

Цитокины в патогенезе рефлюкс-нефропатии у детей

С.С. Паунова, А.Г. Кучеренко, И.Е. Смирнов,
Е.Б. Ольхова, Л.А. Ревенкова, Н.Л. Гольцова
РГМУ, НЦЗД РФ, ДКБ Св. Владимира, МДКБ, г. Москва

Cytokines in reflux-nephropathy in children

S.S. Paunova, A.G. Kucherenko, I.E. Smirnov, E.B. Olchova, L.A. Revenkova, N.L. Goltsova

Ключевые слова: рефлюкс-нефропатия, интерлейкины 8, 10, фактор некроза опухоли α , ангиотензин II.

У 123 детей 3–14 лет с хроническим пиелонефритом и пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) определяли в динамике суточную экскрецию с мочой интерлейкинов – ИЛ-8, ИЛ-10 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Больные были распределены на 3 группы. В первую вошли дети с хроническим вторичным пиелонефритом и ПМР без рентгенологических и ультразвуковых признаков нефросклероза. 2-ю группу составили пациенты с эхографическими признаками рефлюкс-нефропатии. В 3-ю группу были объединены дети с рентгенологическими проявлениями нефросклероза. Пациенты с хроническим пиелонефритом без нарушения уродинамики составили группу сравнения.

В результате у всех больных отмечалось значительное повышение экскреции с мочой ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО- α по сравнению контролем ($p < 0,05$) и умеренное нарастание концентрации ИЛ-8 и ФНО- α в суточной моче через 6 месяцев после первого исследования, независимо от наличия или отсутствия эхографических и рентгенологических признаков формирования РН. При этом у больных с рентгенологическими и ультразвуковыми признаками РН отмечалось однотипное достоверное ($p < 0,05$) снижение концентрации ИЛ-10 в суточной моче, в то время как у пациентов 1-й группы экскреция его значительно возросла.

Таким образом, однонаправленное выраженное снижение суточной экскреции с мочой противовоспалительного ИЛ-10 у больных 2-й и 3-й групп при отсутствии существенных изменений ИЛ-8 и повышении содержания в моче ФНО- α у детей с эхографическими признаками поражения почек может свидетельствовать о формировании очагов инфильтрации в почечной паренхиме с последующим склерозированием и может быть использовано в качестве раннего диагностического критерия развития рефлюкс-нефропатии при пузырно-мочеточниковом рефлюксе.

In order to reveal the role of pro- and anti-inflammatory cytokines in formation of renal scar in children with chronic pyelonephritis (CP) and vesico-ureteral reflux (VUR) 123 patients with impaired urodynamics aged from 3 to 14 years were examined at the beginning of the study and after 6 months follow-up. In all of them the 24 hours urine excretion of interleukins 8, 10 (IL-8, 10) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) has been measured by immunoenzyme method. All the children underwent color Doppler ultrasound (CDUS) examination of kidneys. Three groups of patients were determined: 1) with VUR and normal X-ray and ultrasound pictures of kidneys ($n = 94$); 2) with CDUS detected reflux nephropathy (RN) ($n = 12$); 3) with IVU confirmed reflux nephropathy ($n = 17$). Patients with CP without VUR ($n = 10$) were used as a control.

As a result, all the patients demonstrated significantly elevated daily urine excretion of IL-8, IL-10 and TNF- α in comparison with control ($p < 0,05$) at first investigation and mild increasing of IL-8 and TNF- α concentration after 6 months of follow-up. In children without X-ray and ultrasound signs of renal scarring IL-10 urine concentration increased approximately in 1,2 times. In opposite, representatives of 2 and 3 groups showed identical cutback of IL-10 level in 24 hours urine within 6 months after first investigation.

To conclude, the similar dynamics of IL-10 urine level in patients with X-ray confirmed RN and CDUS signs of renal scar formation suggests that IL-10 can be used as an early marker of renal tissue damage. The diminishing of anti-inflammatory cytokine may reflect the protraction of covered inflammation in renal parenchyma in remission of CP.

