

1 года, позднее начало профилактических мероприятий (на 28-й неделе гестации), наличие маловодия по результатам ультразвукового исследования в 21–22 нед и задержки развития плода на сроке 32–33 нед могут быть рассмотрены в качестве предикторов преждевременных родов.

2. Количество CD4-лимфоцитов и вирусная нагрузка являются показателями иммунного статуса пациенток, но не сказываются на риске преждевременных родов.

3. Внедрение комплекса мероприятий, направленного на более раннее начало лечения ВИЧ-положительных беременных с выявленными факторами риска, позволит уменьшить вероятность преждевременных родов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Латышева И.Б., Воронин Е.Е. Мониторинг и оценка мероприятий по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребёнку на территории РФ в 2006–2012 годах: информ. бюл. — СПб.: МЗ, 2013. — 43 с. [Latsheva I.B., Voronin E.E. *Monitoring i otsenka meropriyatiy po profilaktike peredachi VICH-infektsii ot materi rebenku na territorii RF v 2006–2012 godakh: informatsionnyy byulleten.* (Monitoring and estimation of measures for prevention of mother-to-child HIV-infection transmission in Russian Federation in 2006–2012: Information bulletin.) Saint-Petersburg: MZ. 2013; 43 p. (In Russ.)]

2. Наговицына Е.Б., Власова М.А., Ивахнишина Н.М. и др. Результаты диагностики внутриутробных и перинатальных инфекций у недоношенных и маловесных детей // Бюлл. физиол. и патол. дыхания. — 2014. — №54. — С. 87–91. [Nagovitsyna E.B., Vlasova M.A., Ivakhnishina N.M. et al. Diagnostic results of intrauterine and perinatal infections in premature low-weight children. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2014; 54: 87–91. (In Russ.)]

3. Пышкина Т.В., Турищева М.А., Аристанбекова М.С., Новичков Д.А. Преждевременные роды у ВИЧ-инфицированных женщин — пути к решению проблемы // Бюлл. мед. интернет-конференций. — 2013. — Т. 3, №2 — С. 69. [Pyshkina T.V., Turishcheva M.A., Aristanbekova M.S., Novichkov D.A. Preterm deliveries in HIV-infected — ways to solve the problem. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy.* 2013; 3 (2): 69. (In Russ.)]

4. Рассказова В.Н., Лучанинова В.Н., Кривелевич В.Я., Рассказова М.Е. Медико-социальная характеристика особенностей здоровья ВИЧ-положительных беременных и рождённых ими детей // Тихоокеан. мед. ж. — 2011. — №3. — С. 32–33. [Rasskazova V.N., Luchaninova V.N., Krivelevich V.Ya., Rasskazova M.E. Medical and social characteristics of health in HIV-positive pregnant women and their children. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2011; 3: 32–33. (In Russ.)]

5. Фазулзянова И.М., Хораскина А.А. Современные тенденции распространения ВИЧ-инфекции среди беременных женщин и рождённых ими детей // Казанский мед. ж. — 2011. — Т. 92, №3. — С. 376–378. [Fazulzyanova I.M., Khoraskina A.A. Modern trends of HIV infection dissemination among pregnant women and their newborn children. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2011; 92 (3): 376–378. (In Russ.)]

УДК 578.891: 612.017.1: 616.36-002.2: 616.15

## РОЛЬ ИММУННОГО СТАТУСА И ЭНДОГЕННЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Ариф Мустафа оглы Эфендиев<sup>1\*</sup>, Зярянгюль Гуммет кызы Хидаятова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан;

<sup>2</sup>Госпиталь Министерства внутренних дел Азербайджанской Республики, г. Баку, Азербайджан

#### Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-186

**Цель.** Исследование иммунологических показателей и концентрации антимикробных пептидов дефензинов, нейтрофильной эластазы, эндотоксина и липополисахарид-связывающего белка у больных хроническим гепатитом С, выявление взаимосвязи между этими изменениями и их роли в патогенезе заболевания.

