

Воспалительные цитокины, растворимые рецепторы интерлейкина-6 и фрагментированный цитокератин-18 как индикаторы неалкогольного стеатогепатита

А.А. Шиповская¹, О.П. Дуданова^{✉1}, И.В. Курбатова²

¹ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия;

²ФГБУН ФИЦ «Карельский научный центр Российской академии наук», Петрозаводск, Россия

Аннотация

Цель. Оценить воспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ)-1 β , 8, 6, растворимые рецепторы ИЛ-6 (рИЛ-6Р) и фрагментированный цитокератин-18 (ФЦК-18) в качестве индикаторов неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). **Материалы и методы.** Обследованы 173 пациента с НАСГ в возрасте 47,0 $\pm$ 10,8 года, из них 118 (68,2%) – мужчины, 55 (31,8%) – женщины. В крови определяли ФНО- α (Human TNF α Platinum ELISA, eBioscience, Австрия), ИЛ-1 β , 8, 6 («Вектор-Бест», Россия), рИЛ-6Р (Human sIL-6R ELISA, eBioscience, Австрия), ФЦК-18 (TPS ELISA, Biotech, Швеция), инсулин (Insulin TEST System, США), рассчитывали индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR) и индекс фиброза печени (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score – NFS).

Результаты. Наиболее высокий уровень у пациентов с НАСГ по сравнению со здоровыми лицами отмечен со стороны ИЛ-6 – 8,4 $\pm$ 1,6 пг/мл против 2,8 $\pm$ 0,9 пг/мл ($p=0,001$), ФЦК-18 – 295,3 $\pm$ 56,3 Ед/л против 110,5 $\pm$ 30,2 Ед/л ($p=0,0001$), затем ИЛ-8 – 17,3 $\pm$ 6,7 пг/мл против 7,6 $\pm$ 1,9 пг/мл ($p=0,003$), ФНО- α – 6,3 $\pm$ 0,4 пг/мл против 4,1 $\pm$ 0,8 пг/мл ($p=0,0001$), рИЛ-6Р – 151,5 $\pm$ 21,2 нг/мл против 95,9 $\pm$ 12,5 нг/мл ($p<0,05$), не изменялся ИЛ-1 β – 5,3 $\pm$ 1,4 пг/мл против 4,7 $\pm$ 1,5 пг/мл ($p=0,3$) соответственно. Максимальные корреляционные связи ФЦК-18 продемонстрировал с ФНО- α ($r=0,73$), HOMA-IR ($r=0,73$), аланинаминотрансферазой ($r=0,71$), скоростью оседания эритроцитов ($r=0,23$), ИЛ-6 ($r=0,22$); $p<0,05$. ФНО- α коррелировал с ФЦК-18 ($r=0,73$), холестерином ($r=0,61$), альбумином ($r=-0,42$), фибриногеном ($r=0,21$), числом лейкоцитов ($r=0,21$); $p<0,05$. ИЛ-8 коррелировал с триглицеридами ($r=0,79$) и липопротеидами высокой плотности ($r=-0,77$), ИЛ-6 – с NFS ($r=0,63$) и ФЦК-18 ($r=0,22$), рИЛ-6Р – с аспартатаминотрансферазой ($r=0,62$); $p<0,05$.

Заключение. ФНО- α , ИЛ-8, 6, рИЛ-6Р и ФЦК-18 целесообразно использовать в качестве неинвазивных биомаркеров НАСГ.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, провоспалительные цитокины, интерлейкин-6, интерлейкин-8, растворимые рецепторы интерлейкина-6, фактор некроза опухоли α , фрагментированный цитокератин-18

Для цитирования: Шиповская А.А., Дуданова О.П., Курбатова И.В. Воспалительные цитокины, растворимые рецепторы интерлейкина-6 и фрагментированный цитокератин-18 как индикаторы неалкогольного стеатогепатита. Терапевтический архив. 2025;97(2):115–120. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203123

