

Роль цитокинов в развитии нефропатий у детей

С.С. Паунова, А.Г. Кучеренко, Х.М. Марков

НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, Российский Государственный Медицинский Университет, Москва

On the Role of the Cytokines in Mechanisms Responsible for Nephropathies

S.S. Paunova, A.G. Kucherenko, Ch.M. Markov

Ключевые слова: фактор некроза опухоли β (TNF- β), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), хронический пиелонефрит, пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

По современным представлениям цитокины играют важнейшую роль в механизме различных патологических процессов, и в том числе в патогенезе нефропатий. Целью работы явилось изучение уровня в сыворотке крови двух цитокинов – фактора некроза опухоли β (TNF- β) и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) у 46 детей с различными вариантами и разной степенью активности хронического пиелонефрита. 13 детей (1 группа) страдали острым пиелонефритом, 7 (2 группа) – обострением хронического пиелонефрита; у 12 (3 группа) детей имел место пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), осложненный хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии, у 14 (4 группа) – первичный необструктивный пиелонефрит вне обострения. TNF- β и IGF-1 в сыворотке крови определялись иммуноферментным методом с использованием DRG IGF-1 ELSA KIT и R&D TNF- β KIT.

Уровень обоих цитокинов в крови оказался наиболее высоким в 3 группе больных, страдавших ПМР. Содержание TNF- β у этих больных составило $131,6 \pm 4,7$ pg/ml и было значимо выше, чем в трех других группах. Концентрация IGF-1 при остром пиелонефрите оказалось статистически значимо ниже ($109,2 \pm 3,1$ pg/ml), чем во всех группах. Полученные данные позволяют полагать, что повышение содержания цитокинов в крови детей, страдающих ПМР, может отражать значение нарушений уродинамики в механизме обструктивных нефропатий, а также участие аутоиммунного компонента в воспалительном процессе в почечной паренхиме. Выявленные изменения можно также рассматривать как признак интерстициального фиброза почечной паренхимы.

Cytokines are considered to be the key factors in the mechanisms responsible for the different pathological processes. We investigated the blood level of two cytokines (TNF- β and IGF-1) in 45 children with chronic pyelonephritis. All the children were divided into four groups. The first group consisted of 13 children with acute pyelonephritis. The second group consisted of 7 children with an exacerbation of chronic pyelonephritis. The third group consisted of 13 patients with vesicoureteric reflux without any symptoms of active urinary tract infection. The patients of the fourth group (14 children) had the chronic non-obstructive pyelonephritis. The blood level of TNF- β and IGF-1 was estimated by means of DRG IGF-1 ELSA KIT and R&D TNF- β KIT.

The blood level of both cytokines was the highest in the third group. It reached $131,6 \pm 4,7$ pg/ml in this group and was significantly higher than in three others groups ($p < 0,05$). The IGF-1 blood level was the lowest in the first group. We suppose that the increase in TNF- β and IGF-1 blood level in children with vesicoureteric reflux may be connected mechanisms responsible for reflux nephropathy.

Значительная распространенность воспалительных болезней почек у детей, склонность к затяжному и рецидивирующему течению этих заболеваний, продолжающихся далее во взрослом возрасте, объясняют постоянную актуальность этой проблемы [1, 3].

Очевидно, что постинфекционное повреждение почечной паренхимы, особенно в сочетании с анатомо-морфологическими аномалиями мочевой системы (пороки развития, обструктивные уропатии и др.), являются частой причиной артериальной гипертензии и почечной недостаточности.

Однако несмотря на активное обсуждение проблем патогенеза нефропатий у детей, данных, способных ответить на множество возникающих при этом вопросов, все еще недостаточно [2, 4].

За последнее десятилетие интерес исследователей все больше привлекают цитокины, которые рассматриваются как ключевые факторы в патогенезе разнообразных патологических процессов. Известные в настоящее время цитокины принято разделять на: (1) провоспалительные, к которым относятся интерлейкин-1 (IL-1), факторы некроза опухоли α и β (TNF

Адрес для переписки: 117963, Москва, Ломоносовский пр., 2/62, Научный центр здоровья детей РАМН, отделение нефрологии НЦЗД РАМН.

Телефон: (095) 133-43-39 Паунова Светлана Стояновна

α , β), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-2 (IL-2); (2) иммунорегулирующие – интерлейкин-10 (IL-10), трансформирующий фактор роста β (TGF β) и (3) хемокины – интерлейкин-8 (IL-8), моноцитарный хемоаттрактивный белок-1 (MCP-1) [1, 14].

Наиболее изучено участие цитокинов (провоспалительного IL-6 и хемокина IL-8) в различных инфекционно-воспалительных процессах [8,9]. Показана роль IL-1 и TNF α в развитии септицемии и менингита [5, 6].

