



Михайлова Е.И., Першенкова О.С.✉, Шафорост А.С., Лавренова А.С., Голубых Н.М.
Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Роль адипокинов адипонектина, лептина и интерлейкина-6 в прогнозировании течения алкогольной болезни печени

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Михайлова Е.И. – сбор и анализ результатов, написание текста; Першенкова О.С. – сбор и статистическая обработка данных, редактирование; Шафорост А.С., Лавренова А.С., Голубых Н.М. – анализ и обработка результатов ИФА.

Подана: 16.05.2024

Принята: 20.08.2024

Контакты: 70bssr@tut.by

Резюме

Введение. При алкогольной болезни печени (АБП) нарушения баланса продукции и/или действия адипокинов приводят к различным метаболическим изменениям и, как следствие, повреждению печени. Предполагается, что уровни циркулирующих адипокинов изменяются в основном на конечной стадии развития АБП, коррелируя с тяжестью поражения печени.

Цель. Оценить возможность использования тестов определения адипонектина, лептина и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в качестве маркеров прогрессирования АБП.

Материалы и методы. Проведено открытое исследование типа «случай – контроль», в котором принял участие 91 пациент с АБП с признаками цирроза печени и 42 здоровых добровольца. Алкогольная этиология заболевания подтверждалась результатами заполнения опросников CAGE и AUDIT. Оценка уровней адипокинов в сыворотке крови проводилась с использованием иммуноферментного анализа (ELISA). Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с применением пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты. Установлено повышение сывороточных уровней всех трех адипокинов у пациентов с АБП по сравнению с их значениями в контрольной группе. В отличие от адипонектина уровни ИЛ-6 и лептина продемонстрировали рост показателей только у субъектов мужского пола. При переходе от стадии субкомпенсации (класс В по Чайлду – Пью) к стадии декомпенсации АБП (класс С по Чайлду – Пью) концентрации адипонектина и ИЛ-6 значительно повышались, а лептина – снижались. Сывороточные уровни адипонектина и ИЛ-6 оказались повышенными при асците, печеночной энцефалопатии и нарушении функции почек, в то время как уровни лептина были повышены при варикозных венах пищевода, понижены при асците.

Заключение. Ассоциация высоких уровней адипонектина и ИЛ-6 с тяжелой степенью поражения печени и развитием осложнений АБП (асцита, печеночной энцефалопатии и нарушения функции почек) делает их информативными маркерами в отношении прогрессирования АБП. Из-за гендерных различий в уровнях сывороточного лептина маркер по-разному может проявлять себя при АБП у лиц мужского и женского пола.



Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, прогностические маркеры, адипокины, лептин, ИЛ-6

Elena I. Mikhailova, Olga S. Pershenkova✉, Alexandr S. Shaforost, Anjela S. Lavrenova, Nadezhda M. Golubykh
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Role of Adipokines Adiponectin, Leptin and Interleukin-6 in Predicting the Course of Alcoholic Liver Disease

Conflict of interests: not declared.

Author contributions: Elena I. Mikhailova – text writing, results collecting and analysing, text writing; Olga S. Pershenkova – data collection and statistical processing, editing, Alexandr S. Shaforost, Anjela S. Lavrenova, Nadezhda M. Golubykh – ELISA results analysis and processing.

Submitted: 16.05.2024

Accepted: 20.08.2024

Contacts: 70bssr@tut.by

Abstract

Introduction. In alcoholic liver disease (ALD), imbalances in the production and/or action of adipokines lead to various metabolic changes and, consequently, to liver damage. It is assumed that the levels of circulating adipokines changed mainly at the end stage of ABP, correlating with the severity of liver damage.

Purpose. To evaluate the feasibility of using adiponectin, leptin and interleukin-6 (IL-6) assays as markers of ALD progression.

Materials and methods. An open case-control study was conducted, which included 91 patients with ALD with signs of liver cirrhosis and 42 healthy volunteers. Alcoholic etiology of the disease was confirmed by the results of the CAGE and AUDIT questionnaires. The levels of adipokines in serum were assessed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Statistical processing of the study results was performed using the Statistica 10.0 software package (StatSoft Inc., USA).

Results. An increase in serum levels of all three adipokines was found in patients with ABP compared to their values in the control group. In contrast to adiponectin, the levels of IL-6 and leptin showed an increase only in male subjects. When progressing from ALD subcompensation stage (Child-Pugh class B) to ALD decompensation stage (Child-Pugh class C), adiponectin and IL-6 levels increased significantly, while leptin concentrations decreased. Serum levels of adiponectin and IL-6 appeared elevated in ascites, hepatic encephalopathy, and renal dysfunction, whereas leptin levels were elevated in esophageal varices and decreased in ascites.

