

ДІАГНОСТИЧНО-ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ ЦИТОКІНІВ, ІНТЕРЛЕЙКІНІВ ТА БІОМАРКЕРІВ РАНЬОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ НА СЕЧОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ

Г.В. Бачурін, Ю.С. Коломоєць

Запорізький державний медичний університет

Вступ. Сечокам'яна хвороба – хвороба обміну речовин, викликана різними ендогенними та екзогенними причинами, нерідко носить спадковий характер і визначається наявністю каменя або каменів у сечовидільній системі (В.В. Черненко, 2015).

Поширення сечокам'яної хвороби в Україні посідає друге місце серед усіх урологічних захворювань після інфекції сечових шляхів (А.Ф. Возіанов, С.П. Пасечников, 1999; С.І. Баранник, 1997; Ahlawat R., Bhandari M., 1991) і становить понад 40% від усієї урологічної патології (Ahlawat R., Whitfield H., 1996).

В даний час маркерами пошкодження нирок прийнято вважати протеїнурію, креатинін сироватки зі швидкістю клубочкової фільтрації. При хронічній хворобі нирок дані маркери виявляють вже пізню стадію ураження нирок, коли консервативна терапія не завжди ефективна і процес ураження нирок є незворотнім. Тому в останні роки значна увага приділяється пошуку так званих біомаркерів гострого та хронічного ниркового пошкодження, а також визначення ролі цитокінів та інтерлейкінів у виникненні запальної реакції, що дозволяють виявити патологічні зміни в нирках на ранніх етапах і встановити їх характер, більш точно визначити стадію процесу, оцінити вираженість запалення і інтенсивності фіброгенезу (Л.І. Уразаєва, А.Н. Максудова, 2014).

Запалення є неспецифічною захисною реакцією організму на пошкодження тканини і основою більшості патологічних процесів. Однією з груп модуляторів запалення і імунної відповіді є цитокіни (І.Г. Ованесян, 2006; A.W. Thomson, M.T. Lotze, 2003). Цитокіни мають ендокринну, паракринну та аутокринну активність і є ключовими елементами імунної системи в розвитку запалення (А.В. Саломатов, О.В. Барінов, А.Г. Сіненченко, 2006; Furst D.E., F.C. Breedveld, J.R. Kalden, 2005). Крім імунорегуляції, багато цитокінів впливають на різноманітні фізіологічні процеси (A.W. Thomson,

M.T. Lotze, 2003). Специфічні цитокіни є відповіддю організму на загрозу тканинного гомеостазу і залежить від характеру загрози: бактеріальна, запальна (О.Є. Зубарева, А.А. Лебедева, А.С. Сімбірцев, 2007; І.Г. Ованесян, 2006; A.W. Thomson, M.T. Lotze, 2003).

Впровадження препаратів на основі інтерлейкінів та їх антагоністів є одним з перспективних напрямків розвитку медицини, що дозволить вирішити багато проблем терапії запальних захворювань.

Використання біомаркерів раннього пошкодження нирок може мати важливе клінічне значення, якщо розглядати їх в якості прогностичних факторів тяжкості і прогресування захворювань, пов'язаних з гострою і/або хронічною хворобою нирок.

Інтерлейкін 1 β – є переважаючою формою інтерлейкіну-1, який належить до групи протизапальних цитокінів. Він стимулює і регулює запальні та імунологічні процеси, синтез білків гострої фази, підвищує проникність судинної стінки, цитотоксичну та бактерицидну активність, виступає в якості одного з головних медіаторів, відповідальних за розвиток неспецифічних форм захисту, формування місцевої запальної реакції і гострофазної відповіді на рівні організму при інфекційному ураженні.

Блок, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту, виконує різні метаболічні функції, є регулятором клітинної проліферації, диференціації, розвитку організму. Має інсуліноподібний метаболічний ефект (E.R. Froesch, J. Zapf, 1985).

Моноцитарний хематоксичний фактор (MCP-1) – міжклітинний месенджер для контролю міграції та активації лейкоцитів, залучених в запальні реакції і імунітет. Крім того, є важливим медіатором у багатьох патологічних процесах.

NGAL – ліпокалін, визнаний в якості маркера гострого пошкодження нирок. Його основні функції полягають в стимулюванні проліферації пошкоджених клітин, в першу чергу епітеліаль-

них (Kjeldsen L., 1993). Екскреція з сечею на 24–48 годин випереджає підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові (Mishra J., 2003; Mishra J., 2005; Mishra J., 2006; Wagener G., Jan M., Kim M., Mori K., 2006).

