

**Куликов В.Е.¹, Шарафутдинов М.Г.¹, Хапман М.Э.¹, Тонеева М.А.¹,
Николаева К.В.¹, Сапожников А.Н.¹, Прошина Л.Г.², Хорошевская А.И.²**

СОДЕРЖАНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ КОМПЕНСАЦИИ

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Министерства образования и науки, 432017, г. Ульяновск;

²ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», 173003, г. Великий Новгород

♦ Для оценки уровня сывороточных цитокинемий и их взаимосвязей при циррозах печени (ЦП) вирусной этиологии в зависимости от класса тяжести по Child–Pugh и уровня портального давления было проведено исследование сывороточного уровня интерлейкинов 2 и 6 (ИЛ-2 и ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) при ЦП вирусной этиологии классов А, В, С по Child–Pugh. Концентрацию цитокинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Установлено, что на фоне снижения компенсации ЦП отмечается повышение сывороточного уровня ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α в пределах референсных значений, за исключением уровня ИЛ-6 при ЦП класса С. У данной категории больных уровень ИЛ-6 превышает референсные значения и находится в пределах 9,94–25,21 пг/мл со средней концентрацией 14,89 \pm 4,96 пг/мл. Показано, что количественные соотношения и степени взаимосвязей между цитокинами определяются компенсацией цирроза. Корреляционные взаимосвязи наиболее выражены в виде обратной связи между ФНО- α и ИЛ-6 ($r = 0,499$) при ЦП класса А; в виде прямой связи – ФНО- α и ИЛ-2 ($r = 0,421$) при ЦП класса В. Доказано, что на фоне снижения компенсации ЦП отмечается повышение сывороточных уровней ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α в пределах референсных значений за исключением уровня ИЛ-6 при ЦП класса С. У данной категории пациентов уровень ИЛ-6 превышает референсные значения и находится в пределах 9,94–25,21 пг/мл со средней концентрацией 14,89 \pm 4,96 пг/мл.

Ключевые слова: интерлейкин-2; интерлейкин-6; фактор некроза опухоли α ; цирроз печени.

Для цитирования: Куликов В.Е., Шарафутдинов М.Г., Хапман М.Э., Тонеева М.А., Николаева К.В., Сапожников А.Н., Прошина Л.Г., Хорошевская А.И. Содержание сывороточных цитокинов при циррозах печени вирусной этиологии на различных стадиях компенсации. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(2): 83–86.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-2-83-86>

Для корреспонденции: Куликов Владимир Евгеньевич, доктор мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Министерства образования и науки РФ, 432017, Ульяновск, Email: kulikov69@bk.ru

**Kulikov V.E.¹, Sharafutdinov M.G.¹, Khapman M.E.¹, Toneeva M.A.¹, Nikolaeva K.V.¹,
Proshina L.G.¹, Khoroshevskaya A.I.²**

THE CONTENT OF SERUM CYTOTOXINS UNDER LIVER CIRRHOSIS OF VIRAL ETIOLOGY AT VARIOUS STAGES OF COMPENSATION

¹The Ulyanovsk state university, 432017, Ulyanovsk, Russian Federation

²The Yaroslav the Wise Novgorod state university, 173003, Veliky Novgorod, Russian Federation

