

## РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В ФОРМИРОВАНИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ

Мирге М.Н., Михайлова Е.И.

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

**Цель исследования:** определить роль интерлейкина-6 (ИЛ-6) в формировании и прогрессировании хронической HCV-инфекции.

**Материалы и методы.** В обсервационном исследовании «случай-контроль» участвовали 94 пациента с хронической HCV-инфекцией на стадии цирроза печени (ЦП) и 41 здоровый доброволец.

**Результаты и их обсуждение.** Для хронической HCV-инфекции характерен более высокий уровень сывороточного ИЛ-6. Уровни маркера возрастали по мере увеличения степени тяжести заболевания согласно классам Чайлд-Пью и шкале MELD ( $p < 0,0001$ ;  $p = 0,01$  соответственно). Более высокие значения ИЛ-6 связаны с выраженным фиброзом печени согласно индексу APRI ( $p = 0,04$ ) и коррелировали с лабораторными показателями печеночно-клеточной недостаточности, такими как уровни альбумина ( $\tau - 0,15$ ,  $p 0,04$ ) и МНО ( $\tau 0,20$ ,  $p 0,01$ ).

**Выводы.** ИЛ-6 может явиться предиктивным маркером прогрессирования хронической HCV-инфекции.

**Ключевые слова:** хроническая HCV-инфекция; цирроз печени; хронический вирусный гепатит С; сывороточный уровень ИЛ-6 № прогрессирование фиброза печени.

**Введение.** Хроническая HCV-инфекция важная проблема здравоохранения во всем мире в силу своей распространенности и высокой смертности. Так, ею страдают примерно 50 миллионов человек, ежегодно происходит около 1,0 миллиона новых случаев инфицирования. По оценкам ВОЗ, в 2022 г. от гепатита С умерло приблизительно 242 000 человек, главным образом в результате цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (первичного рака печени) [1; 2].

Хроническая HCV-инфекция по-прежнему активно исследуется как в клинической, так и в экспериментальной практике. Результатом этих исследований стали значимые успехи в выяснении факторов, способствующих возникновению и прогрессированию заболевания (предикторные факторы) [3].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) аплиотропный цитокин, играет важную роль в острофазовом ответе. Он высвобождается из различных клеток в ответ на воспаление, повреждение тканей и инфекцию. Основными клетками, продуцирующими ИЛ-6, являются лейкоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки и макрофаги. Цитокин имеет ключевое значение в регулировании воспалительных процессов и иммунного ответа. ИЛ-6 один из основных цитокинов, вырабатываемых клетками Купфера печени, стимулирует выработку белков острой фазы, к которым относятся С-реактивный белок (СРБ) и гаптоглобин. Предыдущие исследования показали повышенные уровни сыво-

роточного ИЛ-6 у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С по сравнению с группами здоровых людей, что говорит: цитокин может играть существенную роль в патогенезе хронической HCV-инфекции [4].

**Цель исследования.** Определить роль интерлейкина-6 в формировании и прогрессировании хронической HCV-инфекции.

**Материалы и методы.** Проведено открытое исследование типа «случай-контроль» с формированием группы исследования из 94 пациентов с хронической HCV-инфекцией на стадии цирроза печени (ЦП) и группы контроля – 41 здорового добровольца. С хронической HCV-инфекцией на стадии цирроза печени (ЦП) были 54 мужчины (57,45 %) и 40 женщин (42,55 %), в группе контроля – 33 мужчины (80,49 %) и 8 женщин (19,51 %). Медиана (me) возраста пациентов с ЦП составила 55,00 (95 % ДИ: 53,00–58,43) лет, здоровых добровольцев – 39,00 (95 % ДИ: 34,00–43,76) лет ( $p \leq 0,0001$ ).

Научное исследование соответствовало Хельсинской декларации и одобрено этическим комитетом УО «Гомельский государственный медицинский университет». Добровольное информированное согласие получено у каждого участника до включения в исследование.

