

УДК 616.36-004-074

DOI: 10.17816/pmj36527-34

ПЕЧЕНОЧНЫЕ СИНДРОМЫ И ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ

А.П. Щёктова, И.А. Булатова*, С.В. Падучева

*Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Россия*

HEPATIC SYNDROMES AND CYTOKINE INDICES IN PATIENTS WITH HEPATIC CIRRHOSIS

A.P. Schekotova, I.A. Bulatova*, S.V. Paducheva

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Проанализировать клинические проявления цирроза печени (ЦП) различной этиологии и их взаимосвязь с уровнем провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α).

Материалы и методы. Обследовано 50 пациентов с вирусным ЦП (в исходе хронического гепатита С), 20 больных с алкогольным ЦП, 16 человек с ЦП смешанной этиологии (вирусной и алкогольной) (средний возраст – $53 \pm 13,01$ г.). Диагноз ЦП устанавливали на основании комплекса данных клинико-лабораторного и инструментального обследования. Уровни IL-6 и TNF-α определяли с использованием наборов фирмы «ВекторБест» (г. Новосибирск, Россия) методом иммуноферментного анализа, результаты регистрировали на фотометре Stat-Fax 2100 (США).

Результаты. Достоверности различий в клинических проявлениях и уровне цитокинов при ЦП разной этиологии выявлено не было. Уровни медианы концентрации цитокинов по мере прогрессирования ЦП значительно повышались. Интерлейкин-6 продемонстрировал умеренные взаимосвязи с заторможенностью и гепатоцеллюлярной недостаточностью в целом.

Выводы. Клинические синдромы при ЦП практически не зависят от этиологии заболевания. Повышение выработки IL-6 и TNF-α демонстрирует патогенетическое значение провоспалительных цитокинов в поражении печени. Уровень IL-6 коррелирует с тяжестью поражения печени и, таким образом, объективизирует клинические симптомы у больных ЦП, особенно базирующиеся на жалобах больного.

Ключевые слова. Цирроз печени, цитокины, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа.

Aim. To analyze the clinical manifestations of hepatic cirrhosis (HC) of different etiology and their correlation with proinflammatory cytokine level – interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α).

© Щёктова А.П., Булатова И.А., Падучева С.В., 2019

тел. +7 (342) 233 20 37

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Щекотова А.П. – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональных болезней и клинической лабораторной диагностики; Булатова И.А. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональных болезней и клинической лабораторной диагностики; Падучева С.В. – соискатель кафедры факультетской терапии № 2, профессиональных болезней и клинической лабораторной диагностики].

Materials and methods. Fifty patients with viral hepatic cirrhosis (as a result of chronic hepatitis C), 20 patients with alcoholic HC, 16 persons with mixed etiology HC (viral and alcoholic) with the mean age 53 ± 13.01 years were examined. Hepatic cirrhosis was diagnosed using complex data of clinicolaboratory and instrumental studies. The levels of IL-6 and TNF- α were determined with the kits of "VectorBest" company (Russia, Novosibirsk) using the method of enzyme immunoassay and registration of results on photometer "Stat-Fax" 2100 (USA).

Results. No reliable differences in clinical manifestations and cytokine level in HC of different etiology were detected. The levels of cytokine concentration median significantly elevated as HC progressed. Interleukin-6 demonstrated moderate correlations with lethargy and hepatocellular insufficiency as a whole ($K_i = 0.673$ and $K_i = 0.607$, respectively).

Conclusions. Clinical syndromes of HC practically do not depend on etiology of disease. Increase in production of IL-6 and TNF- α demonstrates pathogenetic significance of proinflammatory cytokines in the lesion of the liver. IL-6 level correlates with the severity of liver lesion and, thus, objectifies clinical symptoms in HC patients, especially those based on patients' complaints.

Key words. Hepatic cirrhosis, cytokines, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha.

ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени (ЦП) ведет к ежегодной смертности в мире не менее 1 млн человек и остается ведущей причиной трансплантаций печени [8]. Зачастую это заболевание длительно протекает субклинически, симптоматика появляется уже на более поздних стадиях. В России ежегодно количество больных с ЦП возрастает на 200 тыс. в год [3]. Поскольку ЦП развивается в исходе различных поражений печени, особенности клиники могут быть связаны с симптоматикой этиологического фактора (признаки алкогольной интоксикации, метаболического синдрома, холестаза и др.), но основное значение для клинических проявлений имеет стадия заболевания [1]. В настоящее время Европейской ассоциацией по изучению болезней печени ставится задача продолжения поиска лабораторных тестов для выявления поражений печени, в том числе для оценки тяжести поражения и прогноза заболевания [7]. В литературе мы не обнаружили исследования взаимосвязи цитокинов и клинических симптомов/синдромов при ЦП.

