

АКТИВНОСТЬ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ

Алымбаев Э.Ш.¹, Терехова О.И.² Email: Alymbaev1792@scientifictext.ru

¹Алымбаев Эркин Шакирович – доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой;

²Терехова Оксана Игоревна – аспирант,
кафедра факультетской педиатрии,

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,
г. Бишкек, Кыргызская Республика

Аннотация: в работе представлены данные активности медиаторов воспаления (интерлейкинов, средне-молекулярных пептидов) в плазме крови при сахарном диабете и диабетической нефропатии у детей. Объектом исследования стали 60 детей с сахарным диабетом I типа без диабетической нефропатии и с сахарным диабетом I типа, осложненным диабетической нефропатией. Показано, что осложненный сахарный диабет сопровождается активацией цитокиновой (интерлейкиновой) системы и увеличением концентрации средне-молекулярных пептидов в крови, отражающими тяжесть эндогенной интоксикации организма при поражении почек.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет, диабетическая нефропатия, цитокины, интерлейкины, медиаторы воспаления, средне-молекулярные пептиды.

THE ACTIVITY OF MEDIATORS OF INFLAMMATION IN DIABETES AND DIABETIC NEPHROPATHY IN CHILDREN

Alymbaev E.Sh.¹, Terekhova O.I.²

¹Alymbaev Erkin Shakirovich - MD, professor, Head of the Department;

²Terekhova Oksana - graduate student,

DEPARTMENT OF FACULTY PEDIATRICS,

KYRGYZ STATE MEDICAL ACADEMY I.K. AHUNBAEV, BISHKEK, REPUBLIC OF KYRGYZSTAN

Abstract: the paper presents the activity of inflammatory mediators (interleukins, middle-molecular peptides) in the blood plasma in patients with diabetes mellitus and diabetic nephropathy in children. The object of the study of 60 children with type 1 diabetes without diabetic nephropathy with type 1 diabetes mellitus complicated by diabetic nephropathy. It is shown that complications of diabetes is accompanied by activation of cytokine (interleukin) system and increases the concentration of middle-molecular peptides in the blood, reflecting the severity of endogenous intoxication with kidney disease.

Keywords: children, diabetes, diabetic nephropathy, cytokines, interleukins, inflammatory mediators, middle-molecular peptides.

УДК 61

Актуальность. В настоящее время во всем мире сахарный диабет (СД) 1 типа у детей является актуальной проблемой общественного здравоохранения, который в 30 - 50% случаев осложняется диабетической нефропатией (ДН). ДН в свою очередь зачастую требует заместительной терапии почечной недостаточности и в значительной степени ухудшает качество жизни детей [1, 2]. При этом многие аспекты патогенеза ДН в настоящее время остаются открытыми. Ранее рассматривали ДН как невоспалительное поражение почек, но исследования последних лет показали, что развитие ДН протекает на фоне воспалительной реакции почечной системы [3, 4].

Развитие воспалительной реакции во многом обуславливается активацией медиаторов воспаления различной природы, в частности, цитокиновой системой, обладающей широким спектром биологических свойств, а так же медиаторами пептидной природы, которым относятся средне-молекулярные пептиды (СМП) [5, 6]. Цитокины многофункциональны и универсальны, связываясь с рецепторами клеток-мишеней органов оказывают свое биологическое действие посредством регуляции пролиферации, дифференцировки клеток, метаболизма, воспаления, иммунного ответа [4, 7]. Накопление СМП в крови выше границ, определяемых уровнем катаболизма и функциональной активностью систем детоксикации в норме, приводит к развитию симптомов характерных воспалению [8].

Недостаточная изученность участия медиаторов воспаления в развитии ДН обусловило необходимость настоящих исследований.

Цель работы - определить активность интерлейкинов (ИЛ) и содержание СМП в крови у детей с сахарным диабетом 1 типа без и с ДН.

Материалы и методы.

Объектом исследования явились 60 детей и подростков в возрасте 7 - 14 лет, составившие 2 клинические группы, из которых: 40 детей с СД 1 типа (I клиническая группа), 20 детей – с ДН (II клиническая группа). В качестве контрольной группы обследовано 12 здоровых детей. Средний возраст клинической группы составил $10,2 \pm 2,4$ лет, контрольной – $11,5 \pm 2,2$ лет.

Диагноз СД 1 типа с ДН верифицирован на основании общепринятых международных критериев диагностики, при этом ДН подтверждалась трехкратным исследованием суточной мочи на микроальбуминурию [9].

Определение содержания в плазме крови ИЛ - 1 β , 2, 4, 6 проводили методом иммуноферментного анализа наборами фирмы «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия). Определение концентрации в плазме крови СМП массой 500-5000 дальтон проводилось спектрофотометрическим методом [8].

Материал обработан методом вариационной статистики на персональном компьютере с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v 6.0).

Результаты и обсуждение.

Как видно из данных таблицы 1, в группе детей с СД 1 типа (I клиническая группа) по сравнению с контрольной группой наблюдается повышение в плазме крови концентрации ИЛ-2 ($P<0,05$) и ИЛ-4 ($P<0,01$), а значение ИЛ-1 β и ИЛ-6 не достигают достоверных изменений ($P>0,05$). Концентрация СМП также значительно повышается ($P<0,05$). В группе детей с ДН (II клиническая группа) по сравнению с контрольными значениями наблюдается двукратное повышение концентрации ИЛ-1 β , 6 ($P<0,01$), а концентрация ИЛ-2, 4 увеличивается в три раза ($P<0,01$ – $P<0,001$). По отношению к показателям I клинической группы, наблюдается двукратное увеличение концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-6 ($P<0,01$), ИЛ-2 ($P<0,05$), а значение ИЛ-4 не достигает значимых изменений ($P>0,05$). Концентрация в крови СМП в клинических группах также значимо повышается ($P<0,05$ – $P<0,001$), причем его значение во II клинической группе также достоверно выше значения в I клинической группе.

