

УДК 616.52.14-003.52.74

© Лісова Г.В., 2012

РІВЕНЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ (ІЛ-1 β , TNF α) У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ, СПОЛУЧЕНИЙ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Лісова Г.В.

Харківський національний медичний університет

Вступ. Хронічний гломерулонефрит (ХГН) в теперішній час є вельми поширеною хронічною хворобою сечовивідної системи [10, 13]. Згідно клініко-епідеміологічних даних, захворюваність на ХГН в Україні серед осіб молодого, найбільш працездатного віку сягає 5,2-6,3 випадки на 100 тис. населення, при цьому даний показник продовжує неухильно зростати [1]. За даними сучасних статистичних досліджень встановлено, що хронічні захворювання нирок, в тому числі ХГН, корелюють з надзвичайно високим ризиком розвитку серцево-судинної патології, зокрема ішемічною хворобою серця (ІХС) [2-4, 12, 23-29].

Численні дані указують на те, що при ХГН спостерігаються як кількісні, так і функціональні імунологічні порушення [7, 9, 17, 20]. Зокрема на сьогодні показано, що в патогенезі ХГН, як на початкових стадіях ураження нирок, так і на стадіях розвитку і прогресування склерозу має принципове значення моноцитарна інфільтрація та зміни продукції цитокінів (ЦК) [17, 19]. В той же час конкретні імунологічні порушення при ХГН, сполученому з ІХС, залишаються недостатньо відомими. У наших попередніх роботах було встановлено клінічні особливості ХГН, сполученого з ІХС [12]. Виходячи з сучасних положень клінічної імунології, можна вважати, що саме цитокіновий профіль крові (ЦПК) має суттєве значення для загальної характеристики імунопатогенезу більшості хронічних хвороб [5, 6, 8, 14, 18, 21]. Тому ми вважали доцільним проаналізувати рівень прозапальних цитокінів (ЦК) у хворих на ХГН, сполучений з ІХС в динаміці загальноприйнятого лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана в рамках науково-дослідної роботи "Виявити особливості розвитку атеросклерозу у хворих на хронічний гломеруло- та піелонефрит з урахуванням функціонально-морфологічних чинників ендотелію і розробити методи їх лікування та профілактики ускладнень" (№ держреєстрації 0109U001126) відділу нефрології ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» та в рамках науково-дослідної роботи «Розробити персоналізовану корекцію артеріальної гіпертензії з інсулінорезистентністю на основі молекулярно-генетичного аналізу поліморфізму генів АТ1R та PPAR γ » (№ держреєстрації 0110U001818) кафедри внутрішньої медицини та клінічної фармакології № 1 ХНМУ.

Метою роботи було вивчення концентрації прозапальних ЦК (TNF α , ІЛ-1 β) у сироватці кро-

ві хворих на ХГН в поєднанні з ІХС при проведенні загальноприйнятого лікування.

Матеріали і методи. Обстежено 64 хворих на ХГН в поєднанні з ІХС у віці від 36 до 62 років, з них 27 чоловіків та 37 жінок, середній вік становив (48,3 \pm 0,9) роки. Діагноз ХГН встановлювали згідно міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10). Діагноз ІХС було встановлено відповідно до класифікації, затвердженої у 2001 році VI Національним Конгресом кардіологів і включеної до МКБ 10. Тривалість ХГН за даними анамнезу у даній групі коливалась від 4 до 23 років, ІХС – 3-10 років. Усі хворі, що знаходилися під наглядом, отримували загальноприйнятну терапію, виходячи з діагнозу та стадії хвороби [15]. Пацієнти з хронічним піелонефритом, ендокринною патологією, гематологічними, інфекційними, онкологічними захворюваннями, цукровим діабетом були вилучені з дослідження.

У діагностичному процесі використовували стандартні методи опитування й обстеження хворих, з урахуванням скарг хворого, анамнезу захворювання та даних об'єктивного обстеження. Проводили вимірювання артеріального тиску, визначали рівень протеїнурії, концентрацію креатиніну, розраховували швидкість клубочкової фільтрації за формулою Кокрофта-Голта.

Усі хворі дотримувались дієти та приймали препарати у дозах, що забезпечували компенсацію або субкомпенсацію артеріального тиску та достатню кількість препаратів для профілактики приступів стенокардії.

