

34. Pontremoli R, Viazzi F, Martinoli C. et al. Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage // *Nephrol Dial Transplant*. 1999. Vol. 14. P. 360–365.

35. Radermacher J, Ellis S, Haller H. Renal Resistance Index and Progression of Renal Disease // *Hypertension*. 2002. Vol. 3 (2). P. 699–703.

36. Shimizu Y, Iton T, Hougaku H. Clinical Usefulness of Duplex Ultrasonography for the Assessment of Renal Arteriosclerosis in Essential Hypertensive Patients // *Hypertens Res*. 2001. Vol. 24 (1). P. 13–17.

37. Vanbolder R, Massy Z, Argiles A. et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality // *Nephrol Dial Transplant*. 2005. Vol. 20 (6). P. 1048–1056.

Сравнительный анализ показателей системной воспалительной реакции у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью

Е.Ю. Гусев, Л.В. Соломатина, Ю.А. Журавлева, Т.Э. Зубова
Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

Comparative analysis of markers of systemic inflammatory reaction in end-stage renal disease (ESRD) patients

E.Yu. Gusev, L.V. Solomatina, J.A. Zhuravleva, T.E. Zubova

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , CRP, TGF β ₁, хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, сахарный диабет.

Цель работы – рассмотреть патогенез терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) с позиции системного воспаления при различных нозологиях: сахарном диабете (СД), хроническом пиелонефрите (ХПН) и хроническом гломерулонефрите (ХГН).

Материалы и методы. Обследовано 42 пациента (средний возраст – 45,4 ± 13,9 года) с ТХПН; исходное заболевание – ХГН (n = 22), ХПН (n = 12) и СД (n = 8). Все пациенты получали заместительную терапию программным гемодиализом 12 ч/нед. Контроль – 68 условно здоровых лиц (18–83 года). В плазме крови перед и сразу после 4-часового сеанса гемодиализа определяли уровни С-реактивного белка, интерлейкинов (IL-6, IL-8, IL-10), фактора некроза опухоли (TNF- α) (Immulate, фирма SIEMENS, США) и на основе этих показателей рассчитывали интегральные критерии системной воспалительной реакции (коэффициент и уровень реактивности – КР и УР). Уровень TGF β ₁ (трансформирующего фактора роста β ₁) определяли иммуноферментным методом (DRG Instrument GmbH, Germany).

Результаты исследования. При ТХПН подтверждено наличие системной воспалительной реакции (СВР), наиболее выраженной при СД. Самым информативным параметром для оценки СВР по данным ROC-анализа является интегральный показатель цитокинемии – КР.

Выявлено компенсаторное усиление продукции противовоспалительного цитокина – TGF β ₁, а повышение IL-10 наблюдалось только в отдельных случаях.

Заключение. Существенную роль в патогенезе ТХПН играет феномен СВР, включающий как воспалительную, так и противовоспалительную реакцию на повреждение и рассматриваемый в качестве типового процесса, развитие которого в незначительной степени зависит от нозологии. Выраженность СВР целесообразно оценивать с помощью интегральных показателей цитокинемии.

The aim of the study was to consider pathogenesis of end-stage renal disease (ESRD) in view of systemic inflammation in patients with diabetes mellitus, chronic pyelonephritis and chronic glomerulonephritis. Material and methods: 42 patients (age 45,4 ± 13,9 years, M ± SD) with ESRD caused by chronic glomerulonephritis (n = 22), chronic pyelonephritis (n = 12) and diabetic nephropathy (n = 8) were studied. All patients received haemodialysis for 12 hours per week. A control group consisted of 68 healthy persons (age 18–75 years). Levels of CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α in blood plasma were measured before and after haemodialysis with an immunochemiluminescent method («Immulate», «SIEMENS», USA). The levels of these markers were used to calculate the integral indices of systemic

inflammatory reaction (the reactivity coefficient and level of reactivity). TGF β ₁ was measured by immune-enzyme analysis («DRG Instrument GmbH», Germany). Results: systemic inflammatory reaction (more expressed in diabetic nephropathy) was detected in patients with ESRD. According to ROC-analysis results the reactivity coefficient is the most informative characteristic of systemic inflammatory reaction. We detected compensatory increase in synthesis of anti-inflammatory cytokine TGF β ₁, while the level of IL-10 increased occasionally. Conclusion: the phenomenon of systemic inflammatory reaction plays a significant role in pathogenesis of ESRD. It includes both pro-inflammatory and anti-inflammatory reactions for injury and can be considered as a typical process whose development insignificantly depends on the nosology. The integral indices are the optimal parameters for assessment of the intensity of systemic inflammatory reaction.