Conclusion. The association of high adiponectin and IL-6 levels with severe liver damage and ALD complications (ascites, hepatic encephalopathy and renal dysfunction) makes them informative markers for ALD progression. Due to gender differences in serum leptin levels, the marker may manifest itself differently in male and female patients with ALD.

Keywords: alcoholic liver disease, prognostic markers, adipokines, leptin, IL-6

■ ВВЕДЕНИЕ

В основе развития алкогольной болезни печени (АБП) лежит множество молекулярных факторов, которые представлены цитокинами, адипокинами, хемокинами и нейротрансммиттерами [1]. Адипокины, включающие несколько сотен различных веществ, относятся к своеобразным цитокинам и продуцируются белой жировой тканью (БЖП), которая считается важным эндокринным органом. К адипокинам причисляются классические гормоны, такие как лептин, факторы роста, в том числе такие, как инсулиноподобный фактор роста 1, а также медиаторы воспаления, ферменты и метаболиты. Выработка адипокинов сопровождается перекрестным влиянием БЖП на другие системы и органы [1–4]. При АБП нарушения баланса продукции и/или действия адипокинов приводят к различным метаболическим изменениям и, как следствие, к повреждению печени [1].

Предполагается, что уровни циркулирующих адипокинов изменяются в основном на конечной стадии развития АБП, коррелируя с тяжестью поражения печени. Такие ассоциации интересны прежде всего тем, что указывают на функциональную роль адипокинов в патофизиологии цирроза печени (ЦП) и его осложнений, что позволяет предположить наличие у адипокинов потенциала прогностических биомаркеров. Однако опубликованные данные о роли адипокинов в патофизиологических механизмах прогрессирования АБП и их возможности использования в качестве маркеров прогноза развития ЦП неоднозначны и требуют дальнейшего подтверждения [5].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить возможность использования тестов определения адипонектина, лептина и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в качестве маркеров прогрессирования АБП.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено открытое исследование типа «случай – контроль» с формированием группы 1 из 91 пациента с АБП с признаками ЦП, группы 2 – 42 здоровых добровольцев. В исследование включались здоровые добровольцы и пациенты в возрасте старше 18 лет с диагностированной АБП, подписавшие информированное согласие.

Критерием включения в исследование являлось наличие АБП. Алкогольная этиология заболевания подтверждалась результатами заполнения опросников CAGE и AUDIT, согласно которым субъекты исследования группы 1 являлись сильно пьющими, так как употребляли алкоголь более 100 г в день в течение не менее 10 лет.

Критерием исключения из исследования считалось наличие хронического заболевания печени с любой другой этиологией заболевания, кроме алкогольной. С целью верификации диагноза проводились стандартные клинико-анамнестические, лабораторные и инструментальные методы обследования. Тяжесть поражений печени определялась по результатам подсчета баллов по шкалам Чайлда – Пью и MELD. Для расчета баллов использовались доступные в Интернете калькуляторы, а именно <http://www.mayoclinic.org> и <http://potts-uk.com/livercalculator.html>.

Все здоровые добровольцы не состояли в родстве, не имели клинических симптомов каких-либо заболеваний и не подвергались хирургическим вмешательствам.

Серологические маркеры (адипонектин, лептин и интерлейкин-6) в сыворотке крови определялись путем проведения твердофазного иммуноферментного



анализа (ELISA) на базе научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета. Сыворотка субъектов исследования была разделена на аликвоты и хранилась для последующего обнаружения серологических маркеров при температуре -20°C .

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере при помощи пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). 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%-го доверительного интервала (95% ДИ) и межквартильного размаха (P25–P75). Сравнение количественных данных двух и более независимых выборок проводилось при помощи непараметрических критериев Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни, Данна. При сравнении категориальных переменных двух выборок использовался двусторонний точный критерий χ^2 . 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 ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 133 пациентов, включенных в исследование, было 86 (64,67%) мужчин и 47 (35,33%) женщин. Медиана (Me) возраста субъектов исследования составила 45,00 (95% ДИ 42,00–49,00; P25–P75 41,00–48,00). Исходная характеристика исследуемой популяции представлена в табл. 1 и 2.

