

The role of cytokines and chemokines in development of steatohepatitis

Mohamed Ahmed Abd El Kodous

يشترك كلا من مرض الكبد الدهني اللاكحولي (إن أي إف إل دي) ومرض الكبد الكحولي (اي إل دي) في نفس الخصائص المورفولوجية على الرغم من اختلاف المسببات المرضية الواضحة بين الحالتين . ففي كلتا الحالتين الملاحظة الاولى للجرح هي تراكم الدهون ضمن الدهون الكبدية ، وفي بعض المرضى يتبع هذا بزيادة في نشاط الالتهابات مما يؤدي إلى التليف الكبدي . زيادة الدهون فقط تعتبر غير مؤذية واحيانا تكون العكس وهي تطور خلايا الكبد البلونية والالتهابات . والتهاب الكبد بزيادة الدهون يحدد ما اذا كان المريض يحرز تقدما واضح في ضمور و تليف الكبد . وقد ادى هذا من الناحية النظرية الى وجود حالتين ، واحدة منهم هي تراكم الدهون في الكبد و الثانية تتضمن تحدي للكبد وعلى سبيل المثال من خلال التعرض لعنصر مؤكسد أو الاستجابة للمحفزات المسببة للأمراض مثل التسمم الجرثومي الداخلي . وبالرغم من أن طبيعة الحالتين لا تزال غير مفهومة ، فمن الواضح ان الحدث الهام هو التطور في نمو التهاب الكبد ، وفي الحقيقة انه من المستحيل التمييز بين الالتهاب الكبدي الكحولي و اللاكحولي من خلال الأسباب المنطقية (سيتوكينات) وبشكل خاص على حركة الخلايا العشوائية الناتجة من تأثير المواد الكيميائية في تحفيز وتحريك الالتهابات المختبرة في الالتهاب الكبدي . والفهم الصحيح لهذه العملية يسمح بالتدخل العلاجي لوقف ردود الالتهاب الكبدي حدوث التدمير في كلا من مرض الكبد الدهني الكحولي ومرض الكبد الدهني اللاكحولي . مرض الكبد الدهني ومرض الكبد الكحولي من بين الحالات الشائعة للالتهاب الكبدي وتليف الكبد في المجتمعات المتقدمة و في البشر فإن الإفراط في استهلاك الكحول يتسبب في حالات شاذة للكبد ، تتراوح من دهون كبدية بسيطة إلى التهاب كبدى وتليف كبدى والذي يوجد بصورة مستقلة او مجتمعة . والتسرب الكبدي بواسطة الخلايا الليمفوية والعصبية من اهم مظاهر التهاب الكبد الكحولي ؛ وهو من الاليات والاسباب التي تؤدي في نهاية المطاف إلى الموت الكبدي ، والتهاب النسيج الليفي والتليف الكبدي . وهناك اقلية من الاشخاص الذين يتناولون الخمر بكثرة لديهم دهون كبدية مطورة سريريا مهمة لمرضى الكبد . ويدل ذلك على ان المضييف او العوامل البيئية تحدد معدل الكحول المسبب لضرر الكبد . وابتلاع الكحول يؤدي إلى زيادة افراز أنواع من الأكسجين التفاعلية ، والتي تتولد إثناء ايض الكحول عن طريق انزيم والإفراط في تناول الكحول مرتبطة بالزيادة في الدهون ، والبروتين ، واكتسدة الحمض النووي . ومرتبط بهذه الامراض ايضا ، بعض العوامل الخطيرة والتي تؤدي إلى تطوير تقدم تلف الكبد عند متناول الكحول ويشمل ايضا زيادة المورفين وانزيمات التأييس والزيادة في الانزيمات الجينية المرتبطة باستجابات الالتهاب الكبدي الاكثر نشاطا بالإضافة الى العوامل الخارجية مثل البدانة والتسمم الكبدي والاصابة بفيروس الالتهاب الكبدي س. وتعد امراض الكبد الدهني اللاكحولي في تزايد وتعتبر سبب في تعطيل وظائف الكبد وتليف الكبد في العالم المتقدم وهي جزء من مجموعة امراض الايض المرتبطة بالسمنة ومقاومة الانسولين وايضا بنوعين من امراض السكر . و اكثر من 90% من المرضى المصابةين بالتهاب الكبد الدهني اللاكحولي لديهم على الاقل واحد من مظاهر اللا ايضية المكتسبة مثل (السمنه - زيادة نسبة الجلوكوز الصائم - زيادة وانخفاض كثافة البروتين - زيادة الكوليسترول في الدم او ارتفاع ضغط الدم) والثالث به ثلاثة على الاقل . وعلاوه على ذلك ، فإن وجود الايضية مرتبطة بخطر تدريجي يزيد ثلاثة اضعاف الالتهاب الكبدي وتليف الكبد . اما الاليات الحقيقة التي تؤدي الى زيادة الدهون ليس متعرفة تماما . وهذا فقد تم توضيح دور الدهون الايضية والاحماض الدهنية المؤكسدة في مرض الالتهاب الكبدي الدهني

