

УДК 616.36-002.2/ 616.36-004

DOI: 10.14427/jipai.2018.4.87

## Изучение уровней интерлейкина-13 и альфа-1-дефензина у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени

В.А. Прищепенко, Г.И. Юпатов, В.К. Окулич

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

### Study of Interleukin-13 and Alpha-1-defensin levels in patients with chronic diffuse liver diseases

V.A. Pryshchepenka, G.I. Yupatov, V.K. Okulich

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

#### Аннотация

*Цель* - Изучить уровни IL-13 и DEFA1 у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени и оценить их взаимосвязь с клинико-лабораторными показателями. *Материалы и методы*. Определение уровней IL-13 и DEFA1 выполнялось у 25 пациентов с диагнозом - Хронический гепатит и 40 - Цирроз печени. В контрольную группу вошли 15 практически здоровых человек. Определение уровней IL-13 и DEFA1 проводилось методом твердофазного ИФА.

*Результаты и обсуждение*. У пациентов с хроническими гепатитами и циррозом печени класса тяжести А, В и С по Чайлд-Пью наблюдаются повышенные уровни IL-13 по сравнению с практически здоровыми лицами ( $p < 0,01$ ). При этом, достоверных различий между группами хронического гепатита и цирроза печени выявлено не было. Установлены взаимосвязи между уровнем IL-13 и количеством лейкоцитов и лимфоцитов в общем анализе крови, уровнем общего билирубина, коэффициентом де Ритиса и активностью альфа-амилазы ( $p < 0,05$ ). Уровень DEFA1 у пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени класса тяжести А, В и С по Чайлд-Пью достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Уровень DEFA1 в группах хронического гепатита и цирроза печени достоверно не различаются. Выявлена ассоциация уровня DEFA1 у пациентов с хроническими заболеваниями печени и активности щелочной фосфатазы ( $p < 0,05$ ). У пациентов с хроническими заболеваниями печени установлена зависимость между уровнями IL-13 и DEFA1 ( $p < 0,001$ ). Проведение ROC анализа показало, что с чувствительностью 50% и специфичностью 100% при уровне DEFA1 более 354,8 пг/мл можно подтвердить наличие диффузного заболевания печени ( $p < 0,001$ ). У пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени установлены взаимосвязи между уровнями IL-13, DEFA1 и следующими ферментативными активностями сыворотки крови: гиалуронидазной, трипсиноподобной, дезоксирибонуклеазной и эластазной.

#### Summary

*Objective* - To study the levels of IL-13 and DEFA1 in patients with chronic diffuse liver diseases and evaluate its relationships with clinical and laboratory data.

*Materials and methods*. The levels of IL-13 and DEFA1 were determined in 25 people diagnosed with Chronic hepatitis and 40 - Liver cirrhosis. The control group included 15 healthy people. The levels of IL-13 and DEFA1 were determined by the Elisa method.

*Results and discussion*. Patients with chronic hepatitis and cirrhosis have elevated levels of IL-13 compared with healthy individuals ( $p < 0.01$ ). At the same time, there were no significant differences between the groups of chronic hepatitis and cirrhosis. The following relationships have been established between the level of IL-13 and the levels of leukocytes and lymphocytes in the general blood test, the level of total bilirubin, the de Rytis index and alpha-amylase activity ( $p < 0.05$ ). The level of DEFA1 in patients with chronic hepatitis and cirrhosis was significantly higher than in the control group ( $p < 0.001$ ). The level of DEFA1 in the groups of chronic hepatitis and cirrhosis is not significantly different ( $p > 0.05$ ). A relationship was established between the level of DEFA1 in patients with chronic liver diseases and alkaline phosphatase activity ( $p < 0.05$ ). In patients with chronic liver diseases, a relationship has been established between the levels of IL-13 and DEFA1 ( $p < 0.001$ ). ROC analysis showed that with a sensitivity of 50% and a specificity of 100% at a DEFA1 level of more than 354.8 pg / ml, it is possible to confirm the presence of diffuse liver disease ( $p < 0.001$ ). A relationship between the levels of IL-13, DEFA1 and next sera enzymes activities: hyaluronidase, trypsin-like, deoxyribonuclease, elastase, has been established.

## Ключевые слова

Интерлейкин-13, IL-13, Альфа-1-дефензин, DEFA1, цирроз печени, хронический гепатит.

## Введение

В основе развития хронических диффузных заболеваний печени лежит нарушение механизмов иммунорегуляции. Важнейшими звеньями системы иммунитета, участвующими в этом процессе, являются цитокины и факторы неспецифической резистентности организма. В качестве ключевого цитокина, вовлеченного в фиброгенез, в своей работе мы рассматриваем Интерлейкин-13 (IL-13). Альфа-1-дефензин (DEFA1), выступает в роли одного из компонентов неспецифической резистентности организма.

IL-13 рассматривается как один из важнейших профиброзных цитокинов. Повышенное его образование запускает процесс деградации экстрацеллюлярного матрикса в различных органах, в том числе и печени [1].

Показано, что IL-13 индуцирует экспрессию генов коллагена I типа, гладкомышечного актина- $\alpha$  (SMA), фактора роста соединительной ткани (CTGF) и других [2-4].

