

ЗМІНИ ПРОФІЛЮ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ ПРИ ГІДРОНЕФРОЗІ, ЯКИМ ПОКАЗАНО ОПЕРАТИВНЕ ВТРУЧАННЯ

В. І. Савенков, С. Б. Павлов

Харківський національний медичний університет,
Харківська медична академія післядипломної освіти

CHANGES OF THE CYTOKINES PROFILE IN PATIENTS, SUFFERING HYDRONEPHROSIS, TO WHOM OPERATIVE TREATMENT IS INDICATED

V. I. Savenkov, S. B. Pavlov

Гідронефротична трансформація, спричинена стриктурою МСС і сечоводу, є досить частим захворюванням нирок, що потребує оперативного втручання [1]. Частота рецидивів стриктури МСС у таких хворих, незалежно від техніки виконання оперативного втручання, становить 15 — 18% [2]. При цьому потрібне виконання подальших складних пластичних і реконструктивних втручань у більш тяжких умовах, причому кожна наступна операція не виключає виникнення рецидиву. Тому актуальним є вивчення цієї проблеми з позицій сучасних уявлень про патогенез захворювання, визначення доступних біомаркерів, що дозволяють прогнозувати ризик виникнення рецидивів стриктури МСС і здійснювати моніторинг ефективності проведеної терапії [3, 4].

У теперішній час для оцінки тяжкості хірургічної агресії, прогнозу перебігу захворювань як маркери використовують цитокіни. Оскільки у значної кількості хворих післяопераційна стриктура МСС і сечоводу зумовлена рубцево—склеротичним процесом, нашу увагу привернули цитокіни, що безпосередньо впливають на процеси фіброутворення: ІЛ—4, ІЛ—6, ІЛ—10, ІЛ—17, ФНП— α .

Метою роботи було підвищення ефективності попередження рецидивів стриктури МСС у хворих при гідронефрозі, яким показано виконання оперативного втручання, шляхом визначення як прогностичних маркерів вмісту цитокінів.

Реферат

Під час дослідження профілю цитокінів у крові хворих при гідронефрозі, зумовленому обструкцією мисково—сечоводного сегмента (МСС) різної етіології та за різного перебігу, на 21—шу добу після операції встановлений його виражений дисбаланс у пацієнтів за рецидивного перебігу, особливо за вродженої обструкції, що свідчило про різні шляхи виникнення рецидивів стриктури. Як прогностичний критерій ризику виникнення рецидивів запропоноване відношення рівня фактору некрозу пухлин— α (ФНП— α) та інтерлейкіну—10 (ІЛ—10), як додатковий діагностичний критерій — рівень ІЛ—17, для визначення ще й спадкового генезу порушення системи регуляції фібрилогенезу — вміст ІЛ—4.

Ключові слова: гідронефроз; оперативне втручання; рецидиви стриктури; профіль цитокінів; прогностичні маркери.

Abstract

The pronounced dysbalance of the cytokines profiles in the blood of patients, suffering recurrent hydronephrosis, caused by pelvoureteric segment stenosis of various etiology and in different clinical course, in the inborn obstruction especially, was revealed on a 21th postoperative day, witnessing the existence of various ways of the stricture recurrence occurrence. As a prognostic criterion of risk of the recurrence occurrence there were proposed: a ratio of level of a tumor necrosis factor— α (TNF— α) to interleukin—10 (IL—10) level, and as an additional diagnostic criterion — the IL—17 level, as well as revealing of the inherited genesis of the disorder in a system of fibrillogenesis regulation — the IL—4 level.

Key words: hydronephrosis; operative treatment; recurrences of stricture; profile of cytokines; prognostic markers.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За період з 2010 по 2014 р. оперовані 174 хворих з приводу гідронефрозу II — III стадії, зумовленого обструкцією верхніх сечових шляхів різної етіології та за різного перебігу. Пацієнти обстежені й оперовані в умовах Обласного клінічного центру урології та нефрології ім. В. І. Шаповала і Центру малоінвазивних технологій та серцево—судинної хірургії. Жінок було 103 (59,2%), чоловіків — 71 (40,8%), вік хворих у середньому ($38,4 \pm 3,8$) року. Діагноз встановлювали за результатами клініко—анамнестичних та лабораторно—інструментальних досліджень [1].

