

А.Д. Насыртдинова<sup>1</sup>, Т.В. Моругова<sup>2</sup>, Г.Ф. Алибаева<sup>2,3</sup>  
**ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ  
 БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА  
 С ИНФЕКЦИЕЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ НА ФОНЕ ИММУНОКОРРЕКЦИИ**

<sup>1</sup>ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», г. Уфа

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

<sup>3</sup>ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №1», г. Стерлитамак

*Цель.* Изучена динамика содержания цитокинов с инфекцией мочевых путей у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне иммунокоррекции.

*Материал и методы.* 155 пациентов были распределены на 5 групп. 1-я группа – 35 практически здоровых лиц добровольцев; 2-я группа – 30 пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2); 3-я группа – 30 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших традиционную базисную терапию в соответствии со стандартами лечения инфекций мочевых путей; 4-я группа – 30 пациентов с СД2, получавших наряду со стандартной терапией иммуномодулятор циклоферон, 5-я группа – 30 пациентов с СД2, получавших наряду со стандартной терапией иммуномодулятор имунофан. Определяли содержание цитокинов IL-4, IL-6, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в крови пациентов с инфекцией мочевых путей в динамике и вне инфекционного процесса.

*Результаты.* У больных сахарным диабетом 2 типа было повышено содержание всех изученных цитокинов, свидетельствующее о наличии хронического иммунного воспаления в отсутствии инфекционного процесса. На фоне базисной терапии в процессе разрешения инфекционного процесса уровни IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-6 не изменились через 8 недель. Включение в лечение имунофана способствовало снижению уровней TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , а использование циклоферона – IL-6.

*Заключение.* Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности включения иммуномодуляторов имунофана и циклоферона в комплексную терапию больных сахарным диабетом 2 типа и инфекцией мочевых путей.

*Ключевые слова:* сахарный диабет, инфекции мочевых путей, циклоферон, имунофан, цитокины.

A.D. Nasyrtdinova, T.V. Morugova, G.F. Alibaeva  
**DYNAMICS OF CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES  
 MELLITUS IN URINARY TRACT INFECTION DURING IMMUNOCORRECTION**

The dynamics of cytokine content with urinary tract infection in patients with type 2 diabetes mellitus against the background of immunocorrection was studied.

*Material and methods.* 155 patients were divided into 5 groups. Group 1 – 35 almost healthy volunteers, Group 2 – 30 people with type 2 diabetes mellitus, Group 3 – 30 people with type 2 diabetes mellitus who received traditional basic therapy in accordance with the standards for the treatment of urinary tract infections, Group 4 – 30 people with type 2 diabetes mellitus who received the immunomodulator cycloferon along with the standard therapy, Group 5 – 30 patients with type 2 diabetes mellitus who received the immunomodulator imunofan along with the standard therapy. The main parameters studied were the content of cytokines IL-4, IL-6, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in the venous blood of patients in the dynamics of urinary tract infection and outside the infectious process.

*Results.* In patients with type 2 diabetes mellitus, the content of all the studied cytokines was increased, which indicates the presence of chronic immune inflammation in the absence of an infectious process. Against the background of basic therapy for urinary tract infections, the levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-6 did not change even after 8 weeks during the resolution of the infectious process. The inclusion of imunofan in the treatment allowed us to reduce the levels of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ , and the use of cycloferon - IL-6.

*Conclusion.* The results of the study indicate the advisability of including immunomodulators imunofan and cycloferon in the complex therapy of patients with type 2 diabetes mellitus and urinary tract infection.

*Key words:* diabetes mellitus, urinary tract infections, cycloferon, imunofan, cytokines.

Сахарный диабет одно из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний, вызывающих опасные для жизни осложнения и снижающих продолжительность и качество жизни, причем его распространенность неуклонно растет во всем мире. Недиагностированный и некомпенсированный диабет может значительно способствовать развитию серьезных, опасных для жизни сопутствующих заболеваний, среди которых одно из первых мест занимают инфекции мочевыводящих путей (ИМП). Установлено, что ИМП у больных сахарным диабетом встречаются значительно чаще, чем в общей популяции. Более частое возникновение и тяжелое течение инфекционных и воспалительных процессов, в том числе ИМП, у

больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) связывают со вторичным иммунодефицитом, особенно при декомпенсированном СД2 [1,2].

