

Роль профиброгенных цитокинов в прогрессировании почечного и сердечно-сосудистого повреждения у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек

С.В. Папизж, В.В. Длин, Т.В. Виноградова, И.В. Леонтьева, К.М. Тутельман, Д.К. Фомин, О.О. Люгай

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Role of profibrogenic cytokines in the progression of renal and cardiovascular lesions in children with autosomal dominant polycystic kidney disease

S.V. Papizh, V.V. Dlin, T.V. Vinogradova, I. V. Leontyeva, K.M. Tutelman, D.K. Fomin, O.O. Lugay

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow; Russian Radiology Research Center, Moscow

Обследованы 39 детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и 12 практически здоровых детей, вошедших в группу контроля. Выявлено повышение уровня моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1 в сыворотке крови у больных детей по сравнению с группой контроля. Уровень трансформирующего фактора роста β_1 в крови и моче, а также уровень экскретируемого с мочой моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1 статистически значимо не отличались от показателей группы контроля. Установлено повышение экскреции моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 у детей с поликистозом почек и увеличением объема почек, а также снижением индекса интегрального захвата по результатам статической нефросцинтиграфии. Показана умеренная прямая корреляция между уровнем моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в сыворотке крови, а также сильная обратная корреляция между экскрецией данного цитокина и индексом интегрального захвата. Установлена прямая сильная корреляция между экскрецией моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, трансформирующего фактора роста β_1 и индексом массы миокарда левого желудочка. Обсуждается вопрос об участии профиброгенных цитокинов в процессе почечного и сердечно-сосудистого повреждения у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью.

Ключевые слова: дети, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, трансформирующий фактор роста β_1 , индекс массы миокарда левого желудочка, объем почек.

Thirty-nine children with autosomal dominant polycystic kidney disease and 12 apparently healthy children from a control group were examined. The patients were found to have higher serum levels of monocyte chemoattractant protein-1 than the healthy children. The level of transforming growth factor- β_1 in blood and urine and that of urinary monocyte chemoattractant protein-1 did not significantly statistically differ from the control group. The children with polycystic kidney disease, enlarged kidneys, and lower integral capture index were ascertained to have increased urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1, as evidenced by static nephroscintigraphy. There was a moderate direct correlation between the serum level of monocyte chemoattractant protein-1 and a strong inverse correlation between the urinary excretion of this cytokine and the integral capture index. A strong direct correlation was found between the excretion of monocyte chemoattractant protein-1, transforming growth factor- β_1 and the left ventricular mass index. Whether profibrogenic cytokines are involved in renal and cardiovascular lesions in children with autosomal dominant polycystic disease is discussed.

Key words: children, autosomal dominant polycystic kidney disease, monocyte chemoattractant protein-1, transforming growth factor- β_1 , left ventricular mass index, kidney volume.

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3:91–98

Адрес для корреспонденции: Папизж Светлана Валентиновна — н.с. отделения наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., руководитель того же отделения

Виноградова Татьяна Владимировна — к.м.н., в.н.с. НИЛ общей патологии того же института

Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., рук. отдела патологии сердечно-сосудистой системы того же института

Тутельман Константин Моисеевич — к.м.н., врач функциональной диагностики того же института

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Фомин Дмитрий Кириллович — д.м.н., рук. отдела ядерной и радиационной медицины Российского научного центра рентгенрадиологии

Люгай Ольга Олеговна — врач-радиолог того же отдела

117997 Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

Ауто́сомно-доминан́тная полики́стозная болезнь почек — наследственное заболевание, характеризующееся наличием множественных кист в обеих почках. Частота встречаемости заболевания составляет 1:1000 новорожденных [1]. В структуре причин терминальной стадии хронической почечной недостаточности данное заболевание занимает четвертое место. На его долю приходится 5—10% случаев трансплантаций почек [1, 2]. Ауто́сомно-доминан́тная полики́стозная болезнь является генетически гетерогенной и обусловлена развитием мутаций как минимум в двух генах — *PKD1* или *PKD2*. Фенотипически две разновидности заболевания идентичны, но различаются возрастом пациентов на момент появления первых клинических признаков и скоростью прогрес-

сирования хронической почечной недостаточности. Более чем у половины пациентов прогрессирующее увеличение объема кист и почек приводит к развитию гипертонии на ранних стадиях за счет активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, появлению протеинурии и снижению функции почек. Причина, по которой не у всех пациентов поликистозная болезнь имеет столь прогрессирующее течение, является предметом многочисленных экспериментальных и клинических исследований. Немаловажную роль в прогрессировании аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, по мнению ряда авторов, наряду с увеличением объема кист играет тубулоинтерстициальное повреждение с увеличением внеклеточного матрикса и развитием интерстициального фиброза [3, 4].