Различными исследователями показана взаимосвязь между IL-13 и развитием фиброза печени у пациентов с шистосомозом, вызванным *S. mansoni*. Было показано, что у пациентов с шистосома-ассоциированным фиброзом печени наблюдаются значительно повышенные уровни данного цитокина [3, 5-6].

При сравнении уровня IL-13 у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С и здоровыми лицами, показано повышение уровня цитокина в группе гепатитов. Также у пациентов с циррозом печени, вследствие вирусного поражения, наблюдались более высокие уровни IL-13, чем у пациентов без цирроза [7]. Обнаружена зависимость стадии цирроза печени и уровня IL-13 у пациентов с вирусом гепатита С [3].

У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом были выявлены повышенные уровни IL-13. Кроме того, повышенная экспрессия IL-13 наблюдалась как у пациентов с неалкогольным, так и с алкогольным стеатогепатитом [3, 8].

IL-13 имеет два основных рецептора IL-13R $\alpha$ 1 и IL-13R $\alpha$ 2. IL-13R $\alpha$ 1 представлен в здоровых тканях и при его активации запускается JAK/Stat6 путь. IL-13R $\alpha$ 2 мало представлен в нормальных тканях, однако, повышенная экспрессия данного рецептора наблюдается в раковых клетках и фиброзной ткани [9]. Взаимодействие IL-13 с этим

## Keywords

Interleukin-13, IL-13, Alpha-1-defensin, DEFA1, liver cirrhosis, chronic hepatitis.

рецептором приводит к повышенной продукции трансформирующего фактора роста  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) звездчатыми клетками печени (HSCs) и развитию фиброза печени [10-11]. Кроме того, IL-13 является индуктором матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) и катепсин-основанного протеолиза, которые активируют TGF- $\beta$  [11-12].

Также было установлено, что IL-13 повышает продукцию CTGF независимо от TGF- $\beta$ , что также является одним из механизмов фиброгенеза. Кроме того, активация Stat6 пути рассматривается как один из вероятных механизмов в развитии фиброза [4].

GuodeSui и соавторы показали, что повышенные уровни IL-13 приводят к развитию фиброза печени, путем опосредованной активации звездчатых клеток печени (HSCs). IL-13 повышает активность протеин киназы C (PKC), которая в свою очередь воздействует на TGF- $\beta$  и тромбоцитарный фактор роста (PDGF). Все это приводит к активации звездчатых клеток печени и повышенной продукции экстрацеллюлярного матрикса в печени [13].

Ингибирование активности IL-13 рассматривается как один из возможных путей лечения и профилактики фиброза печени [14 - 15].

При попадании чужеродных антигенов в организм человека в качестве неспецифического ответа продуцируются эндогенные антимикробные пептиды. Дефензины относят к одному из их видов и имеют 3 подкласса: альфа, бета, и гамма [16]. Человеческие дефензины продуцируемые нейтрофилами относятся к подклассу альфа-дефензинов и составляют до 30-50% азурофильных гранул нейтрофилов. Они обладают микробцидной активностью. Высоко гомологичные человеческие нейтрофильные пептиды (HNP), к которым относится и альфа-1-Дефензин (DEFA1) проявляют также хемотаксическую, иммуномодулирующую и цитотоксическую активность [17, 18].

Роль DEFA1 мало изучена при хронических заболеваниях печени. Rie Ibusuki и соавторы изучали роль DEFA1 в развитии алкоголь-индуцированного повреждения печени, развития фиброза печени и неалкогольного стеатогепатита. Авторами было показано, что повышенные уровни DEFA1 у мышей ведут к развитию фиброза печени, путем активации звездчатых

клеток печени и клеток Купфера. Клетки Купфера под влиянием альфа-1-дефензина начинают выделять провоспалительные цитокины IL-1, IL-6, IL-8, фактор некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ), что ведет развитию и поддержанию воспаления в печени [19-20].

Aceti A. и соавторы изучали уровень альфа-дефензинов у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и установили его повышение у этой группы пациентов по сравнению с здоровыми лицами и пациентами с вирусным гепатитом В. При этом, уровень DEFA коррелировал со степенью фиброза печени. Авторы предполагают, что уровень DEFA можно использовать в качестве маркера фиброза печени [21]. Ehab H. Mattar и другие также показали на повышенные уровни альфа- и бета-дефензинов у пациентов с вирусным гепатитом С [22].

Таким образом, IL-13 и DEFA1 играют некоторую регуляторную роль в развитии фиброза печени. Однако, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

*Цель.* Изучить уровни IL-13 и DEFA1 у пациентов с хронической диффузной гепатопатологией и их возможные связи с основными клинико-лабораторными показателями.

### Методы

В исследование мы включили 65 пациентов с хроническими заболеваниями печени, планово госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение Витебского ОКСЦ. Из них 25 имели диагноз хронического гепатита (средний возраст 52,1 $\pm$ 12,5; 15 мужчин, 10 женщин) и 40 - цирроза печени (средний возраст 56,6 $\pm$ 10,6; 22 мужчин, 19 женщин, класс тяжести по Чайлд-Пью: А=6, В=13, С=21). Диагноз устанавливался на основании клиническо-лабораторного обследования согласно действующим Клиническим протоколам «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» [23]. В исследование не включали больных с вирусной патологией печени. В контрольную группу вошли 15 практически здоровых человек (средний возраст 52,7 $\pm$ 3,89 лет; 8 мужчин, 7 женщин).