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Эпидемический рост заболеваемости неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), когда около 25% всего населения и около 80% лиц с ожирением страдают данной патологией, определяет необходимость своевременного распознавания более тяжелой формы НАЖБП – неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), который обладает высоким риском прогрессирования в цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному и требует активного наблюдения и лечения [1, 2]. Диагностика НАСГ, согласно отечественным и иностранным рекомендациям, должна основываться на данных гистологического исследования биоптатов печени, при котором наряду со стеатозом выявляют вакуольную дистрофию гепатоцитов и лобулярное воспаление. Учитывая инвазивность и высокую стоимость приведенной процедуры, возможные противопоказания и осложнения, малый объем получаемой ткани и субъективность интерпретации полученных данных патоморфологами, в реальной клинической практике рассматриваемый метод используют редко. В то же время существует неудовлетворенная потребность в распознавании НАСГ на

основании недорогих и доступных сывороточных маркеров. Учитывая тот факт, что лабораторными показателями лобулярного воспаления могут выступать воспалительные цитокины, секретируемые клетками врожденного иммунитета, а показателем баллонной дистрофии – каспазорасщепленный цитокератин-18, данные биомаркеры используют в качестве альтернативы гистологическому методу при НАСГ. В литературе говорится о зависимости тяжести НАЖБП от уровня ряда цитокинов, однако результаты исследователей противоречивы, не всегда убедительны, гетерогенны по дизайну, этническому, возрастному, количественному составу пациентов, методам верификации НАСГ, качеству используемых наборов и методик, а также в связи с плеiotропными свойствами многих цитокинов, которые могут оказывать как вредоносное, так и благоприятное действие на печень [3, 4].

Еще одним малоизученным вопросом является влияние растворимых рецепторов цитокинов, которые могут модифицировать эффекторные функции данных медиаторов. Известно, что растворимые рецепторы интерлейкина (ИЛ)-1 β (рИЛ-1 β Р) способны нивелировать действие данно-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Дуданова Ольга Петровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института ФГБОУ ВО ПетрГУ. E-mail: odudanova@gmail.com

Шиповская Анастасия Андреевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института ФГБОУ ВО ПетрГУ

Курбатова Ирина Валерьевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. генетики Института биологии – обособленного подразделения ФГБУН ФИЦ КарНЦ РАН

✉ Olga P. Dudanova. E-mail: odudanova@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2613-5694

Anastasia A. Shipovskaya. ORCID: 0000-0003-3830-6446

Irina V. Kurbatova. ORCID: 0000-0001-7620-7065

Inflammatory cytokines, soluble interleukin-6 receptors, and fragmented cytokerin-18 as indicators of non-alcoholic steatohepatitis

Anastasia A. Shipovskaya¹, Olga P. Dudanova^{✉1}, Irina V. Kurbatova²

¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia;

²Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia

Abstract

Aim. To evaluate inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin (IL)-1 β , 8, 6, soluble IL-6 receptors (sIL-6R) and fragmented cytokerin-18 (FCK-18) as indicators of non-alcoholic steatohepatitis (NASH).

Materials and methods. 173 NASH patients aged 47.0 $\pm$ 10.8 years were examined: 118 (68.2%) – men, 55 (31.8%) – women. The following markers were determined: TNF- α (Human TNF α Platinum ELISA, eBioscience, Austria), IL-1 β , 8, 6 (Vector-Best, Russia), sIL-6R (Human sIL-6R ELISA, eBioscience, Austria), FCK-18 (TPS ELISA, Biotech, Sweden), insulin (Insulin TEST System, USA), HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) and NAFLD fibrosis score (NFS) were calculated.

