

Уровни сывороточных провоспалительных цитокинов у детей с перинатальным контактом по HCV-инфекции

О.В. Первишко¹, <https://orcid.org/0000-0003-1083-2807>, ole-pervishko@yandex.ru

И.Н. Захарова², <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

¹ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Барrikadnaya, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Введение. Поиск биомаркеров, участвующих в формировании хронического вирусного гепатита С у детей, позволит определить дальнейший прогноз данной серьезной патологии.

Цель. Изучить и оценить уровни сывороточных провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α у детей раннего возраста с перинатальным контактом по HCV-инфекции.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное наблюдательное исследование: 1-я группа: 59 детей до 3 лет с наличием перинатального контакта по HCV-инфекции; 2-я группа – 28 пациентов с наличием реализованного хронического вирусного гепатита С, 3-я группа – группа контроля, составили 30 «условно здоровых» детей. Уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α) изучали в сыворотке крови с использованием ИФА-метода и тест-систем Вектор-Бест (г. Санкт-Петербург).

Результаты. У детей 1-й группы отмечалось достоверное увеличение IL-6 до 2,278 pg/ml ($p = 0,003$), а концентрация IL-18 имела достоверно более низкие значения в сравнении со здоровыми детьми ($p < 0,05$). IL-1 β и TNF- α находились на уровне контрольных значений – $p = 0,115$ и $p = 0,448$ соответственно. Результаты логистической регрессии определили, что при увеличении IL-18 на 1 pg/ml у пациентов 1-й группы вероятность формирования перинатального контакта уменьшалась в 1,29 раза. Данные результаты свидетельствуют об участии IL-18 в механизмах реализации хронических форм HCV-инфекции. Пациенты 2-й группы имели достоверное увеличение IL-1 β , IL-6, TNF- α ($p < 0,001$), IL-18 ($p < 0,05$).

Выводы. Дисбаланс цитокинов в крови детей 1-й группы характеризовался избытком IL-6 и недостатком IL-18 при нормальном содержании IL-1 β и TNF- α . У пациентов 2-й группы уровни всех изучаемых цитокинов были достоверно выше уровня контроля. Следовательно, определение уровней сывороточных концентраций IL-6, IL-18 могут быть использованы для мониторинга и прогнозирования развития ХВГС.

Ключевые слова: дети, перинатальный контакт по HCV-инфекции, провоспалительные цитокины, IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-18

Для цитирования: Первишко ОВ, Захарова ИН. Уровни сывороточных провоспалительных цитокинов у детей с перинатальным контактом по HCV-инфекции. *Медицинский совет*. 2025;19(19):255–261. <https://doi.org/10.21518/ms2025-383>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Serum inflammatory cytokine levels in children with perinatal HCV infection

Olesya V. Pervishko¹, <https://orcid.org/0000-0003-1083-2807>, ole-pervishko@yandex.ru

Irina N. Zakharova², <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

¹ Kuban State Medical University, 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Introduction. The search for biomarkers involved in the formation of chronic viral hepatitis C in children will allow us to determine the further prognosis of the pathology.

Aim. To study and evaluate the levels of serum proinflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α in young children with perinatal contact for HCV infection.

Materials and methods. A retrospective observational study was conducted: Group 1 included 59 children under 3 years of age with perinatal exposure to HCV infection; Group 2 included 28 patients with established chronic hepatitis C; and Group 3, a control group consisting of 30 "conditionally healthy" children. Serum levels of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-18, and TNF- α) were measured using ELISA and the Vector-Best test system (St Petersburg).

Results. In children with perinatal HCV contact, there was a significant increase in IL-6 to 2.278 pg/ml ($p = 0.003$), while the concentration of IL-18 was significantly lower compared to healthy children ($p < 0.05$). IL-1 β and TNF- α were at the level of control values, $p = 0.115$ and $p = 0.448$, respectively. The results of logistic regression determined that with an increase in IL-18 by 1 pg/ml in patients with perinatal contact for HCV infection, the probability of formation of perinatal contact decreased by 1.29 times. These results indicate the participation of IL-18 in the mechanisms of the implementation of chronic forms of HCV infection. Patients with the realized chronic viral hepatitis C had a significant increase in IL-1 β , IL-6, TNF- α ($p < 0.001$), IL-18 ($p < 0.05$).

