



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

7 (57) 2023

**Сопредседатели редакционной
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
С.И. ИСМОИЛОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал

Научно-реферативный,

духовно-просветительский журнал

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

7 (57)

2023

июль

Received: 20.06.2023, Accepted: 30.06.2023, Published: 20.07.2023.

УДК 616.36-002.14 -036.12:578.891

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ КРИГЛОБУЛИНЕМИИ

Абдуллоев М.З. <https://orcid.org/0009-0005-2297-5516>

Облокулов А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-8807-3081>

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Узбекистан, г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Резюме

В проведенные исследования по определению цитокинов ИЛ-10 и ИЛ-18 у больных с ХГС в зависимости от наличия криглобулинемии были привлечены 40 больных с ХГС с внепеченочными проявлениями. Результаты исследования показали, что у больных с ХГС с внепеченочными проявлениями противовоспалительный цитокин ИЛ-10 был снижен у больных в 2,37 раза, и отмечается достоверное повышение содержания провоспалительного цитокина ИЛ-18 в сыворотке крови в 2,71 раза по отношению к нормальным значениям

Ключевые слова: хронический гепатит С, внепеченочные проявления, криоглобулин, интерлейкин, цитокин.

ANALYSIS OF THE RESULTS OF THE STUDY ON THE DETERMINATION OF CYTOKINES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C DEPENDING ON THE PRESENCE OF CRIGLOBULINEMIA

Abdulloev M.Z. <https://orcid.org/0009-0005-2297-5516>

Oblokulov A.R. <https://orcid.org/0000-0002-8807-3081>

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Uzbekistan, Bukhara, st. A. Navoi. 1 Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Resume

40 patients with CHC with extrahepatic manifestations were involved in the conducted studies to determine the cytokines IL-10 and IL-18 in patients with CHC, depending on the presence of cryoglobulinemia. The results of the study showed that in patients with chronic hepatitis C with extrahepatic manifestations, the anti-inflammatory cytokine IL-10 was reduced by 2.37 times in patients, and there was a significant increase in the content of pro-inflammatory cytokine IL-18 in the blood serum by 2.71 times in relation to normal values.

Key words: chronic hepatitis C, extrahepatic manifestations, cryoglobulin, interleukin, cytokine.

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ МАВЖУДЛИГИГА БОҒЛИҚ БЎЛГАН СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ С АНИҚЛАНГАН БЕМОРЛАРДАГИ ЦИТОКИНЛАРНИ АНИҚЛАШ БЎЙИЧА ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ ТАҲЛИЛИ

Абдуллоев М.З. <https://orcid.org/0009-0005-2297-5516>

Облокулов А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-8807-3081>

Абу Али ибн Сино номидаги Бухаро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон, Бухоро ш., А. Навои. кўчаси 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ **Резюме**

Ўтказган тадқиқотимизда сурункали ВГС ва криоглобулинемия мавжуд бўлган беморлардаги ИЛ – 10 ва ИЛ – 18 цитокинлари миқдорини аниқлаш мақсадида жигардан ташқари кўринишлар билан намоён бўлувчи СВГ С аниқланган 40 нафар бемор танлаб олинди.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, жигардан тарқари белгилар намоён бўлган СВГ С аниқланган беморларда яллигланишга қарши цитокин ИЛ – 10 миқдорининг 2,37 марта камайганлиги ва яллигланишни чақирувчи цитокин ИЛ – 18 миқдорининг нормал кўрсаткичга нисбатан 2,71 мартага ортганлиги аниқланди.

Калит сўзлар: сурункали гепатит С, жигардан ташқари кўринишлар, криоглобулин, интерлейкин, цитокин.

Актуальность

Среди хронических заболеваний печени вирусный гепатит стоит на первом месте, составляя 40-60% от общего числа больных хроническим гепатитом. В настоящее время в мире насчитывается более 175 млн. человек инфицированных вирусом гепатита С. Значимость данной патологии обусловлена высоким уровнем заболеваемости, ростом числа вирусоносителей, изменением возрастной структуры инфицированных с преобладанием лиц молодого возраста и увеличением процента внепеченочных проявлений [1].

Установлено, что в патогенезе развития внепеченочных проявлений при хроническом гепатите С (ХГС) лежат различные механизмы: возможность репликации вируса гепатита С во внепеченочной области, проявление иммунокомпетентных клеток - связь HCV инфекции с В-лимфоцитом происходит с помощью CD81; гетерогенность генотипов а так же частые мутации генома вируса вследствие длительного нахождения вируса в организме; индукция каскада иммунопатологических реакций, которые приведёт к индуцированию процессов перекисного окисления липидов в печеночной паренхиме [2,3].