На первом этапе проведена сравнительная оценка сывороточных уровней адипокинов у пациентов с АБП и здоровых добровольцев (табл. 3). В основе анализа лежали сведения о том, что важным патогенетическим механизмом развития АБП является воспаление БЖТ, приводящее к формированию синдрома инсулинорезистентности, а в конечном итоге к жировому перерождению печени. Развитие инсулинорезистентности происходит за счет адипокинов, вырабатываемых БЖТ [6]. Кроме этого, под действием адипокинов развивается выраженный энергетический дисбаланс и усиление процессов катаболизма. Впоследствии, как показано на мышинной модели, развитие жирового перерождения печени приводит к значительной потере массы БЖТ, развитию ее дисфункции и, как следствие, обратному транспорту триглицеридов и дисбалансу

Таблица 1
Исходная характеристика исследуемой популяции
Table 1

Baseline characteristics of the study population

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
	n=91	n=42	
Возраст (Me, 95% ДИ)			
Мужчины	54,00 (48,89–58,00)	32,00 (25,99–39,00)	<0,0001
Женщины	49,00 (44,92–7,08)	40,00 (21,38–53,34)	0,02
Пол (абсолютное кол-во, %)			
Мужчины	53 (58,24)	33 (78,57)	0,02
Женщины	38 (41,76)	9 (21,43)	0,02

Таблица 2
Исходная клиничко-лабораторная характеристика представителей исследуемой популяции в зависимости от пола*

Table 2
Baseline clinical and laboratory characteristics of the study population depending on gender*

Показатель	Алкогольные ЦП						p
	Мужчины (n=52)			Женщины (n=39)			
	Me	95% ДИ	P25-P75	Me	95% ДИ	P25-P75	
Возраст, лет	54,00	48,89–58,00	44,50–62,25	49,00	44,91–57,08	44,00–60,00	0,37
АЛТ, Ед/л	31,00	26,00–43,00	23,50–51,00	32,00	26,00–47,17	25,00–50,75	0,56
АСТ, Ед/л	67,7500	47,39–89,00	39,00–110,00	68,00	51,00–86,08	47,75–109,00	0,72
ОБ, мкмоль/л	45,20	21,85–67,86	18,85–109,35	37,60	31,88–58,71	24,88–111,38	0,64
ЩФ, Ед/л	212,50	175,21–283,95	155,00–354,00	327,00	220,24–360,92	184,25–416,50	0,09
ГТП, Ед/л	164,00	136,45–215,30	66,00–259,50	185,00	100,95–287,54	80,00–380,00	0,38
КР, мкмоль/л	87,50	81,00–92,91	75,00–105,00	82,00	74,08–94,96	68,00–96,00	0,35
АБ, г/л	32,65	30,39–34,55	29,70–37,65	33,40	29,07–36,98	28,25–39,050	0,88
МНО	1,50	1,37–1,70	1,29–1,87	1,50	1,43–1,65	1,41–1,65	0,97
ЭР	3,53	3,22–3,90	2,94–4,19	3,37	3,06–3,57	2,77–3,64	0,06
ГБ, г/л	118,00	106,00–127,00	100,00–132,00	109,00	103,00–108,02	96,25–109,75	0,30
ЛК, ×10 ⁹ /л	7,78	5,80–9,19	4,88–11,97	9,40	6,77–12,04	6,03–14,36	0,14
ТР, ×10 ⁹ /л	156,00	122,00–190,21	113,25–221,75	156,00	141,67–175,08	120,50–186,25	0,84
НТ, %	69,50	66,00–74,00	59,00–77,00	68,00	65,91–75,16	61,00–71,75	0,89
ОНЛ	3,05	2,08–3,88	1,69–5,25	3,53	2,86–4,45	2,38–5,17	0,30
Индекс Медря	34,30	26,22–45,92	24,10–58,65	26,95	20,44–44,97	18,60–51,59	0,24
MELD	18,00	15,00–22,00	13,00–24,00	15,00	14,00–20,30	14,00–22,50	0,67
ЧП, баллы	9,00	8,00–9,00	7,00–10,00	8,00	8,00–9,08	7,00–10,00	0,78

Примечания: * АБ – альбумин (нормальный диапазон [НД] 35–60); АЛТ – аланинаминотрансфераза (НД: <32 для женщин и <42 для мужчин); ЩФ – щелочная фосфатаза (НД 98–279); АСТ – аспартатаминотрансфераза (НД: <31 для мужчин и <37 для женщин); КР – креатинин (НД: 53,0–97,2 для женщин и 61,8–123,7 для мужчин); ЧП – балл по шкале Чайлда – Пью; ГТП – гамма-глутамилтрансспептидаза (НД: 5–36 для женщин и 8–61 для мужчин); ГБ – гемоглобин (НД: 112–157 для женщин и 137–175 для мужчин); МНО – международное нормализованное отношение (НД 0,85–1,15); MELD – модель терминальной стадии заболевания печени; НТ – нейтрофилы (НД 34,0–71,0); ОНЛ – отношение нейтрофилов к лимфоцитам; ТР – тромбоциты (НД 150–450); ЭР – эритроциты (НД 4,5–6,1); ОБ – общий билирубин (НД 0–18,81); ЛК – лейкоциты (НД: 3,98–10,04 для женщин, 4,23–9,07 для мужчин).

