



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

6 (80) 2025

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
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
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
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
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Б.Б. ХАСАНОВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
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)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азарбайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**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)

6 (80)

2025

июнь

www.bsmi.uz
https://newdaymedicine.com E:
ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

УДК 616.36-002.14: 616.36-004-022: 616.34-018

ЦИТОКИНОВЫЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВИРУСНЫХ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ

¹Файзуллев Х.Н. <https://orcid.org/0009-0003-3084-727X>

²Рахимова Висола Шавкатовна <https://orcid.org/20000-0002-6114-7239>

³Камалов З.С. E-mail: KamolovZ@mail.ru

¹Научно-исследовательский институт Вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, г. Ташкент, Узбекистан

²Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, г. Ташкент, Узбекистан

³Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

✓ Резюме

В данной статье представлены результаты комплексного исследования уровней провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6 и TNF- α у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии. Изучены уровни IL-1 β , IL-6, TNF- α . Выявлена достоверная ассоциация между повышенными уровнями IL-6 и TNF- α и степенью фиброза. В динамике после противовирусной терапии (ПВТ) зафиксировано статистически значимое снижение концентрации всех трёх цитокинов — IL-1 β , IL-6 и TNF- α . Полученные данные подтверждают значение иммуногенетического профилирования как инструмента стратификации риска и индивидуализации терапии пациентов с вирусными циррозами печени.

Ключевые слова: цирроз, гепатит С, гепатит В, цитокины, IL-6, TNF- α , противовирусная терапия.

ВИРУСЛИ ЖИГАР ЦИРРОЗИНИ БАШОРАТ ҚИЛИШ УЧУН СИТОКИН МАРКЕРЛАРИ

¹Файзуллев Х.Н., ²Рахимова Висола Шавкатовна., ³Камалов З.С.

¹Республика ихтисослаштирилган Эпидемиология, микробиология, юкумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази Вирусология илмий-тадқиқот институти, Тошкент, Ўзбекистон

²Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ошириш маркази, Тошкент, Ўзбекистон

³Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Одам иммунологияси ва геномикаси институти

✓ Резюме

Ушбу мақолада вирусли этиологияли жигар циррози билан оғриган беморларда яллиғланиш олди цитокинлари ИЛ-1 β , ИЛ-6 ва ТНФ- α даражасини комплекс ўрганиш натижалари келтирилган. ИЛ-1 β , ИЛ-6, ТНФ- α даражаси ўрганилди. ИЛ-6 ва ТНФ- α нинг юқори даражаси ва фиброз даражаси ўртасида сезиларли боғлиқлик аниқланди. Вирусга қарши терапиядан (ВҚТ) кейин динамикада барча учта цитокин - ИЛ-1 β , ИЛ-6 ва ТНФ- α концентрациясининг статистик жиҳатдан сезиларли пасайиши қайд этилди. Олинган маълумотлар вирусли жигар циррози билан оғриган беморларни даволашни индивидуаллаштириш ва хавфни табақалаштириш воситаси сифатида иммуногенетик профилашнинг аҳамиятини тасдиқлайди.

Калит сўзлар: цирроз, гепатит С, гепатит В, цитокинлар, ИЛ-6, ТНФ- α , вирусга қарши терапия.

CYTOKINE MARKERS FOR PREDICTION OF VIRAL LIVER CIRRHOSIS

¹Faizullev Kh.N., ²Rakhimova Visola Shavkatovna., ³Kamalov Z.S.

¹Research Institute of Virology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Uzbekistan

²Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Tashkent, Uzbekistan

³Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

✓ Resume

This article presents the results of a comprehensive study of the levels of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, and TNF- α in patients with viral liver cirrhosis. The levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α were studied. A significant association was found between elevated levels of IL-6 and TNF- α and the degree of fibrosis. In dynamics after antiviral therapy (AVT), a statistically significant decrease in the concentration of all three cytokines - IL-1 β , IL-6, and TNF- α - was recorded. The obtained data confirm the importance of immunogenetic profilization as a tool for risk stratification and individualization of therapy for patients with viral cirrhosis of the liver.

Keywords: cirrhosis, hepatitis C, hepatitis B, cytokines, IL-6, TNF- α , antiviral therapy.

Актуальность

Цирроз печени, обусловленный хроническими вирусными гепатитами, остаётся одной из ведущих причин летальности, инвалидизации и потребности в трансплантации печени. Несмотря на успехи в лечении гепатитов В и С, прогрессия цирроза печени нередко продолжают даже при вирусологической ремиссии. Это указывает на значимость факторов, выходящих за рамки самой вирусной репликации, в том числе — генетически детерминированной активности иммунного ответа [1,2,3,6].

