

ней обратной связи. В 1 группе установлена умеренная обратная зависимость показателей амплитуды М-ответа правого малоберцового нерва ($r=-0,5$), левого малоберцового нерва ($r=-0,5$), левого большеберцового нерва ($r=-0,6$) и сильная обратная зависимость амплитуды М-ответа правого большеберцового нерва ($r=-0,7$) от уровня ТТГ. Уровень ТТГ находился в умеренной обратной зависимости со СРВ правого большеберцового нерва ($r=-0,4$) и умеренно прямой связи с РЛ правого малоберцового нерва ($r=0,5$). В 3 группе средняя обратная связь найдена между ТТГ и амплитудой М-ответа левого большеберцового нерва ($r=-0,4$). Уровень ТТГ одинаково умеренно коррелировал со СРВ правого и левого большеберцового нервов ($r=-0,6$) и сильно со СРВ правого малоберцового нерва ($r=-0,7$). ТТГ и показатели РЛ правого малоберцового нерва ($r=0,4$) и левого большеберцового нервов ($r=0,3$) находились в средней прямой связи. Корреляционной зависимости между уровнем $f T_4$ и показателями электромиографии нервов не получено.

Выводы:

1. Под влиянием комплексной терапии у больных сочетанной патологией через 12 недель наблюдается достоверное снижение гликированного гемоглобина, через 21 день и 12 недель установлено статистически значимое улучшение гликемии натощак и постпрандиальной гликемии.
2. На фоне проводимой терапии в группе больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом через 21 день клиническое улучшение течения дистальной нейрпатии установлено только по шкалам TSS и NSS.
3. В отличие от групп сравнения наибольшее количество баллов сохраняется у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом по шкалам: TSS, NSS, НДС, НДСм и НДСл.
4. Под влиянием терапии в группе больных сочетанной патологией через 21 день установлено достоверное повышение скорости распространения возбуждения по левому малоберцовому нерву, через 12 недель достоверное повышение амплитуды М-ответа левого малоберцового нерва и снижение резидуальной латентности левого малоберцового нерва и правого большеберцового нерва, что свидетельствует о нормализации функции периферических нервов, в частности левого малоберцового нерва и правого большеберцового нерва.
5. В исследуемых группах в ходе корреляционного анализа отмечено влияние углеводного обмена на амплитуду М-ответа, скорость распространения возбуждения и резидуальную латентность периферических моторных нервов нижних конечностей.
6. Компенсация первичного гипотиреоза способствует улучшению клинических и инструментальных показателей дистальной нейрпатии в группе больных сочетанной патологией.

Литература

1. Аметов, А.С. Эффективное и безопасное управление сахарным диабетом 2 типа на современном уровне / А.С. Аметов, Е.В. Карпова, Е.В. Иванова // Сахарный диабет. – 2009. – №2. – С. 18–24.
2. Аметов, А.С. Избранные лекции по эндокринологии / А.С. Аметов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 495 с.
3. Гурьева, И.В. Профилактика, лечение, медико – социальная реабилитация и организация междисциплинарной помощи больным с синдромом диабетической стопы: Дис. ... докт. мед. Наук / И.В. Гурьева. – М., 2001. – 40 с.
4. Дедов, И.И. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа. Практическое руководство для врачей / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М.: Дипак, 2010. – 92 с.
5. Дедов, И.И. Диабетическая стопа / И.И. Дедов, О.В. Удовиченко, Г.Р. Галстян // Практическая медицина. – М., 2005. – 197 с.
6. Древалев, А.В. Лечение сахарного диабета и сопутствующих заболеваний / А.В. Древалев. – М.: Эксмо, 2010. – 352 с.
7. Дубов, В.В. Особенности тиреоидного статуса при сахарном диабете 2 типа: Дис. ... канд. мед. Наук / В.В. Дубов. – Чебоксары. – 2002. – 102 с.
8. Практическая эндокринология / под ред. Г.А. Мельниченко. – М.: Практическая медицина, 2009. – 352 с.
9. Николаев, С.Г. Практикум по клинической электромиографии / С.Г. Николаев. – Иваново: Ивановская гос. мед. академия, 2003. – 264 с.