Для реалізації мети роботи обстеженим проводили визначення рівня ЦК у крові методом ІФА на лабораторному обладнанні виробництва фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція), в тому числі на імунферментному аналізаторі PR 2100. Концентрацію прозапальних ЦК (ІЛ-1 β , TNF α) у сироватці крові визначали за допомогою сертифікованих в Україні тест-систем виробництва ТОВ „Протеиновый контур” (ProCon) (РФ – СПб) [16]. Статистичну обробку результатів здійснювали на персокомп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz методом одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof та Statistica 5.5) [11].

Отримані результати та їх обговорення. До початку лікування хворі на ХГН на тлі ІХС пред'являли скарги на одутлість обличчя, часте нічне сечовипускання, болі в ділянці серця при фізичному навантаженні, задишку, набряки кінцівок, слабкість, підвищена стомлюваність,

головний біль. При об'єктивному обстеженні встановлено набряки нижніх кінцівок, розширення границь відносної серцевої тупості вліво та акцент II тону над аортою. Артеріальний тиск в цілому по групі становив: САТ в середньому складав (170,9±3,9) мм рт. ст., ДАТ – (102,7±2,3) мм рт. ст., у чоловіків САТ в середньому складав (177,6±3,6) мм рт. ст., ДАТ – (103,5±2,6) мм рт. ст., у жінок САТ – (165,6±4,8) мм рт. ст., ДАТ – (102,0±3,5) мм рт. ст. При вивченні клінічного аналізу крові у частини хворих мала місце анемія, підвищення ШОЕ. В клінічному аналізі сечі

відносна щільність в середньому по групі становила (1012,3±0,7), у чоловіків – (1013,2±1,0), у жінок – (1011,5±1,0), в низці випадків - протеїнурія та циліндрурія. Під час дослідження сечового осаду лейкоцитурія і еритроцитурія не перевищували фізіологічних значень.

При проведенні імунологічного дослідження до початку лікування у хворих на ХГН, сполучений з ІХС, мали місце вірогідні зсуви з боку ЦПК, які характеризувалися підвищенням вмісту у сироватці крові концентрації прозапальних ЦК – як ІЛ-1β, так і TNFα (табл. 1).

Таблиця 1. Концентрація прозапальних ЦК (ІЛ-1β, TNFα) у сироватці крові хворих на ХГН, сполучений з ІХС, до початку лікування (M±m), пг/мл

Цитокіни, пг/мл	Норма	Хворі на ХГН, сполучений з ІХС (n=64)
ІЛ-1β, пг/мл	18,8±1,2	47,4±1,7; P<0,001
TNFα, пг/мл	39,6±1,8	74,8±2,1; P<0,001

Примітка: у таблиці 1 стовпчик Р відображає вірогідність розбіжностей кожного показника стосовно показника норми.

Дійсно, з таблиці 1 видно, що кратність збільшення рівня ІЛ-1β у сироватці крові хворих на ХГН, сполучений з ІХС, складала стосовно норми 2,52 рази (P<0,001). Аналогічні дані були встановлені також стосовно вмісту у сироватці крові іншого прозапального ЦК, а саме TNFα (табл. 1). Так, кратність збільшення TNFα в крові хворих на ХГН, сполучений з ІХС, стосовно норми складала 1,89 рази (P<0,001). Таким чином, до початку проведення лікування виявлено

суттєве підвищення вмісту прозапальних ЦК (ІЛ-1β, TNFα) у сироватці крові хворих на ХГН, сполучений з ІХС, що свідчить про наявність хронічного запального процесу.

При повторному обстеженні хворих на ХГН, сполучений з ІХС, на момент завершення лікування із застосуванням загальноприйнятних препаратів, було встановлено, що лише у 12 (18,8%) осіб мало місце нормалізація ІЛ-1β у сироватці крові (дивись табл. 2).

Таблиця 2. Градації рівня прозапального ЦК (ІЛ-1β) у сироватці крові у хворих на ХГН, сполучений з ІХС, після завершення загальноприйнятого лікування (M±m), пг/мл

Цитокін, пг/мл	Градації рівня у крові ІЛ-1β, пг/мл	Хворі на ХГН, сполучений з ІХС (n=64)
ІЛ-1β (норма – 18,8±1,2), пг/мл	20,0-22,0	12/18,8
	23,1-24,0	6/9,4
	24,1-26,0	6/9,4
	26,1-28,0	6/9,4
градації норми: (17,6-20,0) пг/мл	28,1-30,0	22/34,4
	30,1-32,0	8/12,5
	32,1-34,0	4/6,3

Примітки: у табл. 2 та 3: у чисельнику – абсолютна кількість хворих; у знаменнику – відносна (у %).

