

ИНТЕРЛЕЙКИН 6 И ОКСИД АЗОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ДЕКОМПЕНСАЦИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Г. К. Мироджов, С. А. Аvezов, М. М. Гиясов, З. М. Абдуллаева

Институт гастроэнтерологии Минздрава Республики Таджикистан, Душанбе

Обследованы 49 больных (29 мужчин и 20 женщин) с циррозом печени (ЦП) и 12 больных хроническим гепатитом (7 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 23 до 65 лет. Этиологическими факторами ЦП были вирус гепатита В (у 22 больных), вирус гепатита С (у 16) и алкоголь (у 11). У больных с ЦП отмечалось накопление нитратов в крови на фоне уменьшения их экскреции с мочой. Если у больных с ЦП класса А концентрация оксида азота имела тенденцию к повышению, то у пациентов с ЦП классов В и С она была достоверно повышена. Корреляционный анализ показал сильную зависимость концентрации оксида азота в крови от объемного портального кровотока, индекса застоя в печени, наличия асцита и степени варикозного расширения вен пищевода. Одновременно содержание нитритов сильно коррелировало с уровнем интерлейкина 6 (ИЛ-6) в сыворотке крови. По мере ухудшения функционального состояния печени происходило увеличение содержания ИЛ-6. Больные с ЦП класса С имели более высокие показатели ИЛ-6, чем больные с ЦП класса А и В.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, оксид азота, интерлейкин-6

THE ROLE OF INTERLEUKIN-6 AND NITRIC OXIDE IN PATHOGENESIS OF PORTAL HYPERTENSION AND DECOMPENSATION OF LIVER CIRRHOSIS

G. K. Mirodzhev, S. A. Avezov, M. M. Giyasov, Z. M. Abdullaeva

Institute of gastroenterology, Tadjik Ministry of Health, Dushanbe

The study included 49 patients (29 men and 20 women) aged 23-65 years with liver cirrhosis (LC) and 12 (7 men and 5 women) with chronic hepatitis (CH). Etiological factors of LC were hepatitis B and C viruses (in 22 and 16 patients respectively) and alcohol (n=11). Patients with LC showed high levels of blood nitrates and their impaired urinary excretion. In patients with class A LC, nitric oxide levels tended to increase while in those with class B and C LC they were significantly higher than normal. Correlation analysis revealed the strong dependence of blood nitric oxide level on portal blood flow, hepatic congestion index, the presence of ascitis, and the degree of varicose dilation of oesophageal veins. It also correlated with the serum IL-6 level that increased with deterioration of hepatic function. Patients with class C LC had high IL-6 levels than those with class A and B LC.

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, nitric oxide, interleukin-6

При циррозе печени (ЦП) в результате системной вазодилатации и повышения сердечного выброса развивается гипердинамический тип кровообращения [10, 12]. Одним из медиаторов гипердинамической циркуляции считается оксид азота (NO) [8]. NO является одним из основных эндогенных сосудорасширяющих агентов [15] и способствует развитию некоторых осложнений ЦП [1, 7]. Согласно данным С. Elsing и соавт. [6], повышение уровня выброса NO может привести к декомпенсации ЦП. В развитии гемодинамических нарушений при ЦП, вероятно, также участвуют цитокины [16, 19]. Одним из важных провоспалительных цитокинов является интерлейкин (ИЛ)-6, играющий важную роль в регуляции иммунного ответа при хронических заболеваниях печени [11, 20].

ИЛ-6 считается единственным цитокином — предиктором систолической дисфункции левого желудочка, ишемии и инфаркта миокарда [9]. Его уровень положительно коррелирует с показателем смертности при системных заболеваниях, таких как сепсис [17]. ИЛ-6 ингибирует сокращение гладкой мускулатуры сосудов [14] и уменьшает системное сосудистое сопротивление [5].

Активность патологического процесса при ЦП прямо коррелирует с уровнем провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей β и ИЛ-1, ИЛ-10. Вместе с тем имеются противоречивые суждения относительно зависимости активности аминотрансфераз от содержания ИЛ-6, а также о его значении в развитии портальной гипертензии и нарушении функционального состояния печени при ЦП [1, 6].

Целью настоящего исследования явилось выяснение значения ИЛ-6 и NO в активации патологического процесса в печени и нарушений портального кровотока при ЦП.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 49 больных (29 мужчин и 20 женщин) с ЦП и 12 больных (7 мужчин и 5 женщин) с хроническим гепатитом (ХГ) в возрасте от 23 до 65 лет. Этиологическими факторами ЦП были вирус гепатита В у 22 больных, вирус гепатита С у 16 и алкоголь у 11. ЦП диагностирован на основании клинико-функциональных и инструментальных данных, а у части больных была произведена пункционная биопсия печени с морфологическим исследованием ткани. Степень тяжести ЦП оценивали по критериям Чайлд-Пью. Класс А определен у 15 больных, класс В — у 16, класс С — у 18. Некоторые клинические данные представлены в табл. 1.