Цель исследования – проанализировать клинические проявления ЦП различной этиологии и их взаимосвязь с показателями провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено обследование 50 пациентов с вирусным ЦП (в исходе хронического гепатита C), 20 больных с алкогольным ЦП, 16 человек с ЦП смешанной этиологии (вирусной и алкогольной) на базе Пермской краевой инфекционной больницы, городской клинической больницы № 2 имени Ф.Х. Граля и клинической медико-санитарной части № 1 г. Перми, от всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. Средний возраст больных составил $53,00 \pm 13,01$ г. Средняя длительность заболевания от момента постановки диагноза «цирроз печени» равна $6,00 \pm 3,49$ г. По гендерному признаку пациенты распределялись следующим образом: мужчин – 44 (50,8 %) и женщин – 42 (47,2 %). Группу сравнения, сопостави-

мую по полу и возрасту, составили 70 практически здоровых лиц.

Диагноз ЦП устанавливали на основании комплекса данных клинико-лабораторного и инструментального обследования. Изучали жалобы, анамнез, клинические проявления заболевания, лабораторные биохимические, гематологические показатели, проводили УЗИ печени, селезенки, сосудов портальной системы. Уровни IL-6 и TNF- α определяли с использованием наборов фирмы «ВекторБест» (г. Новосибирск, Россия) методом иммуноферментного анализа с регистрацией результатов на фотометре Stat-Fax 2100 (США).

Использовали шкалу Чайлд – Пью (1976), основываясь на следующих лабораторных параметрах: протромбиновый индекс, билирубин и альбумин, учитывали субъективную оценку – наличие энцефалопатии и асцита. Пациенты были распределены на три класса.

Обработку полученных данных выполняли с помощью компьютерных программ Statistica 6.0, встроенного пакета Microsoft Excel 2010 и пакета прикладных электронных таблиц Stat-2000 (В.С. Шелудько, 2001). Проверку распределения результатов проводили по критерию Колмогорова – Смирнова. Количественные признаки были преобразованы в качественные, построены таблицы сопряженности признаков с определением значения K_i (коэффициент информативности, скорректированный коэффициент Пирсона, аналог коэффициента корреляции для количественных признаков). При значении K_i меньше 0,3 зависимость оценивалась как слабая, при K_i от 0,3 до 0,7 – умеренная, если больше 0,7 – вы-

раженная. При $p < 0,05$ зависимость считалась статистически достоверной.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика больных ЦП вирусной этиологии. При анализе клинического статуса у 90 % больных вирусным ЦП выявлены признаки астенического синдрома. Все пациенты предъявляли жалобы на слабость, утомляемость, раздражительность, снижение трудоспособности; диспепсические явления, такие как снижение аппетита, вздутие живота, неустойчивый стул, тошнота, периодическая рвота. В 50 % случаев отмечались тяжесть в правом подреберье, артралгии, субфебрилитет, носовые геморрагии, отеки на ногах. Больше половины пациентов отмечали снижение веса, зуд кожных покровов. У 80 % больных также отмечена желтуха различной степени интенсивности. При объективном осмотре у 55 % больных данной группы было зарегистрировано увеличение и уплотнение печени разной степени выраженности, в 60 % случаев выявлено увеличение селезенки. У большинства пациентов отмечены печеночные «знаки» в виде телеангиоэктазий. По данным УЗИ у всех больных наблюдались клинические проявления портальной гипертензии в виде накопления жидкости, изменения паренхимы печени. Расширение венозных коллатералей на передней брюшной стенке выявлено у 80 % обследованных.

Клиническая характеристика больных ЦП алкогольной этиологии. При анализе клинического статуса у 80 % больных алкогольным циррозом печени (АЦП) отмеча-

лись: общая слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, нарушения сна, раздражительность, депрессия, повышение температуры. Больные предъявляли жалобы на ноющие постоянные боли в правом подреберье, усиливающиеся после приема пищи, непереносимость жирной пищи, учащение сердцебиения, увеличение живота, одышку, тошноту. Пациенты отмечали окрашивание кала в красный цвет (30 %). При объективном осмотре у них выявлены сухость кожи, с желтоватым оттенком, отечность, болезненность при пальпации живота, ослабленный тонус мышц, заторможенность в сознании. На теле имелись «печеночные» знаки. По данным УЗИ выявлены выраженные признаки портальной гипертензии, расширение вен передней брюшной стенки в виде «головы медузы», спленомегалия и расширение диаметра печеночных вен.