В той самий час у решти 52 (81,2%) обстежених хворих на ХГН, сполучений з ІХС, відзначалися збільшення відносно норми концентрації прозапального ЦК ІЛ-1β у сироватці крові.

Аналогічні дані отримані нами також відносно вмісту у сироватці крові хворих на ХГН, сполучений з ІХС, також іншого прозапально-

го ЦК – TNFα (табл. 3). Дійсно, з таблиці 3 видно, що на момент завершення лікування повна нормалізація вмісту TNFα у сироватці крові обстежених хворих відмічена лише в 14 осіб (21,9%) та суттєве зниження значень даного показника мало місце в 12 обстежених хворих (18,8%), (табл. 3).

Таблиця 3. Градації рівня прозапального ЦК (TNFα) у сироватці крові хворих на ХГН, сполучений з ІХС, після завершення лікування (M±m), пг/мл

Цитокін, пг/мл	Градації рівня у крові TNFα, пг/мл	Хворі на ХГН, сполучений з ІХС (n=64)
TNFα (норма – 39,6±1,8), пг/мл	39,0-41,4	14/21,9
	41,5-44,4	12/18,8
	44,5-46,4	20/31,3
	46,5-48,4	10/15,6
градації норми: (37,8-41,4) пг/мл	48,5-50,4	4/6,3
	50,5-52,4	2/3,1
	52,5-54,4	2/3,1

Таким чином, отримані дані дозволяють вважати, що проведення загальноприйнятого лікування не забезпечує нормалізації концентрації прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF- α) у сироватці крові обстежених хворих на ХГН, сполучений з ІХС. Можна вважати, що збереження у більшості хворих на ХГН, коморбідний з ІХС при виписці зі стаціонару підвищеної концентрації прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF- α) обумовлює необхідність подальшого дослідження особливостей імунопатогенезу даної патології та розробки ефективних способів імюнокорекції таких пацієнтів з даною поєднаною патологією.

Висновки:

1. До початку лікування хворі на ХГН на тлі ІХС пред'являли скарги на одутлість обличчя, часте нічне сечовипускання, болі в ділянці серця при фізичному навантаженні, задишку, набряки кінцівок, слабкість, підвищена стомлюваність, головний біль. При об'єктивному обстеженні встановлено набряки нижніх кінцівок, розширення границь відносної серцевої тупості вліво та акцент II тону над аортою.

2. При вивченні клінічного аналізу крові у частини хворих мала місце анемія, підвищення ШОЕ. В клінічному аналізі сечі відносна щільність в середньому по групі становила (1012,3 \pm 0,7), у чоловіків – (1013,2 \pm 1,0), у жінок – (1011,5 \pm 1,0), в низці випадків - протеїнурія та циліндрурія. Під час дослідження сечового осаду лейкоцитурія і еритроцитурія не перевищували фізіологічних значень.

3. За даними імунологічного дослідження хворих з загостренням ХГН, сполученого з ІХС, до початку лікування було виявлено суттєве під-

вищення концентрації прозапальних ЦК у сироватці крові - IL-1 β в середньому в 2,52 рази, TNF α - в середньому в 1,89 рази стосовно норми.

4. При проведенні загальноприйнятого лікування хворих на ХГН, сполучений з ІХС, відмічена деяка позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, однак у більшості хворих при цьому не відбулося нормалізації концентрації вивчених прозапальних ЦК. Так, лише у 18,8% випадків у хворих на ХГН, сполучений з ІХС відмічалася нормалізація IL-1 β у сироватці крові, а у решти 81,2% - зберігалось вірогідне збільшення концентрації прозапального ЦК IL-1 β у сироватці крові стосовно норми; нормалізація вмісту TNF α у сироватці крові обстежених хворих відмічена лише в 21,9% випадків та суттєве зниження даного показника відносно вихідних значень мало місце у 18,8% випадків.