♦ The study was implemented concerning the level of interleukins 2 and 6 (IL-2 and IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) under hepatic cirrhosis (HC) of viral etiology classes A, B, C according Child-Pugh. The purpose was to evaluate level of serum cytokinemias and their relationship under HC of viral etiology depending on class of severity according Child-Pugh and level of portal pressure. The cytokines concentration was determined using technique of solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay. It is established that against the background of decreasing of compensation of HC occurs increasing of serum level of IL-2, IL-6 and TNF- α within the limits of reference values at the exception of level of IL-6 under HC class C. In the given category of patients, level of IL-6 exceeds reference values and is within the limits of 9,94-25,21 pg/ml with average concentration 14,89 \pm 4,96 pg/ml. It is demonstrated that quantitative ratios and degrees of relationships between cytokines are determined by compensation of cirrhosis. The correlation relationships are mostly expressed in the form of feedback between TNF- α and IL-6 ($r = 0,499$) in case of HC class A. and in the form of direct relation between TNF- α and IL-2 ($r = 0,421$) in case of HC class B. It is proved that against the background of decreasing of compensation of HC increasing is occurring of serum levels of IL-2, IL-6 and TNF- α within the limits of reference values with the exception of level of IL-6 in case of HC class C. In the given category of patients' level of IL-6 exceeds reference values and is within limits of 9,94-25,21 pg/ml with average concentration 14,89 4,96 pg/ml.

Keywords: interleukin-2; interleukin-6; tumor necrosis factor alpha; hepatic cirrhosis.

For citation: Kulikov V.E., Sharafutdinov M.G., Khapman M.E., Toneeva M.A., Nikolaeva K.V., Proshina L.G., Khoroshevskaya A.I. The content of serum cytotoxins under liver cirrhosis of viral etiology at various stages of compensation. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2018; 24(2): 83–86. (In Russ.)
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-2-83-86>

For correspondence: Kulikov Vladimir Evgenievich, MD, Professor of the Department of Hospital Therapy of the Federal State Educational Establishment of Higher Education of the «Ulyanovsk State University» of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Email: kulikov69@bk.ru

Information about authors:

Kulikov V. E., <http://orcid.org/0000-0002-3421-773X>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Изучению осложнений при циррозе печени (ЦП) посвящено множество клинических и экспериментальных исследований, достигнуты успехи в изучении этиологических и предрасполагающих к этому заболеванию факторов [1, 2]. Вместе с тем многие вопросы патогенеза осложнений при ЦП остаются ещё недостаточно изученными, а результаты научных исследований, проводимых в этом направлении, противоречивы. В настоящее время наиболее приемлемой теоретической основой, объясняющей этиологию развития осложнений при циррозе, считается теория периферической вазодилатации, однако и она не даёт ответа на все существующие вопросы [3, 4]. Ещё недостаточно изучены частота возникновения и характер осложнений при хронических заболеваниях печени на фоне влияния цитокинов на активацию патологического процесса и нарушение гепатопортального кровотока [5]. Кроме того, существуют данные об активации цитокинового каскада при патологии печени. Так, гиперпродукция фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) вызывает повреждение печени и коррелирует с тяжестью течения цирротического процесса [6]. В то же время нет чётких данных о взаимосвязи между функциональными показателями печени и уровнями цитокинемий при циррозах [7, 8]. Учитывая разнородность данных литературы, касающихся уровня цитокинов в сыворотке крови и их влияния, исследование механизмов патогенеза и осложнений при циррозах необходимо продолжать [9, 10].

Цель исследования – изучить сывороточные концентрации интерлейкина-2 (ИЛ-2), ИЛ-6, ФНО- α и их взаимосвязи для определения цитокинового статуса у пациентов с ЦП вирусной этиологии в зависимости от класса тяжести по Child – Pugh и уровня портального давления.

Материал и методы

Обследовано 87 (81,3%) мужчин и 20 (18,7%) женщин с ЦП в исходе хронических вирусных гепатитов (ХВГ). При диагностике методом ПЦР инфекции HBV, HCV, HBV + HCV отмечались в 35,1, 46,1 и 18,8% случаев. Возраст больных колебался от 30 до 69 лет (средний возраст составил $57,3 \pm 4,6$ года). На основании классификации ЦП по Child – Pugh (1996) пациенты с различными уровнями ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α были разделены на 3 группы: I группу составили больные ($n = 35$) класса А, II группу – больные ($n = 37$) класса В, в III группу вошли больные ($n = 35$) класса С.

Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев (доноры крови).

