

УДК: 612.35: 616.36-002.2

**ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV ИНФЕКЦИЕЙ И ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ НА ИЗМЕНЕНИЕ СТЕРИЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ**

Абдулаллизхожиев Бобурбек Расулжон угли<sup>1</sup>, Алейник Владимир Алексеевич<sup>1,2</sup>,  
Жураева Мохигул Азимжановна<sup>1</sup>, Бабич Светлана Михайловна<sup>1</sup>

1 - Андижанский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Андижан;

2 - Андижанский филиал Института иммунологии и геномики человека

Академии наук Республики Узбекистан

**СУРУНКАЛИ HCV ИНФЕКЦИЯСИ ВА ЖИГАР ЦИРРОЗИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРНИ ДАВОЛАШНИНГ СТЕРИЛ ЯЛЛИГЛАНИШ ЎЗГАРИШИГА ТАЪСИРИ**

Абдулаллизхожиев Бобурбек Расулжон ўгли<sup>1</sup>, Алейник Владимир Алексеевич<sup>1,2</sup>,  
Жураева Мохигул Азимжановна<sup>1</sup>, Бабич Светлана Михайловна<sup>1</sup>

1 – Андижон давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Андижон ш.

2 - Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Андижон филиали

**THE IMPACT OF TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HCV INFECTION AND LIVER CIRRHOSIS ON CHANGES IN STERILE INFLAMMATION**

Abdulalizkhoev Boburbek Rasuljon ugli<sup>1</sup>, Aleynik Vladimir Alekseevich<sup>1,2</sup>,  
Juraeva Mohigul Azimjanovna<sup>1</sup>, Babich Svetlana Mikhailovna<sup>1</sup>

1 - Andijan State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Andijan;

2 - Andijan branch of the Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

e-mail: [bobur74746869@gmail.com](mailto:bobur74746869@gmail.com)

**Резюме.** Ишда сурункали HCV инфекцияси ва жигар циррози билан оғриган беморларни даволашнинг стерил яллигланиш ўзгаришига таъсири ўрганилди. Шундай ҳолосага келиндик, HCV -инфекцияси бўлган беморларда қон зардобда яллигланиш маркерлари (HMGB1, ИЛ-1α, ИЛ-33) даражасининг сезиларли даражада ошиши кузатилади, унинг даражаси тўғридан-тўғри жигар шикастланишининг оғирлигига боғлиқ; максимал қийматлар жигар циррози билан оғриган беморларда, минимал қийматлар - пост- HCV -инфекцияси бўлган шахсларда қайд этилган. HCV инфекцияси ривожланганда сийдик кислотаси даражаси ҳам ошади, аммо унинг ўзгариши цитокин профилига нисбатан камроқ аҳамиятли ва ўзига хосдир. Стандарт вирусга қарши терапия барча гуруҳлардаги беморларда HMGB 1, ИЛ-1α, ИЛ-33 ва сийдик кислотаси даражасининг сезиларли даражада пасайишига ёрдам беради, бу вирус эрадикациясининг тизимли яллигланиш интенсивлигини пасайтиришга ижобий таъсирини кўрсатади. Яллигланиш маркерларининг пасайиш динамикаси касалликнинг босқичига боғлиқ; пост- HCV инфекцияси бўлган беморларда уларнинг даражалари соғлом одамлар қийматларигача нормаллашади, жигар циррозиди эса, сезиларли яхшиланишга қарамай, шаклланган цирроз фонида сақланиб қолган иммун яллигланиш фаоллигини акс эттирувчи доимий равишда юқори бўлиб қолади. Олинган маълумотлар HMGB1, ИЛ-1α ва ИЛ-33 нинг HCV билан боғлиқ жигар шикастланиш патогенезидаги ролини тасдиқлайди ва уларни жараён фаоллиги ва ўтказилаётган терапия самарадорлигини баҳолаш учун қўшимча лаборатория мезонлари сифатида кўриб чиқишга имкон беради.

**Калит сўзлар:** пост- HCV инфекцияси, сурункали HCV гепатити, жигар циррози, стерил яллигланиш.

**Abstract.** This study examined the impact of treatment of patients with chronic HCV infection and liver cirrhosis on changes in sterile inflammation. It was concluded that patients with HCV infection exhibit significantly elevated levels of proinflammatory markers (HMGB1, IL-1α, IL-33) in the serum, the degree of which directly depends on the severity of liver damage: maximum values were recorded in patients with cirrhosis, while minimum values were found in individuals