5. Виходячи з отриманих даних можна вважати, що застосування лише загальноприйнятого лікування не забезпечує відновлення проаналізованих показників імунного гомеостазу, зокрема концентрації прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF α) у сироватці крові хворих на ХГН, сполучений з ІХС, що може бути підставою для вивчення доцільності включення сучасних імюноактивних препаратів до комплексу лікування таких хворих з метою нормалізації вивчених показників.

6. Перспективою подальших досліджень є вивчення інших ланок імунної відповіді у хворих на ХГН, поєднаного з ІХС, зокрема виявлення особливостей функціональної активності клітинної ланки імунітету у хворих з даною коморбідною патологією.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бильченко А.В. Хроническая болезнь почек / А.В. Бильченко // Ліки України. – 2008. – № 9. – С. 26-30.
2. Визир В.А. Кардиоренальный синдром / В.А. Визир, А.Е. Березин // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 2 (16). – С. 20-26.
3. Горбась І.М. Популяційні аспекти серцево-судинних захворювань у дорослого населення України / І.М. Горбась, І.П. Смирнова // Український кардіологічний журнал. – 2006. – Спец. випуск. – С. 44-47.
4. Гуревич М.А. Хроническая ишемическая (коронарная) болезнь сердца: руководство для врачей / под ред. М.А. Гуревича. - [3-е изд.]. – М.: Практическая медицина, 2006. – 336 с.
5. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследованной уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20 – 33.
6. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология / Г.Н. Дранник. - [4-е изд.]. – Киев, Полиграф Плюс, 2010. – 552 с.
7. Дряньська В.Є. Імунологічні аспекти нефрології / В.Є. Дряньська // Клінічна нефрологія. за ред. Л.А. . - К.: Здоров'я, 2004. – С. 98-108.
8. Жданов А.В. Особенности корреляционных связей в системе цитокинов / А.В. Жданов, Г.Т. Сухих, М.П. Давидова // Биюлотень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – № 9. – С. 309-311.
9. Зуб Л.О. Динамічне дослідження показників клітинного імунітету у хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом / Л.О. Зуб // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2005. – № 3 (6). – С. 11-13.
10. Иванов Д.Д. Хроническая болезнь почек: [электрон. ресурс]. - Режим доступа: www.nephrology.kiev.ua/hbp/
11. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
12. Лісова Г.В. Особливості клінічного перебігу коморбідної патології у хворих на хронічний гломерулонефрит в поєднанні з ішемічною хворобою серця / Г.В. Лісова // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 6. – С. 120-124.
13. Нефрология / И.М. Кутырина, Ю.С. Милованов, Н.А. Мухин [и др.]. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 380 с.
14. Прилуцкий А.С. Содержание отдельных цитокинов в сыворотке крови здоровых лиц / А.С. Прилуцкий, Э.А. Майлян, Д.А. Лесниченко // Имунология та алергология. – 2008. – № 2. – С. 136-137.
15. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов / под ред. О.Я. Бабака // Справочник врача «Семейный врач, те-

