

## СОДЕРЖАНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ СЫВОРОТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

*А. Р. Бабаева, О. Н. Родионова*

*Кафедра факультетской терапии ВолгГМУ*

Выполнен сравнительный анализ цитокинового профиля у 59 больных синдромом раздраженного кишечника (СРК), 20 больных неспецифическим язвенным колитом и 45 практически здоровых лиц. Выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов в сочетании с дефицитом противовоспалительного интерлейкина (ИЛ)-10. Содержание провоспалительных цитокинов у больных СРК с постинфекционным диарейным вариантом также оказалось достоверно выше, чем пациентов с СРК без острой кишечной инфекции в анамнезе.

*Ключевые слова:* фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10.

## CONTENT OF CERTAIN SERUM CYTOKINES IN PATIENTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME

*A. R. Babaeva, O. N. Rodionova*

The study has been carried out on the comparative analysis of the cytokine profile in 59 patients with irritable bowel syndrome (IBS), 20 patients with ulcerative colitis (UC) and 45 healthy subjects (HS). The increased levels of proinflammatory cytokines in combination with anti-inflammatory interleukin(IL)-10 deficit was revealed. The content of proinflammatory cytokines in IBS patients with postinfectious diarrhea variant also was significantly higher than in patients with IBS without acute enteritis infection(AEI) at anamnesis.

*Key words:* TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10.

Большинство межклеточных медиаторов воспаления не синтезируется клетками вне воспалительной реакции и иммунного ответа. Именно поэтому причастность иммунной системы к патогенезу функциональных заболеваний кишечника, в частности синдрому раздраженного кишечника (СРК), долгое время не рассматривалась, а исследования в этом направлении не проводились [1]. Однако данные о цитокиновом балансе у больных функциональной диспепсией (ФД) и СРК на сегодня крайне немногочисленны [2–4], а стройно сформулированная концепция возможных нарушений цитокинового статуса у данной категории пациентов вовсе отсутствует [5]. Более того, сообщений, посвященных анализу межклеточных взаимоотношений на уровне ведущих оппозиционных цитокинов в периферической крови у больных ФД и СРК в отечественной литературе нами не было найдено.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить состояние цитокинового звена иммунитета у больных СРК.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 112 больных функциональными заболеваниями (ФЗ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), из них — 53 (47,32 %) пациента с ФД и 59 пациентов с СРК. Средний возраст в группах ФД и СРК оказался равным (31,6  $\pm$  2,9 и 34,5  $\pm$  3,1) года соответственно. В группы сравнения вошли 20 больных язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) [средний возраст (31,62  $\pm$  2,91) года] и 20 больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК) [средний возраст (34,58  $\pm$  3,12) лет]. Контрольную группу составили 45 практически здоро-

вых людей (ЗЛ) в возрасте от 18 до 45 лет [средний возраст (26,9  $\pm$  4,22) года]. Возрастной и гендерный состав исследованных групп был вполне сопоставим.

Диагноз СРК верифицировали в соответствии с Римскими критериями III (2006) после тщательного клинического, лабораторного и инструментального обследования. В ходе исследования выявлено, что диагнозу СРК с преобладанием запоров (СРК-З) соответствовали 22 (37,29 %) человека, диагнозу СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) установлен у 27 (45,76 %) обследуемых. 8 (13,56 %) человек имели СРК по смешанному варианту (СРК-С), у 2 пациентов оказалось недостаточно данных, чтобы отнести клиническую картину заболевания к одному из трех основных клинических вариантов СРК (так называемый недифференцируемый тип СРК). В свою очередь, в зависимости от наличия или отсутствия острой кишечной инфекции (ОКИ) в анамнезе группа СРК разделена на постинфекционный диарейный вариант СРК (11 человек; 40,74 %) и СРК с диареей без наличия в анамнезе ОКИ (16 человек; 59,26 %). Постинфекционный констипационный вариант СРК выявлен у 1 больного. Интенсивность ведущих клинических признаков СРК оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы и выражали в баллах (от 0 до 10). Постановка диагноза НЯК осуществлялась на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных, а также морфологического заключения с использованием диагностических критериев Lennard-Jones (1989) диагноза НЯК.