Современные исследования показали, что ключевую роль в патогенезе вирусных циррозов печени играет нарушение регуляции провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6 и TNF- α . Их избыточная продукция ведёт к активации фиброгенеза и прогрессированию печёночного повреждения. Генетические полиморфизмы, влияющие на экспрессию этих цитокинов, могут служить как прогностическими маркерами, так и мишенями для персонализированного подхода к терапии [1,3,4,5,7].

Настоящее исследование направлено на изучение уровня экспрессии ключевых цитокинов и частоты иммуногенетических вариантов у пациентов с вирусными циррозами, а также на определение их взаимосвязи с тяжестью заболевания.

Цель: Цель исследования- выявить цитокиновые маркеры прогнозирования вирусных циррозов печени

Материал и методы

Нами были обследованы 120 пациентов с хроническим вирусным гепатитом с исходом в ЦП, которые находились на стационарном лечении в отделении интенсивной терапии и реанимации НИИ вирусологии при РСНПМЦЭМИПЗ. Возраст обследуемых составлял от 19 до 64 лет и в среднем составил 44,2 $\pm$ 1,88 года. Подавляющее большинство больных ЦП вирусной этиологии, являлись лицами мужского пола – 68 человек (56,7%), женщины составили 52 человек (43,3%) Группу сравнения составили 62 практически здоровых лица.

В зависимости от хронической инфекции все больные ЦП разделены на 5 групп. В этиологической структуре ЦП преобладали больные с HCV – 45 человек (37,5%), пациенты с HBV составили 15 человек (12,5%), микст-инфекции HBV + HCV – 11 человек (9,17%) и HBV + HDV – 35 человек (29,1%), ЦП вследствие оккультного гепатита – 14 человека (11,6%).

Распределение больных ЦП согласно прогностической системе Чайльд-Пью в модификации А.И. Хазанова и Н.Н. Некрасовой проводилось на основании билирубинемии, альбуминемии, протромбинового индекса, энцефалопатии, асцита и варикозного расширения вен пищевода. Больные ЦП в зависимости от этиологии и класса прогностической системы Чайльд-Пью распределялись (табл.) следующим образом: больные моноэтиологическим HCV ЦП класса А - 30 (66,6%), класса В – 12.(26,7%), класса С – 3 (6,70%); больные моноэтиологическим HBV ЦП класса

А - 10 (66,7%), класса В – 3 (20,0%), класса С – 2 (13,3%); больные полиэтиологическим HBV + HCV ЦП класса А - 6 (54,5%), класса В – 3 (27,3%), класса С – 2 (18,2%); больные полиэтиологическим HBV + HDV ЦП класса А - 20 (57,1%), класса В – 10 (28,6%), класса С – 5 (14,3%); больные ЦП вследствие оккультного гепатита HBV класса А - 4 (28,6%), класса В – 7 (50,0%), класса С – 3 (21,4%) (табл.№1).

Таблица 1.

Распределение больных в зависимости от класса прогностической системы Чайльд-Пью и этиологии ЦП

Класс	Этиология ЦП				
	HCV	HBV	HBV + HCV	HBV + HDV	Оккультный гепатит В
А	30 (66,6%)	10 (66,7%)	6 (54,5%)	20 (57,1%)	4 (28,6%)
В	12 (26,7%)	3 (20,0%)	3 (27,3%)	10 (28,6%)	7 (50,0%)
С	3 (6,70%)	2 (13,3%)	2 (18,2%)	5 (14,3%)	3 (21,4%)

Среди всех пациентов был проведен анализ таких цитокинов, как IL-1 β , IL-6, TNF- α (Рис. 1).