10. Петунина, Н.А. Гипотиреоз: первичный, центральный, периферический. Подходы к диагностике и лечению / Н.А. Петунина // Consilium Medicum. – 2006. – Т.08, №9. – С. 2–4.

11. Roberts, C.G. Hypothyroidism / C.G. Roberts, P.W. Ladenson // Lancet. – 2004. – P. 363–803.

RESULTS OF CLINICAL AND INSTRUMENTAL METHODS OF DIAGNOSTICS OF DISTAL NEUROPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES OF TYPE 2 ASSOCIATED WITH PRIMARY HYPOTHYROIDISM

I.I. DUBININA, A.S. STARIKOV, T.B. KARAPYSH, V.M. BUTOVA

Ryazan State Medical University
Ryazan State University after S.A. Yesenin

The article highlights studying the dynamics of clinical and instrumental characteristics of distal neuropathy, carbohydrate metabolism and thyroid spectrum in patients with diabetes mellitus of type 2 combined with primary hypothyroidism.

Key words: diabetes mellitus of type 2, primary hypothyroidism, distal neuropathy, electro-neuro-myography.

УДК 616.36-002.2-053:612.017.1

СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С У ДЕТЕЙ

О.В. ЧУРБАКОВА*

Статья посвящена анализу взаимосвязи цитолиза и цитокинового профиля у детей, больных хроническим вирусным гепатитом С. При сравнении показателей цитокинов в репликативную и интегративную фазы при хроническом вирусном гепатите С у детей следует отметить, что в репликативную фазу основные показатели усугублены. Это говорит о том, что в репликативную фазу ХВГ более тяжело протекает заболевание.

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты, репликативная фаза, интегративная фаза, цитокины, цитолиз.

В настоящее время вирусные гепатиты являются одной из самых актуальных и недооцениваемых проблем здравоохранения. По литературным данным отмечается рост заболеваемости хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС). Настораживает тот факт, что инфицирование данным вирусом происходит в более раннем возрасте. В настоящее время ведется активное изучение патологии хронических вирусных гепатитов с клинико-иммунологических позиций. Из-за отсутствия эффективной вакцины вряд ли стоит ожидать значительного снижения заболеваемости ХГС [1].

По литературным данным известно, что ведущую роль в реализации инфекционного процесса при вирусных гепатитах играет состояние иммунной системы. Выявленный дисбаланс в цитокиновой системе с преобладанием провоспалительных ее элементов способствовал поддержанию каскада иммунопатологических реакций с развитием стойких воспалительных изменений в печени [2].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что цитокинам принадлежит важная роль в контроле вирусной репликации, процессов повреждения, воспалительной инфильтрации, регенерации и фиброза печени. Считается, что иммуноопосредованные механизмы играют главенствующую патогенетическую роль в развитии хронических вирусных гепатитов С. При этом центральная роль в регуляции развития как местного иммунного ответа в месте локализации возбудителя, так и общей реакции организма на патоген принадлежит цитокинам [3].

Ключевую роль в патогенезе формирования вирусных инфекций играют изменения функционального статуса иммунокомпетентных клеток, проявляющиеся, в частности, модуляцией их цитокинпродуцирующей и рецепторэкспрессирующей способности [4,5,6]. Нарушение баланса между про- и противовоспалительными цитокинами играет важное значение в иммунных механизмах поражения печени.

Цель исследования – изучение взаимосвязи уровней ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , γ -Интерферон у больных детей с хроническим вирусным гепатитом С с цитолизом.