*with post-HCV infection. Uric acid levels also increase with the progression of HCV infection; however, their changes are less significant and specific compared to the cytokine profile. Standard antiviral therapy significantly reduces the levels of HMGB1, IL-1 $\alpha$ , IL-33, and uric acid in patients in all groups, indicating the positive effect of virus eradication on reducing the intensity of systemic inflammation. The dynamics of the decrease in inflammatory markers depends on the stage of the disease: in patients with post-HCV infection, their levels normalize to levels found in healthy individuals, while in patients with cirrhosis, despite significant improvement, they remain persistently elevated, reflecting persistent immune-inflammatory activity in the context of established cirrhosis. The obtained data confirm the role of HMGB1, IL-1 $\alpha$ , and IL-33 in the pathogenesis of HCV-associated liver disease and allow them to be considered as additional laboratory criteria for assessing the activity of the process and the effectiveness of therapy.*

**Keywords:** post-HCV infection, chronic HCV hepatitis, liver cirrhosis, sterile inflammation.

Термин «печеночные функциональные пробы» не совсем корректен, поскольку многие из них не оценивают функцию печени, а скорее выявляют источник повреждения. Повышение АЛТ и АСТ непропорционально уровню ЩФ и билирубина указывает на гепатоцеллюлярное заболевание. Повышение ЩФ и билирубина непропорционально уровню АЛТ и АСТ характеризует холестатический тип поражения. Смешанный тип поражения определяется как повышение уровня щелочной фосфатазы и АСТ/АЛТ. Изолированная гипербилирубинемия определяется как повышение уровня билирубина при нормальных уровнях щелочной фосфатазы и АСТ/АЛТ [5, 3]. Поврежденные клетки печени могут высвобождать некоторые эндогенные белки, которые также могут связываться с PRR и вызывать вредную асептическую воспалительную реакцию или стерильное воспаление. Эти эндогенные белки были названы молекулярными паттернами, ассоциированными с повреждениями (DAMP), или алармины [4]. Высвобождение аларминов, которые распознаются врожденной иммунной системой через рецепторы распознавания паттернов и усиливают воспалительную реакцию в печени. Существующие доказательства показывают, что гепатоциты продуцируют и секретируют различные медиаторы, которые играют важную роль в регуляции иммунитета и фиброзе [1]. В ответ на воспалительные стимулы алармины способны активно секретироваться иммунными клетками (такими как моноциты, макрофаги и дендритные клетки) [9]. Повреждение клеток-хозяев, вызванное патогенной инфекцией, также продуцирует алармины, способствующие воспалительным реакциям или стерильному воспалению [6, 7]. Когда клетки сталкиваются со стрессом или инфекцией, они подвергаются клеточной гибели и разрыву, повреждению органелл, метаболическим изменениям и другим событиям, которые также являются основными источниками аларминов и стерильного воспаления [2]. С одной стороны, воспалительная реакция, связанная со стерильным воспалением, опосредованная аларминами, может способствовать иммунной защите, поддержанию гомеостаза и восстановлению тканей. С другой стороны, нару-

