

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХБП II-III СТ.: ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ДРИАНСКАЯ В.В.

ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины»

С помощью иммуноферментного анализа определяли провоспалительные цитокины крови у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом (ХГН, НС). Показано повышение уровней ФНО- α , ИЛ-17, а также MCP-1, средняя концентрация которого была выше при пролиферативных формах ХГН.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек II-III, гломерулонефрит, провоспалительные цитокины.

SUMMARY

PECULIARITIES OF SOME CYTOKINES IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL DISEASE: GLOMERULONEPHRITIS WITH NEPHROTIC SYNDROME

DRIANSKA V.V.

Institute of Nephrology NAMS

The immuno-enzymic method ELISA were used to study the levels of proinflammatory cytokines in blood of patients with chronic glomerulonephritis. The investigations showed the reliable increase of TNF- α , IL-17, MCP-1. The MCP-1 levels in 1 gr (proliferative) are reliably higher than in 2 gr (nonproliferative forms).

Key words: chronic renal disease II-III, glomerulonephritis, proinflammatory cytokines.

УДК 616.61-002.2-073.27-092

РІВЕНЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК IV-V СТАДІЙ

САВЧЕНКО В.С.

ДУ «Інститут урології НАМН України»

Термінальна стадія хронічної хвороби нирок (ХХН) є значною соціально-економічною проблемою в усьому світі. Особливої актуальності набуває це питання з огляду на стабільне (до 7% щорічно) збільшення кількості хворих на ХХН, що лікуються методами замісної ниркової терапії, в тому числі з використанням гемодіалізу (ГД).

Протягом останніх років все більша увага дослідників приділяється проблемі системного хронічного запалення (СХЗ), що є наслідком складних метаболічних та імунологічних зрушень внаслідок уремії, декомпенсації багатьох захисних систем організму та факторів, безпосередньо пов'язаних з процедурою діалізу [3-5]. Процеси хронічного запалення у хворих на ГД сприяють розвитку прискороженого атеросклерозу, нестабільності гемодинаміки, розвитку кардіоваскулярних ускладнень, інфекційних ускладнень, розладам з боку судинного доступу, нутриційного статусу, погіршенню якості життя [2, 9].

Генералізоване збільшення запального процесу у пацієнтів з падінням ниркових функцій може бути пов'язано з наступними механізмами: падінням кліренсу прозапальних цитокінів, перевантаженням об'ємом, з ендотоксемією, оксидативним та карбонільним стресом, падінням рівня антиоксидантів, підвищенням числа коморбідних станів [1].

Наявність змін в імунному статусі хворого впливає на клінічний стан, ефективність та прогноз лікування, розвиток подальших ускладнень і, таким чином, на якість життя хворих, обумов-

люючи як протиінфекційний захист, так і інші порушення, в тому числі розвиток хронічного запалення [2, 7].

Відомо, що цитокини є поліпептидним продуктом активованих клітин імунної системи і функціонують як медіатори міжклітинних комунікацій при імунній відповіді, на місцевому та загальному рівні вони відповідальні за всі послідовні етапи розвитку адекватної відповіді на патогени, запалення, відновлення ушкодженої структури тканин, розвиток атеросклеротичних уражень [6]. Інтерес викликають прозапальні цитокини, що продукуються клітинами моноцитарно-макрофагальної ланки (ІЛ-1, ІЛ-18, ІЛ-23, MCP-1, ФНП- α) і Т-хелперами 1 і 17 (γ -ІФ та ІЛ-17).

ФНП- α , як і ІЛ-1, продукується переважно моноцитами/макрофагами, клітинами ендотелію та гладенькими клітинами, впливає на ендотелій судин, підсилюючи експресію на ньому молекул адгезії, активує макрофаги, нейтрофіли, підсилює секрецію простагландинів, має хемотаксичну дію на різні клітини, зумовлює синтез білків гострої фази запалення, тобто він регулює цитокінетичний каскад та є причиною запалення і місцевої деструктивної реакції [2].

