



ИЗУЧЕНИЕ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ КАК МАРКЕРЫ СПОНТАННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Хамдамов Б.З.¹, Облокулов А.А.¹, Исмаилова А.А.², Адылов Д.Г.², Убайдуллаев С.А.², Алимова Д.Б.²

¹Бухарский Государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Бухара

²Институт иммунологии и геномики человека Академии Наук Республики Узбекистан,

✓ Резюме

Цель исследования. Оценить иммунореактивность организма путем изучения основных медиаторов воспаления как критерии спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени вирусной этиологии.

Материал и методы исследования. Обследованы 64 госпитализированных пациентов с подтвержденным декомпенсированным циррозом печени (38 мужчин и 26 женщин). Все пациенты разделены на 2 группы: лица с ЦП с СБП и лица с ЦП без СБП. Иммунологические исследования проведены методом ИФА.

Результаты и их обсуждение. Изучены сывороточные концентрации основных провоспалительных цитокинов при декомпенсированном ЦП со спонтанным бактериальным перитонитом и с циррозом печени без перитонита.

Выводы: 1. У лиц с ЦП с СБП выявлен повышенный сывороточный уровень ИЛ-1β в 11 раз выше нормы, и в 2,4 раза выше значения пациентов с ЦП без перитонита. Уровень ИЛ-1β может служить маркером ранней диагностики и прогнозирования бактериального перитонита на фоне асцитического ЦП.

2. Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови при ЦП с СБП был достоверно повышен, причем уровень ИЛ-6 в группе лиц с ЦП с СБП повышен в 6,3 раза по сравнению с контролем, а в группе больных ЦП без СБП – в 2,7 раза, соответственно. Между группами значения ИЛ-6 было в 2,3 раза повышено при ЦП с СБП.

3. Концентрация ИЛ-8 при ЦП с СБП была достоверно повышена у лиц ЦП с СБП в 7 раз по сравнению с контролем, в группе больных с ЦП без СБП – в 3,4 раза, соответственно и между собой.

Ключевые слова: основные цитокины иммунитета, интерлейкины, иммунитет, цирроз печени, бактериальный перитонит, вирусный гепатит.

VIRUS ETIOLOGIYALI JIGAR SIRROZIDA SPONTAN BAKTERIAL PERITONIT BELGILARI SIFATIDA YALLIG'LANISH MEDIATORLARINI O'RGANISH

Khamdamov B.Z.¹, Oblokulov A.A.¹, Ismailova A.A.², Odilov D.G.², Ubaydullaev S.A.², Alimova D.B.²

¹Abu Ali Ibn Sino nomidagi Buxoro Davlat tibbiyot instituti, Buxoro

²O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Immunologiya va inson genomikasi instituti,

✓ Rezyume

Tadqiqot maqsadi. Virusli etiologiyali jigar sirrozida spontan bakterial peritonitning mezoni sifatida asosiy yallig'lanish mediatorlarini o'rganish orqali tananing immunoreaktivligini baholash.

Materiallar va tadqiqot usullari. Dekompensatsiyalangan jigar sirrozi bilan kasalxonaga yotqizilgan 64 nafar bemor (38 erkak va 26 ayol) tekshirildi. Barcha bemorlar 2 guruhga bo'lingan: SBP bilan sirrozi bo'lganlar va SBP bo'lmagan sirozli odamlar. Immunologik tadqiqotlar Elishay tomonidan o'tkazildi.

Natijalar va uning muhokamasi. Spontan bakterial peritonit va peritonitsiz jigar sirrozi bilan dekompenatsiyalangan sirrozda asosiy yallig'lanishga qarshi sitokinlarning sarum konsentratsiyasi o'rganildi.

Topilmalar: 1. Qon zardobida IL-1b ning yuqori darajasi SBP bilan og'rigan sirozli bemorlarda aniqlangan, bu odatdagidan 11 marta va peritonitsiz sirozli bemorlarning ko'rsatkichlaridan 2,4 baravar yuqori. IL-1b darajasi astsit sirrozi fonida bakterial peritonitning erta tashxisi va prognozi

uchun marker bo'lib xizmat qilishi mumkin.