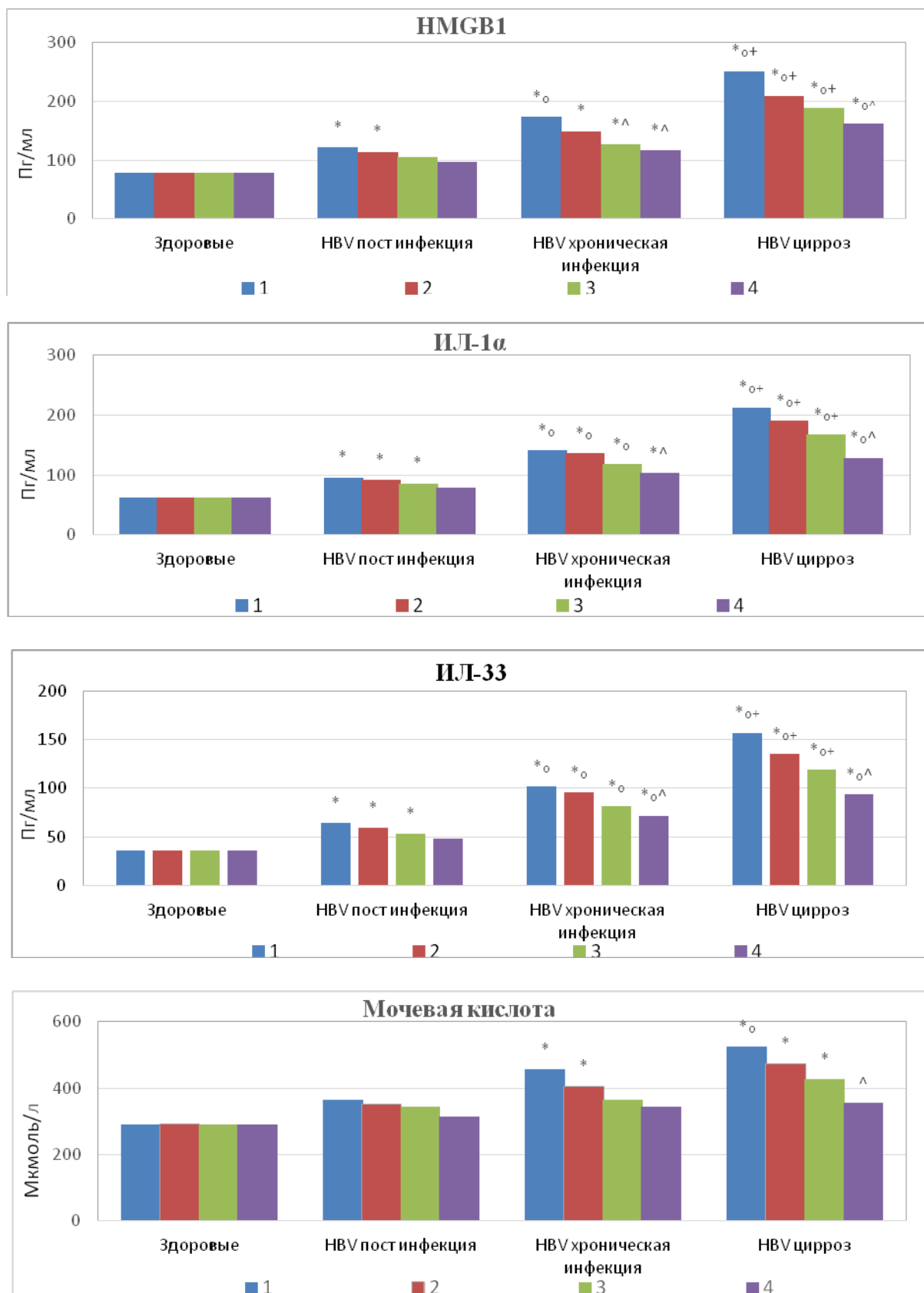
шение регуляции воспалительной реакции также может приводить к различным воспалительным заболеваниям. Поэтому продукцию аларминов необходимо строго контролировать [8].

**Цель исследования:** влияние лечения больных хронической HCV инфекцией и циррозом печени на изменение стерильного воспаления.

**Материал и методы.** В работе были обследованы 40 здоровых лиц и 64 больной, которые имели положительные серологические маркеры HCV инфекции. Из них 27 пациентов имели комбинацию маркеров, характеризующих пост инфекцию HBV, у 16 человек имелись серологические маркеры, указывающие на хроническую HCV инфекцию, и у 22 больных имелись серологические маркеры хронической HBV инфекции, а также был диагностирован цирроз печени, подтвержденный эластографией 4F. Все больные получали стандартное лечение согласно протоколу, у которых до лечения, через 1, 3 и 6 месяцев после лечения проводился забор крови. В составе сыворотки крови исследовали методом ИФА показатели аларминов принимающих участие в стерильном воспалении. Определяли уровень высокомолекулярной группы бокса 1 (HMGB1), интерлейкина-1 $\alpha$  (ИЛ-1 $\alpha$ ) с применением тест-систем «Cusabio Biotech» США, интерлейкина-33 (ИЛ-33) с тест-системой «Cloud Clone Corp» США, а также показатели мочевой кислоты «HUMAN» Германия.

Статистическая обработка была проведена методом вариационной статистики с вычислением средних величин и их средних ошибок, определением коэффициента достоверности разности Стьюдента-Фишера (t).

**Результаты и их обсуждение.** Проведенные исследования показали, что у лиц с пост-HCV-инфекцией до лечения (1) величина HMGB1 составляла  $122 \pm 11,8$  пг/мл и значительно превышала ( $p < 0,01$ ) уровень здоровых лиц ( $79 \pm 8,1$  пг/мл). При хронической HCV-инфекции этот показатель был равен  $173 \pm 16,7$  пг/мл и находился существенно также выше по сравнению, с результатами пост-инфекции ( $p < 0,05$ ), и достоверно больше относительно здоровых лиц ( $p < 0,001$ ).



**Рис. 1.** Изменение исследованных показателей здоровых и больных хроническим гепатитом и циррозом с HBV инфекцией

Примечание: 1 - перед началом лечения; 2 - через 1 месяц после лечения; 3 - через 3 месяца после лечения; 4 - через 6 месяцев после лечения.

\*- достоверно отличающиеся величины к показателям здоровых лиц.

° - достоверно отличающиеся величины к показателям HBV пост инфекции.

+ - достоверно отличающиеся величины к показателям HBV хронической инфекции.

^ - достоверно отличающиеся величины к показателям до начала лечения.