Критериями включения в исследование были: возраст от 18 лет до 45 лет; соответствие Римским критериям III (2006) диагноза СРК; способность к адекватному сотрудничеству в процессе исследования; нор-

мальное значение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови (1,23—2,43 мкМЕ/л); письменное согласие пациента на обследование.

Критериями исключения из исследования являлись: наличие органической патологии ЖКТ; симптомы «тревоги», позволяющие заподозрить органическое заболевание (немотивированная потеря массы тела; дисфагия; рвота с кровью; мелена, гематохезия; симптомы диспепсии, впервые возникшие в возрасте старше 45 лет); сопутствующий прием лекарственных средств, потенциально способных приводить к нарушению функции ЖКТ; прогрессирующее течение заболевания; лихорадка; изменения в объективном статусе (гепатомегалия, спленомегалия и т. д.), лабораторные сдвиги (кровь в кале, лейкоцитоз, анемия, ускорение СОЭ), изменения в биохимии крови и т. д.), повышение уровня ТТГ в сыворотке крови (выше 2,43 мкМЕ/л), снижение уровня ТТГ в сыворотке крови (ниже 1,23 мкМЕ/л); наличие любых острых заболеваний или обострений хронических процессов.

Все пациенты обследованы по единой программе, включающей в себя обязательные инструментальные исследования (эзофагогастродуоденоскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, эндоскопию толстой кишки и ирригографию) и диагностический лабораторный минимум по общепринятым методикам (общий анализ крови и мочи, общий белок и белковые фракции крови, глюкоза крови, электролиты, биохимическое исследование крови — билирубин, трансаминазы, мочевины, креатинин).

Изучение цитокинового статуса включало в себя определение количественного содержания фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи наборов реагентов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) и ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). За нормальный уровень ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 приняты показатели, полученные в контрольной группе. Для ФНО- $\alpha$  он составил (24,57  $\pm$  3,81) пг/мл, для ИЛ-1 $\beta$  — (30,16  $\pm$  5,42) пг/мл, для ИЛ-6 — (7,24  $\pm$  1,83) пг/мл, ИЛ-8 — (18,62  $\pm$  2,07) пг/мл и для ИЛ-10 — (8,47  $\pm$  1,36) пг/мл, что сопоставимо с результатами, опубликованными в литературе.

Для оформления результатов исследований применялась программа «Excel». Достоверность различий оценивали по *t*-критерию Стьюдента. Для оценки взаимосвязи отдельных признаков проводили корреляционный анализ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов исследования позволил установить, что у 81,36 % пациентов с СРК обнаружено изменение содержания хотя бы одного из исследуемых цитокинов в сыворотке крови. Продукция ФНО- $\alpha$  в крови пациентов с СРК превышала аналогичные показатели в группе ЗЛ в 2,61 раза, ИЛ-1 $\beta$  — в 2,08 раза, ИЛ-6 — в 3,64 раза, ИЛ-8 — в 2,22 раза, но оказалась достоверно ниже, чем у пациентов с НЯК (табл. 1).

На основании полученных данных определено, что при СРК выработка сывороточного ИЛ-10 существенно ( $p < 0,05$ ) снижена по сравнению с контролем. Концентрация противовоспалительного ИЛ-10 у больных СРК при отсутствии статистической разницы со ЗЛ оказалась достоверно меньше, чем у пациентов с органической патологией кишечника. Известно, что противовоспалительный процесс в ЖКТ. Если ИЛ-10 вырабатывается достаточно, он уменьшает синтез ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ . Установленное нами снижение содержания ИЛ-10 в крови больных СРК косвенно указывает на угнетение Тх2-клеток.

