

# МЕТАБОЛІЧНІ, СУДИННІ ТА ЦИТОКІНОВІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ І ПРОГРЕСУВАННЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ НА ТЛІ СИНДРОМУ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

*О.С. Хухліна*

Буковинська державна медична академія, Чернівці

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, фіброз печінки, цитокіни, інсулінорезистентність, ліпідний обмін, лептин, ендотелій.

Фіброз печінки характеризується надмірним дифузним розвитком сполучної тканини в печінці, який призводить до портальної гіпертензії та порушення функцій печінки без змін її архітекtonіки [7, 14]. Водночас загальновідомо, що провідним питанням прогнозу є перехід хронічного гепатиту у фіброз крайнього ступеня — цироз печінки та прогресування останнього із розвитком печінково-клітинної недостатності [3]. З кожним роком зростає кількість хворих з хронічним ураженням печінки різної етіології, що супроводжується розвитком дифузного фіброзу, і тенденції до зменшення захворюваності не передбачається [1, 4, 10].

Фіброз не одразу був визнаний окремою нозологічною одиницею, проте термін «фіброз печінки» сьогодні за МКХ-10 відповідає шифру K74.0 [7]. Учені багатьох шкіл описали молекулярні механізми фіброзу, особливості його клінічного розвитку, розробили методи діагностики та деякі принципи терапії при хронічних хворобах печінки. Найповніше викладені теоретичні основи вірусного гепатиту В, С та алкогольного стеатогепатиту [1, 3, 16]. Актуальним напрямком сьогодні є вивчення чинників ризику та патогенетичних механізмів розвитку фіброзу печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) із синдромом інсулінорезистентності (ІР), встановлення його точних діагностичних маркерів, раціональне лікування з метою профілактики прогресування та його зворотного розвитку.

Механізм прогресування фіброзу печінки пов'язаний з високою фібропластичною активністю зірчастих клітин Іто (міофібробластоподібних клітин перисинусоїдального простору), що сприяє активному синтезу та розростанню зрілої сполучної тканини спочатку в портальних шляхах, «капіляризації» синусоїдів (утворення сполучної тканини у просторі Діссе), а в подальшому — і перипортально, що порушує часточкову архітекtonіку тканини печінки [11]. Збільшення площі сполучнотканинних септ навколо вузликів регенерації паренхіми сприяє розвитку портальної гіпертензії, а також розладу кровопостачання клітин печінки, гіпоксії та посиленню їхнього апоптозу [16]. Доведено, що при прогресуючому фіброзі спостерігається дисбаланс між фіброзогенезом та фібролізісом, який впливає не лише на кількісний, а й

на якісний склад позаклітинного матриксу [3]. Регулювання процесів синтезу та резорбції СТ під час формування фіброзу печінки здійснюється багатокомпонентною системою клітинних елементів (тромбоцити, макрофаги, тучні клітини, фібробласти), гормонів, біологічно активних речовин та цитокінів [4, 5, 7]. Важливу роль у активізації процесів проліферації та синтезу елементів СТ відіграють гіпоксія, ендогенна інтоксикація, інтенсифікація процесів пероксидного окиснення ліпідів та біополімерів за умов недостатності системи антиоксидантного захисту, а також більшість гуморальних впливів речовин із вазоконстрикторним механізмом дії (ангіотензин ІІ, альдостерон, ендотелін-1, норадреналін тощо) [7, 18]. Водночас на сьогодні немає однозначної думки про роль периферійної інсулінорезистентності, гіпер- та дисліпідемії, гіпертригліцеролемії, ендотеліальної дисфункції та цитокінового балансу в механізмах прогресування фіброзу печінки у хворих на НАСГ.

Мета дослідження — встановити роль відносної інсулінової недостатності, порушень ліпідного та вуглеводного обміну, ендотеліальної дисфункції та цитокінового балансу в розвитку та прогресуванні фіброзу печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит.

