

PROGNOSTIC VALUE OF CYTOKINES IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS

Sh.I.Navruzova¹  M.M.Artikova² 

1. Bukhara state medical Institute, Bukhara, Uzbekistan.

OPEN ACCESS
IJSP**Correspondence**

Navruzova Shakar Istamovna qizi, Bukhara state medical Institute, Bukhara, Uzbekistan.

e-mail: shakar.navruzova@gmail.com**Received:** 05 June 2024**Revised:** 13 June 2024**Accepted:** 17 June 2024**Published:** 30 June 2024

Funding source for publication: Andijan state medical institute and I-EDU GROUP LLC.

Publisher's Note: IJSP stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee IJSP, Andijan, Uzbekistan. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).**Abstract.**

Resume: The original article presents the results of studying the cytokine profile in patients with chronic hepatitis and developed informative markers for the prevention of complications. The results of the study are recommended for wide implementation in the practical activities of general practitioners and infectious diseases specialists and therapists of family polyclinics and central district polyclinics of primary health care. The aim of the study was to study cytokines in chronic viral hepatitis in order to develop prognostic indicators of their complications. Materials and methods of research. A total of 64 patients were included in the study, of which 30 patients (group 1) aged 38 to 79 years with chronic viral hepatitis C (HCV) and 34 patients (group 2) aged 31 to 67 years with chronic viral hepatitis B (HCV). At the same time, the average age of patients was y patients of group 1 54.6 ± 1.89 years, y patients of group 2 45.4 ± 1.44 years. The control group consisted of 32 healthy people aged 35 to 54 years (average age 44.3 ± 0.95). Statistical processing methods used to assess the reliability of the results obtained were carried out using Microsoft Excel and AtteStat software packages. The analysis included the determination of the arithmetic mean (M), the standard deviation (σ), the error of the mean (m). The results. The study of the interferon status of the patients selected for the study showed an increase in the level of INF-a - by 1.67 times in patients of group 2 against control values, $p < 0.005$. And in group 1 patients, the concentration of INF-a was at the level of the control indicators. INF- γ was increased in patients regardless of the clinical variant of chronic hepatitis, both in patients of group 1 (HCV) - 1.6 times, and in patients of group 2 (HCV) - 1.67 times versus control - 30.62 ± 2.62 pg/ml. Conclusion. Chronic viral hepatitis is characterized by an increase in INF- γ against the background of a decrease in albumin, total cholesterol, and IL-6. In hepatitis B, there is also a 1.5-fold increase in INF- α . The obtained results of the cytokine study indicate the state of combination of HCV with bacterial infection and/or exacerbation of viral-bacterial infection against the background of HCV.

Keywords: liver, cytokines, immunity, hepatitis, prognosis.

Актуальность. Хронические вирусные гепатиты являются одной из распространённых причин заболеваний печени и являются одной из важнейших проблем здравоохранения в мире [3,5].

Важными особенностями хронических гепатитов являются их латентное течение [1], широкое распространение, существенные экономические затраты на диагностику и лечение [4,8].

Согласно расчётным данным ВОЗ, сотни миллионов человек в мире инфицированы вирусами гепатита [6].

Несмотря на успехи, достигнутые в борьбе со многими инфекционными заболеваниями, в современной медицине проблема хронических вирусных гепатитов (ХВГ) в Узбекистане, как и во всём мире, продолжает оставаться актуальной [2,9].

Значимость данной проблемы определяется не только повсеместным и значительным распространением, но и преобладающим поражением лиц трудоспособного возраста, длительным и прогрессирующим течением, сложностью терапии и ведения пациентов, тяжёлыми последствиями, такими как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, а также значительными затратами на медико-социальную поддержку этой категории пациентов [7,10].

Цель исследования: Изучение маркеров диагностики и прогноза осложнённых хронических вирусных гепатитов с учетом иммунного статуса.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены всего 64 больных, из них с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) были 30 больных (1-группа) в возрасте от 38 до 79 лет и с хроническим вирусным гепатитом В

(ХВГВ)-34 больных (2-группа) в возрасте от 31 до 67 лет. При этом средний возраст больных составлял у пациентов 1-группы $54,6 \pm 1,89$ лет, у пациентов 2-группы $45,4 \pm 1,44$ лет. Контрольную группу составили 32 здоровых людей в возрасте от 35 до 54 лет (средний возраст $44,3 \pm 0,95$).

Всем больным проводились иммунологические исследования сыворотки крови (ИЛ-6, ИЛ-8, INF- α , INF- γ) методом твердофазного ИФА с применением реактивов «Вектор Бест».