В экспериментальном исследовании В. Cowley и соавт. было выявлено более раннее развитие почечной недостаточности у крыс-самцов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек при том, что скорость увеличения кист была сопоставима у особей обоих полов. Выявлена более высокая степень выраженности интерстициального фиброза в почечной ткани у особей мужского пола, что, по мнению авторов, способствовало более быстрому прогрессированию заболевания [5].

Тубулоинтерстиций является основным источником цитокинов, определяющих межклеточные взаимодействия и играющих важную роль в патогенезе изменений почечной ткани. В настоящее время моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 и трансформирующий фактор роста β_1 рассматриваются в качестве основных цитокинов, вызывающих тубулоинтерстициальное повреждение.

Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 способен привлекать в интерстициальную ткань моноциты, которые являются основными клетками в составе инфильтратов почечного интерстиция. Нейтрализация данного цитокина на 80% снижает миграцию моноцитов к очагу тубулоинтерстициального повреждения, что доказывает его ключевую роль в процессе повреждения тубулоинтерстиция [6–9]. Этот цитокин опосредует повреждение канальцев и интерстиция, способствуя накоплению вблизи клеток канальцевого эпителия активированных макрофагов, повреждающих тубулярные клетки [10]. *In vivo* было продемонстрировано, что именно моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 играет большую роль в активации синтеза макрофагами профиброгенных цитокинов, в частности трансформирующего фактора роста β_1 [11]. Последний рассматривается как основной профиброгенный фактор, осуществляющий регуляцию фиброгенеза в интерстиции почек, в большом количестве экспрессируется в эпителии кист при поликистозной болезни у человека и трансгенных крыс [12–14].

Фиброз при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек имеет как «классические» черты фиброза при хронической болезни почек (увеличение уровня интерстициальных коллагенов, изменения отношения металлопротеиназ к их ингибиторам, увеличение уровня трансформирующего фактора роста β), так и уникальные черты. К ним относятся нарушения в эпителии кистозно-расширенных канальцев, которые предшествуют изменениям интерстициальных фибробластов; взаимодействие между этими типами клеток приводит к накоплению экстрацеллюлярного матрикса и прогрессированию фиброза [15].

Имеется небольшое число исследований по определению роли моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста β_1 в прогрессировании заболеваний с выраженными тубулоинтерстициальными изменениями, в том числе и аутосомно-доминантной поликистозной болезни [16, 17]. В отдельных исследованиях у взрослых пациентов с указанным заболеванием выявлена корреляция экскреции с мочой моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 с уровнем креатинина крови, степенью протеинурии [18]. В исследовании А. Biernacka и соавт. экскреция с мочой трансформирующего фактора роста β_1 у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек была выше, чем у здоровых сверстников, выявлена положительная корреляционная связь между уровнем трансформирующего фактора роста β_1 и суммарным объемом почек [19].

Однако в настоящее время нет клинических исследований по комплексному изучению экскреции моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста β_1 в крови и моче у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек, не определена их роль в поражении почек и сердечно-сосудистой системы на ранних стадиях болезни, что и послужило целью нашего исследования.

Цель исследования: выявить взаимосвязь экскреции профиброгенных факторов роста (моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 и трансформирующий фактор роста β_1) и поражения почек и сердечно-сосудистой системы у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 39 детей (17 мальчиков и 22 девочки в возрасте от 1 года до 17 лет (медиана возраста 11 (5;14) лет) с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек. На момент включения никто из детей не получал гипотензивную терапию. Дети находились под наблюдением в отделении наследственных и приобретенных болезней почек Научно-

исследовательского клинического института педиатрии. Критерием включения в исследование являлась аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек у детей в возрасте от 1 года до 17 лет. Критерии исключения: солитарные кисты почек, аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек, поликистоз почек в рамках наследственных синдромов (синдромы Шершевского—Тернера, Хиппеля—Линдау, Барде—Бидля, туберозный склероз).