Таблица 3
Сравнение уровней адипокинов в сыворотке крови у пациентов с АБП и контрольной группы

Table 3
Comparison of serum adipokine levels in ALD patients and controls

Адипокины	Группа 1			Группа 2			p
	Me	95% ДИ	P25-P75	Me	95% ДИ	P25-P75	
Адипонектин (мг/л)	77,23	63,65–124,02	43,97–197,07	10,21	8,25–14,11	7,06–15,90	<0,0001
Лептин (нг/л)	1898,33	1414,81–2785,63	714,30–5160,00	841,35	303,47–1544,82	212,22–1892,92	<0,0001
ИЛ-6 (нг/л)	15,19	12,17–22,24	5,44–36,16	2,00	1,60–2,80	1,48–3,94	<0,0001



липидного гомеостаза печени [7]. В свою очередь клинические исследования показали, что патологическое снижение жировой массы у алкоголиков сопровождается высоким содержанием жира в гепатоцитах [8]. Анализ, проведенный в данном исследовании, продемонстрировал повышение сывороточных уровней всех трех адипокинов у пациентов с АБП по сравнению с аналогичными значениями у пациентов контрольной группы (табл. 4), что подтверждает решающую роль секреции БЖТ в патогенезе АБП и принципиально не противоречит результатам других исследований [5, 9].

Проведена внутри- и межгрупповая оценка сывороточных уровней адипокинов у пациентов с АБП и здоровых добровольцев в зависимости от пола (табл. 4). Установлено, что уровни адипонектина и лептина в группе здоровых добровольцев оказались выше у лиц женского пола по сравнению с субъектами мужского пола ($p=0,02$ и $p=0,003$ соответственно), что совпадает с результатами других исследований [10]. При АБП адипонектин показал более высокие значения у лиц женского пола ($p=0,0002$), в то время как лептин гендерных различий не обнаружил ($p=0,55$). Сывороточные концентрации ИЛ-6 не зависели от пола ни в группе здоровых добровольцев, ни в группе пациентов с АБП ($p=0,63$ и $p=0,33$ соответственно). Как видно из табл. 4, более высокие значения адипонектина и ИЛ-6 у пациентов с АБП по сравнению с контрольной группой наблюдались независимо от пола. Напротив, лептин продемонстрировал рост показателей своего содержания в сыворотке крови только у субъектов мужского пола ($p=0,01$). На различия (в том числе гендерные) в регуляции уровня лептина при АБП указывали многие исследователи, причем их данные были зачастую противоречивы и зависели от популяции [5, 10, 11]. Полученные в данном исследовании результаты сопоставимы с данными некоторых из них, согласно которым определяющим фактором гендерных различий уровней лептина у женщин предполагают инсулин, в то время как воспалительный процесс, обусловленный развитием алкогольного гепатита, по-видимому, оказывает большее влияние на пациентов мужского пола [12].

Таблица 4
Сравнение уровней адипокинов в сыворотке крови у женщин и мужчин с АБП и контрольной группы
Table 4
Comparison of serum adipokine levels in women and men with ALD and controls

Мужчины							p
	Группа 1			Группа 2			
	Me	95% ДИ	P25–P75	Me	95% ДИ	P25–P75	
Адипонектин	67,60	44,27–122,72	38,65–156,75	9,74	7,32–13,91	6,60–14,81	<0,0001
Лептин	2488,76	1007,70–4094,65	850,48–6237,50	1433,65	1018,48–1767,54	282,95–2248,89	0,01
ИЛ-6	17,12	12,10–24,06	7,89–39,77	1,86	1,60–2,74	1,45–3,68	<0,0001
Женщины							p
	Группа 1			Группа 2			
	Me	95% ДИ	P25–P75	Me	95% ДИ	P25–P75	
Адипонектин	96,96	66,02–251,77	63,31–352,11	20,88	14,29–36,26	14,25–37,53	<0,0001
Лептин	1898,32	1255,15–4947,07	836,35–5821,25	1995,93	1529,74–5452,92	1505,22–5498,13	0,51
ИЛ-6	12,87	6,45–20,56	5,13–25,16	2,86	1,62–7,69	1,82–5,76	0,003