Results. The highest level in NASH patients compared with healthy individuals was observed for IL-6 – 8.4 $\pm$ 1.6 pg/ml versus 2.8 $\pm$ 0.9 pg/ml ($p=0.001$), FCK-18 – 295.3 $\pm$ 56.3 U/l versus 110.5 $\pm$ 30.2 U/l ($p=0.0001$), then IL-8 – 17.3 $\pm$ 6.7 pg/ml vs 7.6 $\pm$ 1.9 pg/ml ($p=0.003$), TNF- α – 6.3 $\pm$ 0.4 pg/ml versus 4.1 $\pm$ 0.8 pg/ml ($p=0.0001$), sIL-6R – 151.5 $\pm$ 21.2 ng/ml vs 95.9 $\pm$ 12.5 ng/ml ($p<0.05$); IL-1 β did not change – 5.3 $\pm$ 1.4 pg/ml versus 4.7 $\pm$ 1.5 pg/ml ($p=0.3$) respectively. FCK-18 showed the highest correlations with TNF- α ($r=0.73$), HOMA-IR ($r=0.73$), alanine aminotransferase ($r=0.71$), erythrocyte sedimentation rate ($r=0.23$), IL-6 ($r=0.22$); $p<0.05$. TNF- α correlated with FCK-18 ($r=0.73$), cholesterol ($r=0.61$), albumin ($r=-0.42$), fibrinogen ($r=0.21$), leukocyte count ($r=0.21$); $p<0.05$. IL-8 correlated with triglycerides ($r=0.79$) and HDL ($r=-0.77$), IL-6 – with NFS ($r=0.63$) and FCK-18 ($r=0.22$), rIL-6R – with aspartate aminotransferase ($r=0.62$); $p<0.05$.

Conclusion. TNF- α , IL-8, 6, sIL-6R and FCK-18 should be used as non-invasive biomarkers of NASH.

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, proinflammatory cytokines, interleukin-6, interleukin-8, soluble IL-6 receptors, tumor necrosis factor α , fragmented cytokerin-18

For citation: Shipovskaya AA, Dudanova OP, Kurbatova IV. Inflammatory cytokines, soluble interleukin-6 receptors, and fragmented cytokerin-18 as indicators of non-alcoholic steatohepatitis. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(2):115–120.

DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203123

го воспалительного цитокина, а рИЛ-6Р расширяют спектр влияния приведенного пептида на многие клетки-мишени и могут амплифицировать провоспалительный сигнал от ИЛ-6 [5, 6]. Представленные цитокиновые механизмы в патофизиологии НАСГ остаются недостаточно изученными.

В отношении патофизиологической и диагностической роли каспазорасщепленного цитокератина-18 существуют противоречивые данные. Многие авторы убедительно продемонстрировали взаимосвязь фрагментированного цитокератина-18 (ФЦК-18) с лабораторными и гистологическими признаками воспаления при НАСГ [7, 8], тогда как другие отметили более скромную роль ФЦК-18 в диагностике НАСГ [9].

Соответственно, проблема ассоциации цитокинов, растворимых рецепторов цитокинов, ФЦК-18 и НАСГ остается актуальной и требует дополнительных исследований в разных популяциях.

Цель – оценить воспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-1 β , 6, 8, рИЛ-6Р и ФЦК-18 в качестве индикаторов развития НАСГ и взаимосвязи их с традиционными показателями печеночно-клеточного воспаления, инсулинорезистентности (ИР) и фиброза печени (ФП).

Материалы и методы

Обследованы 173 пациента с НАСГ в возрасте 47,0 $\pm$ 10,8 года, из них 118 (68,2%) – мужчины, 55 (31,8%) – женщины, у которых индекс массы тела (ИМТ) составлял 33,2 $\pm$ 5,3 кг/м², а окружность талии – 107,1 $\pm$ 12,8 см. Диагноз НАСГ устанавливали на основании измененных печеночных тестов, диффузного усиления эхогенности печени при ультразвуковом исследовании, наличия признаков метаболического синдрома. Исключали из исследования больных с поражением печени другой этиологии – вирусной, аутоиммунной, алкогольной, лекарственной, а также пациентов с воспалительными заболеваниями и новообразованиями.