Группу контроля составили 12 практически здоровых детей (7 мальчиков, 5 девочек) в возрасте от 6 до 16 лет (медиана возраста 12 (7; 13) лет), что соответствовало показателям основной группы.

Функциональное состояние почек оценивалось на основании определения скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле G. Schwartz [20] в соответствии с классификацией хронической болезни почек Национального почечного фонда «Инициатива качества исходов болезней почек» (K/DOQI) [21]. На момент включения в группу у всех пациентов скорость клубочковой фильтрации была в пределах нормы и соответствовала хронической болезни почек I стадии.

С целью более раннего выявления прогрессирования заболевания 17 детям с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью для оценки жизнеспособности почечной ткани была выполнена планарная статическая нефросцинтиграфия с внутривенным введением ^{99m}Tc -Технемак (ДМСА) с последующим расчетом индекса интегрального захвата количества радиофармпрепарата отдельно для каждой почки и суммарно для двух почек (референтные значения для индекса интегрального захвата: общий — 92—140, односторонний — 46—70).

Всем детям проводилось трехкратное измерение артериального давления аускультативным методом с последующим вычислением среднего артериального давления. Оценка артериального давления осуществлялась с помощью референтных значений в соответствии с возрастом, полом и длиной тела.

Суточное мониторирование артериального давления с оценкой средних значений систолического и диастолического давления, индекса времени гипертензии по систолическому и диастолическому давлению, суточного ритма артериального давления в соответствии с возрастом, полом и длиной тела проведено 31 ребенку на аппаратах АВРМ («Медитек», Венгрия) и ВРlab («Петр Телегин», Россия). В зависимости от результатов исследования выделялась стабильная (средний уровень систолического и/или диастолического давления более 95-го перцентиля, индекс времени гипертензии более 50%) и лабильная артериальная гипертензия (средний уровень систолического и/или диастолического давления между 90-м и 95-м перцентилем, индекс времени гипертензии между 25% и 50%).

Всем 39 пациентам было выполнено эхокардиографическое исследование на аппарате Acuson Sequoia 512 (Siemens, Германия) по стандартной методике с последующим расчетом массы миокарда левого желудочка и индекса массы миокарда левого желудочка (отношение массы миокарда левого желудочка к длине тела в степени 2,7 ($\text{г}/\text{м}^{2,7}$)).

Всем детям проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек с оценкой размеров органов, определением количества и размеров кист. При расчете объема почек по результатам ультразвуковой биометрии использовали формулу усеченного эллипса: объем почек (см^3) = длина×ширина×толщина×0,53 [22].

Определение показателей моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста β_1 в сыворотке крови и моче в группе контроля и у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов для количественного определения humav MCP-1, TGF- β_1 фирмы «eBioscience» (Австрия) на лабораторном счетчике Wallac 1420 Multilabel Counter (Victor 2). Метод основан на твердофазном «сэндвич» варианте энзимсвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA — enzyme-linked immunosorbent assay). Диапазон изучаемых концентраций для моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 составил 74—760 пг/мл, для трансформирующего фактора роста β_1 — 4,64—14,76 нг/мл. Чувствительность анализа для моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1 равна 2,3 пг/мл, для трансформирующего фактора роста β_1 — 0,009 нг/мл. Уровень моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1 в сыворотке крови был исследован у 25 детей, в моче — у 23 детей; уровень трансформирующего фактора роста β_1 — у 35 и 33 детей соответственно. Анализируемые мочевые биомаркеры были скорректированы на креатинин мочи, чтобы исключить потенциальное влияние пола, длины тела и площади поверхности тела.

Статистический анализ проводился с помощью непараметрических методов с оценкой медианы и интерквартильного размаха (25;75-й перцентили), значимость различий для независимых выборок по одному признаку оценивалась по критерию Манна—Уитни, при сравнительном анализе трех и более групп использовался ранговый анализ вариаций по Краскелу—Уоллису. Корреляционная связь между количественными показателями выявлялась с помощью параметрических методов, в частности с применением метода Пирсона. В случае, если количественные признаки являлись ненормально распределенными, проводилось логарифмическое трансформирование данных показателей (уровень моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в крови и моче и уровень трансформирующего фактора роста β_1 в крови и моче, индекс массы

миокарда левого желудочка, суммарный объем почек/1,73 м², скорость клубочковой фильтрации) с приведением их к нормальному распределению.