Введение

Ранее [4] мы показали наличие основных феноменов системного воспаления (острофазный ответ, гиперцитокинемия, микротромбообразование, внутрисосудистая активация лейкоцитов, системное повреждение мышечной ткани, включая миокард) у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, получающих заместительную терапию программным гемодиализом. В то же время на три вопроса в предыдущей публикации нам ответить не удалось. Во-первых, какова роль в развитии системной воспалительной реакции не только известных факторов, ассоциированных с процедурой гемодиализа, и непосредственно проявлений терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН), но и факторов, специфичных к нозологии. Во-вторых, каков удельный вклад в развитие системной воспалительной реакции (СВР) отдельных показателей этого феномена при конкретных нозологиях. В-третьих, возможна ли протективная роль условно противовоспалительных цитокинов при ТХПН.

Цель работы – сравнить характер экспрессии частных и интегральных параметров СВР при ТХПН у больных хроническим гломерулонефритом, хроническим пиелонефритом и сахарным диабетом, получающих заместительную терапию программным гемодиализом, а также оценить вклад в цитокинемию при ТХПН потенциально противовоспалительных эффектов трансформирующего фактора роста β ₁ (TGF β ₁).

Материалы и методы

Обследовано 110 пациентов, которые были разделены на 3 группы:

1. Контроль-1 (К-1): практически здоровые люди в возрасте 18–55 лет ($n = 50$, средний возраст $34,1 \pm 10,4$ г; мужчин – 52%).

2. Контроль-2 (К-2): лица в возрасте 60–75 лет ($n = 18$; средний возраст $66,4 \pm 4,2$ г; мужчин – 61%), не имеющие острых воспалительных заболеваний и обострений хронических и выраженных признаков хронической органной недостаточности, в том числе и почечной.

3. Больные с ТХПН ($n = 42$, средний возраст $45,4 \pm 13,0$ г; мужчин – 47,6%), получающие заместительную терапию программным гемодиализом (ПГД) в специализированном отделении Государственного учреждения здравоохранения «Свердловская областная клиническая больница № 1» МЗ СО г. Екатеринбург (забор материала производился с декабря 2005 по апрель 2006 года). В исследование были включены пациенты, не имеющие на период сбора материала

острых воспалительных заболеваний и обострений хронических.

Причинами развития ТХПН явились: хронический гломерулонефрит – ХГН ($n = 22$, средний возраст $42,2 \pm 12,4$ г, мужчин – 50%, стаж ПГД (медиана $\pm \sigma$) – $42,0 \pm 63,7$ мес.), хронический пиелонефрит – ХПН ($n = 12$, средний возраст $49,1 \pm 13,2$ г, мужчин – 25%, стаж ПГД – $66,5 \pm 69,0$ мес.), сахарный диабет – СД ($n = 8$, из них СД 1 типа 50%; СД 2 типа 50%, средний возраст $48,9 \pm 13,4$ г, мужчин – 62,5%, стаж ПГД – $10,5 \pm 16,5$ мес.). Исследуемые подгруппы были сопоставимы по кардиоваскулярной патологии.

ПГД проводился с использованием аппаратов Fresenius 4008 (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) или B|BRAUN Dialog (B. Braun Medizintechnologie GmbH, Germany) с применением полисульфоновых мембран (FX 60/F 80S/F70S/F 6HPS/F 7HPS/F 8HPS/F 10HPS, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany). Частота гемодиализа – 3 раза в неделю по 4 часа, диализный стаж – $63,0 \pm 62,1$ месяца (от 1 до 223 месяцев). Забор крови производился на 0-й (ТХПН-А) и на 240-й минуте 4-часового сеанса гемодиализа (ТХПН-Б). Сосудистым доступом у всех пациентов являлась А-В-фистула (у 40 пациентов – нативная, у 2 – протез Gore-tex).