Перед проведением лечебных мероприятий, натощак проводился забор 1,5 мл сыворотки крови в пробирки типа «Эппендорф».

Для определения уровня IL-13 использовался набор Human IL-13 ElisaKit компании FineTest, основанный на энзим-связанном методе твердофазного ИФА. Альфа-1-дефензин определялся с помощью набора Human DEFA1

ElisaKit компании FineTest, основанный на том же методе.

Результаты обрабатывались с помощью пакетов программ «Statistica» (Version 10, StatSoftInc., США, лицензия №СТАФ999К347156W). ROC-анализ производился при помощи программы MedCalc. В связи с непараметрическим распределением данных достоверность отличий оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни. Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Данные представляли в виде: Медиана (Me); нижний квартиль (LQ) – верхний квартиль (UQ).

Работа выполнялась в соответствии с принципами надлежащего проведения научных медицинских исследований, ее одобрил Комитет по этике Витебского госмедуниверситета.

### Результаты и обсуждение

Оценивая уровни IL-13, мы установили, что у пациентов с хроническими гепатитами и циррозом печени (класс тяжести от А до С по Child-Pugh) наблюдаются повышенные уровни IL-13 (72,4; 2,17 – 503,9 и 100,29; 24 – 499,4 соответственно, рис. 1, 2) по сравнению с практически здоровыми лицами (10,7; 0 – 19,1;  $p < 0,01$ ). Достоверных различий между группами хронического гепатита и цирроза печени выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

При проведении корреляционного и регрессионного анализа у пациентов с заболеваниями печени были установлены взаимосвязи между уровнем IL-13 и следующими клинико-лабораторными данными пациентов (табл. 1): количеством лейкоцитов (Коэффициент корреляции –  $CC=0,35$ ; коэффициент множественной детерминации –  $R^2=12,2\%$ ,  $p < 0,05$ ) и лимфоцитов ( $CC=0,29$ ;  $R^2=8,6\%$ ;  $p < 0,05$ ) в общем анализе крови, уровнем общего билирубина ( $CC=0,29$ ;  $R^2=8,2\%$ ;  $p < 0,05$ ), коэффициентом де Ритиса ( $CC=0,54$ ;  $R^2=28,6\%$ ;  $p < 0,001$ ) и сывороточной активностью альфа-амилазы ( $CC=-0,45$ ;  $R^2=20,2\%$ ;  $p < 0,05$ ).

Уровень DEFA1 у пациентов с хроническим гепатитом (514; 254,6 – 725,0; рис.3) и циррозом печени класса тяжести А, В, С по Чайлд-Пью (354,3; 214,8 – 456,8; рис. 4) достоверно выше, чем в контрольной группе (206,2; 130,4 – 276,6;  $p < 0,001$ ). Уровень DEFA1 в группах хронического гепатита и цирроза печени достоверно не различаются.

Была установлена корреляция между уровнем DEFA1 и активностью щелочной фосфатазы ( $CC=0,3$ ;  $R^2=9\%$ ;  $p < 0,05$ ; модель – линейная). Так-