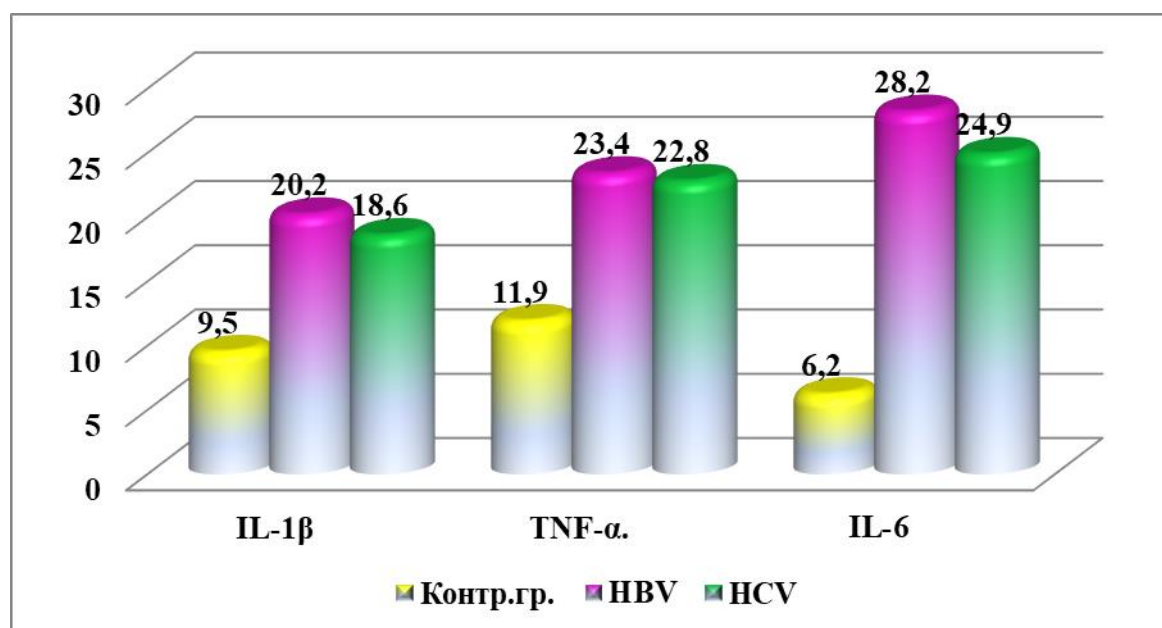


Рис.1. Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке периферической крови у обследованных пациентов при HBV и при HCV, (пг/мл)

Так концентрация IL-1 β в группе больных с HBV превысила в 2,1 раза по сравнению с данными контрольной группы, что составило в среднем $20,28 \pm 1,93$ пг/мл ($p < 0,001$). А у больных с HCV IL-1 β был выше в 1,9 раз показателей контроля ($18,60 \pm 1,41$ пг/мл против $9,53 \pm 0,54$ пг/мл) ($p < 0,001$).

Дисбаланс цитокинов является одной из причин утяжеления воспалительного процесса при хронических заболеваниях. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что патогены могут оказывать разнонаправленное действие на продукцию различных цитокинов.

Так, анализ результатов определения содержания TNF- α в сыворотке крови пациентов, выявил значения выше контрольных в 1,9 раз в обеих группах (HBV - $23,41 \pm 2,34$ пг/мл, HCV - $22,87 \pm 1,78$ пг/мл против $11,97 \pm 0,51$ пг/мл) ($p < 0,001$), что отражает тяжесть патологического процесса.

При сравнительном анализе сывороточная концентрация провоспалительного цитокина IL-6 у больных с HBV составила $28,25 \pm 1,34$ пг/мл, что было значимо выше показателя в группе контроля в 4,5 раза ($p < 0,001$). А концентрация IL-6 у больных в группе с HCV превысила в 4 раза значений контроля ($24,90 \pm 1,14$ пг/мл и $6,25 \pm 0,43$ пг/мл), что также свидетельствовало об активации воспалительного процесса. Полученные нами данные указывают на то, что развитие ЦП вне зависимости от этиологии характеризуется гиперпродукцией провоспалительного цитокина IL-6, отражающего тяжесть поражения гепатоцитов, выраженность воспалительного процесса и прогрессирование заболевания.

