



УДК 616-005.1-08-02:616.98:578.834.1
DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM625305>

This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2024

Особенности цитокинового профиля у больных новой коронавирусной инфекцией на фоне хронического гепатита С

Е.И. Темник, Д.Ю. Константинов, Л.Л. Попова
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России (Самара, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – оценить отдельные показатели цитокинового профиля у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и хроническим гепатитом С в зависимости от степени тяжести COVID-19 и выраженности фиброза печени.

Материал и методы. Было проведено сравнительное исследование лабораторных и инструментальных данных 147 пациентов с COVID-19 и ХГС, которые составили первую группу; вторая группа состояла из 81 пациента с COVID-19, а третья группа – из 94 пациентов с ХГС. Пациенты первой и второй групп были разделены на подгруппы с учетом степени тяжести COVID-19, а также по выраженности фиброза печени.

Результаты. Установлено, что у 73% пациентов с сочетанием COVID-19 и ХГС в разгаре новой коронавирусной инфекции наблюдалось повы-

шение уровня ряда цитокинов относительно аналогичных показателей у пациентов с ХГС без COVID-19. Кроме того, значения некоторых цитокинов значимо отличались от показателей больных COVID-19 без учета степени тяжести заболевания. Также отмечено, что у пациентов с сочетанием COVID-19 и ХГС при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции значения некоторых цитокинов были на более высоком уровне, чем у больных только COVID-19. Кроме того, в группе больных с сочетанием COVID-19 и ХГС по мере прогрессирования фиброза печени отмечено повышение значений некоторых цитокинов.

Ключевые слова: COVID-19, хронический гепатит С, цитокины.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Темник Е.И., Константинов Д.Ю., Попова Л.Л. Особенности цитокинового профиля у больных новой коронавирусной инфекцией на фоне хронического гепатита С. *Наука и инновации в медицине.* 2024;9(4):278-283.
DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM625305>

Сведения об авторах

Темник Е.И. – ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4283-1481>
E-mail: elizabeth_temnik@outlook.com

Константинов Д.Ю. – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6177-8487>
E-mail: d.u.konstantinov@samsmu.ru

Попова Л.Л. – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0549-361X>
E-mail: l.l.popova@samsmu.ru

Автор для переписки

Попова Лариса Леонидовна

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, пр. Карла Маркса, 165б, г. Самара, Россия, 443079.

E-mail: l.l.popova@samsmu.ru

Список сокращений

ХГС – хронический гепатит С; ИЛ – интерлейкин; ИФН – интерферон; ФНО – фактор некроза опухоли; ЦС – цитокиновый спектр; ИФА – иммунофлюоресцентный анализ.

Получено: 26.12.2023

Одобрено: 06.03.2024

Опубликовано: 28.04.2024

Characteristics of the cytokine profile in patients with a new coronavirus infection with chronic hepatitis C

Elizaveta I. Temnik, Dmitrii Yu. Konstantinov, Larisa L. Popova
Samara State Medical University (Samara, Russian Federation)

Abstract

Aim – to assess individual cytokine profile parameters in patients with new coronavirus infection combined with chronic hepatitis C (CHC), depending on the severity of COVID-19 and liver fibrosis.

Material and methods. A comparative study involved 147 patients, whose laboratory and instrumental examination data was analyzed. The first group included patients with COVID-19 and CHC; the second group consisted of 81 patients with COVID-19, and the third group included 94 patients with CHC. The patients in the first and second groups were divided into subgroups based on the severity of COVID-19, as well as the degree of liver fibrosis.

Results. It was established that in 73% of patients with a concurrent COVID-19 infection and CHC, the levels of several cytokines during the height of

COVID-19 disease were higher than in CHC patients without COVID-19. The values of certain cytokines significantly differed from those of patients with COVID-19, regardless of the severity of the disease. It was also noted that in CHC patients with severe COVID-19 progression, the levels of certain cytokines were higher than in patients with COVID-19 alone. In the group of patients with concurrent COVID-19 and CHC, an increase in the values of certain cytokines was observed as liver fibrosis progressed.

Keywords: COVID-19, chronic hepatitis C, cytokines.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Temnik EI, Konstantinov DYU, Popova LL. **Characteristics of the cytokine profile in patients with a new coronavirus infection with chronic hepatitis C.** *Science and Innovations in Medicine.* 2024;9(4):278-283.
DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM625305>

Information about authors

Elizaveta I. Temnik – assistant of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4283-1481>

E-mail: elizabeth_temnik@outlook.com

Dmitrii Yu. Konstantinov – PhD, Associate professor, Head of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6177-8487>
E-mail: d.u.konstantinov@samsmu.ru

Larisa L. Popova – PhD, Professor, Department of Infectious Diseases with Epidemiology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0549-361X>
E-mail: l.l.popova@samsmu.ru

Corresponding Author

Larisa L. Popova

Address: Samara State Medical University, 165b Karl Marx ave., Samara, Russia, 443079.

