

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.36-002.2:612.82

ВАРИАНТЫ АССОЦИАЦИЙ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ЦИТОКИНОВ КРОВИ ПРИ ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ

¹В.Р.Вебер, ¹Б.Б.Фишман, ²В.Е.Куликов, ²М.Э.Хапман, ²М.А.Тонеева, ²К.В.Николаева, ²О.Ф.Денисова,
¹М.Н.Копина, ¹О.Ю.Лоле, ^{1,3}Т.Н.Ткаченко

¹ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», Великий Новгород, Россия

²ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Россия

³ГБУЗ «Новгородский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями „Хелпер”», Россия

© Коллектив авторов, 2018 г.

Цель исследования: оценить возможность использования при ранней диагностике осложнений цирроза печени степени взаимосвязей между клинико-биохимическими показателями крови и цитокинами у больных циррозом печени классов А, В, С с различными уровнями портального давления. Материалы и методы. У 107 пациентов с циррозами печени вирусной этиологии классов А, В, С по Child–Pugh с различными уровнями портального давления определялись клинико-биохимические показатели крови и оценивались степени их взаимосвязей с сыровоточными уровнями интерлейкина-2, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа. Результаты. При циррозе печени класса А количество эритроцитов ассоциируется с уровнями ИЛ-2, ИЛ-6; при ЦП класса С — с уровнем ИЛ-2. При ЦП классов А, С количество лейкоцитов ассоциируется с уровнем ИЛ-6; при ЦП класса С — с уровнем ФНО- α . С развитием тромбоцитопении количество тромбоцитов ассоциируется с повышенным уровнем ФНО- α при ЦП класса А. Значения протромбина, АЧТВ, фибриназы, РФМК ассоциируются с уровнями ИЛ-2, ИЛ-6 при ЦП класса А; при ЦП класса С уровень ИЛ-2 ассоциируется со значением протромбина. При цитолитическом синдроме уровни ФНО- α , ИЛ-6 ассоциируются с показателями АлАт, АсАт, АлАт/АсАт при ЦП класса А; при ЦП класса С значения АлАт, АсАт, АлАт/АсАт ассоциируются с уровнями ИЛ-2, ИЛ-6. Заключение. Анализ исследования показал, что между клинико-биохимическим составом крови и уровнем цитокинемии взаимосвязи неоднозначные и зависят от степени компенсации цирроза и уровня портального давления.

Ключевые слова: интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), цирроз печени.

VARIANTS OF ASSOCIATIONS KLINIKO-BIOCHEMICAL PARAMETERS AND CYTOKINES AT CIRRHOSIS OF LIVER OF VIRAL ETIOLOGY AT OF THE VARIOUS LEVELS OF PORTAL PRESSURE

¹V.R.Veber, ¹B.B.Fishman, ²V.E.Kulikov, ²M.E.Hapman, ²M.A.Toneeva, ²K.V.Nikolaeva, ²O.F.Denisova,
¹M.N.Kopina, ¹O.Yu.Lole, ^{1,3}T.N.Tkachenko

¹Yaroslav the Wise State University of Novgorod, Velikiy Novgorod, Russia

²Ulyanovsk State University, Russia

³Novgorod Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases «Helper», Russia

Aim. For the early diagnosis of complications in liver cirrhosis, the degree of interrelation between clinical and biochemical blood indices and cytokines was studied. Materials and methods. In 107 patients with cirrhosis of viral etiology of classes A, B, C on the Child–Pugh has been studied indexes of clinical and laboratory syndromes were determined for liver cirrhosis cases of Class A, B, C according to Chad–Pugh and the degree of their interrelation with IL-2, IL-6 and TNF- α was determined. Results. Correlation is found between erythrocytes and IL-2, IL-6 in liver cases of class A, erythrocytes and IL-2, IL-6 in liver cases of class C. Correlation is found between leukocytes and IL-6 in liver cases of class A, between leukocytes and IL-6 in liver cases of class C, between leukocytes and TNF- α in liver cases of class C. Correlation is found between thrombocytes and TNF- α in liver cases of class A. Correlation is found between prothrombin and IL-2 in liver cases of class A, between prothrombin and IL-2 in liver cases of class C, between prothrombin and IL-6, PTT, between IL-2 and fibrinase, SMFC in liver cases of class A. Conclusion. The correlation of blood indexes and the level of cytokines was found to be dependent on a series of factors.