Одно из ведущих мест среди нефропатий у детей принадлежит пиелонефриту, в возникновении которого большую роль играют аномалии развития почек и мочевых путей [1, 3]. Большое значение в формировании и хронизации воспалительного процесса в мочевой системе имеет рефлюкс-нефропатия [2, 4].

В основе патогенеза РН лежит ряд факторов. Одним из них является *интрааренальный рефлюкс (ИРР)*, обусловленный особенностями строения сосочков паренхимы у детей. Так, P.G. Ransley с соавт. [11] описали 2 вида почечных сосочков: нерефлюксирующий (выпуклый, с косо открывающимися на вершине протоками)

и рефлюксирующий (вогнутый или плоский, протоки открываются под прямым углом к поверхности сосочка). При повышении внутривентрикулярного давления, в частности при пузырно-мочеточниковом рефлюксе (ПМР), сосочки 2-го типа не могут противостоять отрицательной уродинамике и возникает интратанальное рефлюкс.

На возникновение и формирование нефросклероза большое влияние оказывает также **инфекция**, что было показано в 1975 г. Hodson и соавт. [6] в опытах на животных. Согласно результатам эксперимента однократный заброс инфицированной мочи в почку вызывает острое воспаление интерстиция с последующими склеротическими изменениями. Также существует мнение, что *E. coli p-fimbria* чаще, чем другие микроорганизмы, приводит к развитию именно пиелонефрита [8]. С другой стороны, этот вид кишечной палочки обладает способностью проникать в слизистую оболочку мочеточника, вызывая расстройства его перистальтики и приводя к ретроградному току мочи в почку при отсутствии ПМР.

В последние годы находят все большее подтверждение теории *генетической предрасположенности* к рефлюкс-нефропатии. Несмотря на то, что ПМР генетически гетерогенен, установлено, что полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента (DD-генотип) влияет на развитие почечного фиброза [9, 10].

Лечение РН носит в основном симптоматический характер и направлено на коррекцию артериальной гипертензии, прогрессирующей протеинурии и купирование эпизодов обострения ИМС. Вопрос о выборе адекватной тактики лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса представляет наибольшую трудность. Традиционно существуют два основных метода антирефлюксной терапии: консервативный и хирургический. В последнее время большой интерес вызывает «малая хирургия» или эндоскопическая коррекция рефлюкса. При выборе метода лечения учитывается возраст больного, степень и локализация ПМР, частота и продолжительность эпизодов инфекции мочевой системы, эффективность проводимой ранее терапии, наличие РН и ее осложнений.

Однако успешная консервативная или оперативная коррекция нарушения уродинамики не всегда приводит к прекращению прогрессирования нефросклероза.

Причины происходящих в почках изменений широко обсуждаются в литературе, но до настоящего времени однозначного ответа на вопрос о патогенезе рефлюкс-нефропатии не получено.

Последние годы интерес исследователей все больше привлекают цитокины, представляющие собой биологически активные соединения, способствующие возникновению воспалительной реакции, влияющие на процессы клеточной пролиферации, осуществляя эндогенную иммунорегуляцию. Считается, что именно эти соединения непосредственно участвуют в процессе фиброгенеза, определяя степень выраженности нефросклероза [12].

По мнению K. Tullus и др. (1997), наиболее значимыми являются интерлейкины – ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и фактор некроза опухоли α (ФНО- α) [17].

ИЛ-6 относится к группе медиаторов доиммунного воспаления. Продуцируется в основном Т-лимфоцитами, макрофагами и клетками эндотелия в ответ на

прямое раздражение микробными продуктами. Стимулирует синтез печенью белков острой фазы, повышает выработку иммуноглобулина А.

ИЛ-8 представляет собой низкомолекулярный цитокин воспаления. Принадлежит к семейству хемокинов и продуцируется под воздействием бактериальных эндотоксинов и цитокинов, в основном ФНО и ИЛ-1. Активирует нейтрофилы и моноциты, вызывает их хемотаксис в очаг воспаления.