Таблица 1

**Сравнительный анализ среднего значения концентрации ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови больных СРК, НЯК и ЗЛ,  $M \pm m$ , пг/мл**

Клинические группы	ФНО- $\alpha$	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10
Больные СРК, $n = 59$	64,23 $\pm$ 2,13* #	62,83 $\pm$ 6,08* #	26,33 $\pm$ 2,09* #	41,38 $\pm$ 6,73* #	7,13 $\pm$ 5,49#
Больные НЯК, $n = 20$	242,29 $\pm$ 11,08*	789,34 $\pm$ 19,26*	839,75 $\pm$ 12,73*	482,65 $\pm$ 14,03*	96,74 $\pm$ 10,31*
ЗЛ, $n = 45$	24,57 $\pm$ 3,81	30,16 $\pm$ 5,42	7,24 $\pm$ 1,83	18,62 $\pm$ 2,07	8,47 $\pm$ 1,36

\*Достоверность различий со ЗЛ; # достоверность различий показателей с НЯК.

Исходя из средних значений концентрации медиаторов воспаления, полученных при исследовании образцов крови ЗЛ, мы провели анализ частоты обнаружения повышенного уровня провоспалительных цитокинов и сниженной концентрации противовоспалительного ИЛ-10 в группе СРК по сравнению с группами НЯК и ЗЛ. Установлено, что частота повышенного содержания ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови больных СРК выявлена в 40,68; 30,51; 27,12 и 32,2 % случаев соответственно, что оказалась выше, чем у ЗЛ (2,22; 4,44; 2,22 и 4,44 % случаев соответственно). Однако по сравнению с группой НЯК (85,0; 70; 60 и 65 % случаев соответственно) гиперпродукция ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 у пациентов с СРК выявлялась реже. Дефицит сывороточного ИЛ-10 чаще обнаруживался в группе СРК (20,34 %), в то время как его сниженное содержание в группах НЯК и ЗЛ установлено лишь в 10 и 6,67 % случаев соответственно.

Поскольку выявленные изменения концентрации цитокинов, а также анализ частоты их измененной концентрации при СРК позволяют предположить участие указанных цитокинов в формировании ведущих патогенетических механизмов СРК, нами проведен анализ их содержания у больных с различными клиническими вариантами данной патологии для уточнения возможной роли медиаторов воспаления в формировании клинической картины заболевания (табл. 2). Концентрация

ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови больных СРК-3 оказалась достоверно выше, чем у ЗЛ. Подобные закономерности выявлены по уровню всех провоспалительных цитокинов у пациентов СРК-Д. В обеих указанных группах СРК концентрация изучаемых цитокинов была достоверно меньше, чем у больных НЯК. При сравнении указанных групп СРК между собой выявлены достоверные различия по уровню ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  за счет более высоких концентраций данных цитокинов в группе СРК-Д.

Таблица 2

**Концентрация ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови больных СРК-3, СРК-Д, НЯК и ЗЛ,  $M \pm m$ , пг/мл**

Клинические группы	ФНО- $\alpha$	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10
Больные СРК-3, $n = 22$	63,17 $\pm$ 5,32* #	54,61 $\pm$ 9,86* #	21,99 $\pm$ 7,69#	21,03 $\pm$ 10,04#	9,35 $\pm$ 3,24#
Больные СРК-Д, $n = 27$	82,06 $\pm$ 3,31* # *	84,42 $\pm$ 5,34* # *	30,49 $\pm$ 4,82* #	43,73 $\pm$ 9,06* #	5,29 $\pm$ 2,74#
Больные НЯК, $n = 20$	242,29 $\pm$ 11,08*	789,34 $\pm$ 19,26*	839,75 $\pm$ 12,73*	482,65 $\pm$ 14,03*	96,74 $\pm$ 10,31*
ЗЛ, $n = 45$	24,57 $\pm$ 3,81	30,16 $\pm$ 5,42	7,24 $\pm$ 1,83	18,62 $\pm$ 2,07	8,47 $\pm$ 1,36

\*Достоверность по сравнению с контролем; # достоверность различий показателей с НЯК; \* достоверность различий показателей с СРК-3.

Наряду с этим мы оценивали средние значения концентрации цитокинов в сыворотке крови больных СРК-Д с учетом наличия в анамнезе указаний на перенесенную ОКИ (табл. 3).