Для получения плазмы венозную кровь стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия (соотношение 1:9). Уровни интерлейкина (IL)-6, IL-8, IL-10, фактора некроза опухоли (TNF)- α и С-реактивного белка (CRP) определяли иммунохемилюминесцентным методом (аппарат Immulite, фирма SIEMENS, США), и, исходя из концентраций этих маркеров СВР, у каждого пациента вычисляли значение интегрального коэффициента реактивности – КР (по шкале от 0 до 16 баллов) [9]. В зависимости от величины КР вычисляли другой интегральный показатель, позволяющий оценивать СВР индивидуально у каждого больного, – уровень реактивности (УР): УР-0 (КР = 0–1), УР-1 (КР = 2–4), УР-2 (КР = 5–7), УР-3 (КР = 8–10), УР-4 (КР = 11–13), УР-5 (КР = 14–16) [9]. Определение TGF β ₁ в плазме крови проводилось иммуноферментным методом (DRG Instrument GmbH, Germany) у пациентов групп К-1 ($n = 15$), ТХПН-А ($n = 12$), и ТХПН-Б ($n = 12$), выбранных методом случайного отбора. В последних двух группах обследовались одни и те же больные.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программ Statistica 6.0 и SPSS 13. В каждой из трех групп определяли следующие величины: среднее значение (M), медиану (Me) и стандартное отклонение (σ). Множественное межгрупповое сравнение проводилось с помощью критерия Дункана, оптимального для данных с ненормальным характером распределения. При сравнении групп до и после гемодиализа использовали парный критерий Вил-

коксона. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ распределения интегральных показателей СВР (КР и УР) в исследуемых группах (табл. 1), а также результаты межгруппового сравнения (критерий Дункана) позволили констатировать следующее: по выраженности КР исследуемые группы формируют два основных кластера – первый интегрирует контрольные группы (К-1 и К-2), а второй – все 6 групп с ТХПН (до и после ПГД).

Распределение групп внутри этих кластеров менее принципиально. Однако в группах второго кластера выявлялись более частые закономерности, а именно:

1. По парному критерию Вилкоксона различия между группами больных до и после ПГД по КР достоверны только в случае ХГН, а по критерию Дункана – при СД и ХГН.

2. У больных до ПГД уровень КР при СД выше, чем при ХГН и ХПН, а после ПГД межгрупповые различия не выражены.

3. Значения УР наиболее вариабельны в группе ХГН-А (от 0 до 4 баллов), а в группе ХГН-Б в большинстве случаев регистрировался уровень нормы (УР-0) или пограничный уровень СВР (УР-1), но в других группах более чем в 50% случаев выявлены уровни СВР, подтверждающие наличие феномена системного воспаления (УР > 1).

Результаты статистического анализа эмпирических показателей СВР в кластерах А (табл. 2) и Б (табл. 3), в целом, подтверждают общие закономерности, а также уточняют их:

1. Распределение в группах ненормальное (несоразмерность значений Me и M , высокие значения стандартного отклонения).

2. По критерию Дункана контрольные группы, с одной стороны, и группы ТХПН, с другой, достоверно различались по всем показателям, кроме ИЛ-10, а внутри кластеров А и Б достоверно более высокий уровень ИЛ-6 (и СРБ в кластере Б) отмечался при СД в сравнении с другими нозологиями.