ИЛ-10 относится к группе противовоспалительных факторов и может рассматриваться как антагонист ряда цитокинов. Подавляет секрецию активированными моноцитами ИЛ-1, 6, ФНО, являясь ингибитором активности макрофагов.

ФНО- α (лимфотоксин) представляет собой полипептид, продуцируемый моноцитами/макрофагами, эндотелием, в особых случаях – активированными Т-лимфоцитами. Оказывает цитотоксическое, иммуномодулирующее и провоспалительное действие. В результате высвобождения ФНО повышается проницаемость капилляров, повреждаются эндотелий сосудов и возникает внутрисосудистый тромбоз.

Для оценки выраженности воспалительной реакции и интенсивности процессов клеточной пролиферации особую ценность представляют методы комплексного определения способности клеток продуцировать про- и противовоспалительные цитокины.

Для определения степени участия цитокинов в воспалительном процессе в почках и роли этих соединений в патогенезе нефросклероза было проведено настоящее исследование. Задачей работы явился также поиск неинвазивного информативного способа диагностики рефлюкс-нефропатии у больных до появления рентгенологических, радиологических и эхографических признаков поражения почек.

Материалы и методы

Нами обследовано 123 ребенка в возрасте от 3 до 14 лет с хроническим пиелонефритом и пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Все дети находились в стадии клинико-лабораторной ремиссии воспалительного процесса в почках, не страдали артериальной гипертензией и нарушением почечных функций.

Наряду с рентгенологическим обследованием им проводилась ультразвуковая оценка состояния паренхимы почек и внутривисцеральной гемодинамики.

Больные были распределены на 3 группы. В первую ($n = 94$) вошли дети с хроническим вторичным пиелонефритом и пузырно-мочеточниковым рефлюксом без рентгенологических и ультразвуковых признаков нефросклероза; 2-ю группу составили пациенты с эхографическими признаками рефлюкс-нефропатии ($n = 12$); в 3-ю группу были объединены дети с рентгенологическими проявлениями нефросклероза ($n = 17$).

Больные трех групп получали регулярное противорецидивное лечение уросептиками по поводу хронического пиелонефрита и курсы физиотерапии на область мочевого пузыря и мочеточников. В момент обострения пиелонефрита назначались антибактериальные препараты, в большинстве случаев согласно результатам исследования чувствительности микро-

флоры мочи к антибиотикам.

В группу сравнения ($n = 10$) вошли больные хроническим пиелонефритом без нарушения уродинамики.

Всем детям в динамике (в начале курса лечения и через 6 месяцев) проводилось определение суточной экскреции с мочой интерлейкинов – ИЛ-8, ИЛ-10 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) иммуноферментным методом.

Сбор мочи проводился на общем режиме в течение суток, забор образцов (по 15 мл каждый) осуществлялся из общего объема после учета суточного диуреза. Образцы мочи хранились при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до проведения анализа не более 3–4 недель.

Для измерения уровней изучаемых факторов использовались коммерческие наборы для иммуноферментного анализа: «CYTELISA-IL-8», «CYTELISA-IL-10» и «CYTELISA-TNF- α » («CYTIMMUNE», USA). Применение их основано на «сэндвич»-методе твердофазного энзим-связанного иммуносорбентного анализа (ELISA-enzyme-linked immunosorbent assay), принцип которого заключается в качественном и количественном определении изучаемого антигена путем его послойного связывания со специфичными к нему моноклональными антителами, фиксированными на поверхности лунок 96-местной планшетки. После добавления к ним изучаемых образцов или стандартов исследуемый антиген связывается с иммобилизованными антителами. После удаления отмывания несвязавшихся протеинов в лунки добавляются поликлональные антитела, связанные с энзимом. Они наслаиваются на иммобилизованный в ходе первой инкубации антиген по принципу «сэндвича». После этого их излишек отмывается и в лунки добавляется раствор хромогенного субстрата, который, прореагировав с энзимом, дает характерное окрашивание. По интенсивности последнего оценивается содержание в пробе исследуемого антигена.