У пациентов с HCV циррозом печени показатель HMGB1 ( $251 \pm 26,1$  пг/мл) был наиболее высокий и достоверно превышал результаты здоровых лиц ( $p < 0,001$ ), кроме того находился выше ( $p < 0,001$ ), чем в группе пост-HCV, и значительнее ( $p < 0,05$ ), чем при хронической HCV-инфекции (рис. 1).

Через 1 месяц после стандартного лечения (2) у пациентов с пост-HCV-инфекцией величина HMGB1 находилась на уровне  $114 \pm 10,7$  пг/мл и достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у здоровых. При хронической HCV-инфекции величина HMGB1 составляла  $149 \pm 15,2$  пг/мл и была не существенно больше показателей группы пост-инфекции ( $p > 0,05$ ) и значительно выше здоровых лиц ( $p < 0,001$ ). У пациентов с циррозом печени уровень HMGB1 был равен  $209 \pm 21,5$  пг/мл и превышал значения здоровых лиц ( $p < 0,001$ ), также выше, чем в группе пост-HCV ( $p < 0,001$ ), и значительнее ( $p < 0,05$ ), показателей хронической HCV-инфекции.

Через 3 месяца после лечения (3) величина HMGB1 в группе пост-HCV-инфекции составляла  $105 \pm 10,6$  пг/мл и не значительно отличалось от здоровых ( $p > 0,05$ ), также была не достоверно ниже ( $p > 0,05$ ), чем до лечения. При хронической HCV-инфекции уровень HMGB1 был равен  $126 \pm 12,3$  пг/мл и не существенно выше показателей группы пост-инфекции ( $p > 0,05$ ), кроме того значительно больше здоровых лиц ( $p < 0,01$ ), в тоже время достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) значений до лечения. У пациентов с циррозом печени показатель HMGB1 составлял  $188 \pm 19,0$  пг/мл и превышал значения здоровых лиц ( $p < 0,001$ ), также находился выше, чем в группе пост-HCV ( $p < 0,001$ ), и существенно больше ( $p < 0,05$ ), чем при хронической HCV-инфекции (рис. 1).

Через 6 месяцев после лечения (4) величина HMGB1 у лиц с пост-HCV-инфекцией была равна  $96 \pm 9,8$  пг/мл и не отличаясь значимо от здоровых лиц ( $p > 0,05$ ), а также находилась не достоверно ( $p > 0,05$ ) ниже уровня до лечения. При хронической HCV-инфекции уровень HMGB1 составлял  $117 \pm 11,5$  пг/мл находился не существенно выше показателей группы пост-инфекции ( $p > 0,05$ ) и достоверно больше здоровых лиц ( $p < 0,05$ ), но при этом достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) показателей до лечения. У пациентов с циррозом печени размер HMGB1 находился на уровне  $162 \pm 15,9$  пг/мл и существенно превышал значения здоровых лиц ( $p < 0,001$ ), также находился выше, чем в группе пост-HCV инфекции ( $p < 0,01$ ), и значительнее, чем при хронической HCV-инфекции ( $p < 0,05$ ). Этот показатель также был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) показателей до лечения.

В результате проведенных исследований ИЛ-1α было обнаружено, что у пациентов с пост-HCV инфекцией до лечения (1) величина ИЛ-1α

составляла  $96 \pm 9,2$  пг/мл, существенно превышала ( $p < 0,01$ ) показатели здоровых лиц ( $62 \pm 6,5$  пг/мл). При хронической HCV-инфекции размер ИЛ-1α был равен  $141 \pm 13,5$  пг/мл, что достоверно выше, по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ), а также значительно больше по отношению к группе HCV пост-инфекции ( $p < 0,05$ ). У больных с циррозом печени на фоне HCV инфекции показатель ИЛ-1α находился на уровне  $213 \pm 22,4$  пг/мл и значительно был выше результатов здоровых лиц ( $p < 0,001$ ), группы HCV пост-инфекции больше ( $p < 0,001$ ) и также значительнее ( $p < 0,05$ ) группы хронической HCV инфекции.

Через 1 месяц после стандартного лечения (2), у лиц с HCV пост-инфекцией уровень ИЛ-1α составлял  $92 \pm 8,9$  пг/мл и находился достоверно выше величины здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). При хронической HCV-инфекции размер ИЛ-1α был равен  $137 \pm 14,2$  пг/мл и значительно выше, по сравнению со здоровыми ( $p < 0,001$ ), также существенно выше по отношению к группе пост-HCV инфекции ( $p < 0,05$ ). У пациентов с HCV-циррозом печени величина ИЛ-1α ( $191 \pm 18,8$  пг/мл) превосходила показатели здоровых лиц ( $p < 0,001$ ), и группы пост-HCV инфекции ( $p < 0,001$ ), а также превышала в показатели ( $p < 0,05$ ) группы хронической HCV инфекции. В тоже время, не существенно ( $p > 0,05$ ) меньше показателей до лечения.