Key words: interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), cirrhosis of liver.

Введение. Определение цитокинов в клинике внутренних болезней преследует различные цели — от оценки тяжести течения процесса до эффективности терапии и прогнозирования течения заболевания [1, 2, 11–13]. Существуют данные об активации цитокинового каскада при циррозе печени (ЦП). Так, гиперпродукция фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) вызывает повреждение печени и коррелирует с тяжестью течения ЦП [3, 4]. Имеются сообщения, что иммунитет и гемостаз составляют, как правило, единое целое, а связующим звеном между резистентностью, клеточным и гуморальным иммунитетами, сосудисто-тромбоцитарным гемостазом, процессом свертывания крови могут являться цитокины, например, ФНО- α , ИЛ-6. Таким образом, существенно изменилось представление о роли цитокинов в общем гемостазе, синтезе биологически активных веществ, играющих важную роль в норме и патологии (гемодинамике, гемостазе, иммунных реакциях, регенерации) [5, 6, 14, 16]. В частности, особое внимание в настоящее время уделяется влиянию ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α на течение, прогноз ЦП и его осложнений [7, 8, 17].

Цель: оценить возможность использования при ранней диагностике осложнений цирроза печени степени взаимосвязей между клинико-биохимическими показателями крови и цитокинами у больных циррозом печени классов А, В, С с различными уровнями портального давления.

Материалы и методы. Обследованы 107 пациентов: 87 (81,3%) мужчин и 20 (18,7%) женщин с ЦП в исходе хронических вирусных гепатитов. При диагностике методом полимеразной цепной реакции вирусная этиология ЦП выявлялась во всех случаях, из них инфекция HBV, инфекция HCV, инфекция HBV+HCV отмечались в 35,1, 46,1 и 18,8% случаев соответственно. Возрастной период больных колебался от 30 до 69 лет (средний возраст составил $57,3 \pm 4,6$ года). На основании классификации ЦП по Child–Pugh, пациенты были разделены на 3 группы: 1 группу составили больные ($n=35$) Child–Pugh класса А; 2 группу — больные ($n=37$) Child–Pugh класса В; в 3 группу вошли больные ($n=35$) Child–Pugh класса С. Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев (доноры крови). Клиническая диагностика ЦП, оценка степени его тяжести, основные и дополнительные инструментальные исследования проводились в соответствии с рекомендациями

протокола рабочей группы XI Всемирного конгресса гастроэнтерологов (2015). Для подтверждения диагноза ЦП, его этиологии, стадии компенсации и осложнений изучались клиническая картина и анамнез заболевания, проводился комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики.

Клинико-биохимические исследования крови проводились ферментативным, колориметрическим, ферментативно-колориметрическим, имунотурбидиметрическим и кинетическим методами с применением диагностического комплекса Cobas 6000 (Roche Diagnostics). Основные лабораторные исследования включали определение уровней концентраций билирубина и его фракций, аланинаминотрансферазы (АлАт), аспартатаминотрансферазы (АсАт), гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), тимоловой пробы, холестерина, β -липопротеидов, С-реактивного белка, мочевины, креатинина, альбуминов, общего белка, остаточного азота, протромбина, фибриназы, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РМФК), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), лабораторного показателя функционирования системы гемостаза — МНО. Кроме того, определялись вирусная нагрузка, наличие HBsAg, HBeAg, AntiHCV, AntiHBs, AntiHBe, AntiHBcor — суммарные, классы Ig М и G. В клинических исследованиях крови определялись значения гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и тромбоцитов. Определения уровней ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α были основаны на методе твердофазного «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа. Для получения результатов и динамических наблюдений, адекватно отражающих изменение концентраций ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α в крови, использовались наборы реагентов одного наименования («Интерлейкин-2-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» и «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ») и одного того же предприятия-изготовителя («Вектор-БЕСТ», Н. Новгород). Концентрации цитокинов измерялись в крови с 9 до 11 часов до лечения. Стадия ЦП оценивалась по шкале METAVIR, с использованием классификационной счетной шкалы Bonacini, методом соноэластометрии. Уровень портального давления определялся посредством ультразвуковой доплеросонографии с использованием эмпирической формулы расчета, прямой трансюгулярной портографии с портотметрией. Также наличие высокого

