

О.В. Бугрова, К.А. Нагорнова, Р.И. Сайфутдинов*

ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия», кафедра факультетской терапии и эндокринологии, г. Оренбург

ФАКТОРЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

Резюме

У больных СКВ определили содержание MCP-1 в сыворотке и моче, TGF- β 1 и коллагена IV типа в моче методом иммуноферментного анализа для оценки их прогностической значимости в прогрессировании ПП. Наличие активного ВН, снижение функции почек ассоциировалось с более значительным повышением MCP-1, TGF- β 1 и коллагена IV типа в моче. У больных СКВ с АФС преобладали профиброгенные факторы — TGF- β 1 и коллаген IV типа.

Ключевые слова: системная красная волчанка, волчаночный нефрит, моноцитарный хемотаксический протеин-1, профиброгенные цитокины, прогноз.

Abstract

In patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have defined the level of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the serum and urine, transforming growth factor (TGF- β 1) and type IV collagen in urine by enzyme immunoassay for the assessment of their prognostic value in the progression of kidney damage. The presence of an active lupus nephritis, a decrease in renal function associated with a more substantial increase of MCP-1, TGF- β 1 and type IV collagen in the urine. In SLE patients with antiphospholipid syndrome prevailed TGF- β 1 and type IV collagen.

Key words: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, monocyte chemoattractant protein profibrogenic cytokines.

АФС — антифосфолипидный синдром, АФСН — АФС-ассоциированная нефропатия, ВН — волчаночный нефрит, НС — нефротический синдром, НН — неактивный нефрит, СКВ — системная красная волчанка, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, MCP-1 — моноцитарный хемотаксический протеин-1, TGF- β 1 — трансформирующий фактор роста, ПП — поражение почек.

Проблема прогрессирования почечного поражения при СКВ является одной из актуальных, поскольку исход нефрита во многом определяет прогноз болезни. Тубулоинтерстициальное повреждение, с которым тесно коррелирует снижение почечной функции, ассоциируется с продукцией медиаторов воспаления, обеспечивающих приток лейкоцитов и моноцитов и формирование воспалительного инфильтрата [2, 4, 9, 12]. Важнейшим фактором, приводящим к накоплению в очаге воспаления иммунокомпетентных клеток и поддерживающим интерстициальное воспаление, является MCP-1, который экспрессируют клетки тубулярного эпителия. С другой стороны, MCP-1 оказывает профиброгенное действие вследствие стимуляции секреции им основного профиброгенного цитокина — TGF- β 1, что способствует синтезу экстрацеллюлярного матрикса коллагена IV типа и, как следствие, развитию гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [3, 4, 10]. Показано, что уровни MCP-1 и TGF- β 1 у больных СКВ коррелируют с активностью ВН, тяжестью морфологических изменений в почечной ткани [4, 10, 11]. Важность роли коллагена IV типа в изменении структуры и функции клубочков и развитии гломерулосклероза при СКВ была определена только в экспериментальных работах [3]. Ранее не проводившаяся оценка

цитокинов и коллагена IV типа представляется весьма интересной у больных СКВ при наличии антифосфолипидного синдрома, вносящего дополнительный своеобразный «вклад» в ПП, что приводит и к более раннему и тяжелому развитию тубулоинтерстициального фиброза [2].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследован 91 больной с достоверной СКВ, большинство женщины — 84 (92,3%), в среднем возрасте $37,35 \pm 11,99$ года, с давностью болезни $9,47 \pm 8,1$ года, преимущественно с хроническим течением — 48 (52,7%) и II степенью активности — у 54 (59,3%) пациентов. Контрольную группу составили 30 относительно здоровых лиц. Критериями исключения было наличие сахарного диабета и иное, кроме нефрита, ПП. Диагноз СКВ устанавливали на основании критериев ACR (1997). Оценка клинической активности СКВ проводилась по критериям В.А. Насоновой (1972), в балах по шкалам SLEDAI-K2 и SLAM [5, 8], повреждения — по шкале SLICC/ACR. Наличие АФС устанавливали в соответствии с критериями г. Сапоро (1999). Средние значения индексов активности SLEDAI-K2 и SLAM у больных СКВ составили

