

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(5)

2011 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень
научных изданий Респуб-
лики Беларусь для опубликова-
ния диссертационных иссле-
дований по медицинской и
биологической отраслям науки
(31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Компьютерная верстка
А.А. Гурин

Подписано в печать 11.04.11.
Формат 60×90/8. Бумага офсетная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Доп тираж 46 экз.
Усл. печ. л. 22,3. Уч.-изд. л. 20,1.
Зак. 861.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и экологии
человека»
ЛИ № 0230/0131895 от 3.01.2007 г.

Отпечатано в Филиале БОРБИЦ
РНИУП «Институт радиологии».
220112, г. Минск,
ул. Шпилевского, 59, помещение 7Н

ISSN 2074-2088

Главный редактор

В.П. Сытый (д.м.н., профессор)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), Ю.В. Висенберг (к.б.н., отв. секретарь), Н.Г. Власова (к.б.н., доцент), А.В. Величко (к.м.н., доцент), В.М. Дорофеев (к.м.н., доцент), В.В. Евсеенко (к.п.с.н.), А.В. Кортаев А.В. (к.м.н.), Н.Б. Кривелевич (к.м.н.), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарович (к.м.н.), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), А.В. Рожко (к.м.н., доцент), Г.Н. Романов (к.м.н.), А.М. Скрябин (к.м.н.), А.Е. Силин (к.б.н.), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), О.В. Черныш (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н.), А.Н. Цуканов (к.м.н.)

Редакционный совет

С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), Ю.Е. Демидчик (д.м.н., член-корреспондент НАН РБ, Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), Я.Э. Кенигсберг (д.б.н., профессор, Минск), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Минск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), И.А. Новикова (д.м.н., профессор, Гомель), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), В.П. Ситников (д.м.н., профессор, Гомель), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), В.П. Филонов (д.м.н., профессор), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), А.Ф. Цыб (д.м.н., академик РАМН, Обнинск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции

246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.rcrm.by>
e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр радиационной
медицины и экологии человека», 2011

№ 1(5)

2011

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Содержание

Content

Обзоры и проблемные статьи

Котеров А.Н. Перспективы учета «эффекта свидетеля» при оценке радиационных рисков 7

Медико-биологические проблемы

Замотаева Г.А., Степура Н.Н. Влияние различных доз радиойода на состояние иммунной системы больных дифференцированным раком щитовидной железы 20

Кашкалда Д.А., Бориско Г.А. Гендерные особенности изменений про- и антиоксидантных процессов у детей, рожденных в семьях отцов-ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС 27

Мельницкая Т.Б., Симонов А.В., Бельх Т.В. Оценка социально-психологических последствий переживания радиационного риска у населения России и Беларуси 32

Могилевец О.Н., Шейбак В.М., Пырочкин В.М., Могилевец Э.В. Способ биохимической оценки дисфункции эндотелия 37

Молева В.И., Кашина-Ярмак В.Л. Особенности состояния здоровья и иммунологического гомеостаза у детей, родители которых проживали в зонах радиационного загрязнения в детском и подростковом возрасте 42

Ровбутъ Т.И., Мойсеенок А.Г., Харченко О.Ф. Характеристика витаминной обеспеченности как критерий оценки качества жизни детей, проживающих в различных экологических условиях 48

Росина Й., Вранова Я., Квашнак Е., Шута Д., Костргун Т., Навратил Л., Сабол Й., Гон З., Драбова Д. Чешская Республика и авария на Чернобыльской АЭС – 25 лет спустя 55

Reviews and problem articles

Kotero A.N. Prospects of the bystander effect at radiation risks estimation 7

Medical-biological problems

Zamotayeva G.A., Stepura N.N. Effect of various doses of radioactive iodine on immune status of patients with differentiated thyroid cancer 20

Kashkald D.A., Borisko G.A. Gender peculiarities of changes in pro- and antioxidant processes in children born in families of liquidators of Chernobyl nuclear power station accident 27

Melnitskaja T.B., Simonov A.V., Belyh T.V. Estimation of social and psychological consequences of radiation risk among populatoin of Russia and Belarus 32

Mogilevec O.N., Shejbak V.M., Pyrochkin V.M., Mogilevec E.V. Method of the biochemical estimation of endothelial dysfunction 37

Moleva V.I., Kashina-Yarmak V.L. Features of the health state and immunological homeostasis for children, whose parents lived in areas with radiation contamination in child's and juvenile age 42

Roubuts T.I., Mojseenok A.G., Kharchanka A.F. The characteristic of vitamin provision, as criterion of the estimation of quality of the life of children living in different ecological conditions 48

Rosina Y., Vranova Ya., Kvashnak E., Shuta D., Kostrgun T., Navratil L., Sabol Y., Gon Z., Drabova D. The Czech Republic and the Chernobyl accident – 25 years later 55