Методы статистической обработки, применяемые для оценки достоверности полученных результатов, проводили при помощи программных пакетов Microsoft Excel и AtteStat. Анализ включал определение среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения (σ), ошибки среднего значения (m).

Результаты:

В зависимости от пола и степени тяжести ХВГ проводили анализ состояния коморбидности (табл.1).

Из всех больных с ХВГ 1-й группы (30) у 21 (70%) и 2-й группы (34) у 25 (73,5%) установлена коморбидность, рис.1 и рис.2.

Результаты анализа коморбидности показали преобладание избыточного веса (75%), ангиопатии сетчатки глаз (66,7%), ССЗ (58,3%) и заболевания мочевых путей (58,3% у мужчин 1-группы. А у женщин 1-группы преобладает остеохондроз (61,2%), заболевания мочевых путей (50%) и анемия (44,5%), рис.1.

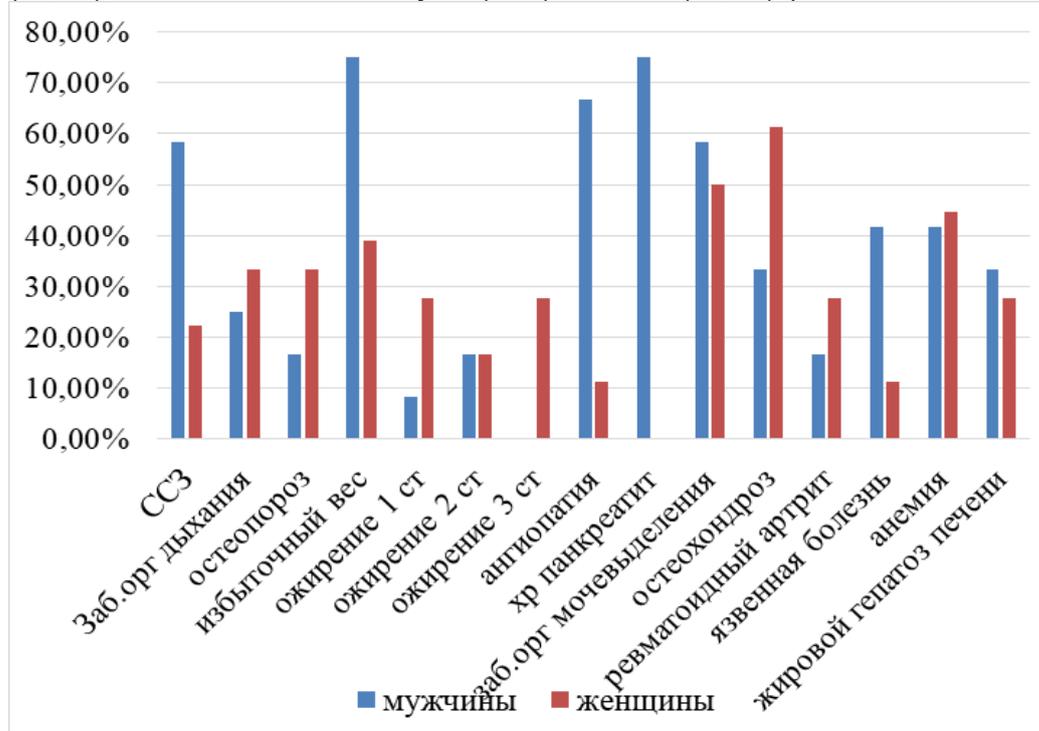


Рисунок 1. Сопутствующие заболевания при ХГС с учетом пола

При этом среди всех мужчин 1-й группы (-12) у 9 (75%), а среди всех женщин данной группы (-18) у 16 (88,8%) имеются сопутствующие заболевания (табл.1).

Таблица 1

Частота коморбидности при ХГ у обследованных больных

| Возраст больных | 1-группа | | | | 2-группа | | | |
|-----------------------------|----------------|------|---------------|------|----------------|------|----------------|----|
| | Мужчины (n=12) | | Женщин (n=18) | | Мужчины (n=24) | | Женщины (n=10) | |
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| ССЗ | 7 | 58,3 | 4 | 22,3 | 13 | 54,2 | 7 | 70 |
| Заболевания органов дыхания | 3 | 25 | 6 | 33,4 | 6 | 25 | 5 | 50 |
| остеопороз | 2 | 16,7 | 6 | 33,4 | 4 | 16,7 | 4 | 40 |

