

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 612.017.11:616.61-002.3:616-053.37

Батаева Е.П., Витковский Ю.А.

РОЛЬ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ОСТРЫХ ПОСТСТРЕПТОКОККОВЫХ ГЛЮМЕРУЛОНЕФРИТОВ У ДЕТЕЙ

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Росздрава (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В.Говорин)

Из всех форм постинфекционного гломерулонефрита наиболее распространён острый постстрептококковый гломерулонефрит (ОПГН, ОГН) (80 - 90% случаев) [10]. В последнее время в мире заболеваемость острым постстрептококковым гломерулонефритом снижается. Так по данным Краевой Детской Клинической больницы г. Читы в течение последних трёх лет число детей с данным заболеванием уменьшилось почти в два раза. Всё же ОГН остаётся одной из современных проблем детской нефрологии, поскольку, несмотря на благоприятный отдалённый прогноз, может иметь достаточно тяжёлое течение и серьёзные осложнения в остром периоде.

ОПГН - острое иммуновоспалительное заболевание почек с преимущественным диффузным пролиферативно-эксудативным поражением клубочкового аппарата почки, распространяющееся на другие отделы нефронов и реже - интерстициальную ткань, возникающее в результате перенесенной стрептококковой инфекции кожи или верхних дыхательных путей, вызванной в основном нефритогенным штаммом α -гемолитического стрептококка группы А (БГСА). Чаще болеют дети от 2-х до 14 лет (до двух лет - всего 5%) [2], по данным нашей клиники, в основном это школьники.

Патогенез ОПГН сводится к основной роли "нефритогенных" продуктов стрептококка, появлению антител к ним, повреждающем действиям циркулирующих специфических иммунных комплексов, снижению уровня комплемента, дисбалансу содержания иммуноглобулинов. Но многие вопросы развития заболевания остаются предметом споров и дальнейших исследований [5,7,9,10]. Посредством цитокинов регулируется глубина, характер, продолжительность воспаления и иммунного ответа организма. Изучение патогенетической роли цитокинов у детей с нефропатиями до сих пор остаётся актуальным, так как по-

стинфекционное повреждение паренхимы почек является причиной развития АГ, почечной недостаточности и других серьёзных осложнений. И некоторые из них являются маркёрами тяжёлого повреждения почечной ткани. Состояние иммунной системы при остром гломерулонефrite характеризуется высокой разбалансированностью её звеньев [5,7,8].

Целью работы явилось исследование уровня некоторых цитокинов у детей, страдающих острым постстрептококковым гломерулонефритом.

Материалы и методы. Клиническую группу составили 23 ребёнка с острым постстрептококковым гломерулонефритом обоего пола в возрасте от 4 до 15 лет, 11 девочек и 12 мальчиков. Все больные были госпитализированы в первые 5 дней от момента начала заболевания. Диагноз был выставлен на основании анамнеза, стандартных клинических и лабораторных критериев. Из них у 4 больных отмечались нормальные показатели почечных функций, у 8 - синдром почечной недостаточности острого периода, у 11 - нарушения функций почек (парциальные или комбинированные). Все больные находились на стандартной терапии. Ни у одного из исследуемых в катамнезе не был прослежен переход в хронический гломерулонефрит. Средние сроки лечения в стационаре составили 23,5 койко-день. Проводили забор венозной крови при поступлении в стационар, то есть в первые дни развития патологического процесса (период активных проявлений), а также к моменту выписки (период обратного развития), когда купировались клинические проявления и отмечалась нормализация или улучшение лабораторных показателей крови и мочи, данных инструментального обследования.

Контрольную группу составили 30 здоровых детей соответствующего возраста и пола.

При определении концентрации цитокинов в сыворотке крови (IL-4, IL-1 α , IL-8, IFN- γ , FNO- β) использовались наборы реагентов ЗАО "Вектор-Бест" (г. Новосибирск). Измерение уровня цитокинов проводили методом твердофазного ИФА.

Статистическая обработка проведена пакетом Microsoft Excel с использованием критерия Стьюдента (T), вычислен показатель достоверности P.

Результаты и обсуждение. Исследования показали, что у детей, страдающих ОПГН, отмечались изменения содержания некоторых цитокинов в крови, более выраженные в начале наблюдения.

Нами установлено, что у детей с ОПГН концентрация IL-4 превышала нормальные значения $45,1 \pm 7,9$ пкг/мл, и с течением патологического процесса отмечалось увеличение его уровня до $65,2 \pm 7,7$ пкг/мл ($p < 0,001$).