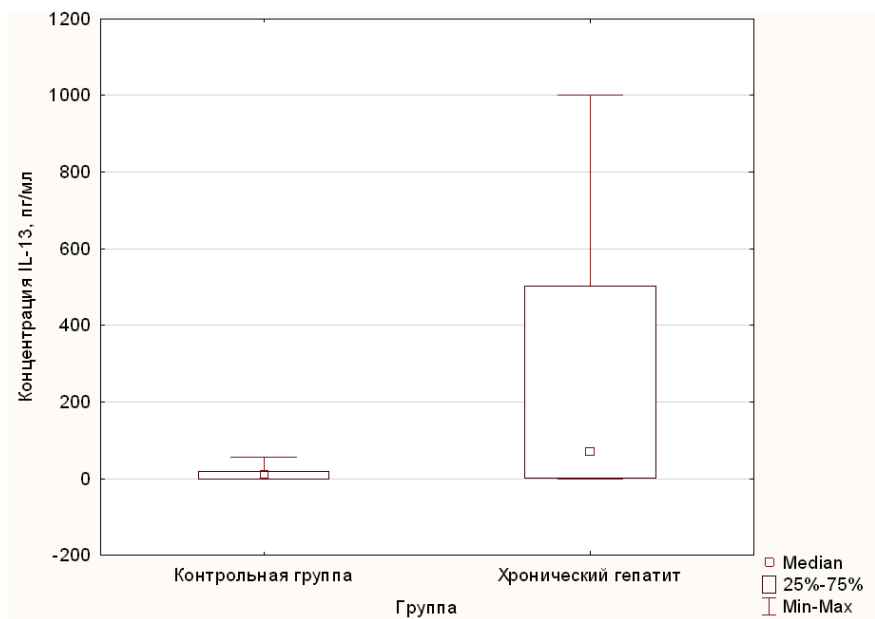


Рис. 1. Сравнение уровня IL-13 в группах контроля и хронического гепатита

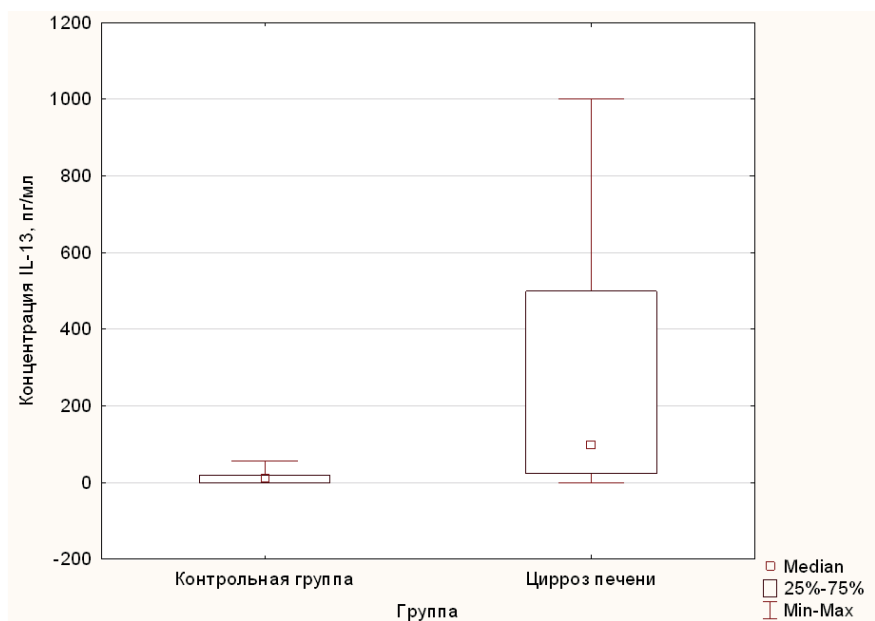


Рис. 2. Сравнение уровня IL-13 в группах контроля и цирроза печени

Таблица 1. Выявленные взаимосвязи IL-13 с основными клинико-лабораторными данными

Показатель	Коэффициент корреляции (CC)	Коэффициент множественной детерминации (R <sup>2</sup> ), %	p	Модель
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	0,35	12,2	<0,05	Реципрокная-Х
Лимфоциты, %	0,3	8,6	<0,05	Линейная
Общий билирубин, мкмоль/л	0,3	8,2	<0,05	Реципрокная-Х
Коэффициент де Ритиса	0,54	28,6	<0,001	Дв. реципрокная
Альфа-амилаза, Е/л	-0,45	20,2	<0,05	Экспоненциальн.