Множественный регрессионный анализ с использованием пошаговых процедур включения прогностических признаков осуществляли с целью определения независимых эффектов моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста β_1 в крови и моче на зависимые переменные (скорость клубочковой фильтрации в мл/мин/1,73 м², индекс массы миокарда левого желудочка в г/м²·7, суммарный объем почек, скорректированный на стандартную поверхность тела, в см³/1,73 м², индекс интегрального захвата). Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартного пакета Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В сыворотке крови у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек уровень моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 был статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p = 0,003$). Уровень трансформирующего фактора роста β_1 в крови и моче, а также уровень экскретируемого с мочой моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 у больных детей статистически значимо не отличались от группы контроля (табл. 1).

Не выявлено статистически значимой разницы

в уровне моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста β_1 в крови и моче в зависимости от показателей суточного мониторинга артериального давления (табл. 2).

Как представлено в табл. 3, у детей с объемом почек более 99 перцентиля (скорректированного на стандартную поверхность тела) выявлено статистически значимое увеличение экскреции с мочой моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 по сравнению с группой детей, объем почек которых был в пределах возрастной нормы ($p = 0,03$). Вместе с тем не выявлено статистически значимой разницы между уровнем моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в сыворотке крови, а также трансформирующего фактора роста β_1 в крови и моче в зависимости от объема почек.

У детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и сниженным общим индексом интегрального захвата (менее 92) по результатам статической нефросцинтиграфии с внутривенным введением ^{99m}Tc-Технемек (ДМСА) выявлено статистически значимое снижение уровня моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в крови и повышение его экскреции с мочой по сравнению с детьми, у которых индекс интегрального захвата был в пределах нормы (табл. 4). Установлена также умеренная прямая корреляция между уровнем моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в сыворотке крови, а также сильная обратная корреляция между экскрецией с мочой данного цитокина и индексом интегрального захвата — $R = 0,46$; $p = 0,04$ и $R = -0,72$; $p = 0,005$ соответственно (табл. 5). Уровень трансформирующего

Таблица 1. Уровень MCP-1 и TGF β_1 в крови и моче у больных с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек

Показатель	Больные	Контроль	p
MCP-1 в крови, пг/мл	448,5 (366,5;632), $n=25$	242,3 (185;420,5), $n=12$	0,003
TGF β_1 в крови, нг/мл	10,6 (3,1;25,5), $n=35$	17,8 (3,1;28,37), $n=12$	0,4
MCP-1/Сг в моче, нг/ммоль	26,3 (15,4;51,7), $n=23$	35,9 (19,6;39,6), $n=12$	0,64
TGF β_1 /Сг в моче, нг/ммоль	247,8 (143,5;478,4), $n=33$	292 (251,4;410,9), $n=12$	0,8

Примечание. Здесь и в табл. 2–6: n — число обследованных. MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; TGF β_1 — трансформирующий фактор роста β_1 ; MCP-1/Сг — моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1/креатинин мочи; TGF β_1 /Сг — трансформирующий фактор роста β_1 /креатинин мочи.

Таблица 2. Уровень моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста β_1 в сыворотке крови и моче в зависимости от уровня артериального давления по результатам суточного мониторинга артериального давления

Артериальное давление	Профибробленные цитокины			
	MCP-1, пг/мл	TGF β_1 , нг/мл	MCP-1/ Сг, нг/ммоль	TGF β_1 /Сг, нг/ммоль
Нормотензия	364,5 (350,5;400), $n=5$	18,2 (10,6; 23,7), $n=9$	37,2 (14,05;49,9), $n=4$	244,6 (130,6;264,2), $n=9$
Лабильная гипертензия	400,5 (384,5;581), $n=9$	5,48 (2,97;27), $n=12$	27,6 (15,4;47,4), $n=8$	233,3 (202,6;270,7), $n=9$
Стабильная артериальная гипертензия	448,5 (366,5;616,5), $n=5$	19,9 (4,84;25,5), $n=6$	15,6 (5,9;40,9), $n=5$	96,1 (56,3;569,2), $n=7$
p	0,2	0,3	0,49	0,47