Клиническая диагностика ЦП, оценка его степени тяжести, основные и дополнительные инструментальные исследования проводились в соответствии с рекомендациями протокола рабочей группы 11 Всемирного конгресса гастроэнтерологов (2015).

Для подтверждения диагноза ЦП, его этиологии, стадии компенсации и осложнений изучались клиническая картина и анамнез заболевания, использовался комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики. Клинико-биохимические исследования крови проводились ферментным, колометрическим, ферментно-колометрическим, иммунотурбидиметрическим и кинетическим методами с использованием диагностического комплекса Cobas 6000 (Roche Diagnostics). Определение уровня ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α было основано на методе твердофазного «сэндвич» – варианте иммуоферментного 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 «ФНО-альфа-ифа-бест») и одного предприятия-изготовителя (Нижний Новгород). Концентрации цитокинов измерялись в крови с 9 до 11 ч дня лечения.

Стадия ЦП оценивалась по METAVIR с использованием классификационной счётной шкалы Bonacini и соноэластографии.

Уровень портального давления определялся ультразвуковой доплеросонографией с использованием эмпирической формулы расчёта, прямой трансюгулярной портографии с портометрией. Также наличие высокого портального давления подтверждалось панэндоскопией, спленопортографией, мезентерикоспленопортографией, патофлебографией.

Обработка полученных клинических и лабораторно-инструментальных данных осуществлялась с помощью критериев параметрической и непараметрической статистики. Была проведена группировка данных по вариационным рядам с учётом 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 статистики Спирмена осуществлялось определение степени взаимосвязи между отдельными признаками. Непосредственно статистическая обработка материала осуществлялась при помощи статистической программы StatSoft Statistica, версия 10.

Результаты

При ЦП вирусной этиологии в зависимости от стадии компенсации отмечается общая тенденция к увеличению уровня всех сывороточных концентраций ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α (табл. 1).

Так, при ЦП класса А уровни ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α колебались в пределах 1,83–2,32 пг/мл, 5,15–9,32 пг/мл, 1,23–3,15 пг/мл и в среднем составили $2,02 \pm 0,17$, $6,47 \pm 0,9$, $2,47 \pm 0,61$ пг/мл соответственно. При ЦП класса В уровни ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α колебались в пределах 1,02–9,35, 1,11–14,95, 1,78–3,11 пг/мл и в среднем составили $3,66 \pm 2,99$, $8,97 \pm 3,95$, $2,62 \pm 0,47$ пг/мл соответственно.

Степени взаимосвязей между уровнями ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α при ЦП классов А, В, С представлены в табл. 2.

Данные табл. 2 свидетельствуют о том, что между сывороточными концентрациями цитокинов при ЦП классов А, В, С наиболее значимые корреляционные взаимосвязи наблюдаются между ФНО- α и ИЛ-6 при ЦП класса А ($r = 0,499$), ФНО- α и ИЛ-2 при ЦП класса В ($r = 0,521$). Следовательно, повышение сывороточной концентрации ФНО- α сопровождается увеличением концентрации ИЛ-2 и ИЛ-6 у пациентов с ЦП.

Обсуждение

Сывороточный уровень цитокинемий при ЦП всех классов статистически значимо выше по сравнению с

Таблица 1

Количественные значения цитокинов при ЦП классов А, В, С и в норме

Показатель	ЦП класса А	ЦП класса В	ЦП класса С	Контроль
Портальное давление, мм вод. ст.	228,2±26,6	255,3±34,6	285,9±43,6	113,0±4,4
Цитокины, пг/мл				
ИЛ-2	2,02±0,17 (0,00563)*	3,66±2,99 (0,00574)*	3,99±2,41 (0,00786)*	1,93±2,83
ИЛ-6	6,47±0,91 (0,02083)*	8,97±3,95 (0,03553)*	14,89±4,96 (0,00005)*	6,08±2,42 (0,00249)**
ФНО-α	2,47±0,61 (0,00375)*	2,62±0,47 (0,00093)*	3,96±1,82 (0,00555)*	1,74±1,14

Примечание. * – значения *p* при сравнении уровней цитокинов при ЦП классов А, В, С с контролем; ** – *p* при сравнении уровней цитокинов между классами А и С.