Досліджували вміст ІЛ—4, ІЛ—6, ІЛ—10, ІЛ—17, ФНП— α методом імуноферментного аналізу з використанням тест—систем виробництва ЗАТ "Вектор—Бест" (Росія).

Протягом 4,5 року обстежені хворі з приводу гідронефрозу II — III стадії різної етіології, у яких на момент виконання оперативного втручання не було рецидиву. Хворі розподілені на чотири групи, репрезентативні за віком, статтю, підходами до оперативного втручання, характеристикою післяопераційного періоду.

У 52 (29,9%) пацієнтів (I група) діагностований гідронефроз, зумовлений вродженою обструкцією МСС, протягом 4,5 року після опера-

тивного втручання рецидивів захворювання не було; у 51 (29,3%) пацієнта (II група) гідронефроз зумовлений вродженою обструкцією МСС, після оперативного втручання спостерігали рецидив захворювання; у 50 (28,7%) пацієнтів (III група) гідронефроз, зумовлений набутою обструкцією МСС, у строки 4,5 року після оперативного втручання рецидивів захворювання не було; у 21 (12,1%) пацієнта (IV група) гідронефроз зумовлений набутою обструкцією, протягом досліджуваного періоду спостерігали рецидив захворювання; V група — 30 здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю.

За даними статистичного аналізу, відмінності показників між групами вважали достовірними при $p < 0,05$ [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні вмісту цитокінів у сироватці крові хворих при гідронефрозі II — III стадії, зумовленому стриктурою МСС і сечоводу, за різної етіології та перебігу захворювання на 21—шу добу після операції встановлені такі закономірності (див. таблицю).

Найвищим вміст протизапально-го цитокіну ІЛ—4 був у крові пацієнтів III і IV груп, найменшим (навіть за норму в 1,4 разу) — у хворих II групи. Менший вміст ІЛ—4 за вродженого гідронефрозу у порівнянні з таким за набутого гідронефрозу може свідчити про пригнічення імунних реакцій при вроджених вадах. Наднизький рівень ІЛ—4 у хворих за вродженого гідронефрозу та рецидивного перебігу свідчить не тільки про низьку активність протизапаль-

них механізмів, а й про виснаження В—системи імунітету під час захворювання. ІЛ—4 активує сигнальні шляхи антиген—продукуючих клітин В—системи імунітету і Т—систему імунітету [6]. Разом з тим, він може пригнічувати активність імунних клітин і спричиняти їх апоптоз. Крім того, ІЛ—4 сприяє проліферації фібробластів і продукуванню ними цитокінів [7]. Оскільки рівень ІЛ—4 у хворих при гідронефрозі, зумовленому вродженою обструкцією МСС і рецидивуючим перебігом, нижчий за норму і достовірно відрізняється від такого у пацієнтів інших груп, цей інтерлейкін можна обрати як допоміжний критерій прогнозування рецидивів стриктури МСС на тлі генетично зумовлених розладів імунної системи.

Щодо вмісту у крові ІЛ—6, який має прозапальну активність і стимулює фібрилогенез [6], він був максимальним у хворих II групи — у 3,7 разу більшим за норму. З огляду на це та найменший вміст ІЛ—4 у пацієнтів цієї групи, можна припустити генетично зумовлену супресію імунної системи, яка не може завдати запальному процесу та його переходу у хронічний. Це провокує гіперактивацію фіброгенезу. У хворих IV групи вміст ІЛ—6, менший, ніж у II групі, проте, більший, ніж у пацієнтів інших груп, і перевищував норму у 2,7 разу. У пацієнтів I і III груп цей показник збільшений відповідно в 1,6 і 1,3 разу відносно норми, проте, менший, ніж у пацієнтів II і IV груп, що свідчило про фізіологічну активацію цієї ланки імунної системи за хронічного перебігу захворювання на 21—шу добу після оперативного втручання.