Таблица 5
Сравнение уровней адипокинов в сыворотке крови в зависимости от возраста пациентов с АБП
Table 5
Comparison of serum adipokine levels according to the age of ALD patients

Адипокины у пациентов с АБП							p
Маркеры	<50 лет			≥50 лет			
	Me	95% ДИ	P25–P75	Me	95% ДИ	P25–P75	
Адипонектин	71,31	57,58–121,95	44,80–196,76	91,62	60,08–144,99	43,14–222,96	0,62
Лептин	1445,29	838,96–2332,47	439,58–3824,25	2488,08	1585,04–4081,59	1013,63–5859,38	0,13
ИЛ-6	14,73	8,49–20,08	5,41–34,75	17,26	12,21–25,09	5,46–30,32	0,52

Поскольку масса и функция жировой ткани изменяются по мере старения организма, была произведена оценка уровней сывороточных адипокинов в различных возрастных категориях (<50 лет и ≥50 лет). Возрастных различий в уровнях всех трех адипокинов не установлено (табл. 5).

Следующим шагом явилась оценка сывороточных уровней адипокинов в зависимости от степени тяжести АБП согласно критериям Чайлда – Пью. Как видно из табл. 6, концентрации адипонектина и ИЛ-6 значительно повышались, а лептина снижались при переходе от стадии субкомпенсации (класс В по Чайлду – Пью) к стадии декомпенсации АБП (класс С по Чайлду – Пью). Учитывая, что кроме метаболического компонента в развитии АБП присутствует воспалительная активность, повышение уровней адипонектина и ИЛ-6, вероятно, является индикатором выраженной системной воспалительной активации на конечных этапах развития АБП. С другой стороны, увеличение концентрации адипонектина можно объяснить еще и защитным механизмом, обусловленным известным противовоспалительным свойством маркера. Известно, что лептин также тесно связан с воспалительными и иммунными процессами, но он в значительной степени коррелирует с накопленной массой жира, а ее потеря на конечных стадиях развития АБП приводит к снижению циркулирующего уровня маркера [13]. Несмотря на часто противоречивые результаты других исследований, полученные данные подтверждают некоторые из них [5, 9, 14].

Далее проведен анализ связи сывороточных уровней адипокинов с функциональными пробами печени и традиционными маркерами воспаления (табл. 7 и 8). Положительная связь отмечена между концентрацией адипонектина и уровнями трансаминаз, нейтрофилов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ), что подтверждает связь адипонектина с воспалительным процессом в клетках печени. Уровни адипонектина повышались одновременно с показателями билирубина и щелочной фосфатазы, что позволяет предположить связь биомаркера с холестаазом. У мужчин отмечалась отрицательная корреляция между значениями сывороточного адипонектина и уровнем альбумина, что согласуется с продемонстрированной ранее ассоциацией маркера с тяжелым поражением печени. Кроме того, учитывая гепатопротекторный эффект адипонектина, повышенные уровни этого адипокина на конечных этапах развития АБП могут отражать противовоспалительную реакцию на повреждение печени, которая зависит от степени тяжести повреждения [3]. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей [3, 5, 15].



Таблица 6
Уровни адипокинов в сыворотке крови у пациентов с АБП в соответствии с классом по Чайлду – Пью
Table 6
Serum adipokine levels in ALD patients according to Child – Pugh class

Класс по Чайлду – Пью	Класс А – 1 (n=18)			Класс В – 2 (n=51)			Класс С – 3 (n=22)			p*	p
	Me	95% ДИ	P25–P75	Me	95% ДИ	25–75ПР	Me	95% ДИ	P25–P75		
Адипонектин	57,91	27,60–85,30	23,52–92,64	70,03	53,92–119,33	43,97–162,03	163,66	118,89–282,83	88,44–300,42	0,02	0,28 (1,2) 0,02 (2,3)
Лептин	1905,53	1049,71–5230,34	959,25–6186,50	2614,76	1709,48–4420,32	970,40–6237,50	848,36	579,16–1685,17	439,58–2245,28	0,047	0,56 (1,2) 0,02 (2,3)
ИЛ-6	7,07	3,28–24,44	2,61–25,16	14,51	11,88–18,64	6,06–23,64	32,21	22,13–49,61	20,75–51,64	0,004	0,15 (1,2) 0,01 (2,3)

Примечание: * p для критерия Краскела – Уоллиса.