Результаты исследования

Согласно полученным результатам у всех больных отмечалось значительное повышение экскреции с мочой ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО- α по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Через 6 месяцев у больных с ПМП отмечалось умеренное нарастание концентрации ИЛ-8 и ФНО- α в суточной моче, независимо от наличия или отсутствия эхографических и рентгенологических признаков формирования РН. Однако исследования противовоспалительного интерлейкина ИЛ-10 выявили отчетливую однотипность изменений его у детей 2-й и 3-й групп. Через 6 месяцев после первого исследования у больных с рентгенологическими и ультразвуковыми признаками РН отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение концентрации ИЛ-10 в суточной моче, в то время как у пациентов 1-й группы экскреция его значительно возросла.

Результаты исследования представлены в табл. 1–3. При контрольном ультразвуковом обследовании

Таблица 1
Содержание фактора некроза опухоли в суточной моче больных с хроническим пиелонефритом

ФНО- α (пг/мл)	Контроль	ПМП без РН	ПМП с РН по УЗИ	ПМП с РН (Ro)
1-е иссл.	33,9 \pm 7,9	217,7 \pm 21,3	229,3 \pm 10,9	228,0 \pm 21,1
Через 6 мес.	40,2 \pm 6,9	281,7 \pm 21,05*	357,0 \pm 29,9*	342,3 \pm 27,9*

Таблица 2
Содержание интерлейкина-8 в суточной моче больных с хроническим пиелонефритом

ИЛ-8 (пг/мл)	Контр оль	ПМП без РН	ПМП с РН по УЗИ	ПМП с РН (Ro)
1-е иссл.	419,9 \pm 39,3	522,3 \pm 29,06	533,1 \pm 26,1	533,8 \pm 26,8
Через 6 мес.	398,8 \pm 37,8	562,7 \pm 23,9	538,6 \pm 36,7	571,3 \pm 24,9

Таблица 3
Содержание интерлейкина-10 в суточной моче больных с хроническим пиелонефритом

ИЛ-10 (пг/мл)	Контроль	ПМП без РН	ПМП с РН по УЗИ	ПМП с РН (Ro)
1-е иссл.	40,4 \pm 8,3	56,3 \pm 2,2	71,5 \pm 2,3	47,7 \pm 1,5
Через 6 мес.	41,7 \pm 4,8	63,0 \pm 1,7*	54,4 \pm 3,1*	36,5 \pm 4,4*

Примечание. Звездочками обозначены уровни достоверности различий между показателями, полученными при первом исследовании и в динамике ($p < 0,05$).

больных 2-й группы сохранялись эхографические признаки РН. Рентгеноурологическое исследование состояния почечной паренхимы у детей с ранее выявленным нефросклерозом указывало на наличие очагов деструкции в почках.

Клинические примеры

Ира Р., 5 лет (история болезни 18039-01), поступила в нефрологическое отделение МДКБ с диагнозом: правосторонний смешанный пузырно-мочеточниковый рефлюкс 2–3-й степени, хронический вторичный пиелонефрит, катарально-гранулярный цистит. Обследована впервые в связи с повышением температуры, болями в животе, лейкоцитурией. На урограммах признаков формирования очагов нефросклероза не выявлено. Однако при ультразвуковом исследовании обнаружены изменения эхографической структуры почек и интра-ренального кровотока, характерные для рефлюкс-нефропатии. При первом определении суточной экскреции с мочой цитокинов было выявлено повышение всех показателей по сравнению с контролем (ФНО- α – 340,0 пг/мл, ИЛ-8 – 523,4 пг/мл, ИЛ-10 – 122,3 пг/мл). Через 6 месяцев уровень ФНО- α увеличился в 1,7 раза (до 590 пг/мл), ИЛ-8 существенно не изменился (509,6 пг/мл), а ИЛ-10 значительно (в 2,9 раза) снизился (42,5 пг/мл). При контрольном ультразвуковом обследовании эхографические признаки рефлюкс-нефропатии сохранялись. Таким образом, снижение суточной экскреции ИЛ-10 при повышении ФНО- α и отсутствии значимых изменений ИЛ-8 свидетельствуют о начальных этапах развития рефлюкс-нефропатии у больного без рентгенологических признаков поражения почечной паренхимы.