2. SBP bilan og'rigan tsirrozli bemorlarda qon zardobida IL-6 ning miqdori sezilarli darajada oshdi va IL-6 darajasi SBP bilan og'rigan sirozli shaxslar guruhida nazorat bilan solishtirganda 6,3 marta, va SBP bo'lmagan sirozli bemorlar guruhi - mos ravishda 2,7 marta. Guruhlar o'rtasida IL-6 qiymatlari SBP bilan sirozda 2,3 baravar yuqori edi.

3. SBP bilan og'rigan bemorlarda IL-8 kontsentratsiyasi SBP bilan og'rigan bemorlarda nazorat bilan solishtirganda 7 marta, SBP bo'lmagan bemorlar guruhida - mos ravishda 3,4 marta va o'rtasida sezilarli darajada oshdi. .

Kalit so'zlar: asosiy immunitet sitokinlari, interleykinlar, immunitet, jigar sirrozi, bakterial peritonit, virusli gepatit.

POSSIBILITIES OF STUDYING INFLAMMATORY MEDIATORS AS MARKERS OF SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS IN LIVER CIRRHOSIS OF VIRAL ETIOLOGY

Khamdamov B.Z.¹, Oblokulov A.A.¹, Ismailova A.A.², Adylov D.G.², Ubaidullaev S.A.², Alimova D.B.²

¹Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara

²Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,

✓ Resume

Purpose of the study. To assess the body's immunoreactivity by studying the main inflammatory mediators as a criterion for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis of viral etiology.

Material and research methods. 64 hospitalized patients with confirmed decompensated liver cirrhosis (38 men and 26 women) were examined. All patients were divided into 2 groups: persons with cirrhosis with SBP and persons with cirrhosis without SBP. Immunological studies were carried out by ELISA.

Results and its discussion. Serum concentrations of the main pro-inflammatory cytokines were studied in decompensated cirrhosis with spontaneous bacterial peritonitis and liver cirrhosis without peritonitis.

Findings: 1. Elevated serum levels of IL-1 β were found in patients with cirrhosis with SBP, 11 times higher than normal, and 2.4 times higher than the values of patients with cirrhosis without peritonitis. The level of IL-1 β can serve as a marker for early diagnosis and prognosis of bacterial peritonitis against the background of ascitic cirrhosis.

2. The content of IL-6 in the blood serum in patients with cirrhosis with SBP was significantly increased, and the level of IL-6 in the group of persons with cirrhosis with SBP was increased by 6.3 times compared with the control, and in the group of patients with cirrhosis without SBP - by 2.7 times, respectively. Between groups, IL-6 values were 2.3 times higher in cirrhosis with SBP.

3. The concentration of IL-8 in patients with cirrhosis with SBP was significantly increased in patients with cirrhosis with SBP by 7 times compared with the control, in the group of patients with cirrhosis without SBP - by 3.4 times, respectively, and among themselves.

Key words: main immune cytokines, interleukins, immunity, liver cirrhosis, bacterial peritonitis, viral hepatitis.

Актуальность

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) это наиболее часто встречающееся инфекционное осложнение декомпенсированного цирроза печени (ЦП), основной отличительной характеристикой которого, является воспаление висцеральной и париетальной брюшины без нарушения целостности внутренних органов, не требующее хирургического вмешательства [1,3,6,9,11]. На сегодняшний день данные по частоте этого осложнения противоречивы: СБП составляет 7-31% от общего числа больных ЦП, наблюдающихся стационарно [4,8,10,17,18, 19,22]. Также считают, что спонтанный бактериальный перитонит в классическом варианте наблюдается у 10-15% больных циррозом печени, чаще алкогольного генеза (88%) [1,4,5,7,10].

Считается, что ключевым патогенетическим фактором СБП транслокация бактерий из просвета кишечника в регионарные лимфоузлы, лимфу и кровоток на фоне портальной

гипертензии (ПГ) и синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в просвете кишечника. Большое значение в развитии СБП имеют такие факторы, как повышение проницаемости кишечной стенки, замедление кишечного транзита, снижение местного и системного иммунного ответа, нарушение фагоцитарной активности ретикуло-эндотелиальной системы печени и снижение защитных свойств асцитической жидкости (АЖ) [5,7,8,13,15,17].