Критериями включения в исследование для группы пациентов с ЦП стали подтвержденный диагноз хронической HCV-инфекции на стадии цирроза печени и наличие подписанного информированного добровольного согла-

сия на участие в исследовании и обработку персональных данных. Критерии невключения содержали острую печеночную недостаточность, клинически значимые заболевания сердца, легких или почек, любые злокачественные опухоли, тяжелые заболевания головного мозга, метаболическую или токсическую энцефалопатию, глюкокортикоидную или иммуносупрессивную терапию в течение месяца до визита скрининга, беременность и отказ от участия в исследовании.

Критериями включения в исследование для группы здоровых добровольцев были наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных. Критериями невключения явились ЦП любой этиологии (алкогольной, смешанной) кроме HCV-инфекции и/или клинические симптомы каких-либо заболеваний на момент скрининга.

Обследование пациентов с хронической HCV-инфекцией проводили в соответствии с национальными и международными рекомендациями по диагностике и лечению пациентов с хроническими вирусными гепатитами и циррозами печени [5;6]. Вирусную этиологию заболевания подтверждали на основании обнаружения в крови маркеров вируса (HCV-Ab, RNA-HCV). Диагноз ЦП выставлен на основе диффузных изменений печени, портальной гипертензии (снижение ПТИ, альбумина, холестерина) и/или печеночно-клеточной недостаточности, расширение воротной и селезеночных вен, спленомегалия, асцит, расширение подкожных вен передней брюшной стенки, расширение варикозных вен пищевода. Оценка тяжести ЦП производилась с использованием шкалы Чайлд–Пью (англ. Child–Pugh) и индекса MELD (Model For End-Stage Liver Disease, модель терминальной стадии заболевания печени для пациентов от 12 лет и старше). Показатель MELD > 10 указывал на тяжелое заболевание печени. Класс А (Child A) соответствовал 5–6 баллам, класс В (Child B) – 7–9 баллам и класс С (Child C) – 10–15 баллам. Формирование и прогрессирование фиброза печени оценивали с помощью предиктивных коэффициентов APRI (Aspartateaminotransferase-to-platelet ratio index, индекс соотношения аспаратаминотрансферазы к тромбоцитам) и FIB 4 (Fibrosis-4 index for liver fibrosis, индекс фиброза

печени Фиброз-4). Значение коэффициентов APRI < 0,5 и FIB 4 < 2,67 свидетельствовало о невысокой степени, а APRI > 2,0 и FIB 4 > 2,67 – о высокой степени фиброза печени.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) определялся путем проведения твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) согласно инструкциям производителя наборов реagens на базе научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере при помощи пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), лицензионный номер 12334567. Для определения формы распределения использовался тест Колмогорова–Смирнова. Так как распределение совокупности данных было отличным от нормального, непрерывные переменные представлялись в виде медианы (me) с указанием 95 % доверительного интервала (95 %ДИ) и межквартильного размаха (P25–P75). При сравнении 3 и более независимых групп по количественному признаку применялся критерий Краскала–Уоллиса, при попарном сравнении – критерий Манна–Уитни. В качестве специализированного непараметрического post-hoc теста использовался тест Коновера. В качестве меры взаимозависимости между рядами рангов использовался коэффициент ранговой корреляции Кендалла (τ). На всех этапах статистического анализа нулевая гипотеза отвергалась при значениях  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** На первом этапе проведено сравнение сывороточных уровней ИЛ-6 в группах пациентов с хронической HCV-инфекцией и здоровых добровольцев. На основании данных можно говорить о положительной корреляции ИЛ-6 и ЦП, что делало маркер возможным предиктором развития заболевания (табл. 1). Полученные результаты не противоречат данным других исследователей, например [7].

На втором этапе изучено сывороточное содержание ИЛ-6 в группе пациентов с хронической HCV-инфекцией в зависимости от пола и возраста (табл. 2 и 3).

Как видно из табл. 2 и 3, уровни ИЛ-6 в группе пациентов с хронической HCV-инфекцией не зависели от пола и возраста пациентов.