Через 3 месяца после лечения (3), у лиц с пост-HCV инфекцией ИЛ-1α находился на уровне  $86,3 \pm 8,2$  пг/мл и достоверно выше показателей здоровых лиц ( $p < 0,05$ ), также не существенно ниже значения до лечения ( $p > 0,05$ ). При хронической HCV-инфекции величина ИЛ-1α составляла  $118 \pm 11,4$  пг/мл и была значительно выше по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ), и с группой HCV пост-инфекции ( $p < 0,05$ ), а также не достоверно ниже уровня до лечения ( $p > 0,05$ ). У больных с HCV-циррозом печени величина ИЛ-1α была равна  $168 \pm 17,2$  пг/мл и существенно выше результатов здоровых лиц ( $p < 0,001$ ), больше группы HCV пост-инфекции ( $p < 0,001$ ) и значительнее ( $p < 0,05$ ) группы хронической HCV инфекции. Кроме того, не достоверно ( $p > 0,05$ ) ниже показателей до лечения.

Через 6 месяцев после стандартного лечения (4), у лиц с пост-HCV инфекцией величина ИЛ-1α была равна  $78,4 \pm 7,9$  пг/мл и не существенно больше результатов здоровых лиц ( $p > 0,05$ ), также находилась не достоверно ниже значения до лечения ( $p > 0,05$ ). При хронической HCV-инфекции размер ИЛ-1α составлял  $104 \pm 9,8$  пг/мл и был достоверно выше по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,01$ ), а также не значительно больше относительно группы HCV пост-инфекции ( $p > 0,05$ ). Кроме того данный показатель находился достоверно ниже результата до лечения ( $p < 0,05$ ). У больных с HCV циррозом пе-



чени величина ИЛ-1α находилась на уровне  $129 \pm 13,3$  пг/мл и существенно превышал величину здоровых лиц ( $p < 0,001$ ), также находилась больше группы пост-НСV ( $p < 0,01$ ) и не существенно выше ( $p > 0,05$ ) группы хронической НCV инфекции. В тоже время была достоверно ниже ( $p < 0,01$ ) показателей до лечения.

В ходе исследования ИЛ-33 установлено, что у лиц с НCV пост инфекцией до лечения (1), этот показатель был равен  $64,2 \pm 5,9$  пг/мл и достоверно выше ( $p > 0,01$ ) результатов здоровых ( $36,4 \pm 3,8$  пг/мл). При хронической НCV-инфекции величина ИЛ-33 составляла  $102 \pm 9,8$  пг/мл и находилась существенно больше относительно группы пост-инфекции ( $p > 0,01$ ) и значительно выше по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ). У пациентов с циррозом печени на фоне НCV инфекции показатель ИЛ-33 находился на уровне  $157 \pm 16,2$  пг/мл и был существенно больше здоровых лиц ( $p < 0,001$ ), значительно выше относительно пост-НСV группы ( $p < 0,001$ ), а также существеннее ( $p < 0,001$ ) по сравнению с хронической НCV инфекцией.

Через 1 месяц после стандартного лечения по протоколу (2), ИЛ-33 у пациентов с НCV пост инфекцией находился на уровне  $59,1 \pm 6,2$  пг/мл значительно выше ( $p < 0,001$ ) относительно показателей здоровых. При хронической НCV-инфекции величина ИЛ-33 была равна  $96 \pm 9,4$  пг/мл существенно больше относительно пост-инфекционной группы ( $p > 0,01$ ) и выше по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ). Показатель ИЛ-33 у пациентов с циррозом печени на фоне НCV составлял  $135 \pm 13,8$  пг/мл и находился существенно значительнее результатов здоровых лиц ( $p < 0,001$ ), выше относительно пост-НСV группы ( $p < 0,001$ ) и больше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с хронической НCV инфекцией. Кроме того, ИЛ-33 был не достоверно ( $p > 0,05$ ) ниже показателей до лечения.

Через 3 месяца после лечения (3), размер ИЛ-33 был равен  $53,4 \pm 5,7$  пг/мл достоверно больше ( $p < 0,05$ ) относительно показателей здоровых. Также недостоверно ниже ( $p > 0,05$ ) относительно значений до лечения. При хронической НCV-инфекции уровень ИЛ-33 составлял  $81,3 \pm 7,9$  пг/мл значительно был выше относительно пост-инфекционной группы ( $p < 0,05$ ) и существенно больше по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ), а также не достоверно ниже ( $p > 0,05$ ) относительно показателей до лечения. У больных с циррозом печени на фоне НCV величина ИЛ-33 была равна  $118,6 \pm 12,4$  пг/мл существенно больше значения здоровых лиц ( $p < 0,001$ ), выше относительно пост-НСV группы ( $p < 0,001$ ) и значительнее ( $p < 0,05$ ) по сравнению с хронической НCV инфекцией. В тоже время ИЛ-33 был не достоверно ( $p > 0,05$ ) ниже показателей до лечения.