## Матеріали та методи дослідження

Обстежено 120 хворих на неалкогольний стеатогепатит. Виділено 2 групи хворих, репрезентативних за віком і статтю. Першу групу склали 60 хворих на НАСГ м'якої активності, що виник на тлі ожиріння ІІ—ІІІ ступеня, другу — 60 хворих на НАСГ м'якої активності, що виник на тлі цукрового діабету (ЦД) 2 типу середнього ступеня тяжкості, субкомпенсованого. Вік хворих становив від 35 до 60 років. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб (ПЗО) віком від 37 до 60 років. Діагноз НАСГ встановлювали на підставі анамнестичних, клінічних, лабораторних (біохімічних, серологічних, імунологічних) даних, визначення маркерів вірусів гепатиту В, С, D, результатів УЗД та морфологічного дослідження [8, 10]. Хворих на хронічний стеатогепатит вірусної та алкогольної етіології у дослідження не включали.

Ступінь компенсації вуглеводного обміну та інсулінорезистентності встановлювали за рівнем глікемії натще, порушенням толерантності до навантаження

глюкозою, відносним вмістом глікозильованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ), інтенсивністю депонування інсуліну в еритроцитах (за Л.І. Сандуляком, 1974), рівнем інсуліну та С-пептиду в крові натще та після навантаження глюкозою (DRG System), співвідношенням глюкози (ммоль/л) до інсуліну (мкОД/мл); індексом ІР НОМА-ІР (S. Matthews і співавт., 1985) [6, 17], показником периферійної чутливості до інсуліну (S). Наявність ендотеліальної дисфункції оцінювали за вмістом у крові нітрогену монооксиду (NO) з реактивом Гріса та ендотеліну-1 (Peninsula) [12]. Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом загальних ліпідів, загального холестеролу, тригліцеролів, ліпопротеїнів низької (ЛПНГ) та високої густини (ЛПВГ) за допомогою наборів фірми «Simko Ltd» (Львів). З метою оцінки гормональної регуляції ліпідного обміну вивчали вміст у крові лептину (DRG) за допомогою імуноферментного аналізу. Зміни метаболізму компонентів позаклітинного матриксу визначали за вмістом у крові вільного (ВОП) за методом С.С. Тетянця (1985) та білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП) за М.С. Осадчуком (1979), гексозамінів (ГА) — за О.Г. Архіповою (1988), серомукоедів (СМ), сіалових кислот (СК), фукози, не зв'язаної з білком, — за допомогою наборів фірми «Simko Ltd» (м. Львів), церулоплазміну (ЦПП) — за методом Ревіна (1976) [3]. З метою оцінки цитокінової регуляції фіброзувальних реакцій у печінці вивчали вміст профіброгенних цитокінів у крові — трансформірувального фактора росту- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) (DRG), інтерлейкіну-1 (IL-1) (Diaclon) та TNF- $\alpha$  (ELISA), а також одного із інтегринів — фібронектину (DRG) [5]. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики, а також кореляційного аналізу з використанням критерію «Z» Фішера.

#### Результати та їхнє обговорення

Аналіз досліджень свідчить, що у хворих на НАСГ 2-ї групи спостерігався істотний рівень гіперглікемії натще ( $P < 0,05$ ) та через 2 год після навантаження глюкозою ( $P < 0,05$ ), у 87% хворих 1-ї групи встановлено вірогідне порушення толерантності до навантаження глюкозою ( $P < 0,05$ ); збільшення відносного вмісту  $HbA_{1c}$ , який перевищував показники ПЗО у хворих 2-ї групи на 43,9% ( $P < 0,05$ ), у хворих 1-ї групи — на 14,2% ( $P < 0,05$ ). У 88% хворих 1-ї групи виявляли гіперінсулінемію натще в межах 40—50% від належних, у хворих 2-ї групи нормативні показники натще були перевищені в 4,4 рази ( $P < 0,05$ ) та 3,2 рази через 2 год після навантаження глюкозою ( $P < 0,05$ ) відносно таких групи ПЗО. Спостерігалось збільшення вмісту С-пептиду натще: у хворих 2-ї групи — в 4,3 рази ( $P < 0,05$ ), 1-ї групи — в 4,2 рази ( $P < 0,05$ ). Помітно знизилась надщесерцеве ( $P < 0,05$ ) та постпрандіальне співвідношення глюкоза/інсулін ( $P < 0,05$ ) у хворих обох груп, збільшився індекс НОМА-ІР у 4,8 рази ( $P < 0,05$ ) у 2-й групі, у 2,5 рази у 1-й групі ( $P < 0,05$ ). Вірогідно знизився ступінь периферійної ІР (S): у 4,7 рази ( $P < 0,05$ ) в 2-й групі та у 3,2 рази в 1-й ( $P < 0,05$ ), а також знизився відсоток еритроцитів, що депонують інсулін (у межах 35—55%;  $P < 0,05$ ). Це пояснюється десенситизацією інсулінових рецепторів у хворих обох груп.