Conclusion. The imbalance of cytokines in the blood of children with perinatal HCV contact was characterized by an excess of IL-6 and a deficiency of IL-18, with normal levels of IL-1 β and TNF- α . In patients with chronic viral hepatitis C, the levels of all studied cytokines were significantly higher than in the control group. Determination of serum concentrations can be used to monitor and predict the development of chronic hepatitis C.

Keywords: children, perinatal contact with HCV infection, and pro-inflammatory cytokines, IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-18

For citation: Pervishko OV, Zakhарова ИН. Serum inflammatory cytokine levels in children with perinatal HCV infection. *Mедицинский Совет*. 2025;19(19):255–261. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-383>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Исследования последних лет меняют наши представления о механизмах передачи и возможностях реализации хронической HCV-инфекции у детей с вертикальным механизмом инфицирования. Продолжаются изучаться сроки проникновения вируса от матери к ребенку во внутриутробном периоде или во время родовой деятельности [1, 2]. Следует отметить, что течение беременности на фоне хронического вирусного гепатита С (ХВГС) может протекать у беременной женщины без клинико-лабораторной активности [3, 4]. Многие авторы связывают это с гестационными синтезируемыми иммуноопосредованными цитокиновыми механизмами. Данные взаимодействия с вирусом обусловлены сложной сетью противовоспалительных цитокинов, обеспечивающих эффективное развитие врожденного и адаптивного иммунного ответа плода во внутриутробном развитии [5].

Дальнейшая реализация перинатального контакта по HCV-инфекции и формирование хронического течения зависят от множества факторов, в частности от вирусной нагрузки у матери, особенностей вскармливания, наличия системы защитных механизмов иммунного ответа новорожденного ребенка. Ведущая роль в развитии хронического течения HCV инфекции принадлежит дисбалансу T-хелперов (Th) 1-го и 2-го порядков.

Актуальным для элиминации вируса гепатита С является клеточно-опосредованный иммунитет, регулируемый цитокинами, уровни которых зависят от активности воспалительного процесса и напрямую – от уровня белка. Определено, что интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-1 (IL-1) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) подавляют выработку альбумина в печеночной ткани [6]. Высокие уровни ИЛ-6 в сыворотке крови при снижении уровня белка или альбумина свидетельствуют об активности процесса в гепатоцитах. Выступая в качестве биомаркеров хронического течения, ИЛ-6 и ТФР- β 1 могут свидетельствовать о воспалительных изменениях в печени, не зависящих от уровней печеночных ферментов [7, 8].

Особый интерес представляют провоспалительные цитокины IL-1 α , IL-1 β и IL-18 [9]. Они все, являясь плазменными маркерами, синтезируются как белки-предшественники. Известно, что уровень IL-18 в сыворотке крови у 20 пациентов с HCV-гепатитом увеличивался и положительно коррелировал с гистологической активностью ткани печени [10]. Схожие механизмы воздействия отмечаются и у IL-1 β , что позволяет им напрямую влиять на формирование различных вариантов клинического течения HCV-инфекции.

Цель исследования – изучить и оценить уровни сывороточных провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α у детей раннего возраста с перинатальным контактом по HCV-инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: в наблюдательное проспективное исследование вошли: 1-я группа – 59 детей с перинатальным контактом по HCV-инфекцией в возрасте до 3 лет (18 ± 5 мес.), из них 28 девочек и 31 мальчик. Пациенты с реализовавшимся ХВГС вошли во 2-ю группу – 28 человек (13 девочек, 15 мальчиков), возраст которых составил 11 ± 4 мес. В группу контроля (3-я группа) вошли 30 «условно здоровых» пациентов такого же возраста, разделенные по полу на 14 девочек и 16 мальчиков, возрастной диапазон детей – 18 ± 5 мес. Собраны анамнестические, клинические, эпидемиологические и лабораторные данные.

Условия проведения исследования. Представленная работа проводилась на базах ГБУЗ «Родильный дом г. Краснодара», Перинатального центра ГБУЗ «ДККБ» МЗ КК, ГБУЗ «Детская городская клиническая больница г. Краснодара» с анализом медицинской документации беременных женщин и новорожденных детей за период 2020–2024 гг. Выборка пациентов в исследование носила сплошной характер.

Критерии включения. Наличие HCV-антител при первичном серологическом исследовании у детей первого года жизни, рожденных от матерей с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) минимальной степени активности. Пациенты контрольной группы – дети до 3 лет, не имеющие заболеваний печени любой этиологии. Наличие информированного добровольного согласия для участия в исследовании.