Однако известно, что хроническая инфекция ХГС вызывает ряд системных нарушений, и эти нарушения называются внепеченочными проявлениями ХГС и охватывают широкий спектр состояний, от клинически незначимого присутствия различных аутоантител до васкулита, кожных заболеваний, повреждения почек, лимфопролиферативных расстройств, диабета, неврологических и психоневрологических изменений, и других заболеваний. У 74% пациентов с инфекцией ХГС могут появиться внепеченочные проявления, которые могут появиться задолго до манифестирования заболевания печени [4,5,6].

Длительная стимуляция В-лимфоцитов антигенами вируса является причиной возникновения, смешанной криоглобулинемии [7]. По данным выявляемости, криоглобулинемия наблюдается у 42-96% пациентов [8,9].

Основными медиаторами воспалительного процесса являются - цитокины, которые являются ответственными за формирование специфического иммунитета и дают информацию о естественной элиминации вируса гепатита С [10,11]. Проявления полиморфных генов цитокинов, а также их промоторов могут приводить к изменению уровня экспрессии самих генов медиаторов воспаления, к модификации конечного продукта и тем самым оказывают влияние на иммунный ответ [12]. Хронический процесс инфекционного генеза развивается при продукции полиморфных генов цитокинов, длительной персистенции вируса и резистентности к противовирусной терапии, наблюдаемой при хроническом гепатите С [13,14].

Таким образом, вопросы, касающиеся роли иммунной системы в прогрессировании патологии, развития внепеченочных проявлений, а также вопросы касательно влияния криоглобулинемии на цитокиновый статус остаются открытыми.

Цель исследования: Состоит из определения и оценки иммунологических показателей больных хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями в зависимости от наличия криоглобулинемии.

Материал и методы

Обследованы 120 пациентов с хроническими вирусными гепатитами, из них 52 больных С с внепеченочными проявлениями (основная группа) и 68 больных хронических вирусных

гепатитов С без внепеченочных проявлений (группа сравнения) в возрасте до 70 лет, кроме того, исследованы 25 здоровых лиц (контрольная группа).

Диагноз ХГС у больных устанавливался на основании эпидемиологического анамнеза, клинических данных и лабораторно-инструментальной диагностики.

Гематологические параметры изучали с помощью автоматического гематологического анализатора BC-20S Mindray (Китай). Биохимические параметры анализа крови: общий билирубин, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), общий белок, альбумин, глюкоза (GLU), мочевины, креатинин определяли с помощью автоматического биохимического анализатора MINDRAY BC-30 (Китай).

СРБ было определено с помощью автоматического биохимического анализатора MINDRAY BC – 30 (Китай).

Для нашей научной работы качественный, количественный анализ на вирус гепатита С (РНК вируса) и генотипирование вируса методом ПЦР диагностика определено с помощью DTlite 4 (РФ).

Концентрацию провоспалительного ИЛ-18, противовоспалительного ИЛ-10 в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия), в соответствии с рекомендациями производителя.

Результат и обсуждения

В проведенные исследования по определению цитокинов ИЛ-10 и ИЛ-18 у больных с ХГС в зависимости от наличия криоглобулинемии были привлечены 40 больных с ХГС с внепеченочными проявлениями, которые были разделены на три репрезентативные по половозрастному составу группы: (рис. 1).

1-группа - обследованные взрослые больные ХГС с внепеченочными проявлениями без криоглобулинемии (n=20).

2-группа - обследованные взрослые больные ХГС с внепеченочными проявлениями с криоглобулинемией (n=20).

Контрольную группу - практически здоровые лица, в анамнезе которых не верифицирован ХГС (n=25).

Полученные результаты по определению количественного содержания ИЛ-10 показали, что данный цитокин в норме у здоровых лиц составил $18,61 \pm 1,02$ пг/мл, что на 2,37 раза статистически значимо больше, чем у обследуемых больных - $7,86 \pm 0,92$ пг/мл ($P < 0,001$). Снижение концентрации данного противовоспалительного цитокина в сыворотке крови указывает на снижение противоинфекционной (противовирусной) защите у обследуемых пациентов.

Далее были проведены исследования по влиянию криоглобулинемии на выявляемость ИЛ-10 в сыворотке крови у взрослых больных хроническом гепатите С с внепеченочными проявлениями.

