

ИНТЕРЛЕЙКИН- 6 И АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Першенкова О. С., Михайлова Е. И., Липская Е. А., Голубых Н. М., Лавренова А. С.

*Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь*

Реферат. При алкогольной болезни печени (АБП) концентрации ИЛ-6 были достоверно повышены по сравнению с контролем, причем концентрация ИЛ-6 была самой высокой при наличии цирроза печени (ЦП). Маркер резко возрастал при декомпенсации ЦП, что соответствовало классу С по Чайлду-Пью. Прогрессивное увеличение ИЛ-6 тесно связано с ростом воспалительного процесса и снижением синтетической функции печени, так как маркер показал достоверную прямую корреляцию с уровнем печеночных ферментов и острофазовых показателей и обратную – с уровнем протромбинового индекса. Полученные данные расширяют наши представления о патогенезе АБП и позволяют предположить полезность ИЛ-6 в качестве маркера прогнозирования течения АБП.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, тяжесть поражения печени, интерлейкин-6.

Введение. В настоящее время около 80 % случаев ЦП в индустриальных странах прямо или косвенно обусловлено алкоголем [1]. Среднесуточное употребление алкогольных напитков в эквиваленте 40–80 г этанола на протяжении 10–12 лет приводит к АБП [2]. АБП включает в себя стеатоз, стеатогепатит, ЦП и гепатоцеллюлярную карциному. Почти все клинические формы АБП сопровождаются развитием фиброза в результате персистирующего воспаления, вызванного этанолом. В ответ на воздействие алкоголя и его метаболитов высвобождается целый каскад цитокинов, запускающих процессы воспаления, фиброгенеза и фибролиза, что приводит к избыточному накоплению внеклеточного коллагена [3].

К основным провоспалительным цитокинам, участвующим в ремоделировании внеклеточного матрикса, можно отнести ИЛ-6. ИЛ-6 является плеiotропным цитокином, экспрессирующимся во многих провоспалительных клетках в ответ на различные стимулы. Он участвует в регуляции большого количества биологических процессов, включая формирование инсулинорезистентности и развитие воспаления. ИЛ-6 относят к гепатоцитактивирующим факторам, известно о его способности индуцировать синтез провоспалительных (острофазных) белков, таких как фибриноген и С-реактивный белок. В нормальных физиологических условиях в печени цитокины продуцируются в минимальных концентрациях [4]. Однако различные патофизиологические стимулы, такие как накопление в клетках печени липидов, свободных радикалов, а также поступление в печень кишечных эндотоксинов, способствуют увеличению содержания провоспалительных молекул, например ИЛ-6. ИЛ-6 способен стимулировать воспаление, а также регулировать апоптоз и некроз клеток печени, индуцировать фиброз. ИЛ-6 играет важную роль в активации Т-клеточного ответа, способствуя развитию воспаления, которое ассоциировано с широким рядом заболеваний. С этой точки зрения он представляется потенциальным медиатором воспаления при АБП. В более ранних исследованиях получены данные протективной роли данного цитокина при фиброзе печени, поскольку он способствует пролиферации гепатоцитов и их защите от окислительного стресса и митохондриальной дисфункции [5]. Однако опубликованные данные о роли ИЛ-6 в патофизиологических механизмах прогрессирования АБП и их возможности использования в качестве маркеров прогноза развития ЦП неоднозначны и требуют дальнейшего подтверждения.

Цель работы – изучить содержание ИЛ-6 в сыворотке крови при АБП в зависимости от тяжести поражения печени.

Материалы и методы. В проспективное когортное исследование вошел 171 пациент, среди которых было 113 (66,08 %) мужчин и 58 (33,92 %) женщин. Медиана возраста пациентов составила 48 лет (минимальный возраст – 20 лет, максимальный возраст – 76 лет). Все пациенты были разделены на 3 группы. В группу исследования 1 вошел 91 (53,21 %) пациент с алкогольным ЦП, в группу исследования 2 — 39 (22,81 %) пациентов с алкогольным стеатогепатитом, в группу контроля — 41 (23,98 %) здоровый донор. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом Гомельского государственного медицинского университета. До включения в исследование все пациенты подписывали форму информированного согласия. Из исследования исключали пациентов с хроническими заболеваниями печени неалкогольной этиологии.