Критерии невключения. Дети старше 3 лет, имеющие другие гепатиты инфекционной этиологии с клинико-лабораторным подтверждением; пациенты, имеющие перинатальный HCV-контакт со сроком гестации менее 37 нед. Наличие инфекционно-воспалительных заболеваний.

Критерии исключения: информированный добровольный отказ родителей/представителей пациента от участия в исследовании.

Описание критериев соответствия. Диагноз «перинатальный контакт по HCV-инфекцией» выставлялся при положительных результатах на IgG в ИФА у детей в раннем неонатальном периоде. Результаты объективного

динамического наблюдения; массо-ростовые показатели; клинико-лабораторные показатели для определения степени активности воспалительного процесса в печени; биохимическое исследование (АЛТ, АСТ, общий билирубин, прямой билирубин, щелочная фосфатаза). Проведение дополнительного молекулярно-генетического исследования крови на количественное определение HCV-вируса и для подтверждения репликативной стадии хронической инфекции.

Подбор участников в группы. В первый этап исследования вошли 59 детей (1-я группа) с подтвержденным перинатальным контактом (рожденные от матерей с ХВГС и имеющих положительный результат ИФА на HCV-антитела IgM/IgG). Ко 2-й группе детей были отнесены 28 пациентов, реализовавших ХВГС минимальной степени активности, как результат перинатального контакта по HCV-инфекции [11]. В контрольную 3-ю группу вошли 30 «условно здоровых» пациентов.

Основные показатели исследования. Определяли уровень сывороточных провоспалительных цитокинов IL-1 β (пг/мл), IL-6 (пг/мл), IL-18 (пг/мл), TNF- α (пг/мл), участвующих в механизме реализации ХВГС, как результат перинатального контакта по HCV-инфекции.

Дополнительные показатели исследования. Исследование не предусмотрены.

Методы измерения целевых показателей. Первичный отбор пациентов проводили при получении положительного результата на определение иммуноглобулинов класса M и G к вирусу гепатита C при проведении иммуноферментного анализа (ИФА) сыворотки крови с помощью реагента «Тест-система иммуноферментная для определения вируса гепатита C» (Алкор-Био, г. Санкт-Петербург). Если IgM и/или IgG были положительны, данный ребенок направлялся на дополнительные исследования: в частности, проводился молекулярно-генетический анализ ПЦР-диагностики на количественное определение HCV-вируса.

Повторные ИФА-исследования у пациентов проводили в возрасте 12 ± 3 мес. При отсутствии в сыворотке крови IgG или IgM в ИФА ребенка относили в группу пациентов с перинатальным контактом по HCV-инфекции. Диагноз ставился в соответствии с современными требованиями, с учетом клинических рекомендаций по хроническому вирусному гепатиту C у детей [11].

Исследования спектра провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α) проводили в периферической крови пациентов с использованием ИФА с помощью фотометра Multiscan FC (Финляндия) и тестовых систем фирмы Вектор-Бест (г. Санкт-Петербург) в соответствии с инструкцией производителя. Содержание цитокинов в сыворотке крови выражали в пикограммах в миллилитре (пг/мл). Диапазон измерений составлял 0,1–5,0 пг/мл.

Категориальные предикторные показатели. Пол пациента; наличие острого заболевания инфекционной этиологии; наличие других хронических заболеваний.

Принципы расчета размера выборки. Предварительный расчет размера выборки не проводился.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с применением статистической программы IBM SPSS Statistics 10 (США). Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовалоциальному, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Статистическую разницу полученных числовых результатов для отдельных групп оценивали с помощью или параметрического критерия Стьюдента (для двух выборок), или Фишера (при сравнении трех выборок). Применение логистической регрессии позволило рассчитать относительный риск и отношение шансов.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования проведено согласно критериям включения и невключения. Пациенты, рожденные от матерей с ХВГС, при наличии положительного результата ИФА на HCV-антитела IgM/IgG вошли в 1-ю группу ($n = 59$). В возрасте 12–15 мес. от момента рождения при проведении скрининговых обследований выделили группу детей ($n = 28$) (2-я группа), реализовавших ХВГС минимальной степени активности. В контрольную группу (3-я группа) вошли 30 «условно здоровых» пациентов.