Таня Ш., 9 лет (история болезни 19704-01), поступила в нефрологическое отделение МДКБ с диагнозом: левосторонний смешанный пузырно-мочеточниковый рефлюкс 2–3-й степени, хронический вторичный пиелонефрит, катаральный цистит. На протяжении последних лет получала противорецидивную терапию пиелонефрита, целенаправленное лечение цистита и

антирефлюксную терапию. Рентгенологическое обследование не выявило признаков поражения почечной паренхимы, однако при ультразвуковом сканировании почек были обнаружены очаги неравномерного повышения эхогенности паренхимы с обеднением интратанального сосудистого рисунка в этих же местах. При первом определении суточной экскреции с мочой цитокинов было выявлено повышение всех показателей по сравнению с контролем (ФНО- α – 310,0 пг/мл, ИЛ-8 – 587,4 пг/мл, ИЛ-10 – 92,8 пг/мл). Через 6 мес. уровень ФНО- α увеличился в 1,6 раза (до 497,2 пг/мл), ИЛ-8 существенно не изменился (559,3 пг/мл), а ИЛ-10 снизился в 1,7 раза (до 52,5 пг/мл). При контрольном ультразвуковом обследовании эхографические признаки рефлюкс-нефропатии сохранялись. На урограммах появились признаки очагового нефросклероза слева. Таким образом, выявленные изменения цитокиновой системы у данного больного подтверждают развитие рефлюкс-нефропатии.

Диана И., 9 лет (история болезни 21652-00), поступила в нефрологическое отделение МДКБ с диагнозом: правосторонний смешанный пузырно-мочеточниковый рефлюкс 2-й степени, хронический вторичный пиелонефрит, правосторонняя рефлюкс-нефропатия, катарально-гранулярный цистит. Из анамнеза известно, что с 5 лет страдает хроническим вторичным пиелонефритом на фоне нарушения уродинамики 3-й степени. Получила несколько курсов антирефлюксной терапии. При этом степень рефлюкса уменьшилась, однако рентгенологически выявлен очаговый нефросклероз справа. Реноиндекс правой почки составляет 32%. Определение суточной экскреции с мочой цитокинов выявила определенную динамику изменения показателей. Так, через 6 месяцев после первого исследования уровень ФНО- α возрос с 580 до 630 пг/мл. Концентрация ИЛ-8 в моче существенно не изменилась (537,7 и 496,4 пг/мл). Однако суточная экскреция ИЛ-10 снизилась почти в 5 раз (с 51,7 до 11,3 пг/мл). Таким образом, у этого ребенка динамика содержания цитокинов в моче соответствуют изменениям почек на урограммах и подтверждает наличие нефросклероза, несмотря на уменьшение степени пузырно-мочеточникового рефлюкса.

Обсуждение результатов и заключение

Очевидно, что в формировании нефросклероза при пузырно-мочеточниковом рефлюксе участвует несколько факторов: отрицательная гидродинамика, повышение внутрилоханочного давления, приводящее к образованию внутрипочечного рефлюкса, инфекция мочевой системы и т. д. Однако основной причиной, приводящей к развитию почечного фиброза, является, по-видимому, особая предрасположенность организма в целом и почечной ткани в частности к нетипичному течению и исходу воспалительного процесса. Так же, как часть людей склонны к образованию келоидных рубцов даже при минимальных повреждениях тканей, по-видимому, существует некоторая группа больных с ПМР с генетически детерминированной предрасположенностью ткани к разрешению воспаления через рубцевание паренхимы почек.

В проведенном исследовании изначально у всех больных отмечалось значительное повышение содержания ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО- α в суточной моче, что свидетельствует о наличии текущего воспалительного процесса в почечной паренхиме, независимо от удовлетворительных клинико-лабораторных показателей. Однако через полгода от начала исследования при

стандартных условиях наблюдения и лечения всех больных у части пациентов отмечалось снижение суточной экскреции с мочой противовоспалительного ИЛ-10 при отсутствии существенных изменений ИЛ-8 и повышении содержания в моче ФНО- α . Это, по-видимому, свидетельствует о нарушении баланса между про- и противовоспалительными цитокинами (в том числе на доиммунном этапе) и направлении процесса воспаления по пути мононуклеарной инфильтрации почечного интерстиция с последующим образованием очагов склероза.