| | | | | | | | | |
|--------------------------------------|---|------|----|------|----|------|---|----|
| избыточ- ный вес | 9 | 75 | 7 | 38,9 | 6 | 25 | 5 | 50 |
| ожире- ние 1-ст | 1 | 8,3 | 5 | 27,8 | 4 | 16,7 | 2 | 20 |
| Ожире- ние 2-ст | 2 | 16,7 | 3 | 16,7 | 7 | 29,2 | 2 | 20 |
| Ожире- ние 3-ст | - | | 5 | 27,8 | 11 | 45,8 | 1 | 10 |
| ангио- патия сетчатки глаз | 8 | 66,7 | 2 | 11,2 | 8 | 33,4 | 3 | 30 |
| хрониче- ский пан- креатит | 9 | 75 | 2 | 11,2 | 11 | 45,8 | 4 | 40 |
| Забо- левания мочевых путей | 7 | 58,3 | 9 | 50 | 4 | 16,7 | 5 | 50 |
| Остео- хондроз | 4 | 33,3 | 11 | 61,2 | 8 | 33,4 | 4 | 40 |
| Ревмато- ид артрит | 2 | 16,7 | 5 | 27,8 | 6 | 25 | 7 | 70 |
| Язвен- ная болезнь | 5 | 41,7 | 2 | 11,2 | 1 | 4,2 | 3 | 30 |
| Анемия | 5 | 41,7 | 8 | 44,5 | 3 | 12,5 | 4 | 40 |
| Жировой гепатоз печени | 4 | 33,3 | 5 | 27,8 | 4 | 16,7 | 3 | 30 |

Учащение случаев коморбидности отмечается также у мужчин 2-группы: преобладают ожирение 3-степени (45,8%), хронический панкреатит (45,8%) и остеохондроз (33,4%). А у женщин 2-группы преобладают такие заболевания как, ССЗ (70%), ревматоидный артрит (70%), избыточный вес (50%) и заболевания мочевых путей (50%), рис.3.

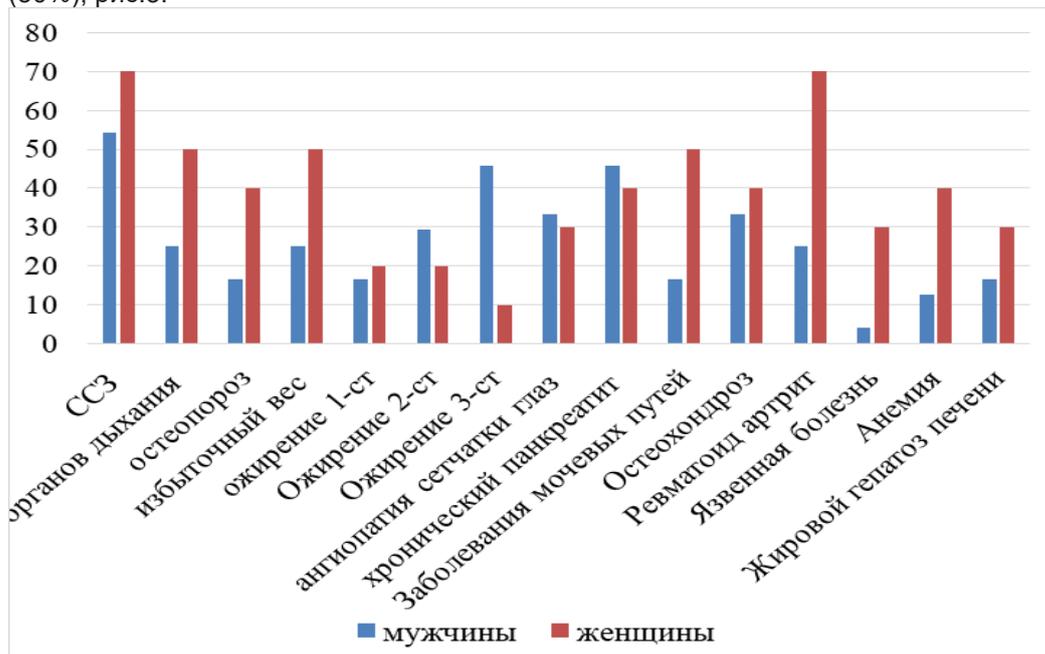


Рисунок 2. Сопутствующие заболевания при ХГВ с учетом пола

В исследовании установлено снижение уровня ИЛ-6 в 2,15 раза у пациентов 1-группы ($p < 0,05$), в 1,6 раза у пациентов 2-группы ($p < 0,05$), (табл.2, рис.3).

Таблица 2.

