

УДК 616.611-002-036.12-076:576.8.097

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЯКИХ ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ З РІЗНИМИ КЛІНІЧНИМИ ВАРІАНТАМИ ХРОНІЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ**CHANGES OF SOME PROINFLAMMATORY AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH DIFFERENT CLINIC VARIANTES OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS****Зуб Л.О.
Zub L. O.****Інститут нефрології АМН України, м. Київ****Ключові слова:** хронічний гломерулонефрит, нефротичний синдром, ТФР- β 1, ТНФ- α , ІЛ-10, ІНФ- γ .

Резюме. Вивчено вміст прозапальних цитокінів ТНФ- β , ІНФ- γ та протизапальних - ІЛ-10, ТФР- β 1 у крові хворих на хронічний гломерулонефрит. Виявлено, що при прогресуванні хронічного гломерулонефриту відбувається зростання ТФР- β 1, ІНФ- γ сироватки крові та зниження ТНФ- α , ІЛ-10. Досліджувані цитокіни можна використовувати для характеристики прогресування хронічного гломерулонефриту.

Summary. We have studied the concentrations of pro-inflammatory cytokines TNF- β , INF- γ and anti-inflammatory - IL-10, TGF-1 in patients with chronic glomerulonephritis. It was found that the progression of chronic glomerulonephritis accompany by increase of TGF- α 1, INF- γ and decrease of TNF- β , IL-10. These cytokines are the factor of progression of glomerulonephritis.

Вступ. За останні десять років, завдяки інтенсивному розвитку імунології та клітинної молекулярної біології, було досягнуто великого прогресу у вивченні та розумінні патогенезу хронічного гломерулонефриту (ХГН). У цитокіновій теорії імунного запалення визначне місце відводиться ролі цитокінів та ростових факторів [1,6,9]. Імунне запалення являє собою первинну ланку у розвитку тубуло-інтерстиційних змін, що знаменують подальший фіброз та склероз ниркової тканини. Процес фіброзування є морфологічною основою розвитку ниркової недостатності [2,4,5]. Виходячи з цього, прогресування ХГН є наслідком неспинного імунного запалення, що врешті спричиняє фіброзування ниркової тканини та розвиток незворотніх змін в нирці. Це обумовлено перерозподілом, або порушенням співвідношення про- та протизапальних цитокінів. Одними з основних прозапальних цитокінів є фактор некрозу пухлин- α (ТНФ- α) та інтерферон- γ (ІНФ- γ), синтез якого індукується ТНФ- α [3,7,8,11]. Могутніми протизапальними цитокінами є інтерлейкін-10 (ІЛ-10) та трансформуючий ростовий фактор- b1 (ТФР- b1), що виступає антагоністом ТНФ- α [9,10,12]. Відомо, що одночасно з протизапальним ефектом, ТФР- b1 виявляє виражену про склеротичну дію за рахунок стимуляції фібробластів [1,11,12]. Експериментальні дані вказують і на те, що на деяких етапах розвитку хронічної ниркової недостатності ТФР-b1 корелює з розвитком фіброзу нирки [11,12]. Тому оцінка показників вищевказаних цитокінів є важливим кроком на шляху до розробки методів впливу на прогресування ХГН.

МЕТА. Охарактеризувати співвідношення прозапальних (ТНФ- α , ІНФ- γ) та протизапальних (ІЛ-10, ТФР- b1) цитокінів у хворих з різними клінічними варіантами хронічного гломерулонефриту.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 75 хворих на ХГН без порушення функції нирок та 30 здорових осіб. Хворих на ХГН було розподілено на 3 групи: I – ХГН з анефротичним перебігом без артеріальної гіпертензії (23 чол.); II – ХГН з анефротичним перебігом та наявністю артеріальної гіпертензії (25 чол.); III – ХГН з нефротичним синдромом (НС) (27 чол.). Вік хворих та обстежених здо-

рових осіб в середньому складав 35,5 \pm 3,7 років. Дослідження проводилось у хворих з тривалістю захворювання 2,5 років. Діагноз було підтверджено на підставі скарг, даних анамнезу, клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження. Біопсію нирок з метою підтвердження діагнозу проведено 25 хворим з НС.