С целью исключения влияния инфекции на уровни выбросов NO и цитокинов больные с признаками вторичной инфекции были исключены из исследования.

Содержание NO определено спектрофотометрически по суммарному содержанию его стабильных метаболитов (NO_2^- и NO_3^-), содержание ИЛ-6 — иммуноферментным анализом. Функциональное состояние печени оценено по уровню общего билирубина, альбумина, протромбинового индекса и активности (аспартат- и аланинаминотрансферазы — АсАТ и АлАТ).

Гемодинамические параметры изучены с помощью импульсной доплерографии и цветного доплеровского

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

| Показатель | ХГ | Класс ЦП по Чайлд-Пью | | |
|----------------|--------|-----------------------|--------|--------|
| | | А | В | С |
| Число больных | 12 | 15 | 16 | 18 |
| Возраст, годы | 34 ± 3 | 31 ± 5 | 33 ± 3 | 38 ± 5 |
| Пол: | | | | |
| мужчины | 7 | 7 | 10 | 12 |
| женщины | 5 | 8 | 6 | 6 |
| Вирусный ЦП | 10 | 11 | 13 | 14 |
| Алкогольный ЦП | 2 | 4 | 3 | 4 |

картирования сосудов печени на аппарате Hitachi 5500. Параметры линейной и объемной скорости кровотока измеряли в воротной и селезеночной венах.

Статистический анализ проведен с использованием описательной статистики (среднее значение ± стандартное отклонение). Корреляция была оценена методом Спирмена. Статистические расчеты проводились с помощью Statistica 7.0.

Результаты и обсуждение

У больных с ЦП функциональное состояние печени по прогностической системе Чайлд-Пью имело прямую зависимость от уровня аминотрансфераз. Наиболее высокая активность патологического процесса отмечена у больных с ЦП класса С, у которых в среднем концентрация АсАТ и АлАТ была повышена в 1,6 и 1,9 раза ($p < 0,01$) по отношению к норме (табл. 2). При ЦП класса А эти показатели были повышены в 1,3 и 1,4 раза, а при ЦП класса В — в 1,3 и 1,6 раза. Отмечена сильная корреляционная связь показателей АсАТ и АлАТ между собой ($r = 0,764712$). У больных с ЦП активность аминотрансфераз коррелировала с содержанием ИЛ-6, NO, а также с показателями портального кровотока, но не коррелировали с гемодинамическими показателями системного кровообращения.

Показатели портального и системного кровотока имели тенденцию к дальнейшему ухудшению по мере прогрессирования ЦП и ухудшения функционального состояния печени. Объемная скорость кровотока в воротной вене у больных с ЦП класса А была повышена и составила $1033,6 \pm 68,6$ мл/мин (табл. 3). При дальнейшем прогрессировании цирротического процесса (по Чайлд-Пью) и появлении асцита объемный портальный кровоток уменьшался и, вероятно, поддерживался за счет расширения воротной вены. Этот показатель у больных с ЦП класса В и С был соответственно на 18 и 20% меньше, чем у пациентов с ЦП класса А.

Наиболее выраженные изменения печеночного кровотока имели место при ЦП классов В и С, когда на фоне венозного застоя наблюдалось увеличение артериального кровоснабжения печени. Прогрессирующее повышение индекса застоя в системе воротной вены и индекса резистентности печеночной артерии у больных с ЦП классов В и С указывало о возрастании внутрипеченочного сосудистого сопротивления, являющегося, согласно закону Ома, первичным фактором в патогенезе портальной гипертензии [13]. Рост кровотока является вторичным явлением, которое поддерживает портальную гипертензию и приводит к развитию гипердинамического системного кровообращения [2]. Повышение внутрипеченочного сопротивления способствовало развитию гепатофугального потока в портальной вене у 4 больных с ЦП класса В и 6 больных с ЦП

Таблица 2. Биохимические показатели у больных с ЦП в зависимости от класса по Чайлд-Пью ($M \pm m$)

| Обследованные | АсАТ, МЕ/л | АлАТ, МЕ/л | NO | ИЛ-6 |
|-------------------------------|----------------|-----------------|--------------|---------------|
| Здоровые люди | 169,9 ± 5,1 | 199,8 ± 5,6 | 6,2 ± 1,0 | 6,4 ± 0,6 |
| Больные хроническим гепатитом | 317,5 ± 42,3** | 505,6 ± 82,6*** | 6,5 ± 0,4 | 16,5 ± 1,8*** |
| Больные ЦП: | | | | |
| класса А | 216,2 ± 13,0* | 277,8 ± 27,5* | 7,9 ± 0,9 | 19,2 ± 0,8*** |
| класса В | 221,0 ± 17,6* | 319,9 ± 39,5* | 9,7 ± 1,1* | 22,8 ± 3,0*** |
| класса С | 274,1 ± 24,9** | 374,8 ± 49,8** | 13,7 ± 1,2** | 36,3 ± 4,1*** |

Примечание. p вычислено по отношению к норме: * $< 0,05$; ** $< 0,01$; *** $< 0,001$.