Таблица 2

Степени взаимосвязей между цитокинами при ЦП классов А, В, С

Показатель	ИЛ-6			ФНО-α			ИЛ-2		
	ЦП А	ЦП В	ЦП С	ЦП А	ЦП В	ЦП С	ЦП А	ЦП В	ЦП С
ИЛ-6 ЦП А		0,006	0,043	0,499	-0,17	0,080	-0,37	-0,11	-0,07
ИЛ-6 ЦП В	0,006		-0,07	-0,14	-0,00	0,206	0,372	-0,06	-0,23
ИЛ-6 ЦП С	0,043	-0,07		-0,15	0,166	0,292	0,040	0,234	-0,12
ФНО-α ЦП А	0,499	-0,14	-0,15		0,305	0,080	-0,22	-0,09	0,187
ФНО-α ЦП В	-0,175	-0,00	0,166	0,305		0,012	-0,17	0,521	-0,37
ФНО-α ЦП С	0,080	0,206	0,292	0,080	0,012		0,109	-0,02	-0,05
ИЛ-2 ЦП А	-0,37	0,372	0,040	-0,22	-0,17	0,109		-0,06	-0,09
ИЛ-2 ЦП В	-0,11	-0,06	0,234	-0,09	0,521	-0,023	-0,06		-0,31
ИЛ-2 ЦП С	-0,07	-0,23	-0,12	0,187	-0,37	-0,053	-0,09	-0,31	

Примечание. * – статистически значимые корреляции, *p* < 0,001.

таковым у доноров. В зависимости от стадии компенсации ЦП отмечается тенденция к увеличению уровня всех исследуемых в крови цитокинов, но в пределах референсных значений, за исключением ИЛ-6. Различия в среднем уровне цитокинов отмечались только между ЦП классов А и С. Кроме того, у больных ЦП в зависимости от стадии компенсации отмечается общая тенденция к увеличению уровня всех исследуемых в крови цитокинов и преимущественно за счёт ИЛ-6. Так, колебания уровня ИЛ-6 у всех больных при ЦП класса А находились в пределах референсных значений, при ЦП класса В – у 42,5% из 40 больных, а при ЦП класса С – только у 30,8% из 39 пациентов. У остальных больных ЦП в группах классов В и С уровень колебаний ИЛ-6 превышал референсные значения, у пациентов с ЦП класса С колебания ИЛ-6 наблюдались в пределах 14,89 ± 4,96 пг/мл. Также в литературе показано, что если ФНО-α способствует активации купферовских клеток, то можно предположить наличие динамики процесса перестройки печёночной паренхимы [11]. ИЛ-6 в высоких концентрациях стимулирует выработку в гепатоцитах белков острой фазы, что вторично может приводить к эндотелиальной дисфункции, повышению прокоагулянтной активности [12]. Секретия ИЛ-6 стимулируется ФНО-α, в свою очередь ИЛ-6 может подавлять дальнейшее образование ФНО-α [13]. ИЛ-6 играет важную роль в прогрессировании печёночных и системных гемодинамических изменений, а показатели цитолитического синдрома и гепатопортального кровотока положительно коррелируют с уровнем ИЛ-6 [14]. Полученные нами результаты не противоречат результатам, полученным другими авторами.

