

УДК 616.9

*Г.М. Хасанова, А.Н. Хасанова, А.В. Музыченко**Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа***ВЗАИМОСВЯЗЬ КОНЦЕНТРАЦИИ МЕТАБОЛИТОВ ВИТАМИНА D И ЦИТОКИНОВ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

Проанализирована взаимосвязь уровня метаболитов витамина D в сыворотке крови и цитокинов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Выявлено наличие достоверной прямой корреляционной связи между кальцитриолом и IL-2 ($r=+0,61$ при $p<0,05$), между кальцитриолом и INF- γ ($r=+0,51$ при $p<0,05$) и достоверной обратной корреляционной связи между концентрацией кальцитриола и уровнем провоспалительного цитокина TNF- α ($r=-0,53$ при $p<0,05$).

Ключевые слова: витамин D, геморрагическая лихорадка, почечный синдром, цитокины.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое хантавирусное зоонозное инфекционное заболевание, которое характеризуется циклическим течением, развитием интоксикационного синдрома, системным поражением сосудов микроциркуляторного русла, гемодинамическими расстройствами и поражением почек. ГЛПС занимает ведущее место по заболеваемости людей среди природно-очаговых инфекционных болезней в Российской Федерации и первое место в краевой патологии Республики Башкортостан. Отсутствие тенденции к снижению заболеваемости, появление новых очагов инфекции, высокий социально-экономический ущерб, обусловленный развитием тяжелых осложнений и длительной временной нетрудоспособностью реконвалесцентов, определяют высокую значимость изучения данного заболевания. Согласно литературным данным, при ГЛПС отмечаются нарушения баланса витаминов, макро- и микроэлементов [1–3], в частности содержания кальция и фосфора в крови. Однако исследований уровня витамина D как одного из регуляторов фосфорно-кальциевого обмена при ГЛПС ранее не проводилось. Исследования последних лет показали, что витамин D обладает также иммуностропным действием [4], а при ГЛПС одним из основных звеньев патогенеза является нарушение иммунологического статуса.

Целью исследования было изучение взаимосвязи уровней цитокинов (TNF- α , INF- γ , IL-2), 25(OH)-витамина D (кальцитриола) и 1,25(OH) $_2$ -витамина D (кальцитриола) в крови больных ГЛПС в зависимости от формы и периода заболевания.

Материал и методы. В основу работы положены исследования, проведенные на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 13» и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Инфекционная клиническая больница № 4» г. Уфы. Обследовано 114 больных в возрасте 18–55 лет, средний возраст – (36,3 \pm 2,5) лет, с серологически подтвержденным диагнозом ГЛПС. Из них 94 (82,4 %) мужчины и 20 (17,5 %) женщин. Степень тяжести заболевания определяли, используя классификацию Б.З. Сиротина [2]. Количество больных со среднетяжелой формой составило 53 человека, с тяжелой – 61. Для контроля лабораторных исследований была сформирована группа из 44 практически здоровых лиц соответствующего возраста. Уровень кальцитриола и кальцитриола в сыворотке крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Цитокины – фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерферон- γ (INF- γ), интерлейкин-2 (IL-2) – определяли иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов

© Г.М. Хасанова, А.Н. Хасанова, А.В. Музыченко, 2016

ЗАО «Вектор–Бест», г. Новосибирск. Полученные данные статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. Были исследованы уровни цитокинов, витамина D и его метаболитов в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести болезни, периода заболевания и выраженности основных клинических синдромов. Исследования показали, что в олигурический период наблюдалось значительное снижение концентрации $1,25(\text{OH})_2$ -витамина D (кальцитриола) в сыворотке крови относительно показателей контрольной группы. Причем у больных с тяжелой формой ГЛПС отмечается выраженный дефицит кальцитриола в олигурический период до $(2,7 \pm 0,4)$ пг/мл ($p < 0,05$). Кроме того, уровень кальцитриола в данный период достоверно ниже, чем у больных средней тяжести заболевания. Содержание $25(\text{OH})$ -витамина D (кальцидиола) в сыворотке крови больных ниже контрольных показателей выявлено в олигурический и полиурический периоды. При тяжелой форме ГЛПС концентрация кальцидиола так же, как и кальцитриола, достоверно ниже, чем при среднетяжелом течении заболевания и составляла в олигурический период $(5,8 \pm 1,2)$ и $(8,7 \pm 1,3)$ нг/мл ($p < 0,05$) соответственно. В период ранней реконвалесценции содержание кальцидиола и кальцитриола было в пределах нормы, оставаясь достоверно сниженным по сравнению с контрольными показателями.

Важное значение в патогенезе ГЛПС имеют иммунологические нарушения. В ответ на массивную антигенную атаку включается универсальная реакция организма – выброс в кровь провоспалительных цитокинов с развитием «цитокинового шторма». Высокий уровень TNF- γ уже в раннюю фазу хантавирусной инфекции позволяет отнести его к факторам усиления капиллярной проницаемости.

При анализе концентрации провоспалительного цитокина TNF- α в лихорадочный период выявлен подъем его титра при среднетяжелой форме ГЛПС в 12,1 раза, при тяжелой – в 17,5 раза по сравнению с контролем. В динамике заболевания наблюдалось дальнейшее повышение содержания TNF- α , которое достигало максимальных значений в олигурический период как при среднетяжелой, так и при тяжелой форме ГЛПС. В периоде реконвалесценции содержание TNF- α уменьшалось, оставаясь значительно выше, чем в контрольной группе. При исследовании

содержания IFN- γ была выявлена совершенно другая тенденция в отличие от TNF- α . Снижение продукции IFN- γ указывает на задержку созревания как T-лимфоцитов, так других стволовых полипотентных клеток костного мозга, ингибируется пролиферативная активность зрелых моноцитов. Наиболее низкие уровни IFN- γ были выявлены при острой почечной недостаточности.