Клиническая медицина

- Абросимов А.Ю., Кожушина С.М.* Морфология рака щитовидной железы после аварии на ЧАЭС: цитогистологические сопоставления 63
- Бранован И.* Распространенность заболеваний щитовидной железы среди лиц, проживающих в США, облученных в результате аварии на ЧАЭС 70
- Гуминский А.М., Демидчик Ю.Е., Кушнеров А.И.* Дифференциальная ультразвуковая диагностика опухолевых заболеваний щитовидной железы 75
- Ерш И.Р., Лучко В.С., Зайцев В.И., Романчук Э.В.* Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией в амбулаторных условиях 81
- Захарченко Т.Ф., Замотаева Г.А., Тронько Н.Д.* Функциональные показатели эффекторов врожденного иммунитета у больных с отдаленными метастазами рака щитовидной железы после радиойодтерапии 88
- Игумнов С.А., Орлов А.Л., Евсеенко В.В., Докукина Т.В., Касап В.А., Козмидиади А.О., Курс О.В.* Психологическая и нейрофизиологическая диагностика психического состояния антенатально облученных лиц 93
- Красавцев Е.Л., Мицура В.М.* Роль цитокинов в прогнозировании эффективности лечения больных хроническим гепатитом С 103
- Ляликов С.А.* Возрастные особенности картины крови у детей в современный период 109
- Румянцева Г.М., Левина Т.М., Чинкина О.В.* Сравнительная характеристика психических

Clinical medicine

- Abrosimov A.Yu., Kozhushnaya S.M.* Morphology of thyroid carcinoma after Chernobyl accident: cytological and histological correlations 63
- Branovan I.* Prevalence of thyroid diseases among persons living in the USA exposed to radiation as a result of the Chernobyl accident 70
- Huminski A. M., Demidchik J.E., Kushnerov A.I.* Differential ultrasonic diagnostics of tumoral diseases of a thyroid gland 75
- Yorsh I. R., Luchko V.S., Zaitsev V.I., Romanchuk E.W.* The combined therapy in patients with arterial hypertension in ambulance conditions 81
- Zakharchenko T.F., Zamotayeva G.A., Tronko N.D.* Functional indices of innate immunity effectors in patients with distant metastases of thyroid cancer after radioiodine therapy 88
- Igumnov S.A., Orlov A.L., Evseenko V.V., Dokukina T.V., Kasap V.A., Kozmidiadi A.O., Kurs O.V.* Psychological and neurophysiological diagnosis of mental antenatally irradiated persons 93
- Krasavtsev E.L., Mitsura V.M.* Role of cytokines in forecasting of treatment efficiency in patients with chronic hepatitis C 103
- Lialikov S.A.* Age features of the blood picture in children during the modern period 109
- Rumjantseva G. M., Levina T.M., Chinkina O.V.* Comparative characteristics of mental disorders with

- нарушений при сосудистой патологии головного мозга у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и больных, не подвергавшихся облучению 116
- Цитко Е.В., Мрочек А.Г.* Ремоделирование левого желудочка у пациентов с диффузным токсическим зобом 124

Обмен опытом

- Воробьев А.П., Радчук В.Я., Фролов А.В., Лопатина А.Л., Поляков С.М., Мельникова О.П., Станкевич В.И.* Разработка и внедрение дистанционной кардиологической диагностики в Гомельской области 129
- Мирончик А.Ф.* Экономическая оценка ущерба от радиационной чрезвычайной ситуации 135

**Материалы Международной научно-практической конференции
«25 ЛЕТ ПОСЛЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ. Преодоление ее
последствий в рамках Союзного государства»
(г. Гомель, 12-13 апреля 2011 г.)**

25 лет после Чернобыльской катастрофы

- Аверин В.С., Бuzдалкин К.Н., Царенок А.А., Тагай С.А., Кухтевич А.Б., Макаровец И.В., Нилова Е.К.* Поступление трансуранических элементов в молоко коров 144
- Булавик И.М.* Радиологическая эффективность калийных удобрений в лесных насаждениях 153
- Дударева Н.В., Довнар А.К., Тагай С.А., Кухтевич А.Б., Васильковцова В.А., Шумилин В.А.* Совершенствование методик радиохимического анализа ⁹⁰Sr и трансуранических элементов в объектах агробиоценоза 159

vascular brain pathology in liquidators of the Chernobyl accident and in patients not exposed to radiation.