В последние годы формируется представление о первостепенной роли системы цитокинов врожденного и адаптивного иммунитета в защите организма от инфекций. Именно эти пептиды объединяют клеточное звено врожденного и адаптивного иммунитета, выбирают механизмы и пути противоинфекционной защиты, а в конечном итоге определяют клиническую характеристику инфекционного процесса и ее исходы [3,4].

Поэтому анализ иммунного статуса предусматривает комплексный подход к оценке цитокиновой сети, функционирование которой определяет направленность противоинфекци-

онного иммунитета, что имеет большое значение при развитии уроинфекции. Инфекционные возбудители способны вызвать дисрегуляцию цитокинового каскада и, как следствие, нарушение кооперативного и межклеточного взаимодействий иммунцитов, что нарушает направленность иммунного реагирования.

Цель работы – проследить динамику содержания цитокинов при инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне коррекции иммуномодуляторами – имунофаном и циклофероном.

#### **Материал и методы**

Исследование проведено на базе эндокринологического отделения ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова в соответствии с положениями Конституции Российской Федерации и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей». Критериями включения больных в исследование были: возраст от 18 лет; предварительно подтвержденный диагноз сахарный диабет 2 типа; верифицированный диагноз инфекция верхних отделов мочевых путей; добровольное согласие пациента на исследование, подтвержденное подписью в письменном информированном согласии.

В исследование было включено 155 человек, распределенных на 5 групп. 1-ю группу составили 35 практически здоровых лиц-добровольцев в возрасте 34 лет – 61 года без СД2 и ИМП. Во 2-ю группу вошли 30 человек с сахарным диабетом 2 типа (СД2). 3-я группа (СД2+ИМП+базис) – из 30 человек, получавших традиционную базисную терапию: антибиотика (цефалоспориновый антибиотик 3-го поколения для парентерального применения – цефтриаксон 1 г внутримышечно 2 раза в день 7 дней и фторхинолон 2-го поколения – цiproфлоксацин 500 мг 1 таблетка 2 раза в день 7 дней), противовоспалительные (анальгетические средства) и дезинтоксикационные препараты в соответствии со стандартами лечения ИМП [5]. 4-я группа (СД2 + ИМП + циклоферон) – 30 человек, получавших наряду со стандартной терапией иммуномодулятор циклоферон (меглюмина акридонатацетат, («Полисан», г. Санкт-Петербург) внутримышечно в виде 12,5% стерильного водного раствора по 2,0 мл – 250 мг один раз в сутки на 1,2,3,5,7,9,12,15,18 и 21 дни лечения. 5-я группа (СД2+ИМП+имунофан) состояла из 30 пациентов с сахарным диабетом и инфекцией мочевых путей. Этим пациентам с целью иммунокоррекции в комплексной терапии назначен имунофан (аргинил-альфа-аспартил-

лизил-валил-тирозил-аргинин), (ООО НПП «Бионокс», г. Москва) 1 мл – 50 мкг 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Всем пациентам проводили комплексное клинико-функциональное исследование, которое включало общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, бактериологический анализ мочи для выявления возбудителя и чувствительности к антибиотикотерапии, гликемический профиль.

Содержание цитокинов IL-4, IL-6, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови определяли методом твердофазного «сэндвич», варианта иммуноферментного анализа с применением поликлональных антител к IL-4, IL-6, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  и использованы наборы реактивов фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, РФ). Подсчет производился на иммуноферментном анализаторе Stat-Fox-2100.

Для оценки фильтрационной функции почек была исследована скорость клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием online- калькулятора ([https:// www.endocrincentr.ru/specialists/kalkulyatory/calc-hbp](https://www.endocrincentr.ru/specialists/kalkulyatory/calc-hbp)).

Статистический анализ данных проводили с применением пакета прикладных программ «Statistica 10.0». Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (25%-75%). Для установления достоверности различий использовали непараметрический критерий Манна–Уитни или критерий Вилкоксона. При необходимости множественных сравнений использовали критерий Крускала–Уоллиса. Для изучения взаимосвязи показателей применяли ранговую корреляцию по Спирмену. Критический уровень значимости принимали равным 0,05, при множественном сравнении корректировали его с использованием критерия Бонферрони.

#### **Результаты и обсуждение**

Результаты определения уровня цитокинов в венозной крови пациентов представлены в табл. 1.

У больных СД2 было повышено содержание всех изученных цитокинов, что свидетельствует о наличии хронического иммунного воспаления при отсутствии инфекционного процесса, что согласуется с литературными данными [6]. У пациентов группы базисной терапии в острую фазу инфекционного процесса до начала лечения основные провоспалительные цитокины IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  были сопоставимы с показателями у больных СД2 – повысился лишь уровень противовоспалительного цитокина IL-4.