При проведении статистического анализа нами не было выявлено достоверных различий показателей в сравниваемых группах, т. к. в исследование вошли пациенты, которые были сопоставимы по массе тела, росту, индексу массы тела (ИМТ) (табл. 1).

Дети 2-й группы имели бессимптомное безжелтушное течение заболевания. При этом показатели лабораторной диагностики, в частности АЛТ и АСТ, не превышали 1,5 значения верхней границы нормальных возрастных показателей. Уровень вирусной нагрузки, по данным количественного анализа ПЦР крови, не возрастал выше 5000 МЕ/мл, что соответствует низкому пороговому значению вирусной нагрузки.

Показатели цитокинового профиля в сыворотке крови детей с перинатальным контактом по HCV-инфекции имели дисбаланс концентраций, в частности показатель IL-6 достоверно увеличивался по сравнению с группой контроля до 2,278 (1,442–3,114) пг/мл ($p = 0,003$) (табл. 2).

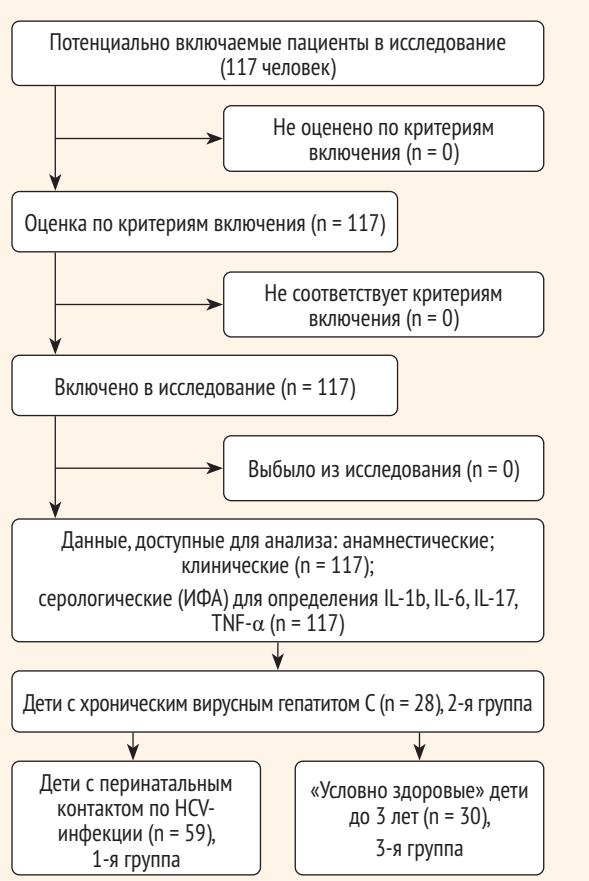
Концентрации IL-1 β и TNF- α не имели статистической разницы и находились на уровне здоровых детей – $p = 0,115$ и $p = 0,448$ соответственно. В то же время уровень IL-18 у детей с перинатальным контактом по HCV-инфекции имел достоверно низкие значения в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).

● **Таблица 1.** Распределение по полу и массо-ростовым показателям в группах обследуемых детей (%) и ($M \pm SD$)
 ● **Table 1.** Distribution by floor and mass-river indicators in groups of the examined children (%) and ($M \pm SD$)

Показатели	1-я группа, (n = 59)	2-я группа, (n = 28)	3-я группа, (n = 30)	Уровень значимости (p)
Пол (д/м) %	47,5/52,5	46,4/53,6	46,7/53,3	$p_3-p_1 = 0,284$ $p_3-p_2 = 0,700$
Масса тела (г)	3427,69 (3321,21–3534,18)	3308,45 (3188,2–3428,17)	3530,33 (3395,12–3665,550)	$p_3-p_1 = 0,236$ $p_3-p_2 = 0,284$
Рост (см)	52,47 (51,76–53,19)	52,45 (51,68–53,22)	52,80 (52,15–53,45)	$p_3-p_1 = 0,461$ $p_3-p_2 = 0,787$
ИМТ, кг/м ²	25,83 (24,45–27,21)	25,72 (23,73–27,72)	24,57 (23,14–26,00)	$p_3-p_1 = 0,563$ $p_3-p_2 = 0,890$

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, д/м – девочки/мальчики. Статистический метод: категориальные данные описывались с помощью точного критерия Фишера. Количественные показатели оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона. $P^{<1}$ – уровень статистической значимости между значениями показателей для 3-й и 1-й групп; $P^{>2}$ – уровень статистической значимости между значениями показателей для 3-й и 2-й групп.

