

УДК 612.017:616.61-002.3

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА ПІЄЛОНЕФРИТ

В.С. Савченко

ДУ «Інститут урології НАМН України», Київ

Вступ. Пієлонефрит (ПН) – поширене захворювання нирок, яке часто ускладнюється як загрозливими станами (абсцес, сепсис), так і подальшим хронічним перебігом з незадовільною ерадикацією збудників та неефективністю лікування з формуванням ускладнень, серед яких таке загрозливе як хронічна ниркова недостатність, і це є важливою медико-соціальною проблемою [1, 2, 10, 13]. В імунопатогенезі багатьох захворювань, в тому числі запальних, грають важливу роль цитокіни, які відповідають за всі послідовні етапи розвитку адекватної відповіді на втручання патогену, забезпечення його локалізації та знищення, відновлення ушкодженої структури тканин. Вони регулюють розвиток місцевих захисних реакцій в тканинах з участю різних типів клітин крові, ендотелію, сполучної тканини та епітелію.

Сучасні досягнення інфекційної імунології дозволили продемонструвати, що патогенні мікроорганізми можуть викликати дизрегуляцію цитокінової мережі, починаючи з порушень в системі мононуклеарних фагоцитів [7, 8], продукти яких посилюють міграцію лейкоцитів у вогнище запалення та підвищують їх функціональну активність: фагоцитоз і продукцію кисневих радикалів, спрямовану на елімінацію патогену [5, 14].

ФНП-б відомий як найбільш плейотропний серед цитокінів завдяки своїй здатності проявляти широкий спектр активності з впливом на різноманітні клітини, виробляється переважно макрофагами, активованими антигенами, наприклад, бактеріальними ЛПС, а також цитокінами. ФНП-б сприяє міграції і дозріванню незрілих дендритних клітин, захопивших антиген, під його впливом знижується здатність поглинати і процесувати антиген, але

збільшується здатність презентувати захоплений антиген [3, 4]. В низьких концентраціях ФНП посилює синтез адгезивних молекул на ендотеліальних клітинах, що дозволяє нейтрофілам причепитися до стінок судин в місцях запалення. Він активує респираторний вибух в нейтрофілах, приводить до посилення кілінгової потенції фагоцитуючих клітин [6].

Важливу роль в тубулоінтерстиціальних ушкодженнях грає моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 (MCP-1), який секретується через базолатеральні відділи тубулярних клітин, проходить в перитубулярний капілярний простір та інтерстицій, сприяє накопиченню моноцитів/макрофагів у вогнищі запалення [9, 17].

Важливим учасником протиінфекційного імунітету є інший прозапальний цитокін - ІЛ-23 є, який регулює стимуляцію матричної металопротеази і при взаємодії з ІЛ-6 і ТФР- α сприяє перетворенню CD4+Т-клітин в новий підтип Т-хелпери 17, які продукують ІЛ-17 [19] та інші прозапальні медіатори ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8, MCP-1 [11, 12, 16].

Етіологічна та патогенетична роль ІЛ-17 в останні роки активно досліджується при багатьох інфекційних та аутоімунних захворюваннях [15, 16, 18].

Таким чином, цитокіни відповідають за всі послідовні етапи розвитку адекватної відповіді на втручання збудників, забезпечення його локалізації та знищення, відновлення ушкодженої структури тканин. Тому вивчення особливостей цієї ланки імунітету при запальних захворюваннях, в тому числі сечової системи, не тільки як учасників локальної реакції на патогени, а й системного імунітету, представляє безперечний інтерес.

Мета роботи – визначити особливості рівнів прозапальних цитокінів крові та кореляційні зв'язки між ними у хворих на гострий пієлонефрит.

Матеріали і методи. Обстежено 52 пацієнти з гострим або загостренням хронічного пієлонефритами (відповідно, 36 та 16

хворих), віком від 20 до 45 років (у середньому $32,5 \pm 2,1$). Пацієнти лікувалися в Інститутах урології та нефрології НАМНУ, кафедри урології НМАПО ім. П.Л. Шупика. Діагноз пієлонефриту базувався на традиційних критеріях, що передбачало в кожному випадку збирання анамнезу, клінічної симптоматики, використання лабораторних, рентгенрадіонуклідних, ультразвукових, реносцинтиграфічних, мікробіологічних методів дослідження.

Тестування цитокінів проводилось за допомогою імуноферментного методу на аналізаторі Stat Fax 303 Plus; тест-системи «Diaclone» (Франція), «Invitrogen» та «Bender Medsystems» (США). Межі нормальних значень вказаних імунологічних параметрів були отримані на основі результатів дослідження 25 умовно здорових осіб.

Отримані дані оброблені статистично на персональному комп'ютері за допомогою пакета програм «SPSS for Windows. Версія 11» та «MedStat». Для статистичної обробки використовувались параметричні критерії статистики - тест Ст'юдента або непараметричний – критерій Уїлкоксона; для кореляційного аналізу – коефіцієнт Кендала. Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

Отримані результати та обговорення. Основними збудниками пієлонефриту були представники класичних бактерій, найпоширенішим збудником серед бактерій була E.coli (57,7%).