* Контакты. E-mail: uralcard@esoo.ru. Телефон: (353) 231-52-34

Таблица 1. Профибробогенные цитокины и коллаген IV типа у больных СКВ

Параметр	МСП-1 сыворотки, пг/мл	МСП-1 мочи, пг/мл	TGF-β1 мочи, пг/мл	Коллаген IV типа мочи, мкг/л
Больные СКВ, n = 80	495,9 ± 583,7	316,8 ± 442,4**	877,1 ± 290,8***	3,8 ± 6,0**
С ПП, n = 58	515,9 ± 591,5*	379,3 ± 505,0**	893,0 ± 325,8***	3,7 ± 5,7**
Без ПП, n = 22	443,0 ± 572,5	157,7 ± 113,5**	836,4 ± 172,1***	3,9 ± 6,9*
Активный ВН, n = 47	538,6 ± 654,2*	408,9 ± 553,9***	899,3 ± 338,1***	3,6 ± 5,9***
Неактивный ВН, n = 6	493,5 ± 349,3*	239,8 ± 194,4**	790,0 ± 77,5**	2,0 ± 0,6***

Примечание: * — достоверное изменение показателя — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

12,05 ± 7,78 и 10,6 ± 4,7, повреждения (SLICC/ACR) — 2,6 ± 1,7. У 28 (31%) выявлен АФС. Клиническая характеристика по давности, активности, течению СКВ 28 (31%) больных с АФС была сопоставима с 63 (69%) пациентами без АФС, в связи с чем объём иммуносупрессивной терапии был в этих группах сопоставим. ПП диагностировано у 63 пациентов (69,2%): в виде ВН — у 60 (92,3%) (активные варианты с нефротическим синдромом — у 27 (52,9%), с выраженным мочевым синдромом — у 24 (47,1%), неактивный нефрит — у 9 (15,3%); у 3 пациентов выявлены признаки возможной АФСН на основании клинико-лабораторных критериев. Среди больных с АФС ПП диагностировано у 18 из 28 пациентов (64,3%), причём у 13 из 18 (72,2%) были клинические признаки активных вариантов ВН (8 — с НС, 5 — с ВМС), у 2 из 18 (11,1%) — неактивного ВН с ММС. Оценивали уровень креатинина сыворотки крови, суточной экскреции белка с мочой, отнесённой к массе тела в кг, осадок мочи, пробу Зимницкого, СКФ по формуле MDRD [7]. Клинические варианты ВН определяли по классификации И.Е. Тареевой (1995), активность ВН — по шкале SLICC RA/RE. Оценку МСП-1 в сыворотке и моче проводили методом иммуноферментного анализа с помощью набора human МСП-1, TGF-β1 и коллагена IV типа в моче — методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с помощью наборов для количественного определения человеческого TGF-β1 и Biotrin Urinary Collagen IV EIA (США). Полученные материалы были подвергнуты статистической обработке в программе Statistica 6.0 (фирмы StatSoft Inc.) с использованием параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических (критерий Манна–Уитни) методов. В случае малого числа наблюдений применяли точный критерий Фишера. Различия средних величин, коэффициенты корреляции признавались статистически значимыми (достоверными) при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка профибробогенных цитокинов и коллагена IV типа у больных СКВ показала, что в целом МСП-1 в сыворотке был незначимо выше контроля, а МСП-1 в моче — значимо выше. У пациентов, не имевших ПП, уровень МСП-1 в сыворотке не отличался от контроля, а в моче был достоверно выше и несколько ниже, чем в группе с ПП; уровень TGF-β1 в моче не отличался от группы с ПП (табл. 1). Содержание МСП-1, TGF-β1 и коллагена IV типа у больных АФС и без АФС было значимо выше, чем в контроле.