* Самарский государственный медицинский университет, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

Материалы и методы исследования. Проведено исследование цитокинового профиля у 90 детей с ХВГС в возрасте от 7 месяцев до 18 лет, из них мальчиков – 48, остальные девочки. В соответствии с поставленным диагнозом больные ХВГС были разделены на две фазы: репликативная и интегративная. Из обследованных детей у 56,7% с ХВГС наблюдалась фаза репликации. У остальных больных была интегративная фаза.

В соответствии с поставленными задачами были проведены клинические наблюдения и исследования с применением общеклинических, биохимических, инструментальных, иммунологических методов, позволяющие получить наиболее полную и объективную информацию о наблюдаемых детях, больных ХВГС. Верификация диагноза проводилась методом ПЦР и ИФА. Диагноз ставился в соответствии с современными требованиями, с учетом классификации хронических гепатитов (Лос-Анжелес, 1994г.) и МКБ 10 пересмотр (1995г.) (Международная статистическая классификация, 1995г.).

Иммунологические исследования проводились на базе Института экспериментальной медицины и биотехнологий Самарского Государственного Медицинского Университета (директор д.м.н. профессор Л.Т. Волова).

Анализ проводился при помощи современных пакетов статистического анализа: STATGRAPHICS Plus for Windows версии 4.0, STATISTICA for Windows версии 8.0.

Для работы применялись статистические методы описательной статистики, корреляционного анализа, определения достоверности разницы между данными в основной и контрольной группах на основе расчета критерия Стьюдента.

Был проведен многофакторный регрессионный анализ, определены статистически наиболее значимые признаки, влияющие на течение хронического гепатита у детей.

Результаты и их обсуждение. Анализ биохимических показателей крови является показателем состояния гепатобилиарной системы. Для диагностики и прогнозирования течения хронического гепатита клиницисты чаще всего используют определение АлАТ, АсАТ.

Таблица

Соотношение уровня цитокинов при хронических вирусных гепатитах С у детей

Цитокины	Хронические вирусные гепатиты		Контрольная группа пг/мл
	ХВГС РФ пг/мл	ХВГС ИФ пг/мл	
ИЛ-1	2,9±0,11***	12,6±0,58***	6,3±0,27
ИЛ-4	2,3±0,09***	1,3±0,12***	7,2±0,56
ИЛ-6	64,9±2,34***	72,6±2,96***	5,8±0,49
ИЛ-8	84,9±2,22***	98,6±2,66***	5,7±0,95
ИЛ-10	8,5±0,30***	8,56±0,37***	16,4±1,12
ИФН-γ	7,6±0,27***	14,1±0,66***	3,2±0,84
ФНО-α	28,9±0,58***	22,7±0,77***	3,7±1,02

Примечание: уровни достоверности различия с контролем:
* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001

Мы рассмотрели связь АлАТ и АсАТ при ХВГС с цитокиновым профилем. Уровень АлАТ в интегративную фазу составил 2,53±0,93 ммоль/л (p>0,05), в репликативную фазу – 2,75±0,42 ммоль/л (p<0,01). У пациентов с ХВГС в интегративную фазу уровень АсАТ отмечался 1,7±0,62 ммоль/л (p>0,05), в репликативную фазу – 1,62±0,35 ммоль/л (p<0,01).

Цитокиновый профиль включал группу провоспалительных цитокинов, продуцируемых в ответ на прямое действие вируса – ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4 и группу цитокинов – активаторов Т-лимфоцитов и регуляторов иммунного воспаления – γ-Интерферон, ИЛ-4, ИЛ-10.

Так как интенсивность вирусной репликации не всегда ассоциируется с выраженностью воспалительной реакции и клинических проявлений вирусных гепатитов, мы исследовали цитокиновый профиль больных детей ХВГС в репликативную и интегративную фазы, который представлен в табл.