Таблица 1 – Результаты сопоставления сыровоточных уровней ИЛ-6 в группах пациентов с хронической HCV-инфекцией и здоровых пациентов

Маркер	Группа с хронической HCV-инфекцией			Группа здоровых добровольцев			p
	Me	95 % ДИ	P25–P75	Me	95 % ДИ	P25–P75	
ИЛ-6 (пг/мл)	5,73	4,67–8,17	3,45–12,96	1,68	1,21–1,96	0,67–2,49	<0,0001

Таблица 2 – Результаты сопоставления сыровоточных уровней ИЛ-6 в группе пациентов с хронической HCV-инфекцией в зависимости от пола

Маркер	Пол						p
	Мужчины			Женщины			
	Me	95 %ДИ	P25–P75	Me	95 %ДИ	P25–P75	
Ил-6 (пг/мл)	5.7	3.99–10.55	3.08–13.8	5.73	4.76–8.34	4.15–11.22	0.67

Таблица 3 – Результаты сопоставления сыровоточных уровней ИЛ-6 в группе пациентов с хронической HCV-инфекцией в зависимости от возраста

Маркер	Возраст						p
	<50 лет			≥ 50 лет			
	Me	95 % ДИ	P25–P75	Me	95 % ДИ	P25–P75	
ИЛ-6 (пг/мл)	4,98	3,82–10,81	3,14–12,74	5,73	4,71–9,99	3,7–13,5	0,87

На третьем этапе произведено изучение ассоциации сыровоточного маркера со степенью тяжести цирроза печени и прогноза выживаемости согласно классификации Чайлд–Пью и модели терминальной стадии заболевания печени по оценке MELD (табл. 4 и 5).

ным повышением концентрации ИЛ-6, что подтверждает, что хроническое воспаление, стимулируемое ИЛ-6, играет ключевую роль в прогрессировании хронической HCV-инфекции и не противоречит данным, полученным в исследовании El-Shayeb с соавт. [8].

Таблица 4 – Результаты анализа ассоциации сыровоточных уровней ИЛ-6 со степенью тяжести цирроза печени и прогноза выживаемости согласно классификации Чайлд–Пью

Маркеры	Группа здоровых добровольцев (n = 41) [4]			Группа пациентов с хронической HCV-инфекцией согласно классам по Чайлд-Пью									p*
				Класс А (n = 57) [1]			Класс В (n = 26) [2]			Класс С (n = 5) [3]			
	Me	95 % ДИ	P25–P75	Me	95 % ДИ	P25-P75	Me	95 % ДИ	P25–P75	Me	95 <sub>м</sub> % ДИ	P25–P75	
ИЛ-6 (пг/мл)	1,68	1,21–1,96	0,67–2,49	4,93	4,04–6,50	3,06–10,7	10,06	4,65–12,84	3,90–15,73	20,94	4,33–79,88	5,40–48,28	<0,0001
p**	0,12 (1,2); 0,27 (2,3); 0,0001 (3;4)												

\* p для критерия Краскела – Уоллиса, p\*\* для критерия Манна–Уитни.

Таблица 5 – Результаты анализа ассоциации сыровоточных уровней ИЛ-6 со степенью тяжести цирроза печени и прогноза выживаемости согласно модели терминальной стадии заболевания печени по оценке MELD

Маркер	Шкала MELD						p
	≤10 баллов			>10 баллов			
	Me	95 %ДИ	P25–P75	Me	95 %ДИ	P25–P75	
ИЛ-6 (пг/мл)	4.77	3.95–6.09	2.92–10.7	9.99	5.74–12.97	4.62–19.88	0.01

Согласно табл. 4 и 5, уровень ИЛ-6 на стадии субкомпенсации и декомпенсации цирроза печени (класс С по Чайлду–Пью) превышал таковой по отношению к группе здоровых добровольцев, а тяжелое течение заболевания по шкале MELD сопровождалось существен-

На четвертом этапе изучена ассоциация сыровоточного маркера на формирование и прогрессирование фиброза печени в группе пациентов с хронической HCV-инфекцией, рассчитанного на основе неинвазивных индексов APRI и FIB4 (табл. 6 и 7).

