

УДК 616.35-004-02:[616-002+616-008.9:546.72

DOI: 10.17816/pmj38138-45

## РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ И НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

*И.А. Булатова<sup>1</sup>, А.П. Щёктова<sup>1</sup>, С.В. Падучева<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 2 имени Ф.Х. Граля, г. Пермь, Россия

## ROLE OF INFLAMMATION AND IRON EXCHANGE DISORDERS IN PROGRESSION OF LIVER CIRROSIS

*I.A. Bulatova<sup>1</sup>, A.P. Shchekotova<sup>1</sup>, S.V. Paducheva<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University,

<sup>2</sup>City Clinical Hospital № 2 named after F. Kh. Gral, Perm, Russian Federation

---

**Цель.** Оценить роль основных патогенетически значимых молекул, в том числе провоспалительного цитокина фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и трансферрина как белка воспаления в прогрессировании цирроза печени (ЦП).

**Материалы и методы.** Обследовано 86 больных с циррозом печени вирусной, алкогольной и смешанной этиологии. Исследовали воспалительные показатели, в том числе ФНО- $\alpha$ , показатели обмена железа, альфа-фетопротеина (АФП), васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР), функциональные печеночные биохимические тесты. Контрольная группа состояла из 70 человек.

**Результаты.** Выявлено, что класс тяжести ЦП взаимосвязан с клиническими проявлениями заболевания, выраженностью биохимических синдромов, а также достоверным увеличением по сравнению с контрольной группой концентрации  $\gamma$ -глобулинов, СРБ, количества ФНО- $\alpha$  до 3,5(2,6–4,7) пг/мл ( $p < 0,001$ ) и ферритина до 325,8 (209; 401) нг/мл ( $p < 0,001$ ). Повышение ФНО- $\alpha$  и ферритина как белка воспаления при ЦП подтверждает возрастание активности воспаления в печени и коррелирует

---

© Булатова И.А., Щёктова А.П., Падучева С.В., 2021

тел. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Булатова И.А. (\*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики; Щёктова А.П. – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики; Падучева С.В. – кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией].

© Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Paducheva S.V., 2021

tel. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Bulatova I.A. (\*contact person) – MD, PhD, Professor, Head of Department of Normal Physiology, Professor of Department of Faculty Therapy № 2, Professional Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics; Shchekotova A.P. – MD, PhD, Professor, Department of Faculty Therapy № 2, Professional Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics; Paducheva S.V. – Candidate of Medical Sciences, Head of Clinical Diagnostic Laboratory].

с другими показателями, участвующими в патогенезе ЦП: с ВЭФР как маркером эндотелиальной дисфункции, который участвует в активации фиброза и неоангиогенеза, и АФП, отражающим процессы регенерации в печени.

**Выводы.** Прогрессирование поражения печени при циррозе, основано прежде всего на вторичном воспалении, обусловленном портальной гипертензией с поступлением интестинальных антигенов и токсинов в центральный кровоток. При этом замыкается порочный круг развития заболевания.

**Ключевые слова.** Цирроз печени, обмен железа, ферритин, ФНО- $\alpha$ , воспаление.

**Objective.** To assess the role of the main pathogenetically significant molecules, including tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and transferrin, as an inflammatory protein, in the progression of chronic diffuse liver diseases (CDLD).

**Material and methods.** The study involved 86 patients with cirrhosis of the liver (LC) of viral, alcoholic and mixed etiology. Inflammatory parameters were studied, including tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), indicators of iron metabolism,  $\alpha$ -fetoprotein (AFP), vasoendothelial growth factor (VEGF), and functional liver biochemical tests. The control group consisted of 70 persons.