Таблица 3. Уровень моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста β_1 в сыворотке крови и моче в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на стандартную поверхность тела

Показатель	Объем почек $\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2, \%$		<i>p</i>
	<97%	$\geq 97\%$	
МСР-1 в крови, пг/мл	597 (350,5;671), <i>n</i> =13	400,5 (366,5;616), <i>n</i> =12	0,6
МСР-1/Сг в моче, нг/ммоль	16,45 (6,35;35,6), <i>n</i> =12	48,11 (25,4;60,3), <i>n</i> =11	0,03
TGF β_1 в крови, нг/мл	7,79 (3,05;19,2), <i>n</i> =19	20,9 (3,9;27), <i>n</i> =16	0,3
TGF β /Сг в моче, нг/ммоль	264,2 (225,3;480), <i>n</i> =17	215,9 (95,7;374,6), <i>n</i> =16	0,16

фактора роста β_1 в сыворотке крови и моче статистически значимо не изменялся в зависимости от индекса интегрального захвата.

Выявлена тенденция к снижению сывороточного уровня и нарастанию экскреции с мочой моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 у детей с поликистозом почек и индексом массы миокарда левого желудочка более 75-го перцентиля, однако статистически значимой разницы получено не было ($p=0,09$ и $p=0,1$ соответственно). Сывороточный уровень трансформирующего фактора роста β_1 статистически значимо не различался в зависимости от индекса массы миокарда левого желудочка. При этом экскреция с мочой данного цитокина была статистически значимо выше ($p=0,03$) у детей с поликистозом почек и индексом массы миокарда левого желудочка более 75-го перцентиля по сравнению с детьми, у которых индекс массы миокарда был ≤ 75 -го перцентиля (см. табл. 5).

Выявлена прямая сильная корреляция между экскрецией моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, трансформирующего фактора роста β_1 и индексом массы миокарда левого желудочка ($R=0,8$; $p=0,0001$ и $R=0,5$; $p=0,05$ соответственно;

табл. 6). Также установлена прямая умеренная корреляционная связь ($R=0,55$; $p=0,006$) между экскрецией моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста β_1 с мочой (см. рисунок).

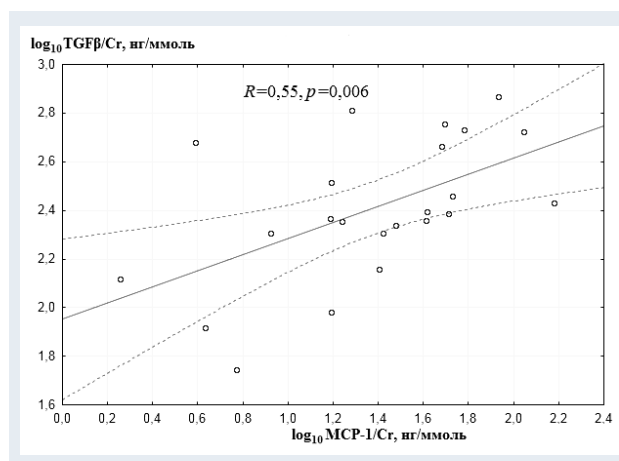


Рисунок. Корреляция между экскрецией моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (МСР-1) и экскрецией трансформирующего фактора роста β_1 (TGF β_1) с мочой.

Таблица 4. Уровень моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста β_1 в сыворотке крови и моче в зависимости от индекса интегрального захвата по результатам статической нефросцинтиграфии с внутривенным введением $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технемек (ДМСА)

Показатель	Индекс интегрального захвата (норма 92—140)		<i>p</i>
	<92	≥ 92	
МСР-1, пг/мл	386,5 (342,5;597), <i>n</i> =11	671 (616,5;940,5), <i>n</i> =5	0,05
МСР-1/Сг, нг/ммоль	26,3 (15,4;49,5), <i>n</i> =11	4,9 (2,85;17,9), <i>n</i> =4	0,05
TGF β_1 , нг/мл	10,0 (3,9;22,3), <i>n</i> =12	12,71 (5,9;34,9), <i>n</i> =5	0,4
TGF β /Сг, нг/ммоль	229,3 (149,3;279,8), <i>n</i> =12	217,3 (130,6;215,5), <i>n</i> =5	0,79