Результаты исследований показывают, что у данной категории больных с криоглобулинемией увеличивается концентрация ИЛ-10 (до $9,42 \pm 0,99$ пг/мл), по отношению больных без криоглобулинемии в 1,50 раз ($6,29 \pm 0,84$ пг/мл, $P < 0,05$) - рис. 1.

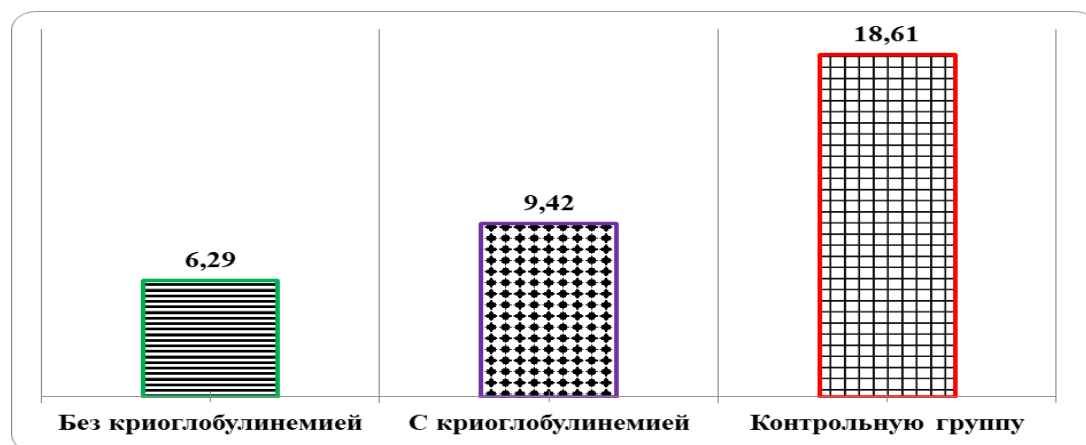


Рис. 1. Параметры выявляемости ИЛ-10 в сыворотке у больных ХГС с внепеченочными проявлениями у больных с и без криоглобулинемии, пг/мл.

Оба полученных параметра оказались соответственно на 1,98 и 2,96 раза ниже ($P<0,001$) уровня данного цитокина в сыворотке крови здоровых лиц ($18,61\pm1,02$ пг/мл). Установленный факт указывает, что наличие криоглобулинемии оказывает определенное влияние на количественное содержание ИЛ-10 в сыворотке крови обследованных пациентов, выражающиеся в виде снижения повышении содержания данного цитокина.

На следующем этапе исследований было проведено определение провоспалительного цитокина ИЛ-18 у той же категории больных в зависимости от наличия в организме криоглобулинемии.

Исследованиями установлено, что у здоровых лиц (контрольная группа) ИЛ-18 составил $68,02\pm2,30$ пг/мл, а у больных хроническом гепатитом С с внепеченочными проявлениями количественное содержание данного цитокина в сыворотке крови составило $184,57\pm14,42$ пг/мл, что на 2,71 раза больше по отношению к значениям контроля ($P<0,001$). Как видно, снижение ИЛ-10 и повышение ИЛ-18 по отношению к данным контрольной группы у больных хроническом гепатитом С с внепеченочными проявлениями обратно пропорционально между собой, что указывает на выполняемые их функции в организме изучаемых больных.

Кроме того, было изучено содержание ИЛ-18 в сыворотке крови больных ХГС с внепеченочными проявлениями в зависимости от наличия криоглобулинемии, результаты которых отражены на рис. 2.



Рис. 2. Параметры выявляемости ИЛ-18 в сыворотке крови больных ХГС с внепеченочными проявлениями с и без криоглобулинемией, пг/мл.

Установлено, что наличие криоглобулинемии сопровождается повышенным содержанием данного цитокина по сравнению с результатами больных без криоглобулинемии. Это доказывает тот факт, что криоглобулинемия поддерживает воспалительный процесс в организме больных ХГС с внепеченочными проявлениями.

Сравнительные параметры содержания цитокинов в сыворотке крови у больных ХГС с внепеченочными проявлениями с и без криоглобулинемией приведены на табл. 1.

Таблица 1

Сравнительные показатели цитокинового статуса у больных ХГС с внепеченочными проявлениями с и без криоглобулинемией

Цитокины	Контрольная группа	ХГС с внепеченочными проявлениями	
		без криоглобулинемией	с криоглобулинемией
ИЛ-10, пг/мл	$18,61\pm1,02$	$6,29\pm0,84^*$	$9,42\pm0,99^* \wedge \uparrow$
ИЛ-18, пг/мл	$68,02\pm2,36$	$164,68\pm12,20^*$	$204,46\pm16,64^* \wedge \uparrow$

Примечание: * - достоверность по отношению к контролю; $\wedge$ - достоверность по отношению к параметрам без криоглобулинемией; $\uparrow$ - направленность изменений.

