

Координаты для связи с авторами: Ивахнишина Наталья Михайловна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхо-легочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД, тел.: 8-(4212)-98-05-91, +7-924-203-59-65, e-mail: namiiv@list.ru; Островская Ольга Васильевна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхо-легочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД; Наговицына Елена Борисовна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхо-легочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД; Власова Марина Александровна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхо-легочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД; Кожарская Ольга Валерьевна – врач-патологоанатом высшей категории, заведующая патолого-анатомическим отделением КГБУЗ «Перинатальный центр» МЗ ХК; Обухова Виктория Глебовна – врач-патологоанатом высшей категории КГБУЗ «Перинатальный центр» МЗ ХК.



УДК 616.15:612.017]:616.61-002.151.001.8(571.62)

А.Ю. Мартыненко, Г.С. Томилка, Г.Г. Обухова

ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

Определены концентрации провоспалительных цитокинов TNF, IL-2, α -интерферона (α -IFN) и γ -интерферона (γ -IFN) в сыворотке крови 40 больных ГЛПС. Забор крови на исследование проводился в различные периоды болезни у больных с тяжёлым и среднетяжёлым течением заболевания. Выявлено повышение в разгаре ГЛПС в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов (TNF, IL-2, α -IFN и γ -IFN). Обнаружена достоверная корреляционная связь между уровнями TNF, IL-2, α - и γ -интерферонами в сыворотке крови больных ГЛПС и степенью тяжести течения, а также степенью выраженности острой почечной недостаточности.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), цитокины, клиника, острая почечная недостаточность, сыворотка крови, иммунология, Хабаровский край.

A.Y. Martinenko, G.S. Tomilka, G.G. Obukhova

CYTOKINES DYNAMICS IN HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

The authors determined concentration of anti-inflammatory cytokines TNF, IL-2, α -interferon (α -IFN) and γ -interferon (γ -IFN) in blood serum of 40 patients with HFRS. Blood samples were taken at different stages of the disease development in patients with a severe and moderate course of the infection. At the peak of the disease, an increase in anti-inflammatory cytokines (TNF, IL-2, α -IFN and γ -IFN) was revealed. A reliable correlation between the levels of TNF, IL-2, α - and γ -interferons in blood serum of patients with HFRS and the severity of a disease course as well as the degree of acute renal failure was demonstrated.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), cytokines, course, acute renal failure, blood serum, immunology, Khabarovsk region.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) на Дальнем Востоке России характеризуется более тяжёлым течением, чем в других регионах Евразии в связи с циркуляцией на её территории генотипа вируса Hantaan [7, 11]. Многочисленные осложнения, утяжеляющие состояние больных ГЛПС, трудности в

диагностике на ранних этапах, которые не позволяют в ряде случаев вовремя назначить этиотропную терапию, малоэффективность при позднем назначении этиотропных препаратов, заставляют исследователей продолжать изучение патогенеза данного заболевания с целью выяснения неизученных факторов влияющих

на течение заболевания и совершенствование патогенетической терапии.

Изучение системы цитокинов на сегодняшний день одно из наиболее перспективных и интересных направлений исследования патологических состояний при различных заболеваниях [2, 6], в том числе и инфекционных [1, 3, 4, 8, 9, 12] и ГЛПС [5, 13], так как определение уровней цитокинов позволяет уточнить патогенез заболевания, контролировать эффективность лечения. Несмотря на имеющиеся работы по изучению цитокинов при ГЛПС, сведения, полученные различными исследователями в ряде случаев противоречивы и иногда имеют взаимоисключающую направленность, что не позволяет однозначно высказаться в пользу того или иного мнения. Кроме того, большинство исследований проводилось в регионах, где циркулируют генотипы вирусов, вызывающие более лёгкое течение ГЛПС [7], чем на юге Хабаровского края. Так, например, в Татарстане преобладает лёгкое течение ГЛПС, а тяжёлое зарегистрировано только у 18 % больных [11].