الكحولي واللاكحولي بالتفصيل ، والافراط فى كلتا المرضين وتراكم الدهون تسبب فى اضرار الكبد . وواوجه التشابة فى امراض الكبد الكحولية كثيرة فإن اقل من 20 % من المرضى الذين يعانون من زيادة الدهون اللاكحولية لاحظت سريريا اصابتهم كبديا ، وهذه الملاحظة دفعت داى و جيمس الى اقتراح نظريتين تطبيقيتين للمرضى الذين يعانون من زيادة الدهون حيث ان التطبيق الاول (زيادة الدهون) يتبناه الكبد الى الاصابة بالالتهاب بواسطة الثانية او لاسباب متعددة تعزز عنصر الاكسدة وزيادة الدهون . والزيادة المفرطة فى مرض الكبد الدهنى الغير كحولي يتسبب فى زيادة استقبال الاحماس الدهنية فى الكبد ، ويعزز ذلك النشاط والاكسدة فى الاحماس الدهنية وتسبب فى اكسدة الهيدروجين ، والاكسدة فائقة الفاعلية والبروكسید التى تسبب زيادة الاكسدة التى تسبب فى الاكسدة التامة لبروتينات تنشيط الخلايا المناعية والتعطل الوظيفى وتقوم الدهون الزائدة واحماس الدهون الحرة بتنشيط موت الخلايا الكبدية من خلال مستقبلات موت متعددة منها عامل نخر الورم وترتبط ايضا بموت الخلية المبرمج والالتهاب (15-16) مرض الكبد الدهنى يمثل طيف لمرض يحيط بزيادة الدهون الكبدية والتليف الكبدي (21). ويتأكد التاريخ المرضى للجروح فى امراض الكبد الدهنى اللاكحولية وتحتفل عن الموجودة فى امراض الكبد الكحولية (22). والضرر الاول هو التهاب الكبد الذى يشكل فى شكل اكياس حويصلية بسيطة وت تكون فى مناطق دقيقة من النسيج الكبدي . وهناك نمطين رئيسيان من التهاب الكبد والتهاب الكبد التليفى فى حالات تطورت الى التهاب الكبد (الكحولي واللاكحولي) ، وايضا يشمل مناطق دقيقة من النسيج الكبدي . ومن المظاهر المميزة لاصابة الخلايا الكبدية التكorum وموت الخلية المبرمج للالتهاب الكبدي وأجسام مالورى المرتبطة بالتهاب الخلايا والتى تشمل الخلايا المعتدلة والخلايا الليمفوية . والضرر مرتبط بالالتهاب الليفى الخلوي (21) . وترتبط شدة ضرر الالتهاب بالنتيجة . (22-23) والامر الثاني للالتهاب يتضمن الممرات ومناطق حول الوريد البابى وتتضمن بشكل رئيسي الخلايا الليمفوية ، وقد ترتبط بالتهاب وصلة الكبد والتهاب النسيج الليفى حول الوريد البابى (21) . وهذا النمط من اصابة الكبد يظهر خصوصا فى الاطفال (مرض التهاب الكبد الدهنى الغير كحولي) ولكن ايضا ممكنا ان يصاب به البالغين والاصابة اقل بمرض الكبد الدهنى الكحولي . وبالرغم من ان اعراض البدء فى كل مرض تختلف عن الاخر فإن الناتج فى الخلايا الملتئبة متشابه . وهكذا فالمناقشة الحالية تعرف الأحداث الجزيئية التي توضح استخدام الخلية الليفية وكيفية الحفاظ عليها اثناء الالتهاب الكبدي .