E-mail: l.l.popova@samsmu.ru

Received: 26.12.2023

Accepted: 06.03.2024

Published: 28.04.2024

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сохраняется актуальность новой коронавирусной инфекции COVID-19 в связи с повторными волнами повышенной заболеваемости (на ноябрь 2023 года 10163,9 случая на 100 тыс. в мире)¹. Кроме того, несмотря на современные способы лечения, регистрируются тяжелые формы болезни, особенно в определенных группах пациентов [1–5]. Одной из таких особых групп являются больные хроническим гепатитом С (ХГС). Широкая и повсеместная распространенность ХГС (71 млн в мире), тяжесть исходов (цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома) и высокая летальность (более 400 тыс. в год) подтверждают актуальность изучения этой группы пациентов².

Известно, что тяжесть течения COVID-19 обусловлена возникновением дисрегуляции в системе цитокинов, развитием так называемого «цитокинового шторма»³. Люди, инфицированные вирусом гепатита С, – это особые пациенты, имеющие дисбаланс иммунореактивности, при этом нарушение цитокинового спектра ассоциировано со степенью воспаления и прогрессированием фиброза печени [6, 7]. Изучению содержания цитокинов у пациентов при сочетании COVID-19 и ХГС посвящены единичные работы, и выводы их неоднозначны [8–11].

ЦЕЛЬ

Изучение параметров цитокинового профиля у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в сочетании с хроническим гепатитом С в зависимости от степени тяжести COVID-19 и степени выраженности фиброза печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное исследование лабораторных и инструментальных данных пациентов трех групп (первая и вторая группы – основные, третья – контрольная). Первая группа – пациенты с COVID-19 и ХГС (n = 147). Вторая группа – пациенты только с COVID-19 (n = 81). Третья группа – пациенты с ХГС (n = 94). Пациенты первой и второй групп были разделены на две подгруппы в зависимости от степени тяжести COVID-19: подгруппа А – средняя степень тяжести, подгруппа Б – тяжелое течение. Также пациенты первой и третьей групп были разделены на три подгруппы в зависимости от степени выраженности фиброза печени: первая подгруппа (F1) – слабый фиброз, вторая подгруппа (F2) – умеренный фиброз, третья подгруппа (F3) – тяжелый фиброз. Общие характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Критерии включения в исследование: минимальный возраст 18 лет, подтвержденный диагноз (качественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией [ОТ-кПЦР] на выявление РНК SARS-CoV-2 в образцах, полученных из назальных и назофарингеальных мазков) и обнаружение РНК ВГС в крови методом ПЦР на гепатит С.

Признак	Группы сравнения				Р	
	1 группа (n = 147)		2 группа (n = 81)			3 группа (n = 94)
	(А1)	(Б1)	(А2)	(Б2)		
Пол	Мужчины, абс. (%)	31 (53,45)	27 (46,55)	18 (58,06)	13 (41,94)	0,995
	Женщины, абс. (%)	48 (53,93)	41 (46,07)	29 (58,00)	21 (42,00)	
Возраст (годы)	57,0 (45,0; 63,0)		61,0 (50,0; 66,0)		56,55 (38,0; 62,0)	$p_{1-2}=0,088$ $p_{1-3}=0,076$ $p_{2-3}=0,096$
ИМТ	25,97 (24,13–28,39)		27,06 (24,21–32,98)		20,54 (17,87–25,37)	0,029
F1, %	43 (29,25%)		-		32 (34,04%)	0,731
F2, %	58 (39,46%)		-		34 (36,17%)	
F3, %	46 (31,29%)		-		28 (29,79%)	
ПЦР РНК HCV, Me/мл	4530000 (38000; 6720000)		-		5100000 (37500; 7100000)	0,985

Примечания: А1 – COVID-19 + ХГС среднетяжелая, Б1 – COVID-19 + ХГС тяжелая; А2 – COVID-19 среднетяжелая; Б2 – COVID-19 тяжелая; статистическая значимость различий (p): p_{1-2} – между первой и второй группами, p_{1-3} – между первой и третьей группами, p_{2-3} – между второй и третьей группами.