3. Уровень в плазме крови противовоспалительного цитокина ИЛ-10 во всех случаях носил «следо-

Таблица 1

Статистический анализ выраженности интегральных показателей системной воспалительной реакции (КР и УР) в исследуемых группах

№	Группа	КР (Ме/М ± σ)	№ групп ¹ ($p < 0,05$)	Распределение больных по УР (%)					
				0	1	2	3	4	5
1	К-1	0/0,04 ± 0,20	3–8	100	0	0	0	0	0
2	К-2	0/0,56 ± 0,86	3–8	88,9	11,1	0	0	0	0
3	ХГН-А	6,0/5,82 ± 2,54*	1; 2; 4; 6	9,1	9,1	68,2	9,1	4,6	0
4	СД-А	8,0/7,25 ± 2,05	1–3; 5–8	0	12,5	25	62,5	0	0
5	ХПН-А	6,0/5,58 ± 1,73	1; 2; 4; 6	0	33,3	50	16,7	0	0
6	ХГН-Б	3,5/4,00 ± 2,27*	1–5	22,7	31,8	40,9	4,6	0	0
7	СД-Б	5,0/5,25 ± 1,91	1; 2; 4	0	37,5	50	12,5	0	0
8	ХПН-Б	5,5/4,92 ± 2,23	1; 2; 4	8,3	33,3	50	8,3	0	0

¹ Показаны номера групп, достоверно ($p < 0,05$) отличающихся от указанной по критерию Дункана.

* Наличие достоверных отличий между группами до и после ПГД по критерию Вилкоксона (здесь и в табл. 2, 3 и 5).

Таблица 2

Значения частных показателей СВР (Ме/М ± σ) у больных ТХПН до гемодиализа (кластер А) и в группах сравнения

№	Группа	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ФНОα, пг/мл	СРБ, мг/дл
1	К-1	1,9/2,0 ± 0,5	4,9/5,6 ± 1,6	4,9/4,9 ± 0,0	3,9/4,3 ± 1,0	0,18/0,25 ± 0,23
	№, $p < 0,05$	3; 5	3; 5	–	3; 4; 5	4; 5
2	К-2	1,9/2,1 ± 0,5	7,3/8,6 ± 4,2	4,9/4,9 ± 0,0	4,3/8,1 ± 14,3	0,33/0,53 ± 0,56
	№, $p < 0,05$	5	3; 5	–	3; 4; 5	–
3	ХГН-А	5,4/8,5 ± 14,6	153/249 ± 475*	4,9/5,5 ± 2,4	77/110 ± 139*	0,56/0,75 ± 0,67*
	№, $p < 0,05$	1	1; 2	–	1; 2	–
4	ХПН-А	4,6/5,9 ± 4,3*	110/160 ± 209*	4,9/5,4 ± 1,9	46/73 ± 83	0,37/1,02 ± 1,62
	№, $p < 0,05$	5	–	–	1; 2	1
5	СД-А	9,0/12,7 ± 8,7	254/298 ± 276*	4,9/4,9 ± 0,0	79/117 ± 102	0,81/0,94 ± 0,91
	№, $p < 0,05$	1; 2; 4	1; 2	–	1; 2	1

Таблица 3

Значения частных показателей СВР (Ме/М ± σ) у больных ТХПН после гемодиализа (кластер Б) и в группах сравнения

№	Группа	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ФНОα, пг/мл	СРБ, мг/дл
1	К-1	1,9/2,0 ± 0,5	4,9/5,6 ± 1,6	4,9/4,9 ± 0,0	3,9/4,3 ± 1,0	0,18/0,25 ± 0,23
	№, $p < 0,05$	2; 3; 4	3; 4; 5	4	3; 4; 5	5
2	К-2	1,9/2,1 ± 0,5	7,3/8,6 ± 4,2	4,9/4,9 ± 0,0	4,3/8,1 ± 14,3	0,33/0,53 ± 0,56
	№, $p < 0,05$	1; 5	3; 4; 5	4	3; 4; 5	5
3	ХГН-Б	3,4/4,2 ± 2,5	33/531 ± 57*	4,9/4,9 ± 0,0	23/56 ± 73*	0,56/0,83 ± 0,79*
	№, $p < 0,05$	1; 5	1; 2	4	1; 2	5
4	ХПН-Б	2,6/4,6 ± 3,4*	46/86 ± 109*	4,9/5,5 ± 2,1	31/71 ± 75	0,35/0,97 ± 1,66
	№, $p < 0,05$	1; 5	1; 2	1; 2; 3; 5	1; 2	5
5	СД-Б	8,3/9,8 ± 6,9	16/62 ± 90*	4,9/4,9 ± 0,0	32/53 ± 51	1,0/1,68 ± 2,59
	№, $p < 0,05$	1; 2; 3; 4	1; 2	4	1; 2	1; 2; 3; 4

