетку к гибели [9, 15]. Последовательное освобождение из митохондрий активных форм кислорода, цитохрома c и других факторов, индуцирующих апоптоз в конечном итоге способствует индуцируемому разрушению клетки. В исследованиях Шапиро И.Я., Сек О.О., Кноринг Б.Е. (2002) было показано, что в реализацию воспалительных и регенераторных процессов первым включается TNF- α , который также усиливает пролиферацию эндотелия и синтез коллагена [21]. Авторы установили взаимосвязи уровней TNF- α , IL-6 с функциональными показателями печени и особенностями течения цирроза. В других работах было установлено, что повышение TNF- α и его рецепторов в сыворотке крови больных ассоциируется с активностью воспаления и классом тяжести по шкале Чайлд-Пью [11]. По мнению авторов, гиперпродукция TNF- α является признаком персистирующего системного воспаления при циррозе и свидетельствует о прогрессировании заболевания.

По мнению Dirchwolf M., Ruf A. (2015) такие цитокина, как IL-2, IL-6, IL-8 можно использовать в качестве прогностических биомаркеров, так как они прямую сильную корреляцию и IFN- γ отрицательную корреляцию с тяжестью заболевания [9]. Авторы показали, что для пациентов с ЦП в стадии декомпенсации, характеризующейся развитием чрезмерного воспалительного ответа, свойственны низкие значения IL-10, IL-12, TNF- α , макрофагального хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) и IFN- γ . В работах Zaman A. (2017) показано достоверное повышение уровня IL-6 в сыворотке крови в зависимости от тяжести заболевания [22]. По мнению автора, уровень IL-6 в сыворотке крови может служить маркером прогнозирования прогрессирования и смертности у пациентов с циррозом. IL-6 продемонстрировал прямые взаимосвязи со стадиями ЦП по классификации Чайлд-Пью [23]. Уровень провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF- α коррелируют с функциональными печеночными пробами (содержание билирубина, активность трансаминаз), что подтверждает их способность отражать тяжесть поражения гепатоцитов. По мере нарастания тяжести поражения печени также возрастала концентрация гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [24].

Развитие фиброза/цирроза печени взаимосвязано с ремоделированием сосудов, а регрессия фиброза может сопровождаться восстановлением сосудистых изменений [25, 26]. В этом контексте понятна возможность использования определения в качестве теста дифференциальной диагностики между фиброзом при хроническом гепатите и при ЦП уровня васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), который стимулирует неоангиогенез и ремоделирование сосудистой системы печени. По мнению Щёковой А.П. (2014) он участвует в патогенезе хронических диффузных заболеваний печени, отражает эндотелиальную дисфункцию и стимулирует фиброз печени [27]. Концентрация этого показателя зависит от степени повреждения эндотелия, которое запускается вирусным или другим поражением гепатоцитов, позволяет диагностировать ЦП с чувствительностью до 90% и специфичностью 78% при точке разделения

312 нг/мл [27]. Другие маркеры эндотелиальной дисфункции также могут стратифицировать фиброз и цирроз, так как по мере тяжести поражения печени возрастает и поражение эндотелия. Эндотелин и VEGF непосредственно стимулируют продукцию грубой соединительной ткани звездчатыми клетками печени [26]. Снижение выработки оксида азота и повышение синтеза фактора Виллебранда также прогрессирует с развитием ЦП, в том числе за счет эндогенной интоксикации, поэтому чем тяжелее поражение печени, тем более выражена эндотелиальная дисфункция. Маркеры эндотелиальной дисфункции могут выступать в роли не прямых тестов фиброза при хронических диффузных заболеваниях печени, тем более что эти показатели имеют значимые корреляции с прямым маркером фиброза – гиалуриновой кислотой [27, 28].

Полученные данные подтверждают патогенетическое значение воспаления при ЦП, что должно учитываться не только в диагностике и определении прогноза при этой патологии, но и при мониторинге и определении тактики лечения пациентов. Для уточнения значимости цитокинов как не прямых маркеров фиброза/цирроза печени необходимо сочетать с биопсией либо эластометрией печени. В 2016 году Пермскими учеными был предложен способ диагностики стадии ЦП с включением провоспалительного цитокина TNF- α и концентрацию альбумина у пациентов с хроническим гепатитом С. Диагностическая модель включала количество тромбоцитов, уровень TNF- α и концентрацию альбумина [24]. Кроме того, при исследовании цитокинового профиля больных ЦП с маркерами хронического вирусного гепатита С и В обнаружены существенные и разнонаправленные изменения содержания многих лимфокинов в сыворотке крови, входящих в набор иммунорегуляторных молекул, характерных для клона Т-лимфоцитов, что может отражать усиление активности Т-хелперных клеток первого типа. Это кажется вполне естественным, учитывая хорошо известный факт, что вирусная инфекция активирует в первую очередь клеточное звено иммунитета. Уровень секреции провоспалительных цитокинов отражает степень дисфункции печени и активность воспалительного процесса. Активность аламинотрансферазы (АлАТ) и аспарта-таминотрансферазы (АсАТ) при ЦП вирусной этиологии, с хроническими В- и С-инфекциями имеет лишь ориентировочное диагностическое значение, и в ряде случаев остается вообще нормальным. Несмотря на достигнутые успехи, в эру молекулярной медицины существует большая потребность в лабораторных тестах, которые могли бы более точно с патогенетических позиций определить динамическое развитие фиброза/цирроза и влияние маркеров ангиогенеза, некровоспаления, регенерации на его эволюцию [29].