Таблица 1. Характеристика больных различных групп
Table 1. Characteristics of patients in the study groups

Степень тяжести новой коронавирусной инфекции определялась согласно действующим методическим рекомендациям. Диагноз ХГС выставлялся согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ. Для оценки фиброза печени использовали аппарат FibroScan FS 502 Touch ECHOSENS

Признак	Группы сравнения			Р
	1 группа (n = 147)	2 группа (n = 81)	3 группа (n = 94)	
Лейкоциты, $10^9/л$	5,62 (4,26; 7,24)	6,5 (5,0; 8,5)	6,30 (5,22; 7,76)	$p_{1-2}=0,016$ $p_{1-3}=0,008$ $p_{2-3}=0,762$
Лимфоциты, %	30,0 (20,0; 37,2)	27,1 (12,9)	27,3 (5,2)	$p=0,193$
Моноциты, %	7,0 (5,0; 9,0)	7,0 (5,0; 9,0)	8,0 (5,0; 9,0)	$p=0,808$
Тромбоциты, $10^9/л$	255,0 (195,0; 342,0)	321,1 (233,5; 370,5)	280,0 (212,0; 349,0)	$p_{1-2}=0,008$ $p_{1-3}=0,429$ $p_{2-3}=0,012$
АЛТ, Е/л	82,12 (48,00; 117,65)	35,50 (27,44; 56,54)	50,3 (30,8; 115,6)	$p_{1-2}=0,000$ $p_{1-3}=0,100$ $p_{2-3}=0,000$
СРБ, мг/мл	140,6 (97,8; 186,6)	98,6 (48,9; 147,0)	4,0 (3,6; 4,2)	$p_{1-2}=0,000$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,000$
КФК, Е/л	638,4 (470,0; 1115,0)	610,5 (449,5; 833,8)	98,6 (40,9; 125,6)	$p_{1-2}=0,994$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,000$
Ферритин, нг/мл	1103,1 (402,3)	924,0 (678,9; 1193,0)	140,6 (68,8; 267,0)	$p_{1-2}=0,022$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,000$
КТ1 (< 25% объема)	9 (6,12%)	4 (4,94%)	-	$p=0,013$
КТ2 (25–50% объема)	131 (89,12%)	65 (80,25%)	-	
КТ3 (50–75% объема)	5 (3,40%)	12 (14,81%)	-	
КТ4 (75+% объема)	2 (1,36%)	0 (0%)	-	

Примечания. Статистическая значимость различий (p): p_{1-2} – между первой и второй группами, p_{1-3} – между первой и третьей группами, p_{2-3} – между второй и третьей группами.

Таблица 2. Характеристика результатов лабораторного и инструментального обследования пациентов различных групп
Table 2. The laboratory data and lung-CT results in the study groups

¹ ФКУН РосНИПЧИ «Микроб». Эпидемиологическая обстановка и распространение COVID-19 в мире по состоянию на 8.00 мск от 19.11.2023 г.

URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/region/korono_virus/epid.php

² Клинические рекомендации «Хронический вирусный гепатит С». Министерство здравоохранения РФ. Год утверждения: 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/516_2

³ Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Минздрав России, 2023.

URL: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf

Показатели (норма)	Группа 1 (n = 147)	Группа 2 (n = 81)	Группа 3 (n = 94)	p
ИЛ1β (< 5,0 пг/мл)	8,59 (8,15; 9,04)	8,71 (8,30; 9,15)	5,69 (4,47; 6,74)	p ₁₋₂ =0,067 p ₁₋₃ =0,008 p ₂₋₃ =0,000
ИЛ2 (< 5,0 пг/мл)	0,52 (0,07; 0,94)	0,05 (0,03; 0,08)	0,27 (0,13; 0,29)	p ₁₋₂ =0,000 p ₁₋₃ =0,150 p ₂₋₃ =0,000
ИЛ4 (2,0–6,0 пг/мл)	11,33 (10,74; 12,09)	11,55 (0,79)	9,71 (9,00; 18,72)	p ₁₋₂ =0,179 p ₁₋₃ =0,000 p ₂₋₃ =0,000
ИЛ6 (5,0–15,0 пг/мл)	13,93 (11,84; 14,98)	15,97 (1,26)	9,36 (4,98; 13,27)	p ₁₋₂ =0,000 p ₁₋₃ =0,000 p ₂₋₃ =0,000
ИЛ10 (< 31 пг/мл)	90,12 (87,27; 94,37)	89,5 (5,7)	39,00 (35,27; 56,98)	p ₁₋₂ =0,271 p ₁₋₃ =0,000 p ₂₋₃ =0,000
ИФН-γ (0–9,5 пг/мл)	11,96 (10,94; 12,92)	11,73 (10,84; 12,69)	5,82 (2,05; 6,23)	p ₁₋₂ =0,353 p ₁₋₃ =0,000 p ₂₋₃ =0,000
ФНОα (0–16,0 пг/мл)	24,40 (22,26; 25,84)	23,64 (22,13; 25,72)	24,87 (22,17; 27,58)	0,183