Таблица 5. Уровень моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста β_1 в сыворотке крови и моче в зависимости от индекса массы миокарда левого желудочка, $\text{г}/\text{м}^2 \cdot 7 (\%)$

Показатель	Индекс массы миокарда левого желудочка, $\text{г}/\text{м}^2 \cdot 7 (\%)$		<i>p</i>
	$\leq 75\%$	$> 75\%$	
МСР-1, пг/мл	551 (366,5;658,5), <i>n</i> =19	349,5 (306;484,5), <i>n</i> =4	0,09
МСР-1/Сг мочи, нг/ммоль	21,4 (8,4;41,4), <i>n</i> =18	48,8 (33,6;100,5), <i>n</i> =4	0,11
TGF β_1 , нг/мл	11,6 (4,7;26,13), <i>n</i> =24	14,9 (3,05;24,9), <i>n</i> =9	0,8
TGF β /Сг, нг/ммоль	229,3 (130,6;288,9), <i>n</i> =25	460,3 (270,7;600), <i>n</i> =7	0,03

Таблица 6. Корреляционная связь экскреции профиброгенных факторов в сыворотке крови и моче с клиническими показателями у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек

Показатель	$\log_{10}$ MCP-1, пг/мл		$\log_{10}$ MCP-1/Cr, нг/ммоль		$\log_{10}$ TGF β , нг/мл		$\log_{10}$ TGF β /Cr, нг/ммоль	
	R	p	R	p	R	p	R	p
$\log_{10}$ СКФ, мл/мин/1,73м ²	-0,25	0,37	0,27	0,3	-0,2	0,34	0,15	0,55
$\log_{10}$ ИМ МЛЖ, г/м ^{2,7}	-0,03	0,9	0,8	0,0001	-0,008	0,9	0,5	0,05
$\log_{10}$ Суммарный объем почек, см ³ /1,73м ²	-0,3	0,2	0,46	0,1	0,31	0,26	0,08	0,7
Среднее артериальное давление/24ч	0,01	0,9	-0,03	0,9	0,3	0,2	-0,32	0,2
Индекс интегрального захвата	0,46	0,09	-0,72	0,005	0,002	0,99	-0,46	0,07

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ИМ МЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

В ходе множественного регрессионного анализа с использованием пошаговых процедур включения прогностических признаков (скорость клубочковой фильтрации, индекс массы миокарда левого желудочка, суммарный объем почек/1,73м², среднее артериальное давление в течение суток, индекс интегрального захвата) в качестве зависимых факторов было выявлено, что для индекса интегрального захвата независимыми предикторами являются сывороточный уровень и уровень экскретируемого с мочой моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 ($\beta=0,45$; SE 0,2; $R^2=0,56$; $p=0,04$ и $\beta=-0,52$; SE 0,19; $R^2=-0,63$; $p=0,002$ соответственно). Кроме того, показано, что уровень экскреции с мочой моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 имеет тесную взаимосвязь с индексом массы миокарда левого желудочка ($\beta=0,72$; SE 0,21; $R^2=0,7$; $p=0,004$). Взаимосвязи сывороточного уровня и экскреции с мочой трансформирующего фактора роста β_1 с зависимыми факторами не установлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в сыворотке крови у детей с поликистозом был статистически значимо выше, чем у здоровых детей из группы контроля. В исследовании D. Zheng и соавт. сывороточный уровень этого цитокина у взрослых пациентов с поликистозом почек не отличался от такового в группе контроля [18]. Однако следует учесть, что исследование проводилось в группе пациентов со сниженной фильтрационной функцией почек, тогда как у всех детей, вошедших в наше исследование, фильтрационная функция почек была сохранна и соответствовала хронической болезни почек I стадии. Снижение уровня моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в крови и повышение его экскреции с мочой у детей со сниженным индексом интегрального захвата, как показателем объема

функционирующей паренхимы, позволяет предположить стадийность изменения уровня моноцитарного протеина-1 как в крови, так и в моче. Полученная в ходе многофакторного регрессионного анализа тесная взаимосвязь индекса интегрального захвата и уровня моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в крови ($R^2=0,56$) и моче ($R^2=-0,63$) также указывает на правомочность данного предположения. На начальной стадии аутосомно-доминантной поликистозной болезни, когда фильтрационная функция сохранена, канальцевая реабсорбция не нарушена, уровень моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в крови повышен. По мере прогрессирования заболевания уровень данного цитокина в крови снижается и возрастает его экскреция с мочой, что связано как с уменьшением канальцевой реабсорбции, так и с возрастающей канальцевой секрецией. В нашем исследовании уровень экскретируемого с мочой моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 у детей с поликистозом почек статистически значимо не отличался от такового в группе контроля, что также возможно связано с начальной стадией заболевания.