Хворим визначали вміст ТНФ- α , ІНФ- γ , ІЛ-10 та ТФР- β 1 у сироватці крові імуноферментним методом у чіткій відповідності до інструкції виробника.

Статистична обробка отриманих результатів дослідження проводилась за допомогою комп'ютерних програм «EXCEL» та «BioStat». Оцінювали середні показники (M), їх похибки (m) та достовірність середніх показників (p).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати досліджень виявили значне підвищення ІНФ- γ у віх 3-х групах хворих, що найбільше проявилось у III групі (97,8 \pm 5,5 пг/мл проти 20,2 \pm 5,5 пг/мл норми та 56,2 \pm 4,2 пг/мл I групи.) ТНФ- α у III групі був нижчим, ніж у II групі хворих (p<0,05), хоча у всіх групах спостерігалось його вірогідне підвищення. ІЛ-10 був значно зниженим у всіх групах хворих, що найбільше проявилось у III групі (62,4 \pm 9,2 пг/мл проти 200,1 \pm 9,4 пг/мл норми). Дещо інакше проявив себе ТФР- β 1. Так, у I групі хворих його значення не мали вірогідної різниці з нормою. У II та III групах значення ТФР- β 1 підвищувалися, особливо у III групі (119,8 \pm 9,3 пг/мл проти 56,5 \pm 7,8 пг/мл норми та 61,8 \pm 7,4 пг/мл I групи пацієнтів)(див. таблицю).

Отже, результати дослідження показали високий рівень прозапального ІНФ- γ у хворих з НС, що вказує на активний перебіг імунного запалення у пацієнтів з нефротичним рівнем протеїнурії, тобто у період вираженого загострення хвороби. ТНФ- α зростаючи у II групі, значно припиняв підвищення у хворих з НС.

Дослідження протизапальних цитокінів показало виражене зниження ІЛ-10 у всіх групах хворих, що особливо проявилось у III групі. Відповідними, але менш показовими були зміни ТФР- β 1 у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на фоні ХГН без наявності НС.

Динаміка про- та протизапальних цитокінів в залежності від клінічного перебігу ХГН

Показники (пг/мл)	Групи обстежених			
	Здорові (n=30)	Хворі на ХГН		
		I група (n=23)	II група (n=25)	III група (n=27)
ТНФ-α	47,5±8,4	102,8±8,8*	199,2±9,1*	168,6±9,9**
ІНФ-γ	20,2±5,5	56,2±4,2*	88,4±4,7*	97,8±5,5**
ІЛ-10	200,1±9,4	85,4±8,8*	65,2±7,6*	62,4±9,2*
ТФР-β1	56,5±7,8	61,8±7,4	86,1±8,5*	119,8±9,3*

Примітка: * - p < 0,05 у порівнянні з нормою
** - p < 0,05 у порівнянні з I групою хворих

Таким чином, у хворих з персистенцією НС протягом 2 років змінюється співвідношення ТНФ-α та

ТФР- β1 сироватки крові (ТФР- β1 зростає, а ТНФ-α знижується) (рис. 1).

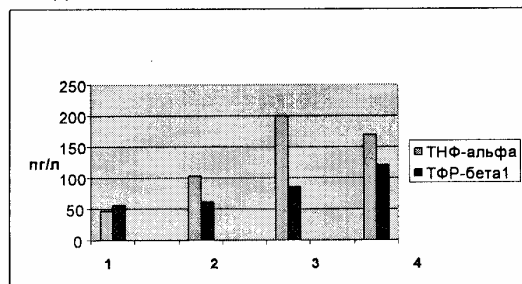


Рис. 1. Співвідношення ТНФ-альфа та ТФР- бета при різних клінічних варіантах ХГН
1 – норма; 2 – I група хворих; 3 – II група; 4 – III група.