Таким образом, в сыворотке крови больных ЦП в сравнении с донорами наблюдалось повышение уров-

ня всех исследованных цитокинов, что способствует поддержанию воспалительного процесса и усилению фиброгенеза в печени. Избыточное содержание провоспалительных цитокинов – ФНО-α может усугублять имеющийся дисбаланс цитокиновой системы, что способствует снижению иммунитета. Кроме того, при исследовании цитокинового профиля у больных ЦП с маркерами ХВГ В и С обнаружены существенные и разнонаправленные изменения содержания многих лимфокинов в сыворотке крови, входящих в набор иммунорегуляторных молекул, характерный для клона Т-лимфоцитов, что может отражать усиление активности Т-хелперных клеток первого типа. Это кажется вполне естественным, если учитывать хорошо известный факт, что вирусная инфекция активирует в первую очередь клеточное звено иммунитета. Также уровень секреции провоспалительных цитокинов может отражать степень дисфункции печени и активность воспалительного процесса. В тоже время сывороточная концентрация ИЛ-6 при ЦП может возрастать или оставаться без динамики на последующих периодах прогрессирования заболевания.

Заключение

Представленные данные указывают на значительную патогенетическую роль изменения продукции цитокинов в процессе формирования хронического воспалительного процесса. Отмечается повышение сывороточной концентрации ИЛ-2 и ФНО-α при ЦП. При этом присутствовала корреляция с параметрами воспалительного процесса (активность трансаминаз – АлАТ, АсАТ) со степенью функциональных нарушений (протромбиновое время, концентрация сывороточного альбумина), гиперпродукция провоспалительных цитокинов ФНО-α,

ИЛ-6 вызывает повреждения печени и коррелирует с тяжестью течения ЦП. Кроме того, на фоне снижения компенсации ЦП отмечается увеличение сывороточного уровня ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α в пределах референсных значений, за исключением уровня ИЛ-6 при ЦП класса С с наибольшим уровнем портального давления. У данной категории больных уровень ИЛ-6 превышает референсные значения и находится в пределах 9,94–25,21 пг/мл со средней концентрацией 14,89 \pm 4,96 пг/мл. Количественные соотношения и степень взаимосвязи между цитокинами определяются компенсацией цирроза. Значимая корреляционная связь отмечается между ФНО- α и ИЛ-6 ($r = 0,499$) при ЦП класса А, между ФНО- α и ИЛ-2 ($r = 0,521$) при ЦП класса В. Количественные соотношения между цитокинами могут определяться направлением развития воспалительного ответа и стадией компенсации ЦП.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Назыров Ф.Г., Девятков А.В., Бабаджанов А.Х., Раимов С.А. Особенности развития и течения осложнений цирроза печени в зависимости от этиологического фактора. *Новости хирургии*. 2013; 21(4): 45-50.
2. Голованова Е.В. Механизмы фиброобразования при хронических заболеваниях печени и возможности антифибротической терапии. *Consilium medicum*. 2014; 16(8): 52-9.
3. Ивашкин В.Т. *Резистентный асцит у больных циррозами печени*. М.: Медицина; 2013.
4. Iwakir Y., Groszmann R.J. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006; 43(2 Suppl. 1): S121-31.
5. Giannitrapani L., Soresi M., Balasus D., Licata A., Montalto G. Genetic association of interleukin-6 polymorphism (-174 G/C) with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol*. 2013; 19(16): 2449-55.
6. Osawa Y., Hoshi M., Yasuda I. Tumor necrosis factor- α promotes cholestasis-induced liver fibrosis in the mouse through tissue inhibitor of metalloproteinase-1 production in hepatic stellate cells. *PLoS One*. 2013; 8(6): 65251-62.
7. Handa P., Kowdley K.V. Chemokines: potent mediators of hepatic inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *Ann. Hepatol*. 2014; 13(1): 152-4.
8. Филиппова Л.П., Белобородова Э.И., Белобородова Е.В., Алексеева А.С. Качество жизни больных циррозом печени в зависимости от тонууса вегетативной нервной системы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012; 11(4): 152-7.
9. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Каграманова А.В. Современные подходы к терапии больных циррозом печени. *Фарматека*. 2012; (13): 88-93.
10. Chen T.A., Sao C., Chen K., Lo G.H., Lin C.K., Yu H.C. et al. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Scand. J. Gastroenterol*. 2009; 44(5): 619-25.
11. Fuster D., Tsui J.I., Cheng D.M., Quinn E.K., Armah K.A., Nunes D. et al. Interleukin-6 is associated with noninvasive markers of liver fibrosis in HIV-infected patients with alcohol problems. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2013; 29(8): 1110-6.
12. Мироджанов Г.К., Аvezов С.А., Гиасов М.М., Абдуллаева З.М. Интерлейкин-6 и оксид азота в патогенезе портальной гипертензии и декомпенсации цирроза печени. *Клиническая медицина*. 2012; 90(1): 47-53.
13. Li S., Huang X., Zhong H., Chen Z., Peng Q., Deng Y. et al. Tumour necrosis factor alpha (TNF- α) genetic polymorphisms and the risk of autoimmune liver disease: a meta-analysis. *J. Genet*. 2013; 92(3): 617-28.
14. Lisman T., Porte R.J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010; 116(6): 878-85.