Tullus [12, 13] предложил использовать определение уровня IL-1 и IL-6 в моче у детей с острым пиелонефритом в качестве раннего критерия развития нефросклероза. По данным Ruddle TNF- β участвует в формировании лимфоидной реакции на воспаление, а также местной резистентности к инфекции, выступая в роли иммуностимулятора и медиатора воспалительного ответа ткани. Продукция TNF- β , синтезируемого Т- и В-лимфоцитами, повышается при ряде аутоиммунных процессов [10]. Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) обладает рядом рост-стимулирующих эффектов, включая митогенный. Интересны сведения о его возможном участии в развитии интерстициального фиброза, который является морфологическим субстратом прогрессирования почечных заболеваний [7].

Целью настоящей работы явилось изучение уровня в сыворотке крови двух цитокинов – TNF- β и IGF-1 у детей с разными вариантами и при разной степени активности хронического пиелонефрита.

Материалы и методы

Для изучения роли цитокинов в патогенезе нефропатий у детей нами обследовано 46 больных в возрасте 4-12 лет. Функция почек во всех случаях была сохранена. Обследованные пациенты были распределены на 4 группы: в первую группу включено 13 больных с клинико-лабораторными проявлениями острого пиелонефрита, во вторую – 7 детей с обострением хронического пиелонефрита, в третью – 12 больных с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР), осложненным хроническим пиелонефритом в стадии клинико-лабораторной ремиссии. В четвертую группу было включено 14 детей, у которых имела место ремиссия хронического пиелонефрита, протекавшего без рентгенологических признаков изменений почек и мочевых путей. Распределение больных по группам

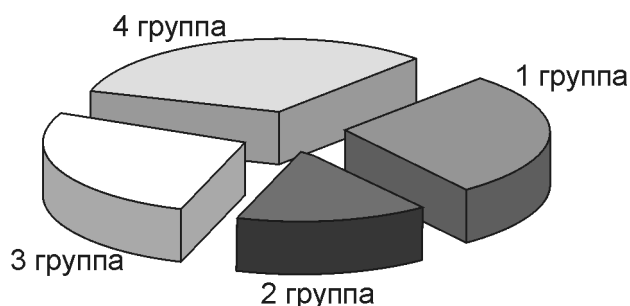


Рис. 1. Распределение обследованных больных по группам: 1 группа – 13 детей с острым пиелонефритом; 2 группа – 7 детей с обострением хронического пиелонефрита; 3 группа – 12 детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии; 4 группа – 14 детей с хроническим необструктивным пиелонефритом в стадии ремиссии

представлено на рис. 1.

Определение концентрации TNF- β и IGF-1 в сыворотке крови проводилось иммуноферментным способом с использованием DRG IGF-1 ELSA KIT и R&D TNF- β KIT.

Результаты и обсуждение

Наиболее высокий уровень TNF β в сыворотке крови ($131,6 \pm 4,7$ pg/ml) был выявлен у больных с хрониче-

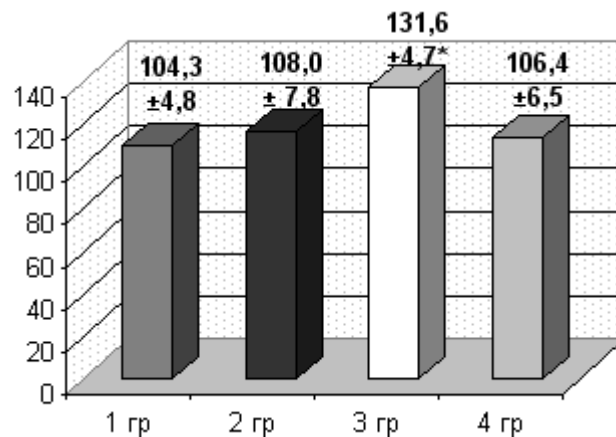


Рис. 2 Содержание TNF- β (pg/ml) в сыворотке крови при разных вариантах хронического пиелонефрита; * – статистически значимо выше, чем в других группах ($p < 0,05$)

ским пиелонефритом на фоне ПМР ($p < 0,05$) (рис. 2).

В то же время содержание IGF-1 в крови у пациентов с длительным течением пиелонефрита (2-4 группы) значимо превышало показатели у больных с острым пиелонефритом ($p < 0,01$) (рис. 3). При этом дети с ПМР также отличались самым высоким уровнем цитокина в

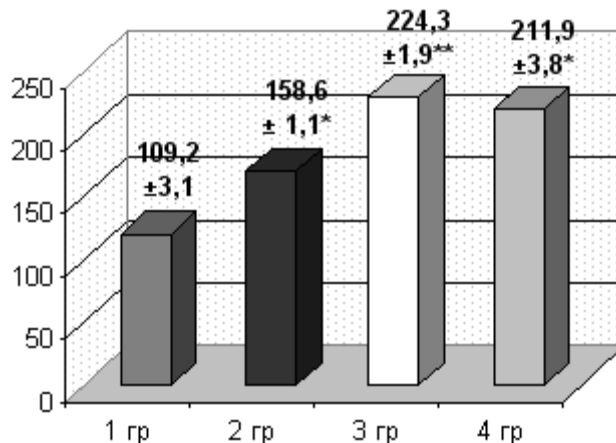


Рис. 3 Содержание IGF-1 (pg/ml) в сыворотке крови при разных вариантах хронического пиелонефрита; * – различия между первой и второй группами, а также между первой и четвертой группами статистически значимы ($p < 0,01$); ** – статистически значимо выше, чем в других группах ($p < 0,05$)

крови ($p < 0,05$).