Таким образом, однонаправленное выраженное снижение суточной экскреции с мочой противовоспалительного ИЛ-10 у больных с ПМР при отсутствии существенных изменений ИЛ-8 и повышении содержания в моче ФНО- α может быть использовано в качестве раннего диагностического критерия развития рефлюкс-нефропатии при пузырно-мочеточниковом рефлюксе. Это поможет в оценке эффективности лечения ПМР, своевременной коррекции и профилактике нарушений функционального состояния почек при данной патологии, определению тактики лечения и наблюдения больных с нарушениями уродинамики в анамнезе.

Учитывая, что не все больные отличались подобными изменениями в системе цитокинов (1-я группа пациентов), можно предположить генетическую предрасположенность детей 2-й и 3-й групп к фиброгенезу. Эта гипотеза находит подтверждение в исследованиях [14, 16], свидетельствующих о возможном участии ангиотензина II (ANG-II) в текущем воспалительном процессе. Исследования G. Wolf, E.G. Neilson (1993), J. Egidio (1996), M. Ruiz-Ortega, O. Lorenzo с соавт. (2001) показали, что ANG-II представляет собой фактор роста почки, регулирующий рост клеток, синтез и деградацию внеклеточного матрикса [5, 13, 15, 18].

Ангиотензин II усиливает миграцию мононуклеаров в интерстиций и гломерулы, где эти клетки созревают до макрофагов и участвуют в фиброгенезе. Воспалительные клетки, в свою очередь, активизируют почечные клетки посредством высвобождения огромного количества разнообразных цитокинов и факторов роста, включая ANG-II, тем самым поддерживая постоянство поражения почки. Более того, продукция и/или образование депозитов внеклеточного матрикса также может происходить непосредственно под влиянием моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1 (MCP-1) или опосредованно – через комплекс трансформирующего фактора роста (TGF- β). Оба механизма приводят к развитию фиброза [16]. В эксперименте на животных было показано непосредственное влияние ангиотензина II на развитие атрофии и дилатации канальцев, образование цилиндров, инфильтрацию ткани моноцитами и фиброз интерстиция с отложением в нем коллагена IV типа [7].

В связи с этим не вызывает сомнения тот факт, что лекарственные препараты, контролирующие действия vasoактивных пептидов (ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина I), могут считаться препаратами выбора для предупреждения развития фиброза и более длительного сохранения функций почек при прогрессирующих нефропатиях.

В заключение следует отметить, что проблема па-

тогенеза рефлюкс-нефропатии требует дальнейшего изучения с позиций генетической предрасположенности больного к почечному фиброзу. Предупреждение развития и замедление темпов прогрессирования нефросклероза поможет уменьшить риск развития состояний, приводящих к нетрудоспособности в старшем возрасте.