Уровень IL-2 – важного медиатора иммунитета, особенно клеточного, в лихорадочном периоде среднетяжелой формы ГЛПС не отличался от такового в контрольной группе, а при тяжелой форме снижался и составлял $(4,9 \pm 0,6)$ пг/мл, $p < 0,05$. На протяжении олигурического и полиурического периодов отмечалось дальнейшее снижение уровня IL-2 с последующей нормализацией показателей в периоде реконвалесценции при среднетяжелой форме ГЛПС – $(6,1 \pm 0,6)$ пг/мл, $p < 0,05$, оставаясь сниженным у больных тяжелой формой – $(5,1 \pm 0,3)$ пг/мл, $p < 0,05$.

Основным биологическим эффектом IL-2 является стимуляция пролиферации T- и NK-клеток. Следовательно, низкий уровень IL-2 является одним из факторов депрессии T-клеточного иммунного ответа в период разгара ГЛПС.

Наши исследования показали наличие достоверной прямой корреляции при сопоставлении титра кальцитриола и IL-2 ($r = +0,61$ при $p < 0,05$), а также кальцитриола и INF- γ ($r = +0,51$ при $p < 0,05$). Кроме того, выявлена достоверная обратная корреляционная связь между концентрацией кальцитриола и уровнем провоспалительного цитокина TNF- α ($r = -0,53$ при $p < 0,05$).

По данным [3], на активированных клетках макрофагально-моноцитарной системы экспрессируются специальные рецепторы к кальцитриолу, обеспечивающие дифференцировку моноцитов и прелимфоцитов до зрелых форм, способных продуцировать достаточное количество интерлейкинов, факторов роста и других кальций-зависимых медиаторов иммунного ответа. Возможно, этим можно объяснить выявленную нами прямую корреляционную связь между кальцитриолом и IL-2, а также между кальцитриолом и INF- γ .

Выводы

1. Выявлена достоверная прямая корреляционная связь между кальцитриолом и IL-2, а также между кальцитриолом и INF- γ .

2. Установлена достоверная обратная корреляционная связь между кальцитриолом

и уровнем провоспалительного цитокина TNF- α .

3. Наличие взаимосвязей изменений уровней кальцитриола, IL-2, INF- γ и TNF- α ука-

зывает на возможную роль дефицита активного метаболита витамина D в развитии иммунологических нарушений при геморрагической лихорадке с почечным синдромом.

Список литературы

1. Некоторые показатели белкового обмена и витаминного баланса у больных дальневосточной геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Н.Г. Концевая, А.А. Константинов, С.Е. Шапиро и др. // Вопросы мед. химии. – 1970. – Т. 16, № 4. – С. 376–381.

2. Руснак Ф.И. Витамин D и прогрессирование заболеваний почек / Ф.И. Руснак // Вестник научн.-техн. развития. – М., 2009. – № 11 (27). – С. 52–64.

3. Хасанова Г.М. Связь витаминно-микроэлементного баланса с цитокиновым статусом при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Г.М. Хасанова, А.В. Тутьельян, Д.А. Валишин // Российск. иммунол. журнал. – 2013. – Т. 7 (16), № 4. – С. 445–450.

4. Ребров В.Г. Витамины, макро- и микроэлементы / В.Г. Ребров, О.А. Громова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 960 с.

5. Хасанова Г.М. Циркулирующие цитокины у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Г.М. Хасанова, А.В. Тутьельян, Д.А. Валишин // Инфекционные болезни. – М., 2011. – Т. 9, № 3. – С. 31–34.

6. Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Б.З. Сиротин. – Хабаровск, 1994. – 302 с.

Г.М. Хасанова, А.Н. Хасанова, А.В. Музиченко

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК КОНЦЕНТРАЦІЇ МЕТАБОЛІТІВ ВІТАМІНУ D І ЦИТОКІНІВ ПРИ ГЕМОРАГІЧНІЙ ЛИХОМАНЦІ З НИРКОВИМ СИНДРОМОМ

Проаналізовано взаємозв'язок рівня метаболітів вітаміну D в сироватці крові і цитокінів у хворих на геморагічну лихоманку з нирковим синдромом. Виявлено наявність достовірного прямого кореляційного зв'язку між кальцитріолом і IL-2 ($r = + 0,61$ при $p < 0,05$), між кальцитріолом і INF- γ ($r = + 0,51$ при $p < 0,05$) та достовірного зворотного кореляційного зв'язку між концентрацією кальцитріолу і рівнем прозапальних цитокінів TNF- α ($r = -0,53$ при $p < 0,05$).

Ключові слова: вітамін D, геморагічна лихоманка, нирковий синдром, цитокіни.

G.M. Khasanova, A.N. Khasanova, A.V. Muzychenko

CORRELATIONS BETWEEN THE CONCENTRATION OF VITAMIN D METABOLITES AND CYTOKINES DURING HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

The article provides an analysis of the relationship of vitamin D metabolites in serum and cytokines in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. It revealed the existence of reliable direct correlation between calcitriol and IL-2 ($r = + 0,61$ at $p < 0,05$), between calcitriol and INF- γ (at $p < 0,05$ $r = + 0,51$) and significant negative correlation between the concentration of calcitriol and the level of pro-inflammatory cytokine TNF- α ($r = -0,53$ at $p < 0,05$).

Key words: vitamin D, hemorrhagic fever, renal syndrome, cytokines.

Поступила 04.08.16