

Раздел: КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

<https://doi.org/10.18499/1990-472X-2025-26-4-113-124>

*С.М. Костенко, И.А. Тулинова, Т.А. Муха, И.И. Кукоца
В.И. Никодимова, И.В. Загорулько, Д.С. Костенко*

Роль интерлейкина-6 в течении цирроза печени HCV-этиологии

БУЗ ВО "Воронежский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД"

Резюме. ВГС в 55-85% приводит к хроническому течению заболевания. Цирроз печени развивается примерно у 20–30% пациентов в течение 25–30 лет. Цирроз печени остается одной из 10 основных причин смерти. Примерно 160 миллионов человек в мире страдают от цирроза, и примерно 0,8 миллиона пациентов с циррозом умирают каждый год. Цирроз печени — это рубцевание печени, при котором рубцовая или фиброзная ткань со временем замещает здоровую ткань печени. Фиброгенез стимулируется миофибробластами, происходящими из звездчатых клеток печени и портальных фибробластов, которые приобретают фиброгенные, пролиферативные, иммуномодулирующие, сократительные и ангиогенные свойства в ответ на повреждение печени. Из всех иммунных клеток макрофаги вносят основной вклад в фиброгенез печени. Они несут двойную профиброгенную и антифиброгенную функции в прогрессировании и регрессии фиброза соответственно. Помимо макрофагов, были описаны изменения других популяций клеток врожденного иммунитета, включая дендритные клетки, нейтрофилы и тучные клетки. Интерлейкин-6 считается плеiotропным цитокином из-за его многочисленных физиопатологических функций. Во время старения, воспаления или других патологических состояний, особенно в печени, уровни ИЛ-6 значительно повышаются и имеют решающее значение для прогрессирования воспаления, фиброза и канцерогенеза.

Цель работы — изучить роль интерлейкина 6 в течении цирроза печени HCV этиологии. В исследование включены 50 пациентов с ЦП в исходе ХГС. Для оценки тяжести состояния больных с ЦП использовалась классификация по Чайлд-Тюркотт-Пью (Child-Turcotte-Pugh).

Проведенное исследование показало, что ИЛ-6 играет важную роль в декомпенсации цирроза печени в исходе ВГС. Повышение его концентрации в сыворотке крови выше 16 пк/мл является биомаркером плохого прогноза у пациентов с данным заболеванием. В качестве прогнозных маркеров степени тяжести возможно использование количество лимфоцитов и моноцитов периферической крови. Выявленные корреляционные связи ИЛ-6 с различными показателями метаболизма и лейкоцитарной формулы, гемостаза могут указывать на важную роль в возникновении различных осложнений у пациентов с циррозом печени. У пациентов с циррозом печени с эритроцитарными антигенами А и В стадия декомпенсации встречается чаще.

Ключевые слова: цирроз печени в исходе ВГС, интерлейкин 6.

Актуальность. Вирусный гепатит является одним из инфекционных заболеваний, смертность от которого остается высокой. В 2022 году от вирусного гепатита умерло - 240 000 человек. Число людей в мире, впервые инфицированных вирусным гепатитом С почти составило 1,0 миллион. Около 50 миллионов человек живут с гепатитом С. До 2022 г. по данным ВОЗ общее число случаев заражения гепатитом С по России (все возрасты) 2 700 000. Доля от общего числа случаев заражения гепатитом С (%) 5.4 [1].

ВГС в большинстве случаев (55-85%) приводит к хроническому течению заболевания. Цирроз печени развивается примерно у 20–30% пациентов в течение 25–

30 лет. После развития цирроза пациенты подвержены риску декомпенсации печени, гепатоцеллюлярной карциномы [2].

Во всем мире среди пациентов с циррозом печени 21% имели HCV-инфекцию. В России ВГС встречается у 25% случаев пациентов с циррозом печени [3].

В России в 2023 г. заболеваемость острым гепатитом С составила 1393 человек, 0,95 сл. на 100 тыс. населения. В 2023 г зарегистрировано 46 406 случаев ХГС. В 2023 году показатель заболеваемости ХГС составил 31,63 на 100 тыс. населения [4].

Цирроз печени остается одной из 10 основных причин смерти. Примерно 160 миллионов человек в мире страдают от цирроза, и примерно 0,8 миллиона пациентов с циррозом умирают каждый год [5].

Цирроз печени - это рубцевание печени, при котором рубцовая или фиброзная ткань со временем замещает здоровую ткань печени. Фиброзная ткань вызывает дисфункцию печени, хотя на ранних стадиях это часто протекает бессимптомно. Внеклеточный матрикс — это сложная структура, состоящая из различных молекул, в том числе коллагеновых волокон I и III типов, фибронектина, ламинина и гликозаминогликанов. Формирование фиброза печени — это процесс, характеризующийся чрезмерным отложением компонентов внеклеточного матрикса, вырабатываемых миофибробластами [6,7].

Фиброгенез стимулируется миофибробластами, происходящими из звездчатых клеток печени и портальных фибробластов, которые приобретают фиброгенные, пролиферативные, иммуномодулирующие, сократительные и ангиогенные свойства в ответ на повреждение печени. Запускающий фиброгенный сигнал возникает из поврежденных паренхиматозных клеток (т.е. гепатоцитов и холангиоцитов). посредством сложных взаимодействий с непаренхиматозными клетками, включая иммунные клетки и синусоидальные эндотелиальные клетки печени, которые приводят к активации миофибробластов. Когда эти клетки подвергаются воздействию воспалительных цитокинов, они активируются, превращаются в миофибробласты и начинают вырабатывать коллаген, что приводит к фиброзу [8-11].