**Results.** It was revealed that the LC severity class is interrelated with the clinical manifestations of the disease, the severity of biochemical syndromes as well as a significant increase in the concentration of  $\gamma$ -globulins, CRP, the amount of TNF- $\alpha$  up to 3.5 (2.6–4.7) pg/ml ( $p < 0.001$ ) and ferritin up to 325.8 (209; 401) ng/ml ( $p < 0.001$ ) compared to the control group. An increase in TNF- $\alpha$  and ferritin as inflammatory protein in LC confirms the growth of the activity of inflammation in the liver and correlates with other parameters involved in the pathogenesis of LC: with VEGF, as a marker of endothelial dysfunction, which is involved in the activation of fibrosis and neoangiogenesis, and AFP, reflecting regeneration processes in the liver.

**Conclusions.** The progression of liver damage in cirrhosis is based primarily on the secondary inflammation caused by portal hypertension with the entry of intestinal antigens and toxins into the central bloodstream. At the same time, the perverse circle of the development of the disease is closed.

**Keywords.** Liver cirrhosis, iron metabolism, ferritin, TNF- $\alpha$ , inflammation.

## ВВЕДЕНИЕ

Изучение патогенеза хронических диффузных заболеваний печени ведет к пониманию возможности обратимости фиброза печени [1] и к ожиданиям того, что не только этиотропная, но и патогенетическая терапия улучшит прогноз даже при циррозе печени (ЦП) [2]. Особенный интерес с точки зрения комплексного подхода к изучению механизмов фиброза и ЦП представляет определение провоспалительных цитокинов, маркеров обмена железа, в частности железа, ферритина, общей железосвязывающей способности сыворотки и их взаимосвязей с другими патогенетическими параметрами. Благодаря ферритину запасы железа поддерживаются в орга-

низме в растворимой и нетоксичной форме. Однако ферритин сыворотки является также острофазовым белком, концентрация которого увеличивается в ответ на воспаление в организме, в том числе воспаление в печени. Изменения в метаболизме железа, в том числе повышение концентрации железа и ферритина, ассоциируются с неблагоприятным течением хронического гепатита С, плохим ответом на противовирусную терапию [3].

За счет выработки белков острой фазы, компонентов комплемента, клеток Купфера и лимфоцитов, находящихся в печени, она участвует в постоянном контроле над чужеродными патогенными молекулами, поступающими из общего кровотока и кишечника [4]. В ходе длительного поражения ткани печени запуска-

ется каскад сигнальных реакций, приводящих к активации антигенпредставляющих и синусоидальных эндотелиальных клеток и синтезу широкого спектра цитокинов, хемокинов, молекул клеточной адгезии [5]. При повреждении ткани печени клетки Купфера опосредованно через активацию кислородных радикалов и цитокинов начинают стимулировать фиброгенез, поддерживая звездчатые клетки Ито в активированном состоянии. При развитии ЦП формируется синдром «цирроз-ассоциированной иммунной дисфункции», который относится к сочетанию иммунной дисфункции и системного воспаления [6]. В проведенных нами ранее исследованиях разницы в цитокиновом статусе при ЦП разной этиологии выявлено не было [7].

*Цель исследования* – оценить роль основных патогенетически значимых молекул, в том числе провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  и ферритина как белка острой фазы воспаления в прогрессировании ЦП.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группу наблюдения составили пациенты с ЦП (86 человек) вирусной, алкогольной и смешанной этиологии (вирус и алкоголь), находившиеся на стационарном лечении в городской клинической больнице № 2 имени Ф.Х. Грала.

По этиологическому признаку пациентов распределили следующим образом: первую группу составили 50 (58,1 %) пациентов с ЦП вирусной этиологии (27 мужчин и 23 женщины, средний возраст 52 года). Вторая группа – 20 (23,2 %) человек ЦП алкогольной этиологии (14 мужчин и 6 женщин) и третья группа – 16 (18,7 %) человек смешанной формы (10 мужчин и 6 женщины) со средним возрастом  $49,5 \pm 10,8$  г. (от 34 до 66 лет). Ал-

когольный генез ЦП подтверждался на основании данных анамнеза, результатов тестирования по AUDIT, косвенных объективных и лабораторных признаков хронической алкогольной интоксикации [8–12]. По шкале Чайлд-Пью 25 больных (что составляет 29 %) находились на стадии компенсированного ЦП (класс А), 29 (32 %) пациентов были в стадии субкомпенсации (класс В), у 32 (39 %) больных наблюдался декомпенсированный ЦП (класс С). Контрольную группу составили 70 практически здоровых лиц, у которых при полном клиническом и лабораторном обследовании не было обнаружено патологии печени, со средним возрастом  $37,29 \pm 10,14$  г., из них 58 женщин и 42 мужчин.