Tsitko E., Mrochek A. Left ventricular remodeling in patients with diffuse toxic goiter

Experience exchange

- Vorobiev A.P., Radchuk V.Ja., Frolov A.V., Lopatina A.L., Poliakov S.M., Melnikova O.P., Stankevich V.I.* Development and implementation of remote cardiological diagnostics in Gomel region
- Mironchik A.F.* Economic estimation of a damage from a radiating emergency situation

25 years after Chernobyl accident

- Averin V.S., Buzdalkin K.N., Tsarenok A.A., Tagai S.A., Kukhtsevich A.B., Makarovets I.V., Nilova E.K.* Transfer of transuranic elements to cow milk
- Bulavik I.M.* Radiological effectiveness of potassium fertilization in forest stands
- Dudareva N.V., Dovnar A.K., Tagai S.A., Kukhtevich A.B., Vaskovtsova V.A., Shumilin V.A.* Development of the techniques for radiochemical analysis of ⁹⁰Sr and transuranic elements in agrobiocoenosis objects

Мостовенко А.Л., Карпенко А.Ф. Содержание радионуклидов в животноводческой продукции после переспециализации сельскохозяйственного производства	167
Подоляк А.Г., Ласько Т.В., Головешкин В.В. Радиологические аспекты использования луговых земель на торфяных почвах в отдаленный период после катастрофы на ЧАЭС	171
Соколик Г.А., Овсянникова С.В., Войникова Е.В., Попеня М.В. Современное состояние и подвижность плутония и америция чернобыльского выброса в почвенно-растительном покрове	179

Mostovenko A.L., Karpenko A.F. Radionuclide content in animal products after re-specialization of farm production

Podolyak A.G., Lasko T.V., Goloveshkin V.V. Radiological aspects of long-term meadow land use on peat soils affected in the result of the Chernobyl accident

Sokolik G.A., Ovsiannikova S.V., Voinikava K.V., Popenia M.V. Contemporary state and mobility of plutonium and americium of chernobyl fallout in a soil-plant cover

УДК [614.7:539.1.04]:576+616.018

А.Н. Котеров

ПЕРСПЕКТИВЫ УЧЕТА «ЭФФЕКТА СВИДЕТЕЛЯ» ПРИ ОЦЕНКЕ РАДИАЦИОННЫХ РИСКОВ

ФГУ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России», г. Москва, Россия

Проведен анализ мировых публикаций с целью определить значимость «эффекта свидетеля» (ЭС) для оценки радиационных рисков. Обнаружено, что повреждающий ЭС *in vitro* в наиболее актуальном для радиационной защиты диапазоне доз редкоизионизирующего излучения (при малых дозах – до 0,1-0,2 Гр) не зарегистрирован для клеток без явных дефектов, в том числе в репарации ДНК. В то же время, в этом диапазоне доз для нормальных клеток отчетливо выявлена передача «положительного» (активирующего и адаптирующего) ЭС. Единственными однозначно трактуемыми аналогами ЭС *in vivo* являются кластогенный и abscopal эффекты. Однако кластогенный эффект неспецифичен для радиационного фактора, а abscopal эффект радиотерапии не характерен для малых доз облучения. Попытки же выявить истинный ЭС *in vivo* с помощью специальных методик на животных продемонстрировали отсутствие феномена по крайней мере для малых доз радиации.

Сделан вывод, что наличие ЭС не должно приводить к пересмотру оценок рисков излучения с низкой ЛПЭ, как и указывалось ранее в МКРЗ-103 и BEIR-VII. Таким образом, теоретические положения МКРЗ и BEIR-VII подтверждаются совокупностью экспериментальных исследований.

Ключевые слова: «эффект свидетеля», оценка радиационных рисков, малые дозы радиации, редкоизионизирующее излучение

1. Основные понятия и феноменология «эффекта свидетеля»

Немишенные эффекты облучения могут проявляться как «во времени» (отсроченная нестабильность генома), так и «в пространстве» («эффект свидетеля», ЭС). ЭС (в англоязычной литературе – «bystander effect») – это способность поврежденных (стимулированных) клеток передавать сигналы к повреждению (стимуляции) в соседние клетки, не подвергавшиеся воздействию. Применительно к ионизирующему излучению, ЭС заключается в передаче радиационных сигналов от облученных клеток необлученным. Последние являются как бы воспринимающими «свидетелями» лучевых событий [1-5].

Помимо термина ЭС, в российской литературе можно встретить термин «коммунальный эффект» [7], но это наименование не получило распространения.

Передача ЭС возможна как при непосредственном контакте облученных и не-

облученных клеток (через так называемые «Gap junction» – щелевые межклеточные контакты), так и через выделяемые в культуральную среду медиаторы – активные формы кислорода, цитокиноподобные факторы, белки, фрагменты ДНК и пр. [1-6].

ЭС бывает не только повреждающим (передача сигнала к нестабильности генома, к повреждениям ДНК, апоптозу и т.п.), но и стимулирующим (передача сигнала к адаптивному ответу и гормезису [1-3]).