**Методы.** Была исследована плазма крови 64 пациентов с хроническим гепатитом С: с неосложнённым течением заболевания (31 человек — первая группа) и с хроническим гепатитом С, сопровождающимся бактериальной инфекцией (пневмонией, 33 пациента — вторая группа). Концентрацию общего, прямого и непрямого билирубина определяли по методу Эндрасика, активность аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы — по методу Райтмана–Френкеля, активность фермента  $\gamma$ -глутамилтрансферазы и содержание общего белка — с использованием коммерческих наборов фирмы «Diasys» (Германия). Определение содержания дефензина, эндотоксина, нейтрофильной эластазы и липополисахарид-связывающего белка проводили с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора фирмы «Nucult Biotechnology» (Нидерланды). Для оценки состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета определяли субпопуляционный состав лимфоцитов в непрямои реакции поверхностной иммунофлюоресценции с использованием мышиных моноклональных антител к антигенам лимфоцитов CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>.

**Результаты.** Иммунологические показатели менялись однонаправленно в обеих группах больных. При этом степень повышения антимикробных пептидов оказалась больше во второй группе, что, вероятно, связано с присутствием в организме, помимо вируса, бактериального фактора. В первой группе пациентов число CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов отрицательно коррелировало с уровнем  $\alpha$ -дефензинов ( $p < 0,005$ ). Сильная положительная связь выявлена между содержанием CD8<sup>+</sup>-клеток и уровнем элафина ( $p < 0,001$ ), а также эластазы ( $p < 0,001$ ). Число CD16<sup>+</sup>-клеток показало сильную положительную связь только с уровнем эластазы ( $p < 0,001$ ).

**Вывод.** Полученные данные дают основание для использования дефензина, нейтрофильной эластазы, эндотоксина и липополисахарид-связывающего белка в качестве дополнительных биомаркёров для оценки воспалительного процесса в печени при вирусных и бактериальных инфекциях.

**Ключевые слова:** дефензин, эндотоксин, нейтрофильная эластаза, хронический гепатит С, лимфоциты, элафин.

## ROLE OF IMMUNITY AND ENDOGENOUS ANTIMICROBIAL PEPTIDES IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC HEPATITIS C

*A.M. Efendiyev<sup>1</sup>, Z.G. Khidayatova<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan;*

<sup>2</sup>*Hospital of Ministry of Internal Affairs of Azerbaijan Republic, Baku, Azerbaijan*

**Aim.** To study the immunological parameters and the concentration of antimicrobial peptides defensins, neutrophil elastase, endotoxin and lipopolysaccharide-binding protein in patients with chronic hepatitis C, and to identify the relationship between these changes and their role in the pathogenesis of the disease.

**Methods.** Blood plasma of 64 patients with chronic hepatitis C, including 31 patients with uncomplicated course of the disease (the first group) and 33 patients with chronic hepatitis C, accompanied by a bacterial infection (pneumonia, the second group) was studied. The concentration of total, direct and indirect bilirubin was determined by Endrashik method, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase – by Reitman–Frankel method,  $\gamma$ -glutamyl transferase enzyme activity and total protein level – using «Diasys» (Germany) commercial kits. Defensin, endotoxin, neutrophil elastase and lipopolysaccharide-binding protein levels were determined by ELISA using «Hycult Biotechnology» (The Netherlands) kit. To assess the state of cellular and humoral immunity, lymphocytes subpopulations were determined by indirect surface immunofluorescence reaction using murine monoclonal antibodies to CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> lymphocyte antigens.

**Results.** Immunological parameters changed unidirectionally in both groups of patients. The degree of the antimicrobial peptides increase was higher in the second group, which is probably due to the presence of bacterial factor, in addition to the virus. The number of CD3<sup>+</sup>-lymphocytes negatively correlated with the level of  $\alpha$ -defensins ( $p < 0.005$ ) in the first group of patients. A strong positive correlation of the CD8<sup>+</sup>-cells count and elafin level ( $p < 0.001$ ) and elastase ( $p < 0.001$ ) was revealed. The number of CD16<sup>+</sup>-cells showed a strong positive relationship only with elastase level ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The obtained data justify the use of defensin, neutrophil elastase, endotoxin and lipopolysaccharide binding protein as additional biomarkers for assessing the inflammatory process in the liver at viral and bacterial infections.

**Keywords:** defensin, endotoxin, neutrophil elastase, chronic hepatitis C, lymphocytes, elafin.

В мире проживают около 500 млн человек с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС), ежегодно от связанных с этой инфекцией болезней печени умирают 350 000–500 000 человек [5]. Особенность ХГС-инфекции – её преимущественно бессимптомное течение. Защита организма от инфекции складывается из последовательного включения в борьбу с проникшим возбудителем факторов естественной резистентности (врождённый иммунитет) и специфического иммунного ответа (приобретённый иммунитет), составляющих в конечном счёте единый функциональный комплекс [16].