Из всех иммунных клеток макрофаги вносят основной вклад в фиброгенез печени. Они несут двойную профиброгенную и антифиброгенную функции в прогрессировании и регрессии фиброза соответственно и включают резидентные клетки Купфера, инфильтрирующие моноцитарные макрофаги. Активированные клетки Купфера и полученные из моноцитов макрофаги продуцируют TGF- β 1, основной фиброгенный цитокин, а также провоспалительные цитокины и хемокины, включая TNF, IL-1 β , CCL2 или CCL5, которые стимулируют активацию звездчатых клеток и привлечение других воспалительных клеток.

Активированные макрофаги подвергаются дифференцировке или поляризации на два отдельных подтипа: M1 (провоспалительный) и M2 (репаративный). Макрофаги M1 продуцируют большое количество провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23, TNF- α , CXCL1~3, CXCL8~10, лиганд хемокина (CCL2)~5 и CCL11, и в основном проявляющий антигенпрезентирующую функцию.

Макрофаги M2, известные как противовоспалительные макрофаги, в первую очередь активируются IL-4 и IL-13, выделяя противовоспалительные факторы, такие как IL-10, IL-4, IL-13, TGF β и т. д. [12-18].

Во время развития и прогрессирования фиброза печени активированные макрофаги печени повышают уровень профибротических факторов и воспалительных цитокинов, таких как TGF- β , PDGF, CCL2/CCR2), TNF- α , IL-1 β и так далее. Эти факторы активируют ЗКП и способствуют отложению внеклеточного матрикса и фиброзу печени [19-21].

Помимо макрофагов, были описаны изменения других популяций клеток врожденного иммунитета, включая дендритные клетки, нейтрофилы и тучные клетки. ДК усиливают воспаление печени за счет взаимодействия с Т-клетками и естественными киллерами (NK-клетками), что увеличивает воспалительные и пролиферативные свойства ЗКП. Нейтрофилы способствуют воспалению печени, вырабатывая активные формы кислорода и провоспалительные медиаторы, что приводит к гибели гепатоцитов и активации звездчатых клеток печени. Тучные клетки проявляют фиброгенные свойства при хроническом повреждении печени [22-27].

Адаптивная иммунная система также вносит свой вклад в развитие цирроза. Можно отметить вклад Т- и В-лимфоцитов в прогрессировании фиброза печени [28, 29].

Интерлейкин-6 (IL-6) представляет собой небольшой гликопротеин, состоящий из 184 аминокислот. Его молекулярная масса составляет 21-28 кДа. IL-6 считается плеiotропным цитокином из-за его многочисленных физиопатологических функций. В нормальных условиях уровни IL-6 в крови и интерстициальной жидкости чрезвычайно низкие. Во время старения, воспаления или других патологических состояний, особенно в печени, уровни IL-6 значительно повышаются и имеют решающее значение для прогрессирования воспаления, фиброза и канцерогенеза [30,31].

При заболеваниях печени в терминальной стадии, повышенные уровни IL-6 в значительной степени предсказывали смертность. Ни один из пациентов с более низким уровнем IL-6 (<5,3 пг / мл) не умер в течение одного года, но более половины пациентов пожилого возраста умерли в течение одного года при более высоком уровне IL-6 (> 11,6 пг /мл). Во время воспаления уровень IL-6 в печени может повышаться более чем до 100 пг / мл.. Во многих исследованиях было подчеркнуто, что персистирующее повышение IL-6 нарушает липидный обмен в печени [32-34].

Гематологические нарушения часто встречаются при циррозе и связаны с различными патофизиологическими механизмами. У пациентов с компенсированным циррозом тромбоцитопения, лейкопения и анемия встречаются в 77,9%, 23,5% и 21,1% случаев соответственно. Гемостатический профиль у людей с циррозом печени обычно проявляется в виде тромбоцитопении, снижения уровня факторов и ингибиторов коагуляции, снижения уровня фибринолитических белков и повышения уровня фактора VIII коагуляции и фактора фон Виллебранда (ФВ) [35,36].

Лейкопения наиболее часто встречается у пациентов с прогрессирующими заболеваниями печени. Кроме того, у 26% пациентов с циррозом наблюдаются диспластические изменения лейкоцитов при исследовании костного мозга, которые не соответствуют определению миелодиспластического новообразования. Эти отклонения связаны с провоспалительным состоянием, вызванным циррозом печени и его осложнениями [37].

Тромбоцитопения, определяемая как количество тромбоцитов $< 150\ 000/\text{мкл}$, является наиболее распространенной гематологической аномалией (встречается у 64–80% пациентов) и обычно возникает первой, за ней последовательно следуют лейкопения и анемия. В то время как у большинства пациентов наблюдается лёгкая тромбоцитопения, умеренная тромбоцитопения встречается у 13% пациентов, а тяжёлая тромбоцитопения, требующая переливания тромбоцитарной массы, — у 1–2% пациентов [38-43].

Основной причиной анемии при циррозе печени является острое или хроническое кровотечение на фоне портальной гипертензии. Распространенность дефицита железа у таких пациентов приближается к 50% по сравнению с 24,3% в общей популяции. Причинами дефицита железа являются кровотечения, а также дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты, причем некоторые исследования показывают, что у пациентов с циррозом дефицит фолиевой кислоты встречается чаще, чем дефицит витамина В12 [44-46].