Таблица 3. Отдельные показатели цитокинового спектра у больных различных групп

Table 3. The cytokine range in patients of the study groups

Показатели	Значения показателей у больных по степени тяжести				p
	1 группа		2 группа		
	A1 n = 79	B1 n = 68	A2 n = 47	B2 n = 34	
ИЛ1β, пг/мл	8,30 (7,95; 9,00)	8,72 (8,47; 9,10)	8,69 (8,26; 9,15)	8,92 (8,33; 9,27)	p _{A1-B1} =0,000 p _{A1-A2} =0,007 p _{A2-B2} =0,230 p _{B1-B2} =0,921
ИЛ2, пг/мл	0,54 (0,06; 0,88)	0,51 (0,07; 1,19)	0,06 (0,03; 0,08)	0,04 (0,03; 0,07)	p _{A1-B1} =0,151 p _{A1-A2} =0,000 p _{A2-B2} =0,078 p _{B1-B2} =0,000
ИЛ4, пг/мл	11,32 (10,73; 11,96)	11,42 (10,82; 12,36)	11,47 (11,01; 12,21)	11,52 (0,94)	p _{A1-B1} =0,222 p _{A1-A2} =0,102 p _{A2-B2} =0,893 p _{B1-B2} =0,793
ИЛ6, пг/мл	13,88 (11,65; 14,75)	14,03 (11,94; 15,02)	16,03 (15,23; 17,26)	15,80 (1,29)	p _{A1-B1} =0,295 p _{A1-A2} =0,000 p _{A2-B2} =0,313 p _{B1-B2} =0,000
ИЛ10, пг/мл	91,01 (86,35; 95,95)	89,12 (87,35; 92,62)	91,59 (87,27; 95,95)	86,90 (5,91)	p _{A1-B1} =0,224 p _{A1-A2} =0,659 p _{A2-B2} =0,001 p _{B1-B2} =0,001
ИФН-γ, пг/мл	12,20 (11,31; 13,00)	11,68 (10,68; 12,52)	12,35 (11,36; 12,92)	10,72 (9,07; 12,47)	p _{A1-B1} =0,014 p _{A1-A2} =0,983 p _{A2-B2} =0,000 p _{B1-B2} =0,094
ФНОα, пг/мл	24,70 (22,26; 25,89)	24,25 (22,24; 25,81)	23,16 (21,91; 25,45)	24,98 (22,39; 26,34)	p _{A1-B1} =0,852 p _{A1-A2} =0,154 p _{A2-B2} =0,122 p _{B1-B2} =0,392

Примечания: A1 – COVID-19 + ХГС средней степени тяжести; B1 – COVID-19 + ХГС тяжелой степени тяжести; A2 – COVID-19 средней степени тяжести; B2 – COVID-19 тяжелой степени тяжести; статистическая значимость различий (p): p_{A1-B1} – между подгруппами со средним и тяжелым течением COVID-19 + ХГС, p_{A1-A2} – между подгруппами COVID-19 + ХГС и COVID-19 при среднетяжелом течении, p_{A2-B2} – между подгруппами со средним и тяжелым течением COVID-19, p_{B1-B2} – между подгруппами COVID-19 + ХГС и COVID-19 при тяжелом течении.

Таблица 4. Показатели цитокинового профиля у больных первой и второй групп в зависимости от степени тяжести заболевания (M±SD)

Table 4. Cytokine profile in patients with COVID-19+HCV and COVID-19, depending on the severity of the disease (M ± SD)

(Франция). В образцах крови были исследованы показатели гемограммы, проведен биохимический анализ. Концентрация цитокинов измерялась методом твердофазного иммунофлуоресцентного анализа (ИФА) при помощи тест-систем «Вектор-Бест». Математический анализ проводился

с помощью критерия Манна – Уитни, коэффициента корреляции Спирмена, а также был проведен однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, при этом достоверными считали межгрупповые различия при p < 0,05. В таблицах результаты исследования представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q25–Q75). Для статистического анализа использовали IBM.SPSS.Statistics.26.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты статистического анализа данных общеклинического и инструментального обследования пациентов в группах наблюдения представлены в **таблице 2**.