Содержание МСП-1 в сыворотке при наличии АФС было сопоставимо, а у лиц без АФС — значимо выше контроля (табл. 2). Уровни МСП-1 в моче оказались значимо ниже, а коллагена и TGF-β1 — выше в группе с АФС. Имелась достоверная взаимосвязь коллагена IV типа мочи с наличием АФС ($r = 0,31$, $p = 0,04$). В группе ВН с АФС уровни МСП-1 в сыворотке и моче были достоверно ниже, чем при ВН без АФС. Уровни TGF-β1 и коллагена IV типа в обеих подгруппах были значимо выше контроля, но в подгруппе ВН с АФС их содержание оказалось выше, чем в подгруппе ВН без АФС. Как указано выше, у 3 из 18 пациентов с АФС (16,7%) выявлены клинические признаки возможной АФСН. Особенности клинического течения СКВ у этих пациентов не отмечалось. Для этой подгруппы в сравнении с АФС было характерно достоверное повышение уровня антител к кардиолипину (94,1 ± 118,5 и 26,2 ± 48,9 ЕД/л соответственно, $p < 0,05$), АД, креатинина крови (104,3 ± 27,0 и 94,9 ± 101,3 мкмоль/л, $p < 0,05$), снижение СКФ (58,1 ± 4,8 и 91,44 ± 36,1 мл/мин, $p < 0,05$) при наличии скудного мочевого осадка. У этих пациентов наблюдалось значимое возрастание профибробогенных цитокинов (МСП-1 сыворотки — 494,7 ± 461,6, мочи — 229,0 ± 148,2 пг/мл, TGF-β1 в моче — 1020,0 ± 572,4 пг/мл, $p < 0,05$) по сравнению с подгруппой больных с АФС (389,0 ± 511,4; 197,48 ± 163,84 и 926,4 ± 333,97 пг/мл соответственно). Уровень коллагена IV типа в моче был сопоставим в обеих подгруппах (АФСН — 6,1 ± 6,86 и АФС — 6,3 ± 9,52 мкг/мл).

Таким образом, в нашем исследовании содержание МСП-1, TGF-β1 и коллагена IV типа в моче, МСП-1 и в сыворотке у больных СКВ (n = 91) оказалось значимо выше, чем в контроле, что, вероятно, может отражать иммунное воспаление как в тубулоинтерстиции, так и роль МСП-1, TGF-β1 в патогенезе СКВ в целом, учитывая повышение изучаемых маркёров у больных вне зависимости от почечного поражения [2, 9, 11, 19]. Однонаправленность изменения цитокинов МСП-1 и TGF-β1 в моче проявилась в нашей работе значимой корреляционной взаимосвязью показателей ($r = 0,33$, $p < 0,05$). Взаимосвязи этих показателей с коллагеном не было, однако в нашем исследовании уровень коллагена IV типа коррелировал с уровнем суточной протеинурии ($r = 0,43$, $p < 0,05$). Как было показано в литературе, повышенная продукция и сниженная деградация коллагена IV типа может приводить к аккумуляции экстрацеллюлярного хроматина и, таким образом, к поддержанию и даже усугублению процесса отложения аутоантител на базальной мембране клубочков [12]. В свя-

Таблица 2. Профиброгенные цитокины у больных с СКВ в зависимости от наличия АФС

Параметр	АФС (n = 28)	Без АФС (n = 52)	Контроль (n = 30)
МСР-1 в сыворотке, пг/мл	400,52 ± 499,1	547,55 ± 622,98*	338,7 ± 81,95
МСР-1 в моче, пг/мл	200,86 ± 159,96***	381,7 ± 530,52***	88,05 ± 48,48
TGF-β1 в моче, пг/мл	936,43 ± 352,53***	843,8 ± 247,45***	687,0 ± 69,59
Коллаген IV типа в моче, мкг/мл	6,28 ± 9,17**	2,35 ± 2,14***	1,07 ± 0,38

Примечание: * — достоверное изменение показателя — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

зи с этим рост коллагена IV типа в моче может отражать и активность почечного поражения при СКВ.

При наличии АФС мы отметили ряд отличий в содержании изучаемых факторов. Прежде всего, у этих больных содержание МСР-1 в сыворотке было сопоставимо с лицами без АФС, что, возможно, ожидаемо с точки зрения сопоставимости этих двух групп больных в нашем исследовании по активности болезни. Однако в моче у больных АФС уровень МСР-1 оказался значимо ниже, а коллагена и TGF-β1 — выше. Имелась также достоверная взаимосвязь коллагена IV типа мочи с наличием АФС ($r = 0,31$, $p = 0,04$). Тенденция к росту профиброгенных факторов (TGF-β1 и коллагена IV типа в моче) при снижении МСР-1 в сыворотке и моче проявилась и при анализе этих параметров у больных с клиническими признаками ВН на фоне АФС по сравнению с пациентами, имеющими ВН без АФС. С одной стороны, возможно, это было связано с тем, что в подгруппе пациентов с ВН и АФС уровни креатинина сыворотки крови, суточной протеинурии, средние значения АД оказались выше, и функция почек была ниже. С другой стороны, превалирование профиброгенных факторов над цитокинами активности воспаления (в данном случае — МСР-1) может отражать и иной механизм почечного поражения в условиях антифосфолипидного синдрома с ускоренным развитием нефросклероза [11, 12].