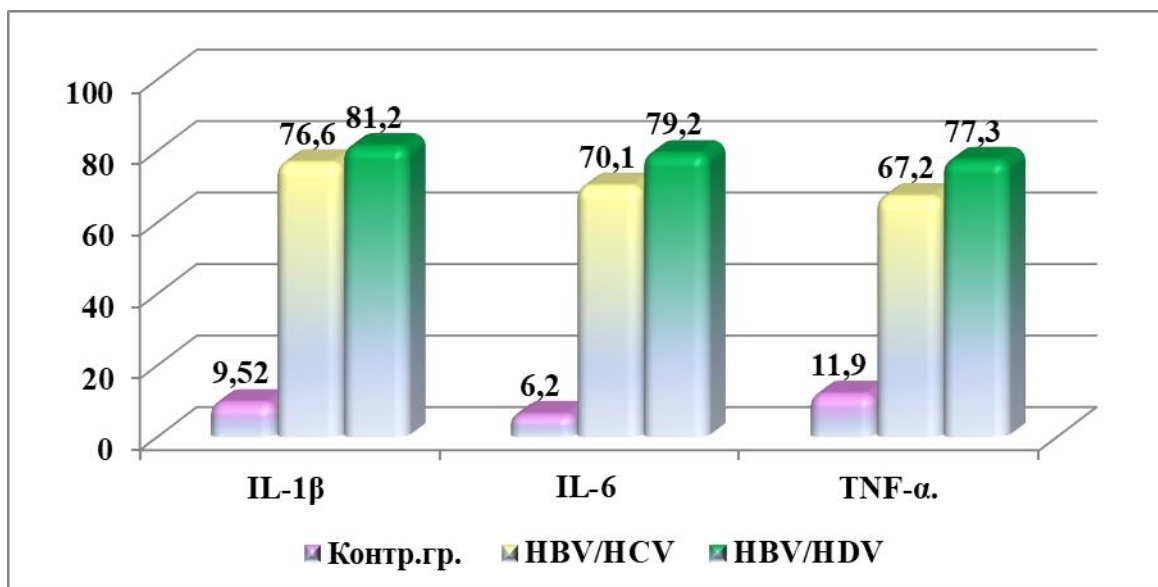


Рис.2. Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотки крови у обследованных пациентов при сочетанной HBV/HCV и HBV/HDV (пг/мл).

Таким образом, у пациентов с ХВГ наблюдается дисбаланс иммунной системы, при котором регистрируется одновременное возрастание как Th1, так и Th2 цитокинов. Анализ результатов цитокинового статуса в нашем исследовании ещё раз доказал, что вирусы способны модулировать иммунный ответ хозяина, что приводит к развитию вторичного иммунодефицита, проявляющегося дисбалансом иммунологических функций. Установлено, что нарушение структуры печени с развитием в ней некротических и фибротических изменений связано с уровнем продукции TNFα и IL-6.

В настоящее время доказано, что достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) в ходе ПБТ в 99% случаев ассоциировано с возможностью полной элиминации вируса и является конечной точкой терапии ХГС.

По результатам проведенного лечения ХВГС пациенты были разделены на группы в зависимости от эффективности противовирусного ответа (Табл.2).

Таблица 4.

Уровень синтеза цитокинов в сыворотке крови у больных при HCV, (M±m)

Цитокины (пг/мл)	До ПБТ (n=30)	После ПБТ (n=30)		Контр.гр (n=32)
		12 недель	24 недели	
IL-1β	18,60±1,41	16,53±1,19*	13,73±1,04*	9,53±0,48
IL-6	22,87±1,78	20,56±1,58*	17,4±1,37*	6,25±0,43
TNF-α	24,90±1,14	22,7±1,06*	19,36±1,02*	11,97±0,51

Примечание: * Значения достоверны по отношению к данным группы до ПБТ ($P < 0,05 - 0,001$)

В иммунологических показателях больных с HCV с исходом в ЦП по сравнению со здоровым контролем до начала лечения наблюдалось выраженное повышение уровня IL-1β, что отражает повышенную активность макрофагальных клеток, участвующих в поддержании воспалительного процесса. После ПБТ наблюдалось достоверное снижение уровня исследуемого цитокина по сравнению с исходными данными. Так уровень IL-1β снизился в 1,1 раз на 12 неделе после ПБТ ($P < 0,05$) и 1,3 раза на 24 неделе после ПБТ по сравнению с исходными данными ($P < 0,05$), что указывает о вероятном снижении скорости репликации вируса в гепатоцитах, а также развития фиброза печени у больных с HCV (12 нед -16,53±1,19 пг/мл и 24 нед - 13,73±1,04 пг/мл против 18,60±1,41 пг/мл) (Рис.2).