Литература

1. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. Л.: Медицина 1989: 304–333.
2. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс. М.: Медицина 1990: 18–39.
3. Патаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб.: 1997: 529–546.
4. Паунова С.С. Рефлюкс-нефропатия у детей. Педиатрия 1991; 4: 101–103.
5. Egido J. Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 1996; 49: 578–597.
6. Hodson C., Maling T., McManmon T. The pathogenesis of reflux nephropathy (Chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol* 1975; 48 (Suppl 13): 1.
7. Johnson R.J., Alpers C.E., Yoshimura A., Lombardi D., Pritzl P., Floege J., Schwartz S.M. Renal injury from angiotensin II-mediated hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 464–474.
8. Kallenius G., Svennsson S., Hultberg H. et al. Occurrence of p-fimbriated *Escherichia coli* in urinary tract infections. *Lancet* 1981; 2: 1369.
9. Sergio A. Mezzano, Marta Ruiz-Ortega, Jesús Egido. Angiotensin II and Renal Fibrosis *Hypertension* 2001; 38: 635–640.
10. Ozen S., Alikasifoglu M., Tuncbilek E. et al. Polymorphisms in angiotensin converting enzyme gene and reflux nephropathy: A genetic predisposition to scar formation? *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2031–2233.
11. Ransley P. Intrarenal reflux: anatomical dynamic and radiological studies. *Urol Res* 1997; 5: 61.
12. Rovin B. Chemokines as therapeutic targets in renal inflammation. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (4): 761–767.
13. Ruiz-Ortega M., Egido J. Angiotensin II modulates cell growth-related events and synthesis of matrix proteins in renal interstitial fibroblasts. *Kidney Int* 1997; 52: 1497–1510.
14. Ruiz-Ortega M., Bustos C., Hernández-Presa M.A., Lorenzo O., Plaza J.J., Egido J. Angiotensin II participates in mononuclear cell recruitment in the kidney through nuclear factor-kappa β activation and monocyte chemoattractant protein-1 gene expression. *J Immunol* 1998; 161: 430–439.
15. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Suzuki Y., Ruperez M., Egido J. Proinflammatory actions of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 321–329.
16. Schneider A., Panzer U., Zabner G., Wenzel U., Wolf G., Thais F., Helmchen U., Stahl R. Monocyte chemoattractant protein-1 mediates collagen deposition in experimental glomerulonephritis by transforming growth factor- β . *Kidney Int* 1999; 56: 135–144.
17. Tullus K. et al. Soluble receptors to tumor necrosis factor and interleukine-6 in urine during acute pyelonephritis. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1198–1202.
18. Wolf G., Neilson E.G. Angiotensin II as a renal growth factor. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1531–1540.

Экспрессия некоторых цитокинов и факторов роста при гломерулопатиях

Б.Р. Джаналиев, Е.М. Пальцева, В.А. Варшавский, Е.П. Голицына
Кафедра патологической анатомии ММА им. И.М. Сеченова

Expression of some cytokines and growth factors in different forms of glomerulopathies

B.R. Djanaliev, E.M. Paltseva, V.A. Warshavsky, E.P. Golitsina

Ключевые слова: гломерулопатии, гломерулонефрит, цитокины, факторы роста.

Целью настоящего исследования явилось изучение роли цитокинов (интерлейкинов – ИЛ-1 α и - β , фактора некроза опухолей α – ФНО- α) и трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) в патогенезе гломерулопатий. Изучены биоптаты почек больных липоидным нефрозом (ЛН) – 3 наблюдения, мембранозной нефропатией (МН) – 5 наблюдений, фокальным сегментарным гломерулосклерозом/гиалинозом (ФСГТ) – 5 наблюдений, мезангиопролиферативным гломерулонефритом (МезПГН) без и с фибропластической трансформацией (ФТ) клубочков – по 5 наблюдений, мезангиокапиллярным гломерулонефритом (МКГН) без и с ФТ клубочков – по 5 наблюдений, экстракапиллярным пролиферативным гломерулонефритом (ЭКПГН) – 3 наблюдения, диффузным фибропластическим гломерулонефритом (ДФГН) – 3 наблюдения.

Результаты исследования показали, что при ЛН, МН и ФСГТ наиболее выражена экспрессия ТФР- β , который обладает выраженным антипролиферативным и фиброгенным эффектом. При МезПГН, МКГН и ЭКПГН отмечается выраженная экспрессия провоспалительных цитокинов ИЛ-1 α и - β , ФНО- α , усиливающих пролиферацию гломерулярных клеток. При МезПГН, МКГН с ФТ клубочков и ДФГН снижается экспрессия провоспалительных цитокинов с усилением экспрессии ТФР- β . Такой дисбаланс продуци-

Адрес для переписки: 119992, г. Москва, ул. Малая Трубецкая, д. 8, кафедра патологической анатомии ММА им. И.М. Сеченова
Телефон: 242-91-56
E-mail: vavarsb@mmascience.ru