Сывороточный уровень лептина отрицательно коррелировал со значениями нормализованного отношения (МНО), что подтверждает продемонстрированную ранее ассоциацию маркера с метаболическими расстройствами и мальнутрицией на поздних стадиях АБП, что согласуется с результатами других исследований [16].

ИЛ-6 продемонстрировал положительную корреляцию с уровнями активности трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазой, лейкоцитами и СОЭ, что, вероятно, отражает связь биомаркера с воспалением печени. Уровни ИЛ-6 повышались одновременно со снижением показателей альбумина. У женщин отмечалась положительная корреляция между значениями сывороточного ИЛ-6 и уровнем общего билирубина. Эти результаты подтверждают представление об изменении уровней ИЛ-6 в сыворотке крови в зависимости от тяжести заболевания печени. Представляется логичным, что увеличение сывороточных уровней ИЛ-6 зависит от тяжести заболевания печени, а положительные и отрицательные корреляции с различными лабораторными параметрами обусловлены их ключевой ролью в иницировании или сохранении повреждения печени. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей [17].

Кроме того, результаты выполненного исследования указывают на наличие ассоциации адипокинов с серьезными осложнениями АБП (табл. 9). Сывороточные уровни адипонектина и ИЛ-6 повышены при асците, печеночной энцефалопатии и нарушении функции почек, что не противоречит данным литературы [5, 17–19].

Напротив, пониженные уровни лептина, констатированные в выполненном исследовании, связаны с развитием асцита, что согласуется с выявленной гиполептинемией на конечных этапах развития АБП вследствие повышенного катаболизма и анорексии (табл. 9). В то же время повышенный уровень лептина указывал

Таблица 7
Результаты анализа взаимосвязи между уровнями сывороточных адипокинов и традиционными маркерами воспаления
Table 7
Results of analyzing the correlation between serum adipokine levels and conventional inflammatory markers

	ЛК	НТ	ОНЛ	СОЭ
Адипонектин				
τ*	0,127	0,157	0,0904	0,154
ρ	0,0775	0,0296	0,2434	0,0324
Лептин				
τ	-0,126	-0358	-0,885	-0,0254
ρ	0,0782	0,6164	0,2495	0,7221
Интерлейкин-6				
τ	0,169	0,0984	-0,0686	0,164
ρ	0,0199	0,1783	0,3783	0,0250

Примечание: * τ – ранговый коэффициент корреляции по Кендаллу.

Таблица 8
Результаты анализа взаимосвязи между уровнями сывороточных адипокинов и функциональными пробами печени
Table 8
Results of analyzing the correlation between serum adipokine levels and liver function tests

Показатель	Мужчины			Женщины		
	Адипонектин	Лептин	Интерлейкин-6	Адипонектин	Лептин	Интерлейкин-6
АЛТ						
τ	0,0097	-0,210	0,205	0,303	0,0109	0,0598
ρ	0,3004	0,0293	0,0367	0,00609	0,9319	0,6002
АСТ						
τ	0,212	-0,186	0,265	0,346	0,0842	0,309
ρ	0,0272	0,0507	0,0069	0,0020	0,4578	0,0058
ЩФ						
τ	0,228	-0,312	0,121	-0,0602	-0,216	0,0196
ρ	0,0199	0,0013	0,2294	0,5912	0,0587	0,8750
ГГТП						
τ	0,0836	0,0143	0,286	0,00854	-0,121	0,226
ρ	0,4072	0,8930	0,0052	0,9498	0,2782	0,0467
АБ						
τ	-0,305	0,161	-0,314	-0,115	0,124	-0,221
ρ	0,0021	0,1090	0,0020	0,3251	0,3033	0,0596
ОБ						
τ	0,162	-0,151	0,132	0,275	0,0176	0,385
ρ	0,0923	0,1130	0,1797	0,0140	0,8843	0,0006
МНО						
τ	0,169	-0,229	0,0067	0,163	-0,0458	0,155
ρ	0,1454	0,0447	0,9659	0,2417	0,7219	0,2672



Таблица 9
Сывороточные уровни адипокинов у пациентов с АБП в зависимости от наличия осложнений ЦП
Table 9
Serum adipokines levels in ALD patients depending on the presence of LC complications