Нейтрофилы являются клетками-эффекторами воспалительной защитной реакции организма человека и секретируют в кровь широкий спектр антимикробных факторов с разным механизмом действия. В литературе существует немало данных по исследованию таких антимикробных пептидов, как дефензины, кателицины, элафины и другие, при различных патологических процессах [9, 17].

Несмотря на достижения в изучении ХГС, взаимосвязь в патогенезе заболевания между иммунным статусом и интенсивностью воспалительного процесса в печени изучена недостаточно. Сохраняет актуальность поиск новых маркёров, которые позволили

бы надёжно оценить активность воспалительного процесса и вероятность развития цирроза печени.

Цель работы – оценка роли дефензинов, нейтрофильной эластазы, эндотоксина и липополисахарид-связывающего белка (LBP – от англ. Lipopolysaccharide Binding Protein) в патогенезе ХГС.

Была исследована кровь 64 больных в возрасте 17–38 лет: первая группа – 31 пациент с неосложнённым течением ХГС, вторая группа – 33 больных ХГС, осложнённым бактериальной инфекцией (пневмонией). Контрольную группу составили 10 здоровых доноров.

Диагноз ХГС был установлен согласно классификации Всемирного конгресса гастроэнтерологов (Лос-Анджелес, 1994) с учётом результатов серологического и биохимического исследования крови, анамнеза и ультразвуковых данных. В сыворотке крови определяли концентрацию общего, прямого и непрямого билирубина по методу Ендрашика, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) – по методу Райтмана–Френкеля, активность фермента  $\gamma$ -глутамилтрансферазы и содержание общего белка – с использованием коммерческих наборов фирмы «Diasys» (Германия). Определение концентрации дефензина, эндотоксина, нейтрофильной

Биохимические показатели больных хроническим гепатитом С и контрольной группы

Показатель	Контроль	Первая группа	Вторая группа
Общий билирубин, мкмоль/л	16,28±0,70	19,72±0,88*	19,11±0,73*
Прямой билирубин, мкмоль/л	3,94±0,15	4,72±0,35*	4,32±0,37*
Непрямой билирубин, мкмоль/л	12,74±0,62	15,02±0,78*	14,21±0,72*
АЛТ, ммоль/ч-л	0,51±0,03	1,26±0,12**	1,16±0,07**
АСТ, ммоль/ч-л	0,41±0,02	0,48±0,03	0,76±0,04**
γ-Глутамилтрансфераза, МЕ/л	15,24±1,16	16,24±0,83	38,61±1,17**

Примечание: \*р <0,05, \*\*р <0,0001 по сравнению с контролем; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза.

Иммунологические показатели больных хроническим гепатитом С (ХГС) и контрольной группы

Параметры	Контрольная группа (n=10)	Больные ХГС (n=31)	Больные ХГС, осложнённым пневмонией (n=33)
Дефензины, нг/мл	38,6±6,8	294,0±43,5**	1278,3±25,7**
Эластаза нейтрофилов, нг/мл	64,0±25,4	159,8±13,2**	603,4±59,0**
Элафин, нг/мл	18,8±3,7	22,4±3,5*	71,4±15,3**
Эндотоксин, МЕ/мл	0,1±0,03	23,2±4,2**	57,4±8,2**
Липополисахарид-связывающий белок, нг/мл	23,6±4,2	127,7±8,0**	400,6±25,6**
CD3 <sup>+</sup> , %	62,40±0,52	51,07±0,56	54,71±0,41
CD4 <sup>+</sup> , %	32,10±0,38	26,36±0,47**	26,71±0,22**
CD8 <sup>+</sup> , %	29,75±0,70	28,32±0,59	27,34±0,52
CD14 <sup>+</sup> , %	16,05±0,62	17,06±0,54	18,16±0,54*
CD16 <sup>+</sup> , %	13,25±1,08	12,85±0,73	13,26±0,72
CD25 <sup>+</sup> , %	20,3±2,4	10,00±1,01	7,84±0,80*
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> , %	1,09±0,03	0,88±0,02**	0,82±0,02*
В-лимфоциты, %	33,35±2,74	19,54±1,70	22,52±1,4
Т-лимфоциты, %	52,42±1,93	59,64±1,83	57,6±1,82

Примечание: \*р <0,05, \*\*р <0,0001 по сравнению с контролем.