Верификация диагноза и этиологии ЦП производилась в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 01.06.2017 № 54 [6]. Все пациенты, включенные в группу гепатитов и ЦП, употребляли алкоголь более 4 стандартных доз в сутки для мужчин, более 2 стандартных доз в сутки для женщин до включения в исследование (1 стандартная порция — 12,7 мл этанола). Для оценки тяжести алкогольного ЦП использовалась шкала Чайлда–Туркотта–Пью.

У всех пациентов определяли показатели общего анализа крови, активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, содержание глюкозы, общего билирубина, общего белка, альбумина, ферритина, холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, креатинина, МНО, протромбинового индекса. Концентрацию ИЛ-6 определяли методом ИФА с использованием набора реагентов «интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», Россия). Референсные значения для ИЛ-6 составляли менее 6 пг/мл. Анализы проводились в образцах сыворотки, собранных после стандартного клинического обследования и хранившихся при температуре –80 °С. Образцы крови брали из локтевой вены утром натощак после не менее чем 12 ч голодания. Определение цитокина проводили на базе научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере при помощи пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США, лицензионный номер 12334567). Для определения формы распределения использовался тест Колмогорова–Смирнова. Ввиду того, что распределение совокупности данных было отличным от нормального, непрерывные переменные представлялись в виде медианы (Me) с указанием 95% доверительного интервала (95%ДИ). Сравнение количественных данных двух и более независимых выборок проводился при помощи непараметрических критериев Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни, Данна. В качестве меры взаимозависимости между рядами рангов использовался коэффициент ранговой корреляции Кендалла (τ). На всех этапах статистического анализа нулевая гипотеза отвергалась при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В результате исследования установлено, что уровень ИЛ-6 был в пределах нормальных значений у 40 (97,43 %) здоровых добровольцев, у 24 (61,54 %) пациентов с АБП на стадии гепатита и у 26 (28,58 %) пациентов с АБП на стадии ЦП. При множественном сравнении между группами обнаружены существенные различия ($p < 0,0001$). При последовательном сравнении значимые различия имели место между группами здоровых добровольцев и пациентов с АБП на стадии гепатита, здоровых добровольцев и пациентов с АБП на стадии ЦП, пациентов с АБП на стадии гепатита и ЦП ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$ и $p = 0,0009$ соответственно). Значения ИЛ-6 у здоровых добровольцев и пациентов с АБП представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Концентрация ИЛ-6 у здоровых добровольцев и пациентов с АБП

Показатель	Здоровые добровольцы		АБП на стадии гепатита		АБП на стадии ЦП	
	Me	95%ДИ	Me	95%ДИ	Me	95%ДИ
ИЛ-6, пг/мл	2,00	1,60–2,79	4,94	3,15–9,26	15,19	12,17–22,14

Пациенты с АБП на стадии ЦП, классифицированного как класс А по Чайлду–Пью, имели медиану значений ИЛ-6 на уровне 7,07 (95%ДИ: 3,27–24,44) пг/мл, класс В — 14,51 (95%ДИ: 11,87–18,64) пг/мл и С — 32,21 (95%ДИ: 12,13–49,61) пг/мл. При множественном сравнении между группами не обнаружены существенные различия ($p = 0,0963$). При последовательном

сравнении концентрация ИЛ-6 превосходила таковую у пациентов с АБП на стадии ЦП с классом С по сравнению с классом В и классом А и В в совокупности ($p = 0,006$ и $p = 0,003$ соответственно). На рисунке 1 представлена концентрация ИЛ-6 у пациентов с АБП на стадии ЦП в зависимости от класса тяжести по Чайлду–Пью.