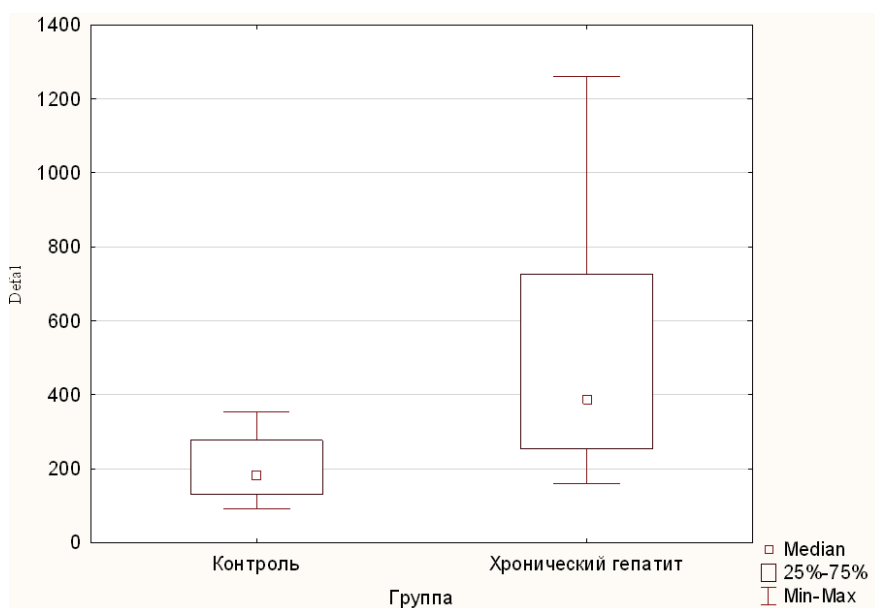


Рис. 3. Сравнение уровня DEFA1 в группах контроля и хронического гепатита

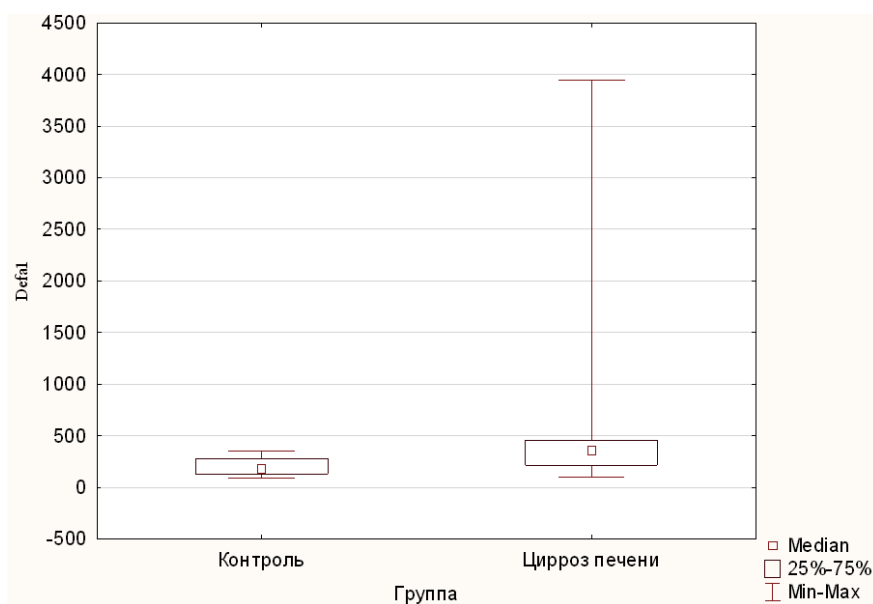


Рис. 4. Сравнение уровня DEFA1 в группах контроля и хронического гепатита

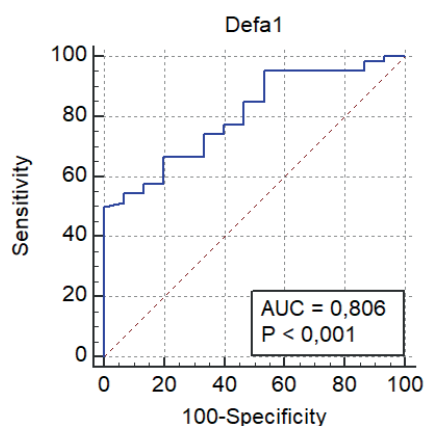
же были выявлены зависимости уровня DEFA1 со стадией порто-системной энцефалопатии ( $CC=0,32$ ;  $R^2=10\%$ ;  $p<0,05$ ; модель – экспоненциальная) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

Проведение ROC анализа показало, что с чувствительностью 50% и специфичностью 100% при уровне DEFA1 более 354,8 пг/мл можно подтвердить наличие диффузного заболевания печени (площадь под ROC-кривой,  $AUC=0,806$ ; 95%

ДИ: 0,703 – 0,885;  $p<0,001$ ; рис. 5). Проведение ROC-анализа для IL-13 не показало подобных результатов.

Ранее нами изучались активности различных ферментных систем сыворотки крови у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени (таблица 2).

У пациентов с хроническим гепатитом выявлены зависимости между уровнями IL-13 и дезоксибонуклеазной активности ( $CC=0,47$ ;



**Рис. 5.** Кривая, полученная при проведении ROC-анализа уровня DEFA1 у пациентов с диффузными заболеваниями печени

**Таблица 2.** Ферментативные активности сыворотки крови у пациентов с диффузными заболеваниями печени

Активность	Группа (n)	Me; LQ - UQ	p
Гиалуронидазная, титр сыворотки	Хронический гепатит (n=10)	1;14; 1:4 – 1:16	>0,05
	Цирроз печени (n=49)	1;12; 1:6 – 1:16	
Трипсиноподобная, пкат	Хронический гепатит (n=32)	4,55; 2,83 – 5,78	<0,0000001
	Цирроз печени (n=73)	1,52; 0,5 – 2,57	
Дезоксирибонуклеазная, U/ml	Хронический гепатит (n=33)	12,53; 0 – 25,18	<0,0000001
	Цирроз печени (n=72)	0; 0 – 0,04	
Эластазная, пкат	Хронический гепатит (n=34)	1,22; 0,64 – 3,34	>0,05
	Цирроз печени (n=66)	1,85; 0,82 – 2,48	

Примечание: достоверность различий – p, оценивалась между группами хронического гепатита и цирроза печени.

$R^2=22,6\%$ ;  $p<0,01$ ; модель –реципрокная-Y), при этом наибольшая сила корреляции выявлена у пациентов с высокими уровнями активности - более 25,18 U/ml (n=10,  $CC=-0,72$ ;  $R^2=51,5\%$ ;  $p<0,05$ ; модель – линейная). Также обнаружена зависимость уровней IL-13 и эластазной активности ( $CC=-0,32$ ;  $R^2=10,4\%$ ;  $p<0,05$ ; модель – экспоненциальная). Кроме того, уровень DEFA1 коррелировал с уровнем эластазной активности ( $CC=-0,52$ ;  $R^2=27,5\%$ ;  $p<0,01$ ; модель – линейная). У пациентов с диффузными заболеваниями печени и высоким уровнем эластазной активности от 2,03 до 5,91 (n=23) (Me; 10 – 90 перцентиль: 2,03; 0 – 5,91) выявлена корреляция между IL-13 и эластазной активностью ( $CC=-0,51$ ;  $R^2=26,4\%$ ;  $p<0,05$ ; модель – линейная).

В подгруппе пациентов с циррозом печени класса тяжести В и С, а также наличием асцита (n=13) определяется сильная зависимость уровня DEFA1 и уровня гиалуронидазной активности ( $CC=-0,70$ ;  $R^2=48,8\%$ ;  $p<0,01$ ; модель – мультипликативная). При снижении общего холестерина сыворотки крови ниже 3,5 ммоль/л у пациентов

с циррозом печени класса тяжести В и С, также наблюдается сильная обратная зависимость уровней DEFA1 и гиалуронидазной активности (n=6,  $CC=0,83$ ;  $R^2=69,8\%$ ;  $p<0,05$ ; модель – реципрокная-Y). У пациентов с порто-системной энцефалопатией (n=23) обнаружена связь между уровнем DEFA1 и эластазной активности ( $CC=0,44$ ;  $R^2=19,6\%$ ;  $p<0,05$ ; модель – двойная реципрокная).