Сучасні дослідження спрямовані на дослідження ролі ІЛ-18 – прозапального цитокіну, який належить до сімейства ІЛ-1 та синтезується макрофагами та іншими клітинами і представляє інтерес як γ -ІФ індукуючий фактор (IGIF), ІЛ-18 самостійно (FasL) або через γ -ІФ (Fas) стимулює ініціалізацію процесів апоптозу; вважають,

що цей цитокін приймає участь в стимуляції запалення та розвитку атеросклерозу [8].

Щодо участі Т-х 17 у розвитку атеросклерозу на теперішній день даних немає, але, оскільки їхню активацію відзначають у багатьох запальних та аутоімунних захворюваннях, тому можна передбачати, що і в розвитку імунного запалення судинної стінки цей новий тип Т-хелперів має відігравати важливу роль, що вимагає подальших досліджень у цьому напрямку.

Особливий інтерес серед чисельних цитокінів, які мають контрольно-регуляторні функції, викликають інтерферони (ІФ), які здатні чинити пряму антипроліферативну і цитотоксичну дію на вірусифіковані та пухлинні клітини.

Важливим є аналіз особливостей моноцитарного хемоатрактантного протеїну (МХП-1), який забезпечує накопичення моноцитів/макрофагів, лімфоцитів у вогнищі запалення, активацію ендотеліальних та гладом'язевих клітин судин, регуляцію запалення, розвиток тубулоінтерстиціального фіброзу шляхом активації синтезу макрофагами ТФР-β [7].

Мета роботи - визначити особливості рівнів прозапальних цитокінів (ФНП-α, МСР-1, γ-ІФ, ІЛ-1, 17, -18, -23,) у хворих на ХХН IV-V стадій в до- та діалізованому періодах.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 183 пацієнта: 48 хворих на ХХН IV-V ст. в додіалізованому (1 гр) та діалізованому – 135

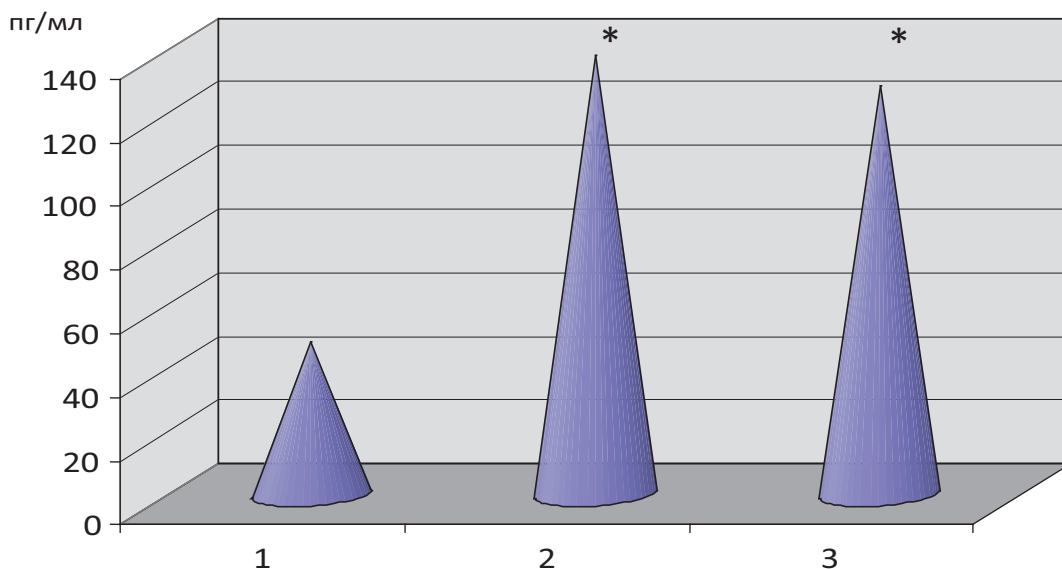
(2 гр) періодах. Всім пацієнтам 2 гр. проводився бікарбонатний гемодіаліз тричі на тиждень з використанням діалізаторів з синтетичною мембраною серії Polyflux L.