Сложность диагностики СБП при декомпенсированном ЦП обусловлена стертой клинической картиной, необходимостью проведения дифференциальной диагностики с хирургическими заболеваниями (острым аппендицитом, острым панкреатитом и панкреонекрозом, канцероматозом брюшины, перитонитом туберкулезной этиологии и др.). Несмотря на видимые успехи современной гепатологии и хирургии, СБП часто не диагностируется, что не позволяет проводить адекватные и своевременные лечебные мероприятия.

Понимание механизмов развития СБП привело к внедрению в практику новых диагностических методов исследования, в частности, иммунологических, изучение которых имеет важное значение в оценке иммунной системы организма на фоне длительной персистенции вирусов. Ранее «золотым стандартом» в диагностике СБП являлся классический микробиологический метод посева АЖ на питательные среды. Дальнейшее изучение проблемы показало, что эффективность диагностики зависит от многих факторов и, несмотря на высокую специфичность, чувствительность его достаточно низка и не превышает 25-42% [3,10,11,15]. В более поздних исследованиях в качестве теста на инфицированность АЖ был предложен метод подсчета палочкоядерных лейкоцитов (ПЯЛ), в соответствии с которым принято считать инфицированной АЖ в случае наличия в ней ПЯЛ > 250/мм. Более того, в последние годы активно внедряются иммунологические методы диагностики бактериального перитонита на фоне цирроза печени. Это очень важный момент, который заключается в том, что иммунологические методы исследования позволяют проводить раннюю диагностику и прогнозирование течения осложнений [8,9,12,14,21].

Что касается таких иммунологических маркеров, как цитокинов, по литературным данным известно, что чрезмерная продукция некоторых цитокинов, в частности IL-1, TNF- α , IL-6, обнаруживается при циррозе печени и дополнительно при бактериальном септическом поражении [7,14,17,19]. Повышенный уровень секреции этих провоспалительных цитокинов служит непосредственной причиной смерти, являясь осложнениями декомпенсированного цирроза печени [4,11].

Известно, что вирусные гепатиты привлекают внимание большого числа исследователей благодаря своей распространенности и устойчивости к терапевтическому воздействию. Ключом к разгадке феномена персистенции вируса гепатитов В и С, особенно гепатита С в организме человека, вероятно, служит баланс влияний Т-хелперов 1 и 2-го типов, особенно на ранних стадиях заболевания [1,5,8,9,16]. Предполагается, что в этот период эффективность противовирусного иммунитета при вирусных гепатитах В и С определяется в первую очередь активностью клеточного звена иммунитета, которое регулируется Т-хелперами 1-го типа через продукцию таких цитокинов [5,8,11,14]. Кроме того, вирусы вызывающие продолжительное персистирование в ходе своей эволюции выработали множество способов влияния на развитие иммунного ответа организма-хозяина в свою «пользу». Согласно данным, белковые продукты вируса гепатита С могут блокировать внутриклеточную передачу сигналов от рецепторов интерферона и снижать секрецию IL-2 и IFN- γ активированными Т-лимфоцитами. Это естественно воздействует на баланс Т-хелперов 1-го и 2-го типов и вызывает смещение в пользу ТХ2-го типа, что, вероятно, является частью стратегии выживания вируса [8,10,12,17,19,20].

Вирусные гепатиты В и С, также D является одной из основных причин хронических вирусных болезней печени. Установлено, что по данным ВОЗ в настоящее время в мире вирусами гепатитов инфицировано более 250 млн. человек и ежегодно инфицируются. Вирусные гепатиты являются причиной 70% случаев хронического вирусного гепатита, 40% случаев цирроза печени и 60% случаев гепатоцеллюлярного рака [4,6,7,14,17]. В связи с этим, изучение последствий вирусных гепатитов во всем мире является самой важной проблемой, которую необходимо решать. Актуальность выбранной темы работы обусловлена как значительной распространенностью и высокой летальностью больных ЦП, осложненным СБП, так и необходимостью совершенствования критериев распознавания, методов терапии и

профилактики с учетом современных представлений об этиологии и иммунопатогенезе осложнений ЦП.