Помимо вышеизложенного, у пациентов как с хроническим гепатитом, так и с циррозом печени (классы тяжести ABC) установлена зависимость между уровнями IL-13 и DEFA1 ( $CC=0,52$ ,  $R^2=27\%$ ,  $p<0,0001$ , модель – Root-x).

В нашем исследовании показано повышение уровня IL-13 у пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени. Подобные результаты выявлены и другими авторами. Так было показано увеличение уровня IL-13 у пациентов с шистосома-индуцированными заболеваниями печени [3, 5 - 6], вирусными гепатитами В и С [3, 7], неалкогольным и алкогольным стеатогепатитом [3, 8]. Повышение уровня IL-13 является одним

из вероятных механизмов фиброгенеза в ответ на микробную стимуляцию [1, 4]. Основными продуцентами IL-13 являются Т-лимфоциты [1] и выявленные нами зависимости уровней IL-13, лейкоцитов и лимфоцитов отражают это.

Уровни DEFA1 изучались у пациентов с алкогольными и неалкогольными стеатогепатитами, фиброзом и циррозом печени. Авторами были выявлены повышенные уровни альфа-1-дефензина в этих группах пациентов по сравнению с практически здоровыми лицами [19-20]. В данном исследовании мы также установили повышение уровня DEFA1 у пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени. Различными авторами наблюдались повышенные уровни альфа-дефензинов у пациентов с вирусными гепатитами С и В [21, 22]. Показано, что у пациентов с вирусным гепатитом С антигенная и токсическая стимуляция приводит, приводит к выделению моноцитами провоспалительных цитокинов – TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6. Эти цитокины запускают продукцию белков острой фазы воспаления, таких как компоненты системы комплемента, пентраксин и дефензины, направленных на выведение вирусных антигенов [24]. Вероятно, схожие механизмы участвуют в повышении уровней антимикробных пептидов у пациентов с гепатитом и циррозом печени неспецифической этиологии.

Для хронического алкогольного гепатита характерна нейтрофильная инфильтрация паренхимы печени [25, 26]. Повышение уровня альфа-дефензинов, выделяемых нейтрофилами, может косвенно свидетельствовать об их активации и выделению различных протеаз [17]. В то же время повышение активности протеаз ведет к повреждению печеночных клеток [27].

Ассоциации IL-13 и DEFA1 указывают на не выявленные механизмы их взаимодействия, что требует дальнейшего изучения. Возможно, уровень DEFA1 отражает процесс активации нейтрофилов у пациентов с хроническими заболеваниями печени, которая ведет к выработке про- и противовоспалительных цитокинов, в том числе и IL-13. Проведение ROC-анализа, показало на возможность использования DEFA1 в качестве маркера хронических заболеваний печени.

Рядом авторов изучалась ферментативная активность сыворотки крови и иммуноглобулинов в связи с клинико-лабораторными показателями у пациентов с различной соматической патологией [28]. В нашем исследовании была показана возможность использования в качестве неинвазивных маркеров фиброза и цирроза

печени таких ферментативных активностей, как гиалуронидазная [29], трипсиноподобная [30], эластазная [31] и дезоксирибонуклеазная активность [32]. У пациентов с хроническим гепатитом выявлены зависимости между IL-13 и дезоксирибонуклеазной активностью, при этом наибольшая взаимосвязь наблюдалась у пациентов с высокими уровнями активности дезоксирибонуклеазы. Мы рассматриваем повышение дезоксирибонуклеазной активности, как проявление цитолиза и апоптоза печеночных клеток. По-видимому, при выраженном цитолизе/апоптозе гепатоцитов происходит повышенная продукция IL-13 и дезоксирибонуклеаз. Однако, остается не ясным, участвует ли IL-13 в регуляции дезоксирибонуклеазной активности или их повышение происходит независимо друг от друга.

Эластазная и трипсиноподобная активности, так же, как и дефензины, рассматриваются в качестве факторов неспецифической резистентности организма [33]. Активация механизмов неспецифической резистентности у пациентов с хроническим гепатитом объясняет взаимосвязи между уровнями эластазной активности и DEFA1.

Декомпенсация диффузных заболеваний печени, проявляющаяся развитием спленомегалии, портальной гипертензии и асцита, порто-системной энцефалопатии и печеночно-клеточной недостаточности приводит к изменению уровней различных ферментативных активностей. При этом, также изменяются уровни IL-13 и DEFA1. Установленные зависимости между уровнями цитокина, дефензина и ферментативных активностей у пациентов с клиническими признаками декомпенсации могут указывать на нарушение процессов регуляции процессов апоптоза и фиброгенеза у этой группы пациентов.