Как видно из представленной таблицы, уровень ФНО-α в сыворотке крови у обследуемых детей был повышен. Он участвует в противовирусном, противоопухолевом и трансплантационном иммунитете [7]. В результате повышения ФНО-α в сыворотке крови выявлено участие АлАТ в развитии воспалительного, цитолитического синдромов. Более выраженное повышение показателя ФНО-α наблюдалось ХВГС в репликативную фазу (28,9±0,58), что соответствует сильной корреляционной связи с АлАТ r=0,58. У больных ХВГС при более низких показателях АлАТ в интегративную фазу выявлено повышение ФНО-α по сравнению с контрольной группой. В эту фазу при ХВГС отмечается сильная корреляционная связь r=0,75. Полученные результаты подтверждают данные литературы о повышении этого цитокина у больных ХВГС, как медиатора, отражающего интенсивность воспаления [8,9]. Так как он синтезируется активированными макрофагами на ранних стадиях воспаления и некроза тканей, этот показатель является повышенным в обе фазы. Это дает возможность использовать ФНО-α как важный диагностический критерий течения заболевания.

При рассмотрении взаимосвязи ФНО-α с АсАТ наблюдаются средние корреляционные связи в интегративную фазу ХВГС r=0,38 и слабые корреляционные связи r=0,18 в репликативную фазу.

Одним из главных цитокинов, ответственных за развитие местной воспалительной реакции и острофазного ответа на уровне всего организма, является *интерлейкин-1* (ИЛ-1) [3]. Наибольшие значения ИЛ-1 мы наблюдали в интегративную фазу ХВГС (12,58±0,58 пг/мл). При более низких показателях АлАТ в интегративную фазу ХВГС отмечаются более высокие значения ИЛ-1. При рассмотрении взаимосвязи ИЛ-1 с АлАТ наблюдаются следующие корреляционные связи как в репликативную (r=0,12), так и в интегративную (r=0,44) фазы ХВГС у детей. В интегративную фазу происходит деструкция печеночных клеток. По сравнению с контрольной группой мы наблюдали повышение ИЛ-1 в интегративную фазу ХВГС более чем в 2 раза. Может быть поэтому, ХВГС проходит бессимптомно и распознается на наиболее поздние сроки.

ИФН-γ – эндогенный модулятор, индуктор II типа. По литературным данным ИФН-γ играет центральную роль в развитии хронического воспаления. При хроническом вирусном гепатите С у детей в интегративную фазу показатель ИФН-γ выше, чем в репликативную и составил 14,1±0,66 пг/мл. В обе фазы при ХВГС выявлена прямые средние корреляционные связи с АлАТ r=0,48. Отмечается повышение ИФН-γ во все фазы ХВГС. При взаимосвязи ИФН-γ с АсАТ в репликативную и интегративную фазы при ХВГС у детей замечены слабые корреляционные связи r=0,28, r=0,23 соответственно. Это говорит о дальнейшей хронизации процесса.

При определении концентрации противовоспалительных цитокинов ИЛ-6 у детей с ХВГС отмечалось достоверное увеличение их уровня по сравнению с показателями контрольной группы. ИЛ-6 способствует как обострению хронических, так и хронизации острых воспалительных процессов. Он повышается в крови при любых воспалительных процессах [7]. Были отмечены более повышенные показатели цитокинов ИЛ-6 при ХВГС – в интегративную фазу (72,58±2,96 пг/мл), чем в репликативную (64,9±2,34 пг/мл), что соответствует сильным корреляционным связям r=0,74 в интегративную фазу и r=0,71 в репликативную фазу. Доказано, что по мере развития иммунно-воспалительного ответа ИЛ-6 проявляет свойства противовоспалительного цитокина: подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов, снижает уровень активации системы мононуклеарного фагоцитоза, уменьшает адгезию нейтрофилов к эндотелию [10, 11].