эластазы и LBP проводили методом иммуноферментного анализа по принципу «сэндвич» на твердофазном иммуноферментном наборе фирмы «Nucult Biotechnology» (Нидерланды). Для оценки состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета определяли субпопуляционный состав лимфоцитов в непрямой реакции поверхностной иммунофлюоресценции с использованием мышиных моноклональных антител к антигенам лимфоцитов CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью U-критерия Уилкоксона (Манна-Уитни). Различия при р <0,05 и р <0,0001 принимали за статистически значимые.

В обеих группах больных (табл. 1) биохимический уровень билирубина и активность АЛТ были повышены одинаково по сравнению с нормой. Во второй группе вы-

явлено статистически значимое повышение активности АСТ по сравнению с контролем (р <0,0001), в первой группе этот показатель находился в пределах нормы. Повышение уровня АСТ и АЛТ, а также γ-глутамилтрансферазы (во второй группе – в 2,3 раза) служит признаком распространённого некролиза гепатоцитов и может указывать на ухудшение состояния пациента [10].

Как в первой, так и во второй группе обнаружены значительные изменения некоторых параметров иммунной системы по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Так, состояние Т-клеточного звена иммунитета характеризовалось статистически значимым снижением числа лимфоцитов CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>. Выявлена тенденция к снижению соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, что может указывать на несбалансированность иммунного ответа [7].

Количество В-лимфоцитов также по-

нижалось в обеих группах больных, что соответствует данным других исследований [13]. Пониженное содержание клеток CD16<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup> при повышенном количестве Т-лимфоцитов указывает на меньшую выраженность специфического клеточно-опосредованного иммунитета. Как известно, основная функция В-лимфоцитов – превращение в плазматические клетки при связывании с антигенами и последующая секреция специфических антител, но для этого необходимо участие клеток CD4<sup>+</sup>. Поскольку уровень CD4<sup>+</sup> у обследованных нами пациентов был снижен, можно предположить, что при ХГС специфические антитела «не успевают» связывать циркулирующий вирус из-за малой концентрации [3].

Как видно из табл. 2, изменения концентрации антимикробных пептидов носили однонаправленный характер. Так, уровень дефензинов в первой группе увеличивался в 7,7 раза (294,0±43,5 нг/мл) при контроле 38,6±6,8 нг/мл, а во второй группе – в 4 раза (1278,3±25,7 нг/мл) по сравнению с первой группой больных. Концентрация нейтрофильной эластазы в обеих группах была повышена в 2,5 и 9,4 раза соответственно.

При развитии пневмонии уменьшение количества дефензинов в плазме крови приводило к ослаблению микробицидного потенциала, что могло способствовать бесконтрольной репликации вируса. Известно, что действие дефензинов не ограничивается только противомикробными свойствами. Они являются мощными хемоаттрактантами для моноцитов, а также обеспечивают эффекторную фазу адаптивного иммунитета посредством рекрутирования Т-лимфоцитов. Уменьшение содержания дефензинов на фоне роста уровня эластазы при пневмонии приводит к нарушению смены клеточных субпопуляций в очаге воспаления, усилению нейтрофильной инфильтрации [2].

При высокой активности эластазы в очаге воспаления и отсутствии баланса с соответствующими ингибиторами плазмы крови происходит альтерация клеточных и тканевых структур, увеличивается в размерах очаг воспаления [14].

Эпителиальные клетки под воздействием нейтрофильной эластазы синтезируют интерлейкин-8, способствуя ещё большему притоку нейтрофилов в слизистую оболочку бронхов. Кроме того, эластаза разрушает антитела, компоненты комплемента, нарушает фагоцитоз. Таким образом создаётся «порочный круг», при котором воспалительный

ответ организма способствует повреждению тканей и персистенции инфекции [7].

Дефензины играют двойную роль в противовирусном иммунитете. С одной стороны, они взаимодействуют с оболочками вирусов, с другой – оказывают не прямое противовирусное действие за счёт взаимодействия с инфицированными клетками человека. Данный эффект дефензинов, по всей видимости, опосредован связыванием с мембранными гликопротеинами и/или влиянием на сигнальные пути, необходимые для репликации вирусов [12].