класса С. Изменения печеночного кровотока у больных с декомпенсированным ЦП отрицательно коррелировало с показателями гипердинамического системного кровообращения — артериальной гипотензией, тахикардией и увеличением объемного кровотока в селезенке.

Уровень оксида азота в сыворотке крови и моче у больных с хроническими заболеваниями печени отличался от показателей в контрольной группе. Содержание NO в крови больных хроническим гепатитом было в пределах нормы, однако у большинства больных с ЦП отмечалось накопление нитратов в крови на фоне уменьшения их выведения с мочой. Если у больных с ЦП класса А концентрация NO имела тенденцию к повышению, то у пациентов с ЦП классов В и С она была достоверно повышена (соответственно в 1,6 и 2,2 раза). Максимальные показатели содержания NO в крови были выявлены у больных с ЦП и асцитом-перитонитом, у которых их значения были достоверно выше даже по сравнению с данными показателями у больных с ЦП и асцитом, но без бактериального перитонита.

Многомерный корреляционный анализ показал зависимость концентрации NO в крови от диаметра воротной вены, индекса застоя, наличия асцита и степени варикозно-расширенных вен пищевода при всех классах ЦП по Чайлд-Пью. Полученные результаты свидетельствовали о том, что гемодинамические нарушения в печени связаны с повышенной продукцией NO. Одновременно содержа-

Таблица 3. Гемодинамические показатели портальной вены у больных с ЦП в зависимости от класса по Чайлд-Пью ($M \pm m$)

| Показатель | Контроль | Класс ЦП | | |
|-----------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
| | | А | В | С |
| D, см | 12,30 ± 0,47 | 15,60 ± 0,71 | 15,94 ± 0,71 | 16,71 ± 0,56 |
| V_{cp} , см/с | 12,8 ± 0,88 | 9,20 ± 0,58 | 7,38 ± 0,54* | 6,47 ± 0,43* |
| Q, мл/мин | 892 ± 48 | 1034 ± 69 | 846 ± 79 | 834 ± 57* |
| CI | 0,102 ± 0,014 | 0,23 ± 0,02 | 0,31 ± 0,03* | 0,37 ± 0,04* |

Примечание. * $p < 0,05$ по отношению к показателям при ЦП класса А. D — диаметр воротной вены; V_{cp} — средняя линейная скорость кровотока; Q — объемная скорость; CI — застойный индекс.

ние нитритов сильно коррелировало с уровнем ИЛ-6 в сыворотке крови ($r = 0,6004$), что также доказало усиление синтеза NO под влиянием провоспалительных цитокинов [4, 18].

По мере ухудшения функционального состояния печени происходило увеличение содержания ИЛ-6. Больные с ЦП классов С имели более высокие показатели ИЛ-6, чем больные с ЦП класса А и В ($p < 0,05$). Корреляционный анализ показал, что уровень ИЛ-6 имеет значительную связь с показателями печеночного кровотока, а также с уровнем артериального давления (АД) и наличием асцита, что свидетельствует о роли ИЛ-6 в развитии портальной гипертензии и гипердинамической циркуляции у больных с ЦП. Есть предположение, что гиперинтерлейкинемия является следствием ЦП и его гемодинамических изменений, а не причиной их возникновения [6]. Действительно, ИЛ-6 метаболизируется в основном в печени [3] и, следовательно, повышенное его содержание может быть вторичным по отношению к дисфункции печени.

Таким образом, ИЛ-6 наряду с NO играет важную роль в прогрессировании печеночных и системных гемодинамических изменений при ЦП. ИЛ-6 через механизмы, независимые от нитритов, влияет на системную вазодилатацию и

развитие осложнений ЦП. Гемодинамические реакции, вызванным повышенным уровнем NO и ИЛ, требуют дополнительных терапевтических мероприятий, направленных на нормализацию АД и функционального состояния почек.

Выводы

1. Активность АсАТ и АлАТ положительно коррелирует с содержанием ИЛ-6, а также с показателями портального кровотока.