- рапевт». - К.: Доктор-Медиа, 2011. – 454 с.
16. Тест системы ProCon IL1 β (ИЛ-1 β), TNF α (ФНО α) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.
17. **Топчий І.І.** Порушення секреції прозапальних цитокінів у хворих на хронічний гломерулонефрит та хронічний пієлонефрит / **І.І. Топчий, В.Ю. Гальчінська, П.С. Семенових** // Український журнал нефрології та діалізу. – 2009. - № 3. – С. 3-6.
18. **Фрейдлин И.С.** Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков / **И.С. Фрейдлин, П.Г. Назаров** // Вестник РАМН. – 1999. – № 3. – С. 150–168.
19. **Шилов Е.Н.** Хроническая болезнь почек / **Е.Н. Шилов, В.В. Фомин, М.Ю. Швецов** // Терапевтический архив. - 2007. - № 6. – С. 75-78.
20. **Шулутко Б.И.** Гломерулонефриты / **Б.И. Шулутко, С.Б. Макаренко, В.Р. Шумилкин**. - СПб.: Ренкор, 2001. - С. 91-381.
21. **Ярилин А.А.** Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / **А.А. Ярилин** // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7-14.
22. Effects of end-stage renal disease and haemodialysis on dendritic cell subsets and basal and LPS-stimulated cytokine production / **S. Agrawal, P. Gollapudi, R. Elahimehr** [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. - 2010. - Vol. 25. - P. 737-746.
23. **Kendrick J.** Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease / **J. Kendrick, M.B. Chonchol** // Nat. Clin. Pract. Nephrol. – 2008. - № 4. – P. 672-681.
24. **Nickolas T.L.** The association between kidney disease and cardiovascular risk in a multiethnic cohort findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS) / **T.L. Nickolas** // Stroke. – 2008. - № 39. – P. 2876-2879.
25. **Parikh N.I.** Chronic kidney disease as a predictor of cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study) / **N.I. Parikh, S-J. Hwang, M. Larson** // Am. J. Cardiol. – 2008. - № 102 (1). – P. 47–53.
26. **Varma R.** Chronic renal dysfunction as an independent risk factor for the development of cardiovascular disease // **R. Varma, R. Garrick, J. Mcclung, W.H. Frishman** // Cardiology in Review. – 2005. – Vol. 13, № 2. – P. 98-107.
27. **Van der Zee S.** Cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease / **S. van der Zee, U. Baber, S. Elmariah** // Wat. Rev. Cardiol. – 2009. - № 6. – P. 580-589.
28. **Schiffrin E.L.** Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system / **E.L. Schiffrin, M.L. Lipman, J.F. Mann** // Circulation – 2007. - № 116. – P. 85–97.
29. **Yamamoto S.** Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction / **S. Yamamoto, Kon Valentina** // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2009. - № 18 (3). – P. 181–188.

Лісова Г.В. Рівень прозапальних цитокінів (ИЛ-1 β , TNF α) у хворих на хронічний гломерулонефрит, сполучений з ішемічною хворобою серця // Український медичний альманах. - 2012. - Том 15, № 2. – С. 83-86.

Вивчена концентрація прозапальних цитокінів (ИЛ-1 β , TNF α) у сироватці крові хворих на хронічний гломерулонефрит (ХГН) в поєднанні з ішемічною хворобою серця (ИХС). Встановлено вірогідне підвищення вмісту ИЛ-1 β та TNF α у сироватці крові обстежених з загостренням ХГН, сполучений з ИХС. Застосування загальноприйнятого лікування не забезпечує нормалізації концентрації ИЛ-1 β та TNF α у сироватці крові хворих на ХГН, сполучений з ИХС, що свідчить про доцільність застосування імуноактивних препаратів з метою відновлення імунного гомеостазу.

Ключові слова: хронічний гломерулонефрит, ішемічна хвороба серця, прозапальні цитокіни (ИЛ-1 β та TNF α), патогенез.

Лесовая А.В. Уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , TNF α) у больных хроническим гломерулонефритом в сочетании с ишемической болезнью сердца // Український медичний альманах. - 2012. - Том 15, № 2. – С. 83-86.

Изучена концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , TNF α) в сыворотке крови больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). Установлено достоверное повышение содержания ИЛ-1 β и TNF α в сыворотке крови обследованных с обострением ХГН, сочетанным с ИБС. Применение общепринятого лечения не обеспечивает нормализации концентрации ИЛ-1 β и TNF α в сыворотке крови больных ХГН, сочетанным с ИБС, что свидетельствует о целесообразности использования иммуноактивных препаратов, с целью восстановления иммунного гомеостаза.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, ишемическая болезнь сердца, провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β и TNF α), патогенез.

Lisova G.V. Concentration of proinflammatory cytokines (IL-1 β , TNF α) at the patients with chronic glomerulonephritis combined with ischemical disease of heart // Український медичний альманах. - 2012. - Том 15, № 2. – С. 83-86.

The concentration of proinflammatory cytokines (IL-1 β , TNF α) at serum of teenagers with chronic glomerulonephritis (CGN) combined with ischemical disease of heart (IDH) was studied. It was set increase of IL-1 β and TNF α level at serum of patients with CGN, combined with IDH. It was set that application of generally accepted therapy don't provided normalization of concentration of IL-1 β , TNF α at serum of patients with CGN, combined with IDH that needed to using of immunoactive preparation to normalization of immune homeostasis.

Key words: chronic glomerulonephritis, ischemical disease of heart, proinflammatory cytokines (IL-1 β , TNF α), pathogenesis.

Надійшла 14.01.2012 р.
Рецензент: проф. І.В.Лоскутова