Цитокины при хронических вирусных гепатитах

| Группы/показатели | ИЛ-6 (пг/мл) | ИЛ-8 (пг/мл) |
|--------------------|---------------|--------------|
| Контрольная группа | 143,07 ± 16,5 | 79,52 ± 9,7 |
| 1-группа | 66,38 ± 12,7* | 99,4 ± 13,8 |
| 2-группа | 88,76 ± 12,8* | 73,19 ± 7,38 |

Примечание: *-достоверны по отношению контрольной группы ($*p < 0,05$, $**p < 0,001$, $***p < 0,0001$)

Результаты изучения уровня ИЛ-8 показали тенденцию к повышению у пациентов 1-й группы и легкое снижение у пациентов 2-й группы (рис.3).

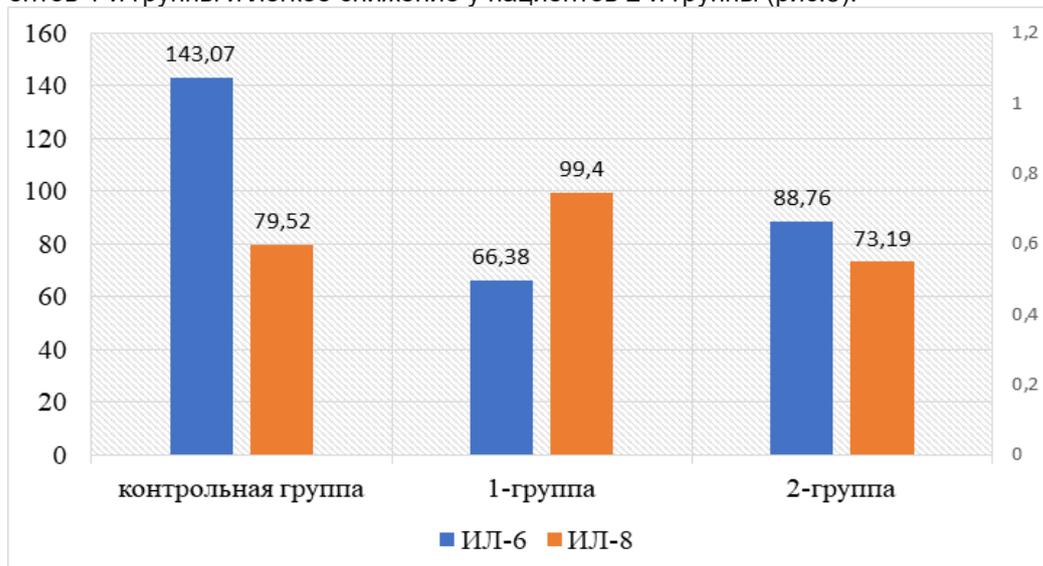


Рисунок 3. Цитокины при хронических вирусных гепатитах

Полученные результаты изучения цитокинов свидетельствуют о состоянии сочетания ХВГС с бактериальным инфицированием и/или обострении вирусно-бактериальной инфекции на фоне ХВГС, рис. 1.

У пациентов 1-группы уровень INF-α аналогично контрольных значений, что показывает неактивную фазу ХВГС. При этом у больных с ХВГВ (2-группы) отмечается статистически значимое его повышение до $14,34 \pm 0,65$ пг/мл, против контрольной $12,24 \pm 0,64$ пг/мл, $p < 0,005$ (табл.3.).

Таблица 3.

Интерфероны при хронических гепатитах

| | INF-α (пг/мл) | INF-γ (пг/мл) |
|--------------------|---------------|---------------|
| Контрольная группа | 12,24 ± 0,64 | 30,62 ± 2,62 |
| 1-группа | 11,56 ± 0,44 | 49,43 ± 3,73* |
| 2-группа | 14,34 ± 0,65* | 51,16 ± 3,48* |

Примечание: *-достоверны по отношению контрольной группы ($*p < 0,05$, $**p < 0,001$, $***p < 0,0001$)

Изучение интерферонового статуса отобранных для исследования пациентов показало повышение уровня INF-α - в 1,67 раза у больных 2-группы против контрольных значений, $p < 0,005$. А у пациентов 1-группы концентрация INF-α была на уровне контрольных показателей.

INF-γ был повышен у пациентов не зависимо от клинического варианта хронического гепатита, как у больных 1 -группы (ХВГС)- в 1,6 раза, так и у больных 2-группы (ХВГВ) - в 1,67 раза против контроля - $30,62 \pm 2,62$ пг/мл, табл.3.

Анализ синтеза ИФНγ показал достоверное повышение его у пациентов как 1-й группы, так и 2-й группы: до $49,43 \pm 3,73$ пг/мл и $51,16 \pm 3,48$ пг/мл, соответственно, против контроля - $30,62 \pm 2,62$ пг/мл, $p < 0,05$.