Пациенты первой группы по сравнению со второй группой имели более низкие показатели лейкоцитов (p = 0,008), тромбоцитов (p = 0,008) и более высокие АЛТ (p = 0,000), СРБ (p = 0,000). Показатели КФК и ферритина статистически значимо были повышены у пациентов первой и второй групп по сравнению с третьей группой (p = 0,000 и p = 0,000).

Для оценки цитокинового профиля был проведен сравнительный анализ полученных данных у больных обследуемых групп. Данные представлены в **таблице 3**.

Во всех группах пациентов было выявлено изменение большинства параметров цитокинового спектра (ЦС) сыроворотки крови. В первой группе уровень ИЛ1β (p = 0,000) был ниже, а значения ИЛ4 (p = 0,000), ИЛ6 (p = 0,000), ИЛ10 (p = 0,000) и ИФНγ (p = 0,000) выше по сравнению с третьей группой. У больных первой группы наблюдались более высокие показатели ИЛ2 (p = 0,000) и более низкие значения ИЛ6 (p = 0,000) по сравнению с пациентами второй группы.

Анализ параметров цитокинового спектра у пациентов из первой и второй групп представлен в **таблице 4**.

В подгруппе A1 уровень ИЛ1β (p = 0,000) был ниже, чем в подгруппе B1. В подгруппе A2 наблюдались более высокие показатели ИЛ10 (p = 0,001), ИФН-γ (p = 0,000), чем в подгруппе B2. Уровни ИЛ2 (p = 0,000) были выше, а ИЛ6 (p = 0,000) ниже в подгруппе A1, чем у больных подгруппы A2. Значения ИЛ2 (p = 0,000), ИЛ10 (p = 0,001) у больных подгруппы B1 были выше, а ИЛ6 (p = 0,000) ниже, чем у пациентов подгруппы B2.

Для определения особенностей циркуляции изучаемых цитокинов больные первой группы в подгруппах со среднетяжелой и тяжелой формой болезни были распределены в зависимости от стадии фиброза печени. Сравнительная характеристика отдельных показателей цитокинового спектра в подгруппе пациентов со среднетяжелой формой COVID-19 + ХГС представлена в **таблице 5**.

Наименьшие значения ИЛ1β (p = 0,001), ИЛ4 (p = 0,001), ИЛ6 (p = 0,001), ФНО-α (p = 0,011) наблюдались у среднетяжелых больных COVID-19 + ХГС с минимальным фиброзом печени. Уровень ИЛ2 (p = 0,016) был выше у больных средней тяжести с F1 по сравнению с группой среднетяжелых пациентов F3.

Сравнительная характеристика отдельных показателей цитокинового спектра у больных с тяжелой формой COVID-19 + ХГС в зависимости от стадии фиброза печени представлена в **таблице 6**.

Уровень ИЛ2 был выше у больных с F2 по сравнению с группой пациентов F1 (p = 0,002) и F3 (p = 0,000).

Показатели (норма)	A1F1 (n = 26)	A1F2 (n = 31)	A1F3 (n = 22)	P
ИЛ1β (< 5,0 пг/мл)	6,92 (5,92;7,95)	8,92 (8,33;9,27)	8,87 (8,22;9,22)	$p_{1-2}=0,000$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,632$
ИЛ2 (< 5,0 пг/мл)	0,35 (0,04;0,98)	0,04 (0,03;0,07)	0,07 (0,03;0,09)	$p_{1-2}=0,272$ $p_{1-3}=0,016$ $p_{2-3}=0,000$
ИЛ4 (2,0–6,0 пг/мл)	10,74 (10,40;11,40)	11,56 (10,84;12,38)	11,73 (11,11;12,09)	$p_{1-2}=0,000$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,732$
ИЛ6 (5,0–15,0 пг/мл)	11,03 (10,41;12,72)	15,98 (14,92;16,78)	15,58 (14,47;16,50)	$p_{1-2}=0,000$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,000$
ИЛ10 (< 31 пг/мл)	90,36 (83,38;95,98)	87,87 (82,30;91,46)	93,18 (89,13;95,63)	0,345
ИФН-γ (0–9,5 пг/мл)	12,07 (11,05;13,92)	10,72 (9,07;12,47)	12,37 (11,48;13,12)	0,880
ФНОα (0–16,0 пг/мл)	25,68 (23,88;26,35)	24,98 (22,39;26,34)	23,27 (22,22;25,37)	$p_{1-2}=0,024$ $p_{1-3}=0,011$ $p_{2-3}=0,671$