ФНП— α , як і ІЛ—6, регулює синтез колагену, ріст та проліферацію фібробластів [8], функціональна активність яких визначає структуру післяопераційного рубця. Активація запального процесу спричиняє деградацію фібрилярного колагенового матриксу. Вміст ФНП— α у хворих II і IV груп не різнився і був максимально підвищеним у порівнянні з таким у пацієнтів за безрецидивного перебігу захворювання. Це свідчило про подовження та рецидивування хронічного запального процесу, що, з огляду на високий рівень ІЛ—6, спричиняє виникнення активних фіброзно—склеротичних процесів. У хворих I і III груп вміст ФНП— α не різнився, проте, був меншим, ніж у хворих II і IV груп. Тобто, у хворих за безрецидивного перебігу на тлі загострення хронічного запального процесу відбувалася фізіологічна активація фібрилогенезу.

Вміст протизапального цитокіну ІЛ—10 у хворих II і IV груп був значно більший, ніж у нормі — відповідно у 4 і 3,1 разу, та ніж у хворих I і III груп, проте, в межах цих груп показник не відрізнявся. За надмірної кількості ІЛ—10 стає прозапальним [9]. Це зумовлює пригнічення протинфекційного захисту та прогресування хронічного запалення й фібрилогенезу, що спостерігають у хворих за рецидивного перебігу гідронефрозу. Щодо пацієнтів I і III груп, вірогідної різниці вмісту ІЛ—10 у них не було, проте, у пацієнтів I групи він вірогідно відрізнявся від такого в нормі. Можна припустити, що у пацієнтів I групи виникали генетичні розлади відповідного механізму імунної відповіді. Нами визначені однотипні закономірності

Вміст цитокінів у сироватці крові пацієнтів при гідронефрозі II—III стадії залежно від етіології та перебігу захворювання

Досліджувані групи	Вміст, пг/мл ($\bar{x} \pm m$)					
	ІЛ—4	ІЛ—6	ФНП— α	ІЛ—10	ІЛ—17	ФНП— α /ІЛ—10
I	1,57 \pm 0,21 $\Delta^{\#V}$	5,64 \pm 0,68 $\Delta^{\#V}$	1,45 \pm 0,17 $\Delta^{\#V}$	7,90 \pm 1,00 $\Delta^{\#V}$	1,68 \pm 0,12 $\Delta^{\#}$	0,34 \pm 0,02 $\Delta^{\#V}$
II	0,84 \pm 0,13 $*^{\#V}$	13,27 \pm 1,39 $*^{\#V}$	2,11 \pm 0,25 $*^{\#V}$	19,14 \pm 2,41 $*^{\#V}$	2,56 \pm 0,33 $*^V$	0,13 \pm 0,01 $*^{\#V}$
III	2,16 \pm 0,36 $*^{\Delta V}$	4,86 \pm 0,70 $*^{\Delta V}$	1,25 \pm 0,13 $*^{\Delta V}$	6,77 \pm 1,17 $\Delta^{\#}$	2,19 \pm 0,30	0,39 \pm 0,07 $\Delta^{\#V}$
IV	2,12 \pm 0,23 $*^{\Delta V}$	9,65 \pm 0,66 $*^{\Delta V}$	1,95 \pm 0,27 $*^{\Delta V}$	14,90 \pm 2,08 $*^{\Delta V}$	3,04 \pm 0,38 $*^V$	0,13 \pm 0,01 $*^{\Delta V}$
V	1,21 \pm 0,12	3,62 \pm 0,35	1,11 \pm 0,09	4,81 \pm 0,43	2,17 \pm 0,13	0,24 \pm 0,02

Примітка. Різниця показників достовірна у порівнянні з такими у хворих: * — I групи; Δ — II групи; $\#$ — III групи; $\#$ — IV групи; V — в осіб V групи.

вмісту ІЛ—6 та ІЛ—10 у І і ІІ та ІІ і ІІІ груп (показники вищі за норму більш ніж утричі), що можна використати як додатковий критерій ризику виникнення рецидивів.