Таким образом, при циррозе печени возникают различные патологические состояния. Роль цитокинов и различных звеньев иммунной системы в формировании этих осложнений до конца не ясна.

Цель работы – изучить роль интерлейкина 6 в течение цирроза печени HCV этиологии.

Материал и методы исследования. В исследование включены 50 пациентов с ЦП в исходе ХГС. Для оценки тяжести состояния больных с ЦП использовалась классификация по Чайлд-Тюркотт-Пью (Child-Turcotte-Pugh). Согласно этой классификации пациенты распределялись по трем классам степени тяжести А, В и С. Распределение по количеству, полу, средний возраст, индекс массы тела больных в исследуемых группах представлено в таблице 1. В этой же таблице – частота распределения генотипов и наличие репликации ВГС, групп крови.

Клиническое исследование проводилось согласно Правилам клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.2003 N 266. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем больным проводилось УЗИ органов брюшной полости и фибросканирование печени для оценки показателя фиброза METAVIR. Выполняли биохимические, иммунологические, гематологические исследования. Общий анализ крови исследовался на гематологическом анализаторе (BC-5150 Mindray). Оценивались следующие показатели: лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты,

эозинофилы, базофилы, тромбоциты, эритроциты, гемоглобин. Биохимические показатели (BS-120, Mindray) включали определение СРБ, АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), общего белка, альбумина, мочевины, креатина, глюкозы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), амилазы, билирубина, холестерина, мочевой кислоты, ферритина. Параметры свертывающей системы измеряли на коагулометре автоматическом «CoaLAB1000» «LABiTec Labor BioMedikal Technologies GmbH» и включали определение протромбинового времени, протромбина по Квику, МНО, D-димера. Уровень интерлейкина-6 определяли методом ИФА наборами АО «Вектор-Бест».

Таблица 1 – Характеристика пациентов

Показатель	Степень тяжести по Чайлд-Тюркотт-Пью		
	Класс А	Класс В	Класс С
Количество пациентов	23	10	17
Мужчин	14	5	8
Женщин	9	5	9
Возраст	60,39± 2,05	57,625± 2,99	53,16 ±1,76
Индекс массы тела	27,7±0,8	29,8±0,9	24,9±0,9
Нерепликативная фаза	12	3	9
Репликативная фаза	11	7	8
Генотип 1	11	4	10
Генотип 2	4	0	0
Генотип 3	8	6	7
1 группа крови	8	1	1
2 группа крови	11	2	11
3 группа крови	3	4	3
4 группа крови	1	3	3

Клиническое исследование проводилось согласно Правилам клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.2003 N 266. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем больным проводилось УЗИ органов брюшной полости и фибросканирование печени для оценки показателя фиброза METAVIR. Выполняли биохимические, иммунологические, гематологические исследования. Общий анализ крови исследовался на гематологическом анализаторе (BC-5150 Mindray). Оценивались следующие показатели: лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы, тромбоциты, эритроциты, гемоглобин. Биохимические показатели (BS-120, Mindray) включали определение СРБ, АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), общего белка, альбумина, мочевины, креатина, глюкозы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), амилазы, билирубина, холестерина, мочевой кислоты, ферритина. Параметры свертывающей системы измеряли на коагулометре автоматическом «CoaLAB1000» «LABiTec Labor BioMedikal Technologies GmbH» и включали определение протромбинового времени, протромбина по Квику, МНО, D-

димера. Уровень интерлейкина-6 определяли методом ИФА наборами АО «Вектор-Бест».

Статистический анализ выполняли с помощью прикладных статистических программ, рассчитывали показатели описательной статистики. Количественные признаки представляли в виде среднего арифметического, медианы и межквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Сравнение средних, медиан в группах осуществляли с помощью теста Стьюдента и Вилкоксона.

Полученные результаты и их обсуждение. Анализ данных ультразвукового обследования показал что у пациентов со степенью тяжести В и С более выражена гепато- и спленомегалия, портальная гипертензия (табл.2).

Таблица 2 – Данные ультразвукового обследования органов брюшной полости

Показатель	Результат обследования		
	Класс А	Класс В	Класс С
M±m			
Правая доля печени	148,7±2,3	149,8±5,2	153,8±3,5
Левая доля печени	78,8±1,8	84,9±3,1	86,5±1,9*
Воротная вена	13,3±0,3	14,5±0,8	14,6±0,3*
Длина селезенки	138,7±6,4	156,9±11,5	159,1±4,4
Толщина селезенки	56,1±2,5	63,1±4,1	67,5±3,1*
Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)			
Правая доля печени	150,0 (140,0-161,0)	147,5 (139,3-161,3)	151,5 (142,0-166,5)
Левая доля печени	75,0 (71,5-88,0)	85,0 (77,8-93,0)	84,0 (80,3-95,0)
Воротная вена	13,0 (12,0-13,6)	14,0 (12,3-15,8)	14,2 (14,0-15,2)
Длина селезенки	125,0 (115,0-160,0)	163,0 (124,0-183,5)	160,0 (151,0-179,0)
Толщина селезенки	53,0 (46,0-68,0)	63,0 (53,0-70,5)	66,0 (58,0-74,0)

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимые различия между показателями групп пациентов с ЦП класса А и класса С