Рассматривая корреляционные связи ИЛ-6 с АсАТ, мы наблюдали в репликативную фазу ХВГС средние связи r=0,52, в интегративную фазу сильные r=0,62. Цитолитический синдром при ХВГС обусловлен сильными корреляционными связями ИЛ-6 как с АсАТ, так и с АлАТ в обе фазы. Это является прогностически неблагоприятным фактором

Можно предположить, что повышенный уровень противовоспалительных цитокинов обусловлен стимуляцией мононуклеарных фагоцитов и усилением цитотоксической реакции, результатом чего является элиминация HCV инфицированных гепатоцитов у детей с ХВГС.

ИЛ-8 играет иммунорегуляторную роль в патогенезе воспалительного процесса у больных с ХВГ. Он повышался более чем в 10 раз во все фазы заболевания. По сравнению с контрольной группой отмечается увеличение показателей ИЛ-8 в интегративную фазу ХВГС более чем в 10 раз ($98,58 \pm 2,66$ пг/мл). При этом наблюдались сильные корреляционные связи с АлАТ $r=0,85$. В репликативную фазу показатели ИЛ-8 при ХВГС варьируют, более низкие связи по сравнению с интегративной фазой – $r=0,79$. ИЛ-8 может играть роль одного из патогенетических звеньев в хроническом воспалении [11]. При рассмотрении взаимосвязи ИЛ-8 с АсАТ средние корреляционные связи составили в репликативную фазу при ХВГС $r=0,52$, а интегративную фазу – $r=0,57$.

Повышенный уровень противовоспалительных цитокинов обусловлен стимуляцией мононуклеарных фагоцитов и усилением цитотоксической реакции, результатом чего является элиминация НСВ инфицированных гепатоцитов у детей с ХВГС.

ИЛ-10 является мощным противовоспалительным цитокином [12,13,14]. В зависимости от выраженности изменений АлАТ содержание ИЛ-10 находилось в пределах нормы в обе фазы ХВГС. В нашем случае отмечаются слабая корреляционная связь $r=0,17$. При рассмотрении взаимосвязи ИЛ-10 с АсАТ наблюдаются слабые корреляционные связи как репликативную, так и интегративную фазы при ХВГС у детей и составили $r=0,15$.

ИЛ-4 – противовоспалительный цитокин, который ограничивает распространенность и интенсивность воспаления, ингибирует синтез макрофагами провоспалительных ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , образование высокоактивных метаболитов кислорода, азота [15]. У цитокина ИЛ-4 в обе фазы показатели ниже контрольной группы. Дефицит ИЛ-4 способствует увеличению апоптоза мононуклеарных клеток крови [16]. У цитокина ИЛ-4 наблюдается в интегративную фазу ХВГС умеренная корреляционная связь с АлАТ $r=0,38$, а в фазу репликации – слабая корреляционная связь $r=0,19$. При взаимосвязи ИЛ-4 с АсАТ в репликативную фазу при ХВГС у детей замечены слабые корреляционные связи в репликативную фазу $r=0,24$, а в интегративную – $r=0,11$.

Избыточная концентрация цитокинов оказывает прямое повреждающее действие на паренхиматозные клетки, т.е. ассоциируется с цитотоксическими и деструктивными эффектами, наблюдаемыми у больных ХВГ.

Выводы:

1. ИЛ-1 – важный прогностический критерий, так как он участвует в деструктивных процессах. Нарастание ИЛ-1 при ХВГС (в 2 раза) в интегративную фазу является прогностически неблагоприятным показателем.

2. Учитывая многочисленные свойства ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, отклонение уровня данных цитокинов в сыворотке крови пациентов с ХВГС от нормальных показателей является индикатором серьезности воспалительного процесса, а изучение динамики их выработки является важным шагом к пониманию тонких механизмов поражения печеночной ткани.

3. Если сравнить показатели цитокинов в репликативную и интегративную фазы при хронических вирусных гепатитах С у детей, то следует отметить, что в репликативную фазу ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 усугублены. Это говорит о том, что в репликативную фазу ХВГ более тяжело протекает заболевание.

4. Поскольку ИЛ-4 по сравнению ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α ниже, воспалительная реакция не подавляется, поэтому идет хронизация процесса.