Наиболее однозначно феномен выявляется в опытах *in vitro*, причем известны два экспериментальных подхода:

а) Облучение клеточной культуры микропучком ионизирующего излучения, в результате чего непосредственной экспозиции подвергается только некоторый процент клеток, в то время как повреждения (стимуляцию) регистрируют для большего числа клеток. Наиболее часто данный подход используется при облучении радиацией с высокой латентной передачей энергии

S.A. Igumnov, A.L. Orlov, V.V. Evseenko, T.V. Dokukina,
V.A. Kasap, A.O. Kozmidiadi, O.V. Kurs

PSYCHOLOGICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL DIAGNOSIS OF MENTAL ANTENATALLY IRRADIATED PERSONS

The aim of the study was to investigate the characteristics of the mental development of persons exposed to radiation at various timing of antenatal development, with detailed clinical, psychological and neurophysiological research and analysis of the results in comparison with the available data related to the sample.

Key words: *antenatal exposure, diagnosis of personality characteristics, intelligence test WASI, socio-psychological adaptation, electroencephalography*

Поступила 23.02.11

УДК 616.36-002.2-085.578.245

Е.Л. Красавцев, В.М. Мицура

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

Проведена оценка вирусологического ответа у больных хроническим гепатитом С с различными генотипами вируса в зависимости от уровня цитокинов ИФН- γ , ИЛ-4, ИЛ-1 α , ФНО- α в сыворотке крови в различные сроки интерферонотерапии. Показана прогностическая значимость высоких уровней провоспалительного цитокина ИЛ-1 α и ИЛ-4 для оценки эффективности интерферонотерапии в группе больных ХГС с не 1b генотипом HCV.

Ключевые слова: *хронический вирусный гепатит С, вирусологический ответ, цитокины, интерферонотерапия*

Введение

Вирус гепатита С (HCV) оказывает прямое цитопатическое действие, вызывающее цитолиз и клиренс инфицированных гепатоцитов. Это способствует активации клеток макрофагально-фагоцитарной и Т-эффекторной систем иммунитета. [1, 6, 9]. Т-лимфоциты-хелперы (Тх) играют существенную роль в регуляции иммунного ответа. Тх клетки дифференцируются на 2 группы, разделяемые в зависимости от профиля вырабатываемых ими цитокинов: Тх1 и Тх2. Тх1 стимулируют Т-клеточный ответ и цитотоксичность Т-лимфоцитов и вырабатывают интерферон- γ (ИФН- γ), интерлейкин-2 (ИЛ-2), фактор некроза опухоли (ФНО- α) и др. Тх2 стимулируют гуморальное звено иммунитета и вырабатывают ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и др. [2, 6]. По функциональной активности цитокины разделяют на провоспалительные (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИФН- γ) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10) [2, 6].

Нарушение баланса продукции цитокинов Тх1/Тх2 клетками имеет большое значение в патогенезе хронизации и прогрессирования HCV-инфекции. Иммунный ответ по Тх1 типу способствует элиминации вируса, а по Тх2 типу – персистенцию инфекции [1, 3, 6, 7, 8].

ИЛ-1 (α и β) продуцируется мононуклеарами периферической крови. Повы-

шение ИЛ-1 в сыворотке крови сопутствует целому ряду заболеваний воспалительного и аутоиммунного характера [2, 6]. ИЛ-1, как и ИЛ-4, способствует дифференцировке Тх2 лимфоцитов [2]. ФНО- α и ИЛ-1 способны активировать звездчатые клетки печени, играющие ключевую роль в фиброгенезе печени [4]. Кроме того, ФНО- α и ИЛ-1 β способствуют развитию жировой инфильтрации печени и могут подавлять регенерацию печеночной ткани [4, 9]. Повышенное содержание Тх2 клеток и их цитокинов при ХГС может снижаться параллельно со снижением вирусной нагрузки при успешной комбинированной терапии рибавирином и α -ИФН [9]. Закономерности цитокиновой регуляции при ХГС и роль цитокинов при интерферонотерапии ХГС еще недостаточно изучены.

В настоящее время основным способом этиотропного лечения ХГС с доказанной эффективностью является применение α -интерферона (α -ИФН) [8]. Препараты α -ИФН обладают большей противовирусной, но меньшей иммуномодулирующей способностью, чем интерферон- γ [2]. Препараты α -ИФН обладают цитостатическим действием, что может вызывать ряд неблагоприятных эффектов: миелодепрессия, аллопеция, нарушение пищеварения, изменения психики [2, 8]. Неэффективность интерферонотерапии может быть связана с

иммунными нарушениями [5, 9]. Было показано повышение синтеза ИЛ-4 в культуре мононуклеарных клеток периферической крови *in vitro* под действием α -ИФН, прямо зависящее от дозы α -ИФН [10]. Повышенное содержание Тх2 клеток и их цитокинов при ХГС может снижаться параллельно со снижением вирусной нагрузки при успешной комбинированной терапии рибавирином и α -ИФН [9].