Істотний рівень гіперліпідемії (гіпертригліцеролемія та гіперхолестеролемія) встановили у 68% хворих 2-ї

групи та 89% 1-ї. Причому у 75% пацієнтів 2-ї та 100% 1-ї груп була надмірна маса тіла. Так, у 2-й групі ІМТ у середньому склав ( $31,5 \pm 2,13$ )  $kg/m^2$ , у хворих 1-ї групи — ( $38,1 \pm 3,24$ )  $kg/m^2$ . У здорових цей показник дорівнював ( $23,1 \pm 1,65$ )  $kg/m^2$ . Гіпер- та дисліпідемія у хворих на НАСГ загалом характеризується підвищенням вмісту загальних ліпідів у межах 35—40% від належних ( $P < 0,05$ ), загального холестеролу — 35% ( $P < 0,05$ ), тригліцеролів — 30—35% ( $P < 0,05$ ), вмісту ЛПНГ — 45—55% ( $P < 0,05$ ), зниження вмісту єдиного класу антиатерогенних ліпопротеїнів (ЛПВГ) — у межах 20—30% ( $P < 0,05$ ).

Значний ступінь інсулінорезистентності та дисліпідемії в щільній взаємозалежності корелює із головними біохімічними маркерами цитолізу та фіброзотворення у хворих на НАСГ. Зокрема, встановлено прямий кореляційний зв'язок між ступенем надщесерцевої гіперінсулінемії, індексом НОМА-ІР та вмістом БЗОП (відповідно  $r = 0,621$ ;  $P < 0,05$ ;  $r = 0,634$ ;  $P < 0,05$ ), що свідчить про високу активність процесів анаболізму колагену у цього контингенту хворих; між показниками вмісту в крові С-пептиду, інсуліну натще та рівнем гексозамінів ( $r = 0,591$ ;  $P < 0,05$ ;  $r = 0,624$ ;  $P < 0,05$ ); вмістом  $HbA_{1c}$  та церулоплазміну ( $r = 0,642$ ;  $P < 0,05$ ); показниками вмісту тригліцеролів, загального холестеролу та вмістом БЗОП ( $r = 0,751$ ;  $P < 0,05$ ;  $r = 0,658$ ;  $P < 0,05$  відповідно); показником активності АлАТ та вмістом у крові БЗОП ( $r = 0,689$ ;  $P < 0,05$ ); зворотний кореляційний зв'язок між вмістом у крові інсуліну, глюкози та рівнем ВОП (відповідно  $r = -0,621$ ;  $P < 0,05$ ;  $r = -0,554$ ;  $P < 0,05$ ).

Істотне порушення вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на НАСГ, що розвинувся на тлі ЦД 2 типу та ожиріння, супроводжувалося високим ступенем ендотеліальної дисфункції. Зокрема, нами встановлено істотний дефіцит вмісту в крові універсального вазодилатора ендотеліального походження — нітрогену монооксиду (NO), що становив у хворих 1-ї групи 45,2% ( $P < 0,05$ ), у хворих 2-ї — 48,8% ( $P < 0,05$ ) поряд із вірогідним підвищенням відносного вмісту ендотеліну-1 порівняно з показником ПЗО у 2,4 рази ( $P < 0,05$ ) та 2,5 рази ( $P < 0,05$ ) відповідно.