Целью нашей работы явилось исследование динамики статуса провоспалительных цитокинов при тяжёлом и среднетяжёлом течении ГЛПС в различные периоды заболевания для уточнения их роли в патогенезе ГЛПС.

Материалы и методы

Для определения провоспалительных цитокинов TNF, IL-2, α -интерферона (α -IFN) и γ -интерферона (γ -IFN) в сыворотке крови 40 больных ГЛПС мы использовали тест системы «Вектор-Бест» (чувствительность 10 пг/мл). Заболевание протекало в тяжелой форме у 18 больных и в среднетяжёлой форме у 22 больных. В контрольную группу входили 15 здоровых человек. Содержание цитокинов в контрольной группе составила TNF – 5,79±0,84 пг/л, IL-2 – 9,64±1,39 пг/л, α -IFN – 15,04±3,05 пг/л и γ -IFN – 13,96±2,54 пг/л. Возраст заболевших колебался от 18 до 56 лет и в среднем составил 34,57±2,31 года. У всех больных диагноз был подтверждён серологическим методом (МФА) специалистами Хабаровской противочумной станции. Степень тяжести ГЛПС оценивалась с помощью разработанных нами оценочных таблиц [10]. Для разделения течения болезни на периоды, мы использовали периодизацию ГЛПС по Шапиро С.Е. и Ковальскому Г.С. [7], которые выделяли периоды лихорадочный, ранней апирекции, ранней реконвалесценции и поздней реконвалесценции. Учитывая тот факт, что подавляющее количество больных госпитализировалось на 5-8-й день от начала заболевания (конец лихорадочного – начало периода ранней апирекции), мы объединили полученные в этом периоде показатели в один период – разгара заболевания (II период – рис. 1-4). Периоды ранней и поздней реконвалесценции отмечены на рисунках как III и IV период соответственно.

Результаты и обсуждение

При тяжёлом течении ГЛПС отмечалось достоверное ($p<0,05$) увеличение в 2-2,5 раза уровня интерлейкина-2 (16,58±1,66 пг/л) в периоде разгара заболевания, с последующим небольшим снижением в

периоды ранней и поздней реконвалесценции (III и IV периоды соответственно), однако с сохранением достоверного ($p<0,05$) различия относительно контроля.

При среднетяжёлом течении заболевания уровень интерлейкина-2 был достоверно ($p<0,05$) повышен на всём протяжении болезни, возрастая в периоде поздней реконвалесценции (15,72±2,29 пг/л) (рис. 1, таблица).

Таблица

Динамика показателей провоспалительных цитокинов по периодам в зависимости от степени тяжести течения ГЛПС, (пг/мл)

Показатель	Контроль	Тяжесть	2-й период	3-й период	4-й период
TNF	5,79±0,84	T	11,0±1,30*	8,68±2,4	5,73±1,03
		C	8,32±1,35	7,16±1,19	7,08±1,61
IL-2	9,64±1,39	T	16,58±1,66*	15,84±2,39*	11,73±1,96*
		C	16,77±1,80*	14,30±1,52	15,72±2,29
α -интерферон	15,04±3,05	T	30,13±3,69*	25,78±6,1	14,5±4,68
		C	21,75±3,41	21,71±3,87	29,0±4,68*
γ -интерферон	13,96±2,54	T	29,03±4,19*	26,64±6,52	17,89±3,99
		C	19,41±3,74	22,68±4,45	25,74±5,77

Примечание. * – достоверное ($p<0,05$) различие показателей тяжёлой среднетяжёлой форм ГЛПС в сравнении с контролем.

Концентрация TNF у больных тяжёлой и среднетяжёлой формой ГЛПС в периоде разгара заболевания (11,0±1,30 пг/л и 8,32±1,35 пг/л) была достоверно ($p<0,05$) выше в 1,5-2 раза в сравнении с контрольными величинами. В последующие периоды, при тяжёлом течении заболевания отмечалось значительное снижение уровня TNF, при этом показатели практически не отличались от нормальных величин. Такая же динамика отмечалась и в периоде поздней реконвалесценции.