Повышенное содержание цитокинов в крови на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса, сопровождавшегося вторичным хроническим пиелонефритом

в стадии клинико-лабораторной ремиссии, во-первых, может свидетельствовать о значительной роли нарушений уродинамики в механизме повреждения почечной ткани, а во-вторых, отражать аутоиммунный характер патологического процесса в паренхиме почек.

С другой стороны, выявленные изменения в системе цитокинов у больных с хроническим пиелонефритом можно расценивать как признак интерстициального фиброза, характерного для прогрессирующего патологического процесса в почках.

Мы полагаем, что определение TNF- β и IGF-1 в сыворотке крови у детей, страдающих заболеваниями почек, целесообразно использовать в качестве одного из ранних диагностических критериев повреждения почечной ткани и оценки эффективности лечения нефропатии.

Литература

1. **Панаян А., Савенкова Н.** Клиническая нефрология детского возраста. С.П., СОТИС, 1997.
2. **The 33 Annual Meeting of ESPN sept. 1999; Abstracts.** - Ped

Nephrol 1999; 13; 7: 15-98.

3. **Barratt M., Avner E., Harmon W.** Pediatric Nephrology. - 4th ed. - Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 1412.

4. **The 11 th Congress of IPNA Sept. 1998 Abstracts.** Ped Nephrol 1998; 12;7: 27-222.

5. **Dinarello C., Wolf S.** The role of interleukine - 1 in disease. - N Engl J Med 1993; 328: 106-13.

6. **Dinarello C.** The proinflammatory cytokines interleukine - 1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. - J Inf Dis 1991; 163: 1177-84.

7. **Eddy A.** Growth factors in interstitial diseases. - Ped Nephrol 1998; 12; 7: 41.

8. **Snick van J.** Interleukine-6: an overview. - Annu Rev Immunol 1990; 8: 253-78

9. **Schroder J.** Interleukine -8. Adv Neuroimmuno 1992; 2: 109-24.

10. **Ruddle N.** in The Cytokine Handbook. - A. Thompson, ed., Academic Press, NY, 1994; 305.

11. **Tullus K.** Mechanisms of renal damage in UTI, - Ped Nephrol 1998;12;7: 39.

12. **Tullus K.** et al. Soluble receptors to tumor necrosis factor and interleukine-6 in urine during acute pyelonephritis.-Acta Paediatr 1997; 86; 1198-1202.

13. **Tullus K.** et al. Interleukine-1a and interleukine-1 receptor antagonist in the urine of children with acute pyelonephritis and relation to renal scarring.-Acta Paediatr 1996; 85; 158-62.

14. **Rovin B.** Chemokines as therapeutic targets in renal inflammation.-Am J Kidney Dis 1999; 34; 4: 761-767.

Роль нарушений гемостаза в патогенезе уремического перикардита и тактика лечения

Сообщение первое

И.Л. Мельчина, И.Н. Шойхет, М.Ю. Феоктистова
Центр трансплантации почки и гемодиализа, Барнаул

The Haemostasis Abnormality in Patients with Uraemic Pericarditis

I.L. Melchina, I.N. Schoyhet, M.Yu. Feoctistova

Ключевые слова: уремия, перикардит, гемостаз, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Исследована система гемостаза у 117 больных, страдавших терминальной хронической почечной недостаточностью и получавших лечение гемодиализом. Показатели системы гемостаза изучены у 67 больных с перикардитом и 50, не имевших этого осложнения. При уремическом перикардите выявлено нарастание степени тяжести синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Оно проявлялось усилением гипокоагуляции и гиперфибриногенемии, дальнейшим угнетением фибринолиза, нарастанием тромбинемии с истощением антикоагулянтного потенциала плазмы. Исследованы также показатели коагуляции и фибринолиза перикардального экссудата. В экссудате обнаружены низкое содержание фибриногена на фоне высокого содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов, низкая антикоагулянтная и фибринолитическая активность. Полученные данные позволили предположить значение нарушений гемостаза и особенностей состава перикардального экссудата в патогенезе уремического перикардита.

Pericarditis is one of severe complications in patients with advanced uraemia. The aim of this study was to investigate the haemostasis abnormality related with uraemic pericarditis. We observed 117 patients with endstage renal disease. In 67 of them uraemia was complicated with pericarditis. The increase in disseminated intravascular coagulation was found to be

Адрес для переписки: 656058, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Юрина, д. 166а, Городская клиническая больница № 4, Центр трансплантации почки и гемодиализа
Телефон: (3852) 41-86-76. Мельчина Ирина Леонидовна