

УДК 616.12: 616.61.085.225

СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ РЕНОКАРДИАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК

Демикова Н. В.*

Сумский государственный университет
ул. Римского-Корсакова, 2, 40007, Сумы, Украина
(получено 28.03.2013, опубликовано 02.07.2013)

Обследовано 115 больных с хроническим ренокардиальным синдромом, для которых характерно избыточное повышение содержания в сыворотке крови как провоспалительного (ИЛ-1 β), так и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов. У больных с сохранённой функцией почек выявлено преобладание ИЛ-10, а при развитии хронической почечной недостаточности (ХПН) отмечается преимущественное увеличение ИЛ-1 β . По мере прогрессирования ХПН характерно изменение направленности иммунитета. В начальной стадии развития хронического гломерулонефрита преобладает гуморальное звено иммунитета. При дальнейшем при прогрессировании заболевания доминирование ИЛ-1 β над ИЛ-10 свидетельствует об активации реакций клеточного иммунитета.

Ключевые слова: цитокины, ренокардиальный синдром, хроническая почечная недостаточность.

* nadezhda-sumy@mail.ru

Хронический ренокардиальный синдром связан со структурно-функциональными изменениями сердца и почек, метаболическими нарушениями, нейрогуморальной и провоспалительной активацией [1, 9], нарушениями липидного и минерального обменов. Начало и основные этапы развития воспалительного ответа происходят с участием иммунокомпетентных клеток при участии цитокинов, которые продуцируются клетками иммунной системы в ответ на стимуляцию бактериальными антигенами и играют патогенетическую роль во многих патологических процессах. Взаимосвязи между различными по своему действию цитокинами сложны и при наличии синергизма действия обязательного взаимовлияния активируются ингибирующие влияния на противоположные по действию цитокины [2, 6, 11]. Повреждающие эффекты цитокинов проявляются при их избыточной, пролонгированной и генерализованной, не адекватной «первичному запросу» продукции, при нарушении равновесия между про- и противовоспалительными цитокинами [3, 4, 7, 10]. Экспериментальными исследованиями

показана роль цитокинов в регуляции процессов повреждения и репарации структур почечного клубочка, клеточной пролиферации их синтеза и утилизации [12]. Учитывая множественность, синергизм и плейотропность действия цитокинов [5, 8], участвующих в воспалительных реакциях, становится ясно, что оценка действия системы цитокинов в целом возможна при одномоментной оценке уровня цитокинов из оппозиционных подгрупп, для чего при изучении цитокиноопосредованных механизмов развития воспаления в почках необходима оценка уровня цитокинов с провоспалительными (ИЛ-1 β) и противовоспалительными (ИЛ-10) свойствами с учетом функционального состояния почек.

Цель: оценить активность цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-10) у больных с хроническим ренокардиальным синдромом в зависимости от функционального состояния почек.

Материалы и методы. Обследовано 115 больных с хроническим ренокардиальным синдромом, а именно с артериальной гипертензией при хроническом гломерулонефрите. Из них - 47 больных с сохраненной функцией почек и 68 больных с

хронической почечной недостаточностью (ХПН), из которых у 35 больных имела место ХПН I ст. и 33 - ХПН II ст. Контрольную группу составили 24 практически здоровых пациента.

Группы не имели статистически значимых различий по полу и возрасту. Клиническая характеристика обследованных в зависимости от сохранности функции почек представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика групп в зависимости от сохранности функции почек.

Показатели	Больные с хроническим ренокардиальным синдромом				Контроль
	ХПН 0	ХПН	ХПН I	ХПН II	
СП (г/л)	0,8±0,09 p=0,0001	1,2±0,04	1,6±0,07 p=0,0001	0,8±0,06 p=0,0001	0,01±0,005
Общий белок (г/л)	69,4±5,4 p=0,002	58,0±4,4	60,4±0,05 p=0,0001	55,6 ±6,0 p=0,0001	76,8±3,4
Креатинин (ммоль/л)	0,07±0,002	0,40±0,08	0,22±0,08 p=0,0001	0,8±0,10 p=0,0001	0,07±0,004
Мочевина (ммоль/л)	6,0±2,0 p=0,0002	18,4 ±8,1 p<0,01	13,6±3,8 p=0,0001	26,4±6,9 p=0,0001	4,7±0,08
СКФ (мл/мин)	108,3±10,9	43,5±26,5	61,9±8,4 p=0,0001	34,2±10,3 p=0,0001	112,7±2,9
Реабсорбция (%)	98,6±0,8	93,6±2,6 p<0,05	97,6±1,2 p=0,0001	95,3±2,8 p=0,0001	99,0±0,6

Примечание: p-достоверность различий по сравнению с контрольной группой).