Цель исследования оценить иммунореактивность организма путем изучения основных медиаторов воспаления как критерии спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени вирусной этиологии.

Материал и методы

Обследованы 64 госпитализированных пациентов с подтвержденным декомпенсированным циррозом печени (38 мужчин и 26 женщин), которые были госпитализированы в Института вирусологии МЗ РУз и Бухарской областной инфекционной больницы 2021-2022гг, и будут представлены как основная группа пациентов. Все пациенты были разделены на 2 группы: лица с ЦП с СБП и лица с ЦП без СБП. Группа с ЦП с СБП является основной группой. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц аналогичного возраста и пола. Диагноз ЦП установлен на основании клинических и общепринятых лабораторно-инструментальных методов исследования. С целью установления степени тяжести и прогноза состояния больных, была использована современная клиническая классификация по Чайлд-Пью. На основании, которой пациенты с ЦП находились на декомпенсированной стадии заболевания. Маркеры вирусных гепатитов В и С идентифицировали иммуноферментным методом (ИФА) и подтверждали полимеразной цепной реакцией (ПЦР). Вирусологические исследования показали, что в 53,1% случаев выявлена HBV-инфекция, в 29,6% – HBV+HDV и в 17% - HCV-инфекция. В обеих группах пациентов с ЦП вирусная картина представлена практически идентичной.

Критерием исключения явились – ВИЧ/СПИД, сифилис, туберкулез, сахарный диабет, тяжелые системные заболевания и злокачественные новообразования включая гематологические заболевания, кахексию, активное кровотечение. Письма об информированном согласии были получены от всех обследованных пациентов.

Иммунологические исследования проведены в лаборатории фундаментальной иммунологии Института иммунологии и геномики человека АН РУз на основании научного договора между Институтом и НИИ Вирусологии МЗ РУз. Исследования включали изучение сывороточной концентрации основных цитокинов иммунной системы для оценки иммунореактивности пациентов с декомпенсированным ЦП. Были изучены основные цитокины иммунитета - ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке периферической крови больных. Для исследования были использованы диагностические наборы Вектор-Бест, Новосибирск для ИФА исследований в 2021-2022гг.

Весь статистический анализ и подготовка графиков были выполнены с использованием программного обеспечения GraphPad Prism версии 8.0 (GraphPad Software Inc.). Категориальные переменные были представлены как частоты или проценты, а непрерывные переменные были показаны как средние значения \pm стандартное отклонение или медианы с межквартильными диапазонами (IQR). Параметрический двусторонний t -критерий Стьюдента и непараметрический U - критерий Манна-Уитни надлежащим образом использовались для расчета средней разницы между группами. Категориальные переменные сравнивались с использованием точного критерия Фишера. Р значения менее 0,05 считались значимыми.

Результат и обсуждение

Нами исследованы концентрации основных провоспалительных цитокинов при декомпенсированном ЦП со спонтанным бактериальным перитонитом и с циррозом печени без перитонита. На сегодняшний день достаточно широко освещены иммунологические параметры клеточного и гуморального факторов иммунитета в отдельности при хронических вирусных заболеваниях печени [1,2,4,7]. Однако, вопросы, касающиеся цитокиновой регуляции иммунитета при вирусных поражениях печени, в частности выявление особенностей прогрессирования хронических процессов печени остаются открытыми. Одним из важных направлений современной медицины, работающей на стыке с молекулярной биологией, является исследование роли цитокинов в патогенезе развития хронических заболеваний и их осложнений.