Результати досліджень свідчать про те, що синдром ІР та ендотеліальна дисфункція при НАСГ сприяють посиленню процесів фіброзотворення. Так, нами встановлено прямий кореляційний зв'язок високої щільності між вмістом у крові глюкози, індексом НОМА-ІР та вмістом ендотеліну-1 ( $r = 0,681$ ;  $P < 0,05$ ;  $r = 0,724$ ;  $P < 0,05$  відповідно); вмістом TNF- $\alpha$  та ендотеліну-1 ( $r = 0,743$ ;  $P < 0,05$ ); вмістом фукози, не зв'язаної з білком, та ендотеліну-1 ( $r = 0,825$ ;  $P < 0,05$ ); вмістом у крові ендотеліну-1 та БЗОП ( $r = 0,654$ ;  $P < 0,05$ ) у хворих. Особливо слід зауважити максимальний ступінь щільності прямого кореляційного зв'язку між рівнем ендотеліну-1 та вмістом у крові одного із найпотужніших чинників клітинної адгезії, що належить до класу інтегринів  $\alpha_3\beta_1$  і бере активну участь у реалізації процесів апоптозу та розвитку фіброзувальних реакцій [7] у відповідь на пошкодження — фібронектину ( $r = 0,878$ ;  $P < 0,01$ ). Водночас нами встановлено зворотний кореляційний зв'язок між вмістом у крові нітрогену монооксиду та БЗОП ( $r = -0,712$ ;  $P < 0,05$ ), вмістом NO та церулоплазміну ( $r = -0,795$ ;  $P < 0,05$ ), а також пряму взає-

мозалежність між рівнями NO та ВОП ( $r = 0,635$ ;  $P < 0,05$ ). Результати досліджень вказують на взаємоумовленість порушення процесів ліпідного та вуглеводного обміну, ендотеліальної дисфункції та відносної інсулінової недостатності у розвитку та прогресуванні фіброзу при НАСГ. Таким чином, у патогенезі НАСГ на тлі ожиріння та ЦД 2 типу, який переважно зумовлений метаболічними розладами, визначну роль відіграють феномен ІР, глюкозотоксичність, порушення функцій ендотелію із розвитком гіпоксії та ішемії печінкової тканини, активізації процесів фіброзу, які сприяють прогресуванню НАСГ.

У процесі дослідження ймовірних патогенетичних механізмів розвитку вказаної патології встановлено кореляційний зв'язок між вмістом регуляторних профібrogenних цитокінів, ступенем ендотеліальної дисфункції та ІР у хворих на НАСГ. Зокрема, є прямий кореляційний зв'язок між вмістом інсуліну, індексом НОМА-ІР та вмістом у крові TNF- $\alpha$  ( $r = 0,647$ ;  $P < 0,05$ ;  $r = 0,724$ ;  $P < 0,05$  відповідно); вмістом IL-1 ( $r = 0,621$ ;  $P < 0,05$ ;  $r = 0,775$ ;  $P < 0,05$ ); вмістом фібронектину ( $r = 0,743$ ;  $P < 0,05$ ;  $r = 0,785$ ;  $P < 0,05$  відповідно); вмістом TGF- $\beta_1$  ( $r = 0,738$ ;  $P < 0,05$ ;  $r = 0,745$ ;  $P < 0,05$  відповідно); вмістом IL-1 та ендотеліну-1 ( $r = 0,711$ ;  $P < 0,05$ ), а також зворотний кореляційний зв'язок між показниками NO та TGF- $\beta_1$  ( $r = -0,732$ ;  $P < 0,05$ ), вмістом у крові NO та TNF- $\alpha$  ( $r = -0,654$ ;  $P < 0,05$ ).