У хворих ІІ і ІІІ груп вміст прозапального цитокину ІЛ—17, що є прямим індуктором фібробластів і відображає інший за попередні інтерлейкіни сигнальний шлях активації фіброгенезу [10], достовірно не різнився між групами, проте, був більшим, ніж у пацієнтів І, ІІІ і V груп. Це підтверджує патологічну активацію процесів біосинтезу сполучної тканини у цих хворих, нехарактерну у цей період спостереження. У пацієнтів І і ІІІ груп вміст ІЛ—17 мало відрізнявся від такого в нормі ($p > 0,05$). Визначені особливості дають підстави обрати рівень ІЛ—17 як додатковий критерій ризику виникнення рецидивів.

Встановлені закономірності свідчать про значний дисбаланс в імунній відповіді у пацієнтів ІІ і ІІІ груп, а також підвищення про— і протизапальної активності у межах адекватної реакції організму на захворювання та оперативне втручання у пацієнтів І і ІІІ груп. Проте, визначені зміни окремих показників профілю цитокінів не дають можливості сформулювати у цілому кількісні критерії оцінки стану через те, що задіяні декілька шляхів активації про— і протизапальних процесів.

Рівень ІЛ—4 у пацієнтів за рецидивного перебігу захворювання був найнижчим, особливо при вроджених захворюваннях, де він був нижчим за норму. Однією з функцій ІЛ—4 є балансування імунної відповіді та запуск диференціювання Т—лімфоцитів—хелперів—0 (Тх0) і Тх2 та інших клітин, переключення синтезу колагену на синтез зрілого кола-

гену на більш пізніх етапах імунної відповіді [11]. Рівень ІЛ—6, навпаки, у пацієнтів ІІ і ІІІ груп був найвищим. Слід мати на увазі, що ІЛ—4 та ІЛ—6 стимулюють синтез проколагену і фібронектину фібробластами, а активовані фібробласти здатні синтезувати ІЛ—6 [12]. Можна припустити, що на тлі зниження рівня ІЛ—4 відбувається компенсаторне підвищення рівня ІЛ—10 як відповідь на значне збільшення синтезу ІЛ—6 фібробластами. Проте, підвищене викидання фібробластами ІЛ—6 відбувається лише на ранніх етапах запалення, формування рубця і супроводжується утворенням "тимчасових" жорстких структур колагену [13]. Оскільки на 21—шу добу після оперативного втручання цей показник має бути на рівні такого у І і ІІІ груп, це може свідчити про порушення синтезу колагену на етапі завершення формування сполучнотканинних структур. Це зумовлює утворення неповноцінного колагену з ознаками швидкого склерозування.

Оскільки у хворих дослідних груп виявлені різні механізми патологічної регуляції цитокинами сполучнотканинного обміну, для оцінки розбалансування системи цитокінів ми використали співвідношення рівня ФНП— α та ІЛ—10, основним продуцентом ФНП— α є Тх1, а ІЛ—10 і ІЛ—4 — переважно Тх2, а також Тх3 [14]. Це співвідношення найкращою мірою відображає розбалансування у системі цитокінів, що відповідає імовірності виникнення рецидивів.

Зазначене співвідношення було найменшим у хворих ІІ і ІІІ груп, у пацієнтів І і ІІІ груп воно перевищувало таке у ІІ і ІІІ групах, не відрізняючись між групами, проте меншим за таке у нормі.

На підставі аналізу результатів дослідження вмісту медіаторів запалення у пацієнтів за різних форм гідронефрозу визначені деякі ланки патогенезу захворювання, основні і допоміжні маркери прогнозу рецидиву захворювання. Проте, отримані дані потребують подальшого аналізу з вивченням морфологічних змін у зоні нирки, стриктури МСС і сечоводу у хворих.

ВИСНОВКИ

1. У хворих при гідронефрозі ІІ — ІІІ стадії, спричиненому обструкцією верхніх сечових шляхів, за рецидивного перебігу на 21—шу добу після оперативного втручання спостерігали найбільше розбалансування профілю цитокінів.