Всем пациентам проводилось лабораторное обследование, включавшее стандартные общеклинические тесты (общий анализ крови и пр.) и оценку биохимических показателей функционального состояния печени, в том числе показателей обмена железа (сывороточное железо, ОЖСС, ферритин). Исследование проводили на биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott, США). Уровень концентрации альфа-фетопротейна (АФП), васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР) и ФНО- $\alpha$  определяли иммуноферментным методом набором ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на приборе Stat-Fax-2100 (США). Всем пациентам было выполнено УЗИ органов брюшной полости для оценки структуры и размеров печени, селезенки, портальных сосудов. По показаниям – компьютерная томография брюшной полости, фиброэзофагогастроскопия.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программ Microsoft Excel 2010, Statistica 7.0. Для оценки статистической значимости различий в двух независимых выборках использовали ранговый

U-критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney), при сравнительном анализе трех групп применяли H-критерий Краскела – Уоллиса (Kruskal – Wallis) и медианный тест. Данные описывали при помощи медианы *Me* и межквартильного размаха [*Q*25; *Q*75]. Корреляцию рассчитывали, используя коэффициент Спирмена (*r*). Различия между выборками считались достоверными при значении для *p* < 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании обследования пациентов выявлены следующие симптом и синдромы. У большинства больных ЦП (в 80–100 %) отмечались симптомы: астеновегетативный, диспепсический, воспалительный, желтушный и портальной гипертензии. Несколько повышенная частота выявляемой воспалительной реакции и диспепсического синдрома отмечена при алкогольном ЦП. 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 вирусной инфекции. Болевой синдром в правом подреберье слабой интенсивности отмечен только у половины больных и сопоставим во всех группах. Похудание так-

же не всегда регистрировалось у пациентов. Для вирусного и смешанного цирроза более часто определялась 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.

Подтверждена зависимость выраженности печеночных синдромов и класса тяжести ЦП (табл. 1).

У пациентов с ЦП достоверно повышены тесты воспаления:  $\gamma$ -глобулины, СРБ и ФНО- $\alpha$ , что согласуется с литературными данными [9]. При этом значимо повышен такой маркер эндотелиальной дисфункции и стимулятор неогенеза, как ВЭФР, увеличена и концентрация АФП [10], который при неопухольевых поражениях печени отражает уровень регенерации гепатоцитов (табл. 2).

Нужно отметить, что при возрастании степени тяжести ЦП также нарастает и повышение уровней маркеров воспаления, цитокинов, АФП (табл. 3).

Получены достоверны взаимосвязи между ФНО- $\alpha$ , СРБ, ВЭФР, нарушениями функциональных проб печени (АСТ, билирубин, обратная корреляция с альбумином) и классом тяжести ЦП, что согласуется с литературными данными [9] (табл. 4).

Таблица 1

### Взаимосвязь класса тяжести и основных клинических признаков при ЦП

Показатель	<i>r</i>	<i>p</i>
Класс тяжести и портальная гипертензия/асцит	0,75	< 0,001
Класс тяжести и желтуха	0,61	0,004
Класс тяжести и воспаление	0,75	< 0,001
Класс тяжести и диспепсия	0,76	0,02
Класс тяжести и цитопения	0,78	< 0,001
Класс тяжести и печеночная энцефалопатия	0,76	< 0,001

Примечание: *r* – коэффициент корреляции; *p* – достоверность зависимости.