Дослідження показали достовірне підвищення в крові хворих рівнів всіх досліджених прозапальних цитокінів – ФНП-6 і ІЛ-23 в 3 рази, ІЛ-17 в 2 рази; найбільш вираженим (в 5 разів) був зріст середніх рівнів моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 (рис. 1).

Не виявлено достовірної різниці ($p \geq 0,05$) залежно від того, чи це гострий ПН або клініко-лабораторні ознаки загострення хронічного запалення, за винятком МСР-1, який у разі гострого ПН був найбільш високим ($p < 0,001$) (рис. 2).

Не виявлено кореляційних зв'язків між рівнями досліджених цитокінів крові за даними коефіцієнту Кендала ($p \geq 0,05$).

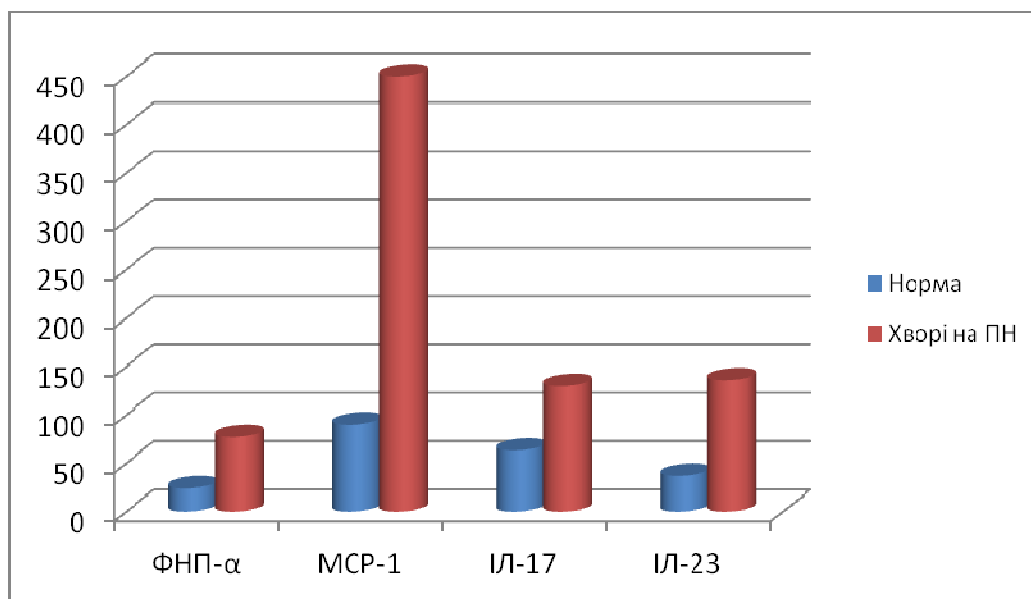


Рис. 1. Середні рівні прозапальних цитокінів крові у хворих на пієлонефрит в порівнянні з показниками у здорових донорів.

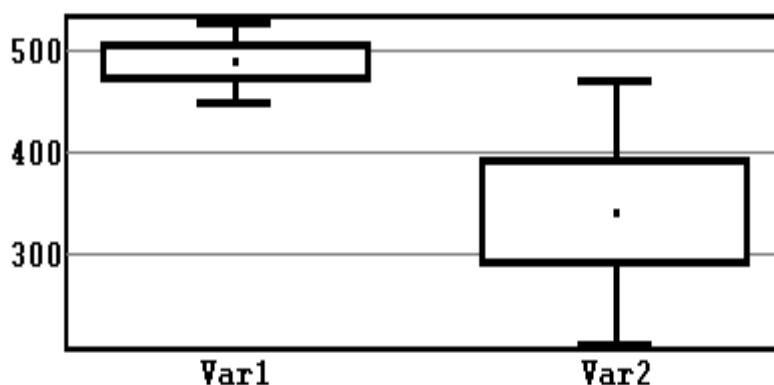


Рис. 2. Рівень МСР-1 в крові у хворих на гострий ПН (1) та загострення хронічного ПН (2).

Висновки: Показано високий рівень ряду прозапальних цитокінів в крові у пацієнтів з гострим/загостренням хронічного процесу в нирках, де найбільш вираженим предиктором гострого ПН виступає МСР-1; відсутність вираженої кореляції між ФНП-б, МСР-1, ІЛ-1 та ІЛ-23 вказує на них як на продукти різних клітин імунної системи та підтверджує складні механізми їх взаємодії та імунопатогенезу запальних захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дядык А. И. Инфекции почек и мочевыводящих путей / А. И.