Алкогольный генез ЦП подтверждался на основании клинико-амнестических данных (частый и длительный прием алкоголя более 50 мг в сутки на протяжении более 10 лет). Для оценки хронической алкогольной интоксикации все участники исследования заполняли опросник CAGE. Рассматривали положительные ответы на три и четыре вопроса. При заполнении опросника CAGE 75 % пациентов дали положительные ответы на два вопроса, 20 % пациентов с АЦП – на три и 5 % утвердительно ответили на все четыре вопроса. При визуальном осмотре пациентов с алкогольным ЦП отмечали признаки употребления алкоголя: неопрятный внешний вид (ссадины, синяки на теле), тремор языка и пальцев, расширение

капилляров на лице и области декольте, лабильность настроения, запах алкоголя изо рта. По результатам лабораторных тестов выявлено повышение аспартатами-нотрансферазы по сравнению с аланина-минотрансферазой, повышенные значения гамма-глутамилтранспептидазы и макроцитоз эритроцитов, отсутствие серологических маркеров вирусных гепатитов [4, 6].

По данным инструментальных методов диагностики (УЗИ, компьютерной томографии) у пациентов с АЦП наблюдались диффузные изменения с усилением фиброзного компонента в печени, изменение контуров печени, увеличение печени и селезенки, наличие свободной жидкости (от 1 л и более), неоднородное понижение плотности печени, тромбоз воротной вены и коллатералей, признаки портальной гипертензии.

Клиническая характеристика больных ЦП смешанной этиологии. Длительность заболевания при смешанном циррозе печени – около 5 лет. При анализе клинического статуса у 100 % больных ЦП смешанного генеза были жалобы астенического и диспепсического характера. В анамнезе отмечено периодическое употребление алкоголя. Больные жаловались на нарушение сна, быструю утомляемость, раздражительность. При осмотре выявлены геморрагический синдром, выраженность желтушности разной степени, наличие печеночной энцефалопатии. При обследовании отмечались: болезненность при пальпации живота в правом подреберье и эпигастрии, спленомегалия, желтушность, эритемы, «печеночные» знаки. По лабораторным данным получены поло-

жительные серологические тесты, подтверждающие наличие вирусного гепатита. При заполнении опросника GAGE 45 % пациентов со смешанным ЦП дали два положительных ответа, 55 % – три положительных ответа и 10 % утвердительно ответили на все четыре вопроса. Согласно критериям оценки анкеты, хроническим употреблением алкоголя считается при утвердительном ответе на два вопроса и более, что позволяет отнести на-

ших пациентов в группы с АЦП и смешанным генезом.

В ходе нашего исследования была проанализирована частота встречаемости основных клинических синдромов у пациентов с различными по этиологии ЦП (табл. 1). У большинства пациентов (80–100 %) отмечались основные печеночные синдромы: астеновегетативный, диспепсический, воспалительный, желтушный и портальной гипертензии.

Таблица 1

**Частота встречаемости клинических синдромов при циррозе печени
вирусной, алкогольной и смешанной этиологии**

Клинический синдром	Цирроз печени			<i>p</i>
	вирусный (<i>n</i> = 50), %	алкогольный (<i>n</i> = 20), %	смешанный (<i>n</i> = 16), %	
Астеновегетативный	90	80	95	0,9
Диспепсический	78	98	98	0,3
Болевой	44	48	55	0,5
Воспалительный	60	78	78	0,3
Гипотрофический	20	25	33	0,4
«Печеночные» знаки	60	55	76	0,5
Желтуха	80	88	89	0,4
Геморрагический	35	40	65	0,2
Асцит	45	55	55	0,5
Портальная гипертензия	100	100	100	1,0
Печеночная энцефалопатия	60	55	70	0,8
Гепатомегалия	55	67	68	0,5
Гепаторенальный	5	6	8	0,3

Примечание: *p* – значимость различий.

Несколько повышенная частота выявляемой воспалительной реакции и диспепсического синдрома отмечена при АЦП. При ЦП смешанного генеза доля патологических

клинических проявлений была несколько выше по сравнению с другими ЦП, что еще раз подтверждает пагубное сочетанное воздействие алкоголя и гепатотоксичности ви-

русной инфекции. Болевой синдром отмечен только у половины больных во всех группах. Похудание также не всегда регистрировалось у пациентов. Для вирусного и смешанного цирроза более часто выявлена печеночная энцефалопатия (до 76 %) по сравнению с алкогольным циррозом (до 55 %). Тем не менее достоверности различий в клинических проявлениях при ЦП разной этиологии выявлено не было, что соответствует литературным данным [1]. У половины больных «печеночные» знаки, кровотечения носовые, увеличение живота, асцит, как видно из таблицы, не регистрировались, что еще раз подтверждает субъективность клинических критериев, зависящих от многих факторов, и необходимость поисков информативных объективных, в частности лабораторных, тестов для диагностики поражения печени различной этиологии [7].