Суточная протеинурия (СП) составила (0,8±0,09) г/л у больных с ХПН 0 и (1,2±0,04) при наличии ХПН (p<0,05 по сравнению с контролем и p<0,05 между группами). Более высокий уровень протеинурии был при ХПН I ст. (p<0,01), чем при ХПН II ст. Уровень общего белка плазмы был наименее низок у больных ХПН II и составил (55,6±6,0) г/л. Содержание креатинина было в пределах нормы у больных ХПН 0 и достоверно повышена при наличии ХПН, составляя у больных ХПН I (0,22±0,08) ммоль/л и (0,8±0,10) мл/л при ХПН II. Такие же закономерности наблюдались и при сопоставлении средних показателей содержания мочевины в крови, СКФ в 2-3 соответственно ниже, чем в контрольной группе (p<0,001). При сравнении между собой групп больных в зависимости от степени ХПН выявлено статистически значимое различие этих групп по всем показателям. При этом у больных с ХПН I

ст. уровень СКФ составил (61,9±0,8) мл/мин. и ХПН II (34,2±10,3) мл/мин. (p<0,01) между группами.

Количественное определение интерлейкинов в сыворотке крови проводилось твердофазным иммуноферментным методом с применением наборов реагентов ProCon IL-1β (Санкт-Петербург) и IL-10 ELISA (IBL, Hamburg).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистического пакета Statistica 6.0. Для оценки межгрупповых различий параметров с правильным распределением применяли параметрический t-критерий. Для установления корреляционной связи определяли коэффициент корреляции по Пирсону и ранговый по Спирмену.

Результаты и обсуждение.

Изменение уровня цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-10) в сыворотке крови больных с хроническим ренокардиальным синдромом представлены в таблице 2 в виде средних значений со стандартным отклонением (M±δ), медиан (Me), верхних и нижних квартилей (ВК и НК) и соотношения медиан ИЛ-1/ИЛ-10.

Таблица 2. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных с хроническим ренокардиальным синдромом в зависимости от функции почек

Цитокины		ХПН 0	ХПН	ХПН I	ХПН 2	Контроль
		ИЛ-1β, пкг/мл	M±δ 64,315,5 p=0,000...	52,9±14,5 p=0,006	52,6±17,8 p=0,006	
	Me	33,8	37,6	36,6	41,7	15,6
	ВК	80,4	64,5	74,6	56,6	26,9
	НК	23,0	18,5	15,6	19,8	7,6
ИЛ-10 (пкг/мл)	M±δ	56,3±1,2 p=0,000...	33,6±8,8 p=0,03	35,0±8,1 p=0,02	31,9±41,7 p=0,03	13,6±4,4
	Me	32,6	21,2	23,4	19,6	12,7
	ВК	75,6	44,3	44,1	23,1	25,8
	НК	25,4	11,8	14,0	9,3	4,3
ИЛ-1β/ИЛ-10		1,03	1,77	1,54	2,13	1,24

Примечание: p - достоверность различий по сравнению с контрольной группой

Анализ содержания интерлейкинов (ИЛ-1 β и ИЛ-10) у больных ХБП показал, что концентрация как про-, так и противовоспалительного интерлейкинов была повышена у всех больных. В зависимости от функционального состояния почек содержание ИЛ-1 β изменялось следующим образом. У больных с ХПН 0 оно составило (64,3 \pm 15,5) пкг/мл, в группе с ХПН в целом (52,8 \pm 14,5) пкг/мл, и у больных ХПН 1 и ХПН 2 (52,6 \pm 17,8 и 53,1 \pm 12,4) пкг/мл соответственно ($p=0,006$ по сравнению с контролем). Поквартильный анализ содержания ИЛ-1 β с использованием медианного теста подтвердил наличие более высокого уровня ИЛ-1 β у больных без нарушения азотовыделительной функции почек. Вместе с тем отмечена четкая тенденция уменьшения содержания ИЛ-1 β с увеличением тяжести нарушения азотовыделительной функции почек. У больных с ХПН 0 содержание ИЛ-10 в плазме крови было наибольшим из всех больных и составило (56,3 \pm 21,5) пкг/мл, достоверно отличаясь от всех групп больных. При наличии ХПН содержание ИЛ-10 в целом по группе составило (33,6 \pm 8,0) пкг/мл, у больных ХПН 1 (35,0 \pm 8,1) пкг/мл и ХПН 2 - (31,9 \pm 11,7) пкг/мл, что также достоверно было выше контрольной группы.