Асцит							p
	Есть (n=72)			Нет (n=19)			
	Ме	95% ДИ	P25–P75	Ме	95% ДИ	P25–P75	
Адипонектин	10,57	67,45–144,34	52,50–22,59	42,40	20,84–66,91	20,27–71,84	0,003
Лептин	1522,95	1021,08–2282,26	552,44–4941,25	3780,25	1745,99–6522,51	1472,91–7342,25	0,03
ИЛ-6	17,26	12,92–22,93	9,10–36,16	5,41	2,61–13,82	2,61–17,95	0,005
Варикоз вен пищевода							p
	Есть (n=54)			Нет (n=37)			
	Ме	95% ДИ	25–75ПР	Ме	95% ДИ	25–75ПР	
Адипонектин	65,82	50,89–107,21	43,58–158,25	124,06	67,39–193,01	52,58–296,11	0,09
Лептин	2414,25	1642,66–3784,74	966,68–6199,25	1186,90	683,41–1891,65	167,03–2827,01	0,02
ИЛ-6	12,88	10,47–17,40	5,27–26,39	20,40	9,72–28,47	5,71–36,16	0,20
Печеночная энцефалопатия							p
	Есть (n=65)			Нет (n=26)			
	Ме	95% ДИ	25–75ПР	Ме	95% ДИ	25–75ПР	
Адипонектин	113,04	67,41–144,36	53,15–229,11	49,54	32,90–73,11	21079,00–77743,00	0,005
Лептин	1657,01	922,07–2978,54	586,00–5821,25	2067,76	1409,89–3444,84	1236,15–3780,25	0,62
ИЛ-6	19,60	14,55–23,37	8,83–35,12	7,49	4,04–12,63	2,80–19,51	0,01
Нарушение функции почек							p
	Креатинин <115 мкмоль/л (n=79)			Креатинин ≥115 мкмоль/л (n=12)			
	Ме	95% ДИ	25–75ПР	Ме	95% ДИ	25–75ПР	
Адипонектин	65,82	55,64–92,17	42,40–158,25	157,85	98,15–298,84	112,43–295,85	0,03
Лептин	1857,93	1258,48–2720,01	705,93–5008,87	3663,08	672,18–11886,51	742,98–10769,63	0,27
ИЛ-6	12,93	9,94–19,45	5,1800–24,7778	29,41	13,05–56,14	14,73–50,07	0,045

на наличие варикозно расширенных вен пищевода, что в отличие от асцита, вероятно, в большей степени обусловлено связанной с продукцией лептина инсулинорезистентностью. Данные литературы, касающиеся ассоциации лептина с осложнениями АБП, крайне противоречивы. С одной стороны, некоторые исследователи отмечают повышенные сывороточные концентрации лептина при асцитах [20, 21], с другой стороны, утверждают, что уровни лептина не изменяются ни у пациентов с асцитом, ни у пациентов с варикозными венами пищевода [22].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подытоживая результаты исследования, можно сделать вывод, что БЖП принимает активное участие в патогенезе АБП. Помимо участия адипокинов в регуляции метаболических процессов, они вовлечены в патогенетический механизм развития АБП в качестве модуляторов воспалительного процесса. Следует отметить, что из-за