Так, цитокины рассматривают как низкомолекулярные белки, которые продуцируются клетками различных типов и являются медиаторами межклеточных взаимодействий при иммунном ответе. Цитокины, будучи тесно взаимосвязанными, между собой, образуют единую

и цельную систему – цитокиновую сеть, в рамках которой проявления биологического действия отдельных цитокинов существенно модифицируются. Развитие хронического воспалительного процесса в печени, в том числе под воздействием вирусов гепатита В и С, находится под контролем целого комплекса взаимодействующих клеток, связанных с печеночным синусоидом, - синусоидальными, или непаренхиматозными, клетками, а именно – с эндотелиальными клетками синусоидов, звездчатыми клетками Ито и купферовскими клетками печени. Последние представляют собой важную часть системы мононуклеарных фагоцитов. Синусоидальные клетки являются основой воспалительных реакций, которые реализуются путем выработки этими клетками цитокинов, которые в повышенных концентрациях диагностируются в периферической крови. При вирусном хроническом поражении печени формируется особый вариант клеточных взаимоотношений, определяющий развитие внеклеточного матрикса, что ведет к необратимому нарушению структуры и функции печени [8,18].

Известно, что провоспалительные цитокины продуцируются и секретируются, и начинают действовать на иммунокомпетентные клетки участвуя в запуске специфического иммунного ответа и в эффекторной его фазе. В эту группу включают многие цитокины, но самые основные которые будут представлены в данной работе – ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8. Так, нами изучены сывороточные концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8) у лиц с декомпенсированным ЦП со спонтанным бактериальным перитонитом по сравнению с данными лиц с ЦП без перитонита. В таблице 1 представлены основные значения провоспалительных цитокинов у лиц с декомпенсированным ЦП со спонтанным бактериальным перитонитом.

Таблица 1.

Сравнительная характеристика провоспалительных цитокинов при ЦП со спонтанным бактериальным перитонитом, М \pm м

Пациенты	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл
ЦП с перитонитом	46,8 \pm 2,45*	28,9 \pm 3,50*	129,5 \pm 14,73*
ЦП без перитонита	19,7 \pm 1,55*^	12,4 \pm 0,68*^	62,5 \pm 3,26*^
Контроль	4,24 \pm 1,18	4,58 \pm 0,81	18,42 \pm 1,66

*Примечание: * - различия с контрольными значениями, ^ - различия между группами.*

Сравнительный анализ провоспалительных цитокинов у пациентов с ЦП со спонтанным бактериальным перитонитом выявил наличие достоверной разницы со значениями с группой больных без перитонита и контрольной группами ($p < 0,001$). Установлено, что сывороточный уровень ИЛ-1 β в группе пациентов ЦП со спонтанным бактериальным перитонитом составил 46,8 \pm 2,45 пг/мл, тогда как в группе больных с ЦП без перитонита - 19,7 \pm 1,55 пг/мл, и в контрольной группе - 4,24 \pm 1,18 пг/мл. Как видно, уровень ИЛ-1 β в группе лиц с ЦП с перитонитом был в 11 раз выше нормы, и в 2,4 раза выше значения пациентов с ЦП без перитонита. Как мы знаем, ИЛ-1 бета это один из самых известных и широко изученных провоспалительных цитокинов, который продуцируется макрофагами, моноцитами, тучными клетками, лимфоцитами. Механизм действия – провоспалительный, активирует макрофаги, гранулоциты и цитотоксические клетки, стимулирует процесс воспаления. Именно ему отводится огромная роль в повреждении печеночной ткани. Считают, что вирусы гепатитов В и С запускают выработку ИЛ-1 бета [4,7]. Избыточное содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β способствует поддержанию воспалительного процесса в печени и может способствовать усилению фиброгенеза в печени пациентов с хроническими вирусными поражениями печени. ИЛ-1 β относится к ключевым провоспалительным цитокинам, представляющим собой полипептид с молекулярной массой 15 кД. Повышает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность, оказывает пирогенный эффект [4,7,16,19]. Именно для ИЛ-1 β характерен запуск реакции воспалительно-регуляторного каскада, а также для ИЛ-1 β характерна стимуляция макрофагов и синтез ИЛ-6 [4,7]. Следовательно, анализ ИЛ-1 β в сыворотке периферической крови пациентов с ЦП с СБП и без позволил выявить значительное повышение ИЛ-1 β в обеих группах больных, и значительно в группе лиц с ЦП с СБП, что видимо, объясняется наличием выраженного цирротического процесса с бактериальным осложнением. Это значит, что ИЛ-1 β может служить маркером ранней диагностики и прогнозирования бактериального перитонита на фоне асцитического ЦП.