портального давления подтверждалось методами: панэндоскопии, спленопортографии, мезентериоспленопортографии, гепатофлебографии. Для дифференциальной диагностики ЦП, его осложнений проводились исследования органов и сосудов брюшной полости методами ультразвуковой диагностики, компьютерной томографии и магниторезонансной томографии; диагностика варикозно расширенных вен пищевода и желудка проводилась методом фиброгастроуденоскопии.

Обработка полученных клинических и лабораторно-инструментальных данных осуществлялась с помощью критериев параметрической и непараметрической статистики. Была проведена группировка данных по вариационным рядам с учетом величины статистической значимости результатов при $p < 0,05$ по t -значениям Стьюдента. Для характеристик рассеяния использовалась величина плотности Гаусса по величинам интерквартильного размаха (interquartile range — QR) как робастного аналога дисперсии ($E_{0,25}; 0,75 = X_{0,75-0,25}$) с обязательным вычислением наличия «выбросов». Для

определения ранга и взаимосвязи между полученными признаками из многомерных методов нами использовался кластерный и факторный анализы. В сравнительном анализе учитывался показатель $M \pm SD$ (M — средняя величина, SD — стандартное отклонение). С помощью корреляционно-матричного метода статистики Спирмена осуществлялось определение степени взаимосвязи между отдельными признаками. Связи между признаками определялись как слабые и сильные, их критерии оценивались по шкале Чеддока: $0,1 < r < 0,3$ — слабая; $0,3 < r < 0,5$ — умеренная; $0,5 < r < 0,7$ — заметная; $0,7 < r < 0,9$ — высокая; $0,9 < r < 1,0$ — весьма высокая. Непосредственно статистическая обработка материала осуществлялась при помощи статистической программы StatSoft Statistica v. 10.

Результаты и их обсуждение. На основании полученных результатов сывороточных уровней ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α и клинико-биохимических показателей крови у пациентов ЦП классов А, В, С с различными уровнями портального давления был проведен анализ степеней их взаимосвязей (табл. 1). Так, при

Таблица 1

Результаты значений корреляции Спирмена

Биохимические показатели крови	Диагноз		
	Значения коэффициентов		
	ИЛ-2	ИЛ-6	ФНО- α
ЦП Child–Pugh класса А, портальное давление $228,2 \pm 26,6$ мм вод. ст.			
АлАт, Ед/л	-0,164	0,070	-0,546
АсАт, Ед/л	-0,005	0,576	-0,641
АлАт/АсАт, усл. ед	0,275	-0,775	-0,005
Протромбин, %	0,661	-0,463	-0,101
Фибриназа, с	0,641	0,000	-0,396
РМФК, мг/100 мл	0,575	-0,256	-0,216
АЧТВ, с	-0,263	0,575	-0,711
МНО, ед	-0,109	-0,078	-0,017
ЦП Child–Pugh класса В, портальное давление $255,3 \pm 23,46$ мм вод. ст.			
АлАт, Ед/л	-0,141	0,272	0,147
АсАт, Ед/л	-0,179	0,167	0,129
АлАт/АсАт, усл. ед	0,16	-0,553	-0,08
Протромбин, %	0,003	-0,176	0,113
Фибриназа, с	-0,168	-0,353	-0,268
РМФК, мг/100 мл	-0,169	-0,042	-0,039
АЧТВ, с	0,269	0,098	0,012
МНО, усл. ед	-0,111	-0,088	-0,015
ЦП Child–Pugh класса С, портальное давление $285,9 \pm 43,6$ мм вод. ст.			
АлАт, Ед/л	0,673	-0,211	-0,089
АсАт, Ед/л	0,791	-0,379	-0,298
АлАт/АсАт, усл. ед	0,20	-0,577	0,001
Протромбин, %	0,475	-0,066	-0,363
Фибриназа, с	0,169	0,415	0,023
РМФК, мг/100 мл	0,016	-0,033	0,124
АЧТВ, с	0,061	-0,050	0,162
МНО, усл. ед	0,161	0,150	-0,012