У хворих на НАСГ, що розвинувся на тлі метаболічного синдрому, детермінантами розвитку фіброзу печінки на сьогодні визнано обидві його складові: стеатоз та запалення печінкової тканини [4, 6]. Чинниками, які сприяють розвитку фіброгенезу, в цьому разі є такі: 1) синдром інсулінорезистентності із феноменом глюкозотоксичності, глікозилювання структурних та транспортних (гемоглобіну) білків [9, 17], ліпопротеїнів високої густини, через що вони стають функціонально неповноцінними [2], а також глікозилювання колагену, який набуває властивостей «зрілого» і не підлягає процесам резорбції [14]; 2) оксидативний стрес, медіюваний системою цитохромів Сур2Е1/Сур4А, пероксидне окиснення структурних ліпідів мембран та ліпопротеїнів низької й наднизької густини, які набувають властивостей цитотоксичності і активно депонуються у гепатоцитах та субендотеліально у макрофагах, сприяючи інтенсифікації процесів апоптозу гепатоцитів, вивільненню чинників клітинної адгезії, лізосомальних гідролаз, розвитку місцевого ацидозу, котрі є потужними чинниками активації перисинусоїдальних зірчастих клітин (ПЗК) [13, 15]; 3) прогресуюча поліморфноклітинна інфільтрація печінкової тканини із вивільненням профібrogenних цитокінів та різноманітних медіаторів запалення (TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , хемокіни, інтерлейкіни-1, -6, -8, чинник росту ендотелію судин (VEGF), тромбоцитарний чинник росту (PDGF), чинник росту сполучної тканини (CTGF), чинник росту фібробластів (FGF) тощо [5, 7]; 4) експресія та активація рецептора-проліфератора пероксидом- $\gamma$  та - $\alpha$  (PPAR- $\gamma$  та - $\alpha$ ) під впливом TNF- $\alpha$  [7]; 5) дисрегуляція експресії та рецепції лептину [15].

Жирова тканина є ендокринним органом, який виділяє низку чинників, названих адипокінами. Вони й зумовлюють судинні та метаболічні ускладнення ожиріння [15]. Зі збільшенням маси вісцеральної жирової тканини зростає секреція вільних жирних кислот,

TNF- $\alpha$ , інтерлейкінів-1, -6, -8, лептину та інших чинників, що знижують чутливість тканин до інсуліну і сприяють ендотеліальній дисфункції [12]. Так, нами встановлено збільшення вмісту лептину в крові: у хворих 1-ї групи — в 3,9 разу ( $P < 0,05$ ), 2-ї — в 3,5 разу ( $P < 0,05$ ) порівняно з ПЗО. Це корелює в щільному взаємозв'язку з індексом маси тіла, ступенями інсулінорезистентності (НОМА ІР), стеатозу та фіброзу печінки (за даними морфологічного дослідження біопатів). Нами встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом лептину в крові та ІМТ ( $r = 0,687$ ;  $P < 0,05$ ), рівнем тригліцеролів ( $r = 0,732$ ;  $P < 0,05$ ), вмістом у крові БЗОП ( $r = 0,654$ ;  $P < 0,05$ ), кількістю TGF- $\beta_1$  ( $r = 0,834$ ;  $P < 0,05$ ). Гормон жирової тканини лептин — продукт локусу гена «тучності», синтезується також і в ПЗК. Фібrogenний ефект лептину при НАСГ реалізується завдяки таким механізмам: ПЗК синтезують лептин, і синтез його зростає прямо пропорційно клітинній активації, забезпечуючи місцеве джерело цього гормону. Лептин активує ПЗК аутокринно, а також шляхом непрямой стимуляції синтезу TGF- $\beta_1$  у синусоїдальних ендотеліальних клітинах [13]. До переліку інших ідентифікованих мітогенів зірчастих клітин також належать ендотелінін-1, тромбін, чинник росту ендотелію та інсуліноподібний чинник росту [11]. Ендотеліальна дисфункція з надлишком вмісту ендотеліну-1 та дефектами синтезу NO, характерна для синдрому ІР, сприяє збільшенню експресії молекул клітинної адгезії на поверхні ендотеліальних клітин і прогресуванню запальних змін, а відносна недостатність синтезу NO на тлі «капіляризації» синусоїдів та дифузного фіброзоутворення — прогресування ішемії печінки й портальної гіпертензії [12]. Розвитку дисфункції ендотелію сприяють різноманітні токсичні субстанції, ендотоксини, вільні жирні кислоти, цитокіни (TNF- $\alpha$ , IL-1) та прооксидантні молекули (окиснені ЛПНГ). Вони активізують рецептори кінази і зумовлюють синтез ендотелієм активних форм кисню (АФК) (супероксид,  $H_2O_2$  тощо) — центральних компонентів запалення, що сприяють розвитку НАСГ при метаболічному синдромі та цукровому діабеті. АФК зменшують біологічні ефекти NO (хімічно перетворюючи NO на пероксинітрил), порушують каталітичну активність ендотеліальної NO синтази (eNOS), зменшуючи синтез NO та стимулюючи синтез супероксиду [6, 8, 10, 12].