Сопоставляя коэффициент соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-10 по степени нарушения азотовыделительной функции почек необходимо отметить, что при отсутствии ее нарушения имеется закономерность активации образования как про-, так и противовоспалительных цитокинов, в то время как при наличии ХПН имеется относительный недостаток синтеза ИЛ-10.

Повышение уровня как про- так и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у всех пациентов с хроническим ренокардиальным синдромом по сравнению с контрольной группой указывал на генерализованную, а не локальную активацию клеток, участвующих в воспалении в почках. Возможный механизм патогенетического влияния заключается в том, что провоспалительный ИЛ-1 β усиливает экспрессию молекул межклеточной адгезии ICAM-1, VCAM-1, LFA-1, MAC-1 на поверхности эндотелиальных клеток и усиливает трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов, моноцитов / макрофагов, лимфоцитов в клубочек, повышая их

прилипание к эндотелию. Кроме того, под влиянием ИЛ-1 β активирует образование других провоспалительных цитокинов: ФНО, ИФН γ , ИЛ-6 за счёт стимуляции пролиферации мезангиальных клеток. Провоспалительное влияние повышенного уровня ИЛ-1 β реализуется через стимуляцию синтеза простагландинов, активацию фагоцитоза и дегрануляции тучных клеток, генерацию супероксид-радикалов, увеличение прокоагулянтной активности крови. Все это способствует развитию экссудативной составляющей воспалительной реакции [8].

Активированные клетки клубочкового инфильтрата, участвующие в реализации воспалительной реакции, синтезируют также противовоспалительные цитокины, действие которых направлено на подавление реакции воспаления. Универсальным ингибитором провоспалительных цитокинов является ИЛ-10, который подавляет секрецию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО), колониестимулирующих факторов [2, 3, 7], токсических радикалов кислорода, азотистых реактивных посредников [6] и простагландина E₂ [3]. ИЛ-10 также ингибирует активность макрофагов путём подавления экспрессии молекул ГКГ II класса [2,8,4]. Следовательно, повышение сывороточного уровня ИЛ-10 у больных с хроническим ренокардиальным синдромом можно считать защитной реакцией, что наблюдается у больных с сохранённой функцией почек и подтверждается сведениями о положительном влиянии ИЛ-10 на почечный клубочек, полученных в экспериментальных исследованиях [3].

При изучении изменения коэффициента, отражающего соотношение срединных значений ИЛ-1 β и ИЛ-10 обнаружено его уменьшение в 1,2 раза у больных с сохранённой функцией почек по сравнению с контрольной группой. При развитии ХПН этот показатель стал выше контрольных значений в 1,42 раза и в 1,72 раза превысил аналогичный показатель у пациентов с сохранённой почечной функцией. По мере нарастания степени тяжести ХПН соотношение ИЛ-1 β и ИЛ-10 увеличивается и у больных с ХПН II ст. становится в 1,38 раза выше, чем у больных с ХПН I ст. Выявленное преобладание ИЛ-10 у больных с сохранённой функцией почек отражает ведущую роль компонентов

гуморального иммунитета в инициации и развитии хронического гломерулонефрита. Дальнейшее изменение соотношения этих цитокинов в пользу ИЛ-1 β при развитии и нарастании ХПН характеризует преимущественную роль клеточных иммунных реакций в поддержании и прогрессировании хронического гломерулонефрита.

Выводы.

1. Для больных с хроническим ренокардиальным синдромом характерно избыточное повышение содержания в сыворотке крови как провоспалительного (ИЛ-1 β), так и против-воспалительного (ИЛ-10) цитокинов. У больных с сохранённой функцией почек выявлено преобладание ИЛ-10, а при развитии ХПН отмечается преимущественное увеличение ИЛ-1 β .
2. По мере прогрессирования ХПН характерно изменение направленности иммунитета. В начальной стадии развития хронического гломерулонефрита преобладает гуморальное звено иммунитета. При дальнейшем при прогрессировании заболевания доминирование ИЛ-1 β над ИЛ-10 свидетельствует об активации реакций клеточного иммунитета, что необходимо учитывать при проведении своевременной комплексной терапии, которая в перспективе даст возможность снизить риск прогрессирования хронической сердечной и хронической почечной недостаточности.