снижении гемостаза видно, что между составом коагулограммы и цитокинами значимые корреляционные взаимосвязи при ЦП классов А, С отмечаются между протромбином и ИЛ-2; при ЦП класса А — между ИЛ-6 и протромбином, АЧТВ, между ИЛ-2 и фибрином, РМФК. При цитолитическом синдроме значимые корреляционные взаимосвязи отмечались при ЦП класса А между АлАт и ФНО- α , АсАт и ИЛ-6, АлАт/АсАт; при ЦП класса С — между АлАт и ИЛ-2, АсАт и ИЛ-2. При уровнях цитокинов выше референсных значений сильная взаимосвязь отмечена между АлАт/АсАт и ИЛ-6, между тромбоцитами и ФНО- α .

При клиническом анализе крови (табл. 2) видно, что с развитием анемии значимые корреляционные взаимосвязи наблюдаются между эритроцитами и ИЛ-2, ИЛ-6 при ЦП класса А; в виде обратной — между эритроцитами и ИЛ-2 при ЦП класса С. Значимая прямая взаимосвязь между лейкоцитами и ИЛ-6 отмечается при ЦП классов А, С, между лейкоцитами и ФНО- α — при ЦП класса С. Тромбоцитопения сопровождается высокой обратной взаимосвязью между тромбоцитами и ФНО- α при ЦП класса А.

ных до выраженных. Было выявлено, что при ЦП отмечается статистически достоверное повышение уровня всех исследуемых в крови цитокинов, преимущественно ИЛ-6. Колебания уровней ИЛ-6 при ЦП класса А находились в пределах референсных значений; класса В — у 42,5% из 40 больных; класса С — только у 30,8% из 39 больных. У остальных больных ЦП классов В и С уровни колебаний ИЛ-6 превышали референсные значения. Повышенное содержание сывороточных цитокинов можно объяснить возникшим воспалением в печени на фоне продолжающегося процесса перехода хронического вирусного гепатита в стадию цирроза, участием в нем данных цитокинов и преимущественно ИЛ-6. Если ФНО- α способствует активации купферовских и звездчатых клеток, то можно предположить о динамике процесса перестройки печеночной паренхимы. ИЛ-6 в высоких концентрациях стимулирует выработку в гепатоцитах белков острой фазы, что вторично может приводить к эндотелиальной дисфункции, повышению прокоагулянтной активности. Секреция ИЛ-6 стимулируется ФНО- α , в свою очередь ИЛ-6 может подавлять дальнейшее образование ФНО- α , поэтому можно

Таблица 2

Результаты значений коэффициентов корреляции Спирмена

Клинические показатели крови	Значения коэффициентов		
	ИЛ-2	ИЛ-6	ФНО-α
	Диагноз		
	ЦП Child–Pugh класса А, портальное давление 228,2±26,6 мм вод. ст.		
Гемоглобин, г/л	0,619	-0,683	0,406
Эритроциты, ×10 ¹² /л	0,711	-0,644	0,204
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	-0,248	0,676	-0,230
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	0,131	0,229	-0,826
СОЭ, мм/ч	-0,109	-0,070	-0,546
	ЦП Child–Pugh класса В, портальное давление 255,3±23,46 мм вод. ст.		
Гемоглобин, г/л	0,392	0,097	0,150
Эритроциты, ×10 ¹² /л	-0,020	0,102	-0,430
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	-0,480	0,023	0,135
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	-0,227	-0,333	-0,266
СОЭ, мм/ч	-0,140	0,272	0,147
	ЦП Child–Pugh класса С, портальное давление 285,9±43,6 мм вод. ст.		
Гемоглобин, г/л	0,172	0,223	0,078
Эритроциты, ×10 ¹² /л	-0,512	0,322	0,266
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	-0,123	0,576	0,464
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	-0,106	-0,010	-0,087
СОЭ, мм/ч	-0,231	-0,004	0,182