Таблица 4

**ROC-анализ эффективности показателей СВР
для разделения групп больных ТХПН и контроль-2**

Показатель	Площадь под кривой – AUC ($M \pm m$)	
	К-2/ТХПН-А	К-2/ТХПН-Б
CRP	0,571 \pm 0,076	0,587 \pm 0,077
IL-10	0,536 \pm 0,080	0,618 \pm 0,074
IL-6	0,918 \pm 0,036	0,615 \pm 0,075
IL-8	0,937 \pm 0,029	0,619 \pm 0,076
TNF α	0,971 \pm 0,029	0,806 \pm 0,059
KP	0,983 \pm 0,012	0,938 \pm 0,030

Примечание. Оценка качества модели – значения AUC: $\geq 0,9$ – «отлично», $0,8-0,9$ – «очень хорошо», $0,7-0,8$ – «хорошо», $0,6-0,7$ – «удовлетворительно», $< 0,6$ – «неудовлетворительно» [24].

Таблица 5

Уровень TGF β_1 в исследуемых группах

№	Группа	n	TGF β_1 , нг/мл (Me/M \pm σ)	№, p < 0,05	>7 нг/мл, %
2	ТХПН-А	12	7,0/7,6 \pm 1,9*	1	50
3	ТХПН-Б	12	6,8/6,9 \pm 1,6*	1	50

вой» характер – ниже разрешающей способности прибора (≤ 5 нг/мл), в меньшей степени это характерно для ХПН (наличие достоверных отличий от других групп кластера Б).

Способность показателей СВР разделять интегральные кластеры А и Б, с одной стороны, и наиболее близкую по значению показателей СВР группу сравнения (К-2), с другой, проявлялась не в одинаковой степени (табл. 4), а именно (в порядке уменьшения эффективности показателей в качестве разделяющих факторов): KP > TNF α > IL-6, IL-8, в то время как «разделительную» функцию IL-10 и CRP в данной системе можно определить как «неудовлетворительную».

В табл. 5 представлены данные статистического анализа уровня TGF β_1 в группе К-1 и ограниченных выборках из кластеров А (n = 12) и Б (n = 12). В результате анализа выявлено:

1. В группе контроля все 15 результатов находились в пределах физиологической нормы – 2,5–7,0 нг/мл [8], а в группах А и Б в 50% случаев наблюдалось превышение нормальных значений.

2. В группах с ХПН концентрация TGF β_1 достоверно выше, чем в контрольной (по критерию Дункана), однако между собой группы ТХПН-А и ТХПН-Б дифференцировались только по парному критерию Вилкоксона (p = 0,016) – после проведения гемодиализа уровень цитокина незначительно снижался.

Обсуждение результатов исследования

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что в патогенезе ТХПН, независимо от нозологии, существенную роль играет СВР [3, 4, 15, 22]. В процессе развития патологического процесса частные феномены системного воспаления формируют многочисленные порочные круги друг с другом и звеньями патогенеза ТХПН. Между тем, на основании данных рассматриваемого исследования можно заклю-

чить о влиянии на развитие СВР при ТХПН и более частных факторов, ассоциированных с конкретной нозологией, о чем свидетельствует большая выраженность СВР у больных СД, чем у пациентов с ХГН и ХПН. Другой особенностью СВР при ХГН являются относительно большие колебания уровня СВР как в отношении внутригруппового распределения интегральных показателей, так и степени снижения уровня СВР после гемодиализа. В основе этих различий могут лежать особенности действия факторов системного повреждения, присущих каждому заболеванию. Так, при ХГН доминирует иммунокомплексная патология аутоиммунной природы, активность которой, как правило, не отличается большой стабильностью. Напротив, при СД можно выделить целый спектр факторов, способствующих развитию феномена системного повреждения, системных ангиопатий, тех или иных проявлений СВР еще до развития ТХПН [1, 17]. Эти процессы относительно стабильны, действуют кооперативно, среди них сложно определить доминирующее звено.