Таблица 2

**Особенности ряда лабораторных показателей больных ЦП и в группе контроля**

Показатель	Группа контроля, $n = 70$	ЦП, $n = 86$	$p$
$\gamma$ -глобулины, %	19,95 (17,7–20,7)	30,1 (22,5–35,6)	< 0,001
СРБ, мг/л	0,1 (0–0,2)	10 (0–24)	< 0,001
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	0,5 (0,1–1,1)	3,5 (2,6–4,7)	< 0,001
ВЭФР, пг/мл	86,65 (6,6–187,4)	203,6 (93,85–478,75)	0,014
АФП, МЕ/мл	1,25 (1,08–1,45)	3,05 (2,1–5,02)	< 0,001
Железо, мкмоль/л	19,4 (3,9; 22)	19,4 (11,8; 28,6)	> 0,05
ОЖСС, мкмоль, л	58,0 (49; 60)	56,0 (50; 70)	> 0,05
Ферритин, нг/мл	22,0 (11; 33)	325,8 (209; 401)	< 0,001

Примечание:  $p$  – значимость различий по  $U$ -критерию Манна – Уитни.

Таблица 3

**Лабораторные показатели у больных ЦП по классам тяжести**

Показатель	Группа контроля, $n = 70$	ЦП, класс А, $n = 25$	ЦП, класс В, $n = 29$	ЦП, класс С, $n = 32$	$p$
$\gamma$ -глобулины, %	19,95 (17,7–20,7)	24,78 (20,24–26,86)	33,19 (18,9–36,56)	35,15 (21,41–37,76)	0,04
СРБ, мг/л	0,1 (0–0,2)	8,8 (0,0–12,0)	6,8 (0,0–12)	12 (10–48)	0,02
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	0,5 (0,1–1,4)	2,7 (2,5–3,3)	3,6(3,0–4,8)	3,9 (2,9–9,7)	0,01
ВЭФР, пг/мл	86,64 (6,6–186,4)	110,85 (77,5–245,8)	125,5 (57,1–201,7)	376,85 (210,2–635)	< 0,001
АФП, МЕ/мл	1,0 (0,8–1,1)	2,39 (1,5–3,5)	2,85 (2,13–5,93)	4,41 (3,16–11,9)	0,04

Примечание:  $p$  – значимость различий по  $H$ -критерию Краскела – Уоллиса.

Таблица 4

**Взаимосвязи цитокинов с биохимическими показателями и классами тяжести больных ЦП**

Показатель	$r$	$p$
ФНО- $\alpha$ и СРБ	0,26	0,04
ФНО- $\alpha$ и альбумин	-0,24	0,03
Ферритин и АФП	0,61	0,02
ВЭФР и АСТ	0,23	0,04
ВЭФР и СРБ	0,58	< 0,001
ВЭФР и билирубин прямой	0,22	0,04
ВЭФР и альбумин	-0,25	0,04
Класс тяжести и ФНО- $\alpha$	0,31	0,004
Класс тяжести и ВЭФР	0,45	< 0,001

Примечание:  $r$  – коэффициент корреляции;  $p$  – значимость корреляции.

Провоспалительный цитокин ФНО- $\alpha$  продемонстрировал достоверную взаимосвязь с гепатомегалией ( $r = 0,567, p = 0,043$ ). Это объясняет наличие относительной гепатомегалии, связанной с воспалением, при ЦП. В ряде работ также выявлены взаимосвязи уровней ФНО- $\alpha$  и других провоспалительных цитокинов с функциональными показателями печени [11]. В работе Б.Н. Левитана с соавт. [9] установлено, что повышение ФНО- $\alpha$  и его рецепторов ассоциирует с классом тяжести по шкале Чайла – Пью. То есть гиперпродукция ФНО- $\alpha$  является признаком персистирующего воспаления при циррозе и свидетельствует о прогрессировании заболевания.