На фоне базисной терапии ИМП в процессе разрешения инфекционного процесса уровни цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-6 не изменились даже через 8 недель, а противовоспалительный интерлейкин IL-4, который незначительно повысился в острую фазу ИМП, оставался повышенным и через 8 недель.

Комплексная терапия ИМП с включением иммуномодуляторов неоднозначно отразилась на динамике интерлейкинов. Провоспалительный цитокин TNF- $\alpha$  при применении

имунофана достоверно снизился через 8 недель, хотя и не достиг уровня показателя здоровых лиц, а IL-1 $\beta$  был даже ниже, чем у больных СД2 без ИМП. В динамике инфекционного процесса в группе с применением имунофана IL-4 не снижался.

В результате включения в комплексную терапию ИМП на фоне СД2 циклоферона значительно достоверно снизился уровень IL-6, но не изменились уровни TNF- $\alpha$  и IL-4, IL-1 $\beta$  и даже повысился.

Таблица 1

Уровни цитокинов в динамике реконвалесценции у больных ИМП на фоне СД2, Me (25%; 75%)

Показатели	Здоровые, n=35	СД2, n=30	СД2+ИМП+базис, n=30		СД2+ИМП+имунофан, n=30		СД2+ИМП+циклоферон, n=30	
			до лечения	через 8 недель	до лечения	через 8 недель	до лечения	через 8 недель
IL-4 (0-5,0 пг/мл)	6,09 (4,09;6,60)	19,04 (13,78;20,85) p1-2 <0,001	26,2 (20,5;33,8) p 1-3<0,001 p 2-3<0,001	24,3 (19,9;26,6) p 1-4<0,001 p 2-4=0,006 p 3-4=0,051	25,2 (19;32,5) p 1-5<0,001 p 2-5=0,010 p 3-5=0,293	22,0 (14,2;30,3) p 1-6<0,001 p 2-6=0,379 p 4-6=0,378 p 5-6=0,187	24,9 (19,4;31,2) p1-7<0,001 p2-7=0,007 p3-7=0,455 p5-7=0,094	18,7 (17,2;24,9) p1-8<0,001 p2-8=0,942 p 4-8=0,033 p6-8=0,001 p7-8=0,021
IL-6 (0-10,0 пг/мл)	4,92 (3,77;8,67)	19,22 (14,38;21,82) p1-2 <0,001	19,1 (14,3;25,7) p 1-5<0,001 p 2-3=0,773	19,8 (18,8;24,1) p 1-4<0,001 p 2-4=0,178 p 3-4=0,482	17,5 (14,5;19,0) p 1-5<0,001 p 2-5=0,038 p 3-5<0,001	14,9 (13,0;18,5) p 1-6<0,001 p 2-6=0,013 p 4-6<0,001 p 5-6=0,177	23,7 (18,3;28,8) p 1-7<0,001 p 2-7<0,001 p 3-7=0,048 p5-7=0,013	14,3 (10,3;15,3) p 1-8<0,001 p 2-8<0,001 p 4-8<0,001 p6-8=0,070 p7-8<0,001
TNF- $\alpha$ (0-6,0 пг/мл)	8,39 (6,38;10,09)	19,26 (13,78;24,29) p1-2 <0,001	15,2 (10,35;27,4) p 1-3=0,003 p 2-3 =0,176	20,7 (19,3;24,8) p 1-4<0,001 p 2-4=0,005 p 3-4=0,028	17,0 (15,5;21,6) p 1-5<0,001 p 2-5=0,844 p 3-5=0,920	9,5(8,0;18,0) p 1-6=0,051 p 2-6=0,018 p 4-6<0,001 p 5-6=0,004	15,1 (10,4;23,8) p 1-7<0,001 p 2-7=0,387 p 3-7=0,604 p5-7=0,001	15,3 (8,8;17,9) p1-8<0,001 p2-8=0,023 p4-8<0,001 p6-8=0,003 p7-8=0,304
IL-1 $\beta$ (0-11,0 пг/мл)	9,11 (7,56;11,29)	19,33 (15,64;24,79) p1-2 <0,001	19,3 (15,4;23,9) p 1-3<0,001 p 2-3=0,834	20,7 (17,7;25,6) p 1-4<0,001 p 2-4=0,307	19 (18;22) p 1-5<0,001 p 2-5=0,624 p 3-5=0,964	15,5 (13,5;17,5) p 1-6<0,001 p 2-6<0,001 p 4-6<0,001 p 5-6<0,001	19,3 (15,4;32,4) p 1-7<0,001 p 2-7=0,767 p 3-7=0,636 p5-7=0,271	27,5 (17,5;38,8) p 1-8<0,001 p 2-8<0,001 p 4-8<0,001 p6-16=0,001 p 7-8<0,001

Примечание: Скорректированный уровень статистической значимости с учетом поправки Бонферрони на множественность сравнений (8) p\* < 0,006.