Иная картина наблюдалась при среднетяжёлой степени тяжести ГЛПС. В периоде ранней реконвалесценции и поздней реконвалесценции содержание TNF было выше, чем у контрольной группы (рис. 2, таблица).

При тяжёлом течении ГЛПС отмечалось достоверное увеличение в 2 раза в сравнении с контролем уровня α -интерферона (30,13±3,69 пг/л) в периоде разгара заболевания, с последующим некоторым снижением в периоды ранней реконвалесценции и достоверным падением ниже контрольных величин в периоде поздней реконвалесценции.

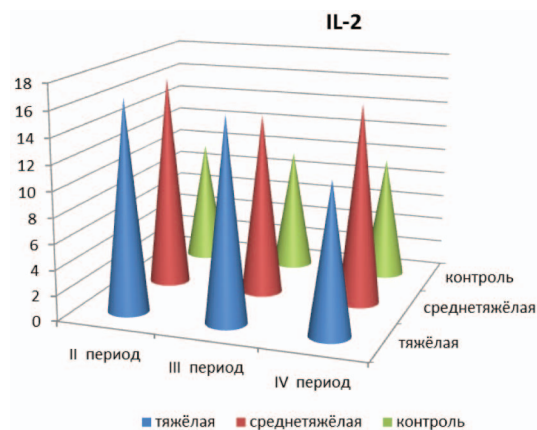


Рис. 1. Динамика IL-2 по периодам ГЛПС в зависимости от степени тяжести

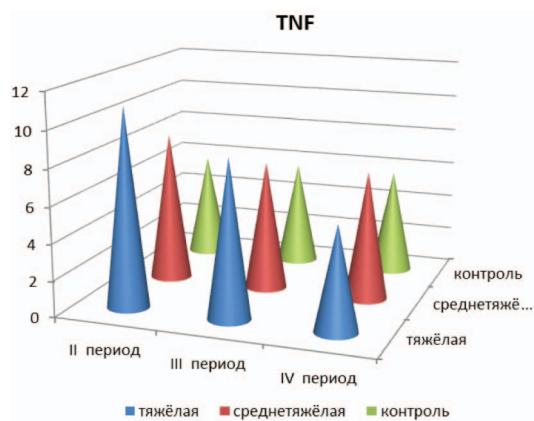


Рис. 2. Динамика TNF по периодам ГЛПС в зависимости от степени тяжести

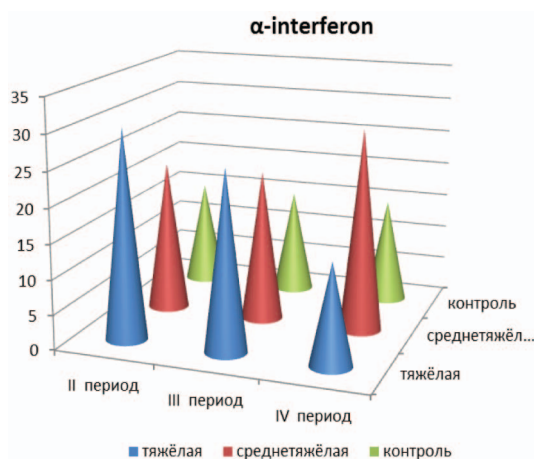


Рис. 3. Динамика α-IFN по периодам ГЛПС в зависимости от степени тяжести

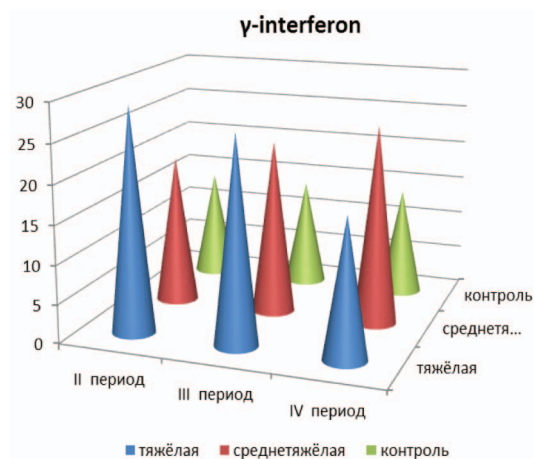


Рис. 4. Динамика γ-IFN по периодам ГЛПС в зависимости от степени тяжести

При среднетяжёлом течении заболевания уровень α-интерферона был недостоверно повышен в периоде разгара и в периоде ранней реконвалесценции в сравнении с контролем. Следует отметить, что в периоде поздней реконвалесценции отмечался достоверный подъем (в 2,5 раза выше контрольных величин) концентрации α-интерферона ($29,0 \pm 4,68$ пг/л) (рис. 3, таблица).

Практически идентичная динамика отмечалась и у γ-интерферона. С той только разницей, что при тяжёлом течении уровень γ-интерферона в периоде поздней реконвалесценции не снижался ниже контрольных величин, но достоверно от них не отличался (рис. 4, таблица).

Проведённый корреляционный анализ уровня цитокинов со степенью тяжести течения ГЛПС и содержанием креатинина в сыворотке крови, который является одним из важнейших маркёров выраженности острой почечной недостаточности (ОПН) показал достоверную среднюю положительную корреляционную связь между уровнем в сыворотке крови TNF ($+0,4505 \pm 0,0112$), α- ($+0,3874 \pm 0,0248$), и γ- ($+0,3421 \pm 0,0146$) интерферонов и степенью тяжести ГЛПС. Схожая картина корреляционной связи отмечалась при сравнении уровня TNF ($+0,4937 \pm 0,0198$), α- ($+0,4123 \pm 0,0328$), γ- ($+0,3698 \pm 0,0564$) интерферонов с уровнем креатинина в крови.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о важной роли провоспалительных цитокинов в патогенезе ГЛПС, в том числе в развитии ОПН.