Всем пациентам выполняли традиционные общеклинические лабораторные исследования (аппарат Random Access A-15 и A-25, BioSystems, Испания). Проводили ультразвуковое исследование печени (Siemens Acuson x300, Германия), которое выявляло диффузное усиление эхогенности печени, превышающей эхогенность почки и селезенки. Методом иммуноферментного анализа определяли в крови провоспалительные цитокины – ФНО- α (Human TNF α Platinum ELISA, eBioscience, Австрия), ИЛ-1 β , 6, 8 («Вектор-Бест», Россия), рИЛ-6Р (Human sIL-6R ELISA, eBioscience, Австрия), маркер апоптоза гепатоцитов – ФЦК-18 (TPS ELISA, Biotech, Швеция), уровень инсулина (Insulin TEST System, США). Рассчитывали гомеостатическую модель ИР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR) по формуле:

$$\frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}}{22,5},$$

уровень HOMA-IR $\geq$ 2,6 свидетельствовал о наличии ИР. Индекс ФП (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score – NFS) рассчитывали по следующей формуле: 1,675 + 0,037 $\times$ возраст (годы) + 0,094 $\times$ ИМТ (кг/м²) + 1,13 $\times$ натошковая гипергликемия/диабет (да = 1, нет = 0) + 0,99 $\times$ аспаратаминотрансфераза (АСТ)/аланинаминотрансфераза (АЛТ) - 0,013 $\times$ тромбоциты ($\times 10^9$ /л) - 0,66 $\times$ альбумин (г/дл). Индекс NFS $<$ 1,455 свидетельствовал об отсутствии значительного ФП, $>$ 0,676 – о наличии значительного ФП (F3–F4). Контрольную группу составили 36 практически здоровых лиц в возрасте 46,8 $\pm$ 5,3 года, из них 18 (50,0%) – мужчины, 18 (50,0%) – женщины.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы «StatGgraphicsPlus 5.0» с использованием критерия U Вилкоксона–Манна–Уитни и рангового коэффициента корреляции Спирмена (r). Проводили тест на соответствие результатов нормальному распределению. Статистически значимым принимали $p<0,05$.

Таблица 1. Цитокины, рИЛ-6Р, ФЦК-18, функциональные печеночные тесты у здоровых доноров и пациентов с НАСГ ($M \pm m$)

Table 1. Cytokines, soluble IL-6 receptors, fragmented cytokerin-18, liver function tests in healthy donors and patients with non-alcoholic steatohepatitis ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые доноры, $n=36$	Пациенты с НАСГ, $n=173$	p
ФНО-α, пг/мл	4,1±0,8	6,3±0,4	0,00001
ИЛ-1β, пг/мл	4,7±1,5	5,3±1,4	0,30
ИЛ-6, пг/мл	2,8±0,9	8,4±1,6	0,00007
ИЛ-8, пг/мл	7,6±1,9	17,3±6,7	0,0033
рИЛ-6Р, нг/мл	95,9±12,5	151,5±21,2	0,040
ФЦК-18, Ед/л	110,5±30,2	295,3±56,3	0,00003
ИМТ, кг/м ²	20,1±4,7	32,9±2,0	0,0001
Окружность талии, см	86,4±2,3	102,5±9,5	0,0003
АЛТ, Ед/л	17,5±3,0	66,5±13,5	0,007
АСТ, Ед/л	20,3±2,9	51,9±10,0	0,016
Билирубин, мкмоль/л	18,5±9,2	16,8±1,5	0,76
Щелочная фосфатаза, Ед/л	149,4±41,1	204,0±11,2	0,0022
γ-Глутамилтрансфераза, Ед/л	21,7±4,9	72,3±10,8	0,004
Альбумин, г/л	42,1±9,4	40,4±1,6	0,75
Холестерин, ммоль/л	5,2±0,5	5,6±0,2	0,034
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,3±0,2	1,3±0,1	0,59
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,0±0,4	3,8±0,2	0,77
Триглицериды, ммоль/л	1,5±0,4	2,5±0,5	0,008
Глюкоза, ммоль/л	5,1 ± 0,3	5,7±0,2	0,0004
Инсулин, мкМЕ/мл	6,6±4,9	20,1±5,9	0,00027
НОМА-IR	1,4±1,1	5,9±2,0	0,00004
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,2±0,7	6,2±0,3	0,50
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,3±0,5	2,6±1,2	0,030
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	8,7±4,3	10,7±2,1	0,49
Фибриноген, г/л	2,35±0,4	3,2±0,4	0,005
С-реактивный белок, мг/л	0,5±0,1	1,8±1,3	0,008
NFS	-2,879±0,500	-0,741±0,517	0,0013