Таблица 1. Концентрация ИЛ в плазме крови у детей и подростков клинических групп

Анализируемые группы	Статистические показатели	Анализируемые ИЛ				
		ИЛ-1 β пг/мл	ИЛ-2 пг/мл	ИЛ-4 пг/мл	ИЛ-6 пг/мл	СМП, ES
1. контрольная n=12	M ± m	10,4 0,832	4,1 0,24	0,73 0,02	10,65 0,987	0,221 0,009
2. I - клиническая n=40	M ± m P_{2-1}	9,42 0,86 >0,05	7,7 0,64 <0,05	2,45 0,08 <0,001	11,8 1,1 > 0,05	0,269 0,007 <0,05
3. II - клиническая n=20	M ± m P_{3-1} P_{3-2}	21,95 2,01 <0,01 <0,01	13,26 0,95 < 0,01 < 0,05	2,02 0,051 < 0,001 > 0,05	20,69 1,65 < 0,01 < 0,01	0,336 0,008 <0,001 <0,01

Из представленных данных следует, что неизмененное содержание в крови провоспалительных цитокинов - ИЛ-1 β и ИЛ-6 и повышенное содержание противовоспалительного ИЛ-4, показывают, что у детей I клинической группы метаболические изменения в организме носят компенсированный характер. Так как, ИЛ-4 характеризует противовоспалительный ответ, снижает продукцию ИЛ-12, Т-хелперный ответ, оксид азота, простогландин F2, инициируя переключение на синтез иммуноглобулина Е, пролиферацию активированных тучных клеток. Повышение концентрации ИЛ-2 говорит об активации иммунного ответа, пролиферативно-апоптотической активности клеток, прежде всего лимфоцитов, способствует синтезу оксида азота и формирует стероидорезистентность.

При осложненном течении СД и развитии нефропатии, интерлейкины начинают проникать в системную циркуляцию, концентрируясь в большом количестве, достаточном для реализации своих эффектов. При этом недостаточность регулирующих систем для поддержания гомеостаза, приводит к деструктивным эффектам цитокинов, вызывающих нарушение проницаемости и функции эндотелия капилляров почечной ткани, с формированием отдаленных очагов системного воспаления, развивающего моно- и полигранную дисфункцию. ИЛ-1 β усиливает провоспалительный сигнал, фагоцитоз в макрофагах, местную и системную воспалительную реакцию, инсулинерезистентность. А ИЛ-6 инициирует синтез белков острой фазы, снижает синтез альбумина, включая реализацию иммунного ответа, и перераспределяет энергетический субстрат в пользу моноцитов и иммунных клеток. Все это делает ИЛ-1 β и ИЛ-6 важнейшими медиаторами воспаления в организме.

Накопление в крови СМП при осложненном СД 1 типа свидетельствует с одной стороны о тяжести эндогенной интоксикации уремической природы, а с другой об активации аскорбат-зависимого перекисного окисления липидов, являющихся также медиаторами воспаления липидной природы. Следует отметить, что аскорбат- зависимый путь липоперокисления чрезвычайно чувствителен к самым

незначительным изменениям в концентрации ингибиторов и активаторов радикальных процессов в организме. По всей видимости, можно считать, что степень повышения концентрации в крови СМП будет соответствовать тяжести поражения тканей почек.

Выводы:

- Активность цитокиновой (интерлейкиновой) системы и уровень концентрации СМП в крови, являясь компонентами медиаторов воспаления, отражают степень тяжести метаболических нарушений в организме детей с СД 1 типа без и с диабетической нефропатией.

Список литературы / References

1. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и России / М.В. Шестакова, Ю.И. Сунцов, И.И. Дедов // Сахарный диабет, 2001. № 3. С. 2 - 4.
2. Дедов И.И. Диабетическая нефропатия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. М.: Универсум Паблишинг, 2000. 240 с.
3. Fornoni A. Role of inflammation in diabetic nephropathy / A. Fornoni, A. Ijaz, T. Tejada et.al. // Curr. Diabetes Rev., 2008. № 4. Р. 10 – 17.
4. Бондарь И.А. Патогенез диабетической нефропатии. Иммуновоспалительные факторы / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов // Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М., 2009. С. 109 – 118.
5. Wong C.K. Aberrant activation profile of cytokines and mitogen-activated protein kinases in type 2 diabetic patients with nephropathy / C.K. Wong, A.W. Ho, P.C. Tong et al. // Clin. Exp. Immunol., 2007. V. 149. P. 123 – 131.
6. Goldberg R.B. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications / R.B. Goldberg // J. Clin. Endocrinol. Metab., 2009. V. 94. P. 3171 – 3182.
7. Ruster C. The role of chemokines and chemokine receptors in diabetic nephropathy / C. Ruster, G. Wolf // Front. Biosci, 2008. V. 13. P. 944 – 955.
8. Габриэлян Н.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н.И. Габриэлян, В.И. Липатова // Лабораторное дело, 1984. № 3. С. 138 - 140.
9. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. 7-е изд. М., 2016.