2. Прогрессирующее повышение портального объемного кровотока, индекса застоя и индекса резистентности печеночной артерии у больных с циррозом печени классов В и С указывает на возрастание внутривисцерального сосудистого сопротивления.

3. Гиперинтерлейкинемия и повышенная продукция оксида азота у больных с циррозом печени способствуют дальнейшему прогрессированию портальной гипертензии и цирротического процесса.

4. Гемодинамические нарушения, вызванные повышенным уровнем NO и интерлейкинов, требуют дополнительных терапевтических мероприятий, направленных на нормализацию артериального давления и функционального состояния почек.

Сведения об авторах:

Мироджев Г. К. — д-р мед. наук, проф., акад. АН Республики Таджикистан, директор ин-та Авезов Сайфулло Абдуллаевич — д-р мед. наук, ст. науч. сотр.; e-mail:saifullo_avezov@rambler.ru
Гиясов М. М. — аспирант
Абдуллаева З. М. — канд. биол. наук, ст. науч. сотр.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arkenau H. T., Stichtenoth D. O., Frolich J. C. et al. Elevated nitric oxide levels in patients with chronic liver disease and cirrhosis correlate with disease stage and parameters of hyperdynamic circulation. *Z. Gastroenterol.* 2002; 40: 907—913.
2. Bosch J., Garcia-Pagan J. C. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J. Hepatol.* 2000; 32 (Suppl. 1): 141—156.
3. Castell J. V., Geiger T., Gross V. et al. Plasma clearance, organ distribution and target cells of interleukin-6/hepatocyte-stimulating factor in the rat. *Eur. J. Biochem.* 1988; 177: 357—361.
4. Chen T. A., Tsao Y. C., Chen T. A. et al. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2009; 44 (5): 619—625.
5. Cremer J., Martin M., Redl H. et al. Systemic inflammatory response after cardiac operation. *Ann. Thorac. Surg.* 1996; 61: 1714—1720.
6. Elsing C., Harenberg S., Stremmel W., Herrmann T. Serum levels of soluble Fas, nitric oxide and cytokines in acute decompensated cirrhotic patients. *Wld J. Gastroenterol.* 2007; 13 (3): 421—425.
7. Genesca J., Segura R., Gonzalez A. et al. Nitric oxide may contribute to nocturnal hemodynamic changes in cirrhotic patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 1539—1544.
8. Grangé J. D., Amiot X. Nitric oxide and renal function in cirrhotic patients with ascites: from physiopathology to practice. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 16 (6): 567—570.
9. Hennein H. A., Ebba H., Rodriguez J. L. et al. Relationship of the pro-inflammatory cytokines to myocardial ischaemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularisation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994; 108: 626—635.
10. Iwakiri Y., Groszmann R. J. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006; 43 (2, Suppl.1): S121—S131.
11. Köksal A. S., Köklü S., Ibiç M. et al. Clinical features, serum interleukin-6, and interferon-gamma levels of 34 Turkish patients with hepatoportal sclerosis. *Dig. Dis. Sci.* 2007; 52 (12): 3493—3498.
12. La Villa G., Gentilini P. Hemodynamic alterations in liver cirrhosis. *Mol. Aspects Med.* 2008; 29 (1—2): 112—118.
13. Laleman W., Van Landeghem L., Wilmer A. et al. Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice. *Liver Int.* 2005; 25 (6): 1079—1090.
14. Lee F. Y., Lu R. H., Tsai Y. T. et al. Plasma interleukin-6 levels in patients with cirrhosis. Relationship to endotoxemia, tumor necrosis factor-alpha, and hyperdynamic circulation. *Scand. J. Gastroenterol.* 1996; 31 (5): 500—505.
15. Liu H., Gaskari S. A., Lee S. S. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. *Wld J. Gastroenterol.* 2006; 12: 837—842.
16. Nagano T., Yamamoto K., Matsumoto S. et al. Cytokine profile in the liver of primary biliary cirrhosis. *J. Clin. Immunol.* 1999; 19: 422—427.
17. Naresh S. N., Kapoor M. C., Ramachandran T. R. et al. A comparative study of release of interleukin-6 and tumour necrosis factor during normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass. *An. Card. Anaesth.* 2002; 5: 43—52.
18. Navas M., Follo A., Filella X. et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *J. Hepatol.* 1998; 27 (5): 1227—1232.
19. Odeh M., Sabo E., Srugo L., Oliven A. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha correlate with severity of hepatic encephalopathy due to chronic liver failure. *Liver Int.* 2004; 24: 110—116.
20. Park B. L., Lee H. S., Kim Y. J. Association between interleukin 6 promoter variants and chronic hepatitis B progression. *Exp. Mol. Med.* 2003; 35 (2): 76—82.

Поступила 17.07.10