Через 6 месяцев после стандартного лечения (4), величина ИЛ-33 у лиц с НCV пост инфекцией составляла  $47,9 \pm 5,1$  пг/мл была недостоверно меньше ( $p > 0,05$ ) относительно показателей здоровых. Также не достоверно ниже ( $p > 0,05$ ) относительно показателей до лечения. При хронической НCV-инфекции показатель ИЛ-33 находился на уровне  $71,8 \pm 7,3$  пг/мл достоверно больше относительно группы пост-инфекции ( $p < 0,05$ ) и существенно выше по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ). Наряду с этим, был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) относительно показателей до лечения. Величина ИЛ-33 у пациентов с циррозом печени на фоне НCV была равна  $93,5 \pm 9,5$  пг/мл и находилась значительно выше результата здоровых лиц ( $p < 0,001$ ), существенно больше относительно пост-НСV группы ( $p < 0,001$ ) и не значительно выше ( $p > 0,05$ ) по сравнению с хронической НCV инфекцией. Также достоверно ниже ( $p < 0,01$ ) относительно показателей до лечения.

По результатам проведенных исследований мочевой кислоты было установлено, что у пациентов с пост-НСV инфекцией до лечения (1) размер этого показателя составлял  $364 \pm 35,8$  мкмоль/л не существенно превышал показатели здоровых лиц ( $p > 0,05$ ). При хронической НCV-инфекции величина мочевой кислоты была равна  $457 \pm 46,2$  мкмоль/л достоверно выше, по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,05$ ), и не значительно по отношению к группе НCV пост-инфекции ( $p > 0,05$ ). У больных с циррозом печени на фоне НCV инфекции показатель мочевой кислоты находился на уровне  $526 \pm 53,1$  мкмоль/л значительно был выше результатов здоровых лиц ( $p < 0,001$ ), достоверно больше группы НCV пост-инфекции ( $p < 0,05$ ) и также не существенно больше ( $p > 0,05$ ) группы хронической НCV инфекции.

Через 1 месяц после стандартного лечения (2), у лиц с НCV пост-инфекцией уровень мочевой кислоты находился на уровне  $352 \pm 34,6$  мкмоль/л не достоверно выше величины здоровых лиц ( $p > 0,05$ ). При хронической НCV-инфекции размер мочевой кислоты был равен  $406 \pm 39,8$  мкмоль/л и значительно выше, по сравнению со здоровыми ( $p < 0,05$ ), и не существенно выше по отношению к группе пост-НСV инфекции ( $p > 0,05$ ). У пациентов с НCV-циррозом печени величина мочевой кислоты составляла  $473 \pm 69,7$  мкмоль/л достоверно превосходила показатели здоровых лиц ( $p < 0,05$ ), была не достоверно больше группы пост-НСV инфекции ( $p > 0,05$ ) и превышала не существенно показатели ( $p > 0,05$ ) группы хронической НCV инфекции. В тоже время, находилась не существенно ( $p > 0,05$ ) меньше показателей до лечения.

Через 3 месяца после лечения (3), у лиц с пост-НСV инфекцией уровень мочевой кислоты

составлял  $343 \pm 35,2$  мкмоль/л и не достоверно выше результатов здоровых лиц ( $p > 0,05$ ), также не существенно ниже значения до лечения ( $p > 0,05$ ). При хронической HCV-инфекции величина мочевой кислоты была равна  $364 \pm 37,1$  мкмоль/л не значительно выше по сравнению со здоровыми лицами ( $p > 0,05$ ), и с группой HCV пост-инфекции ( $p > 0,05$ ), а также не достоверно ниже показателей до лечения ( $p > 0,05$ ). У больных с HCV-циррозом печени величина мочевой кислоты составляла  $428 \pm 43,4$  мкмоль/л и была существенно выше результатов здоровых лиц ( $p < 0,05$ ), не существенно значительнее группы HCV пост-инфекции ( $p > 0,05$ ), а также не значительно больше ( $p > 0,05$ ) группы хронической HCV инфекции. Помимо этого, не достоверно ( $p > 0,05$ ) в 1,2 раза ниже показателей до лечения.

