

ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЕЙ ИНТЕРЛЕЙКИНА-13 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФFUЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Юпатова З.Г., Прищепенко В.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра пропедевтики внутренних болезней, г. Витебск

Ключевые слова: интерлейкин-13, IL-13, цирроз печени, хронический гепатит.

Резюме: в представленной статье изучен уровень IL-13 у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени и произведена оценка его взаимосвязи с клинико-лабораторными показателями.

Resume: in this article the level of IL-13 in patients with chronic diffuse liver diseases was studied and its relationship with clinical and laboratory parameters was assessed.

Актуальность. 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 одного из ключевых цитокинов, вовлеченных в фиброгенез, в своей работе мы рассматриваем IL-13.

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

Показано, что IL-13 индуцирует экспрессию генов коллагена 1 типа, гладкомышечного актина- α (SMA), фактора роста соединительной ткани (CTGF) и других [2-3].

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 [2, 4].

Повышенный уровень IL-13 показан так же у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С, по сравнению со здоровыми лицами. Также у пациентов с циррозом печени, вследствие вирусного поражения, наблюдались более высокие уровни IL-13, чем у пациентов без цирроза [5]. Уровень IL-13 коррелировал со стадией цирроза печени у пациентов с HCV инфекцией [2].

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 [2, 6].

IL-13 имеет два основных рецептора IL-13R α 1 и IL-13R α 2. IL-13R α 1 представлен в здоровых тканях и при его активации запускается JAK/Stat6 путь. Взаимодействие IL-13 с этим рецептором приводит к повышенной продукции трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1) звездчатыми клетками печени (HSCs) и развитию фиброза печени. Кроме того, IL-13 является индуктором матриксной метталлопротеиназы-9 (MMP-9) и катепсин-основанного протеолиза, которые активируют TGF- β [7].

Также было установлено, что IL-13 повышает продукцию CTGF независимо от TGF- β , что также является одним из механизмов фиброгенеза. Кроме того, активация Stat6 пути рассматривается как один из вероятных механизмов в развитии фиброза [3].

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- β и тромбоцитарный фактор роста (PDGF). Все это приводит к активации звездчатых клеток печени и повышенной продукции экстрацеллюлярного матрикса в печени [8].

Ингибирование активности IL-13 рассматривается как один из возможных путей лечения и профилактики фиброза печени [9].

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

Цель: изучить уровень IL-13 у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени и оценить его взаимосвязь с клинико-лабораторными показателями.

Задачи: 1. Обследовать пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени. 2. Изучить у данных пациентов уровни IL-13. 3. Провести анализ выявленных значений и оценить связь с клинико-лабораторными показателями.

Материал и методы исследования. Определение уровня IL-13 проводилось у 65 пациентов с хроническими заболеваниями печени, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр». Из них 25 пациентов имело диагноз – Хронический гепатит (средний возраст $52,1 \pm 12,5$; 15 мужчин, 10 женщин) и 40 - Цирроз печени (средний возраст $56,6 \pm 10,6$; 22 мужчины, 19 женщин, класс тяжести по Чайлд-Пью: A=6, B= 13, C=21). Диагноз устанавливался на основании клиническо-лабораторного обследования согласно действующим Клиническим протоколам «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» [10]. Вирусная этиология заболевания являлась критерием исключения из данного исследования. 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 EllisaKit компании FineTest, основанный на энзим-связанном методе твердофазного ИФА.

Результаты обрабатывались с помощью пакетов программ «Statistica» (Version 10, StatSoftInc., США, лицензия №СТАФ999К347156W). ROC-анализ производился при помощи программы MedCalc. Поскольку изучаемые показатели имели распределение отличное от нормального (p для критерия Шапиро-Уилка и Лиллиефорса во всех перечисленных группах $<0,05$) достоверность различий оценивалась с использованием непараметрических методов статистики (критерий Манна-Уитни). Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представляли в виде: Медиана (Me); нижний квартиль (LQ) – верхний квартиль (UQ).

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека и одобрено Комитетом по этике УО «Витебский государственный медицинский университет». Исследование проводилось при поддержке Белорусского Республиканского фонда фундаментальных исследований.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате исследования уровня IL-13 было установлено, что у пациентов с хроническими гепатитами и циррозом печени (класс тяжести А, В, С по Чайлд-Пью) 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 активностью альфа-амилазы в сыворотке крови ($CC = -0,45$; $R^2 = 20,2 \%$; $p < 0,05$).

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 [2, 4], вирусными гепатитами В и С [2, 5], неалкогольным и алкогольным стеатогепатитом [2, 6]. Повышение уровня IL-13 является одним из вероятных механизмов фиброгенеза в ответ на микробную стимуляцию [1, 3]. Основными продуцентами IL-13 являются Т-лимфоциты [1] и выявленные нами зависимости уровней IL-13, лейкоцитов и лимфоцитов отражают это.

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.

2. Установлены взаимосвязи между уровнем IL-13 и следующими клинико-лабораторными данными пациентов: лейкоцитами в общем анализе крови (Коэффициент корреляции – $CC = 0,35$; $p < 0,05$), лимфоцитами в общем анализе крови ($CC = 0,29$; $p < 0,05$), уровнем общего билирубина ($CC = 0,29$; $p < 0,05$), индексом де Ритиса ($CC = 0,54$; $p < 0,001$) и активностью альфа-амилазы в сыворотке крови ($CC = -0,45$; $p < 0,05$).

Литература

1. Yan Liu, Stefan Munker, Roman Müllenbach et al. IL-13 Signaling in Liver Fibrogenesis. Front Immunol. 2012; 3:116. doi: 10.3389/fimmu.2012.00116.
2. 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.
3. Liu Y, Meyer C, Müller A, et al. IL-13 induces connective tissue growth factor in rat hepatic stellate cells via TGF- β -independent Smad signaling. J Immunol. 2011;187(5):2814-23.
4. 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.
5. 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):190-6.
6. 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.
7. 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.
8. 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.90644
9. Ramalingam TR, Gieseck RL, Acciani TH, et al. Enhanced protection from fibrosis and inflammation in the combined absence of IL-13 and IFN- γ . J Pathol. 2016;239(3):344-54. doi:10.1002/path.4733.
10. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения». Утверждено постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21.07.2016 № 90.