При исследовании концентрации элафина нами было обнаружено, что в первой группе она существенно не изменялась, тогда как при ХГС в сочетании с пневмонией его уровень повышался в 3,8 раза. Элафин относится к семейству серпинов, участвует в инактивации эластазы, обладает микробицидной активностью, преимущественно в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий [8, 11, 18].

Наиболее высокий уровень LBP отмечен во второй группе (400,6±25,6 нг/мл, повышение в 17 раз), в первой группе он составил 127,7±8,0 нг/мл (повышение в 5,4 раза). Комплекс «липополисахарид + LBP + CD14<sup>+</sup>», образующийся при связывании липополисахарида, который поступает по воротной вене из кишечника, сам по себе способен к активации мононуклеарных фагоцитов печени с последующим выделением медиаторов воспаления. Таким образом, клетки системы мононуклеарных фагоцитов и LBP в составе комплекса «липополисахарид + LBP + CD14<sup>+</sup>» способны к взаимной стимуляции, что становится одной из причин поддержания воспалительного процесса. LBP вырабатывается в организме больных ХГС в ответ на увеличение поступающего из кишечника по воротной вене липополисахарида грамотрицательной флоры при дисбактериозе, который в условиях воспалительной инфильтрации печени может обострять процесс повреждения гепатоцитов [6]. Уровень эндотоксина в первой группе составил 23,2±4,2 МЕ/мл, а во второй группе – 57,4±8,2 МЕ/мл при контрольном показателе 0,1±0,03 МЕ/мл. Повышение уровня эндотоксина является маркёром развития инфекционного процесса у пациентов с ХГС и обусловлено синдромом избыточного бактериального роста и нарушением детоксицирующей функции печени [1, 14]. Полученные нами данные согласуются с данными, приведёнными в работах, посвящённых



изучению эндотоксемии при инфекционных процессах [15].

Нами была проведена полная статистическая обработка полученных данных, а также корреляционный анализ взаимозависимости динамики изменений этих данных. В первой группе число лимфоцитов CD3<sup>+</sup> отрицательно коррелировало с уровнем  $\alpha$ -дефензинов ( $p < 0,005$ ). Сильная положительная связь выявлена между содержанием клеток CD8<sup>+</sup> и уровнем элафина ( $p < 0,001$ ), а также эластазы ( $p < 0,001$ ). Число клеток CD16<sup>+</sup> показало сильную положительную связь только с уровнем эластазы ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, иммунные сдвиги в организме можно расценить как вторичный иммунодефицит, затрагивающий как клеточное, так и гуморальное звенья. Значимое повышение содержания антимикробных пептидов в обеих группах больных свидетельствует об активации врождённого иммунитета, а именно функции нейтрофилов, проявляющейся в усилении фагоцитоза, секреции лизосомальных катионных белков [4].

## ВЫВОДЫ

1. Хронический гепатит С сопровождается В-лимфопенией, снижением числа лимфоцитов CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, увеличением доли Т-лимфоцитов.

2. Осложнение хронического гепатита С бактериальной инфекцией не приводит к заметным изменениям в клеточном компоненте иммунного статуса больных, так как в обеих группах динамика изменений CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup> практически одинакова.

3. Изменение иммунного статуса организма может быть результатом эндотоксинной агрессии, связанной со снижением барьерной функции гепатоцитов.

4. Полученные данные дают основание для использования дефензина, нейтрофильной эластазы и липополисахарид-связывающего белка как дополнительных биомаркёров вирусных и бактериальных инфекций, а эндотоксина — в качестве количественного маркёра динамики и степени тяжести повреждения печени при хроническом гепатите С.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов А.В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни лёгких // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, №4. — С. 3–8. [Averianov A.V. The role of neutrophil elastase in

pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Tsitokiny i vospalenie*. 2007; 6 (4): 3–8. (In Russ.)]

2. Алёшина Г.М., Кокряков В.Н., Шамова О.В. и др. Современная концепция об антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета // Мед. академ. ж. — 2010. — Т. 10, №4. — С. 149–160. [Kokryakov V.N., Aleshina G.M., Shamova O.V. Modern concept of antimicrobial peptides as molecular factors of the immunity. *Meditinskij akademicheskij zhurnal*. 2010; 10 (4): 149–160. (In Russ.)]