Багатофакторний дисперсійний аналіз засвідчив, що найзначнішими чинниками ризику виникнення та прогресування фіброзу печінки у хворих на НАСГ є підвищення активності АлАТ у понад двічі та/або співвідношення АсАТ/АлАТ  $> 1$ , збільшення вмісту в крові тригліцеролів понад 2,4 ммоль/л, індексу інсулінорезистентності НОМА ІР понад 2, цукровий діабет 2 типу та/або ожиріння з ІМТ понад 28 кг/м<sup>2</sup>, зниження вмісту в крові монооксиду нітрогену менше 10 мкмоль/л. Клініко-біохімічна комбінація: індекс маси тіла, індекс ІР НОМА ІР, вміст тригліцеролів, NO в сироватці крові та активність АлАТ має 100% прогностичне значення щодо передбачення прогресування фіброзоутворення в печінці.

#### Висновки

У хворих на неалкогольний стеатогепатит із синдромом ІР встановлено значний ступінь ендотеліаль-

ної дисфункції, розладів вуглеводного, ліпідного обміну та фіброзувальних реакцій, що виникли на тлі істотного цитокінового дисбалансу. Інтенсивність синтезу компонентів позаклітинного матриксу печінки, що становлять основу прогресування фіброзу печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит, зростає залежно від ступеня інсулінорезистентності (гіперглікемія, гіперінсулінемія, збільшення HOMA IR), інтенсивності дисліпідемії (гіпертригліцеролемія, гіперхолестеролемія), збільшення вмісту в крові лептину, ступеня стеатозу печінки та активності цитолітичного синдрому, ступеня збільшення індексу маси тіла та ендотеліальної дисфункції (дефіцит монооксиду нітрогену,

надлишок ендотеліну-1), значного підвищення в крові вмісту та активності прозапальних та профіброгенних цитокінів (TGF- $\beta_1$ , IL-1, TNF- $\alpha$ ), а також чинника клітинної адгезії класу інтегринів — фібронектину.