Далее проведен анализ содержания ИЛ-6 в сыворотке периферической крови пациентов с ЦП с СБП и без. Анализ также позволил выявить достоверное повышение в двух группах сывороточные значения ИЛ-6 в исследуемых группах. Так, ИЛ-6 в группе лиц с ЦП с СБП повышен в 6,3 раза по сравнению с контролем. А в группе больных ЦП без СБП – в 2,7 раза, соответственно. Все значения были достоверными. Причем, разница между группами показало, что в группе лиц с ЦП с СБП уровень ИЛ-6 был наиболее высоким и был повышен в 2,3 раза по сравнению со значением пациентов с ЦП без СБП. Результаты анализа представлены в таблице 1. Полученные нами данные, во-первых, указывают на важное диагностическое значение ИЛ-6 в прогрессировании инфекционного процесса, а с другой стороны показывают бактериальный фон в виде значительного повышения ИЛ-6 в крови. Так, средний уровень ИЛ-6 в группе пациентов ЦП с СБП составил $28,9 \pm 3,50$ пг/мл, тогда как в группе лиц ЦП без СБП – $12,4 \pm 0,68$ пг/мл, соответственно ($p < 0,05$). Следовательно, нами выявлено значительное повышение концентрации ИЛ-6 в группе лиц с ЦП, причем максимальное значение ИЛ-6 обнаружено в группе пациентов с ЦП с СБП. ИЛ-6 представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 21-28 кД и является плеiotропным цитокином с широким диапазоном биологической активности, который продуцируется как лимфоидными, так и нелимфоидными клетками организма. Установлено, что ИЛ-6 регулирует иммунный и острофазный ответ, воспаление, онкогенез и гемопоэз [8,12,13,17]. Одной из основных функций ИЛ-6 является регуляция процессов созревания антителпродуцирующих клеток из В-лимфоцитов и самой продукции иммуноглобулинов. ИЛ-6 участвует в активации Т-лимфоцитов, индуцирует синтез многих острофазных белков: фибриногена, гаптоглобина, С-реактивного белка и др. [12,13,17,21]. Следовательно, нами обнаружено повышение провоспалительных цитокинов в сыворотке периферической крови пациентов с ЦП с СБП и без СБП. Известно, что важным иницирующим воспалению цитокином является ИЛ-1 β . И поэтому, ИЛ-1 β не всегда играет положительную роль в течение заболевания. Нарушение цитокинового баланса в сторону гиперпродукции ИЛ-1 β сопровождается избыточными симптомами воспаления, а порой является центральным звеном иммунопатогенеза прогрессирования заболевания, либо осложнений.

Изучение сывороточной концентрации ИЛ-8 у пациентов с ЦП с СБП и без позволил выявить следующие изменения. Так, анализ позволил выявить достоверное повышение в двух группах сывороточные значения ИЛ-8 в исследуемых группах, в принципе это логично, потому что ИЛ-8 является наиболее чувствительным цитокином к бактериальным инфекциям. Так, ИЛ-8 в группе лиц с ЦП с СБП повышен в 7 раз по сравнению с контролем. А в группе больных ЦП без СБП – в 3,4 раза, соответственно. Все значения были достоверными. Причем, разница между группами показало, что в группе лиц с ЦП с СБП уровень ИЛ-8 был наиболее высоким и был повышен в 2,3 раза по сравнению со значением пациентов с ЦП без СБП. Результаты анализа представлены в таблице 1. Полученные нами данные указывают также на важное диагностическое значение ИЛ-8 в присоединении бактериального воспаления на фоне прогрессирующего цирроза печени. Так, средний уровень ИЛ-8 в группе пациентов ЦП с СБП составил $129,5 \pm 14,73$ пг/мл, тогда как в группе лиц ЦП без СБП – $62,5 \pm 3,26$ пг/мл, соответственно ($p < 0,05$). Следовательно, выявлено повышение концентрации ИЛ-8 в группе лиц с ЦП, причем максимальное значение ИЛ-8 обнаружено в группе пациентов с ЦП с СБП, что доказывает бактериальную природу воспаления. ИЛ-8 представляет собой хемокин, самый мощный провоспалительный пептид, реагирующий на бактериальную инфекцию. ИЛ-1 бета и ИЛ-6 являются цитокинами, поддерживающими продукцию и влияние ИЛ-8 при воспалении [8,12,17,22].