Изменения сывороточных уровней цитокинов, клинико-биохимических показателей крови при ЦП всех классов наблюдались и, как правило, зависели от стадии компенсации ЦП и уровня портального давления, а их значения изменялись от минималь-

предположить, что ИЛ-6 может играть важную роль в прогрессировании печеночных и системных гемодинамических изменений, в развитии цитолитического синдрома. Так, при изучении взаимосвязей между сывороточными уровнями ИЛ-2, ИЛ-6,

ФНО- α и показателями цитолитического синдрома была выявлена сильная взаимосвязь между АлАт/АсАт и ИЛ-6. Полученные нами результаты не противоречат результатам, полученным другими авторами [9].

Если предположить, что иммунитет и гемостаз составляют, как правило, единое целое, а связующим звеном между резистентностью, клеточным и гуморальным иммунитетами, сосудисто-тромбоцитарным гемостазом, процессом свертывания крови могут являться цитокины, например, ФНО- α , ИЛ-6, то полученные нами данные подтверждают данную гипотезу. Так, при снижении гемостаза между составом коагулограммы и цитокинами значимые корреляционные взаимосвязи отмечались между протромбином и ИЛ-2 при ЦП классов А, С; при ЦП класса А — между ИЛ-6 и протромбином, АЧТВ, между ИЛ-2 и фибрином, РМФК. Взаимосвязь повышенной концентрации ИЛ-6 и системой гемостаза может опосредованно нарушать целостность сосудистой стенки, что может приводить к васкулярным осложнениям. Полученные результаты не противоречат исследованиям других авторов [10].

Таким образом, в зависимости от глубины и выраженности поражения печени каждый этап прогрессирования патологического процесса имеет свои клинико-лабораторные особенности, развитие печеночных и внепеченочных осложнений, которые на конечном этапе развития болезни могут приводить к летальному исходу. Именно поэтому ранние и комплексные обследования больных ЦП позволяют выделить основные симптомокомплексы, необходимые для уточнения диагноза и выявления осложнений в течение заболевания на ранних стадиях развития. Так, у пациентов с ЦП класса А при развитии анемии снижение количества эритроцитов ассоциируется с повышенными сывороточными уровнями ИЛ-2 и ИЛ-6; при ЦП класса С — с уровнем ИЛ-2. При ЦП классов А, С с развитием лейкоцитоза количество лейкоцитов ассоциируется с уровнем ИЛ-6; при ЦП класса С — с уровнем ФНО- α . С развитием тромбоцитопении количество тромбоцитов ассоциируется с повышенным уровнем ФНО- α при ЦП класса А. При снижении гемостаза между составом коагулограммы и цитокинами

значения протромбина, АЧТВ, фибриназы, РМФК ассоциируются с уровнями ИЛ-2, ИЛ-6 при ЦП класса А; при ЦП класса С уровень ИЛ-2 ассоциируется со значением протромбина. При цитолитическом синдроме показатели АлАт, АсАт, АлАт/АсАт ассоциируются в зависимости от уровней цитокинов и класса ЦП. Так, уровни ФНО- α , ИЛ-6 ассоциируются с показателями АлАт, АсАт, АлАт/АсАт при ЦП класса А; при ЦП класса С значения АлАт, АсАт, АлАт/АсАт ассоциируются с уровнями ИЛ-2 и ИЛ-6 в пределах референсных значений, выше референсных значений — только с уровнем ИЛ-6. В связи с этим изменение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови может иметь важное диагностическое и прогностическое значение.