Примечания: A1F1 – COVID-19 + ХГС средней степени тяжести, слабо выраженный фиброз F1; A1F2 – COVID-19 + ХГС средней степени тяжести, умеренный фиброз F2; A1F3 – COVID-19 + ХГС средней степени тяжести, выраженный фиброз F3; статистическая значимость различий (p): p_{1-2} – между подгруппами со слабо выраженным и умеренным фиброзом печени у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 + ХГС, p_{1-3} – между подгруппами со слабо выраженным и выраженным фиброзом печени у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 + ХГС, p_{2-3} – между подгруппами с умеренным и выраженным фиброзом печени у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 + ХГС.

Таблица 5. Сравнение показателей цитокинового спектра в подгруппе пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 + ХГС с различной выраженностью фиброза печени

Table 5. Comparison of cytokine range in mild COVID-19 + HCV subgroup, based on the liver fibrosis

Показатели (норма)	B1F1 (n = 26)	B1F2 (n = 31)	B1F3 (n = 22)	P
ИЛ1β (< 5,0 пг/мл)	8,72 (8,48; 9,03)	8,73 (8,48; 9,08)	8,72 (8,30; 9,32)	0,872
ИЛ2 (< 5,0 пг/мл)	1,24 (0,81; 1,57)	0,30 (0,04; 0,89)	0,08 (0,07; 0,09)	$p_{1-2}=0,002$ $p_{1-3}=0,088$ $p_{2-3}=0,000$
ИЛ4 (2,0–6,0 пг/мл)	10,64 (10,44; 10,90)	11,92 (11,26; 12,51)	11,94 (11,16; 12,44)	$p_{1-2}=0,000$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,865$
ИЛ6 (5,0–15,0 пг/мл)	13,80 (11,74; 14,39)	12,71 (11,08; 13,47)	15,37 (14,89; 17,03)	$p_{1-2}=0,106$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,000$
ИЛ10 (< 31 пг/мл)	87,96 (86,22;89,25)	90,32 (87,56; 93,86)	90,40 (87,55;94,53)	$p_{1-2}=0,017$ $p_{1-3}=0,019$ $p_{2-3}=0,843$
ИФН-γ (0–9,5 пг/мл)	7,49 (5,99;10,49)	12,35 (11,66; 13,07)	11,86 (11,31; 12,98)	$p_{1-2}=0,000$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,274$
ФНОα (0–16,0 пг/мл)	24,25 (22,34; 24,99)	24,40 (22,85; 26,28)	23,61 (21,99; 25,51)	0,585

Примечания: B1F1 – COVID-19 + ХГС тяжелой степени тяжести, слабо выраженный фиброз F1; B1F2 – COVID-19 + ХГС тяжелой степени тяжести, умеренный фиброз F2; B1F3 – COVID-19 + ХГС тяжелой степени тяжести, выраженный фиброз F3; статистическая значимость различий (p): p_{1-2} – между подгруппами со слабо выраженным и умеренным фиброзом печени у пациентов с тяжелым течением COVID-19 + ХГС, p_{1-3} – между подгруппами со слабо выраженным и выраженным фиброзом печени у пациентов с тяжелым течением COVID-19 + ХГС, p_{2-3} – между подгруппами с умеренным и выраженным фиброзом печени у пациентов с тяжелым течением COVID-19 + ХГС.

Таблица 6. Сравнение показателей цитокинового спектра в подгруппе пациентов с тяжелым течением COVID-19 + ХГС с различной выраженностью фиброза печени

Table 6. Comparison of cytokine range indicators in severe COVID-19 + HCV subgroup, based on the liver fibrosis

Наименьшие значения ИЛ4 ($p = 0,000$) и ИФН-γ ($p = 0,000$) наблюдались у тяжелых больных COVID-19 + ХГС с минимальным фиброзом печени. Наибольшие показатели ИЛ6 ($p = 0,000$) наблюдались у тяжелых больных COVID-19 + ХГС с выраженным фиброзом печени.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании проанализирован характер изменений цитокинового спектра у больных COVID-19 в сочетании с ХГС в период разгара новой коронавирусной инфекции в зависимости от степени тяжести COVID-19 и выраженности фиброза печени.