● **Рисунок.** Блок-схема дизайна исследования
 ● **Figure.** Schematic diagram of the research design



Оценка значимости IL-18 у детей 1-й группы с применением метода логистической регрессии показала, что при увеличении концентрации данного цитокина на 1 пг/мл вероятность формирования перинатального контакта уменьшалась в 1,290 раза (ОШ 0,775; 95% ДИ 10,614–0,977; $p = 0,031$) (табл. 3). На основании полученных результатов нами был сделан вывод, что уровень IL-18 может быть маркером высокого риска по реализации перинатального контакта по HCV-инфекции в хроническую форму патологии.

Дети 2-й группы имели достоверно более высокие концентрации сывороточных цитокинов IL-1β, IL-6, IL-18,

● **Таблица 2.** Средние значения сывороточных цитокинов в 1-й и 3-й группах ($M \pm SD$)
 ● **Table 2.** The average values of serum cytokines in group 1 and group 3 ($M \pm SD$)

Показатель (пг/мл)	Группы		
	1-я группа (n = 59)	3-я группа (n = 30)	p
IL-1β	2,071 (1,678–2,464)	1,727 (1,502–1,952)	0,115
IL-6	2,278 (1,442–3,114)	0,868 (0,404–1,333)	0,003*
IL-18	60,025 (55,585–64,466)	93,414 (84,571–102,257)	<0,05*
TNF-α	0,801 (0,774–0,828)	0,791 (0,543–0,911)	0,448

Примечание: IL – интерлейкин, TNF-α – фактор некроза опухоли-альфа. Статистический метод: для IL-1β, IL-6, TNF-α – t-критерий Стьюдента; для IL-18 – t-критерий Уэлла.

● **Таблица 3.** Ассоциация IL-18 в 1-й группе
 ● **Table 3.** Association IL-18 in group 1

Предиктор	Отношение шансов	95%-ный доверительный интервал	p-value (логистическая регрессия)
IL-18	0,775	0,614–0,977	0,031*

Примечание: * влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$).

TNF-α по сравнению с 3-й группой (табл. 4). Наибольшее увеличение (в 18,2 раза) отмечено по уровню IL-6, что составило 15,77 (213,436–18,108) пг/мл, тогда как для здоровых пациентов данный показатель имел значение 0,868 (0,404–1,333) пг/мл ($p_2-p_3 < 0,001$). Пациенты 2-й группы имели превышение уровней IL-1β в 7 раз ($p_2-p_3 < 0,001$), TNF-α – в 14,3 раза ($p_2-p_3 < 0,001$) в сравнении с детьми 3-й группы. Достоверно более высокие значения отмечены в концентрации IL-18 – 185,835 (170,159–201,511) пг/мл, что 1,98 раза больше, чем у здоровых пациентов ($p_2-p_3 < 0,05$).

Сравнения концентраций цитокинов у детей 1-й и 2-й группы выявили достоверное повышение всех показателей (табл. 4). В частности, наибольшее

Таблица 4. Средние значения сывороточных цитокинов в 1-й и 2-й группах пациентов в сравнении с 3-ей группой ($M \pm SD$)
Table 4. The average values of serum cytokines in groups 1 and 2 of patients compared with group 3 ($M \pm SD$)

Показатель (пг/мл)	Группы			P
	Перинатальный контакт (n = 59), (1-я группа)	Хронический гепатит С (n = 28), (2-я группа)	Здоровые (n = 30), (3-я группа)	
IL-1 β	2,071 (1,678–2,464)	12,153 (8,515–15,790)	1,727 (1,502–1,952)	p1-p2 < 0,001* p2-p3 < 0,001*
IL-6	2,278 (1,442–3,114)	15,77 (213,436–18,108)	0,868 (0,404–1,333)	p1-p2 < 0,001* p2-p3 < 0,001*
IL-18	60,025 (55,585–64,466)	185,835 (170,159–201,511)	93,414 (84,571–102,257)	p1-p2 < 0,001* p2-p3 < 0,05*
TNF- α	0,801 (0,774–0,828)	11,328 (10,003–12,652)	0,791 (0,543–0,911)	p1-p2 < 0,001* p2-p3 < 0,001*

Примечание: IL – интерлейкин, TNF- α – фактор некроза опухоли-альфа. Р¹⁻² – уровень статистической значимости между значениями показателей для 1-й и 2-й групп; Р²⁻³ – уровень статистической значимости между значениями показателей для 2-й и 3-й групп.