Заключение. При циррозе печени вирусной этиологии различных классов степень взаимосвязи между клинико-биохимическим составом крови и уровнями ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α неоднозначна и зависит от уровней цитокинов, степени компенсации цирротического процесса и уровня портального давления. У пациентов с ЦП класса А при развитии анемии снижение количества эритроцитов ассоциируется с повышенными сывороточными уровнями ИЛ-2 и ИЛ-6; при ЦП класса С — с уровнем ИЛ-2. При ЦП классов А, С с развитием лейкоцитоза количество лейкоцитов ассоциируется с уровнем ИЛ-6; при ЦП класса С — с уровнем ФНО- α . С развитием тромбоцитопении количество тромбоцитов ассоциируется с повышенным уровнем ФНО- α при ЦП класса А. При снижении гемостаза значения протромбина, АЧТВ, фибриназы, РМФК ассоциируются с уровнями ИЛ-2 и ИЛ-6 при ЦП класса А; при ЦП класса С уровень ИЛ-2 ассоциируется со значением протромбина. При цитолитическом синдроме показатели АлАт, АсАт, АлАт/АсАт ассоциируются в зависимости от уровней цитокинов и класса ЦП. Так, при ЦП класса А уровни ФНО- α и ИЛ-6 ассоциируются с показателями АлАт, АсАт, АлАт/АсАт; при ЦП класса С значения АлАт, АсАт, АлАт/АсАт ассоциируются с уровнями ИЛ-2 и ИЛ-6 в пределах референсных значений, выше референсных значений — только с уровнем ИЛ-6.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fuster D., Tsui J.I., Cheng D.M. Interleukin-6 is associated with noninvasive markers of liver fibrosis in HIV-infected patients with alcohol problems. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2013, Vol. 29 (8), pp. 1110–1116.

2. Мироджанов Г.К., Аvezов С.А., Гиясов М.М., Абдуллаева З.М. Интерлейкин-6 и оксид азота в патогенезе портальной гипертензии и декомпенсации цирроза печени // Клиническая медицина. 2012. № 1. С. 47–53. [Mirodzhnov G.K., Avezov S.A., Giyasov M.M., Abdullayeva Z.M. Interleukin-6 and nitric oxide in pathogenesis of portal hypertension and decompensation of cirrhosis of the liver. *Clinical Medicine*, 2012, No. 1, pp. 47–53 (In Russ.)].
3. Назыров Ф.Г., Девятков А.В., Бабаджанов А.Х., Ранмов С.А. Особенности развития и течения осложнений цирроза печени в зависимости от этиологического фактора // Новости хирургии. 2013. № 4. С. 45–50. URL: <http://doi.org/10.18484/2305-0047.2013.4.45>. [Nazyrov F.G., Deviatov A.V., Babadjanov A.H., Raimov S.A. Peculiarities of development and course of complications of liver cirrhosis depending on the etiological factor. *News Surgery*, 2013, No. 4, pp. 45–50. URL: <http://doi.org/10.18484/2305-0047.2013.4.45> (In Russ.)].
4. Giannitrapani L., Soresi M., Balasus D. Genetic association of interleukin-6 polymorphism (-174 G/C) with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.*, 2013, Vol. 19 (16), pp. 2449–2455.
5. Li S., Huang X., Zhong H. Tumour necrosis factor alpha (TNF- α) genetic polymorphisms and the risk of autoimmune liver disease: a meta-analysis. *J. Genet.*, 2013, Vol. 92 (3), pp. 617–628.
6. Iwakiri Y., Groszmann R.J. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*, 2010, Vol. 43, pp. 122–130.
7. Osawa Y., Hoshi M., Yasuda I. Tumor necrosis factor- promotes cholestasis-induced liver fibrosis in the mouse through tissue inhibitor of metalloproteinase-1 production in hepatic stellate cells. *PLoS One*, 2013, Vol. 8 (6), pp. 65251–65262.
8. Handa P., Kowdley K.V. Chemokines: potent mediators of hepatic inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *Ann. Hepatol.* 2014, Vol. 13 (1), pp. 152–154.
9. Nagano T. Cytokine profile in the liver of primary biliary cirrhosis. *J. Clin. Immunol.*, 2010, No. 19, pp. 422–426.
10. Lisman T., Porte R.J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*, 2010, Vol. 116, pp. 878–885. URL: <http://doi.org/10.1182/blood-2010-02-261891>.
11. Васюк Ю.А., Дударенко О.П., Ющук Е.Н., Школьник Е.Л., Серова М.К. «Цитокиновая» модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2006. № 4. С. 63–70. [Vasyuk Yu.A., Dudarenko O.P., Yushchuk E.N., Shkolnik E.L., Serova M.K. «Cytokine» model of pathogenesis of chronic heart failure and the possibility of a new therapeutic approach in the treatment of decompensated patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2006, No. 4, pp. 63–70 (In Russ.)].
12. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с. [Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. *Saint-Petersburg: Folio*, 2008, 552 p. (In Russ.)].
13. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов // Кардиология. 1999. № 3. С. 66–73. [Nasonov E.L., Samsonov M.Yu., Belenkov Yu.N. Immunopathology of congestive heart failure: the role of cytokines. *Cardiology*, 1999, No. 3, pp. 66–73 (In Russ.)].
14. Balligand J.-L., Ungureanu-Longrois D., Simmons W.W. et al. Cytokine-inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in cardiac myocytes: characterization and regulation of iNOS expression and detection of iNOS activity in single cardiac myocytes in vitro. *J. Biol. Chem.*, 1994, No. 269, pp. 27580–27588.
15. Bautista L.E., Vera L.M., Arenas I.A., Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.*, 2005, Vol. 19 (2), pp. 149–154.
16. Bergman M.R., Holycross B.J. Pharmacological modulation of myocardial tumor necrosis factor a production phosphodiesterase inhibitor. *Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, No. 44, pp. 247–254.
17. Habib F.M., Springall D.R., Davies G.J. et al. Tumor necrosis factor and inducible nitric oxide synthase in dilated cardiomyopathy. *Lancet*, 1996, No. 93, pp. 704–711.