2. Дисбаланс цитокінів у пацієнтів при вродженому гідронефрозі за рецидивного перебігу захворювання відрізняється від такого при набутому гідронефрозі за рецидивного перебігу, що може бути пов'язане з особливостями механізмів порушення ремоделювання сполучної тканини і переходом запального процесу у хронічний, що зумовлене спадковим або набутим його характером.

3. Найбільш інформативним критерієм для оцінки вираженості порушень ремоделювання сполучної тканини на 21—шу добу після операції і визначення ризику виникнення рецидиву стриктури МСС є співвідношення ФНП— /ІЛ—10. Як додатковий діагностичний критерій можна використовувати рівень ІЛ—17, а для визначення ще й спадкового характеру порушення системи регуляції фібриногенезу — вміст ІЛ—4.

ЛІТЕРАТУРА

1. Урологія / С. П. Пасечніков, С. О. Возіанов, В. М. Лісовий [та ін.]; за ред. С. П. Пасечнікова. — Вінниця: Нова книга, 2013. — 432 с.
2. Трощановский К. В. Повторные операции при гидронефрозе / К. В. Трощановский, Т. В. Шатылко // Бюл. мед. Интернет—конф. — 2013. — Т. 3, № 3. — С. 785.
3. Оценка травматичности симультанных лапароскопических вмешательств / О. Э. Луцевич, С. А. Гордеев, Д. А. Запорожцев [и др.] // Эндоскоп. хирургия. — 2005. — № 2. — С. 25 — 29.
4. Эффективность использования квантовой терапии в комплексном послеоперационном лечении детей с врожденными обструктивными уропатиями и вторичным пиелонефритом / М. П. Разин, С. В. Игнатъев, Я. Ю. Иллек [и др.] // Урология. — 2009. — № 4. — С. 55 — 58.
5. Кобзарь А. И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников / А. И. Кобзарь. — М.: Физматлит, 2006. — 816 с.
6. Brown M. A. IL—4 production by T—cells: you need a little to get a lot / M. A. Brown // J. Immunol. — 2008. — Vol. 181, N 5. — P. 2941 — 2942.
7. Todd N. W. Molecular and cellular mechanisms of pulmonary fibrosis / N. W. Todd, I. G. Luzina, S. P. Atamas // Fibrogen. Tissue Rep. — 2012. — Vol. 5, N 11. — P. 1 — 24.
8. TNF— α modulates protein degradation pathways in rheumatoid

- arthritis synovial fibroblasts / A. M. Connor, N. Mahomed, R. Gandhi [et al.] // *Arthr. Res. Ther.* — 2012. — Vol. 14. — P. 1 — 19.
9. New concepts of IL—10—induced lung fibrosis: fibrocyte recruitment and M2 activation in a CCL2/CCR2 axis / L. Sun, M. C. Louie, K. M. Vannella [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* — 2011. — Vol. 300, N 3. — P. 341 — 353.
10. Jin W. IL—17 cytokines in immunity and inflammation / W. Jin, C. Dong // *Emerg. Microb. Inf.* — 2013. — Vol. 2. — P. 1 — 5.
11. Interleukin—4 and cardiac fibrosis in patients with heart failure / E. Rosello—Lleti, M. Rivera, V. Bertomeu [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol.* — 2007. — Vol. 60, N 7. — P. 777 — 780.
12. Effect of interleukin—6 deficiency on renal interstitial fibrosis / J. Yang, J. Chen, J. Yan [et al.] // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7, N 12. — P. 1 — 9.
13. Barnes T. C. The many faces of interleukin—6: The role of IL—6 in inflammation, vasculopathy, and fibrosis in systemic sclerosis / T. C. Barnes, M. E. Anderson, R. J. Moots // *Intern. J. Rheumatol.* — 2011. — Art. ID 721608. — 6 p.
14. T—cell response to bacterial agents / M. M. D'Elios, M. Benagiano, C. D. Bella [et al.] // *J. Inf. Dev. Ctries.* — 2011. — Vol. 5, N 9. — P. 640 — 645.