Из литературных данных известно, что избыточное содержание провоспалительных цитокинов способствует поддержанию воспалительного процесса в организме и может способствовать усилению циррозированию, подавлению системного и местного иммунитета, а также присоединения бактериальной инфекции на этом фоне. Как сказано выше, нарушение цитокинового баланса в сторону гиперпродукции ИЛ-1 β сопровождается избыточными симптомами воспаления, а порой является центральным звеном иммунопатогенеза бактериальных осложнений на системном уровне. Так, изучение уровней цитокинов позволит получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток; о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и прогнозе; о соотношении процессов активации Т-хелперов 1 и 2 типов, что очень важно при ранней диагностике хронических заболеваний и их прогнозирования. Скорее всего, поэтому,

спонтанный бактериальный перитонит является наиболее часто встречающимся инфекционным осложнением декомпенсированного ЦП, основной отличительной характеристикой, которого является воспаление висцеральной и париетальной брюшины без нарушения целостности внутренних органов, не требующее хирургического вмешательства. Исследование цитокинов на фоне ЦП может быть специфической диагностикой инфекционных заболеваний с помощью определения уровня тех или иных цитокинов. Анализ уровней цитокинов позволяет получить информацию о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и прогнозе, что имеет значение в диагностике СПБ у больных ЦП.

Выводы

1. У лиц с ЦП с СБП выявлено, что сывороточный уровень ИЛ-1 β был в 11 раз выше нормы, и в 2,4 раза выше значения пациентов с ЦП без перитонита, что доказывает наличие выраженного цирротического процесса с бактериальным осложнением. Уровень ИЛ-1 β может служить маркером ранней диагностики и прогнозирования бактериального перитонита на фоне асцитического ЦП.

2. Анализ содержания ИЛ-6 в сыворотке периферической крови пациентов с ЦП с СБП показал достоверное повышение, причем уровень ИЛ-6 в группе лиц с ЦП с СБП был повышен в 6,3 раза по сравнению с контролем, а в группе больных ЦП без СБП – в 2,7 раза, соответственно. При сравнении между группами значение ИЛ-6 было наиболее высоким в 2,3 раза в группе больных с ЦП с СБП. Нарушение цитокинового баланса в сторону гиперпродукции ИЛ-6 сопровождается избыточными симптомами воспаления, а порой является центральным звеном иммунопатогенеза прогрессирования заболевания и осложнений.