Результаты

Уровни воспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-6, 8 и рИЛ-6Р при НАСГ достоверно превышали таковые у здоровых доноров, тогда как содержание в крови ИЛ-1β не претерпело значимой динамики (табл. 1). У больных по сравнению со здоровыми лицами особенно выраженным являлся рост ИЛ-6 – в 3 раза, ИЛ-8 – в 2,7 раза. Отмечали значительное увеличение уровня ФЦК-18 (в 2,7 раза), отражавшего апоптотическую гибель гепатоцитов. Традиционный маркер некроза гепатоцитов – АЛТ – также возрастал в 3 раза у пациентов с НАСГ по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы. Достоверно увеличивались уровни маркеров внутрипеченочного холестаза – щелочной фосфатазы и γ-глутамилтранспептидазы. У пациентов с НАСГ закономерно выше, чем у здоровых лиц, были показатели липидного обмена – триглицериды и холестерин, появлялись маркеры ИР – возрастали инсулин и НОМА-IR. Хотя традиционные показатели воспаления не превышали референтных значений, уровни С-реактивного белка, фибриногена и юных форм нейтрофилов достоверно превышали таковые у здоровых доноров. При НАСГ значительно увеличивался индекс ФП.

Анализ коррелятивных связей воспалительных медиаторов при НАСГ позволил выявить более многочисленные взаимозависимости со стороны ФНО-α, который прямо коррелировал с уровнями ФЦК-18, холестерина, фибриногена, числом лейкоцитов и обратно с уровнем альбумина (табл. 2). ИЛ-6 показал тесные связи с NFS, в меньшей степени – с ФЦК-18. ИЛ-8 прямо коррелировал с триглицеридами и обратно с липопротеидами высокой плотности. Отмечены многочисленные связи ФЦК-18 с медиаторами воспаления – ФНО-α, ИЛ-6, скоростью оседания эритроцитов, аминотрансферазами – АЛТ, АСТ, показателями ИР – глюкозой, НОМА-IR, инсулином.

Обсуждение

Нами выявлена ассоциация некоторых воспалительных цитокинов, рИЛ-6Р и ФЦК-18 с развитием НАСГ. У обследованных пациентов с НАСГ обнаружен достоверный рост в крови уровней ИЛ-6, 8, ФНО-α и рИЛ-6Р, что согласуется с результатами исследований ряда авторов [4, 5, 10–13], но в отличие от них мы не обнаружили увеличения ИЛ-1β. Известно, что ИЛ-1β является одним из главных регуляторов воспаления, синтезируемых резидентными макрофагами печени при взаимодействии NOD-подобных рецепторов с молекулярными паттернами, освобождаемыми при гибели гепатоцитов, и с бактериальными паттернами, попадающими в печень из кишечника. ИЛ-1β секретируется в кровь в результате внутриклеточного процессинга – после сборки инфламмасомы NLRP3 и активации каспазы-1, которая превращает про-ИЛ-1β в активный ИЛ-1β. В крови обследованных пациентов с НАСГ данный цитокин мог циркулировать в небольших концентрациях по нескольким причинам, в частности из-за короткого периода полураспада либо связывания и нейтрализации его растворимыми рецепторами рИЛ-1Р, которые синтезируются в печени конституитивно и обладают противовоспалительным эффектом [14, 15]. При экспериментальном НАЖБП у мышей также не подтверждена роль ИЛ-1 в развитии повреждения печени [16].