Высокая степень активации провоспалительных цитокинов может способствовать развитию иммунопатологических реакций: повреждение клеток эндотелия, активирование системы гемостаза и комплемента, за которыми следуют адгезия нейтрофилов и развитие ДВС-синдрома [7-9]. Установлено, что чрезмерная миграция макрофагов в ткань почек и синтез ими IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  могут вызывать тубулоинтерстициальное воспаление и фиброз. Повышение IL-1 $\beta$  является фактором прогресси-

рования микроангиопатии, а IL-6 – аутокринный фактор роста мезангиальных клеток [10]. Повышение уровня IL-4 имеет компенсаторный характер, направленный на блокаду синтеза провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , но его повышение может чрезмерно стимулировать гуморальный иммунитет.

Проведение корреляционного анализа выявило ряд взаимосвязей между уровнями интерлейкинов и некоторыми показателями, характеризующими функции почек (табл. 2).

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа уровней цитокинов в венозной крови и некоторых показателей, характеризующих функции почек и состояние углеводного обмена

Показатель	СД2+ИМП+базис, n=30, до лечения	СД2+ИМП+базис, n=30, через 8 недель	СД2+ИМП+имунофан, n=30, через 8 недель	СД2+ИМП+циклоферон, n=30, через 8 недель
IL-6/СКФ*	-0,59, p=0,003	-0,55, p=0,031	-0,38, p=0,085	-0,42, p=0,062
IL-6/МАУ*	0,48, p=0,025	0,45, p=0,042	0,29, p=0,093	0,32, p=0,075
IL-6/ИМТ	0,72, p<0,001	0,69, p=0,008	0,45, p=0,051	0,36, p=0,078
IL-4/НбА1с	0,45, p=0,013	0,23, p=0,048	0,15, p=0,102	0,18, p=0,068

\*СКФ – скорость клубочковой фильтрации, МАУ – микроальбуминурия.

Так, у пациентов до начала терапии и на фоне базисной терапии выявлялись отрицательные корреляции средней силы между содержанием провоспалительного цитокина IL-6 и скоростью клубочковой фильтрации и слабые положительные корреляции между IL-6 и микроальбуминурией, что косвенно отражает степень вовлечения клубочкового отдела нефрона в системный воспалительный процесс, характерный для течения сахарного диабета, осложненного поражением мочевыводящих путей. Применение иммунокорректирующей терапии способствовало снижению уровня провоспалительного цитокина IL-6, на фоне которого нивелировалась статистическая значимость выявленных ранее корреляций. Кроме того, первое же обследование пациентов с сахарным диабетом с сопутствующей почечной патологией выявило наличие сильной положительной корреляционной связи между IL-6 и индексом массы тела, которая на фоне иммунокорректирующей терапии так-

же теряла статистическую значимость. Наличие такой связи подтверждает, что избыточная масса тела является фактором риска не только СД, но и хронического неспецифического воспалительного ответа, что отражается в развитии инфекции мочевых путей. На фоне иммунокорректирующей терапии снижалась и сила корреляционных связей между IL-4 и уровнем гликированного гемоглобина, что наводит на мысль использовать снижение IL-4 в качестве прогностического критерия.

### Заключение

Сахарный диабет 2-го типа является иммунокомпрометирующим заболеванием. Результаты корреляционного анализа и определения цитокинового профиля (IL-4, IL-6, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ ) в острый период и в динамике реконвалесценции свидетельствуют о целесообразности включения иммуномодуляторов иммунофана и циклоферона в комплексную терапию больных сахарным диабетом 2-го типа с инфекцией мочевых путей.

### Сведения об авторах статьи:

**Насыртдинова Алия Данисовна** – зав. республиканским эндокринологическим центром ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132. E-mail: aliarena@yandex.ru.