Повышение уровня IL-4 и других противовоспалительных цитокинов сопровождалось уменьшением лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА). Эти явления обуславливали затухание воспалительной реакции и свидетельствовали об обратном развитии заболевания [1,6]. Известно, что ИЛ-4 тормозит функции Т-хелперов 1-го клона, являющихся продуцентами ИЛ-2. Их действие позволяет регулировать, а в finale и разорвать миграционный поток лимфоцитов в очаг воспаления и ограничить повреждение гломерулы [1,3,4]. Одновременно IL-4 ингибирует продукцию некоторых провоспалительных цитокинов [8], поэтому их содержание на различных этапах патологического процесса часто оказывается в обратной зависимости.

Концентрация провоспалительного IF- \square в начале и в конце госпитализации оказалась сниженной ($6,9 \pm 1,4$ пкг/мл и $8,1 \pm 3,08$ пкг/мл), при норме $22,7 \pm 2,0$ пкг/мл ($p < 0,001$). Этот цитокин образуется и активируется не при первой встрече с антигеном и редко присутствует в нормальной концентрации на ранних стадиях патологического процесса. Он является одним из основных активаторов фагоцитоза и начинает осуществление своих целей в процессе лечения и снижения воспалительной реакции организма. Возможно, этим объясняется эффективность применения интерферонов в лечении ОПГН [2,5,9]. По результатам ранее проведённых исследований, IF- \square , как и IL-4, является критерием тяжести и обратимости повреждения паренхимы почек, этим можно объяснить зачастую благоприятный прогноз острого постстрептококкового гломерулонефрита у детей [5,7].

Исходный уровень провоспалительных IL-8, TNF \square в период разгара, напротив, оказался значительно выше, чем у пациентов контрольной группы и составил $74,7 \pm 24,4$ пкг/мл против $8 \pm 0,5$ пкг/мл у здоровых пациентов данной возрастной группы и $53,6 \pm 7,0$ пкг/мл против $38 \pm 2,9$ пкг/мл соответственно ($p < 0,001$). В течение нескольких дней на фоне терапии содержание IL-8 снизилось до $21,8 \pm 2,1$, а уровень TNF \square в конце лечения оказался даже ниже указанных нормальных величин ($34,0 \pm 4,6$ пкг/мл).

IL-8, являясь непосредственным участником, как острых, так и подострых воспалительных про-

Таблица 1
Содержание цитокинов у больных ОПГН,
пкг/мл ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n = 30)	Больные ОПГН	
		в начале лечения	в конце лечения
IL-4	$34,3 \pm 2,8$	$45,1 \pm 7,9^*$	$65,2 \pm 7,7^*$
IL-8	$8 \pm 0,5$	$74,7 \pm 24,4^*$	$21,8 \pm 2,1^*$
IF- \square	$22,7 \pm 2,0$	$6,9 \pm 1,4^*$	$8,1 \pm 3,0^*$
IL-1 \square	$36,6 \pm 2,6$	$32,9 \pm 5,8$	$29,85 \pm 4,7$
TNF \square	$38 \pm 2,9$	$53,6 \pm 7,0^*$	$34,0 \pm 4,6$

*- достоверность различий по отношению к контрольной группе ($P < 0,001$).

цессов, провоцирует миграцию клеток в очаг воспаления. Его активация тесно связана с активацией тромбина, активатора плазминогена, также он обладает гепаринсвязывающей способностью. Этим можно объяснить тот факт, что у детей с данной патологией отмечается выраженные сдвиги в системе гемостаза - активация сосудисто-тромбоцитарного и гемокоагуляционного звеньев гомеостаза, развитие локального внутрисосудистого свертывания крови, микротромбозов капилляров клубочков, которая часто требует назначения антикоагулянтов прямого действия и быстрый и положительный эффект на фоне их применения. Некоторые исследователи обнаружили, что IL-8, являясь критерием активности патологического процесса, повышается во время обострения хронических заболеваний и снижается при наступлении ремиссии [8]. IL-8 активируется медиаторами воспаления, например, компонентами системы комплемента и кининами, которые в свою очередь активируются при повреждении базальной мембранны циркулирующими иммунными комплексами, возникающими в ответ на действие токсических субстанций \square - гемолитического стрептококка группы А, что является одним из ключевых моментов в патогенезе ОПГН [7].

Синтез IL-8 начинается в ответ на самые разнообразные экзо- и эндогенные стимулы, появляющиеся в очаге воспаления при развитии местной защитной реакции на внедрение патогенов. В этом плане индукторы IL-8 не отличаются от индукторов других провоспалительных цитокинов, формирующих вместе с IL-8 цитокиновую сеть и регулирующих развитие местной воспалительной реакции. Механизмы развития ОПГН запускаются при повреждении эндотелия капилляров *in situ*.