Цель исследования: определить роль цитокинов (ИФН- γ , ИЛ-4, ИЛ-1 α , ФНО- α) в прогнозировании эффективности лечения препаратами интерферонов больных хроническим гепатитом С.

Материал и методы исследования

Содержание цитокинов ИФН- γ , ИЛ-4, ИЛ-1 α , ФНО- α определялось до начала лечения в сыворотках крови у 38 больных ХГС, у которых ранний вирусологический ответ был известен, и у 34 пациентов с известным устойчивым или длительным вирусологическим ответом. Для определения уровней цитокинов ИФН- γ , ИЛ-1 α , ИЛ-4 и ФНО- α в сыворотках крови исследуемых лиц применялись иммуноферментные наборы реагентов для определения цитокинов «ProCon IL-2», «ProCon IL-4», «ProCon TNF alpha», «ProCon IL-1 β » (ООО «Протеиновый контур», С.-Петербург).

Диагноз у всех больных был верифицирован путем обнаружения РНК вируса гепатита С методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Использовались тест-системы фирмы «АмплиСенс» (Россия). Генотип

вируса определялся методом ПЦР (тест-система «АмплиСенс HCV-МОНИТОР-FRT»). Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета статистического анализа данных STATISTICA v. 6.0, прогностическую значимость оценивали с помощью модуля ROC анализа программы MedCalc v. 7.4.4.1. Статистически значимой считалась 95% вероятность различий ($\alpha=0,05$).

Результаты исследования

Результаты исследования уровня цитокинов до начала терапии (учитывая отсутствие нормального распределения уровней цитокинов, при статистическом анализе был использован непараметрический критерий Манна-Уитни) у больных ХГС в зависимости от вирусологического ответа в различные сроки от начала терапии представлены в таблице 1 (указано медиана (Me) и межквартильный интервал между 25% и 75% перцентилем (МКИ), концентрации цитокинов в пг/мл).

У больных ХГС как с ранним так и с устойчивым или длительным вирусологическим ответом регистрировались более высокие уровни ИЛ-4, ИЛ-1 α , ФНО- α , чем у пациентов, у которых этот ответ не наблюдался (различия статистически не значимы, $p>0,05$).

Так как неблагоприятным прогностическим фактором, влияющим на результат противовирусной терапии, является 1b генотип HCV [8], нами проведено сравнение уровня цитокинов до начала интерфероно-

Таблица 1 – Уровни цитокинов в сыворотке крови до начала терапии при ХГС у больных с различным вирусологическим ответом

Цитокин	Ранний вирусологический ответ		Устойчивый или длительный вирусологический ответ	
	Ответ, n=25	Не-ответ, n=13	Ответ, n=11	Не-ответ, n=23
ИФН γ , пг/мл	12,00 7,34-21,65	21,2 14,12-50,47	12,00 5,64- 21,65	12,00 6,86-16,49
ИЛ-4, пг/мл	16,48 8,34-30,76	4,65 0,56-21,04	15,78 9,78-28,14	10,98 0,76-24,56
ИЛ-1 α , пг/мл	86,5 12,12 -160,65	27,81 18,17-57,75	86,49 9,0-107,45	32,71 18,17-72,31
ФНО- α , пг/мл	4,34 1,01-6,08	1,74 0,0-4,2	4,34 1,16-6,08	2,75 0,00-5,35

терапии в зависимости от вирусологического ответа у больных ХГС с 1b генотипом и другими генотипами HCV (таблицы 2 и 3).

У больных ХГС с 1b генотипом с ранним вирусологическим ответом несколько выше был уровень ИЛ-1 α , чем у лиц без вирусологического ответа в эти сроки ($p>0,05$). Содержание других исследованных цитокинов было примерно одинаковым как у лиц с ранним и устойчивым или длительным вирусологическим ответом, так и у пациентов, у которых РНК HCV продолжала определяться.

У пациентов с ХГС с другими генотипами HCV уровни ИЛ-4, ИЛ-1 α , ФНО- α были выше при вирусологическом ответе как через 3 месяца от начала терапии, так и после окончания лечения, чем при отсутствии вирусологического ответа, причем для ИЛ-4 при раннем вирусологическом ответе, а для ИЛ-1 α при устойчивом или длительном выявленные отличия были статистически значимы ($p<0,05$).

Для анализа прогностической значимости уровней исследованных цитокинов, для которых получены значимые различия при неодинаковом вирусологическом ответе в различные сроки лечения с помощью теста Манна-Уитни (см. таблицу 3), использовался ROC-анализ (рисунок 1, рисунок 2).

Прогностическое значение исследованных цитокинов для оценки эффективности интерферонотерапии при ХГС с другими генотипами HCV оценивали на основе сравнения площадей под характеристической кривой (ППК), 95% доверительного интервала (ДИ) оценки площади, находилась точка разделения, оценивалась чувствительность (Чв) и специфичность (Сп) данного параметра при использовании найденной точки разделения (таблица 4).