Обсуждение:

В ходе изучения особенности течения ХВГ в зависимости от пола были получены очень интересные факты, свидетельствующие о взаимосвязи механизма раз-

вития ХВГ с существующими нарушениями обмена других веществ в организме. В частности, взаимосвязь биохимическим и цитокиновым статусом. В результате установлено коморбидное течение ХВГ, то есть каждый пациент с ХВГ имеет минимум 2 или 3 сопутствующих заболеваний и состояний. Следовательно, для ХВГ характерно коморбидное течение. Не зависимо от вида ХВГ у мужчин коморбидность составляет -58,8%. У женщин коморбидность составляет -64,3%. Полученные информации показывают важность учета гендерных особенностей формирования и течения ХВГ.

Таким образом, полученные данные исследования показали важность учета коморбидного состояния у пациентов с ХВГ для своевременной ранней профилактики осложнений и прогнозирования течения основного заболевания.

При наличии коморбидности высокий риск развития осложнений ХВГ, что показывает сложность механизма развития ХВГ.

Таким образом, механизм развития ХВГ в коморбидности тесно взаимосвязан с синтезом цитокинов и интерферонов. Степень и тяжесть ХВГ прямо зависит от степени повреждения печеночной ткани и состояния метаболизма в организме.

Для раннего выявления риска развития ХВГ у пациентов с коморбидными состояниями и для профилактики осложнений ХВГ, очень важно регулярное обследование и изучение провоспалительных маркеров и интерферонов в сыворотке крови как в период ремиссии, так и в период обострения основного заболевания. Следовательно, усиление интерферонсинтеза при ХВГ более выражено при ХВГВ и показывает активацию системы защитных механизмов на воздействие и персистенцию в организме вируса.

Выводы. Для ХВГ характерно коморбидное течение. Не зависимо от формы ХВГ у мужчин коморбидность составляет - 58,8%. У женщин коморбидность составляет -64,3%. При ХВГ определено повышение INF- γ на фоне снижения альбумина, общего холестерина, IL-6. При гепатите В также отмечается повышение INF- α в 1,5 раза. Полученные результаты изучения цитокинов свидетельствуют о состоянии сочетания ХВГС с бактериальным инфицированием и/или обострении вирусно-бактериальной инфекции на фоне ХВГС.

Решение этической комиссии Бухарского государственного медицинского института: К проведению научного исследования получено письменное разрешение пациентов и результаты исследования могут быть опубликованы в научных изданиях.

Финансирование: Производится за счет личных средств каждого автора

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

LIST OF REFERENCE

[1] Akhmedova A.Kh., Inoyatova F.I., Valieva N.K. Marker profile of HBV infection in children with chronic hepatitis B and delayed puberty. Viral hepatitis - achievements and new perspectives: Collection of materials of the XII All-Russian scientific and practical conference with international participation. Moscow; 2019: 11-13.

[2] Fazylov V.Kh. Etiological and pathogenetic aspects of diagnosis and treatment of viral hepatitis // Kazan Medical Journal. 2013. No. 6. P. 785-792.

[3] Chronic viral hepatitis B and D in pregnant women: prevalence, course and outcomes (literature review). Akhmedova M.D., Tashpulatova Sh.A., Ikhtiyarova G.A., Karimova M.T. Journal of Infectology. 2021; 13(2): 29-37 DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-29-37

[4] Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy [published online ahead of print, 2020 Mar 23]. JAMA. 2020;10.1001/jama.2020.4683.doi:10.1001/jama.2020.4683

[5] Pei R.J. Control of hepatitis B virus replication by interferons and Toll-like receptor signaling pathways / R.J. Pei, X.W. Chen, M.J. Lu // World J. Gastroenterol. – 2014. –Vol. 20, № 33. – P. 11618–11629.

[6] Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowsk T.Z, et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. JAMA. 2020. DOI: <https://jamanetwork.com/> on 05/01/2020.

[7] Torjesen I. Covid-19: One in 10 cases in England occurred in frontline health and social care staff. BMJ. 2020;370:m2717. Published 2020 Jul 7.DOI:10.1136/bmj.m2717

[8] Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus

disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.*2020;20(6):669-677.
DOI:10.1016/S1473-3099(20)30243-7

[9] Xu X., Barth R.F., Buja L.M. A call to action: the need for autopsies to determine the full extent of organ involvement associated with COVID-19 infections. *CHEST.* 2020. doi:10.1016/j.chest.2020.03.060.

[10] Yamane D. Regulation of the hepatitis C virus RNA replicase by endogenous lipid peroxidation / D. Yamane, D.R. McGivern, E. Wauthier et al. // *Nat. Med.* – 2014. – Vol.20, № 8. – P. 927–935.