Необходимо отметить, что сборка инфламмасомы может происходить не только в клетках миелоидного роста, но и в гепатоцитах при развитии внутриклеточного стресса вследствие избытка липотоксичных молекул, и тогда клетки могут погибать путем пироптоза вследствие обра-

зования под влиянием каспазы-1 порообразующего белка гасдермина [17]. Учитывая низкий уровень ИЛ-1 β у пациентов с НАСГ, можно предполагать, что гибель гепатоцитов данным программируемым способом клеточной смерти не являлась значимой у обследованных пациентов. В то же время обнаруженный нами более существенный рост ФНО- α и ФЦК-18 доказывал значительный вклад апоптотической гибели гепатоцитов в развитие НАСГ. Перечисленные факты подтверждают необходимость дальнейшего изучения роли ИЛ-1 β при НАЖБП.

Нами выявлено увеличение ИЛ-6 при НАСГ, что согласуется с предыдущими исследованиями [3, 4, 10, 11, 13]. ИЛ-6 является плеiotропным цитокином, ответственным за развитие как местного, так и системного иммунного ответа при НАСГ. Он взаимодействует с мембранными и растворимыми рецепторами ИЛ-6 и оказывает двойное действие на организм. Классический сигналинг через мембранные рецепторы, которые экспрессируются только на гепатоцитах и лейкоцитах, приводит к регенераторному и защитному влиянию на печень [5, 6]. Транс-сигналинг через растворимые рецепторы, которые взаимодействуют с клетками всех тканей макроорганизма, оказывает провоспалительное системное действие [5, 6]. Описывают третий механизм действия ИЛ-6, который касается дендритных клеток и приводит к активации Т-хелперов 17 и цитотоксических лимфоцитов. Нами выявлено при НАСГ увеличение ИЛ-6 и рИЛ-6Р, причем ИЛ-6 прямо коррелировал с индексом ФП и маркером гепатоцитарного апоптоза, а рИЛ-6Р – с активностью АСТ. Иными словами, неблагоприятное влияние на печень при НАСГ демонстрировали оба показателя. Мы не выявили связи ИЛ-6 и рИЛ-6Р с показателями липидного и углеводного обмена в отличие от других авторов [18]. Гетерогенные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейших исследований ИЛ-6 и его растворимых рецепторов на разных популяциях пациентов для оценки его диагностической и клинической значимости при НАСГ.

Уровень ФНО- α был повышен у всех обследованных пациентов с НАСГ и прямо коррелировал с традиционными маркерами воспаления – фибриногеном и лейкоцитами. ФНО- α является важным воспалительным цитокином, активирующим N-концевую киназу c-Jun и ядерный фактор-кВ, усиливающим синтез воспалительных медиаторов, трафик лейкоцитов в печень. Его роль в прогрессировании НАЖБП подтвердили многие исследователи [10, 11, 13, 19].

Наши результаты совпадают с данными других авторов. Кроме инициирующего воспалительного эффекта рассматриваемый цитокин является лигандом Fas-рецепторов, ответственных за внешний путь апоптоза гепатоцитов, что подтверждается выявленной нами связью между уровнями ФНО- α и каспазорасщепленным ФЦК-18, попадающим в кровь при апоптозе печеночных клеток. Позитивная корреляция уровней ФНО- α и холестерина крови отражала известную связь между НАЖБП, воспалением и сердечно-сосудистыми заболеваниями, а отрицательная корреляция с альбумином говорила о негативном действии данного цитокина на печеночные клетки.

Нами выявлен повышенный уровень ИЛ-8 при НАСГ, что согласуется с результатами других исследователей [10, 12, 20], но не обнаружена его связь с показателями некротически-воспалительного и фибротического процессов в отличие от других авторов, которые находили такие [10, 20]. Данный факт можно связать с обнаруженным двойным действием ИЛ-8 на воспалительный процесс: с одной стороны, он является главным хемоаттрактантом

Таблица 2. Корреляционные связи цитокинов и ФЦК-18 с показателями активности, ФП и функциональными печеночными тестами у пациентов с НАСГ