REFERENCES

1. Nazyrov F.G., Devyatov A.V., Babadzhanov A.Kh., Raimov S.A. Peculiarity of development and leaking complication of liver cirrhosis in depending on ethiological factor. *Novosti khirurgii*. 2013; 21(4): 45-50. (in Russian)
2. Golovanova E.V. Mechanisms of fibrosis in chronic liver diseases and the possibility of antifibrotic therapy. *Consilium medicum*. 2014; 16(8): 52-9. (in Russian)
3. Ivashkin V.T. *Resistant Ascites in Patients with Cirrhosis of the Liver [Rezistentnyy astsit u bol'nykh tsirroзами печени]*. Moscow: Meditsina; 2013. (in Russian)
4. Iwakir Y., Groszmann R.J. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006; 43(2 Suppl. 1): S121-31.
5. Giannitrapani L., Soresi M., Balasus D., Licata A., Montalto G. Genetic association of interleukin-6 polymorphism (-174 G/C) with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol*. 2013; 19(16): 2449-55.
6. Osawa Y., Hoshi M., Yasuda I. Tumor necrosis factor- α promotes cholestasis-induced liver fibrosis in the mouse through tissue inhibitor of metalloproteinase-1 production in hepatic stellate cells. *PLoS One*. 2013; 8(6): 65251-62.
7. Handa P., Kowdley K.V. Chemokines: potent mediators of hepatic inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *Ann. Hepatol*. 2014; 13(1): 152-4.
8. Filippova L.P., Beloborodova E.I., Beloborodova E.V., Alekseeva A.S. Quality of life in patients with liver cirrhosis on the tone of vegetative nervous system. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2012; 11(4): 152-7. (in Russian)
9. Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Kagramanova A.V. Modern approaches to the treatment of patients with cirrhosis of chronic liver diseases. *Farmateka*. 2012; (13): 88-93. (in Russian)
10. Chen T.A., Sao C., Chen K., Lo G.H., Lin C.K., Yu H.C. et al. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Scand. J. Gastroenterol*. 2009; 44(5): 619-25.
11. Fuster D., Tsui J.I., Cheng D.M., Quinn E.K., Armah K.A., Nunes D. et al. Interleukin-6 is associated with noninvasive markers of liver fibrosis in HIV-infected patients with alcohol problems. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2013; 29(8): 1110-6.
12. Mirodzhanov G.K., Avezov S.A., Giyasov M.M., Abdullaeva Z.M. Interleukin-6 and nitric oxide in the pathogenesis of portal hypertension and decompensation liver cirrhosis. *Klinicheskaya meditsina*. 2012; 90(1): 47-53. (in Russian)
13. Li S., Huang X., Zhong H., Chen Z., Peng Q., Deng Y. et al. Tumour necrosis factor alpha (TNF- α) genetic polymorphisms and the risk of autoimmune liver disease: a meta-analysis. *J. Genet*. 2013; 92(3): 617-28.
14. Lisman T., Porte R.J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010; 116(6): 878-85.