3. Изучение сывороточной концентрации ИЛ-8 у пациентов с ЦП с СБП выявило достоверное повышение ИЛ-8 в группе лиц с ЦП с СБП в 7 раз по сравнению с контролем, в группе больных с ЦП без СБП – в 3,4 раза, соответственно. И между собой, наиболее высокие значения ИЛ-6 наблюдались в группе лиц с ЦП с СБП. Что также показывает, что ИЛ-8 есть важный пептид, регулирующий иммунный воспалительный ответ на бактериальную инфекцию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахин А.В. Система регуляторных цитокинов и сывороточного интерферона альфа при хронических диффузных заболеваниях печени. /Автореферат дисс. д.м.н. 2004, 24с.
2. Балашова А.А., Аришева О.С., Гармаш И.В. и соавт. Цитокины и алкогольная болезнь печени. // - Клинич.фармак. и терапия - 2017 - Т. 26 (1) - с. 41-45.
3. Булатова И.А., Щекотова А.Б., Подучаева С.Б. и др. Цитокины у больных циррозом печени вирусного и невирусного генеза. // Новости «Вектор - Вест» - 2015- №1 (75) - С.2 - 5.
4. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и соавт. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. // Росс.Журн.Гастр.Гепат. и Колопр. - 2017 - Т. 27. - №6 - с. 20-40.
5. Холматов П.К., Додхоев Д.С., Хидиров М.А. Концентрация интерлейкина-6 в сыворотке крови больных циррозом печени. //Вестник Авиценны - 2013. - №2 (55) - С. 149-152.
6. Abdel-Rahman N Zekri., Hanaa M Alam El-Din et all. Serum levels of soluble Fas, Soluble TNF-receptor-II, interleukin-2 receptor and interleukin-8 as early predictors of hepatocellular carcinoma in Egyptian patients with hepatitis C virus Genotype-4. // Comp. Hepatolog. - 2010. - №9 (1)
7. Buch A.C., Patil A., Halder N et all. Relation of Lymfocyte subsets and cytokines in different grades of alcoholic cirrhosis. // J. of clinical and clin. - 2019 - Vol. 13(1). - P. 8-11.
8. Claria J., Stauber RE., Coenraad M J et al. Sistemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute - on chronic liver failure // Hepatology - 2016. - № 64 (4) - P. 1249 - 1262
9. Claudia O., Zein., Rocio Lopes., Xiaoming Fu. Pentoxifylline decreases oxidized linid products et all in nonalcoholic steatohepatitis: New evidence on the potential therapeutic mechanism. // J. Hepatology. - 2012. -№56. - P. 1291-1299.
10. Dirchwolf M., Podhorzer A., Marino M et al. Immune dysfunction in cirrhosis: Distinet cytokines phenotypes according to cirrhosis severity. // CytoKine . - 2016. - №77. - P. 14-25.
11. Fathia A Manaa., Khaled G., Abdel Wahhab. Physiological potential of cytokines and liver damages. // Hepatoma Res. - 2016 - №2 - P. 131-143.

12. Fisher J., Silva T.E., Soares E Silva et al. From stable disease to acute-on-chronic liver failure: circulating cytokines are related prognosis in different states of cirrhosis. // *Cytokines* - 2017. - №91 - P. 162-169.
13. Iiangumaran S., Morrigl R., Kalvakolanu DV. Editoriali Cytokines in liver diseases. // *Cytokine* - 2019 - Vol. 124 - P.54
14. Joan Claria., Vicente Arroyo., Richard Morean. The acute - on -chronic liver failure syndrom, or when the innate immune system gaes astray. // *J. of Immunology* - 2016 - T. 197. Vol.10. P.3755-3761.
15. Josiane Fisher., Leonardo Lucca Schiavon. From stable disease to acute-on chronic liver failure: circulation cytokines are related to prognosis in different stages of cirrhosis. // *Cytokine* - 2017 - Vol. 91 - P. 162-169.
16. Koyama Y., Xu J., Liu X et al. New developments on the treatment of liver fibrosis. // *Di.dis.* - 2016 - Vol. 34 - №5 - P.589-596.
17. Lebrec D., Thabut D., Oberti F et al. Pentoxifilline does not decrease shot-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis // *Gastroenterology* - 2010. - №138 (5) - P. 1755-1762.
18. Manuel Romero-Gomez., Rajiv Jalan. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure // *J. of Hepatology* - 2015. - V.62. P. 437-447.
19. Manzhali E., Virchenko O., Falalycyeva T et al. Hepatic encephalopathy aggravated by systemic inflammation. // *Dig. thy gys* - 2019 - V.37 - №6. - P. 509-517.
20. Martin-Mateos., Melchor Alvares., Mon M., Albillos A., Dysfunctional immune response in Acute - on - chronic liver failure: in takes two to tango. // *Fronties in immunology* - 2019 - №10 - P. 973-992.
21. Yong Kul Jung., Hyung Joon Yim. Reversal of liver cirrhosis current evidence and expectations. // *Korean J. of internal med.* - 2017 - T.32. - Vol.2 -P.213-228.
22. Zhang S., Huang D., Weng J et all. Neutralization on Interleukin - 17 attenuates cholestatic liver fibrosis in Mia. // *Scand. J. Jmmunol.* - 2016. - №83 (2) - P. 102-108.

Поступила 09.03.2022