Мы выявили несколько ключевых особенностей. У больных первой и второй групп по сравнению с пациентами третьей группы мы установили в разгаре заболевания повышение изучаемых показателей цитокинового спектра (ИЛ1β, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ10, ИФН-γ). При этом уровень отдельных цитокинов в первой группе больных был значимо выше (ИЛ2) или ниже (ИЛ6), чем у больных второй группы.

В исследовании F.J.F. León и соавт. (2022) также отмечают снижение средних значений ИЛ6 и ФНОα у больных COVID-19 + ХГС по сравнению с больными COVID-19 [8]. О возможной связи между нарушением баланса цитокинов и прогнозом более тяжелого течения COVID-19 у определенных групп пациентов указано в работе J. Kim и соавт. (2021) [1]. Однако S. Vucurica и соавт. (2023), напротив, отмечают повышение уровня ИЛ6 и ИЛ17 у пациентов с сочетанной инфекцией COVID-19 и ХГС по сравнению с пациентами COVID-19 [10]. K. Shirley и соавт. (2022) высказывают гипотезу о взаимосвязи более тяжелого течения COVID-19 у больных с сочетанием ХГС при наличии повышенного уровня провоспалительных цитокинов [11]. В ряде исследований высокие уровни ИЛ6 зафиксированы у больных с меньшим поражением легких при COVID-19 [12]. Более низкая концентрация ИЛ6 у больных COVID-19 + ХГС по сравнению с больными COVID-19 может быть объяснена усилением действия противовоспалительных цитокинов (ИЛ4, ИЛ10), которые подавляют выработку моноцитами / макрофагами провоспалительных цитокинов (ИЛ6) [13, 14].

Изменение содержания отдельных цитокинов зависело от степени тяжести COVID-19 и стадии фиброза печени. Мы установили повышение уровня ИЛ6 у тяжелых больных COVID-19 + ХГС по мере прогрессирования фиброза печени. Концентрация ИЛ6 в сыворотке крови больных ХГС отражает степень повреждения ткани печени. Ряд исследователей отмечает соответствие повышенного уровня ИЛ6 в крови со степенью воспаления в печеночной ткани. По данным Л.Л. Поповой и соавт. (2012), у больных ХГС установлено достоверное повышение в сыворотке крови уровня ФНОα, ИЛ-4 и ИФНγ, однако связи между исследованными цитокинами и индексом фиброза печени выявлено не было [15]. Исследование D. Baskic и соавт. (2019) показало, что по мере прогрессирования фиброза печени при ХГС наблюдалось снижение концентрации почти всех основных цитокинов, включая ИЛ1β, ФНОα, ИЛ2, ИЛ4, кроме ИЛ6 [16].

В проведенном исследовании при выраженном фиброзе печени у больных независимо от степени тяжести COVID-19 наблюдалось снижение концентрации ИЛ2 и повышение концентрации ИЛ4. В литературе описана способность ИЛ4 усиливать Th-2-опосредованный гуморальный иммунный ответ, синтез и секрецию IgG активированными В-лимфоцитами, подавлять освобождение провоспалительных цитокинов (TNFα, IL-1, IL-8)

[17]. В некоторых исследованиях показано стимулирующее влияние ИЛ4 на пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов и повышение его концентрации у больных COVID-19 + ХГС по мере прогрессирования фиброза печени.

Таким образом, в проведенном нами исследовании у больных COVID-19 в сочетании с ХГС в разгаре заболевания новой коронавирусной инфекцией для отдельных показателей цитокинового спектра (ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6 и ИЛ10) зарегистрировано статистически значимое изменение их содержания в зависимости от степени тяжести COVID-19 и выраженности фиброза печени по сравнению с их уровнем при каждой инфекции в отдельности.

■ ВЫВОДЫ

1. У 73% пациентов с сочетанием COVID-19 и ХГС в разгаре новой коронавирусной инфекции установлено

повышение уровня ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ10, ИФН- γ , ФНО α относительно аналогичных показателей у больных ХГС без COVID-19; при этом значения ИЛ2 и ИЛ6 значимо отличались от показателей больных COVID-19 вне зависимости от степени тяжести заболевания.

2. У больных с сочетанием COVID-19 и ХГС при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции значения цитокинов ИЛ2, ИЛ10, а при среднетяжелом течении – ИЛ1 β регистрировались на более высоком уровне, чем у больных COVID-19.