При этом было выявлено статистически значимое увеличение экскреции с мочой данного цитокина у детей с объемом почек более 99% (скорректированного на стандартную поверхность тела) по сравнению с детьми с нормальным объемом почек. Это свидетельствует об усугублении тубулоинтерстициального повреждения по мере увеличения объема почек, связанного с ростом кист. В исследовании D. Zheng и соавт. у взрослых с поликистозом почек была выявлена обратная корреляционная связь между экскрецией с мочой моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и фильтрационной функцией почек [18]. Однако в нашем исследовании аналогичной связи получено не было, что, возможно, связано с длительным сохранением скорости клубочковой фильтрации в пределах нормы за счет гиперфильтрации в неповрежденных клубочках.

Не выявлено разницы уровня профиброгенных цитокинов в крови и моче в зависимости от перцентилей среднего артериального давления (по данным разовых измерений) и от средних значений артериального давления по результатам суточного мониторинга, что соотносится с результатами исследования R. Grenda и соавт. у детей с хронической болезнью почек II–IV стадии, куда входила группа детей с поликистозом почек [23].

Выявлена тенденция к повышению экскреции с мочой моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 ($p=0,1$), а также статистически значимое повышение экскреции трансформирующего фактора роста β_1 у детей с поликистозом почек и индексом массы миокарда левого желудочка более 75-го перцентилей. Кроме того, установлена прямая сильная корреляционная связь экскреции моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста β_1 с индексом массы миокарда левого желудочка ($R=0,8$; $p=0,0001$ и $R=0,5$; $p=0,05$ соответственно). В ходе многофакторного регрессионного анализа подтверждена взаимосвязь почечной экскреции моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и индекса массы миокарда левого желудочка ($R^2=0,7$). Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что указанные цитокины играют немаловажную роль в прогрессировании сердечно-сосудистого повреждения. По имеющимся данным литературы, ранее подобных исследований у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек не проводилось. Выявление взаимосвязи экскреции профиброгенных цитокинов и поражения сердечно-сосудистой системы не случайно. Известно, что моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 посредством активации ядерного фактора κB способствует повышенной выработке ангиотензиногена и оказывает прямое ре-

гулирующее действие на продукцию ангиотензина II. Последний, осуществляющий не только локально почечное, но и системное действие, также как и моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, способствует выработке макрофагами трансформирующего фактора роста β_1 , который индуцирует фиброз во многих тканях, в том числе в кровеносных сосудах и сердце [16, 24]. Выявленная нами взаимосвязь экскреции изучавшихся цитокинов (см. рисунок.) подтверждает стимулирующее влияние моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 на выработку макрофагами трансформирующего фактора роста β_1 .