По результатам иммуноферментного анализа у больных ЦП в сравнении с группой контроля было установлено повышение сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов: TNF- α в 3,5 раза ($p = 0,001$) и IL-6 в 36 раз ($p < 0,001$). По этиологическому признаку ЦП значимых различий уровня цитокинов не выявлено. Уровни медианы концентрации цитокинов по мере прогрессирования ЦП значительно повышались. В частности, уровень IL-6 у пациентов с классом тяжести ЦП В был выше в 3 раза, чем при классе А ($p < 0,001$), а у больных с классом С ($p < 0,001$) медиана выросла еще в 3,2 раза. Эти результаты подтверждают роль воспаления в прогрессировании ЦП [6].

При анализе зависимости между основными клиническими симптомами у больных с ЦП и уровнем цитокинов нами выявлены следующие закономерности (табл. 2).

Таблица 2

Зависимость между основными клиническими симптомами и уровнем цитокинов у больных с циррозом печени

Клинический симптом / лабораторный тест	Ki	p
Заторможенность / IL-6	0,673	0,042
Гепатоцеллюлярная недостаточность / IL-6	0,607	0,034
Гепатомегалия / TNF- α	0,567	0,043
Гепатомегалия / IL-6	0,567	0,043

Примечание: Ki – коэффициент информативности; p – значимость зависимости.

Интерлейкин-6 продемонстрировал умеренные взаимосвязи с заторможенностью и гепатоцеллюлярной недостаточностью в целом ($Ki = 0,673$ и $Ki = 0,607$ соот-

ветственно). В синдром гепатоцеллюлярной недостаточности входят различные нарушения синтетической функции печени, в том числе снижение уровня альбумина, факторов

протромбинового комплекса, снижение дезинтоксикационной функции, что на начальных этапах проявляется астеноневротическим синдромом в виде слабости, утомляемости, плаксивости, раздражительности, даже если это еще не приводит к явным клиническим проявлениям – отечному, геморрагическому синдромам и печеночной энцефалопатии вплоть до гепатаргии. В литературе мы не обнаружили исследования взаимосвязи цитокинов и клинических симптомов/синдромов при ЦП, хотя взаимосвязи, в частности ИЛ-6, выявлялись с классами тяжести по Чайлд – Пью при алкогольном ЦП [9]. Провоспалительные маркеры ИЛ-6 наряду с TNF-а как объективные лабораторные тесты в процессе исследования продемонстрировали логичную достоверную зависимость от гепатомегалии, что подтверждает наличие активного воспаления при ЦП и прогрессирование заболевания. При этом диагностическая чувствительность определения ИЛ-6 для стратификации стадии ЦП, которая определяется с учетом клинических проявлений, составляет 85,7 %, диагностическая специфичность – 87,3 % [2].

Выводы

1. Клинические синдромы при ЦП практически не зависят от этиологии заболевания. Ряд клинических проявлений демонстрирует взаимосвязь с цитокинами, участвующими в поддержании воспалительного процесса в печени на стадии цирроза.

2. Уровень ИЛ-6 может отражать даже незначительное нарушение синтетической и дезинтоксикационной функций печени,

коррелирует с заторможенностью и гепатомегалией и, таким образом, объективизирует клинические симптомы у больных ЦП, особенно базирующиеся на жалобах больного.

3. В целом повышение выработки ИЛ-6 и TNF-а демонстрирует патогенетическое значение провоспалительных цитокинов в поражении печени, коррелирует с тяжестью поражения при ЦП и клиническими проявлениями заболевания.

Библиографический список

1. *Бондарева К.С., Лебедев П.В.* Клиническая характеристика хронического гепатита и цирроза печени различной этиологии. Кубанский научный медицинский вестник 2013; 5 (140): 46–51.

2. *Булатова И.А., Долгих О.В., Падучева С.В., Щекотова А.П., Шелудько В.С.* Способ диагностики степени тяжести цирроза печени смешанной этиологии: патент на изобретение № 2632101 от 02.10.2017 г. по заявке № 2016117613 от 04.05.2016 г. Бюллетень № 28.

3. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосына Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В.* Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2016; 4 (26): 71–100.

4. *Павлов А.И., Хазанов А.И.* Лабораторная диагностика интоксикации алкоголем у лиц с алкогольной болезнью печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2010; 1: 41–51.

5. Fast facts about liver disease: European Association for the Study of the Liver. 2016, available at: www.2016.ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2016/04/Liver-disease-back-grounder.pdf.

6. Management of alcohol-related liver diseases: Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2018; 69: 154–181.

7. EASL-ALEH clinical practice guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. Journal of Hepatology 2015; 63: 237–264.

8. *Dirchwolf M., Ruf A.* Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis. J Hepatol 2015; 8: 1974–1981.

9. *Prystupa A., Kiciński P., Sak J., Boguszevska-Czubara A., Toruń-Jurkowska A., Zaluska W.* Proinflammatory cytokines (IL-1 α , IL-6) and hepatocyte growth factor in patients with alcoholic liver cirrhosis. Gastroenterol Res Pract 2015; 532615.

Материал поступил в редакцию 12.08.2019