Суждение о возможности ПП по типу АФСН было вынесено на основании клинико-лабораторных критериев у 3-х пациентов со вторичным АФС, имевших синдром артериальной гипертензии, снижение СКФ и скудный мочевой осадок, не удовлетворяющий критериям ВН. У этих пациентов наблюдалось значимое возрастание МСР-1 и TGF-β1 по сравнению с контролем и подгруппой больных с АФС, но уровень коллагена IV типа в моче был высок и сопоставим в обеих подгруппах. Безусловно, анализ у столь малого числа пациентов без морфологического подтверждения не позволяет сделать какие-либо окончательные выводы. При наличии ВН и в 3-х случаях возможной тромботической нефропатии на фоне вторичного АФС у больных СКВ по сравнению с ВН без АФС достоверно превалировали профиброгенные факторы TGF-β1 и коллагена IV типа и снижался МСР-1, что может отражать интратенальный процесс фиброзной окклюзии поражённых сосудов вследствие вторичной активации ренин-ангиотензиновой системы и стимуляции синтеза факторов роста, в частности TGF-β1, при определённой выраженности иммуновоспалительных реакций [1, 4, 10–12].

Выводы

У больных СКВ отмечается повышение профиброгенных цитокинов, что ассоциируется с воспалительной и иммунологической активностью СКВ. При наличии ВН отмечается рост профиброгенных цитокинов и коллагена IV типа в моче, наиболее выраженный при активных клинических вариантах ВН (с нефротическим и выраженным мочевым синдромом). Развитие АФС независимо от ПП ассоциируется с увеличением маркёров фиброобразования в моче, при меньшем уровне цитокина воспаления — МСР-1 мочи. Повышенные уровни профиброгенных цитокинов и коллагена IV типа, выделяемых с мочой, являются маркёрами активного иммуновоспалительного процесса при СКВ в целом и ВН в частности, а коллагена IV типа — и органного повреждения.

Ⓐ

Список литературы

1. Арзимонова Н.А. Клинико-лабораторные и иммунные особенности поражения почек у больных системной красной волчанкой. Автореферат дисс. ... к.м.н. Ярославль, 2009
2. Чеботарёва Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессирующих заболеваниях почек (обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2006. № 8. С. 1.
3. Bergijk E.C. Differential expression of collagen IV isoforms in experimental glomerulosclerosis // I.E. van Alderwegen, H.J. Baelde, E. de Heer, K. Funabiki, H. Miyai et al. // J. Pathol. 1998. Vol. 184. P. 307–315.
4. Chan R.W.-Y., Lai F.M.-M., Li E.K.-M., Tam L.-S., Chung K.-Y., Chow K.-M., Li P.K.-T., Szeto C.-C. Urinary mononuclear cell and disease activity of systemic lupus erythematosus // Lupus. 2006. Vol. 15. P. 262–267.
5. Gladman D., Ibanez D., Urowitz M.B. SLEDAI-K2 // J. Rheum. 2002. Vol. 29. P. 288–291.
6. Gladman D., Urowitz M.B., Goldsmith C. SLICC/ACR Damage index // Arthr. Rheum. 1997. Vol. 40. P. 809–813.
7. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., Greene T., Rogers N., Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group // Ann. Intern. Med. 1999. Vol. 130. P. 461–470.
8. Liang M., Socher M.A., Roberts W.N. SLAM (Systemic lupus activity measurement) // Arthr. Rheum. 1988. Vol. 31. P. 817–825.
9. Ohashi R., Kitamura H., Yamanaka N. Peritubular capillary injury during the progression of experimental glomerulonephritis in rats // J. Am. Soc. Nephrol. 2000. Vol. 11. P. 47–56.
10. Petri M., Kasitanon N., Lee S.S. et al. Systemic lupus international collaborating clinics renal activity/response exercise // Arthr. Rheum. 2008. Vol. 58, № 6. P. 1784–1788.
11. Rovin B.H., Song H., Birmingham D.J., Hebert L.A., Yu C.-Y., Nagaraja H.N. Urine chemokines as biomarkers of human systemic lupus erythematosus activity // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. Vol. 16. P. 467–473.
12. Segerer S., Nelson P., Schlondorff D. Chemokines, chemokine receptors and renal disease: from basic science to pathophysiologic and therapeutic studies // J. Am. Soc. Nephrol. 2000. Vol. 11. P. 152–176.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.