Тестування цитокінів проводилось за допомогою імуноферментного методу на аналізаторах Stat Fax 303 Plus та «SunRise TouchScreen»; тест-системи «Diaclone» (Франція), DRG, «Invitrogen» та «Bender Medsystems» (США), «Вектор Бест» (РФ). Межі нормальних значень вказаних імунологічних параметрів були отримані на основі результатів дослідження 25 умовно здорових осіб.

Отримані дані оброблені статистично на персональному комп'ютері за допомогою пакета програм «SPSS for Windows. Версія 11» та «MedStat». Для статистичної обробки використовувались параметричні критерії статистики - тест Ст'юдента або непараметричний – критерій Уїлкоксона. Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження сироваток крові хворих з хронічною нирковою недостатністю в додіалізованому та діалізованому періодах показало підвищення активності ІЛ-1 майже в 1,5 рази в обох групах в порівнянні з нормою (рис. 1), достовірної різниці між групами не виявлено ($p=0,193$).



* - різниця достовірна в порівнянні з нормою

Рис. 1. Рівень ІЛ-1 в сироватці крові хворих з ХНН в додіалізованому (2) та діалізованому (3) періодах в порівнянні з нормою (1).

Рівень ФНП у хворих був високим і в 2 групі достовірно вищим, ніж у хворих, що не лікуються за допомогою ГД (рис. 2).

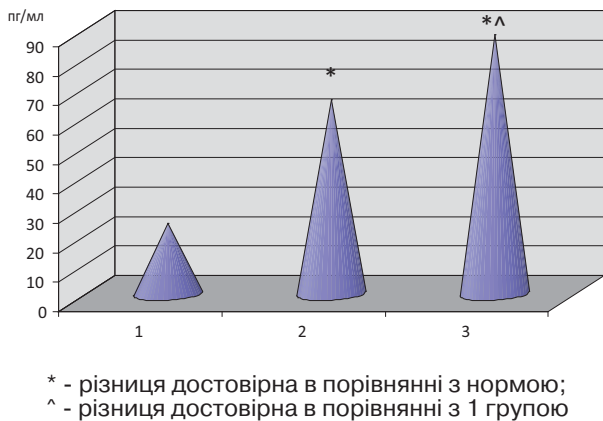


Рис. 2. Рівень ФНП-α в сироватці крові хворих з ХНН в додіалізованому (2) та діалізованому (3) періодах в порівнянні з нормою (1).

Дослідження γ-ІФ в сироватці крові показали достовірне підвищення його рівня у хворих з

Нашу увагу привернули нові, нещодавно відкриті цитокіни, і метою наших досліджень було продовжити накопичення знань щодо цієї ланки імунітету у такої складної категорії хворих.

ХНН, і найбільші показники відмічені у пацієнтів, що знаходяться на лікуванні програмним ГД (рис. 3).