увеличение отмечено по значению TNF- α – в 14,4 раза (p1-p2 < 0,001). Значения увеличений составили 0,801 (0,774–0,828) и 11,328 (10,003–12,652) пг/мл соответственно. Так, в сравнении с детьми 1-й группы концентрация IL-6 увеличилась в 6,9 раза (p1-p2 < 0,001) и составила 15,77 (213,436–18,108) пг/мл; уровень IL-1 β повысился в 5,8 раза и составил 12,153 (8,515–15,790) и 2,071 (1,678–2,464) пг/мл соответственно.

Сывороточные концентрации IL-18 у детей 2-й группы выросли в 3,1 раза (p1-p2 < 0,001) в сравнении с 1-й группой, и составили 185,835 (170,159–201,511) и 60,025 (55,585–64,466) пг/мл соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование определило, что дети с перинатальным контактом по HCV-инфекции (1-я группа) имеют дисбаланс концентраций цитокинов: в частности уровень IL-6 в 2,6 раза был выше, чем у здоровых пациентов (3-я группа). Известно, что данный механизм связан с возможностью активированных макрофагов (M1) не только дополнительно вырабатывать IL-6, но и накапливать его.

В то же время концентрации IL-18 у 1-й группы детей в нашем исследовании находилась на достоверно более низком уровне в сравнении с результатом здоровых пациентов (3-я группа). При использовании метода логистической регрессии определено, что возрастание концентрации цитокина достоверно влияет на возможность развития перинатального контакта по HCV-инфекции. Являясь ключевым регулятором клеточно-опосредованных реакций, его снижение не позволяет защитным механизмам воспаления развиться в ответ на повреждение.

Уровень цитокинового профиля у детей с реализовавшимся ХВГС (2-я группа) достоверно увеличивался по всем изучаемым показателям, однако наибольшие изменения были отмечены по IL-1 β , IL-6, TNF- α . При этом такая же тенденция определена и для IL-18, но его

увеличение было в 3 раза выше, чем у детей с перинатальными контактами (1-я группа), и в 2 раза выше контрольной группы (3-я группа).

Полученные результаты указывают на участие изучаемых цитокинов в иммунопатологических реакциях у детей 1-й группы. Дисбаланс уровней на этапе первичного повреждения под воздействием вируса гепатита С играет важную роль в механизмах последующей реализации хронической формы заболевания у детей первых месяцев жизни.

Ограничения исследования

Наше исследование имело несколько ограничений: в частности, необходимо продолжить изучать уровни сывороточных цитокинов у детей с учетом особенностей течения внутриутробного периода, влияния различных генотипов вируса гепатита С, расширить спектр изучаемых про/противовоспалительных цитокинов с участием большего количества пациентов.

Полученные результаты исследования уровня про-воспалительных сывороточных цитокинов показали, что возможность реализации хронического течения вирусного гепатита С у детей может быть объяснена меняющейся их концентрацией. Учитывая то, что IL-6 обладает как про-, так и противовоспалительным действием, он на начальном этапе перинатального контакта с вирусом гепатита С активирует различные клетки моноцитарно-макрофагальной системы [8, 12, 13]. Установлено, что незначительно повышенные концентрации IL-6 и низкий уровень IL-1 β и TNF- α связаны с минимальным уровнем вирусной нагрузки при HCV-инфекции и обуславливают нарушения в системе регуляторных механизмов на фоне хронического воспаления [8, 14].

Снижение концентрации IL-18 у детей с перинатальным контактом может быть связано с вовлечением данного цитокина в регуляцию механизмов противоинфекционной защиты во внутриутробном периоде. Дальнейшее повышение концентрации данного цитокина в сыворотке крови может быть чувствительным маркером для

определения хронической формы патологии. В частности, на фоне хронического воздействия вирусного агента специфические Т-клетки постепенно теряют способность продуцировать цитокины (ИЛ-2, ФНО- α и ИФН- γ), имеют сниженную цитотоксичность, находятся в состоянии истощения [15–17].