Полученные результаты показывают, что провоспалительный цитокин ИЛ-18, имел тенденцию к количественному достоверному увеличению в сыворотке крови, по отношению к контролю

($P<0,001$). У больных без криоглобулинемией содержание ИЛ-18 составила $164,68\pm 12,20$ пг/мл, что на 2,42 раза больше по отношению к контролю ($P<0,001$), а у больных с криоглобулинемией содержание данного цитокина еще больше увеличилось, составляя $204,46\pm 16,64$ пг/мл, что на 3,01 раза больше по отношению к нормальному значению ($P<0,001$). Интересно отметить, что содержание ИЛ-18 в сыворотке крови пациентов ХГС с внепеченочными проявлениями с криоглобулинемией было достоверно повышенным по отношению к больным без криоглобулинемией в 1,24 раза ($P<0,05$).

Выводы

Таким образом, у больных хронического гепатита С с внепеченочными проявлениями отмечается достоверное повышение содержания провоспалительного цитокина ИЛ-18 в 2,71 раза по отношению к нормальным значениям, кроме того отмечается влияние наличия криоглобулинемии на содержание ИЛ-18 в сыворотке крови данной категории больных, разница между группами было в 1,24 раза в пользу больных с наличием этого феномена. Доказан факт влияния наличия криоглобулинемии на содержание провоспалительного цитокина ИЛ-18 в сыворотке крови обследованных больных. При наличии криоглобулинемии оба интерлейкина - ИЛ-18 и ИЛ-10 были повышенными по отношению данным больных без криоглобулинемии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Облокулова З.И., Нуралиев Н.А. Клинико-диагностическая характеристика фиброобразования печени у больных с хроническим вирусным гепатитом с внепеченочными проявлениями //Тиббиётда янги кун. – Ташкент. – 2022;10(48):343-347(14.00.00; №22).
2. Domont F., Cacoub P. Chronic hepatitis C virus infection, a new cardiovascular risk factor? //Liver International. 2016;36(5):621-627.
3. Oblokulova Z. I., Nuraliyev N. A., Oblokulov A. R. Study and analysis of the cytokine status and features of the distribution of genotypes and alleles of the polymorphous locus of the interleukin-10 gene in patients with viral hepatitis c with extrahepatic manifestations //Science Asia - Journal of The Science Society of Thailand. 2022;48(6):1085-1090.
4. Cacoub P. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection //Therapeutic advances in infectious disease. 2016;3(1):3-14.
5. Martinello M. et al. Management of acute HCV infection in the era of direct-acting antiviral therapy //Nature reviews Gastroenterology hepatology. 2018;15(7):412-424.
6. Oblokulova Z.I., Oblokulov A.R., Elmuradova A.A., Farmanova M.A. Virologic response in the treatment of infection with antiviral drugs //World Journal of Pharmaceutical Research. 2022;9(9):87-92.
7. Malkov P.G., Danilova N.V., Moskvina L.V. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis c (a review). //Fundamental research. 2009;5:41-46. (in Russ.).
8. Дунаева Н.В., Эсауленко Е.В. Криоглобулинемия и вирус гепатита С. //Журнал инфектологии. 2011;3(2):15-20.
9. Carrat F. et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study //The Lancet. 2019;393(10179):1453-1464.
10. Булатова И.А. Цитокины у больных циррозом печени вирусного и невирусного генеза //Новости «Вектор-Бест». 2015;1(75):2-5.
11. Балашова А.А. Цитокины и алкогольная болезнь печени //Клиническая фармакология и терапия. 2017;26(1):41-46.
12. Рузибакиева М.Р., Арипова Т.У., Хаджибаев Ф.А., и др. Применение генотипирования полиморфизма сур3а5 для корректировки дозы такролимуса при трансплантации почки //Российский иммунологический журнал. 2019;22(2-1):499-502.
13. Гончарова И.А. Эффект полиморфизма генов IL10 (rs1800872) и CXCL10 (rs4386624, rs4256246) в развитии инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной природы //Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):32-43.
14. Sghaier I. et al. Genetic variants in IL-6 and IL-10 genes and susceptibility to hepatocellular carcinoma in HCV infected patients //Cytokine. 2017;89:62-67.

Поступила 20.06.2023