Перспективою подальших наукових досліджень у цьому напрямку є наукове обґрунтування та розробка способів лікування та профілактики прогресування фіброзу печінки у хворих на НАСГ із супровідним ЦД 2 типу та ожирінням. Розробка ефективної антифіброзної терапії з усуненням встановлених факторів ризику кардинально змінить якість життя, ефективність лікування пацієнтів та прогноз, незалежно від стадії розвитку процесу.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О.Я., Фадеєнко Г.Д., Игнатов В.А. Перспективные направления в лечении хронических вирусных гепатитов В и С // Сучасна гастроентерол.— 2001.— № 2.— С. 39—42.
2. Буеверов А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клинические перспективы гастроэнтерол. гепатол.— 2003.— № 3.— С. 2—7.
3. Бычкова В.И., Смирнов Б.М., Лесничук Л.В. Биохимические показатели соединительной ткани в диагностике начальной стадии цирроза печени // Клин. лабор. диагностика.— 2003.— № 1.— С. 10—13.
4. Маммаев С.Н., Лукина Е.А., Шульпекова Ю.О. Регуляция воспаления и фиброза печени цитокинами при ее хронических поражениях // Клин. лабор. диагностика.— 2001.— № 12.— С. 37—39.
5. Пасиешвили Л.М., Моргулис М.В. Состояние и роль цитокінового звена иммунитета в становлении и прогрессировании заболеваний пищеварительного тракта // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 3 (17).— С. 8—11.
6. Перова Н.В., Метельская В.А. Решенные и нерешенные вопросы патогенеза метаболического синдрома // Гепатология.— 2003.— № 6.— С. 26—32.
7. Северов М.В., Минакова Е.Г., Макаров А.В. Фиброз печени — новая страница в клинической гепатологии // Клин. фармакол. и терап.— 2003.— Т. 12, № 1.— С. 27—31.
8. Фадеєнко Г.Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение // Сучасна гастроентерол.— 2003.— № 3 (13).— С. 9—16.
9. Хворостінка В.М., Моїсєєнко Т.А. Патогенетичні аспекти уражень печінки у хворих на цукровий діабет // Врчєб. практ.— 2002.— № 3.— С. 61—65.
10. Циммерман Я.С. Хронический алкогольный и неалкогольный стеатогепатиты // Клин. мед.— 2004.— № 7.— С. 9—15.
11. Cassiman D., Libbrecht L., Desmet V. Hepatic stellate cell/myofibroblast subpopulations in fibrotic human and rat livers // J. Hepatol.— 2002.— Vol. 36, N1.— P. 200—209.
12. Dandona P., Ajlada A. Endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes and the effects of thiazolidinedione antidiabetic agents // J. Diabetes Complications.— 2004.— Vol. 18, N 2.— P. 91—102.
13. Diehl A.M. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis IV. Nonalcoholic fatty liver disease abnormalities in macrophage function and cytokines // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.— 2002.— Vol. 282, N 1.— P. G1—G5.
14. Fallowfield J.A., Iredale J.P. Reversal of liver fibrosis and cirrhosis — an emerging reality // Scott. Med. J.— 2004.— Vol. 49, N 1.— P. 3—6.
15. Festi D., Colechia A., Sacco T. et al. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance // Obes. Rev.— 2004.— Vol. 5, N 1.— P. 27—42.
16. Friedman S.L. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury // J. Biol. Chem.— 2000.— Vol. 275, N 12.— P. 2247—2250.
17. Fernandez-Real J.M., Broch M., Vendrell J., Ricart W. Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition // Diabetes Care.— 2003.— Vol. 26, N 5.— P. 1362—1368.
18. Paradis V., Dargere D., Bonvoust F. Effects and regulation of connective tissue growth factor on hepatic stellate cells // Lab. Invest.— 2002.— Vol. 82, N 3.— P. 767—774.

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ, СОСУДИСТЫЕ И ЦИТОКИНОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ СИНДРОМА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

О.С. Хухлина

В статье изложены результаты исследования возможных патогенетических механизмов развития и прогрессирования фиброза печени у больных неалкогольным стеатогепатитом, который возник на фоне синдрома инсулинорезистентности. Интенсивность синтеза компонентов внеклеточного матрикса печени, которые составляют основу прогрессирования фиброза печени у больных неалкогольным стеатогепатитом, возрастает в зависимости от степени инсулинорезистентности (гипергликемия, гиперинсулинемия, увеличение HOMA IR), интенсивности дислипидемии (гипертриглицеролемии, гиперхолестеролемии), увеличения содержания в крови лептина, степени стеатоза печени и активности цитолитического синдрома, показателей индекса массы тела и эндотелиальной дисфункции (дефицит азота, избыток эндотелина-1), значительного повышения в крови содержания провоспалительных и профиброгенных цитокинов (TGF- $\beta_1$ , IL-1, TNF- $\alpha$ ), а также фактора клеточной адгезии класса интегрин — фибронектина.

**METABOLIC, VASCULAR AND CYTOKINES MECHANISMS  
OF DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF LIVER FIBROSIS  
IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS  
AGAINST THE BACKGROUND OF INSULIN RESISTANCE SYNDROME**

**O.S. Khukhlina**

In the article the results of research of possible pathogenetic mechanisms of liver fibrosis development and progression in patients with nonalcoholic steatohepatitis against the background the insulin resistance syndrome are presented. Intensity of the extracellular matrix components synthesis in liver, which makes the basis of liver fibrosis progression in patients with nonalcoholic steatohepatitis, is increased depending on the degree of insulin resistance (hyperglycemia, hyperinsulinemia, increase of HOMA IR), intensity of dyslipidemia (hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia), increase of the blood leptin level, degree of liver steatosis and activity of cytolytic syndrome, body mass index, endothelial dysfunction (deficit of NO, surplus of endothelin-1), considerable increase of the blood levels of proinflammatory and profibrogenic cytokines (TGF- $\beta_1$ , IL-1, TNF- $\alpha$ ), as well as cellular adhesion factor of integrins class — fibronectin.