## Выводы

1. У пациентов с хроническими гепатитами и циррозом печени наблюдаются определенные сдвиги системы иммунитета. У пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени класса тяжести А, В и С по Чайлд-Пью наблюдаются повышенные уровни IL-13 по сравнению с практически здоровыми лицами ( $p < 0,01$ ). При этом, достоверных различий между группами хронического гепатита и цирроза печени выявлено не было. Установлены взаимосвязи между уровнем IL-13 и следующими клинико-лабораторными данными пациентов: лейкоцитами в общем анализе крови (Коэффициент корреляции –  $CC=0,35$ ;

- р<0,05), лимфоцитами в общем анализе крови (СС=0,29; р<0,05), уровнем общего билирубина (СС=0,29; р<0,05), индексом де Ритиса (СС=0,54; р<0,001) и активностью альфа-амилазы в сыворотке крови (СС=-0,45; р<0,05).
- Уровень DEFA1 у пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени класса тяжести А, В и С по Чайлд-Пью достоверно выше, чем в контрольной группе (р<0,001). Уровень DEFA1 в группах хронического гепатита и цирроза печени достоверно не различаются. Установлена корреляция между уровнем DEFA1 у пациентов с хроническими заболеваниями печени и активностью щелочной фосфатазы (СС=0,3; р<0,05).
  - У пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени класса тяжести А, В и С по Чайлд-Пью установлена ассоциация между уровнями IL-13 и DEFA1 (СС=0,52; р<0,0001).

- Проведение ROC анализа показало, что с чувствительностью 50 % и специфичностью 100% при уровне DEFA1 более 354,8 пг/мл можно подтвердить наличие диффузного заболевания печени (площадь под ROC-кривой, АUC=0,806; 95% ДИ: 0,703 – 0,885; р<0,001).
- У пациентов с хроническим гепатитом выявлена зависимость между уровнями IL-13 и дезоксирибонуклеазной активностью (СС=0,47; р<0,01) и эластазной активности (СС=-0,32; р<0,05), а также уровнями DEFA1 и эластазной активности (СС=-0,52; р<0,01). У пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени в различных клинических ситуациях установлены ассоциации между уровнями IL-13, DEFA1 и следующими ферментативными активностями сыворотки крови: гиалуронидазной, трипсиноподобной, дезоксирибонуклеазной и эластазной.

## Литература

- Yan Liu, Stefan Munker, Roman Müllenbachtal. IL-13 Signaling in Liver Fibrogenesis. *Front Immunol.* 2012; 3:116. doi: 10.3389/fimmu.2012.00116
- Sugimoto R, Enjoji M, Nakamuta M, et al. Effect of IL-4 and IL-13 on collagen production in cultured LI90 human hepatic stellate cells. *Liver Int.* 2005;25(2):420-8.
- Weng HL, Liu Y, Chen JL, et al. The etiology of liver damage imparts cytokines transforming growth factor beta1 or interleukin-13 as driving forces in fibrogenesis. *Hepatology.* 2009;50(1):230-43.
- Liu Y, Meyer C, Müller A, et al. IL-13 induces connective tissue growth factor in rat hepatic stellate cells via TGF- $\beta$ -independent Smad signaling. *J Immunol.* 2011;187(5):2814-23.
- De Jesus AR, Magalhães A, Miranda DG, et al. Association of type 2 cytokines with hepatic fibrosis in human *Schistosoma mansoni* infection. *Infect Immun.* 2004;72(6):3391-7.
- Alves Oliveira L. F., Moreno E. C., Gazzinelli G., et al. Cytokine production associated with periportal fibrosis during chronic *Schistosomiasis mansoni* in humans. *Infect. Immun.* 2006; 74:1215–1221. doi:10.1128/IAI.74.2.1215-1221.
- Inoue M, Kanto T, Miyatake H, et al. Enhanced ability of peripheral invariant natural killer T cells to produce IL-13 in chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2006; 45(2): 190-196.
- Shimamura T, Fujisawa T, Husain SR, et al. Novel role of IL-13 in fibrosis induced by nonalcoholic steatohepatitis and its amelioration by IL-13R-directed cytotoxin in a rat model. *J. Immunol.* 2008;181(7):4656-65.
- Jakubzick C, Choi ES, Carpenter KJ, et al. Human pulmonary fibroblasts exhibit altered interleukin-4 and interleukin-13 receptor subunit expression in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Pathol.* 2004;164(6):1989-2001.
- Fichtner-Feigl S, Strober W, Kawakami K, et al. IL-13 signaling through the IL-13 $\alpha$ 2 receptor is involved in induction of TGF- $\beta$ 1 production and fibrosis. *Nat Med.* 2006;2(1):99-106.
- Lee CG, Homer RJ, Zhu Z, et al. Interleukin-13 induces tissue fibrosis by selectively stimulating and activating transforming growth factor beta(1). *J Exp Med.* 2001;194(6):809-21.
- Lanone S, Zheng T, Zhu Z, et al. Overlapping and enzyme-specific contributions of matrix metalloproteinases-9 and -12 in IL-13-induced inflammation and remodeling. *J Clin Invest.* 2002;110(4):463-74.
- Guode Sui, Guang Cheng, Junjun Yuan, et al. Interleukin (IL)-13, Prostaglandin E2 (PGE2), and Prostacyclin 2 (PGI2) Activate Hepatic Stellate Cells via Protein kinase C (PKC) Pathway in Hepatic Fibrosis. *Med Sci Monit.* 2018;24:2134–2141. doi:10.12659/MSM.906442
- Du P, Ma Q, Zhu ZD, et al. Mechanism of Corilagin interference with IL-13/STAT6 signaling pathways in hepatic alternative activation macrophages in schistosomiasis-induced liver fibrosis in mouse model. *Eur J Pharmacol.* 2016;793:119-126. doi:10.1016/j.ejphar.2016.11.018.
- Ramalingam TR, Gieseck RL, Acciani TH, et al. Enhanced protection from fibrosis and inflammation in the combined absence of IL-13 and IFN- $\gamma$ . *J Pathol.* 2016;239(3):344-54. doi:10.1002/path.4733.
- Skarnes RC, Watson DW. Characterization of leukin: an antibacterial factor from leucocytes active against gram-positive pathogens. *J Exp Med.* 1956;104(6):829-845.
- Rehaume L.M., Hancock R.E. Neutrophil-derived defensins as modulators of innate immune function. *Crit Rev Immunol.* 2008;28(3):185-200.
- Salzman NH, Hung K, Haribhai D, et al. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology. *Nat Immunol.* 2010;11(1):76-83. doi:10.1038/ni.1825.
- Ibusuki R, Uto H, Oda K, et al. Human neutrophil peptide-1 promotes alcohol-induced hepatic fibrosis and hepatocyte apoptosis. *PLoS ONE* 12(4):e0174913. doi:10.1371/journal.pone.0174913.
- Ibusuki R, Uto H, Arima S, et al. Transgenic expression of human neutrophil peptide-1 enhances hepatic fibrosis in mice