β -2-мікроглобулін – ранній маркер ураження проксимальних каналців нирок. Його рівень у крові відображає, головним чином, клітинний оборот і проліферацію лімфоцитів, в яких він представлений у великій кількості.

Мета дослідження: визначення ефективності застосування цитокінів, інтерлейкінів та біомаркерів раннього пошкодження нирок у хворих на сечокам'яну хворобу з метою вибору тактики лікування та профілактики.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводилося на базі МКЛЕ та ШМД м. Запоріжжя, урологічне відділення. До дослідження увійшло 72 хворих на сечокам'яну хворобу, які були розподілені на три групи. Серед них до першої групи увійшло 37 (51,4%) пацієнтів, яким проведена консервативна терапія. До другої групи – 32 (44,4%) хворих, яким було виконано ендоскопічне оперативне втручання в обсязі: уретероскопія, контактна літотрипсія з дренажуванням нирки. До третьої групи – 3 (4,2%) пацієнти, яким проводилося лікування в обсязі відкритих оперативних втручань.

У всіх хворих зі стандартом надання допомоги, проведено повне урологічне обстеження до проведення лікування: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, бактеріальний посів сечі, оглядова та видільна урографія, УЗ-дослідження, ІФА сечі.

Основним критерієм ефективності використання цитокінів, інтерлейкінів та предикторів раннього пошкодження нирок було виявлення інфекційно-запальних ускладнень при сечокам'яній хворобі.

Отримані результати заносилися до бази даних Microsoft Excel і за допомогою вбудова-

них статистичних формул проводився розрахунок середнього значення стандартного відхилення. Достовірність відмінностей оцінювалася за допомогою критерію Стьюдента, порогом значущості відмінностей вважали $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення. Імуноферментне дослідження сечі проводилося у 72 хворих на сечокам'яну хворобу, віком від 19 до 75 років.

У результаті цього клінічного дослідження, при аналізі першої групи хворих, у 37,84% було виявлено підвищення показників маркерів раннього пошкодження нирок та креатиніну. У 48,65% пацієнтів цифри креатиніну були в межах норми, тоді як показники маркерів пошкодження нирок вказували на наявність інфекційно-запального процесу. Лабораторні та імуноферментні показники в межах норми були виявлені у 10,81%. І лише у 2,7% спостерігалось підвищення креатиніну, тоді як показники маркерів раннього пошкодження були в нормі (рис. 1).

При дослідженні другої групи хворих, інфекційно-запальні ускладнення були виявлені у 50%, про що свідчить підвищення показників креатиніну та маркерів раннього пошкодження нирок. Але у 43,75% підвищені показники маркерів пошкодження свідчили про наявність інфекційно-запального процесу, тоді як креатинін був в межах норми. Відсутність ускладнень було виявлено у 6,25%. Хворих, у яких показники цитокінів, інтерлейкінів та біомаркерів раннього пошкодження були в межах норми з підвищенням креатиніну, в другій групі, не виявлено (рис. 2).

При аналізі третьої групи хворих у 100% спостерігалось підвищення показників маркерів раннього пошкодження нирок, що свідчить про наявність інфекційно-запальних ускладнень, тоді як цифри креатиніну були в межах норми.

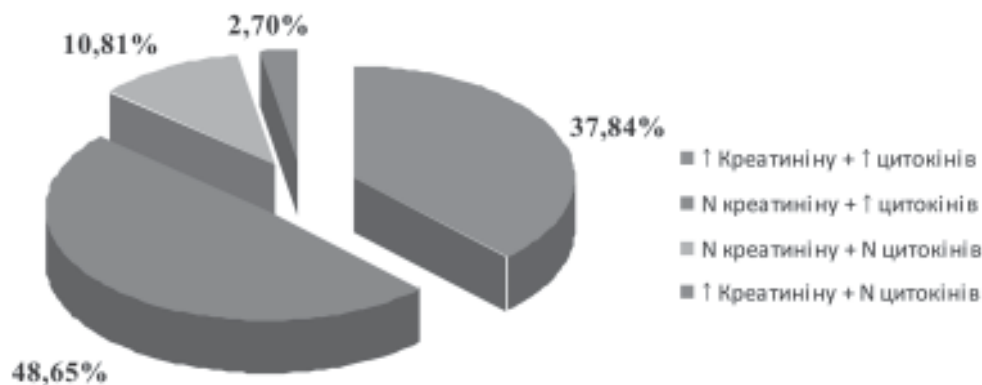


Рис. 1. Результати аналізу I групи хворих на сечокам'яну хворобу.
 ↑ - підвищення показників; N – норма