**Таблица 6 – Результаты анализа ассоциации сывороточных уровней ИЛ-6 с формированием и прогрессированием фиброза печени в группе пациентов с хронической HCV-инфекцией, рассчитанного на основе индекса APRI**

Маркер	Индекс APRI						P
	< 0,5 баллов			>2,0 баллов			
	Me	95 % ДИ	P25–P75	Me	95 % ДИ	P25–P75	
ИЛ-6 (пг/мл)	3,32	2,37–6,84	2,45–5,91	5,24	4,14–10,14	4,04–10,45	0,04

**Таблица 7 – Результаты анализа ассоциации сывороточных уровней ИЛ-6 с формированием и прогрессированием фиброза печени в группе пациентов с хронической HCV-инфекцией, рассчитанного на основе индекса FIB4**

Маркер	Индекс FIB4						p*
	<2,67			>2,67			
	Me	95 % ДИ	P25–P75	Me	95 % ДИ	P25–P75	
ИЛ-6 (пг/мл)	4.67	3–10.77	2.73–13.52	6.05	4.83–9.99	4.04–12.7	0.32

Как видно из табл. 6 и 7, уровень маркера не изменялся при любой степени фиброза печени, рассчитанного на основе индекса FIB 4, и, напротив, повышался при выраженном фиброзе печени, рассчитанного на основе индекса APRI (>2,0). Похожие результаты представлены в исследовании J.T. Као с соавт., которые отметили положительную корреляцию ИЛ-6 с показателями фиброза печеночной ткани, заметив, что ИЛ-6 как провоспалительный цитокин способствует активации звездчатых клеток, усилению синтеза коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса и приводит к развитию и ускорению прогрессирования фиброза печени [9].

На пятом этапе выполнен анализ взаимосвязи уровней ИЛ-6 с традиционными маркерами воспаления и функциональными пробами печени (табл. 8).

Как видно из табл. 8, при снижении функции печени (уменьшение уровня альбумина и увеличение международного нормализованного отношения) уровни маркера возрастали. Похожие результаты представлены в исследовании J.T. Као с соавт., которые показали сильную корреляцию с лабораторными факторами, связанными с функцией печени, такими как уровни альбумина ( $r = -0,346$ ;  $p < 0,001$ ), билирубина ( $r = 0,271$ ;  $p = 0,001$ ) и международного нормализованного отношения ( $r = 0,308$ ;  $p < 0,001$ ), отметив, что стимулируемые ИЛ-6 воспаление и фиброз в печени, закономерно приводит к снижению ее функции [10].

Проведен ROC-анализ, построены характеристические кривые и определены пороговые значения ИЛ-6, способные распознать ЦП (табл. 9).

**Таблица 8 – Результаты анализа ассоциации сывороточных уровней ИЛ-6 с традиционными маркерами воспаления и функциональными пробами печени\***

Маркеры/Показатели воспаления и функциональными пробами печени	ЛК	НТ	ОНЛ	СОЭ	АЛТ	АСТ	ЩФ	ГГТП	АБ	ОБ	МНО
ИЛ-6											
$\tau$	-0,02	0,11	0,05	0,05	-0,03	0,0791	0,12	-0,12	-0,15	-0,09	0,20
p	0,73	0,13	0,47	0,49	0,65	0,27	0,09	0,10	0,04	0,20	0,01

\*  $\tau$  – ранговый коэффициент корреляции по Кендаллу; ЛК – лейкоциты; НТ – нейтрофилы; ОНЛ – отношение нейтрофилов к лейкоцитам; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ГГТП – гамма-глутамилтрансептидаза, АБ – альбумины, ОБ – общий билирубин, МНО – международное нормализованное отношение.

**Таблица 9 – Результаты ROC-анализа для ИЛ-6 (порог отсечения: метод Йодена)**

Маркер	Позитивная группа	Негативная группа	Площадь под кривой/ AUC	Оптимальная точка отсечения	Чувствительность	Специфичность
ИЛ 6	Цирроз	Здоровые	0,88	3,00	0,82	0,86

Как видно из табл. 9, пороговое значение для ИЛ-6 составило 3,00 пг/мл.

Таким образом, в исследовании показано, что для хронической HCV-инфекции характерен более высокий уровень сывороточного ИЛ-6. Уровни маркера возрастали по мере увеличения степени тяжести заболевания (согласно классам Чайлд-Пью и шкале MELD). Более высокие значения ИЛ-6 связаны с выраженным фиброзом печени и коррелировали с лабораторными показателями печеночно-клеточной недостаточности, такими как уровни альбумина и МНО.