Незначительное внимание, уделяемое проблеме системного воспаления в современных протоколах ведения больных с ТХПН, имеет в основе объективные причины: незавершенность теории системного воспаления, прежде всего в отношении хронического его варианта, и соответственно отсутствие общепринятых критериев его оценки, поскольку известные критерии синдрома системной воспалительной реакции [13] недостоверны для оценки СВР при хронических процессах. Разработка этих критериев является актуальной задачей, в том числе и для решения многих проблем, связанных с ТХПН, включая прогноз и своевременное купирование тромбеморрагических осложнений и других критических состояний. Препятствием для решения этой задачи являются известная лабильность, нелинейность изменений и, как правило, невысокая степень корреляции друг с другом молекулярных показателей СВР, отражающих конкретные механизмы этого сложного процесса.

Анализ современных литературных источников показал, что ряд авторов ассоциирует понятие «системное воспаление» с широко распространенной концепцией МІА-синдрома, развивающегося у пациентов с ТХПН, в качестве одного из компонентов которого выступает воспалительный процесс [12, 18, 20, 22, 23]. Выделяют три основных составляющих МІА-синдрома: 1) «нарушение питания» – прогрессирующее снижение массы тела на фоне активации процессов катаболизма; 2) «воспаление» – прежде всего наличие острофазного ответа и гиперцитокинемии, т. е. проявлений СВР; 3) «атеросклероз» – наличие клинических и биохимических проявлений этой нозологии. Фактически дефиниция «МІА-синдром» не в полной мере отвечает требованиям, предъявляемым к стандартизации синдромальных моделей в России (приказ МЗ РФ от 22.01.2001 № 12), поскольку она не выделяет доминирующее звено патогенеза. Кроме того, протокол диагностики и лечения МІА-синдрома при различных заболеваниях не разработан. Наименее разработанным вопросом концепции МІА-синдрома, с нашей точки зрения, является «воспаление». Несмотря на

большое количество данных, касающихся проявлений СВР при МІА-синдроме [12, 22, 23], эти данные теоретически не обобщены и не содержат четких критериев оценки СВР в целом и применительно к МІА-синдрому в частности.

Наш взгляд на эту проблему заключается в следующем. У большинства больных с ТХПН развивается типовой патологический процесс – хроническое системное воспаление (ХрСВ) [5], патогенез которого формируют многие феномены [5, 6]: СВР, дистресс-реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, микротромбообразование и др. Эти феномены можно идентифицировать с помощью конкретных клинико-лабораторных критериев [6, 8, 9]. Ключевым проявлением системного воспаления является СВР, а одним из наиболее ярких проявлений последней – определенные качественные уровни гиперцитокинемии. Развитие стресс/дистресс-реакции нейроэндокринной системы и прямое действие цитокинов на обменные процессы [11] способствуют активации процессов катаболизма – феномена, хорошо известного при остром системном воспалении в виде одного из реанимационных синдромов, а именно – синдрома гиперкатаболизма [5]. В настоящее время нет оснований отрицать принципиальное участие этих механизмов и при развитии отдельных вариантов ХрСВ. Кроме того, такие звенья ХрСВ, как эндотелиоз, микроциркуляторные расстройства, тромбофилия на фоне прогрессирующего атеросклероза при ТХПН, могут обуславливать, наряду с другими причинами ангиопатий, развитие критических для жизни пациентов сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, являясь типовым патологическим процессом, ХрСВ может выступать, в том числе и при ТХПН, основой для формирования различных синдромальных моделей, включая и МІА-синдром, и особенно мультисиндромы различного состава.

Мы полагаем, что в качестве критериев СВР, в том числе и при ТХПН, могут использоваться интегральные показатели, отражающие наличие принципиальных уровней цитокинемии: «норма» (УР-0), «пограничные изменения» (УР-1), «наличие явных проявлений СВР» (УР-2), «наличие критических проявлений СВР» (УР \geq 3).