Зниження ТНФ-α можна пояснити загальною імуносупресивною активністю ТФР- β1. Враховуючи те, що нефротичний рівень протеїнурії є одним з найважливіших факторів прогресування ХГН, можна припустити, що ТФР- β1 та ТНФ-α можуть бути орієнтирами швидкості прогресування ХГН. Припущення ґрунтується на наявності прогресуючого характеру імунного запалення, що підтверджується високим рівнем ІНФ-γ та вкрай низьким рівнем ІЛ-10, а також наявності просклеротичного ефекту ТФР- β1, що у нашому дослідженні динамічно зростає.

Отже, прозапальні цитокіни ІНФ-γ, ТНФ-α та протизапальні ІЛ-10, ТФР- β1 можна використовувати для характеристики прогресування ХГН.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ХГН без наявності НС та гіпертензії виявлено високі рівні прозапальних цитокінів ІНФ-γ, ТНФ-α та зниження протизапального ІЛ-10.

2. Підвищення вмісту ТФР- β1, ІНФ-γ, ТНФ-α та зниження ІЛ-10 виявлено у хворих на ХГН з гіпертензією без наявності нефротичного рівня протеїнурії.

3. У хворих на ХГН з персистенцією НС протягом 2 років виявлено підвищення концентрації ТФР- β1, ІНФ-γ та зниження ТНФ-α, ІЛ-10.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вашурина Т.В., Сергеева Т.В. Цитокини и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита// Нефрол. и диализ.- 2002, №3.- С. 1-20.
2. Гавришева Н., Ягмуров О., Ботина А., Эммануель В. Экспериментальное моделирование хронической почечной недостаточности// Нефрология.- 2001.- Т.5, №2.- С. 75-78.
3. Зубова С.Г., Окулов В.Б. Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухоли-альфа и трансфор-

мирующего фактора роста-бета в процессе ответа макрофага на активацию// Иммунология.- 2001, №5.- С. 18-22.

4. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г. Некоторые механизмы формирования тубуло-интерстициального компонента при хронических заболеваниях почек// Мед научный и учебно-методический журнал.- 2002, №6.- С. 176-187.

5. Пальцев М.А., Иванов А.А. Возможные механизмы развития гломерулосклероза при нефропатиях различного генеза// Арх. Патологии.- 1994.- Т.56, №6.- С. 13-16.

6. Рябов С.И. Нефрология.- СПб.: Спецлит.- 2000.- 672 с.

7. Сесь Т.П., Гавришева Н.А., Федулом А.В. и др. Динамика содержания трансформирующего ростового фактора-бета1 и фактора некроза опухоли-альфа в сыворотке крови при экспериментальной хронической почечной недостаточности// Мед. Иммунология.- 2003.- Т.5, №1-2.- С. 133-136.

8. Симаненков В.И., Мазуров В.И., Раймуев К.В. и др. Система интерферона при некоторых иммуновоспалительных заболеваниях// Эфферентная терапия.- 2005, Т.11, №1.- С. 22-29.

9. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии// Иммунология.- 1997, №5.- С. 7-14.

10. Laviades C., Varo N., Dhez J. Transforming Growth Factor- β in Hypertensives with Cardiorenal Damage// Hypertension.- 2000.- 36: 517.

11. Kitamura M., Suto T.S. TGF-β and glomerulonephritis: anti-inflammatory versus prosclerotic actions// Dial. Transplant.- 1997; 12(4):669-679.

12. Noh J.W., Wiggins R., Phan S.H. Urine transforming growth factor-beta activity is related to the degree of scarring in crescentic nephritis in the rabbit// Nephron.- 1993.- 63:73 – 78.