Выводы

1. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом сопровождается повышением в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов (TNF, IL-2, α-IFN и γ-IFN).

2. Достоверная корреляционная связь между уровнями TNF, IL-2, α- и γ-интерферонами в сыворотке крови больных ГЛПС и степенью тяжести течения, а так же степенью выраженности острой почечной недостаточности свидетельствует о важной роли провоспалительных цитокинов в патогенезе ГЛПС и позволяет использовать эти показатели для оценки тяжести заболевания и прогноза дальнейшего течения болезни.

Литература

1. Бургасова О.А., Усков А.Н., Гринченко Н.Е., Ценёва Г.Я. Особенности содержания цитокинов в сыворотке крови больных иксодовым клещевым боррелиозом с различными клиническими проявлениями // Микробиология, эпидемиология и иммунология. – 2010. – № 3. – С. 67-71.
2. Гребенюк В.В., Юсан Н.В., Игнатъев В.Г., Янов В.В., Сысолятин А.А. Способ определения сте-

пени тяжести состояния больных с абдоминальным сепсисом // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 40-42.

3. Голазян Н.М., Белая О.Ф., Юдина Ю.В., Пак С.Г. Особенности профиля про- и противовоспалительных цитокинов при некоторых острых кишечных инфекциях // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 1. – С. 22-26.

4. Железникова Г.Ф., Волохова О.А. Salmonella enterica и система цитокинов хозяина: Микробиология, эпидемиология и иммунология, 2009. – № 5. – С. 98-104.
5. Иванис В.А. Современные представления о патогенезе Хантавирусной инфекции // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 15-19.
6. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
7. Ковальский Г.С. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. – Хабаровск, 1998. – 67 с.
8. Мурзабаева Р.Т. Система интерферона и иммунный статус у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – 2003. – 47 с.
9. Рычкова О.А., Скрипченко Н.В., Кашуба Э.А. Дисфункция иммунной системы в патогенезе развития осложнений менингококковой инфекции у детей // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 32-37.