Так, применительно к проблеме системного воспаления при ТХПН необходимо оценить факторы антивоспалительной резистентности и реактивности организма, ограничивающие развитие СВР и критических осложнений, с ней ассоциированных. Действие этих факторов мы можем интегрально оценить по тому факту, что даже при сопоставимых нарушениях функции почек и методах их замещения (гемодиализ) развитие СВР может колебаться у различных пациентов с одним и тем же заболеванием от пограничных уровней СВР (УР-0-1) до критических их значений (УР-3-4). Спектр протективных факторов, ограничивающих развитие СВР, широк [8]: естественные антикоагулянты, антиоксиданты, некоторые опсоины, острофазные белки, а также некоторые регуляторные факторы, в том числе условно антивоспалительные цитокины. Среди них можно особо выделить два цитокина: ІІ-10, рассматриваемый в качестве фактора антивоспалительной реактивности в структуре СВР,

и TGF β , который можно отнести к факторам антивоспалительной резистентности, учитывая спектр его защитных эффектов [19] и концентрацию в крови в норме (примерно на 3 порядка более высокую, чем у большинства других цитокинов, при обычной для цитокинов молекулярной массе – 25 кДа). Вероятно, основным источником TGF β в крови выступают стромальные (прежде всего сосудистые) макрофаги, отчасти периваскулярные фибробласты, а при патологии – еще и активированные во внутрисосудистой среде тромбоциты и некоторые субпопуляции лимфоцитов [14, 21]. Имеются также данные о повышенной продукции данного цитокина интерстициальными клетками почек при развитии ХГН [2]. Выраженная продукция ІІ-10 отмечается при острых критических для жизни вариантах развития системного воспаления [5, 7], и обычно в этих случаях его концентрация прямо коррелирует с критичностью состояния больных. Между тем повышение этого цитокина не характерно для хронических процессов, в том числе и для заболеваний, ассоциированных с ТХПН, что видно из данных представленной работы. Напротив, при ТХПН отмечается примерно 2-кратное увеличение уровня TGF β , что можно трактовать как значительное его повышение, учитывая уровень у здоровых людей. В сопоставлении с этими данными уровень TGF β при острых критических состояниях (тяжелый сепсис, множественная травма) превышает верхнюю границу нормы, так же как и при ТХПН, примерно в 50% случаев, а пониженные значения TGF β (<2,5 нг/мл) прогнозируют неблагоприятный исход острого критического состояния [8]. В целом, рассматривая TGF β в качестве протективного фактора при ТХПН, нельзя не отметить его возможную иницирующую роль в процессах склероза [10], латентно протекающего в различных внутренних органах при многих хронических деструктивных заболеваниях, включая и ТХПН [2].

Заключение

ТХПН характеризуется развитием СВР, в определенной степени зависящей от исходной нозологии. Так, выраженность СВР, в целом, несколько выше при СД в сравнении с ХГН и ХПН. Интегральные показатели СВР позволяют эффективно мониторировать выраженность этого процесса и дифференцировать конкретные уровни воспалительной реакции для принятия клинического решения по лечению пациента. Развитие СВР определяется действием факторов системного повреждения, с одной стороны, и состоянием систем антивоспалительной резистентности – с другой. В качестве частного компонента последней при ТХПН выступает TGF β , повышение уровня которого при ТХПН примерно в 2 раза по сравнению с показателями нормы, в целом, можно рассматривать как протективный антивоспалительный механизм, способный, однако, иницировать склеротические изменения внутренних органов на фоне развития СВР. Учитывая патогенетическую роль системного воспаления при ТХПН, внедрение в клиническую практику клинико-лабораторных критериев его оценки и способов его патогенетической терапии, с нашей точки зрения, является актуальной проблемой нефрологии.