- Дядык, Н. А. Колесник. – Д. : КП "Регион", 2003. – 400 с. – ISBN 966-7696-63-4.
2. Колесник М. О. Діагностика та лікування інфекцій сечової системи з позицій доказової медицини / М. О. Колесник, Н. М. Степанова // Український журнал нефрології та діалізу. - 2006. - № 2 (10). - С. 45-49.
 3. Макаренкова В. П. Система дендритных клеток: роль в индукции иммунитета и в патогенезе инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний / В. П. Макаренкова [и др.] // Иммунология. – 2002. - Т. 23, № 2. - С. 68-77.
 4. Пащенко М. В., Пинегин Б. В. Роль дендритных клеток в регуляции иммунного ответа / М. В. Пащенко, Б. В. Пинегин // Иммунология. - 2002. - Т. 23, № 5. – С. 313-321.
 5. Серебренникова С. Н. Влияние цитокинов на клетки очага воспаления / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский // Проблемы и перспективы современной науки. – 2009. – Т. 2, вып. 1. – С. 21-24.
 6. Соколов Д. И. Цитокиновая регуляция экспрессии адгезионных молекул ICAM-1 и продукции хемокина IL-8 эндотелиальными клетками / Д. И. Соколов [и др.] // Медицинская иммунология. - 2000. - Т. 2, № 1. - С. 25-26.
 7. Фрейдлин И. С. Регуляторные Т-клетки: Происхождение и функции / И. С. Фрейдлин // Мед. иммунология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 347-354.
 8. Хворостов И. Н. Цитокины и факторы роста в патогенезе обструктивных уропатий у детей / И. Н. Хворостов [и др.] // <http://www.nczd.ru/tez12pr.htm>.
 9. Щёктова А. П. Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, фагоцитоз, маркеры эндотелиальной дисфункции и фиброза при хроническом гепатите и циррозе печени / А. П. Щёктова [и др.] // Современные епроблемы науки и образования. – 2011. - № 5. – С. 17-23.

10. Alos J. I. Epidemiology and etiology of urinary tract infections in the community. Antimicrobial susceptibility of the main pathogens and clinical significance of resistance / J. I. Alos // *Enferm Infecc Microbiol Clin.* – 2005. – Vol. 23, Suppl. – P. 3-8.
11. Annunziato F. Phenotypic and functional features of human Th17 cells / F. Annunziato [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2007. - V. 204. — P. 1849 – 1861.
12. Cooke A. Th17 Cells in Inflammatory Conditions / A. Cooke // *Rev. Diabet. Stud.* – 2006. – 3 (2). - P. 72-75.
13. Guidelines on Urological Infections / M. Grabe [et al.] // *European Association of Urology.* – 2012. – P. 110.
14. Klahr Saulo. The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease / Saulo Klahr, Jeremiah J. Morrissey // *Kidney Int.* - 2000. - Suppl. 75. - P. 7-14.
15. Liang S. C. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides / S. C. Liang [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2006. – V. 203. – P. 2271 - 2279.
16. Ouyang W. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation / W. Ouyang, J. K. Kolls, Y. Zheng // *Immunity.* - 2008. - Apr. 28. - № 4. – P. 454 - 467.
17. Satish L. D. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) : An Overview. J. / L. D. Satish [et al.] // *J. of interferon & cytokine research.* - 2009. - Vol. 29. - N 6. - P. 3313-326.
18. Yen D. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6 / D. Yen [et al.] // *J. Clin. Invest.* - 2006. - 116 (5). - P. 1310-1316.
19. Zheng Y. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis / Y. Zheng [et al.] // *Eastham Nature.* – 2009. - Vol. 445. – P. 648-651.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ

КРОВИ У БОЛЬНЫХ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Савченко В.С.

(Киев)

Цель: Определить особенности уровней провоспалительных цитокинов крови и корреляционные связи между ними у больных острым пиелонефритом (ОП). **Материалы и методы:** У 52 больных ОП проведено тестирование цитокинов с помощью иммуноферментного анализа. **Результаты и обсуждение:** Показано повышение уровней провоспалительных цитокинов крови (ФНО-б, MCP-1, ИЛ-17, ИЛ-23) и отсутствие корреляции между ними. **Выводы:** Показано высокий уровень провоспалительных цитокинов, наиболее выраженным предиктором развития острого MON является MCP-1; подтвержден сложный механизм их взаимодействия в иммунопатогенезе воспалительных заболеваний.

Ключевые слова: острый пиелонефрит, провоспалительные цитокины.

SUMMARY

PECULIARITIES OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH PYELONEPHRITIS

Savchenko V.S.

(Kyiv)

Objective: to determine the peculiarities of blood levels of proinflammatory cytokines and the correlation between them in the patients with acute pyelonephritis (AP). **Materials and methods:** Cytokines were testing in 52 patients with AP using immune-enzyme analysis. **Results and discussion:** Levels of proinflammatory cytokines (TNF-b, MCP-1, IL-17, IL-23) showed increased; the lack of correlation between the cytokines. **Conclusions:** the high level of proinflammatory cytokines, most pronounced Predictor of acute MON is the MCP-1; confirmed by a sophisticated mechanism of their interaction in the immunopathogenesis of inflammatory diseases.

Key words: acute pyelonephritis, proinflammatory cytokines.