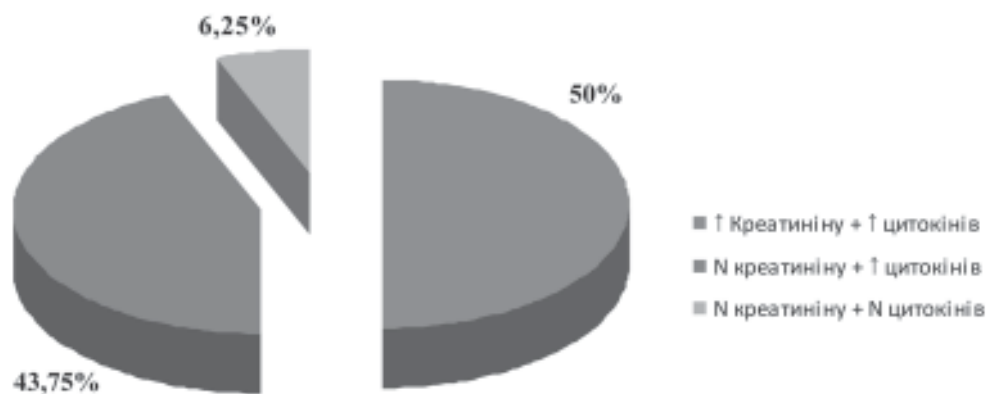


Рис. 2. Результати аналізу II групи хворих на сечокам'яну хворобу.
 ↑ – підвищення показників; N – норма

Висновки

Таким чином, у результаті нашого клінічного дослідження можна із впевненістю сказати, що застосування цитокінів, інтерлейкінів та біомаркерів раннього пошкодження нирок, у якості діагностичного критерію інфекційно-запального процесу, є цінним клінічним засобом при сечокам'яній хворобі. Підвищення показників маркерів раннього пошкодження нирок

вказує на наявність інфекційно-запальних ускладнень, до виникнення клінічних та лабораторних змін, майже у 50% випадків.

Враховуючи все вищевикладене, ми вважаємо за необхідне впровадження в клінічну практику використання цитокінів, інтерлейкінів та біомаркерів, які є цінним критерієм для раннього виявлення та попередження інфекційно-запальних ускладнень у хворих на сечокам'яну хворобу.

Список літератури

1. Kamijo-Ikemori A., Ichikawa D., Matsui K. et al. Urinary L-type fatty acid binding protein (L-FABP) as a new urinary biomarker promulgated by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. *Rinsho Byori*. 2013. Vol. 96, No 61. P. 635–640.
2. Ichimura et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J. Biol. Chem.* 1998. Vol. 273, No 7. P. 4135–4142.
3. Vaidya V.S., Bobadila N.A., Bonventre J.V. Urinary kidney injury molecule — 1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2006. Vol. 290, No 2. P. 517–529.
4. Vaidya V.S., Ford G.M., Waikar S.S. et al. A rapid urine test for early detection of kidney injury. *Kidney Int.* 2009. Vol. 76, No 1. P. 108–114.
5. Han W.K., Bailly V., Bonventre J.V. Kidney injury molecule — 1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubular injury. *Kidney Intern.* 2002. Vol. 62, No 1. P. 237–244.
6. Femke Waanders M.D. et al. Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibition, Dietary Sodium Restriction, and/or Diuretics on Urinary Kidney Injury Molecule 1 Excretion in Nondiabetic Proteinuric Kidney Disease: A Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2009. Vol. 53, No 1. P. 16–25.
7. Jungbauer C.G., Birner C., Jung B. et al. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl-β-D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *Eur. J. Heart Fail.* 2011. Vol. 13, No 10. P. 1104–1110.
8. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Система интерлейкинов и рак. Киев: ДИА, 2000. 224 с.
9. Кадагидзе З.Г. Цитокины и их использование в онкологии. *Int. J. Rehabilitation.* 1997. № 6. С. 47–56.
10. Славина Е.Г. и др. Модуляция цитотоксического действия противоопухолевых лекарств in vitro интерфероном: связь с гиперэкспрессией генов *mdr1* и *bcl2*. *Аллергол. и иммунол.* 2000. Т. 1, № 2. С. 170–171.
11. Тупицын Н.Н. Роль рецептора цитокинов *gp 130* в росте и дифференцировке нормальных и опухолевых гемопоэтических клеток. *Гематол. и трансфузиол.* 2001. Т. 46. С. 9–14.

12. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции. *Иммунология*. 2001. № 5. С. 47.
13. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии. *Иммунология*. 1997. № 5. С. 7–14.
14. Gracie J.A., Robertson S.E., McInnes I.B. Interleukin18. *J. Leucocyte Biol.* 2003. Vol. 73, No 2. P. 213–214.
15. Kishimoto T. The biology of IL6. *Blood*. 1989. Vol. 74, No 1. P. 110.
16. Lakour S., Hammann A., Wotava A. et al. Anticancer agents sensitize tumor cells to TNFrelated apoptosisinducing ligandmediated Caspase8 activation and apoptosis. *Cancer Res.* 2001. Vol. 61. P. 1645–1651.
17. Portielje J.E.A. et al. IL12: a promising adjuvant for cancer vaccination. *Cancer Immunol. Immunother.* 2003. Vol. 52. P. 133–144.
18. Tajima K. et al. Induction by IL5 of human killer cell activity against cancer cellines and its regulatory mechanisms. *Human Pathol.* 1998. Vol. 29, No 9. P. 1024–1028.
19. Weng N.P. et al. IL15 is growth factor and an activator of CD8 memory Tcells. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002. Vol. 975. P. 46–56.

References

1. Kamijo-Ikemori, A., Ichikawa, D., Matsui, K., Yokoyama, T., Sugaya, T., Kimura, K. (2013). Urinary L-type fatty acid binding protein (L-FABP) as a new urinary biomarker promulgated by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. *Rinsho Byori.*, 96, 61, 635–640.
2. Ichimura et al. (1998). Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putativeepithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobylindomain, is up-regulated in renal cells after injury. *J. Biol. Chem.*, 273, 7, 4135–4142.
3. Vaidya, V.S., Bobadila, N.A., & Bonventre, J.V. (2006). Urinary kidney injury molecule — 1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 290, 2, 517–529.
4. Vaidya, V.S., Ford, G.M., Waikar, S.S. et al. (2009). A rapid urine test for early detection of kidney injury. *Kidney Int.*, 76, 1, 108–114.
5. Han, W.K., Bailly, V., & Bonventre, J.V. (2002). Kidney injury molecule — 1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubular injury. *Kidney Intern.*, 62, 1, 237–244.
6. Femke Waanders, M.D. et al. (2009). Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibition, Dietary Sodium Restriction, and/or Diuretics on Urinary Kidney Injury Molecule 1 Excretion in Nondiabetic Proteinuric Kidney Disease: A Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Am. J. Kidney Dis.*, 53, 1, 16–25.
7. Jungbauer, C.G., Birner, C., Jung, B., Buchner, S., Lubnow, M., von Bary, C., et al. (2011). Kidney injury molecule-1 and N-acetyl- β -D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *Eur. J. Heart Fail.*, 13, 10, 1104–1110.
8. Gracie, J.A., Robertson, S.E., & McInnes, I.B. (2003). Interleukin18. *J. Leucocyte Biol.*, 73, 2, 213–214.
9. Kishimoto T. (1989). The biology of IL6. *Blood*, 74, 1, 110.
10. Lakour, S., Hammann, A., Wotava, A., et al. (2001). Anticancer agents sensitize tumor cells to TNFrelated apoptosisinducing ligandmediated Caspase8 activation and apoptosis. *Cancer Res.*, 61, 1645–1651.
11. Portielje, J.E.A., et al. (2003). IL12: a promising adjuvant for cancer vaccination. *Cancer Immunol. Immunother.*, 52, 133–144.
12. Tajima, K., et al. (1998). Induction by IL5 of human killer cell activity against cancer cellines and its regulatory mechanisms. *Human Pathol.*, 29, 9, 1024–1028.
13. Weng, N.P., et al. (2002). IL15 is growth factor and an activator of CD8 memory Tcells. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 975, 46–56.

Реферат

Д И А Г Н О С Т И Ч Е С К И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЦИТОКИНОВ, ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И БИОМАРКЕРОВ РАННЕГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Г.В. Бачурин, Ю.С. Коломоец

Мочекаменная болезнь – болезнь обмена веществ, вызванная различными эндогенными и экзогенными причинами, нередко носит наследственный характер и определяется наличием камня или камней в мочевыделительной системе.