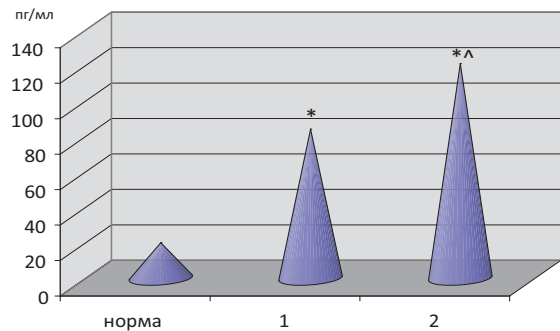
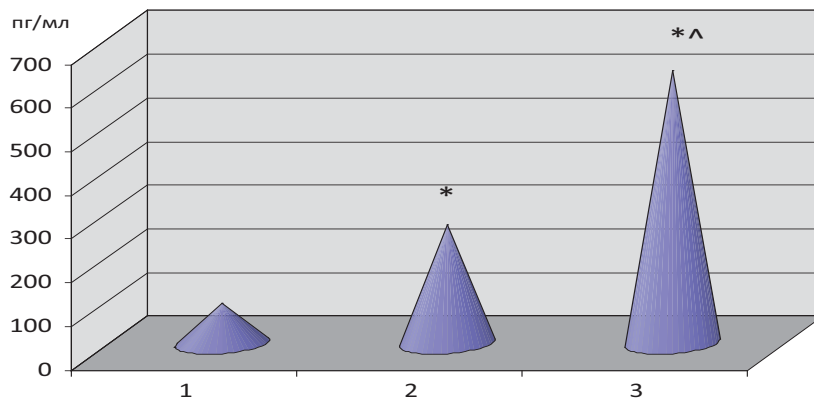


Рис. 3. Рівень γ-ІФ в сироватці крові хворих з ХНН на додіалізованому етапі (1) та тих, що лікуються за допомогою ГД (2).

Дослідження показали високий рівень прозапального ІЛ-17 в сироватці крові хворих на ХНН як IV ст., так і V ст. при лікуванні ГД (рис. 4), коли показники були найвищими.

Дослідження показали високий рівень прозапального ІЛ-17 в сироватці крові хворих на ХНН як IV ст., так і V ст. при лікуванні ГД (рис. 4), коли показники були найвищими.



* - різниця з нормою достовірна; ^ - різниця між групами достовірна

Рис. 4. Рівень ІЛ-17 в сироватці крові хворих на ХНН на додіалізованому (2) та діалізованому (3) етапах лікування в порівнянні з нормою (1).

Дослідження рівнів ІЛ-18 не виявило різниці між групами ($p=0,166$), середні показни-

ки в яких не відрізнялись від норми ($p \geq 0,05$) (рис. 5).

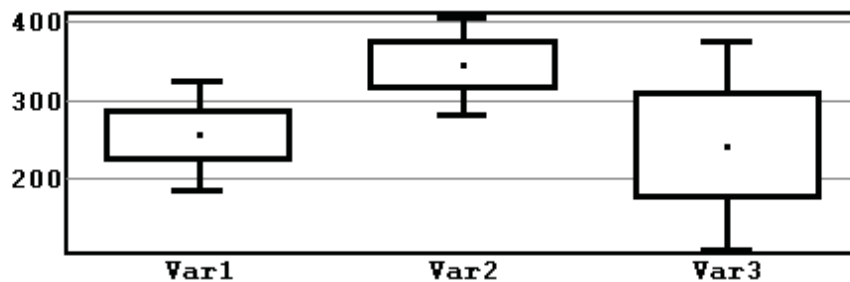
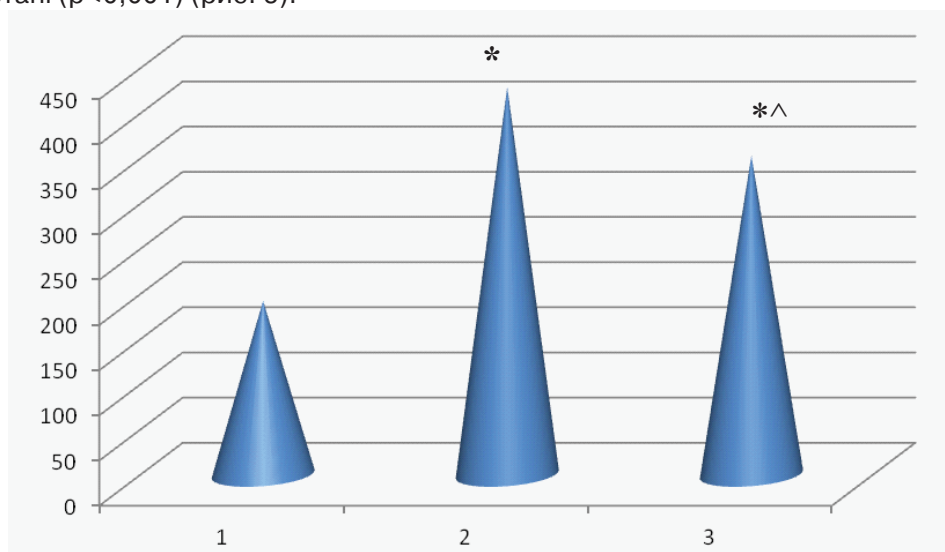