Не установлено повышения уровня трансформирующего фактора роста β_1 в крови детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью. Также отсутствовала взаимосвязь уровня этого цитокина и клинических данных, что соответствует результатам проведенного ранее изучения сывороточного уровня трансформирующего фактора роста β_1 при различных заболеваниях и свидетельствует о его локальном внутриорганным синтезе [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании данных литературы и представленных результатов можно говорить о том, что моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 и трансформирующий фактор роста β_1 играют непосредственную роль в почечном и сердечно-сосудистом повреждении у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек уже на ранних этапах заболевания. Это требует рассмотрения вопроса о терапевтических подходах, направленных на торможение активности профиброгенных цитокинов с целью снижения темпов прогрессирования заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Eccer T., Fick-Brosnahan G., Schrier R.W.* Polycystic kidney disease. In: Schrier RW, editor. Diseases of the Kidney and Urinary Tract. 8th ed. Philadelphia 2006; 502–524.
2. *Grantham J., Cowley B., Torres V.E.* Progression of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) to renal failure. The Kidney: Physiology and Pathophysiology. Philadelphia 2000; 2: 2513–2536.
3. *Zeier M., Fehrenlack P., Geberth S. et al.* Renal histology and polycystic kidney disease with incipient and advanced renal failure. Kidney Int 1992; 42: 1259–1265.
4. *Muller G.A., Zeisberg M., Strutz F.* The importance of tubulointerstitial damage in progressive renal disease. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 76–77.
5. *Cowley B.D., Gudapaty S., Kraybill A.L. et al.* Autosomal-dominant polycystic kidney disease in the rat. Kidney Int 1993; 43: 522–534.
6. *O'Donnell M.P.* Renal tubulointerstitial fibrosis. New thoughts on its development and progression. Postgrad Med 2000; 108; 1: 159–162, 165, 171–172.
7. *Ota T., Tamura M., Osajima A. et al.* Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in proximal tubular epithelial cells in a rat model of progressive kidney failure. J Lab Clin Med 2002; 140; 1: 43–51.
8. *Prodjosudjadi W., Gerritsma J.S.J., Klar-Mohamad N. et al.* Production and cytokine mediated regulation of monocyte chemoattractant protein-1 by proximal tubular epithelial cells. Kidney Int 1995; 48: 1477–1486.
9. *Kuroiwa T., Schlingens R., Illei G.G. et al.* Distinct Tcell/renal tubular epithelial cell interactions define differential chemokine production: implications for tubulointerstitial injury in chronic glomerulonephritides. J Immunol 2000; 164; 6: 3323–3329.
10. *Tesch G.H., Schwarting A., Rinoshita K. et al.* Monocyte chemoattractant protein1 promotes macrophage-mediated tubular injury, but not glomerular injury in nephrotoxic serum nephritis. J Clin Invest 1999; 103: 1: 73–80.

11. *Schneider A., Panzer U., Zahner G. et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 mediates collagen deposition in experimental glomerulonephritis by transforming growth factor-beta. *Kidney Int* 1999; 56: 1: 135—144.
12. *Wilson P.D., Norman J.T., Kuo N., Burrow C.R.* Abnormalities in extracellular matrix regulation in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Contrib Nephrol* 1996; 118: 126—134.
13. *Song X., Di Giovanni V., He N. et al.* Systems biology of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): computational integration of gene expression pathways and integrated networks. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 2328—2343.
14. *Schieren G., Rumberger B., Klein M. et al.* Gene profiling of polycystic kidneys. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1816—1824.
15. *Norman J.* Fibrosis and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 1327—1336.
16. *Grandaliano G., Gesualdo L., Bartoli F. et al.* MCP-1 and EGF-renal expression and urine excretion in human congenital obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 1: 182—192.
17. *Morii T., Fujita H., Narita T. et al.* Association of monocyte chemoattractant protein-1 with renal tubular damage in diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 2003; 17: 1: 11—15.
18. *Zheng D., Wolfe M., Cowley B.D.* Urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1 in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 10: 2588—2595.
19. *Diernacka A., Zoch-Zwierz W.H., Wasilewska A. et al.* Urinary TGF-beta1 excretion in children with renal cysts. *Przegl Lek* 2006; 63: 94—96.
20. *Schwartz G.J., Brion L.P., Spizer A.* The use of plasma creatinine concentration in for astimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571—590.
21. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation Classification Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1—266.
22. *Singer E., Golijanni D., Davis R. et al.* What's new in urologic ultrasound? *Urol Clin North Am* 2006; 3: 279—286.
23. *Crenda R., Wuhl E., Liwin M. et al.* Urinary excretion of endothelin-1 (ET-1), transforming growth factor- beta1 (TGF- beta1) and vascular endothelial growth factor (VEGF165) in paediatric chronic kidney diseases: results of the ESCAPE trial. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 12: 3487—3494.
24. *Viedt C., Dechend R., Fei J.* MCP-1 induces inflammatory activation of human tubular epithelial cells: involvement of the transcription factors, nuclear factor-kappa B and activating protein-1. *J Am Soc Nephrology* 2002; 13: 6: 1534—1547.
25. *Goumenos D.S., Tsakas S., Nabas A.M. et al.* Transforming growth factor- β_1 in the kidney and urine of patients with glomerular disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2145—2152.

Поступила 24.02.14