Цель. Определение эффективности применения цитокинов, интерлейкинов и биомаркеров раннего повреждения почек у больных мочекаменной болезнью.

Материалы и методы. В исследование вошли 72 больных мочекаменной болезнью, которым проводился иммуноферментный анализ мочи, среди них в первую группу вошли 37 (51,4%) пациентов, которым проведена консервативная терапия. Во второй группе – 32 (44,4%) больных, которым было выполнено эндоскопическое оперативное лечение. В третью группу – 3 (4,2%) пациента, которым проводилось лечение в объеме открытых оперативных вмешательств.

Результаты. При анализе первой группы: повышение всех показателей наблюдалось у 37,84%. Норма показателей креатинина и повышение цитокинов, интерлейкинов и биомаркеров раннего повреждения почек – у 48,65%. Норма всех показателей – у 10,81%. Норма показателей цитокинов, интерлейкинов, биомаркеров и повышение креатинина – у 2,7%.

При анализе второй группы: повышение всех показателей выявлено у 50%. Норма креатинина и повышение цитокинов, интерлейкинов, биомаркеров – у 43,75%. Все показатели в норме были выявлены у 6,25%.

При анализе третьей группы: цифры креатинина были в норме. Повышение цитокинов, интерлейкинов и биомаркеров – у 100%.

Выводы. Применение цитокинов, интерлейкина и биомаркеров раннего повреждения почек, в качестве диагностического критерия инфекционно-воспалительного процесса, является ценным клиническим средством при мочекаменной болезни. Повышение показателей цитокинов, интерлейкина и биомаркеров указывает на наличие инфекционно-воспалительных осложнений до возникновения клинических и лабо-

Summary

DIAGNOSTIC-PROGNOSTIC ROLE OF CYTOKINES, INTERLEUKINS, AND BIOMARKERS OF EARLY KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH ULCEROUS DISEASE

G.V. Bachurin, Y.S. Kolomoets

Urolithiasis - a metabolic disease caused by various endogenous and exogenous causes, is often hereditary and is determined by the presence of stone or stones in the urinary system.

Purpose. Determination of the effectiveness of the use of cytokines, interleukin and biomarkers of early kidney damage in patients with urolithiasis in order to choose treatment and prevention tactics.

Materials and methods. The study included 72 patients with urolithiasis who underwent an enzyme-linked immunosorbent assay of urine; among them the first group included 37 (51.4%) patients who underwent conservative therapy. In the second group - 32 (44.4%) patients who underwent endoscopic surgical treatment. In the third group - 3 (4.2%) patients who underwent treatment in the amount of open surgery.

Results. In the analysis of the first group: an increase in all indicators was observed in 37.84%. The rate of creatinine and an increase in cytokines, interleukins and biomarkers of early kidney damage are 48.65%. The norm of all indicators is 10.81%. The rate of cytokines, interleukins, biomarkers and an increase in creatinine are 2.7%.

In the analysis of the second group: an increase in all indicators was detected in 50%. The norm of creatinine and an increase in cytokines, interleukins, biomarkers - in 43.75%. All indicators were normal in 6.25%.

When analyzing the third group: creatinine numbers were normal. An increase in cytokines, interleukins and biomarkers is 100%.

Findings. The use of cytokines, interleukin and biomarkers of early damage to the kidneys, as a diagnostic criterion for the infectious and inflammatory process, is a valuable clinical tool for urolithiasis. An increase in cytokines, interleukin, and biomarkers indicates the presence of infectious and inflammatory complications before the onset of clinical and laboratory changes in almost 50% of cases. The introduction into clinical practice of cytokines, interleukin and biomarkers is a valuable criterion for the early detection and prevention of infectious and inflammatory complications in patients with urolithiasis.

раторних изменений почти в 50% случаев. Внедрение в клиническую практику цитокинов, интерлейкина и биомаркеров является ценным критерием для раннего выявления и предупреждения инфекционно-воспалительных осложнений у больных мочекаменной болезнью.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, острый и хронический пиелонефрит, хроническая болезнь почек, цитокины, интерлейкин и биомаркеры раннего повреждения почек.

Keywords: Urolithiasis, acute and chronic pyelonephritis, chronic kidney disease, cytokines, interleukin and biomarkers of early kidney damage.

Адреса для листування

Г.В. Бачурін

E-mail: bachuringv@ukr.net