Содержание провоспалительных цитокинов у больных СРК-Д вне зависимости от наличия/отсутствия ОКИ достоверно превышало эти показатели у ЗЛ, однако оказалось существенно ниже, чем у пациентов с НЯК. Однако у больных СРК-Д, перенесших ОКИ, сывороточная концентрация ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  оказалась достоверно выше, чем в группе больных СРК-Д без наличия ОКИ. Статистически значимых различий по среднему уровню концентрации противовоспалительного ИЛ-10 между обеими группами СРК-Д не выявлено.

Для более полного решения вопроса о роли цитокинов в развитии клинической картины СРК нами проведен корреляционный анализ между выраженностью ведущих клинических проявлений заболевания и уровнем межклеточных медиаторов воспаления. Интенсивность клинических признаков в группе СРК находилась в корреляционной зависимости умеренной ( $+0,3 \leq r \leq +0,69$ ) и слабой ( $0 \leq r \leq +0,29$ ) силы от сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов, между тем, у больных НЯК выявлена более выраженная корреляционная зависимость интенсивности органных проявлений заболевания от уровня повышения указанных межклеточных медиаторов воспаления. Степень увеличения провоспалительных цитокинов

в группе влияла, прежде всего, на выраженность абдоминального дискомфорта и метеоризма. Напротив, обратная слабая ( $0 \leq r \leq -0,29$ ) корреляционная связь обнаружена между ведущими диагностическими критериями диспепсии и уровнем ИЛ-10 в сыворотке крови больных СРК.

Таблица 3

**Сравнительный анализ средней концентрации ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 у больных СРК-Д без ОКИ, СРК-Д с ОКИ, НЯК и ЗЛ,  $M \pm m$ , пг/мл**

Клинические группы	ФНО- $\alpha$	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10
СРК-Д, без наличия в анамнезе ОКИ, $n = 16$	67,13 $\pm$ 7,42* #	59,22 $\pm$ 8,65* #	24,81 $\pm$ 5,63* #	35,26 $\pm$ 4,09* #	6,34 $\pm$ 2,82#
СРК-Д, с наличием в анамнезе ОКИ, $n = 11$	98,04 $\pm$ 8,65* # *	112,37 $\pm$ 9,02* # *	37,42 $\pm$ 7,24* #	52,86 $\pm$ 8,39* #	4,57 $\pm$ 2,93#
НЯК, $n = 20$	242,29 $\pm$ 11,08*	789,34 $\pm$ 19,26*	839,75 $\pm$ 12,73*	482,65 $\pm$ 14,03*	96,74 $\pm$ 10,31*
ЗЛ, $n = 45$	24,57 $\pm$ 3,81	30,16 $\pm$ 5,42	7,24 $\pm$ 1,83	18,62 $\pm$ 2,07	8,47 $\pm$ 1,36

\*Достоверность различий со ЗЛ; # достоверность различий с НЯК; \* достоверность различий с СРК-Д без наличия ОКИ в анамнезе.

В группе больных СРК между интенсивностью абдоминалгий, а также преобладанием жидкого стула установлена прямая сильная корреляционная связь ( $r > +0,7$ ) с уровнем ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , что может говорить о возможном участии данных цитокинов в формировании диарейного синдрома. При проведении корреляционного анализа между уровнем противовоспалительного ИЛ-10 и исследуемыми клиническими показателями у больных СРК верифицирована обратная связь средней силы ( $+0,3 \leq r \leq +0,69$ ) по интенсивности абдоминалгий, абдоминального дискомфорта и преобладания жидкого стула.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Содержание ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 в группе СРК превышало контрольные значения в 2,61, 2,08, 3,64 и 2,22 раза соответственно, но оказалось достоверно ниже по сравнению с группой НЯК. В группе больных СРК повышенное содержание ФНО- $\alpha$  имело место у 40,68 % больных, ИЛ-1 $\beta$  — у 30,51 %, ИЛ-6 — у 27,12 % и ИЛ-8 — у 32,2 %.

2. Среднее значение концентрации противовоспалительного ИЛ-10 в группе СРК, независимо от клинического варианта заболевания, оказалось достоверно меньше по сравнению с пациентами с НЯК. Сниженная концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови больных СРК выявлена в 20,34 % случаев.