Литература

1. Балаболкин МИ, Клебанова ЕМ, Креминская ВМ. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете // Сахар. диабет. 1999. № 1. С. 2–8.
2. Бобкова ИИ, Чеботарева НВ, Козловская ЛВ и др. Определение экскреции с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и трансформирующего фактора роста- β_1 (TGF- β_1) – неинвазивный метод оценки тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите // Нефрология. 2006. № 10 (4). С. 49–55.
3. Ващурина ТВ, Сергеева ТВ. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита // Нефрология и диализ. 2002. № 4 (4). С. 233–239.
4. Гусев ЕЮ, Соломатина ЛВ, Журавлева ЮА, Зубова ТЭ. Системная воспалительная реакция у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. 2008. № 3–4. С. 248–253.
5. Гусев ЕЮ, Черешнев ВА, Юрченко ЛН. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. 2007. № 6 (4). С. 9–21.
6. Гусев ЕЮ, Юрченко ЛН, Черешнев ВА и др. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс // Цитокины и воспаление. 2008. № 7 (4). С. 3–10.
7. Гусев ЕЮ, Юрченко ЛН, Черешнев ВА и др. Варианты развития острого системного воспаления // Цитокины и воспаление. 2008. № 7 (2). С. 9–17.
8. Гусев ЕЮ, Юрченко ЛН, Черешнев ВА и др. Методология изучения системного воспаления // Цитокины и воспаление. 2008. № 7 (1). С. 15–23.
9. Гусев ЕЮ, Юрченко ЛН, Черешнев ВА и др. Способ диагностики и прогноза системного воспаления с верификацией фаз и стадий: пат. 2335771 Рос. Федерация. Заявл. 11.07.2006.
10. Кулинский ВИ. Биохимические аспекты воспаления // Биохимия. 2007. № 72 (6). С. 733–746.
11. Черешнев ВА, Гусев ЕЮ. Иммунология воспаления: роль цитокинов // Мед. иммунология. 2001. № 3 (3). С. 361–368.
12. Akdag I, Yilmaz Y, Kabvecioglu S. et al. Clinical value of the malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome for long-term prediction of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease: a 5-year prospective study // Nephron Clin Pract. 2008. Vol. 108 (2). P. 99–105.
13. Bone RC. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS // JAMA. 1992. Vol. 268 (24). P. 3452–3455.
14. Chang H, Brown CW, Matzuk MM. Genetic Analysis of the Mammalian Transforming Growth Factor- β Superfamily // Endocr Rev. 2002. Vol. 23 (6). P. 787–823.
15. Couser WG. Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis // Nephrol Dial Transplant. 1998. Vol. 13. P. 10–15.
16. de Mutsert R, Krediet RT. Malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA-syndrome) in dialysis patients // Ned Tijdschr Geneesk. 2006. Vol. 150 (37). P. 2023–2027.
17. Guest CB, Park MG, Jobnsosn DR. The implication of proinflammatory cytokines in type 2 diabetes // Front Biosci. 2008. Vol. 13. P. 5187–5194.
18. Jeznach-Steinbagen A, Slotwiński R, Szczygiel B. Malnutrition, inflammation, atherosclerosis in hemodialysis patients // Rocznik Panstw Zakl Hig. 2007. Vol. 58 (1). P. 83–88.
19. Knechtle SJ, Burlingham WT. Metastable tolerance in nonhuman primates and humans // Transplantation. 2004. Vol. 77 (6). P. 936–939.
20. Perunicic-Pekovic G, Rasic-Milutinovic Z, Pljesa S. Predictors of mortality in dialysis patients-association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome) // Med Pregl. 2004. Vol. 57 (3–4). P. 149–152.
21. Piek E, Heldin CH, Ten Dijke P. Specificity, diversity, and regulation in TGF-beta superfamily signaling // FASEB J. 1999. Vol. 13 (15). P. 2105–2124.
22. Yao Q, Axellson J, Heimbürger O. et al. Systemic inflammation in dialysis patients with end-stage renal disease: causes and consequences // Minerva Urol Nephrol. 2004. Vol. 56. P. 237–248.
23. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A. et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients // Kidney Int. 1999. Vol. 55. P. 648–658.
24. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine // Clin Chem. 1993. Vol. 39 (4). P. 561–577.