- fed a choline-deficient, L-amino acid-defined diet. *Liver Int.* 2013;33(10):1549-56. doi:10.1111/liv.12203.
21. Aceti A, Mangoni ML, Pasquazzi C, et al. Alpha-defensin increase in peripheral blood mononuclear cells from patients with hepatitis C virus chronic infection. *J Viral Hepat.* 2006;13(12):821-7. doi:10.1111/j.1365-2893.2006.00762.x
22. Ehab H. Mattar, Hussein A. Almehdar, Abdullah A. AlJaddawiet al. Elevated Concentration of Defensins in Hepatitis C Virus-Infected Patients. *J Immunol Res.* 2016; 2016: 8373819.
23. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения». Утверждено постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21.07.2016 № 90.
24. Alexander W. Tarr, Richard A. Urbanowicz and Jonathan K. Ball The Role of Humoral Innate Immunity in Hepatitis C Virus. *Infection. Viruses* 2014; 1-27. doi:10.3390/v4010001
25. Xu R, Huang H, Zhang Z et al. The role of neutrophils in the development of liver diseases. *Cell Mol Immunol.* 2014; 11(3):224-31.
26. Jaeschke H. Neutrophil-mediated tissue injury in alcoholic hepatitis. *Alcohol.* 2002; 27(1):23-7.
27. Bautista AP. Neutrophilic infiltration in alcoholic hepatitis. *Alcohol.* 2002; 27(1):17-21.
28. Генералов И.И., Коротина О.Л., Жерулик С.В., Генералова А.Г., Волкова М.В. Методы определения и виды каталитической активности поликлональных иммуноглобулинов класса А. *Иммунопатология, Аллергология, Инфектология.* 2015; 1:6-17. DOI: 10.14427/jiprai.2015.1.6
29. Прищепенко, В.А., Юпатов, Г.И., Корнилов, А.В. Гиалуронидазная активность сыворотки крови пациентов с циррозом печени. *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* 2016; 15(1):48-54.
30. Прищепенко, В.А., Юпатов, Г.И., Окулич, В.К. Трипсиноподобная активность сыворотки крови как маркер хронических заболеваний печени. *Гепатология и гастроэнтерология. ГрГМУ, Гродно.* 2016; 2(1): 58 – 64.
31. Прищепенко, В.А., Юпатов, Г.И., Окулич, В.К. Активность нейтрофильной эластазы сыворотки крови у пациентов с хроническими заболеваниями печени. *Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 73-ой научной сессии ВГМУ (29-30 января 2018 года): ВГМУ.* 2018; Ч1:220 – 223.
32. Прищепенко, В.А. Дезоксирибонуклеазная активность сыворотки крови как дифференциально-диагностический критерий хронических заболеваний печени. *Аспирантские чтения - 2018: Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Исследования молодых ученых в решении актуальных проблем медицинской науки и практики».* Самара: ООО «Офорт»: ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ, 2018; 41 – 42.
33. Paczek, L., Michalska W., Bartłomiejczyk I. Trypsin, elastase, plasmin and MMP-9 activity in the serum during the human ageing process. *Age. Ageing.* 2008; 37(3):318-23. doi: 10.1093/ageing/afn039.

#### Сведения об авторах:

Прищепенко Вячеслав Александрович – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «Витебский государственный медицинский университет». 211311, Витебский р-н, д. Лужесно, ул. Лынькова, д. 2Д, кв. 21, тел. +375297249294, e-mail: prslava92@gmail.com

Юпатов Геннадий Иванович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск

Окулич Виталий Константинович – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск

Поступила 22.11.2018 г.