Следовательно, ИЛ-6 участвует в патологических процессах, ведущих к повреждению печеночных клеток и нарушению их нормаль-

ного функционирования. Как один из главных провоспалительных цитокинов, он способствует прогрессированию хронического воспаления и гибели гепатоцитов, что запускает процесс фиброза. За счет активации звездчатых клеток, усиления синтеза коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса ИЛ-6 способствует развитию, а затем и ускорению прогрессирования фиброза печени.

**Закключение.** В данном исследовании подтверждена ассоциация уровня сывороточного маркера ИЛ-6 с развитием ЦП HCV-этиологии, степенью тяжести заболевания и выраженности фиброза, что позволяет признать его в качестве компонента, обуславливающего формирование и прогрессирование заболевания.

### Список цитированных источников

1. C hastalarında IL-1 beta, IL-1 reseptorantagonistive IL-8 genpolimorfizmlerinin araştırılması. Investigation of IL-1 beta, IL-1 receptor antagonist and IL-8 gene polymorphisms in patients with chronic hepatitis B and C / Borekci G, Karakas Celik S, Kandemir O. [et al.] – Mikrobiyol Bul, 2014. — 48(2), 271–282.
2. Ивашкин, В. Т. Осложнения портальной гипертензии при циррозе печени / В. Т. Ивашкин // Рос. физиологический журнал. – 2009. – № 10. – С. 74–76.
3. Mohamed, A.A. Serum Interleukin-6 Concentration Associated with Response to Therapy for Chronic Hepatitis C Patients / A.A. Mohamed, N. El-Toukhy, E.M. Reyad // J. of Gastroenterology and Hepatology Research, 2017. 6(4). – 2405–2410.
4. Chen, T. A. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis / T. A. Chen, T. Y. Csoo. – Scand. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 44, № 5. – P. 619–625.
5. Клинический протокол «Диагностика и лечение хронических вирусных гепатитов В и С – постановление МЗ РБ № 19 от 19.03.2019 г.».
6. European Association for the Study of the Liver; Clinical Practice Guidelines Panel: Chair; EASL Governing Board representative; Panel members. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol. – 2020 Vol. 73, № 5ю. – P. 170–1218.
7. High plasma interleukin-6 level, but not IL-6 gene variants, as a predictive marker for the development of hepatocellular carcinoma in a Moroccan population / Ikram-Allah Tanouti, H. Fellah, A.Haddaji, C.Zerrad, M. Tahiri, W.Badre, K. Nfaoui, P. Pineau, S. Benjelloun, S.Ezzikour. – Intern. Journ. of Immunogenetics, 2024. – Vol. 51, – 206–216.
8. IL-6 significantly correlates with p-STAT3 expression and presents high variceal bleeding with mortality in cirrhotic patients: A cross-sectional study / Jung-Ta Kao [et al.]. – Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 2017. – Volume 50, Issue 3, – 286–296.
9. La Villa, G. Hemodynamic alterations in liver cirrhosis / G. La Villa, P. Gentilini // Mol. Aspects Med. – 2008. – Vol. 29. – P. 113–119.

### THE ROLE OF INTERLEUKIN-6 IN THE FORMATION AND PROGRESSION OF CHRONIC HCV INFECTION

Mirge M.N., Mikhailova E.I.

“Gomel State Medical University”, Gomel, Republic of Belarus.

**Aim of the study.** To determine the role of interleukin-6 (IL-6) in the formation and progression of chronic HCV infection.

**Materials Methods.** 94 patients with chronic HCV infection at the stage of liver cirrhosis (LC) and 41 healthy volunteers participated in the observational case-control study.

**Results and their discussion.** Chronic HCV infection was characterized by higher levels of serum IL-6. Levels of the marker increased with increasing disease severity according to Child-Pugh grades and MELD scale ( $p < 0.0001$ ;  $p = 0.01$ , respectively). Higher IL-6 values were associated with severe hepatic fibrosis according to the APRI index ( $p = 0.04$ ) and correlated with laboratory indicators of hepatic cell failure such as albumin ( $\tau - 0.15$ ,  $p 0.04$ ) and INR levels ( $\tau 0.20$ ,  $p 0.01$ ).

**Conclusions.** IL-6 may be a predictive marker of progression of chronic HCV infection.

**Keywords:** chronic HCV infection; liver cirrhosis; serum IL-6 level; liver fibrosis progression.