Литература

1. Моисеев, С.В. Лечение хронического гепатита С: результаты рандомизированных контролируемых исследований / С.М. Моисеев // *Инфекционные болезни* – 2010. – Т.8 №3. – С.52.
2. Изменения цитокинового статуса при хронических вирусных гепатитах В и С у детей / Жукова Е.А. [и др.] // *Цитокины и воспаление* – 2009. – Т.8 №4. – С.38.
3. Журкин, А.С. Продукция цитокинов и интерферонотерапия у больных хроническими вирусными гепатитами / А.С. Журкин, С.В. Соловьев // *Эпидемиология*. – 1999. – №5. – С.27–29.
4. Система фактора некроза опухоли α и его рецепторов в иммунопатогенезе персистентных вирусных инфекций /

А.П. Зима [и др.] // *Инфекционная иммунология*. – 2007. – Т.28, №6 – С.357–361.

5. Клиническое значение фактора некроза опухоли / Б.М. Блохин [и др.] // *Гематол. и трансфузиол.* – М., 1999. – Т.40, №5. – С.34–35.

6. Симбирцев, А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // *Цитокины и воспаление* – М., 2002. – Т.1, №1. – С.9–17.

7. Никулин, Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Б.А. Никулин. – М.: изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 376с.

8. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С / В.Т. Ивашкин [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерол., гепатол, колопроктол.* – М., 2001. – Т.ХI, №3. – С.24–29.

9. Фрейдлин, И.С. Иммунная система и ее дефекты / И.С. Фрейдлин. – Санкт-Петербург: С.Пб. – 1998. – С.15.

10. Буковская, С.Н. Провоспалительные цитокины / С.Н. Буковская, Н.В. Медунин // *Иммунология*. – 1995. – № 6. – С. 45.

11. Кетлинский, С.А. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета / С.А. Кетлинский, Н.М. Калинина // *Иммунология* – 1995. – № 3. – С.30–44.

12. Thompson K., Maltby J., Fallowfield J et al. Interleukin-10 expression and function in experimental murine liver inflammation and fibrosis / K. Thompson, J. Maltby, J. Fallowfield et al. // *Hepatology*. – 1998. – Vol.28, №6. – P.1597–1606.

13. Edwards-Smith C.J., Jonsson J.R., Purdie D.M. et al. Interleukin-10 promoter polymorphism predict initial response of chronic hepatitis C to interferon alpha / C.J. Edwards-Smith, J.R. Jonsson, D.M. Purdie et al. // *Hepatology*. – 1999. – Vol.30, №2. – P.526–530.

14. Khakoo S.I., Soni P.N., Savage K. et al. Lymphocyte and macrophage phenotypes in chronic hepatitis C infection. Correlation with disease activity / S.I. Khakoo, P.N. Soni, K. Savage et al. // *Am. J. Pathol.* – 1997. – Vol.150. – P. 963–970.

15. Черегинев В.А., Гусев Е.И. Иммунология воспаления: роль цитокинов // *Мед.иммунология*. – 2001. – Т.3, №3. – С.361–368.

16. Казначеев К.С. Механизмы развития цитокининдуцированного апоптоза // *Гематология и трансфузиология*. – М., 1999. – Т.44(1). – С.40–43.

CONDITION OF THE CYTOKINES STRUCTURE AT THE CHRONIC VIRUS HEPATITIS C AT CHILDREN

O.V. CHURBAKOVA

Samara State Medical University, Chair of Faculty Paediatrics

The article presents the analysis of interrelation of cytotoxicity and cytokine profile at children with chronic C virus hepatitis (CVH). While comparing the indices of cytokines in replicative and integrative phases at chronic C virus hepatitis in children it should be noted, that in replicative phase the basic indices aggravate. It means that in replicative phase of CVH is in a harder course.

Key words: chronic virus hepatitis, replicative phase, integrative phase, cytokines, cytotoxicity.