Через 6 месяцев после стандартного лечения (4), у лиц с пост-HCV инфекцией величина мочевой кислоты была равна  $315 \pm 32,4$  мкмоль/л и не существенно больше показателей здоровых лиц ( $p > 0,05$ ), также не достоверно ниже результатов до лечения ( $p > 0,05$ ). При хронической HCV-инфекции размер мочевой кислоты составлял  $345 \pm 35,8$  мкмоль/л и был не достоверно выше по сравнению со здоровыми лицами ( $p > 0,05$ ), также не существенно больше относительно группы HCV пост-инфекции ( $p > 0,05$ ). В тоже время данный показатель находился не достоверно ниже уровня до лечения ( $p > 0,05$ ). У больных с HCV циррозом печени показатель мочевой кислоты равнялся  $355 \pm 36,2$  мкмоль/л и не существенно превышал величину здоровых лиц ( $p > 0,05$ ), также находился не значительно больше группы пост-HCV ( $p > 0,05$ ) и не существенно выше ( $p > 0,05$ ) группы хронической HCV инфекции. В тоже время был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) показателей до лечения.

В целом проведенное исследование демонстрирует четкую взаимосвязь между уровнем сыровоточных маркеров воспаления (HMGB1, ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-33), мочевой кислоты и стадией HCV-инфекции, а также их динамику на фоне стандартной противовирусной терапии. До лечения выявлена устойчивая закономерность: концентрации всех трех исследуемых цитокинов (HMGB1, ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-33) достоверно повышались по мере прогрессирования заболевания от стадии пост-инфекции к хронической инфекции и далее к циррозу печени. Наиболее высокие показатели были зафиксированы в группе пациентов с HCV-циррозом, что свидетельствует о прямой корреляции между уровнем системного воспаления, оцениваемого по данным маркерам, и тяжестью поражения печени. Это позволяет рассматривать HMGB1, ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-33 в качестве потенциальных лабораторных индикаторов активности патологического процесса и фиброза при HCV-

инфекции. Уровень мочевой кислоты также продемонстрировал тенденцию к росту вместе с тяжестью заболевания, однако различия между группами пациентов (пост-HCV, хроническая HCV) часто не достигали статистической значимости. Достоверное повышение относительно здоровых лиц наблюдалось только при хронической инфекции и циррозе, а наиболее значимая разница была зафиксирована между группой цирроза и группой пост-инфекции.

Проведенное стандартное лечение оказало положительное влияние на все исследуемые параметры. Во всех группах пациентов наблюдалась тенденция к постепенному снижению уровней HMGB1, ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-33 и мочевой кислоты в течение 6 месяцев после терапии. В группе пост-HCV-инфекции к 6-му месяцу уровни всех маркеров снизились до значений, статистически не отличающихся от показателей здоровых лиц, что указывает на практически полное купирование системного воспаления после успешной эрадикации вируса. В группе хронической HCV-инфекции также было зарегистрировано достоверное снижение уровней всех маркеров к 6-му месяцу по сравнению с исходными значениями. Однако, в отличие от группы пост-инфекции, показатели HMGB1 и ИЛ-1 $\alpha$  оставались достоверно повышенными относительно здоровых лиц, что говорит о сохранении остаточного воспаления, несмотря на лечение. В группе цирроза печени отмечалась положительная динамика: к 6-му месяцу уровни всех четырех показателей были достоверно ниже, чем до лечения. Тем не менее, концентрации HMGB1, ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-33 оставались существенно повышенными по сравнению не только со здоровыми лицами, но и с другими группами пациентов. Это подчеркивает наличие необратимых изменений и персистирующего активного воспалительного процесса даже после устранения вируса на стадии цирроза. Динамика мочевой кислоты в этой группе была наиболее выраженной, и к 6-му месяцу ее уровень уже не отличался от показателей других групп и здоровых лиц. Важно отметить, что градиент между группами (пост-HCV < хроническая HCV < цирроз) по уровням провоспалительных цитокинов сохранялась на всех этапах наблюдения, даже после лечения. Это подтверждает, что исходное состояние печени является ключевым фактором, определяющим скорость и полноту регресса системного воспаления после противовирусной терапии.

**Выводы.** У пациентов с HCV-инфекцией наблюдается значительное повышение уровней провоспалительных маркеров (HMGB1, ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-33) в сыворотке крови, степень которого напрямую зависит от тяжести поражения печени: максимальные значения зафиксированы у боль-

ных циррозом печени, минимальные - у лиц с пост-HCV-инфекцией. Уровень мочевой кислоты также повышается при прогрессировании HCV-инфекции, однако его изменения менее значимы и специфичны по сравнению с цитокиновым профилем. Стандартная противовирусная терапия способствует достоверному снижению уровней HMGB1, ИЛ-1α, ИЛ-33 и мочевой кислоты у пациентов во всех группах, что свидетельствует о положительном влиянии эрадикации вируса на снижение интенсивности системного воспаления. Динамика снижения маркеров воспаления зависит от стадии заболевания: у пациентов с пост-HCV-инфекцией их уровни нормализуются до значений здоровых лиц, в то время как при циррозе печени, несмотря на значительное улучшение, остаются постоянно повышенными, отражая сохраняющуюся иммуновоспалительную активность на фоне сформировавшегося цирроза. Полученные данные подтверждают роль HMGB1, ИЛ-1α и ИЛ-33 в патогенезе HCV-ассоциированного поражения печени и позволяют рассматривать их в качестве дополнительных лабораторных критериев оценки активности процесса и эффективности проводимой терапии.