Table 2. Correlations of cytokines and fragmented cytokerin-18 with indicators of activity, fibrosis and liver function tests in patients with non-alcoholic steatohepatitis

Показатель	Корреляция, r	Достоверность, p
ФНО- α		
Альбумин	-0,42	0,019
Фибриноген	0,21	0,036
Лейкоциты	0,2	0,028
Холестерин	0,61	0,012
ФЦК-18	0,73	0,039
ИЛ-6		
ФЦК-18	0,22	0,034
NFS	0,63	0,019
pИЛ-6Р		
АСТ	0,62	0,040
ИЛ-8		
Липопротеиды высокой плотности	-0,77	0,03
Триглицериды	0,79	0,037
ФЦК-18		
АЛТ	0,71	0,001
АСТ	0,69	0,024
Скорость оседания эритроцитов	0,23	0,049
Глюкоза	0,82	0,003
Инсулин	0,21	0,038
НОМА-IR	0,73	0,015
ФНО- α	0,73	0,039
ИЛ-6	0,22	0,034

для нейтрофилов, участвующих в воспалении, а с другой – нейтрофилы обладают защитным механизмом, фагоцитируя клеточный детрит и бактерии, попадающие в печень из кишечника с портальным кровотоком. Возможно, у обследованных пациентов протективный эффект ИЛ-8 преобладал над воспалительным. В метаанализе китайских авторов также не обнаружено связи ИЛ-8 с прогрессией НАЖБП [13]. Влияние ИЛ-8 на клиническое течение НАСГ требует дальнейшего изучения и детализации.

Нами обнаружены значительный рост уровня ФЦК-18 при НАСГ и обширные корреляционные связи его с маркерами печеночно-клеточного повреждения, воспаления и ИР – с аминотрансферазами, скоростью оседания эритроцитов, ФНО- α , ИЛ-6, глюкозой, инсулином, НОМА-IR. Это подтверждало патофизиологическую роль апоптоза гепатоцитов в прогрессировании НАСГ и диагностическую значимость ФЦК-18 для распознавания НАСГ, что

согласуется с данными других исследователей [7, 8]. Перегрузка печеночных клеток липотоксичными метаболитами, дисфункция митохондрий, окислительный стресс инициируют внешний и внутренний пути апоптоза, нарушают работу инсулиновых рецепторов, а образующиеся апоптотические тельца активируют резидентные макрофаги, которые синтезируют воспалительные цитокины, хемокины, запуская воспаление, ФП и ИР.

Заключение

Нами выявлена связь развития НАСГ с увеличением сывороточных уровней цитокинов ФНО-α, ИЛ-8, 6, pIL-6P и ФЦК-18. Приведенные пептиды целесообразно использовать в качестве неинвазивных биомаркеров для диагностики НАСГ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках госзадания по теме №FMEN-2022-0009 (гос. регистрация №122031100064-4). Статья подготовлена на основе исследования, проведенного в рамках реализации Программы поддержки НИОКР студентов и аспирантов ПетрГУ, финансируемой Правительством Республики Карелия (соглашение №КГРК-24/35).

Funding source. The work was carried out within the framework of state assignments on topic №FMEN-2022-0009 (state registration №122031100064-4). The research described in this publication was made possible in part by R&D Support Program for undergraduate and graduate students and postdoctoral researcher of PetrSU, funded by the Government of the Republic of Karelia (Agreement No. KGRC-24/35).

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаргатаминотрансфераза
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
pIL-6P – растворимый рецептор ИЛ-6

ФНО-α – фактор некроза опухоли α
ФП – фиброз печени
ФЦК-18 – фрагментированный цитокератин-18
НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс инсулинорезистентности
NFS (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score) – индекс фиброза печени