Следует продолжить изучение уровней IL-18 в системе «мать – ребенок», что может дать ответ на вопросы по реализации ХВГС в детском возрасте. В многочисленных литературных источниках описано, что развитие вирусоспецифических Т-клеток на фоне длительного воздействия вируса приводит к сбою их функциональной активности и, следовательно, к нарушению контроля над вирусным процессом [10, 18].

По данным нашего исследования, установлено, что в целом повышение уровней всех провоспалительных цитокинов отмечалось у пациентов с реализовавшимся ХВГС. Увеличение концентрации IL-1 β , IL-6, TNF- α выявлялось при отсутствии клинических проявлений заболевания и минимальных изменениях в результатах биохимического обследования детей. Схожие тенденции увеличения были получены и другими исследователями, которыми была определена корреляция уровней IL-1 α , IL-1 β и IL-6 в зависимости от развития фиброза/цирроза печеночной ткани при ХВГС [19].

Список литературы / References

- Dieye NL, Varol M, Zorich SC, Millen AE, Yu KOA, Gómez-Duarte OG. Retrospective analysis of vertical Hepatitis C exposure and infection in children in Western New York. *BMC Gastroenterol.* 2023;23(1):242. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02871-8>.
- Chigbu DI, Loonawat R, Sehgal M, Patel D, Jain P. Hepatitis C Virus Infection: Host-Virus Interaction and Mechanisms of Viral Persistence. *Cells.* 2019;8(4):376. <https://doi.org/10.3390/cells8040376>.
- García-Romero CS, Guzmán C, Martínez-Ibarra A, Cervantes A, Serbon M. Viral hepatitis in pregnant Mexican women: its impact on the binomial health of mother and child and strategies for its eradication. *Pathogens.* 2024;13(8):651. <https://doi.org/10.3390/pathogens13080651>.
- Кравченко ЕН, Куклина ЛВ, Шевлюкова ТП. Внутриутробная инфекция: факторы риска и проблемы диагностики во время беременности. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2023;11(4):35–44. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2023-11-4-35-44>. Kravchenko EN, Kuklina LV, Shevlyukova TP. Intruterine infection: risk factors and diagnostic problems during pregnancy. *Akushterstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie.* 2023;11(4):35–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2023-11-4-35-44>.
- Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(2):117–130. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00361-w>.
- Gounden V, Vashisht R, Jialal I. Hypoalbuminemia. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252336>.
- Тий РР, Осипова ЛП. Интерлейкин-6: его роль в организме, генетический полиморфизм и значение при некоторых заболеваниях (литературный обзор). *Медицинская генетика.* 2022;21(1):14–27. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.01.14-27>. Tiis RP, Osipova LP. Interleukin-6: its role in the organism, genetic polymorphism and significance in certain diseases (literature review). *Medical Genetics.* 2022;21(1):14–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.01.14-27>.
- Noh I, Avoi R, Nurul A, Ahmad I, Bakar R. Analysis of serum and gene expression profile of cytokines (IL-6, TNF- α and TGF-b1) in chronic hepatitis C virus infection. *PeerJ.* 2022;10:e13330. <https://doi.org/10.7717/peerj.13330>.
- Gan C, Yuan Y, Shen H, Gao J, Kong X, Che Z et al. Liver diseases: epidemiology, causes, trends and predictions. *Signal Transduct Target Ther.* 2025;10(1):33. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02072-z>.
- Sharma A, Chakraborti A, Das A, Dhiman RK, Chawla Y. Elevation of interleukin-18 in chronic hepatitis C: implications for hepatitis C virus pathogenesis. *Immunology.* 2009;128(1):e514–e522. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2008.03021.x>.
- Лобзин ЮВ, Гречанюкова ВА, Рычкова СВ, Горячева ЛГ, Баликин ВФ, Волынец ГВ и др. Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у детей: клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: [https://algom.ru/post/nkr00824-Hronicheskii_virusnii_gepatit_S_\(HVGS\)_u_detei_2024_g_\(odobreno_NPS_MZ_RF\)?lang=ru](https://algom.ru/post/nkr00824-Hronicheskii_virusnii_gepatit_S_(HVGS)_u_detei_2024_g_(odobreno_NPS_MZ_RF)?lang=ru)
- Yang Z, Wang Y. Viral and host factors associated with the outcomes of hepatitis C virus infection (review). *Mol Med Rep.* 2017;15(5):2909–2924. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6351>.
- Wang H, Yang Z, Ye K. Interleukin-6 Gene Polymorphisms and Susceptibility to Liver Diseases: A Meta-Analysis. *Medicine.* 2019;98(50):1–13. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018408>.
- Rabe T. Proinflammatory Cytokines IL-2, IL-6 and TNF -Alpha as Immunoserologic Indicators of Chronic Viral Hepatitis B and C in Children. *Univer J Med Sci.* 2018;6(1):1–7. <https://doi.org/10.13189/ujmsj.2018.060101>.
- Wherry EJ, Blattman JN, Murali-Krishna K, van der Most R, Ahmed R. Viral persistence determines CD8 T cell immunodominance and tissue changes leading to distinct developmental stages. *J Virol.* 2003;77(8):4911–4927. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.8.4911-4927.2003>.
- Wherry EJ, Ha SJ, Kaech SM, Haining WN, Sarkar S, Kalia V et al. Molecular signature of CD8+ T cell exhaustion during chronic viral infection. *Immunity.* 2007;27(4):670–684. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.09.006>.
- Chigbu DI, Loonawat R, Sehgal M, Patel D, Jain P. Hepatitis C Virus Infection: Host-Virus Interaction and Mechanisms of Viral Persistence. *Cells.* 2019;8(4):376. <https://doi.org/10.3390/cells8040376>.
- Vergara C, Thio C, Latanich R, Cox AL, Kirk GD, Mehta SH et al. Genetic basis for variation in plasma IL-18 levels in persons with chronic hepatitis C virus and human immunodeficiency virus-1 infections. *Genes Immun.* 2017;18(2):82–87. <https://doi.org/10.1038/gene.2017.2>.
- Yang C, Liu Z, Yang Y, Cocka LJ, Li Y, Zeng W, Shen H. Chronic viral infection impairs immune memory to a different pathogen. *PLoS Pathog.* 2024;20(3):e1012113. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012113>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.В. Первишко, И.Н. Захарова
Концепция и дизайн исследования – О.В. Первишко, И.Н. Захарова
Написание текста – О.В. Первишко