Статья поступила 08.02.2018 г.

Контактная информация: Борис Борисович Фишман, e-mail: fishman@mxs.ru

Коллектив авторов:

Вебер Виктор Робертович — академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», 173003, Великий Новгород, ул. Б. Санкт-Петербургская, 41, e-mail: Viktor.Veber@novsu.ru;
 Фишман Борис Борисович — д.м.н., профессор кафедры дополнительного профессионального образования и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», 173003, Великий Новгород, ул. Б. Санкт-Петербургская, 41, e-mail: fishman@mxs.ru;
 Куликов Владимир Евгеньевич — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», 432017, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42, e-mail: kulikov69@bk.ru;
 Халман Марат Эрикович — к.м.н., ассистент кафедры биологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», 432017, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42, e-mail: htn2006@mail.ru;
 Тонеева Марина Александровна — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», 432017, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42, e-mail: toneeva@rambler.ru;

Николаева Ксения Владимировна — аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; врач ультразвуковой диагностики Ульяновской областной клинической больницы., 432017, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42, e-mail: Nikolaevakv@mail.ru;

Денисова Ольга Федоровна — к.м.н., доцент кафедры морфологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», 432017, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42, e-mail: olenka.denisova.55@mail.ru;

Копина Маргарита Никифоровна — к.м.н., профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», 173003, Великий Новгород, ул. Б. Санкт-Петербургская, 41, e-mail: margarita-kopina@mail.ru;

Поле Оксана Юрьевна — зав. терапевтическим отделением ГБУЗ «Центральная городская клиническая больница», Великий Новгород; аспирант кафедры последипломного образования и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», 173003, Великий Новгород, ул. Б. Санкт-Петербургская, 41, e-mail: oji8bego1@mail.ru;

Ткаченко Татьяна Николаевна — к.м.н., зам. главного врача ГБУЗ «Новгородский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями „Хелпер“»; доцент кафедры ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», 173003, Великий Новгород, ул. Б. Санкт-Петербургская, 41, e-mail: tkachenko-t-n@mail.ru.

Уважаемые читатели журнала
«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»

Сообщаем, что открыта подписка на 2018 год.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:

каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»

в разделе: Здравоохранение. Медицина. — **57990**

Подписная цена на 1-е полугодие 2018 года (2 выпуска) — **950 руб.**