Таким образом, в диагностике фиброза/цирроза печени могут использоваться различные тесты, которые отражают патогенетические механизмы поражения печени. Так как хронические диффузные заболевания печени начинаются или поддерживаются процессами воспаления, в этом плане заслуживает интерес исследование провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулманова М.У., Иноятова Ф.Х., Хайитов М.С., Нуралиева З.С., Каримжонов М.Р. Непрямые и прямые маркеры фиброобразования печени // Вестник ТМА.-
2. Малеев В.В., Ситников И.Г., Бохонов М.С. Вопросы гепатологии. Учебное пособие.- СПб.: СпецЛит, 2016.- 367 с.
3. Collette C., Smirne C., Fabris C. Regression of fibrosis among long-term responds to antiviral treatment for chronic viral hepatitis // Hepatology.- 2007.- Vol.46.- P.300-301.
4. Базарный В.В., Бессонова Е.Н., Савельев Л.И., Климушева Н.Ф. и др. Лабораторная диагностика цирроза печени. Уч. пособие.- Екатеринбург,: Изд-во УГМУ, 2018.- 42 с.
5. Лебедева Е.И., Мяделец О.Д. Клеточно-молекулярные механизмы фиброгенеза печени. // Гепатология и гастроэнтерология.- 2019.- №2.- С.119-126.
6. Павлов Ч.С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени // Рос. мед. журн.- 2007.- Т.9, №1.- С.11-15.
7. Узбекистан Профиль здоровья, WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017
8. Pinzani M., Rombouts K., Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. // J Hepatol.- 2005.- Vol.42.- P.22-36.
9. Dirchwolf M., Ruf A. Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis. // J Hepatol.- 2015.- Vol.8.- P.1974-1981.
10. Zhou W.C., Zhang Q.B., Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. // J. Gastroenterol.- 2014.- Vol.20(23).- P.7312-7324.
11. Левитан Б.Н., Астахин А.В., Левитан Г.Б. Фактор некроза опухоли и его растворимые рецепторы при хронических гепатитах и циррозах печени. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2017.- Т.138(2).- С.62-66.
12. Останин А.А., Старостина Н.М., Меледина И.В., Шипунов М.В., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я., Черных Е.Р. Мультиплексный анализ 26 цитокинов, секретируемых клетками крови больных циррозом печени. // Медицинская иммунология.- 2015.- Т.17(6).- С.539-552.
13. Martínez-Esparza M., Tristán-Manzano M., Ruiz-Alcaraz A.J., García-Peñarrubia P. Inflammatory status in human hepatic cirrhosis. // World J Gastroenterol.- 2015.- Vol.21(41).- P.11522-11541.
14. Acharya P.; Chouhan K.; Weiskirchen S.; Weiskirchen R. Cellular mechanisms of liver fibrosis. // Front. Pharmacol.- 2021.- Vol.12.- 671640.
15. Dees C., Chakraborty D., Distler J. Cellular and molecular mechanisms in fibrosis. // Exp. Dermatol.- 2021.- Vol.30.- P.121-131.
16. Geervliet E., Bansal R. Matrix Metalloproteinases as Potential Biomarkers and Therapeutic Targets in Liver Diseases. // Cells.- 2020.- Vol.9.- P.1212.
17. Kitto L.J., Henderson N.C. Hepatic stellate cell regulation of liver regeneration and repair. // Hepatol. Commun.- 2021.- Vol.5.- P.358-370.
18. Mantovani A., Dinarello C.A., Molgora M., Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. // Immunity.- 2019.- Vol.50.- P.778-795.
19. Karsdal M.A., Nielsen S.H., Leeming D.J. et al. The good and the bad collagens of fibrosis—Their role in signaling and organ function. // Adv. Drug Deliv. Rev.- 2017.- Vol.121.- P.43-56.

20. Khurana A., Sayed N., Allawadhi P., Weiskirchen R. It's all about the spaces between cells: Role of extracellular matrix in liverfibrosis. // Ann. Transl. Med.- 2021.- Vol.9.- P.728.
21. Шапиро И.Я., Сек О.О., Кноринг Б.Е. Особенности иммунного ответа и цитокиновый статус при различных вариантах течения цирроза печени. // Медицинская иммунология.- 2002.- Т.4(4-5).- С.545-552.
22. Zaman A. Interleukin 6 level predicts mortality in patients with cirrhosis. // Clin Gastroenterol Hepatol.- 2017.
23. Падучева С.В., Долгих О.В., Булатова И.А., Щёктова А.П. Особенности иммунологического ответа при циррозе печени в зависимости от степени его тяжести. // Российский иммунологический журнал.- 2017.- Т.20(11).- С.463-465.
24. Булатова И.А. Фиброз при хронических заболеваниях печени: механизмы развития, клинко-лабораторная оценка прогрессирования и мониторинг терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- Пермь, 2016.- 50с.
25. Crisan D., Radu C., Lupsor M., Sparchez Z., Grigorescu M. D., Grigorescu M. Two or more synchronous combination of noninvasive tests to increase accuracy of liver fibrosis assesement in chronic hepatitis C; results from a cohort of 446 patients. // Hepat. Mon.- 2012.- Vol.3.- P.177–184.
26. Friedrich-Rust M., Wunder K., Kriener S., Sotoudeh F. et al. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acooustic radiation force impulse imaging versus transient elastography // Radiology.- 2009.- Vol.252(2).- P.595-604.
27. Щёктова А.П. Клинико-лабораторные показатели и эндотелиальная дисфункция при заболеваниях печени, их диагностическая, прогностическая значимость и возможности использования для оценки эффективности терапии // Автореф. дис. ... д.м.н.- Пермь, 2014.- 48с.
28. Вельков В.В. Сывороточные биомаркеры фиброза печени: до свидания, биопсия? // M.Lomonosoff Print, 2009. - 40 с.
29. Saffioti F., Pinzani M. Development and regression of cirrhosis. // Dig Dis.- 2016.- Vol.34(4).- P.374-381.