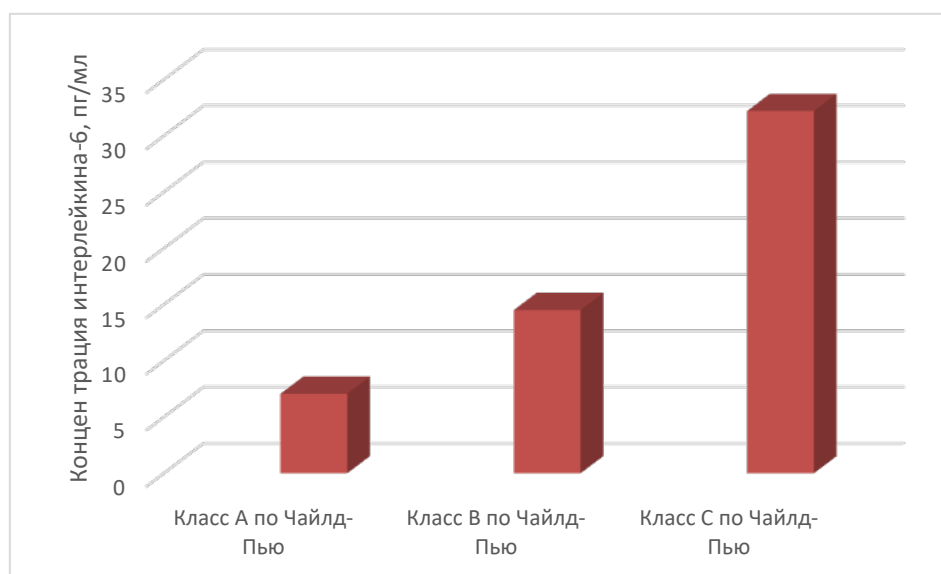


Рисунок 1 – Концентрация ИЛ-6 у пациентов с АБП на стадии ЦП в зависимости от класса тяжести по Чайлду–Пью

Среди пациентов с АБП на стадии ЦП значения ИЛ-6 показали положительную корреляцию с уровнями общего билирубина ($P=0,002$), аспартатаминотрансферазы ($P=0,001$), аланинаминотрансферазы ($P=0,041$), ферритином ($P=0,0003$), СОЭ ($P=0,025$), лейкоцитами

($P=0,0190$), креатинином ($P=0,0191$) и отрицательную корреляцию — с уровнем протромбинового индекса ($P=0,032$).

Корреляционный анализ между уровнями ИЛ-6 и характеристиками пациентов с АБП на стадии ЦП представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Корреляционный анализ между уровнем ИЛ-6 и лабораторными показателями у пациентов с ЦП

Показатель	γ (коэффициент корреляции по Кендаллу)	95% ДИ	P
Возраст	0,072	-0,068–0,254	0,3113
Индекс массы тела	-0,004	-0,156–0,134	0,9487
Билирубин общий	0,226	0,0410–0,372	0,0017
Аспартатаминотрансфераза	0,253	0,101–0,390	0,0005
Аланинаминотрансфераза	0,147	0,00479–0,288	0,0412
ЩФ	0,045	-0,0970–0,190	0,5430
ГГТП	-0,141	-0,276–0,0264	0,0612
Общий белок	0,058	-0,0737–0,194	0,4293
Альбумин	0,063	-0,103–0,247	0,4081
Протромбиновый индекс	-0,156	-0,330–0,0110	0,0321
Креатинин	0,171	0,0269–0,321	0,0191
Холестерин	-0,106	-0,255–0,0670	0,1614
Ферритин	0,264	0,109–0,371	0,0003
Липопротеиды низкой плотности	0,056	-0,145–0,261	0,5887
Триглицериды	0,002	-0,178–0,166	0,9814
МНО	0,076	-0,131–0,262	0,3824
Глюкоза	-0,010	-0,256–0,0288	0,1592
Лейкоциты	0,169	-0,00668–0,306	0,0190
СОЭ	0,164	0,0243–0,305	0,0250

Таким образом, при АБП концентрации ИЛ-6 были достоверно повышены по сравнению с контролем, причем концентрация ИЛ-6 была самой высокой при наличии ЦП. Маркер резко возрастал при декомпенсации ЦП, что соответствовало классу С по Чайлду–Пью. Прогрессивное увеличение ИЛ-6 было тесно связано с ростом воспалительного процесса и снижением синтетической функции печени, так как маркер показал достоверную прямую корреляцию с уровнем печеночных ферментов и острофазовых показателей и обратную — с уровнем протромбинового индекса. Кроме этого, ИЛ-6 может являться предиктором почечной дисфункции, так как он положительно коррелировал с уровнем креатинина. Полученные данные подтверждаются результатами других исследователей. Известно, что длительное употребление алкоголя сопровождается изменением уровней цитокинов в различных органах и тканях, включая печень. Изменения содержания цитокинов в печени могут иметь ключевое значение для понимания патогенеза АБП.