Таблица 3 – Уровень биомаркеров в исследуемых группах

Показатель	Результат обследования		
	Класс А	Класс В	Класс С
M±m			
ИЛ-6 пк/мл	5,21±1,0	5,68±0,68	40,27±8,9*
АФП МЕ/мл	6,27±0,78	12,0±2,74	10,16±2,04
СРБ мг/л	6,4±0,7	26,0±9,3	24,4±4,4*
Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)			
ИЛ-6 пк/мл	3,0 (1,0-7,0)	5,5 (4,0-6,5)	16,5 (11,25-37,5)
АФП МЕ/мл	5,0 (3,5-6,5)	9,5 (7,25-16,5)	10,16 (5,0-7,5)
СРБ мг/л	6,0 (3,0-7,0)	11,5 (4,3-33,2)	22,5 (6,25-42,8)

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимые различия между показателями групп больных с ЦП класса А и класса С

При оценке уровня биологических маркеров у пациентов с циррозом печени НСV этиологии разной степени тяжести выявлены достоверно высокие цифры интерлейкина-6 и СРБ в группе класса С (табл.3). Таким образом, уровень интерлейкина 6 определяет степень тяжести процесса. Повышение этого показателя выше медианного 16,5 является показателем плохого прогноза. Учитывая

провоспалительную и профиброгенную роль этого цитокина, возможно использование уровня концентрации его в качестве биомаркера прогноза и тяжести течения цирроза печени.

Таблица 4 – Уровень биохимических показателей в исследуемых группах

Показатель	Результат обследования		
	Класс А	Класс В	Класс С
M±m			
АСТ МЕ/л	64,9±10,3	67,8±13,3	50,3±4,2
АЛТ МЕ/л	82,5±17,5	45,0±6,18	43,5±6,1
Билирубин общий мкмоль/л	18,8±1,4	22,0±1,9	27,6±2,3*
Билирубин прямой мкмоль/л	7,0±0,5	9,8±0,9	12,5±1,3*
Билирубин свободный мкмоль/л	11,8±0,9	12,1±1,4	15,0±1,4
Амилаза Е/л	65,2±4,4	62,4±7,3	71,0±5,1
ГГТ МЕ/л	85,1±15,4	69,3±21,6	83,5±20,1
ЩФ МЕ/л	92,7±4,3	100,1±7,4	101,8±7,8
Мочевина ммоль/л	5,8±0,3	5,0±0,4	7,5±0,9
Креатинин мкмоль/л	79,8±3,9	75,1±5,1	103,8±9,3
Холестерин ммоль/л	3,9±0,2	3,5±0,3	3,1±0,1*
Общий белок г/л	70,2±1,0	66,0±1,7	63,9±2,3
Альбумин г/л	43,7±0,9	38,1±1,3	35,2±1,5*
Глюкоза ммоль/л	6,2±0,2	6,2±0,4	6,3±0,3
Креатинфосфокиназа Е/л	153,4±24,4	122,5±19,2	84,9±5,2
Ме (Q ₂₅ -Q ₇₅)			
АСТ МЕ/л	31,0 (25,5-70,0)	51,0 (39,25-67,0)	47,0 (36,0-58,5)
АЛТ МЕ/л	26,0 (20,0-66,5)	43,0 (28,8-47,3)	33,0 (23,0-43,8)
Билирубин общий мкмоль/л	17,4 (12,9-24,3)	22,5(16,4-25,2)	25,8 (20,9-36,9)
Билирубин прямой мкмоль/л	6,1 (4,7-8,3)	8,3 (7,9-12,9)	11,0 (7,2-15,8)
Билирубин свободный мкмоль/л	11,1 (8,4-14,3)	12,0 (8,4-15,1)	13,7 (9,7-20,0)
Амилаза Е/л	65,0 (46,0-82,5)	71,0 (54,3-73,2)	67,5 (53,3-85,5)
ГГТ МЕ/л	39,0 (26,0-87,0)	30,5 (25,7-42,3)	32,0 (23,5-60,3)
ЩФ МЕ/л	100,0 (73,0-110,0)	90,5 (79,0-113,0)	84,0 (78,0-96,5)
Мочевина ммоль/л	5,8 (4,2-6,7)	4,6 (4,1-5,9)	5,9 (4,4-8,9)
Креатинин мкмоль/л	77,0 (59,5-84,0)	74,0 (63,3-88,5)	82,0 (74,8-99,3)
Холестерин ммоль/л	3,6 (3,2-4,4)	3,2 (2,8-3,9)	2,8 (2,5-3,5)
Общий белок г/л	71,0 (66,0-74,5)	65,0 (61,5-70,5)	67,0 (61,3-73,0)
Альбумин г/л	45,0 (42,5-48,0)	36,0 (35,0-39,5)	32,5 (30,3-39,8)
Глюкоза ммоль/л	5,9 (5,4-6,8)	6,0 (5,3-7,2)	5,9 (5,4-6,4)
Креатинфосфокиназа Е/л	91,0 (69,8-121,5)	111,5 (76,3-151,3)	83,0 (74,0-92,0)

Примечание: * –p < 0,05 статистически значимые различия между показателями групп больных с ЦП класса А и класса С

У больных с циррозом печени, особенно в стадии декомпенсации, часто встречаются высокие уровни АСТ, АЛТ, общего, связанного и свободного билирубина, ГГТ. У них же происходит снижение показателей липидного обмена и белковосинтетической функции печени. Анализ биохимических показателей у пациентов трех групп разделенных по степени тяжести цирроза показал, что наиболее выраженное нарушение липидного обмена и белково-синтетической функции печени наблюдается у пациентов с классом С (табл.4).