В ранее проведенных исследованиях у больных хроническим гепатитом С значения ферритина повышалась по мере нарастания интенсивности цитолиза ( $p = 0,04$ ) и выраженности фиброза печени по данным фиброэластографии, приведенных в шкале фиброза по METAVIR ( $r = 0,35; p = 0,02$ ) [12]. У пациентов с ЦП, как и при хроническом гепатите, показатели сывороточного железа и ОЖСС в среднем не отличались от соответ-

ствующих значений в группе контроля, хотя у нескольких больных были выше нормы, а концентрация ферритина при ЦП была значимо выше, чем у пациентов с переходом вирусного гепатита в цирроз (см. табл. 2). При алкогольном ЦП уровень ферритина был выше, чем при циррозе в исходе вирусного гепатита ( $p = 0,01$ ). При ЦП увеличение ферритина, как и при хроническом гепатите, отмечается на фоне нарастания цитолиза гепатоцитов, холестаза и также коррелирует с выработкой АФП ( $r = 0,61; p = 0,02$ ). Высвобожденное железо за счет цитолиза фагоцитируется макрофагами печени / купферовскими клетками. При этом под действием провоспалительных цитокинов синтез ферритина, который также является белком воспаления, существенно возрастает.

Воспаление в печени поддерживается в том числе и за счет портальной гипертензии, как представлено на рисунке.

На фоне портальной гипертензии нарушается процесс поглощения и инактивации белковых антигенов из кишечника клетками Купфера и пораженными гепатоцитами. Кроме того, эти антигены при развитии

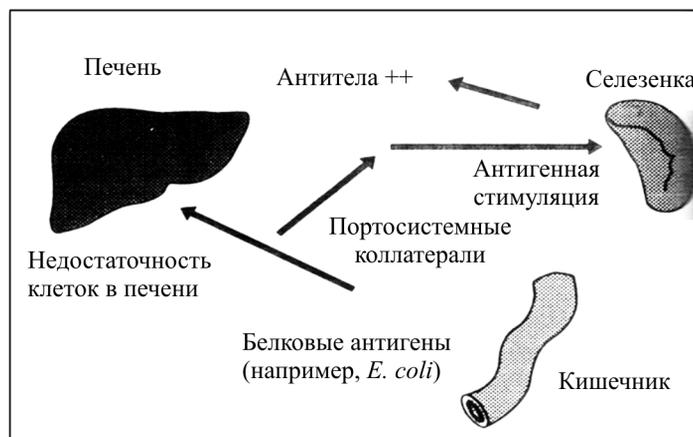


Рис. Механизм повышения антител и глобулинов в сыворотке при ЦП [4]

портосистемных коллатералей на фоне портальной гипертензии и прохождении через внутриспеченочные шунты, образующиеся вокруг узлов в печени, стимулируют выработку антител / гамма-глобулинов, особенно в селезенке [4].

Это и приводит к выраженному вторичному воспалению в печени и поддерживает патогенетический круг прогрессирования портальной гипертензии и ЦП в целом. В связи с этим в комплексное лечение тяжелых ЦП, в том числе алкогольных, включают противовоспалительную терапию (преднизолон) [8].

### Выводы

1. Прогрессирование поражения печени при ЦП, независимо от этиологических факторов, основано на взаимосвязи ведущих патогенетических механизмов: повреждения гепатоцитов, эндотелиальной дисфункции, воспаления, активации фиброза и неоангиогенеза с нарушением архитектоники органа и развитием портальной гипертензии.

2. На фоне портальной гипертензии развивается вторичное воспаление, маркируемое провоспалительным цитокином ФНО- $\alpha$  и воспалительным белком трансферрином. Воспаление при этом обусловлено поступлением антигенов и токсинов из кишечника в центральный кровоток через шунты. Активация воспаления в печени за счет нарастания портальной гипертензии замыкает порочный круг, поддерживая прогрессирование заболевания, даже при довольно успешном этиотропном лечении.

### Библиографический список

1. *Ellis E.L., Mann D.A.* Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. *Journal of Hepatology* 2012; 56: 1171–1180.

2. *Мехтиев С.Н., Степаненко В.В., Зиновьева Е.Н., Мехтиева О.А.* Современные представления о фиброзе печени и методах его коррекции. *Фарматека* 2014; 6: 80–87.

3. *Жданов К.В., Гусев Д.А., Чирский В.А., Козлов К.В., Шкуро А.В., Лавров, А.В.* Железо и патогенез хронического гепатита С. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2009; 2: 11–18.

4. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство: пер с англ. под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-МЕД 2002; 864.

5. *Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Журавлева Ю.А., Соломатина Л.В., Зубова Т.Э.* Варианты развития хронического системного воспаления. *Медицинская иммунология* 2009; 2–3 (11): 131–140.

6. *Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M.* Cirrosis-associated immune distinctive features and clinical relevance. *Journal of Hepatology* 2014; 61(6): 1385.96.77.

7. *Булатова И.А., Щёктова А.П., Долгих О.В., Падучева С.В.* Цитокиновый статус у больных циррозами печени разной этиологии. *Современные проблемы науки и образования* 2016, available at: <http://www.Scienceeducation.ru/articale/view?id=24755>.

8. *EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease.* *Journal of Hepatology* 2018; 69: 154–181.

9. *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; 2 (138): 62–66.

10. *Chen C.H., Lin S.T., Kuo C.L., Nien C.K.* Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in chronic hepatitis C without hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatogastroenterology* 2008; 55(85): 1423–1427.

11. *Шапиро И.Я., Сек О.О., Кноринг Б.Е.* Особенности иммунного ответа и цитокиновый статус при различных вариантах течения цирроза печени. Медицинская иммунология 2002; 4–5: 545–552.

12. *Булатова И.А.* Фиброз при хронических заболеваниях печени: механизмы развития, клинико-лабораторная оценка прогрессирования и мониторинг терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь 2016.

### REFERENCES

1. *Ellis E.L., Mann D.A.* Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. Journal of Hepatology 2012; 56: 1171–1180.

2. *Mekhtiev S.N., Stepanenko V.V., Zinov'eva E.N., Mekhtieva O.A.* Modern ideas about liver fibrosis and methods of its correction. Farmateka 2014; 6: 80–87 (in Russian).

3. *Zhdanov K.V., Gusev D.A., Chirskiy V.A., Kozlov K.V., Shkuro A.V., Lavrov, A.V.* Iron and the pathogenesis of chronic hepatitis C. Medicinskij vestnik severnogo Kavkaza 2009; 2: 11–18 (in Russian).

4. *Sherlok Sh., Duli Dzh.* Diseases of the liver and biliary tract: a practical guide: translation from English. ed. Z.G. Aprošina, N.A. Mukhina. Moscow: GEOTAR-MED. 2002; 864 (in Russian).

5. *Gusev E.Yu., Chereshev V.A., Zburavleva Yu.A., Solomatina L.V., Zubova T.E.* Variants of the development of chronic systemic inflammation. Medicinskaja immunologija 2009; 2–3 (11): 131–140 (in Russian).

6. *Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M.* Cirrosis-associated immune distinctive features and clinical relevance. Journal of Hepatology 2014; 61 (6): 1385.96.77.

7. *Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Dolgikh O.V., Paduceva S.V.* Cytokine status in patients with liver cirrhosis of various etiology. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija 2016, available at: <http://www.Scienceeducation.ru/articale/view?id = 24755> (in Russian).

8. EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. Journal of Hepatology 2018; 69: 154–181.

9. *Levitan B.N., Astakbin A.V., Levitan G.B.* Tumor necrosis factor and its soluble receptors in chronic hepatitis and liver cirrhosis. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija 2017; 2 (138): 62–66 (in Russian).

10. *Chen C.H., Lin S.T., Kuo C.L., Nien C.K.* Clinical significance of elevated alpha-feto-protein (AFP) in chronic hepatitis C without hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatogastroenterology 2008; 55 (85): 1423–1427.

11. *Shapiro I.Ya., Sek O.O., Knoring B.E.* Features of the immune response and cytokine status in different variants of the course of liver cirrhosis. Medicinskaja immunologija 2002; 4–5: 545–552 (in Russian).

12. *Bulatova I.A.* Fibrosis in chronic liver diseases: mechanisms of development, clinical and laboratory assessment of progression and monitoring of therapy: author. dis. doct. honey. sciences. Perm 2016 (in Russian).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 03.12.2020