гендерных различий в уровнях сывороточного лептина маркер по-разному может проявлять себя при АБП у лиц мужского и женского пола. Информативным в отношении прогрессирования АБП является ассоциация высоких уровней адипонектина и ИЛ-6 с тяжелой степенью поражения печени и развитием осложнений АБП (асцита, печеночной энцефалопатии и нарушения функции почек), что указывает на возможность их использования в качестве прогностических маркеров тяжести и прогноза заболевания. Следует также принять во внимание ассоциацию повышенного уровня лептина с варикозно расширенными венами пищевода. Доступность и простота определения сывороточных биомаркеров делают их многообещающим, минимально инвазивным диагностическим инструментом, перспективным для широкого применения в клинической практике.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Telma Erotides da Silva, Mariana Costa-Silva, Carina G. Correa, et al. Clinical Significance of Serum Adiponectin and Resistin Levels in Liver Cirrhosis. *Annals of Hepatology*. 2018;17(2):286–299. doi: 10.5604/01.3001.0010.8660.
2. Smirnova O.V., Kasparova I.E. Role of adipocytokines in the development of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Medical Council*. 2023;17(12):254–262. <https://doi.org/10.21518/ms2022-061>.
3. Maria Kalafateli, Christos Triantos, Emmanuel Tsochatzis, et al. Adipokines levels are associated with the severity of liver disease in patients with alcoholic cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(10):3020–3029. doi: 10.3748/wjg.v21.i10.3020.
4. Amin MA, Ashmawi K, Shakr O, et al. Serum Adipokines in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease – Is there a Role for Predicting the Severity of Liver Disease? *Intern Med*. 2015;5:191. doi: 10.4172/2165-8048.1000191.
5. Beata Kasztelan-Szczerbinska, Agata Surdacka, Maria Slomka, et al. Association of Serum Adiponectin, Leptin, and Resistin Concentrations with the Severity of Liver Dysfunction and the Disease Complications in Alcoholic Liver Disease. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation Volume*. 2013;12. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/148526>.
6. Sebastian B.M., Roychowdhury S., Tang H. et al. Identification of a cytochrome P4502E1/Bid/Clq-dependent axis mediating inflammation in adipose tissue after chronic ethanol feeding to Mediators of Inflammation 11 mice. *The Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(41):35989–35997.
7. Zhong W., Zhao Y., Tang Y. et al. Chronic alcohol exposure stimulates adipose tissue lipolysis in mice: role of reverse triglyceride transport in the pathogenesis of alcoholic steatosis. *The American Journal of Pathology*. 2012;180(3):998–1007.
8. Addolorato G., Capristo E., Greco A.V. et al. Influence of chronic alcohol abuse on body weight and energy metabolism: is excess ethanol consumption a risk factor for obesity or malnutrition? *Journal of Internal Medicine*. 1998;244(5):387–395.
9. Prystupa A., Kiciński P., Sak J., et al. Proinflammatory cytokines (IL-6, IL-18) and apoptotic factors (HP 53, survivin) in patients with alcoholic liver cirrhosis. *J Pre-Clin Clin Res*. 2017;11(1):1–5. doi: 10.26444/jpcr/75134.
10. Kiess W., Petzold S., Topfer M. et al. Adipocytes and adipose issue. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;22(1): 135–153.
11. Nicolas J.M., Fernandez-Sola J., Fatjo F. et al. Increased circulating leptin levels in chronic alcoholism. *Alcoholism*. 2001;25(1):83–88.
12. Campillo B., Sherman E., Richardet J.P., Bories P.N. Original Communication Serum leptin levels in alcoholic liver cirrhosis: relationship with gender, nutritional status, liver function and energy metabolism. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2001;55:980–988.
13. Henriksen Jens H., Holst Jens Juul, Møller Søren et al. Increased Circulating Leptin in Alcoholic Cirrhosis: Relation to Release and Disposal. *Hepatology*. 1999. doi: 10.1002/hep.510290601.
14. Diego Garcia-Compeán, Joel O. Jáquez-Quintana, Fernando J. Lavallo-González, et al. Plasma cytokine levels imbalance in cirrhotic patients with impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. A prospective study. *Annals of hepatology*, 2014;13(4):403–410.
15. Tacke F., Wüstefeld T., Horn R., Luedde T., Srinivas Rao A., Manns M.P., Trautwein C., Brabant G. High adiponectin in chronic liver disease and cholestasis suggests biliary route of adiponectin excretion in vivo. *J Hepatol*. 2005;42:666–673.
16. Rachakonda V., Borhani A.A., Dunn M.A., Andrzejewski M., Martin K., Behari J. Serum Leptin Is a Biomarker of Malnutrition in Decompensated Cirrhosis. *PLoS ONE*. 2016;11(9):e0159142. doi:10.1371/journal.pone.0159142.
17. Suliman M.A., Khalil F.M., Alkindi S.S., Pathare A.V., Almadhani A.A., Soliman N.A. Tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2012;3(5):92–98.
18. Christian Labenz, Gerrit Toenges, Yvonne Huber, et al. Raised serum Interleukin-6 identifies patients with liver cirrhosis at high risk for overt hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(10):1112–1119. doi: 10.1111/apt.15515.
19. Pershenkova O.S., Lipskaya A.E., Mikhailova E.I. Role of adiponectin in the progression of alcoholic liver disease. *BSMU in the forefront of medical science and practice: a peer-reviewed annual collection of scientific articles: in 2 vol.* Minsk: data-processing center of the Ministry of Finance. 2023;13(2):79–84. (in Russian)
20. Giannini E., Romagnoli P., Tenconi G.L. et al. High Ascitic Fluid Leptin Levels in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis and Sterile Ascites: Relationship with TNF- α Levels. *Dig Dis Sci*. 2004;49:275–280. <https://doi.org/10.1023/B:DDAS.0000017451.48031.b6>.
21. Mehmet Buyukberber, Mehmet Koruk, M Cemil Savas, et al. Leptin levels in the differential diagnosis between benign and malignant ascites. *World J Gastroenterol*. 2007;11(13):398–402.
22. Christa Buechler, Elisabeth M. Haberl, Lisa Rein-Fischboeck and Charalampos Aslanidis. Adipokines in Liver Cirrhosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2017;18:1392. doi: 10.3390/ijms18071392.