3. Концентрация ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови больных СРК с констипационным вариантом заболевания была достоверно выше, чем в контрольной группе

ЗЛ. Подобные закономерности выявлены по уровню всех провоспалительных цитокинов у пациентов СРК с диарейным вариантом. В обеих указанных группах концентрация изучаемых цитокинов оказалась достоверно меньше, чем у больных НЯК. При этом у больных с диарейным вариантом СРК сывороточная концентрация ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  достоверно превышала аналогичные показатели в группе больных с констипационным вариантом СРК.

4. Содержание провоспалительных цитокинов у больных с постинфекционным диарейным вариантом также оказалось достоверно выше, чем у ЗЛ и значительно ниже, чем у пациентов с НЯК. При этом у больных с диарейным вариантом СРК, перенесших ОКИ, сывороточная концентрация ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  достоверно превышала аналогичные показатели в группе больных СРК с преобладанием диареи, но без наличия ОКИ в анамнезе.

5. Интенсивность клинических признаков в группе СРК находилась в корреляционной зависимости умеренной и слабой силы от сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов. Выраженность клинических проявлений заболевания при СРК находилась в обратной корреляционной зависимости от уровня противовоспалительного ИЛ-10.

Таким образом, выявленные нарушения свидетельствуют о дисбалансе в системе цитокиновой регуляции

у больных СРК. Это проявляется не только значительным преобладанием уровня провоспалительных ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 над противовоспалительным звеном, но и уменьшенным содержанием ИЛ-10. Достоверные изменения концентрации цитокинов, ответственных за разные звенья иммунитета, позволяют сделать заключение о возможном участии этих показателей в развитии СРК. В этой связи представляется целесообразным обсуждать диагностическую ценность определения цитокинового статуса для верификации диагноза СРК. Более того, исследование системы регуляторных цитокинов при СРК имеет важное прогностическое значение, поскольку уровень межклеточных медиаторов воспаления коррелирует с выраженностью ведущих клинических симптомов СРК.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chadwick V. S., Chen W., Shu D., et al. // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 122. — P. 1778—1783.
2. Gwee K. A., Collins S. M., Read N. W., et al. // Gut. — 2003. — Vol. 52. — P. 523—526.
3. Gonsalkorale W. M., Perrey C., Pravica V., et al. // Gut. — 2003. — Vol. 52. — P. 91—93.
4. O'Mahony L., Feeney M., O'Halloran S., et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 15. — P. 1219—1225.
5. Schreiber S., Heining T. // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 108. — P. 1434—1444.

УДК 611.441-053.3

## РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СОМАТОТИПОВ И КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗМЕРОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЛИЦ 8—15 ЛЕТ ВОЛГОГРАДСКОГО РЕГИОНА

*Е. Д. Лютая, С. А. Змеев*

*Кафедра анатомии человека, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии ВолгГМУ*

Изучено распределение соматотипов по габаритному уровню варьирования признаков у детей и подростков обоего пола, проживающих в Волгоградском регионе. Показана взаимосвязь соматотипа с размерами щитовидной железы по данным ультразвукового исследования. Приведены диаграммы распределения объема щитовидной железы в зависимости от соматотипов.

*Ключевые слова:* соматотип, щитовидная железа, ультразвуковое исследование.

## SOMATOTYPE DISTRIBUTION AND ANATOMIC FEATURES OF THYROID GLAND DIMENSIONS IN PERSONS AGED 8—15 OF VOLGOGRAD REGION

*E. D. Lutaya, S. A. Zmeyev*

We investigated somatotype distribution by overall variation level of features in children and adolescents of both sex dwelling in the Volgograd region. Correlation of somatotype with ultrasound (US) dimensions of thyroid gland is revealed. Diagrams of thyroid gland volume distribution according to somatotypes are presented.

*Key words:* somatotype, thyroid gland, ultrasound imaging.

В настоящее время заболевания щитовидной железы (ЩЖ) выходят на первое место среди всей эндокринной патологии у детей.

Особую озабоченность вызывает то, что йодная недостаточность у детей проявляется комплексом специфических для этого возраста соматических и психо-