Взаимосвязь между ИЛ-6 и повреждением печени при АБП интересует многих исследователей. В одном из таких исследований были продемонстрировано, что средняя концентрация ИЛ-6 у пациентов с АБП на разных стадиях развития превышала таковую у здоровых добровольцев и пациентов с интактной печенью, употребляющих алкоголь. Содержание ИЛ-6 коррелировало с биохимическими показателями активности воспалительного процесса и белково-синтетической функции печени. В другом исследовании на большом количестве молодых людей показано, что наличие алкоголизма приводит к существенному увеличению концентрации ИЛ-6 [7].

По мнению некоторых авторов, определение цитокинового статуса немаловажно не только для оценки динамики развития фиброза и прогнозирования течения заболевания, так как уровень цитокинов отражает как интенсивность воспаления, так и активность регенераторных процессов в печени [8]. В нашем исследовании показано, что концентрации ИЛ-6 существенно отличались на

разных стадиях развития АБП, достигая максимальных значений при ЦП, особенно при декомпенсации процесса в печени. Вероятно, активность сывороточных уровней ИЛ-6 на начальных стадиях АБП обусловлена действием токсических доз этанола и его метаболитов, а также бессимптомными атаками острого алкогольного гепатита, что сопровождается интенсивной воспалительной реакцией со стороны печеночной ткани.

При декомпенсации ЦП высокий уровень ИЛ-6 можно объяснить прогрессированием поражения печени с развитием печеночной недостаточности и портальной гипертензии,

сопровождающихся увеличением проницаемости кишечной стенки для различных эндотоксинов.

Заключение. Таким образом, при злоупотреблении алкоголем по мере формирования и увеличения тяжести АБП отмечается прогрессивный рост уровней ИЛ-6, которые достигают максимальных значений при алкогольном ЦП, особенно на стадии декомпенсации. Полученные данные расширяют наши представления о патогенезе АБП и позволяют предположить полезность ИЛ-6 в качестве маркера прогнозирования течения АБП. Однако изменение ИЛ-6 при АБП требует дальнейшего изучения.

Список цитированных источников

1. Effect of alcohol on the interleukin 6-mediated inflammatory response in a new mouse model of acute-on-chronic liver injury / E. Karatayli [et al.] // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* – 2019. – 1. – N 1865 (2). – P. 298–307.
2. Therapeutic strategies for alcoholic liver disease: Focusing on inflammation and fibrosis / H. Kawaratani [et al.] // *International Journal of Molecular Medicine.* – 2017. – N 40 (2). – P. 263–270.
3. Tapper, E. B. Predicting overt hepatic encephalopathy for the population with cirrhosis / E. B. Tapper // *Hepatology.* – 2019. – N 70. – P. 403–409.
4. Мироджов, Г. К. Цитокины при циррозе печени (их значение в оценке активности и декомпенсации) / Г. К. Мироджов, С. Д. Пулатова // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2023. – № 33(4). – С. 24–29.
5. Padia, G. Cystatin C and interleukin-6 for prognosticating patients with acute decompensation of cirrhosis / G. Padia // *JGH Open.* – 2021. – N 5. – P. 459–464.
6. Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения: клинический протокол: утв. постановлением Мин-ва здравоохранения Респ. Беларусь. 01.06.2017 № 54. – Минск, 2017. – 167 с.
7. Alcohol use disorder and inflammatory cytokines in a population sample of young adults / P. Zago [et al.] // *J. Alcohol. Drug. Depend.* – 2016. – N 4. – P. 236.
8. Gudowska-Sawczuk, M. Serum level of interleukin-6 (IL-6) and N-terminal propeptide of procollagen type I (PINP) in patients with liver diseases / M. Gudowska-Sawczuk Scand // *J. Clin. Lab. Invest.* – 2018. – N 78. – P. 125–30.

Interleukin-6 and alcoholic liver disease

Pershenkova O. S., Mikhailova E. I.

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

In ALD, IL-6 concentrations were significantly increased compared to controls, with IL-6 concentration being highest in the presence of liver cirrhosis. The marker increased sharply with decompensation of liver cirrhosis, corresponding to Child-Pugh class C. The progressive increase in IL-6 was closely related to the increase in inflammatory process and decrease in liver synthetic function, as the marker showed a significant direct correlation with the level of liver enzymes and acute-phase parameters, and an inverse correlation with the level of prothrombin index. The obtained data expand our understanding of ALD pathogenesis and suggest the usefulness of IL-6 as a marker for predicting the course of ALD.

Keywords: alcoholic liver disease, severity of liver damage, interleukin-6.

Поступила 05.06.2024