TNF \square является не менее важным фактором

повреждения почечной ткани [7]. В начале заболевания происходят серьёзные изменения в почке, что сопровождается клеточной инфильтрацией, пролиферацией, экссудацией, активацией системы свёртывания крови, повреждением базальной мембранны иммунными комплексами. Количества внутриклубочковых нейтрофилов лейкоцитарной инфильтрации зависит от концентрации TNF \square , который индуцирует респираторный взрыв нейтрофильных гранулоцитов, также стимулируя гепатоциты, способствует гиперсинтезу белков острой фазы, принимающих участие в процессе свёртывания и ингибирующие фибринолиз [3,4,8], которые всегда имеют место в разгар клинических проявлений острого гломерулонефрита. Помимо этого не менее важна его роль, особенно в начале заболевания, как стимулятора других цитокинов, участие в их пролиферации и дифференцировки. Повышенное содержание этого цитокина может быть и результатом активизации аутоиммунных процессов в паренхиме почек [3,5]. Известно, что помимо образования иммунных комплексов (ИК) с антигенами стрептококка, в почечной ткани параллельно образуются ИК с собственными антигенами, так как возможны перекрёстные реакции между нормальными клубочковыми антигенами и антигенами к стрептококкам. Быстрое восстановление TNF \square , скорее всего, определяет обратимость повреждения клубочков, а снижение ниже нормальных величин, возможно, говорит о постепенном истощении компенсаторных возможностей организма больного ребёнка. Определение его в плазме у детей с заболеваниями почек, можно использовать в качестве одного из ранних диагностических критериев развития нефропатии, предиктором тяжёлых необратимых изменений в почечной паренхиме [5].

Содержание IL-1 \square в периоде разгара остаётся нормальным, стимулирует развитие целого комплекса защитных реакций организма, направленных на ограничение распространения инфекции, элиминацию микроорганизмов и восстановление целостности повреждённых тканей. Продукция этого цитокина стимулируется в ответ на образованный мононуклеарный инфильтрат (Рябов С.И., 1999г.). Он начинает запускать пролиферацию мезангимальных клеток, которые также вырабатывают TNF \square . Доказано также, что этот цитокин является главным медиатором развития и местной воспалительной реакции [4], следовательно, его действие в данном случае в основном и происходит на местном уровне, где и идут

основные патогенетические преобразования при ОПГН.

Выводы:

1. У детей с ОПГН в период активных проявлений повышается концентрация провоспалительных цитокинов IL-8 и TNF \square , а в период обратного развития заболевания нормализуется уровень TNF \square .
2. У больных продукция IF- \square находится на низком уровне в течение всего периода развития болезни.
3. Содержание противовоспалительного IL-4 у исследуемых пациентов, особенно в период обратного развития заболевания, значительно выше здоровых детей и сопровождается уменьшением продукции провоспалительных цитокинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Витковский Ю.А. Влияние цитокинов на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию/ Ю.А. Витковский, А.В. Солпов, Б.И. Кузник// Медицинская иммунология. - 2002. - Т.4, № 2.- С. 135-136.
2. Игнатова М.С. Диагностика и лечение нефропатий у детей: Руководство для врачей/ М.С. Игнатова, Н.А. Коровина. М.: "Гоэтар -Медиа", 2007. -334с.
3. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность (лекция)/ К.П. Кашкин// Клиническая лабораторная диагностика. - 1998.- №11.- С. 21-33.
4. Кетлинский С.А. Цитокины/ С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. - СПб.: Фолиант, 2008.-552с.
5. Макарова Т.П. Роль нарушений иммунного статуса в развитии вариантов нефропатий у детей/ Т.П. Макарова, Е.В. Агафонова, В.С. Валиев// Нефрология и диализ.- 2000.- Т.2, №4.- С. 99 - 103.
6. Солпов А.В. Влияние цитокинов на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию/ А.В. Солопов// Тромбоз, гемостаз, реология. -2002.- № 1.-С. 34-36.
7. Чеботарёва В.Д. Циркулирующие иммунные комплексы и показатели клеточного и гуморального иммунитета при пиело- и гломерулонефrite у детей/ В.Д. Чеботарёва, И.В. Багдасарова// Педиатрия. - 2006.- №6. - С. 11 - 13.
8. Черешнов В.А. Иммунология воспаления: роль цитокинов/ В.А. Черешнов, Е.Ю. Гусев// Мед. иммунология. - 2001. - Т.3, №4. - С. 361 - 368.
9. Шишгин А.Н. Острый постстрептококковый гломерулонефрит у детей./ А.Н. Шишгин// Новые Санкт -Петербургские врачебные ведомости. № 3, 2005.- С. 19-25.
10. Детская нефрология/ Под редакцией Н. Сигелла. Из книги "Педиатрия по Рудольфу", 21 издание. Под ред. К. Рудольфа и А. Рудольфа. М.: ПРАКТИКА, 2006. - 336 с.