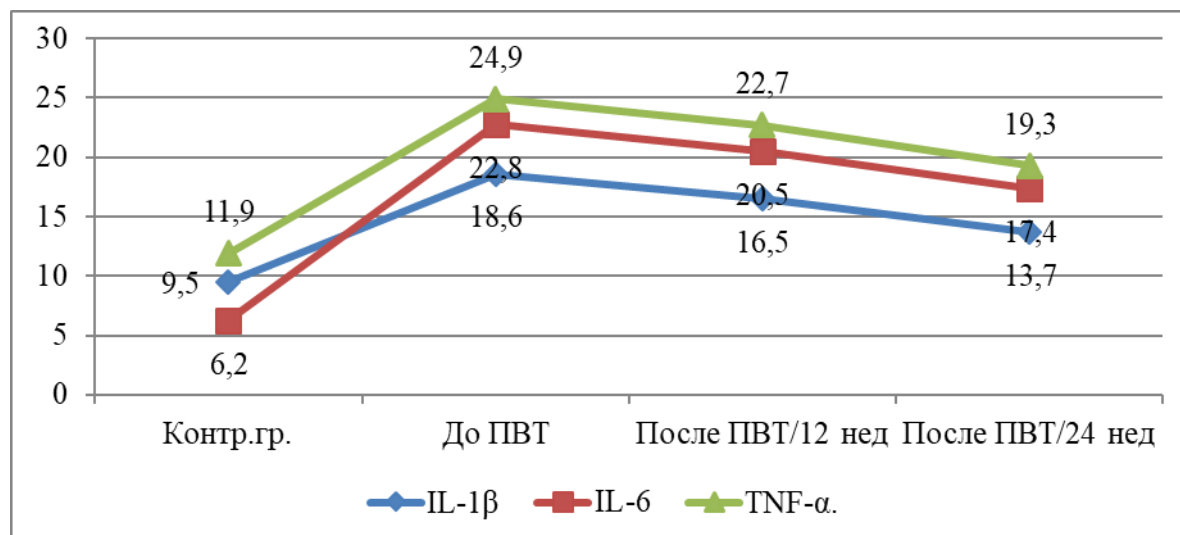


Рис.2. Сравнительная динамика провоспалительных цитокинов в норме и у больных в группе с HCV до и после ПВТ

Таким образом, полученные результаты исследования указывают на положительный вирусологический ответ на ПВТ, что уровни TNF-α, IL-1β и IL-6 достоверно снижались. Из чего следует, что критерием эффективности ПВТ, помимо положительной динамики клинических, биохимических и морфологических параметров, является уменьшение исходно высокой концентрации TNF-α и IL-6. Мониторинг содержания TNF-α, IL-1β и IL-6 в сыворотке крови до начала и на момент окончания лечения целесообразен для оценки тяжести поражения печени и прогноза эффективности ПВТ.

Выводы

Анализ цитокинового профиля у пациентов с хроническими вирусными гепатитами продемонстрировал наличие иммунного дисбаланса, характеризующегося одновременной активацией Th1- и Th2-ответов. Установлено, что вирусные агенты обладают способностью модулировать иммунный ответ хозяина, что способствует развитию вторичного иммунодефицита и нарушению регуляции цитокиновой сети.

Полученные данные показали, что уровень провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-6 достоверно коррелирует с выраженностью некротических и фиброзных изменений в печени, тем самым подтверждая их роль в патогенезе хронических воспалительных процессов.

Также установлено, что эффективность противовирусной терапии (ПВТ) сопровождается статистически значимым снижением концентраций TNF-α, IL-1β и IL-6 в сыворотке крови. Это позволяет рассматривать динамику указанных цитокинов в качестве дополнительного критерия оценки терапевтического ответа.

Таким образом, мониторинг уровней TNF-α, IL-1β и IL-6 до начала и по завершении ПВТ является целесообразным для объективной оценки степени поражения печени и прогноза эффективности проводимого лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Файзуллаев Х.Н., Камалов З.С., Зиядуллаев Ш.Х. Значимость цитокинового статуса в течении хронических вирусных гепатитов «В» и «С» и их исходов // Проблемы биологии и медицины. - Самарканд. - 2022. - №1 (134). - С.164-171. (14.00.00; №19).
2. Рахимова В.Ш., Файзуллаев Х.Н., Эгамова И.Н. Определение иммунного статуса у пациентов с вирусными гепатитами в исходе в цирроз печени // Research Journal of Trauma and Disability Studies. Volume: 3 Issue:3 March–2024. ISSN: 2720-6866, <http://journals.academiczone.net/index.php/rjtds>
3. Abdelwahab K.S., Ahmed Said Z.N. Status of hepatitis C virus vaccination: Recent update // World journal of gastroenterology. — 2016. — Vol. 22. — No 2. — P. 862—873.
4. Guidotti L.G, Chisari F.V. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response // Annu Rev Immunol. — 2001. — Vol. 19. — P. 65–91.
5. Lai C.L., Yuen M.F. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma with antiviral therapy // Hepatology. — 2013. — Vol. 57. — No1. — P.399-408.
6. Fayzullaev Kh., Asilova M., Kamalov Z., Ziyadullaev Sh. The role of Cytokine Genes Polymorphism in the Development of Chronic Viral Hepatitis // Annals of the Romanian Society for Cell Biology. — Romania. - 2021. - Vol. 25. - Issue 1. - P.284-292. ISSN:1583-6258.
7. Fayzullaev Kh., Asilova M., Kamalov Z., Ziyadullaev Sh. Influence of Cytokine Polymorphisms on the Chronicity of Viral Hepatitis HBV and HCV // Annals of the Romanian Society for Cell Biology. - Romania. - 2021. - Vol. 25. - Issue 3. - P.4151-4163. ISSN:1583-6258

Поступила 20.05.2025