Нарушения в системе гемостаза наиболее выражены у пациентов с классом В и С. Так у них отмечается тромбоцитопения, высокий уровень D-димера, снижение

протромбина (табл.5). У пациентов с классом тяжести С отмечается более выраженная анемия (табл.6).

Таблица 5 – Гемостатические показатели у больных разных классов степени тяжести

Показатель	Результат обследования		
	Класс А	Класс В	Класс С
M±m			
Тромбоциты*10 ⁹ /л	120,7±8,7	74,8±5,9*	108,3±10,8*
D-димер	498,0±72,8	866,3±169,6*	2213,3±332,6*
Протромбиновое время сек.	16,1±0,25	19,4±0,7	19,0±4,1*
Протромбин %	87,2±1,7	75,1±4,5	75,0±3,3*
MHO	1,0±0,02	1,2±0,05	1,2±0,05*
PDW	15,2±0,2	16,0±0,2	15,5±0,2
PCT	1,1±0,1	0,8±0,06	1,0±0,09
P-LCC	33,8±2,7	22,8±1,8	25,6±2,6
Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)			
Тромбоциты*10 ⁹ /л	123,0 (81,8-159,0)	76,0 (58,5-87,0)	83,0 (70,0-128,8)
D-димер	283,0 (243,0-448,9)	886,4 (364,1-1303,9)	1581,5 (978,1-2808,2)
Протромбиновое время сек.	16,3 (15,0-17,1)	19,4 (17,9-20,1)	18,9 (16,9-21,9)
Протромбин %	85,5 (80,5-93,9)	69,2 (66,3-77,0)	71,7 (60,6-82,7)
MHO	1,0 (0,94-1,1)	1,29 (1,17-1,32)	1,23 (1,07-1,45)
PDW	15,9 (15,2-16,2)	16,2 (15,9-16,4)	15,9 (15,4-16,3)
PCT	0,9 (0,5-1,7)	0,8 (0,6-1,0)	0,8 (0,6-1,1)
P-LCC	30,1 (23,0-45,5)	21,5 (19,3-26,5)	21,1 (15,5-33,5)

Примечание: * –p < 0,05 статистически значимые различия между показателями групп больных с ЦП класса А и класса С

Таблица 6 – Эритроцитарные показатели в исследуемых группах.

Показатель	Результат обследования		
	Класс А	Класс В	Класс С
M±m			
Ферритин нг/мл	111,2±15,7	72,3±10,6	112,7±16,2
Эритроциты*10 ¹² /л	4,6±0,09	4,4±0,14	3,8±0,12*
Гемоглобин г/л	137,3±3,5	135,0±4,4	109,2±4,1*
Гематокрит	0,406±0,009	0,400±0,01	0,328±0,01*
MCV	89,7±1,5	90,7±2,1	87,8±1,6
MCH	30,2±0,6	30,6±0,8	29,3±0,7
MCHC	336,3±1,8	336,6±2,2	332,8±1,9
RDW-SD	44,1±0,7	48,9±0,9*	54,7±2,2*
Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)			
Ферритин нг/мл	66,0 (47,0-167,5)	67,0 (44,0-85,0)	111,5 (41,3-156,5)
Эритроциты*10 ¹² /л	4,5 (4,3-4,9)	4,2 (4,1-4,8)	3,8 (3,4-4,1)
Гемоглобин г/л	141,0 (123,5-153,0)	131,5 (125-138)	106,5 (97,3-121,5)
Гематокрит	0,417 (0,367-0,446)	0,391 (0,370-0,409)	0,314 (0,295-0,375)
MCV	90,8 (82,8-94,9)	92,8 (89,3-94,5)	87,6 (81,1-95,0)
MCH	30,7 (28,2-32,8)	31,2 (30,1-31,8)	28,8 (26,7-32,3)
MCHC	336,0 (329,0-344,5)	337,5 (335,5-340,0)	336,0 (325,0-338,8)
RDW-SD	43,4 (41,4-45,7)	49,7 (47,1-50,7)	51,9 (45,9-56,9)

Примечание: * –p < 0,05 статистически значимые различия между показателями групп больных с ЦП класса А и класса С