Рис. 5. Рівень ІЛ-18 в сироватці крові хворих на ХНН IV ст. на переддіалізованому етапі (2) та пацієнтів на ХНН V ст., які лікуються ПГ (3) в порівнянні з нормою (1).

Середній рівень МХП-1, високий у пацієнтів обох груп з ХНН IV-V ст., був достовірно вище на до-діалізному етапі ($p < 0,001$) (рис. 6).



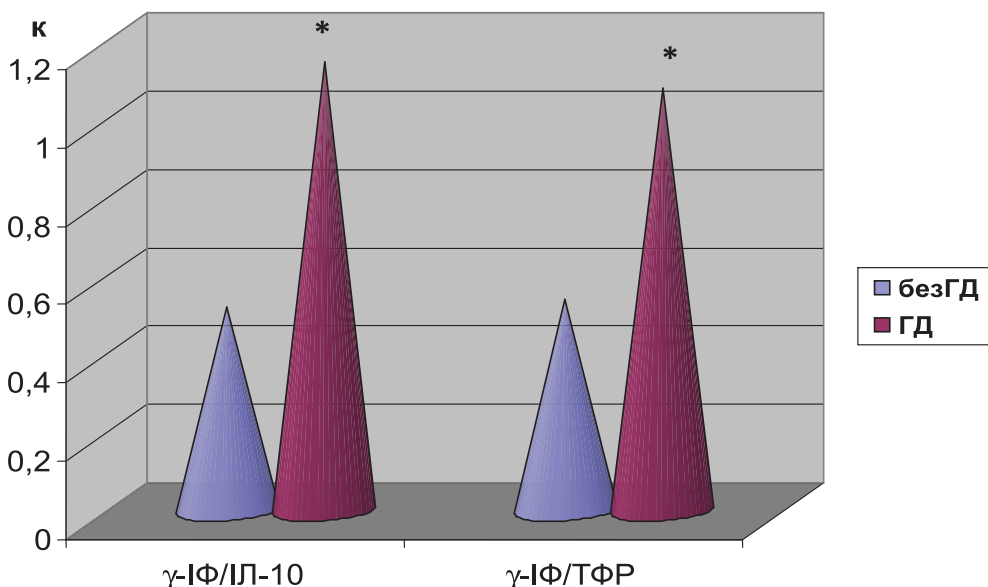
* - різниця з нормою достовірна;
^ - різниця між групами достовірна

Рис. 6. Рівень МХП-1 в сироватці крові хворих на ХНН IV- V ст. на переддіалізному етапі (2) та пацієнтів, які лікуються ГД (3) в порівнянні з нормою (1).

Прозапальний лімфокін ІЛ-23 також підвищений у пацієнтів з ХНН IV- V ст. - 8,4 [4,3; 23,8] в порівнянні з нормою - 2,7 [1,9; 4,9] ($p = 0,010$), різниці між групами не виявлено.

Проведений нами аналіз деяких коефіцієнтів в переддіалізний та діалізний період виявив достовірну різницю співвідношення рівнів в крові γ -ІФ/ІЛ-10 і γ -ІФ/ TGF- β 1, які до діалізу

були менше 1 (0,52 та 0,54), а у хворих, що лікуються програмним гемодіалізом (ПГ) - більше одиниці (1,15 та 1,10) ($p < 0,001$) (рис. 7). Співвідношення рівнів ФНП- α /TGF- β 1, які у хворих були достовірно вище норми ($0,38 \pm 0,05$), не відрізнялись в залежності від того, чи лікуються хворі ПГ - відповідно $0,60 \pm 0,12$ та $0,80 \pm 0,12$ ($p = 0,204$).