10. Сидельников Ю.Н., Мартыненко А.Ю. Метод оценки тяжести течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом и его прогностическое значение // Дальневосточный медицинский журнал. – 2003. – № 4. – С. 23-26.

11. Слонова Р.А., Ткаченко Е.А., Иванис В.А. и соавт. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (современные аспекты экологии, этиологии, эпидемиологии, иммунопатогенеза, диагностики, клиники и лечения). – Владивосток: ОАО «Примполиграфкомбинат». – 2006. – 246 с.

12. Тагирова З.Г., Ахмедов Д.Р., Амирова Д.М. Показатели провоспалительных цитокинов у больных шигеллёзами // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 55-57.

13. Юшук Н.Д., Валишин Д.А., Сахаутдинова Г.В., Сибиряк С.В. Динамика цитокинов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 1999. – № 4. – С. 36-37.

Literature

1. Burgasova O.A., Uskov A.N., Grinchenko N.E., Tsenyeva G.Ya. Peculiarities of cytokine concentration in blood serum of patients suffering from ixodes Lyme borreliosis with different types of disease manifestation // Microbiology, epidemiology and immunology. – 2010. – № 3. – P. 67-71.
2. Grebenyuk V.V., Yusan N.B., Ignatyev V.G., Yanovoi V.V., Sisolyatin A.A. Method of determination of patient status severity levels in patients suffering from sepsis of abdominal origin // Far Eastern medical journal. – 2010. – № 2. – P. 101-105.
3. Gyulazyan N.M., Belaya O.F., Yudina Yu.V., Pak S.G. Peculiarities of pro- and anti-inflammatory cytokines profile in patients with acute intestinal infectious diseases // Epidemiology and infectious diseases. – 2008. – № 1. – P. 22-26.
4. Zheleznikova G.F., Volokhova O.A. Salmonella enterica and the cytokine system of the host: Microbiology, epidemiology and immunology, 2009. – № 5. – P. 98-104.
5. Ivanis V.A. Modern concepts of Hantavirus infection pathogenesis // Pacific medical journal. – 2008. – № 2. – P. 15-19.
6. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. – SPb.: LLC «Foliant publishing house», 2008. – P. 552.
7. Kovalskiy G.A. Hemorrhagic fever with renal syndrome. – Khabarovsk, 1998. – P. 67.

8. Murzabaeva R.T. Interferon system and the immune status in patients suffering from hemorrhagic fever with renal syndrome: thesis of PhD dissertation. – 2003. – P. 47.

9. Richkova O.A., Skripchenko N.V., Lashuba E.A. Dysfunction of the immune system in the pathogenesis of complicated meningococcal disease in children // Infectious diseases. – 2009. – Vol. 7, № 2. – P. 32-37.

10. Sidelnikov Yu.N., Martinenko A.Yu. Method of evaluation of severity level of the hemorrhagic fever with renal syndrome development and its prognostic value // Far Eastern medical journal. – 2003. – № 4. – P. 23-26.

11. Slonova R.A., Tkachenko E.A., Ivanis V.A., et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome (modern aspects of ecology, etiology, epidemiology, immunopathogenesis, diagnostics, clinical features and treatment). – Vladivostok: Publishing house PLC «Primpoligraphcombinat», 2006. – P. 246.

12. Tagirova Z.G., Akhmedov D.P., Amirova D.M. Proinflammatory cytokines values in patients suffering from shigellosis // Infectious diseases. – 2010. – Vol. 8, № 1. – P. 55-57.

13. Yushuk N.D., Valishin D.A., Sakhautdinova G.V., Sibiriyak S.V. Cytokine dynamics in blood serum of patients suffering from hemorrhagic fever with renal syndrome // Epidemiology and infectious diseases. – 1999. – № 4. – P. 36-37.

Координаты для связи с авторами: Мартыненко Андрей Юрьевич – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ДВГМУ; Томилка Геннадий Степанович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-30-53-11, e-mail: genntom@mail.fesmu.ru; Обухова Галина Григорьевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник ЦНИЛ ДВГМУ.