3. Гарбузенко Д.В., Микуров А.А. Роль эндотоксемии в развитии кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных с циррозом печени // Рос. мед. ж. — 2011. — №6. — С. 47–49. [Garbuzenko D.V., Mikurov A.A. Role of endotoxemia in the development of bleeding esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 6: 47–49. (In Russ.)]

4. Ильяшенко М.Г., Тарасова Г.Н., Гусева А.И. Эндогенные антимикробные пептиды и их клинико-патогенетическая значимость при воспалительных заболеваниях кишечника // Соврем. пробл. науки и образован. — 2012. — №2. — С. 90–97. [Ilyashenko M.G., Tarasova G.N., Guseva A.I. Endogenous antimicrobial peptides and their clinical and pathogenetic significance of inflammatory bowel diseases. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012; 2: 90–97. (In Russ.)]

5. Информационный Бюллетень ВОЗ №164, 2014 г. — <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru/> (дата обращения: 15.03.15). [WHO Fact sheet №164, 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> (Access date: March 15, 2015).]

6. Левитан Б.Н., Касьянова Т.Р., Волошина О.А. Значение факторов неспецифического иммунитета LBP и sCD14 при циррозе печени // Фундаментал. исслед. — 2013. — №12-2. — С. 235–238. [Levitan B.N., Kasyanova T.R., Voloshina O.A. The significance of the factors of nonspecific immunity LBP and SCD14 at cirrhosis of the liver. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; 12-2: 235–238. (In Russ.)]

7. Макинский А.И., Доценко В.Л., Спирина А.Я. Эластаза нейтрофилов в сыворотке крови и активность её ингибиторов у больных туберкулёзом лёгких // Probl. Tuberkuleza i bolezney legkikh. — 2000. — №4. — С. 36–39. [Makinskiy A.I., Dotsenko V.L., Spirina A.Ya. Neutrophil elastase in blood serum and activity of its inhibitors in patients with lung tuberculosis. *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh*. 2000; 4: 36–39. (In Russ.)]

8. Мамчур В.И., Левых А.Э. Дефензины — эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами (обзор литературы) // Таврич. мед.-биол. вестн. — 2012. — Т. 15, №2. — С. 315–322. [Mamchur V.I., Levykh A.E. Defensins — endogenous peptides with anti-infective and anti-tumor effect (literature review). *Tavrisheskiy mediko-biologicheskij vestnik*. 2012; 15 (2): 315–322. (In Russ.)]

9. Нашкевич Н.Н. Альфа-дефензины — мультифункциональные молекулы нейтрофилов: роль в воспалении и инфекционной патологии человека // Соврем. пробл. инфекц. патол. человека. — 2013. — №6. — С. 221–226. [Nashkevich N.N. Alpha-Defensins — multifunctional molecules of neutrophils. Their role in inflammation and infective diseases in human. *Sovremennye problemy infektsionnoy patologii cheloveka*. 2013; 6: 221–226. (In Russ.)]

10. Николаева Л.И., Оленина Л.В., Колесанова Е.Ф. Иммунитет при разных формах гепатита С // Russian

J. of immunology. — 1999. — Т. 4, №2. — С. 91–112. [Nikolaeva L.I., Olenina L.V., Kolesanova E.F. Immunity in different forms of hepatitis C. *Russian J. of immunology*. 1999; 4 (2): 91–112. (In Russ.)]

11. Пруткина Е.В., Цыбиков Н.Н., Исакова Н.В., Сепп А.В. Роль цитостатических нейтрофилов и белка клеток Клара в развитии респираторного дистресс-синдрома при вирусной пневмонии // Бюлл. физиол. и патол. дыхания. — 2012. — №43. — С. 56–60. [Prutkina E.V., Tsybikov N.N., Isakova N.V., Sepp A.V. Role of cytotoxic substances of neutrophils and Clara cell protein in development of acute respiratory distress syndrome at virus pneumonia. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2012; 43: 56–60. (In Russ.)]