**Моругова Татьяна Вячеславовна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: tmorugova@yandex.ru.

**Алибаева Гульнара Фатыховна** – заочный аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, зав. отделением эндокринологии ГБУЗ РБ ГКБ №1 г. Стерлитамака. Адрес: 453120, г. Стерлитамак, ул. Коммунистическая, 97. E-mail: laim23@mail.ru.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедова Д.В. Хронический пиелонефрит на фоне сахарного диабета / Д.В. Мамедова, Ю.Ш. Гушина // Вестник «Биомедицина и социология». – 2018. – Т. 3, № 4. – С. 92-95.
2. Диабетическая нефропатия: анализ факторов риска, влияющих на развитие хронической болезни почек при сахарном диабете / В.М. Селиханова [и др.] // Медицина и экология. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 75-79.
3. Кореньков, Д.Г. Цитокины в определении тяжести активной фазы хронического пиелонефрита / Д.Г. Кореньков, А.Л. Павлов // Вестник урологии. – 2017. – №3. – С. 14-21.
4. Совершенствование экстренной профилактики и лечения опасных инфекций с помощью иммуномодуляторов / С.И. Жукова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т. 14, № 3. – С. 20-36.
5. Хронический пиелонефрит у взрослых: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М., 2019. – 13 с.
6. Манищенко, Ю.А. Изучение состояния воспалительного процесса у больных сахарным диабетом 2-го типа, сочетающимся с хроническим пиелонефритом / Ю.А. Манищенко, Л.В. Шкала, И.В. Соловьева // Международный эндокринологический журнал. – 2012. – Т. 42, №2. – С. 41-45.
7. Анаев, Э.Х. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию / Э.Х. Анаев, Н.П. Княжеская // Практическая пульмонология. – 2020. – № 1. – С. 3-13.
8. Адаптация клеточных элементов, участвующих в регуляции гемостаза, к действию цитокинов (обзор) / Г.А. Срослова [и др.] // Журн. мед.-биол. исследований. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 194-203.
9. Molecular determinants of disease severity in urinary tract infection / I. Ambite [et al.] // Nat. Rev. Urol. – 2021. – Vol. 18, № 8. – P. 468-486.
10. Роль провоспалительных цитокинов в развитии почечной дисфункции / И. Муркмилов [и др.] // Врач. – 2020. – Т. 31, № 2. – С. 33-37.

### REFERENCES

1. Mamedova D.V., Gushchina Yu.Sh. Chronic pyelonephritis and diabetes. Biomedicine & sociology. 2018;3(4):92-95 (In Russ).
2. Selikhanova V.M., Isayeva Kh.T., Arshidinova K.M. [et al.] Diabetic nephropathy: analysis of risk factors affecting the development of chronic kidney disease in diabetes mellitus. Meditsina i ekologiya. 2021;99(2):75-79. (In Russ)
3. Korenkov D.G., Pavlov A.L. Cytokines in the diagnosis of the severity of the active phase of chronic pyelonephritis. Urology Herald. 2017;5(3):14-21. (In Russ)
4. Zhukova S.I., Khabarova I.A., Toporkov A.V. al.] Improving emergency prevention and treatment of dangerous infections using immunomodulators. Astrakhan medical journal. 2019;14(3):20-36. (In Russ.)
5. Khronicheskii pielonefrit u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii (Chronic pyelonephritis in adults. Clinical recommendations). Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Moscow, 2019:13. (In Russ.)
6. Manishchenkova Yu.O., Shkala L.V., Soloviova I.V. Study of inflammatory process state in patients with type 2 diabetes mellitus associated with chronic pyelonephritis. Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal. 2012;42(2):41-45. (In Russ.)
7. Anaev E.Kh., N.P. Knyazheskaya. Coagulopathy in COVID-19: Focus on Anticoagulant Therapy. Prakticheskaya pul'monologiya. 2020;(1):3-13. (In Russ.)
8. Sroslova G.A., Sroslov M.S., Strygin A.V. [et al.] Adaptation of cell elements involved in haemostasis regulation to cytokine action (Review) Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovani. 2020;8(2):194-203. (In Russ.)
9. Ambite I., Butler D., Wan M.L.Y. [et al.] Molecular determinants of disease severity in urinary tract infection Nat Rev Urol. 2021 Aug;18(8):468-486. (in Engl)
10. Murkamilov I., Sabirov I., Aitbaev K. [et al.] The role of proinflammatory cytokines in the development of renal dysfunction. Vrach. 2020;31(2):33-37. (In Russ.)