Показано прогностическое значение уровня ИЛ-1 α для раннего и отдаленного вирусологического ответа. Так, при точке разделения $\leq 57,76$ пг/мл можно прогнозировать отсутствие эффективности ле-

Таблица 2 – Уровни цитокинов в сыворотке крови до начала терапии при ХГС с 1b генотипом HCV у больных с различным вирусологическим ответом

Цитокин	Ранний вирусологический ответ		Устойчивый или длительный вирусологический ответ	
	Ответ, n=11	Не-ответ, n=8	Ответ, n=4	Не-ответ, n=14
ИФН γ , пг/мл	12,00 6,86-15,61	14,93 11,08-17,8	14,5 3,67- 54,5	13,37 10,16-16,05
ИЛ-4, пг/мл	9,78 1,01-18,65	12,72 4,23-22,8	10,7 8,03-15,13	11,88 3,82-24,56
ИЛ-1 α , пг/мл	70,88 8,62 -160,65	36,39 19,14-66,71	39,3 4,58-186,29	53,05 21,61-101,63
ФНО- α , пг/мл	3,18 0,00-5,21	2,24 0,72-4,41	2,1 0,51-4,2	3,11 1,45-5,06

Таблица 3 – Уровни цитокинов (Me, МКИ) в сыворотке крови до начала терапии при ХГС с другими генотипами HCV у больных с различным вирусологическим ответом

Цитокин	Ранний вирусологический ответ		Устойчивый или длительный вирусологический ответ	
	Ответ, n=14	Не-ответ, n=5	Ответ, n=7	Не-ответ, n=9
ИФН γ , пг/мл	14,25 7,34-37,6	11,54 1,0-16,5	12,00 5,64- 19,1	9,22 4,94-16,5
ИЛ-4, пг/мл	26,26* 15,78-55,58	0,25 0,13-0,56	24,38 13,21-30,76	1,25 0,25-20,47
ИЛ-1 α , пг/мл	91,22 12,12 -205,87	12,57 7,78-43,76	95,94* 12,12-107,45	21,11 7,78-32,71
ФНО- α , пг/мл	4,7 1,16-16,35	1,74 0,0-4,2	5,64 3,76-16,35	1,73 0,00-5,35

Примечание: статистически значимые различия между группами больных ХГС с вирусологическим ответом и его отсутствием отмечены * ($p<0,05$).

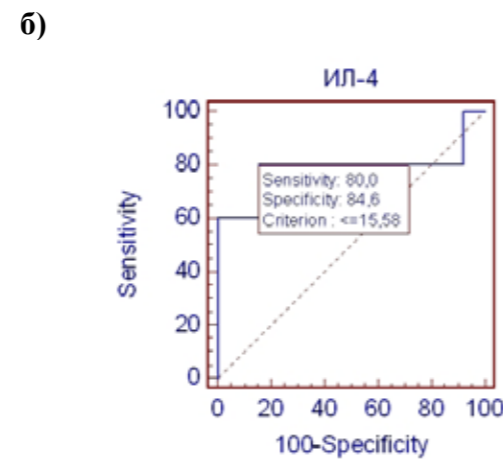
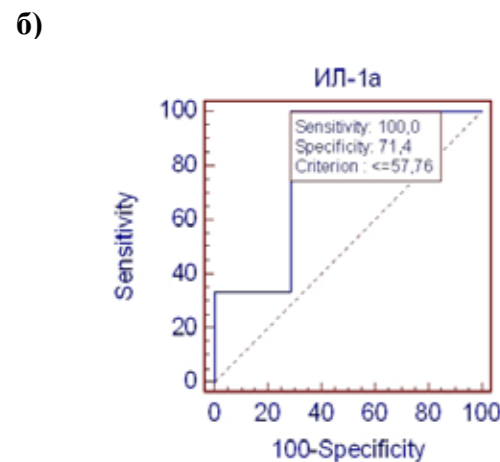
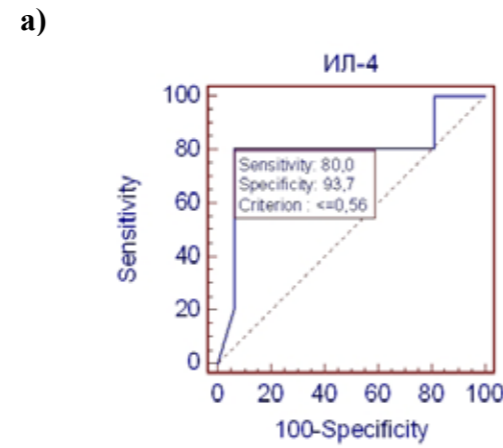
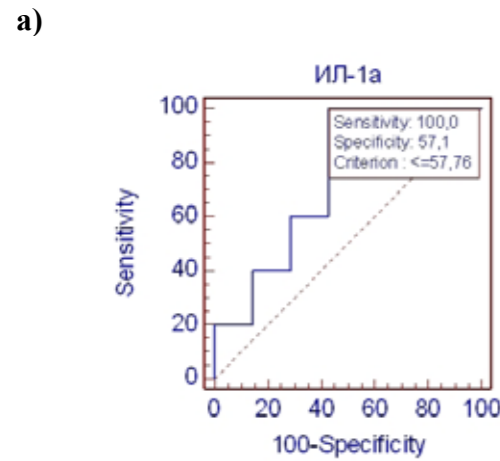