Дальнейшее изучение цитокинового профиля у детей с перинатальным контактом по ХВГС-инфекции позволит ответить на многие вопросы, касающиеся возможности реализации хронической формы ХВГС-инфекции, спонтанной элиминации вируса.

ВЫВОДЫ

У детей раннего возраста, имеющих перинатальный контакт по ХВГС, было выявлено увеличение уровня IL-6 и снижение IL-18 в сыворотке крови, что может свидетельствовать о дисбалансе цитокиновой регуляции воспалительного ответа. В целом другие провоспалительные маркеры, в частности IL-1 β , TNF- α , находились на уровне здоровых пациентов. В процессе анализа результатов у пациентов с подтвержденным клинико-лабораторным диагнозом «ХВГС» отмечалось увеличение всех исследуемых цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α). Следовательно, определение сывороточных уровней IL-6, IL-18 и их мониторинг у детей с перинатальным контактом по ХВГС-инфекции могут быть использованы для прогноза реализации различных клинических форм при действии вируса гепатита С. 

Поступила / Received 10.08.2025
Поступила после рецензирования / Revised 29.08.2025
Принята в печать / Accepted 05.09.2025

Сбор и обработка материала – О.В. Первишко

Обзор литературы – О.В. Первишко

Анализ материала – О.В. Первишко

Статистическая обработка – О.В. Первишко

Редактирование – О.В. Первишко, И.Н. Захарова

Утверждение окончательного варианта статьи – О.В. Первишко, И.Н. Захарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Olesya V. Pervishko, Irina N. Zakharova

Study concept and design – Olesya V. Pervishko, Irina N. Zakharova

Text development – Olesya V. Pervishko

Collection and processing of material – Olesya V. Pervishko

Literature review – Olesya V. Pervishko

Material analysis – Olesya V. Pervishko

Statistical processing – Olesya V. Pervishko

Editing – Olesya V. Pervishko, Irina N. Zakharova

Approval of the final version of the article – Olesya V. Pervishko, Irina N. Zakharova

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Первишко Олеся Валерьевна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии №1, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; ole-pervishko@yandex.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, Заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Барrikadnaya, д. 2/1, стр. 1; zakharova-rmapo@yandex.ru

Information about the authors:

Olesya V. Pervishko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 1, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia;ole-pervishko@yandex.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of Russia, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; zakharova-rmapo@yandex.ru