* - різниця між групами достовірна

Рис. 7. Коефіцієнти співвідношення (к) рівнів в крові прозапального γ -ІФ з протизапальними цитокинами ІЛ-10 та TGF- β 1 у хворих з ХНН 1 (без ГД) та 2 (ГД) груп.

Таким чином, виявлено високий рівень прозапальних цитокінів в сироватці крові хворих з ХХН IV-V ст., що свідчить про активацію клітин, найбільш виражену для моноцитів/макрофагів (по продукції ФНП- α), Т-хелперів 1 (γ -ІФ) і ІЛ-17 у тих пацієнтів, що лікуються за допомогою ГД. Процедури гемодіалізу змінюють баланс про/протизапальних цитокінів, які продукуються лімфоцитами (Т-х 1, -2 та Т-рег), в бік перевагування прозапальних медіаторів, що є додатковим фактором ризику прогресування хронічного запалення у пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гусев Е. Ю. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс / Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко, В. А. Черешнев, Ю. А. Журавлева, Л. В. Соломатина // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 3-10.
2. Cooper A. C. Increased expression of erythropoiesis inhibiting cytokines (IFN-gamma, TNF-alpha, IL-10, IL-13) by T-cells in patients exhibiting a poor prognosis of EPO therapy / A. C. Cooper // JASN. - 2003. - V. 14, N 7. - P. 1776-1784.
3. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends / A. Grassmann, S. Gioberge, S. Moeller, G. Brown // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2005. – № 12. – P. 2587-2593.
4. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients / A. R. Qureshi [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2002. – Suppl 1. – S28.
5. Quality of life predicts risks of end-stage renal disease and mortality in patients with chronic kidney disease / Yi-Chun Tsai <http://ndt.oxfordjournals.org/content/25/5/1621.abstract?sid=61b09ec8-2ca4-497a-ad8e-187eaac6949e-aff-1> [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2010. – № 5. – P. 1621-1626.
6. Rao M. Cytokine gene polymorphism and progression of renal and cardiovascular diseases / M. Rao [et al.] // Kidney International. – 2007. – 72. – P. 549-556.
7. Schouten W. E., Grooteman M. P. Monocyte activation in peripheral blood and dialyser eluates: phenotypic profile and cytokine release / W. E. Schouten, M. P. Grooteman // Nephron. - 2002. - V. 91. - N 4. - P. 646-652.
8. Sugama S. Interleukin-18 and stress / S. Sugama, B. Conti // Brain research reviews. – 2008. - 58 (1). – P. 85 – 95.
9. Wanner C. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients / C. Wanner, J. Zimmermann, S. Schwedler // Kidney International. – 2002. – V. 61 (Suppl. 80). – P. 99-102.

РЕЗЮМЕ

УРОВЕНЬ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК IV-V СТАДИЙ

Савченко В.С.

Установлены особенности уровней провоспалительных цитокинов крови (ФНО- α , MCP-1, γ -ІФ, ІЛ-1 β , -17, -23,) как маркеров хронического воспаления у больных хронической болезнью почек IV-V стадий в додиализном и диализном периодах.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек IV-V стадий, провоспалительные цитокины.

SUMMARY

PECULIARITIES OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN THE PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE IV-V ST.

Savchenko V.S.

Changes of proinflammatory cytokines (IL-1, -17, -23, TNF, MCP-1, γ -IFN) as markers of chronic inflammation in the patients with chronic kidney disease IV-V st. in dialysis and nondialysis periods were estimated.

Key words: chronic kidney disease IV-V st., proinflammatory cytokines.