Рисунок 1 – ROC- кривые для ИЛ-1α при раннем и отдаленном вирусологическом ответе при других генотипах HCV

Рисунок 2 – ROC- кривые для ИЛ-4 при раннем и первичном вирусологическом ответе при других генотипах HCV

Таблица 4 – Прогностическое значение исследованных цитокинов для оценки эффективности интерферонотерапии при ХГС с другими генотипами HCV

Цитокин	Ответ	ППК	95% ДИ	p	точка разделения, пг/мл	Чв, %	Сп, %
ИЛ-1 α	ранний	0,743	0,494-0,911	0,0447	≤57,76	100,0	57,1
	отдаленный	0,810	0,540-0,956	0,0079	≤57,76	100,0	71,4
ИЛ-4	ранний	0,794	0,563-0,936	0,0049	≤0,56	80,0	93,7
	первичный	0,785	0,531-0,938	0,0116	≤15,58	80,0	84,6
ФНО-α	ранний	0,737	0,502-0,902	0,0453	≤4,2	80,0	68,7

чения через 3 месяца от начала терапии (чувствительность 100%, специфичность 57,1%, p=0,045), и при оценке устойчивого или длительного ответа (чувствительность 100%, специфичность 71,4%, p=0,008).

Также имеет прогностическое значение и содержание ИЛ-4. Так, терапия препаратами интерферонов будет неэффек-

тивна при прогнозировании раннего ответа при точке разделения ≤0,56 пг/мл (чувствительность 80%, специфичность 93,7%, p=0,005), и первичного ответа при точке разделения ≤15,58 пг/мл (чувствительность 80%, специфичность 84,6%, p=0,012).

Кроме этого, при прогнозировании раннего ответа имеет значение и уровень

ФНО-α (точка разделения ≤4,2 пг/мл, чувствительность 80%, специфичность 68,7%, p=0,045).

Заключение

Более высокие уровни (p=0,039) провоспалительного цитокина ИЛ-1α (Ме 95,94 пг/мл), в группе больных ХГС с не 1b генотипом HCV ответивших на терапию через 6 месяцев и более после окончания лечения, чем у не ответивших (Ме 21,11 пг/мл), свидетельствуют о значении активации макрофагов вследствие персистенции в организме HCV у этих больных перед началом лечения, что может быть использовано для прогнозирования вирусологического ответа. У лиц с ХГС с не 1b генотипом HCV с ранним вирусологическим ответом отмечался более высокое содержание ИЛ4 (Ме,26,26 пг/мл, p=0,026) чем у не ответивших в эти сроки лечения (Ме 0,25пг/мл), что указывает на значение системного Тх2 ответа в начале терапии препаратами ИФН у этих больных. При проведении ROC-анализа показано значение уровней ИЛ-1 α, ИЛ-4 и ФНО-α для прогнозирования вирусологического ответа в группе больных ХГС с не 1b генотипом HCV. Так, для ИЛ-1 α при точке разделения ≤57,76 пг/мл можно прогнозировать отсутствие эффективности лечения через 3 месяца от начала терапии (чувствительность 100%, специфичность 57,1%, p=0,045), и при оценке устойчивого или длительного ответа (чувствительность 100%, специфичность 71,4%, p=0,008). Терапия препаратами интерферонов будет неэффективна при прогнозировании раннего ответа при точке разделения ≤0,56 пг/мл (чувствительность 80%, специфичность 93,7%, p=0,005), и первичного ответа при точке разделения ≤15,58 пг/мл (чувствительность 80%, специфичность 84,6%, p=0,012) при исследовании содержания ИЛ-4. При прогнозировании раннего ответа имеет значение и уровень ФНО-α (точка разделения ≤4,2 пг/мл, чувствительность 80%, специфичность 68,7%, p=0,0453).