#### Литература:

1. Gong, J., Tu, W., Liu, J., & Tian, D. Hepatocytes: A key role in liver inflammation // *Frontiers in immunology*. – 2023. – Т. 13. – С. 1083780.
2. Gong, T., Liu, L., Jiang, W., & Zhou, R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases // *Nature Reviews Immunology*. – 2020. – Т. 20. – №. 2. – С. 95-112.
3. Iluz-Freundlich, D., Zhang, M., Uhanova, J., & Minuk, G. Y. The relative expression of hepatocellular and cholestatic liver enzymes in adult patients with liver disease // *Annals of hepatology*. – 2020. – Т. 19. – №. 2. – С. 204-208.
4. Jiang, L., Shao, Y., Tian, Y., Ouyang, C., & Wang, X. Nuclear alarmin cytokines in inflammation // *Journal of Immunology Research*. – 2020. – Т. 2020. – №. 1. – С. 7206451.
5. Kalas, M. A., Chavez, L., Leon, M., Taweeseedt, P. T., & Surani, S. Abnormal liver enzymes: A review for clinicians // *World journal of hepatology*. – 2021. – Т. 13. – №. 11. – С. 1688.
6. Ku, J. W. K., Chen, Y., Lim, B. J. W., Gasser, S., Crasta, K. C., & Gan, Y. H. Bacterial-induced cell fusion is a danger signal triggering cGAS–STING pathway via micronuclei formation // *Proceedings of*

the National Academy of Sciences. – 2020. – Т. 117. – №. 27. – С. 15923-15934.

7. Land W. G. Role of DAMPs in respiratory virus-induced acute respiratory distress syndrome—with a preliminary reference to SARS-CoV-2 pneumonia // *Genes & Immunity*. – 2021. – Т. 22. – №. 3. – С. 141-160.
8. Ma M., Jiang W., Zhou R. DAMPs and DAMP-sensing receptors in inflammation and diseases // *Immunity*. – 2024. – Т. 57. – №. 4. – С. 752-771.
9. Murao, A., Aziz, M., Wang, H., Brenner, M. and Wang, P. Release mechanisms of major DAMPs // *Apoptosis*. – 2021. – Т. 26. – №. 3. – С. 152-162.

#### **ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV ИНФЕКЦИЕЙ И ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ НА ИЗМЕНЕНИЕ СТЕРИЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ**

Абдулазизхожиев Б.Р., Алейник В.А., Жураева М.А.,  
Бабич С.М.

**Резюме.** В работе изучалось влияние лечения больных хронической HCV инфекцией и циррозом печени на изменение стерильного воспаления. Сделано заключение, что У пациентов с HCV-инфекцией наблюдается значительное повышение уровней провоспалительных маркеров (HMGB1, ИЛ-1α, ИЛ-33) в сыворотке крови, степень которого напрямую зависит от тяжести поражения печени: максимальные значения зафиксированы у больных циррозом печени, минимальные - у лиц с пост-HCV-инфекцией. Уровень мочевой кислоты также повышается при прогрессировании HCV-инфекции, однако его изменения менее значимы и специфичны по сравнению с цитокиновым профилем. Стандартная противовирусная терапия способствует достоверному снижению уровней HMGB1, ИЛ-1α, ИЛ-33 и мочевой кислоты у пациентов во всех группах, что свидетельствует о положительном влиянии эрадикации вируса на снижение интенсивности системного воспаления. Динамика снижения маркеров воспаления зависит от стадии заболевания: у пациентов с пост-HCV-инфекцией их уровни нормализуются до значений здоровых лиц, в то время как при циррозе печени, несмотря на значительное улучшение, остаются постоянно повышенными, отражая сохраняющуюся иммуновоспалительную активность на фоне сформировавшегося цирроза. Полученные данные подтверждают роль HMGB1, ИЛ-1α и ИЛ-33 в патогенезе HCV-ассоциированного поражения печени и позволяют рассматривать их в качестве дополнительных лабораторных критериев оценки активности процесса и эффективности проводимой терапии.

**Ключевые слова:** пост-HCV-инфекция, хронический HCV гепатит, цирроз печени, стерильное воспаление.