12. Пруткина Е.В., Цыбиков Н.Н., Исакова Н.В., Сепп А.В. Внутри- и внеклеточная концентрация медиаторов нейтрофилов и HSP-70 при развитии респираторного дистресс-синдрома, осложняющего течение вирусной пневмонии // Фундаментал. исслед. — 2012. — №2-2. — С. 338–342. [Prutkina E.V., Tsybikov N.N., Isakova N.V., Sepp A.V. Intra- and extracellular concentration of neutrophil mediators and HSP-70 in respiratory distress syndrome, complicating the course of viral pneumonia. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012; 2-2: 235–238. (In Russ.)]

13. Редькин Ю.В., Дронь Е.В. Иммунный и цитокиновый статус у больных хроническим вирусным гепатитом С при использовании противовирусного

средства Панавир и иммуномодулятора Галавит // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, №1. — С. 40–46. [Red'kin Yu.V., Dron E.V. Immune and cytokine profile of chronic hepatitis C patients under the use of antiviral agent Panavir and immunomodulator Galavit. *Tsitokiny i vospalenie*. 2007; 6 (1): 40–46. (In Russ.)]

14. Фазылов В.Х. Этиологические и патогенетические аспекты диагностики и лечение вирусных гепатитов // Казанский мед. ж. — 2013. — Т. 94, №6. — С. 785–792. [Fazylov V.Kh. Etiological and pathogenetic aspects of diagnosis and treatment of viral hepatitis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 94 (6): 785–792. (In Russ.)]

15. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточности барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления // Казанский мед. ж. — 1988. — Т. 69, №5. — С. 353–358. [Yakovlev M.Yu. The role of intestinal microbiota and liver barrier function failure in development of endotoxemia and inflammation. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 1988; 69 (5): 353–358. (In Russ.)]

16. Tarr A.W., Urbanowicz R.A., Ball J.K. The role of humoral innate immunity in hepatitis C virus infection // *Viruses*. — 2012. — Vol. 4, N 1. — P. 1–27.

17. Wiesner J., Vilcinskis A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system // *Virulence*. — 2010. — Vol. 1, N 5. — P. 440–464.

18. Williams S.E., Brown T.I., Roghanian A., Sallenave J.M. SLPI and elafin: one glove, many fingers // *Clinical Science*. — 2006. — Vol. 110, N 1. — P. 21–35.

УДК 616.37-002: 616.37-006.2-089: 616.15

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ОСЛОЖНЁННЫХ ПСЕВДОКИСТАХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Оксана Юрьевна Гербали<sup>1\*</sup>, Игорь Андреевич Криворучко<sup>2</sup>, Наталья Николаевна Гончарова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Россия;

<sup>2</sup>Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-191

**Цель.** Определить профиброгенные медиаторы, маркёры эндотелиальной дисфункции и гемостаза у больных с разными типами осложнённых псевдокист поджелудочной железы.

**Методы.** В исследование включены 47 больных в возрасте 43,58±7,38 года: 42 мужчины и 5 женщин. Больные разделены на три группы согласно классификации псевдокист поджелудочной железы по А. D'Egidio и М. Schein (1991). Все больные прооперированы. С помощью иммуноферментного метода в сыворотке крови определяли уровень сосудистого эндотелиального фактора роста, матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-2, комплекса металлопротеиназы-9 с ингибитором, плазменный уровень интерлейкинов-6, -8, -18 и -10. Активность глутатионпероксидазы крови и малонового диальдегида в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом.

**Результаты.** Уровень интерлейкинов-6, -8 и -18 был выше у пациентов с I типом псевдокист по сравнению с контролем (p < 0,05), за исключением интерлейкина-10 (выше при II типе псевдокист). У больных с I и II типами псевдокист выявлена высокая активность металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-2. При прогрессировании фиброза (третья группа больных) уровень этих маркёров снижался. Средний уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-2 в третьей группе больных был ниже на 40,4 и 11% (p < 0,05), чем в первой и второй группах соответственно. У всех больных наблюдалось развитие эндотелиальной дисфункции с повреждением эндотелия (уровень сосудистого эндотелиального фактора роста выше соответственно на 176,4% (I тип), 129,2% (II тип) и 54,2% (III тип) по отношению к контролю (p < 0,05).

**Вывод.** Увеличение концентрации тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-2 и повышение коэффициента ингибирования у пациентов с хроническим панкреатитом могут отражать благоприятные условия для фиброза и ремоделирования поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** псевдокисты поджелудочной железы, осложнения, цитокины, матриксные металлопротеиназы.