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104-40 [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104-40 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;185(1):4-52 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;185(1):4-52 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
- Кривошеев А.Б., Аутеншлюс А.И., Бойко К.Ю., и др. Цитокиновый и порфириновый спектры у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;155(7): 37-42 [Krivosheev AB, Autenshlyus AI, Boyko KYu, et al. The cytokine and porphyrine spectrums in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;155(7):37-42 (in Russian)].
- Gao B, Tsukamoto H. Inflammation in Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Friend or Foe? *Gastroenterology*. 2016;150(8):1704-9. DOI:10.1053/j.gastro.2016.01.025
- Giraldez MD, Carneros D, Garbers C, et al. New insights into IL-6 family cytokines in metabolism, hepatology and gastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(11):787-803. DOI:10.1038/s41575-021-00473-x
- Курбатова И.В., Топчиева Л.В., Дуданова О.П., Шиповская А.А. Роль растворимого рецептора интерлейкина-6 в прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022;174(11):585-91 [Kurbatova IV, Topchieva LV, Dudanova OP, Shipovskaya AA. The role of the soluble interleukin-6 receptor in the progression of nonalcoholic fatty liver disease. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022;174(11):585-91 (in Russian)]. DOI:10.47056/0365-9615-2022-174-11-585-91
- Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology*. 2009;50(4):1072-8. DOI:10.1002/hep.23050
- Eguchi A, Iwasa M, Yamada M, et al. A new detection system for serum fragmented cytokeratin 18 as a biomarker reflecting histologic

- activities of human nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Commun.* 2022;6(8):1987-99. DOI:10.1002/hep4.1971
9. Lee J, Vali Y, Anstee Q, et al. Accuracy of cytokeratin-18 (M30 and M65) in detecting non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology.* 2020;73. DOI:10.1371/journal.pone.0238717
10. Ajmera V, Perito ER, Bass NM, et al. Novel plasma biomarkers associated with liver disease severity in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2017;65(1):65-77. DOI:10.1002/hep.28776
11. Fontes-Cal TCM, Mattos RT, Medeiros NI, et al. Crosstalk Between Plasma Cytokines, Inflammation, and Liver Damage as a New Strategy to Monitoring NAFLD Progression. *Front Immunol.* 2021;12:708959. DOI:10.3389/fimmu.2021.708959
12. Auguet T, Bertran L, Binetti J, et al. Relationship between IL-8 Circulating Levels and TLR2 Hepatic Expression in Women with Morbid Obesity and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):4189. DOI:10.3390/ijms21114189
13. Duan Y, Pan X, Luo J, et al. Association of Inflammatory Cytokines With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Immunol.* 2022;13:880298. DOI:10.3389/fimmu.2022.880298
14. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 2018;281(1):8-27. DOI:10.1111/imr.12621
15. Ćurčić IB, Kizivat T, Petrović A, et al. Therapeutic Perspectives of IL1 Family Members in Liver Diseases: An Update. *J Clin Transl Hepatol.* 2022;10(6):1186-13. DOI:10.14218/JCTH.2021.00501
16. Hohenester S, Kanitz V, Schiergens T, et al. IL-18 but Not IL-1 Signaling Is Pivotal for the Initiation of Liver Injury in Murine Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8602. DOI:10.3390/ijms21228602
17. de Vasconcelos NM, Lamkanfi M. Recent insights on inflammasomes, gasdermin pores, and pyroptosis. *Cold Spring Harbor perspectives in biology.* 2020;12(5):a036392. DOI:10.1101/cshperspect.a0363
18. Skuratovskaia D, Komar A, Vulf M, et al. IL-6 Reduces Mitochondrial Replication, and IL-6 Receptors Reduce Chronic Inflammation in NAFLD and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1774. DOI:10.3390/ijms22041774
19. Seo YY, Cho YK, Bae JC, et al. Tumor Necrosis Factor- α as a Predictor for the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A 4-Year Follow-Up Study. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2013;28(1):41-5. DOI:10.3803/EnM.2013.28.1.41
20. Glass O, Henao R, Patel K, et al. Serum Interleukin-8, Osteopontin, and Monocyte Chemoattractant Protein 1 Are Associated With Hepatic Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatol Commun.* 2018;2(11):1344-35. DOI:10.1002/hep4.123

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.03.2023



OMNIDOCTOR.RU