3. В группе больных с сочетанием COVID-19 и ХГС по мере прогрессирования фиброза печени отмечено повышение значений: при среднетяжелом течении – ИЛ1 β , ФНО α , при тяжелом течении – ИЛ2, ИЛ10, ИФН- γ и независимо от степени тяжести заболевания – ИЛ4 и ИЛ6. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Е.И. Темник – сбор и обработка научного материала, написание текста; Д.Ю. Константинов, Л.Л. Попова – разработка концепции исследования, редактирование текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. E.I. Temnik – has been responsible for scientific data collection, its systematization and analysis, wrote the first draft of the manuscript. D.Yu. Konstantinov, L.L. Popova – developed the study concept, performed detailed manuscript editing and revision. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kim JS, Lee JY, Yang JW, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 2021;11(1):316-329. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.49713>
- Gorelov AV, Ploskireva AA, Muzyka AD. The evolution of the clinical and pathogenetic features of the coronavirus infection Covid-19. *RMJ. Russian Medical Journal*. 2022;6(11):626-634. [Горелов А.В., Плоскирева А.А., Музыка А.Д. Эволюция клинико-патогенетических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(11):626-634]. DOI: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-11-626-634>
- Demina IA, Komarova AG, Il'ina MV, et al. Clinical features of coronavirus infection COVID-19 in patients with arterial hypertension. *Lechashchii vrach*. 2022;4:54-59. (In Russ.). [Демина И.А., Комарова А.Г., Ильина М.В., и др. Клинические особенности коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией. *Лечащий врач*. 2022;4:54-59]. DOI: <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.4.010>
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

- Zhou X, Ye Q. Cellular Immune Response to COVID-19 and Potential Immune Modulators. *Frontiers in Immunology*. 2021;12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.646333>
- Gonik MI, Bueverova EL, Bueverov AO. Hyperferritinemia, chronic hepatitis C and COVID-19: what do they have in common? *Medical Council*. 2023;17(8):150-157. [Гоник М.И., Буеверова Е.Л., Буеверов А.О. Гиперферритинемия, хронический гепатит С и COVID-19: что общего? *Медицинский совет*. 2023;17(8):150-157]. DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2023-142>
- Han Z, Huang T, Deng Y, et al. Expression profile and kinetics of cytokines and chemokines in patients with chronic hepatitis C. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:17995-18003. PMID: 26770394
- León FJF, da Silva LL, Santos AC et al. Immunological and virological aspects of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and hepatitis C virus. *J Med Virol*. 2022;94:2296-2301. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.27614>
- Ronderos D, Omar AMS, Abbas H, et al. Chronic hepatitis-C infection in COVID-19 patients is associated with in-hospital mortality. *World J Clin Cases*. 2021;9(29):8749-8762. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i29.8749>

10. Bucurica S, Ionita Radu F, Bucurica A, et al. Risk of New-Onset Liver Injuries Due to COVID-19 in Preexisting Hepatic Conditions – Review of the Literature. *Medicina*. 2023;59:62.
DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina59010062>
11. Shirley K, Loftis JM. A spotlight on HCV and SARS-CoV-2 co-infection and brain function. *Pharmacol Biochem Behav*. 2022;217:173403.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2022.173403>
12. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020;181(5):1036-1045.e9.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>
13. Ferreira J, Oliveira M, Bicho M, et al. Role of Inflammatory/Immune Response and Cytokine Polymorphisms in the Severity of Chronic Hepatitis C (CHC) before and after Direct Acting Antiviral (DAAs) Treatment. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1380.
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24021380>
14. Chen X, Liu X, Duan S, et al. Plasma Inflammatory Biomarkers Associated with Advanced Liver Fibrosis in HIV-HCV-Coinfected Individuals. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(24):9474.
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17249474>
15. Konstantinov DYU, Popova LL, Konstantinova E.A. *Modern aspects of HCV infection. Serum cytokine system in the treatment of chronic hepatitis*. Samara, 2015. (In Russ.). [Константинов Д.Ю., Попова Л.Л., Константинова Е.А. *Современные аспекты HCV-инфекции. Система сывороточных цитокинов при лечении хронического гепатита*. Самара, 2015].
16. Baskic D, Vukovic V, Popovic S, et al. Chronic Hepatitis C: Conspectus of immunological events in the course of fibrosis evolution. *PLoS ONE*. 2019;14(7):e0219508.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219508>
17. Panova MS, Panchenko AS. The role of cytokines and their genetic polymorphism in the development of hypoxic-ischemic encephalopathy among full-term newborn children. *Pediatrician*. 2017;8(6):99-104. [Панова М.С., Панченко А.С. Роль цитокинов и их генетического полиморфизма в развитии гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных детей. *Педиатр*. 2017;8(6):99-104].
DOI: <https://doi.org/10.17816/PED8699-104>