Таблица 7 – Показатели лейкоцитарной формулы в исследуемых группах

Показатель	Результат обследования		
	Класс А	Класс В	Класс С
M±m			
Лейкоциты*10 ⁹ /л	5,5±0,5	3,68±0,4	5,4±0,8
Нейтрофилы %	53,6±1,7	54,8±2,1	61,5±2,2*
Нейтрофилы*10 ⁹ /л	3,0±0,3	2,1±0,3	3,8±0,7
Лимфоциты %	36,5±1,6	34,6±2,3	27,1±1,9*
Лимфоциты*10 ⁹ /л	2,0±0,2	1,2±0,1	1,2±0,1*
Моноциты %	7,5±0,4	7,5±0,6	9,4±0,5*
Моноциты*10 ⁹ /л	0,41±0,03	0,25±0,01	0,46±0,05*
Эозинофилы %	2,0±0,2	2,6±1,0	1,7±0,3
Эозинофилы *10 ⁹ /л	0,11±0,01	0,14±0,07	0,06±0,009
Базофилы %	0,32±0,03	0,4±0,05	0,27±0,05
Базофилы*10 ⁹ /л	0,01±0,002	0,01±0,004	0,009±0,001
СОЭ	12,4±1,6	12,0±2,3	22,9±2,8*
Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)			
Лейкоциты*10 ⁹ /л	5,8 (3,7-7,5)	3,5 (2,69-4,5)	3,57 (2,9-6,4)
Нейтрофилы %	52,9 (48,1-58,4)	53,5 (48,9-58,9)	59,1 (54,1-66,8)
Нейтрофилы*10 ⁹ /л	2,3 (1,8-3,9)	1,8 (1,4-2,6)	2,1 (1,7-3,2)
Лимфоциты %	38,5 (32,5-43,0)	36,5 (30,1-39,2)	26,6 (22,4-34,8)
Лимфоциты*10 ⁹ /л	1,8 (1,3-2,6)	1,2 (1,0-1,5)	1,1 (0,7-1,3)
Моноциты %	7,0 (5,9-9,0)	6,9 (6,3-8,6)	8,8 (7,8-10,5)
Моноциты*10 ⁹ /л	0,4 (0,27-0,53)	0,26 (0,24-0,28)	0,37 (0,26-0,6)
Эозинофилы %	1,9 (1,2-2,6)	1,0 (0,5-1,7)	1,3 (0,8-2,4)
Эозинофилы *10 ⁹ /л	0,09 (0,05-0,12)	0,03 (0,02-0,05)	0,06 (0,02-0,09)
Базофилы %	0,3 (0,2-0,4)	0,35 (0,3-0,5)	0,23 (0,1-0,4)
Базофилы*10 ⁹ /л	0,01 (0,01-0,02)	0,005 (0,0-0,2)	0,01 (0,0-0,01)
СОЭ	9,0 (5,0-15,5)	10,0 (6,3-12,8)	23,0 (10,0-30,3)

Примечание: * –p < 0,05 статистически значимые различия между показателями групп больных с ЦП класса А и класса С

Особенностью гематологических нарушений при циррозе печени является снижение количества лимфоцитов с ростом степени тяжести и повышение моноцитов у пациентов с более тяжелым течением (табл.7). Более высокие показатели моноцитов у пациентов со степенью тяжести класса С возможно связаны с профиброгенной ролью некоторых видов этих одних из основных клеток иммунной системы.

Проведенный корреляционный анализ показал, что ИЛ-6 разнонаправленно действует на иммунометаболические процессы при циррозе печени. При нарастании степени тяжести выявлены корреляционные связи ИЛ-6 с различными иммунометаболическими показателями у пациентов с классом С. Так он отрицательно коррелирует с уровнем холестерина, общего белка, альбумина, а также с уровнем протромбина. Положительная корреляция выявлена с МНО (табл.8). Высокий уровень

ИЛ-6 положительно коррелирует с количеством лейкоцитов и нейтрофилов. Выявлена обратная корреляция между ИЛ-6 и моноцитами, эозинофилами и тромбоцитами.

Таблица 8 – Результаты корреляционного анализа по Спирмену

Показатель	ИЛ-6 А	ИЛ-6 В	ИЛ-6 С
Холестерин	-0,117	0,048	-0,747**
Общий белок	0,124	-0,091	-0,648**
Альбумин	-0,398	-0,444	-0,576*
Протромбин	-0,025	-0,096	-0,557*
МНО	0,014	0,133	0,557*
Лейкоциты	-0,007	0,557	0,636**
Нейтрофилы*10 ⁹ /л	-0,017	0,411	0,616**
Моноциты*10 ⁹ /л	0,155	-0,064	-0,588*
Нейтрофилы %	-0,209	-0,126	0,533*
Нейтрофилы п/я	-0,020	0,050	0,527*
Эозинофилы %	0,072	-0,734*	-0,474*
Тромбоциты*10 ⁹ /л	-0,248	0,319	-0,619**
PCT	-0,117	0,609	0,651**

Примечания: * Корреляция значима на уровне 0,05, ** Корреляция значима на уровне 0,01

Выводы. Проведенное исследование показало, что ИЛ-6 играет важную роль в развитии декомпенсации цирроза печени в исходе ВГС. Повышение его концентрации в сыворотке крови выше 16 пк/мл является маркером плохого прогноза у пациентов с данным заболеванием. В качестве прогностических маркеров степени тяжести возможно использование количество лимфоцитов и моноцитов периферической крови. Выявленные корреляционные связи ИЛ-6 с различными показателями метаболизма и лейкоцитарной формулы, гемостаза могут указывать на его важную роль в возникновении различных осложнений у пациентов с циррозом печени. Обратная отрицательная связь ИЛ-6 и моноцитов - компенсаторный механизм, направленный на снижение профиброгенных фракций этих клеток. У пациентов с циррозом печени HCV этиологии с эритроцитарными антигенами А и В стадия декомпенсации встречается чаще.

Литература / References.

1. Global hepatitis report 2024. World Health Organization 2024
2. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. Gastroenterol Clin North Am. 2015 Dec;44(4):717-34.
3. Alberts CJ, Clifford GM, Georges D, Negro F, Lesi OA, Hutin YJ, de Martel C. Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 Aug;7(8):724-735.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. – 364 с.
5. Ye F, Zhai M, Long J, et al.: The burden of liver cirrhosis in mortality: results from the global burden of disease study. Front Public Health. 2022, 10.
6. Robert S, et al. Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) and inflammasome pathway in molecular mechanisms of fibrosis. Biosci Rep. 2016; 36.
7. Lotersztajn S, Julien B, Teixeira-Clerc F, Grenard P, Mallat A. 2005. Hepatic fibrosis: molecular mechanisms and drug targets. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 45:605–28
8. Gines P, et al. 2021. Liver cirrhosis. Lancet 398:1359–76
9. Lei L, Bruneau A, El Mourabit H, Guegan J, Folseraas T, et al. 2022. Portal fibroblasts with mesenchymal stem cell features form a reservoir of proliferative myofibroblasts in liver fibrosis. Hepatology 76:1360–75
10. Wallace SJ, Tacke F, Schwabe RF, Henderson NC. 2022. Understanding the cellular interactome of non-alcoholic fatty liver disease. JHEP Rep. 4:100524
11. Chen S, Saeed AFUH, Liu Q, Jiang Q, Xu H, Xiao GG, et al. Macrophages in immunoregulation and therapeutics. Signal Transduct Target Ther. 2023;8:207.

12. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol.* 2018;233:6425–40.
13. Funes SC, Rios M, Escobar-Vera J, Kalergis AM. Implications of macrophage polarization in autoimmunity. *Immunology.* 2018; 154:186–95.
14. Wang L, Zhang S, Wu H, Rong X, Guo J. M2b macrophage polarization and its roles in diseases. *J Leukoc Biol.* 2019;106: 345–58.
15. Gong J, Li J, Dong H, Chen G, Qin X, Hu M, et al. Inhibitory effects of berberine on proinflammatory M1 macrophage polarization through interfering with the interaction between TLR4 and MyD88. *BMC Complement Altern Med.* 2019; 19:314.
16. Wang F, Zhang S, et al. Interferon gamma induces reversible metabolic reprogramming of M1 macrophages to sustain cell viability and pro-inflammatory activity. *EBioMedicine.* 2018;30:303–16.
17. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaili SA, Mardani F, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol.* 2018;233:6425–40.
18. Lu H, Wu L, Liu L, Ruan Q, Zhang X, Hong W, et al. Quercetin ameliorates kidney injury and fibrosis by modulating M1/M2 macrophage polarization. *Biochem Pharmacol.* 2018;154:203–12.
19. Robert S, Gicquel T, Victoni T, Valença S, Barreto E, Bailly-Maître B, et al. Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) and inflammasome pathway in molecular mechanisms of fibrosis. *Biosci Rep.* 2016;36:e00360.
20. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver fibrosis: Mechanistic concepts and therapeutic perspectives. *Cells.* 2020;9:875.
21. Wen Y, Lambrecht J, Ju C, Tacke F. Hepatic macrophages in liver homeostasis and diseases—diversity, plasticity and therapeutic opportunities. *Cell Mol Immunol.* 2021;18:45–56.
22. Huby T, Gautier EL. 2022. Immune cell-mediated features of non-alcoholic steatohepatitis. *Nat. Rev. Immunol.* 22:429–43
23. Seidman JS, Troutman TD, Sakai M, Gola A, Spann NJ, et al. 2020. Niche-specific reprogramming of epigenetic landscapes drives myeloid cell diversity in nonalcoholic steatohepatitis. *Immunity* 52:1057–74.e7
30. Peiseler M, Schwabe R, Hampe J, Kubes P, Heikenwalder M, Tacke F. 2022. Immune mechanisms linking metabolic injury to inflammation and fibrosis in fatty liver disease—novel insights into cellular communication circuits. *J. Hepatol.* 77:1136–60
24. Zhou Z, Xu M-J, Cai Y, Wang W, Jiang JX, et al. 2018. Neutrophil–hepatic stellate cell interactions promote fibrosis in experimental steatohepatitis. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 5:399–413
25. Xia Y, Wang Y, Xiong Q, He J, Wang H, et al. 2024. Neutrophil extracellular traps promote MASH fibrosis by metabolic reprogramming of HSC. *Hepatology.*
26. Calvente CJ, Tameda M, Johnson CD, et al. 2019. Neutrophils contribute to spontaneous resolution of liver inflammation and fibrosis via microRNA-223. *J. Clin. Investig.* 129:4091–109
27. Jones H, Hargrove L, Kennedy L, Meng F, Graf-Eaton A, et al. 2016. Inhibition of mast cell-secreted histamine decreases biliary proliferation and fibrosis in primary sclerosing cholangitis Mdr2/mice. *Hepatology* 64:1202–16
28. Albillos A, Martin-Mateos R, Van der Merwe S, Wiest R, Jalan R, Alvarez-Mon M. 2022. Cirrhosis-associated immune dysfunction. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 19:112–34
29. Gao B, Radaeva S. 2013. Natural killer and natural killer T cells in liver fibrosis. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 1832:1061–69
30. Forcina L, Franceschi C, Musarò A. The hormetic and hermetic role of IL-6. *Ageing Res Rev.* 2022;80:101697.
31. Giraldez MD, Carneros D, et al. New insights into IL-6 family cytokines in metabolism, hepatology and gastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18:787–803.
32. Remmler J, Schneider C, Treuner-Kaueroff T, Bartels M, Seehofer D, Scholz M, et al. Increased level of interleukin 6 associates with increased 90-day and 1-year mortality in patients with end-stage liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:730–37.
33. Rose-John S. The soluble interleukin 6 receptor: advanced therapeutic options in inflammation. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102:591–852.
34. Lehrskov LL, Christensen RH. The role of interleukin-6 in glucose homeostasis and lipid metabolism. *Semin Immunopathol.* 2019;41:491–9.
35. Xiang DM, Sun W, Ning BF, Zhou TF, Li XF, Zhong W, et al. The HLF/IL-6/STAT3 feedforward circuit drives hepatic stellate cell activation to promote liver fibrosis. *Gut.* 2018;67:1704–15.
36. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116: 878-885
37. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, Ripoll C, Maurer R, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Makuch R, Rendon G; Portal Hypertension Collaborative Group. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 689-695
38. Koschade SE, Moser LM, Sokolovskiy A, Michael FA, Serve H, Brandts CH, Finkelmeier F, Zeuzem S, Trebicka J, Ferstl P, Ballo O. Bone Marrow Assessment in Liver Cirrhosis Patients with Otherwise Unexplained Peripheral Blood Cytopenia. *J Clin Med* 2023; 12
39. Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism)

in patients with nonalcoholic chronic liver disease. Am J Gastroenterol 2000; 95: 2936-2939

40. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, Ripoll C, Maurer R, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Makuch R, Rendon G; Portal Hypertension Collaborative Group. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 689-695

41. Giannini EG. Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 1055-1065 42. Kujovich JL. Coagulopathy in liver disease: a balancing act. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015; 2015: 243-249

43. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, Weksler B, Esteban R. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. J Hepatol 2008; 48: 1000-1007

44. Paternostro R, Kapzan L, Mandorfer M, Schwarzer R, Benedikt S, Viveiros A, Bauer D, Ferlitsch M, Zoller H, Trauner M, Ferlitsch A. Anemia and iron deficiency in compensated and decompensated cirrhosis: Prevalence and impact on clinical outcomes. J Gastroenterol Hepatol 2020; 35: 1619-1627

45 Muro N, Bujanda L, Sarasqueta C, Gil I, Hijona E, Cosme A, Arenas J Jr, Elosegui ME, Sarasola M, Calpasoro J, Arenas JI. [Plasma levels of folate and vitamin B(12) in patients with chronic liver disease]. Gastroenterol Hepatol 2010; 33: 280-287

46. Roy A, Rodge G, Goenka MK. Spur Cell Anaemia in Cirrhosis: A Narrative Review. J Clin Exp Hepatol 2023; 13: 500-508

Abstract.

S.M. Kostenko¹, I.A. Tulinova¹, T.A. Mukha^{1,2}, I.I. Kukota¹, V.I. Nikodimova¹, I.V. Zagorulko¹, D.S. Kostenko¹

The role of interleukin-6 in the course of liver cirrhosis of HCV etiology

Voronezh Regional Clinical Centre for AIDS Prevention and Control

HCV leads to a chronic course of the disease in 55-85%. Liver cirrhosis develops in about 20-30% of patients within 25-30 years. Cirrhosis of the liver remains one of the top 10 causes of death. Approximately 160 million people worldwide suffer from cirrhosis, and approximately 0.8 million cirrhosis patients die each year. Cirrhosis of the liver is scarring of the liver in which scar or fibrous tissue replaces healthy liver tissue over time. Fibrogenesis is stimulated by myofibroblasts, originating mainly from liver stellate cells and portal fibroblasts, which acquire fibrogenic, proliferative, immunomodulatory, contractile, and angiogenic properties in response to liver damage. Of all the immune cells, macrophages make the main contribution to liver fibrogenesis. They have dual profibrogenic and antifibrogenic functions in the progression and regression of fibrosis, respectively. In addition to macrophages, changes in other populations of innate immune cells, including dendritic cells, neutrophils, and mast cells, have been described. IL-6 is considered a pleiotropic cytokine due to its numerous physiopathological functions. During aging, inflammation, or other pathological conditions, especially in the liver, IL-6 levels rise significantly and are crucial for the progression of inflammation, fibrosis, and carcinogenesis. The aim of the study was to study the role of interleukin 6 in the course of HCV liver cirrhosis. The study included 50 patients with CP in the outcome of HCV. The Child-Turcotte-Pugh classification was used to assess the severity of the condition of patients with CP. The study showed that IL-6 plays an important role in decompensating liver cirrhosis in HCV outcome. An increase in its concentration in blood serum above 16 pg/ml is a biomarker of poor prognosis in patients with this disease. The number of peripheral blood lymphocytes and monocytes can be used as predictive markers of severity. The revealed correlations of IL-6 with various indicators of metabolism and leukocyte count, hemostasis may indicate an important role in the occurrence of various complications in patients with cirrhosis of the liver. Decompensation stage is more common in patients with cirrhosis of the liver caused by hepatitis C virus with blood group A and B antigens.

Keywords. Cirrhosis of the liver in the outcome of HCV, interleukin 6.

Сведения об авторах: Костенко Станислав Михайлович – к.м.н., заведующий иммунологической лабораторией БУЗ ВО «ВОКЦПиБС», kostenko@aidsvrn.ru, Тулинова Ирина Анатольевна - главный врач БУЗ ВО «ВОКЦПиБС», tulinova@aidsvrn.ru, Муха Татьяна Анатольевна – заместитель главного врача БУЗ ВО «ВОКЦПиБС», muha@aidsvrn.ru, Кукота Ирина Ивановна - заведующая отделением диспансерного наблюдения и лечения парентеральных вирусных гепатитов БУЗ ВО «ВОКЦПиБС», Никодимова Виктория Ивановна - заведующая стационарным отделением парентеральных вирусных гепатитов БУЗ ВО «ВОКЦПиБС», Загоруйко Ирина Викторовна – врач-инфекционист, Костенко Дмитрий Станиславович – врач клинической лабораторной диагностики БУЗ ВО «ВОКЦПиБС» Костенко Дмитрий Станиславович – врач клинической лабораторной диагностики БУЗ ВО - БУЗ ВО "ВОКЦПиБС", kostenko.dmitrij2012@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют отсутствие конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 10.11.2025; одобрена рецензентами и принята к публикации 03.12.2025.