Список использованной литературы:

1. Егорова Е.Н. Динамика факторов системного воспаления и аминотерминального мозгового натрийуретического пропептида при лечении хронической сердечной недостаточности / Е.Н. Егорова [и др.] // Терапевтический архив. – 2011. – № 1. – С. 56-58.
2. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
3. Ольбинская Л.И. Нарушения в системе цитокинов у больных ХСН и возможности их коррекции с помощью β -адреноблокаторов / Л.И. Ольбинская, Ж.М. Сизова, С.Б. Игнатенко // Сердечная недостаточность. – 2006. – Т. 7, № 3 (37). – С. 116-120.
4. Палеев Ф.Н. Изменение интерлейкина-6 при различных формах ишемической болезни сердца / Ф.Н. Палеев [и др.] // Кардиология. – 2010. – № 2. – С. 69-72.
5. Boffa G. M. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha as biochemical markers of heart failure: a head-to-head clinical comparison with B-type natriuretic peptide / G.M. Boffa [et al.] // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). – 2009. – Vol. 10, N 10. – P. 758-764.
6. Deardorff R. Cytokines and matrix metalloproteinases as potential biomarkers in chronic heart failure / R. Deardorff, F.G. Spinale // Biomark Med. – 2009. – Vol. 3, N 5. – P. 513-523.
7. Effect of exercise training on interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and functional capacity in heart failure / N.A. Smart [et al.] // Cardiol. Res. Pract. – 2011. – Vol. 2011, Article ID 532620. – 6p.
8. Feldman A.M. TNF alpha - still a therapeutic target / A.M. Feldman // Clin. Transl. Sci. – 2008. – N 1(2). – P. 145.
9. Kalogeropoulos A. Health ABC Study Investigators. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study / A. Kalogeropoulos [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55, N 19. – P. 2129-2137.
10. Stoica A.L. Interleukin-6 and interleukin-10 gene polymorphism, endothelial dysfunction, and prognosis in patients with peripheral arterial disease / A.L. Stoica [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2010. – Vol.52, №1. – P. 103-109.
11. Tang F.K. Effects of bisoprolol on serum interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha level in patients with congestive heart failure / F.K. Tang [et al.] // Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. – 2008. – Vol. 24, № 12. – P. 1177-1179.
12. Wu C.K. Plasma levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 are associated with diastolic heart failure through down regulation of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase / C.K. Wu [et al.] // Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 39, N 5. – P. 984-992

**ВМІСТ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ РЕНОКАРДІАЛЬНИМ СИНДРОМОМ
ЗАЛЕЖНО ВІД ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК***Деміхова Н. В.**Сумський державний університет
вул. Римського-Корсакова, 2, 40007, Суми, Україна*

Обстежено 115 хворих з хронічним ренокардіальним синдромом, для яких характерним є надлишкове підвищення вмісту в сироватці крові як прозапального (ІЛ-1 β), так і протизапального (ІЛ-10) цитокінів. У хворих зі збереженою функцією нирок виявлено переважання ІЛ-10, а при розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН) відзначається переважне збільшення ІЛ-1 β . У міру прогресування ХНН характерна зміна спрямованості імунітету. У початковій стадії розвитку хронічного гломерулонефриту переважає гуморальну ланку імунітету. При подальшому при прогресуванні захворювання домінування ІЛ-1 β над ІЛ-10 свідчить про активацію реакцій клітинного імунітету.

Ключові слова: цитокіни, ренокардіальний синдром, хронічна ниркова недостатність.

**CYTOKINES IN THE PATIENTS WITH CHRONIC RENOCARDIAC SYNDROME
REGARDING TO THE RENAL FUNCTION***Demikhova N. V.**Sumy State University
2, Rumskogo-Korsakova St., 40007, Sumy, Ukraine*

115 patients with chronic renocardiac syndrome were examined. They had an excessive increase of pro-inflammatory (IL-1 β) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines in the serum. In the patients with preserved renal function were revealed the predominance of IL-10. During development of chronic renal failure (CRF), there was the preferential increase of IL-1 β . Chronic renal failure was characterized by a change in focus of immunity during the disease progression. In the early stages of chronic glomerulonephritis dominated humoral immunity. Further progression of the disease with predominance of IL-1 β on IL-10 indicated the activation of the cellular immune response.

Key words: cytokines, renocardiac syndrome, chronic renal failure.