Библиографический список

1. Абдукадырова, М.А. Прогностические маркеры хронизации вирусного гепатита С / М.А. Абдукадырова // Иммунология. – 2002. – №1. – С. 47-54.
2. Кетлинский, С.А. Иммунология для врача / С.А. Кетлинский, Н.М. Калинина. – СПб.: Гиппократ, 1998. – 156 с.
3. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С / В.Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2001. – №3. – С. 24-29.
4. Пинцани, М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу / М. Пинцани // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – №5. – С. 4-9.
5. Радченко, В.Г. Оптимизация этиопатогенетической терапии хронического гепатита С: Пособие для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, гепатологов, инфекционистов / В.Г. Радченко, В.В. Стельмах, В.К. Козлов. – СПб.: СПбГМА, 2004. – 168 с.
6. Содержание цитокинов Тх1 и Тх2 типа в сыворотке крови больных гепатитом С / Д.Х. Курамшин [и др.] // Журн. микробиол. – 2001. – №1. – С. 57-61.
7. Справочник по иммунотерапии для практического врача / А.С. Симбирцев [и др.]; под ред. А.С. Симбирцева. – М.: Диалог, 2002. – 480 с.
8. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук. (Пер. с англ.) / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
9. Immunoregulatory cytokines in chronic hepatitis C virus infection: pre- and posttreatment with interferon alfa / T.V. Cacciarelli [et al.] // Hepatology. – 1996. – V. 24, №1. – P. 6-9.
10. Kaser, A. Differential regulation of interleukin 4 and interleukin 13 production by interferon α / A. Kaser, C. Molnar, H. Tilg // Cytokine. – 1997. – V. 10, №2. – P. 75-81.

ROLE OF CYTOKINES IN FORECASTING OF TREATMENT EFFICIENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

In patients with chronic hepatitis C with various viral genotypes depending on level of cytokines IFN- γ , IL-4, IL-1 α , the TNF- α in blood serum the estimation of the virologic response is provided in various terms of interferon therapy. The prognostic significance of high levels of proinflammatory cytokine IL-1 α and IL-4 for an efficiency estimation of interferon therapy in group of patients with not 1b genotype HCV is shown.

Key words: *chronic viral hepatitis C, virologic response, cytokines, interferon therapy*

Поступила 22.02.11

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КАРТИНЫ КРОВИ У ДЕТЕЙ В СОВРЕМЕННЫЙ ПЕРИОД

УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Беларусь

На основании результатов обследования 5945 человек в возрасте от 3 месяцев до 30 лет (из них 5505 – до 18 лет) впервые в Беларуси были установлены возрастные особенности лейкоцитарной формулы крови, возрастная динамика числа лейкоцитов, эритроцитов и уровня гемоглобина у детей в современный период. Предложены возрастные критерии для формирования референтных групп при определении референтных величин изученных гематологических показателей.

Ключевые слова: *дети, формула крови, возрастные особенности*

Введение

При интерпретации результатов лабораторных и инструментальных исследований их сопоставляют с референтными величинами (РВ). РВ являются ценными ориентирами для клиницистов, необходимыми в повседневной практике врача для принятия клинического решения. Согласно рекомендациям Международной федерация клинической химии (IFCC) наиболее критическим моментом при расчете РВ является формирование референтной группы (РГ) индивидуумов [10]. Выбор референтных индивидуумов состоит по существу из применения определенных критериев отбора в группу кандидатов на исследование. Какие критерии должны использоваться в процессе выбора – определяется характером и особенностями изучаемых показателей. В педиатрии главной особенностью большинства показателей является изменение их величины с увеличением возраста ребенка [5]. Таким образом, от корректности распределения в возрастные группы зависит качество РВ, в том числе гематологических, и соответственно их диагностическая значимость. Для того чтобы правильно подобрать критерии разделения на группы необходимо знать особенности возрастной динамики анализируемых показателей.

Следует также учитывать, что на течение любых физиологических процессов в организме оказывают влияние факторы

окружающей среды: уровень и характер ее загрязнения, геохимические особенности местности проживания, степень урбанизации, материальная обеспеченность, традиции питания и еще многие другие. Поэтому не может быть универсальных нормативов. РВ должны быть «привязаны» к конкретному региону. Более того региональные РВ должны периодически обновляться, поскольку условия жизни и состояние окружающей среды постоянно изменяются. Примером может служить вековой тренд сроков нейтрофильно-лимфоцитарного перекреста (НЛП). Первый НЛП происходит в конце 1-й недели жизни новорожденного и знаменует начало самостоятельной (без участия материнских цитокинов) регуляции иммуногенеза. У детей раннего возраста основную защитную роль играют механизмы врожденного иммунитета, наблюдающийся у них абсолютный лимфоцитоз в сочетании с низкой продукцией антител является признаком незрелости адаптивного иммунитета. Снижение абсолютного и относительного количества лимфоцитов, так называемый второй перекрест – свидетельствует о том, что созревание иммунной системы у ребенка в целом завершено и поэтому срок второго НЛП, важная характеристика развития ребенка. По литературным данным в начале XX века этот перекрест происходил в возрасте около 4 лет [1], в 20-е годы у голодавших детей Крыма возраст второ-