

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616-006.448-96:616.61]-092

### ЗНАЧЕНИЕ ПРОВосПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОФИБРОГЕННЫХ МЕДИАТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

И.Г. Рехтина, А.А. Левина, Л.С. Бирюкова

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

**Резюме.** Выраженность интерстициального воспаления и фиброза — важнейшие прогностические критерии ренального ответа на химиотерапию при миеломной нефропатии. Изучены показатели экскреции с мочой провоспалительных и профиброгенных медиаторов NF-κB, MCP-1, TGF-β, у больных множественной миеломой (ММ) и тяжелой почечной недостаточностью с целью уточнения их значения для оценки тяжести и обратимости повреждения почек. Выявлено, что у больных с отсутствием ренального ответа отмечались более высокие значения экскреции с мочой NF-κB до начала лечения, что может свидетельствовать о большей степени интерстициального повреждения. В процессе лечения показатели экскреции с мочой NF-κB при ММ и почечной недостаточностью (ПН) в процессе лечения изменялись разнонаправлено в зависимости от ренального ответа. По-видимому, это обусловлено активацией различных субтипов NF-κB в различные периоды интерстициального воспаления в почках. Нормализация показателей MCP-1 и TGF-β наблюдалась лишь у больных, у которых был достигнут полный гематологический ответ, что свидетельствует о прекращении цитокинового повреждения интерстиция почек. Установлено также, что у больных, у которых достигнута полная ремиссия, улучшение функции почек наблюдалось чаще, чем при меньшей глубине гематологического ответа. Полученные данные подтверждают целесообразность стремления к достижению полной гематологической ремиссии при ММ с тяжелой ПН.

**Ключевые слова:** миеломная нефропатия, цитокины, интерстициальный фиброз, множественная миелома

### THE ROLE OF PROINFLAMMATORY AND PROFIBROGENIC MEDIATORS IN THE PATHOGENESIS OF RENAL INVOLVEMENT IN MULTIPLE MYELOMA

I.G.Rekhtina, A.A.Levina, L.S.Biryukova

Hematology Research Center, Moscow

**S u m m a r y.** The severity of interstitial inflammation and fibrosis are the most important prognostic criteria of renal response to chemotherapy in myeloma nephropathy. Urinary excretion of proinflammatory and profibrogenic mediators NF-κB, MCP-1, TGF-beta1 were studied in patients with multiple myeloma (MM) with severe renal failure to evaluate their significance for the diagnosis of renal involvement severity and reversibility. The absence of renal response was associated with higher urinary excretion of NF-κB before therapy; this could indicate a more severe interstitial involvement. Urinary excretion of NF-κB in MM with renal failure (RF) changed over the course of therapy, depending on the renal response. This seemed to be caused by stimulation of various NF-κB subtypes during different periods of interstitial inflammation in the kidneys. Normalization of MCP-1 and TGF-beta was recorded only in the patients with complete hematological response, which indicated that the cytokine damage to the renal interstitium was arrested. Moreover, renal function more often improved in the patients with complete remission attained than in those with less complete hematological response. These data confirmed that complete hematological remission should be the final goal in MM with severe RF.

**Key words:** myeloma nephropathy, cytokines, interstitial fibrosis, multiple myeloma

Морфологической основой почечной недостаточности (ПН) при множественной миеломе (ММ) является в большинстве случаев обструкция канальцев белковыми цилиндрами, а также интерстициальное воспаление и фиброз. ПН при ММ может быть как острой, так и хронической (ХПН), нередко наблюдается их сочетание. Такие компоненты острого повреждения почки при ММ, как внутриканальцевая

обструкция цилиндрами, интерстициальное воспаление, дистрофия канальцевого эпителия, могут полностью регрессировать после своевременной и эффективной химиотерапии (ХТ), в результате чего функция почек улучшается. При наличии интерстициального фиброза полного восстановления функции почек не происходит.

Процесс развития воспалительных и фиброзно-склеротических изменений в почках реализуется через систему провоспалительных и профиброгенных молекулярных медиаторов, активация которых при ММ происходит при воздействии на клетки эпителия канальцев моноклональных легких цепей — белка Бенс-Джонса (BJ). Секретируемые медиаторы, такие как интерлейкины 6 и 8 (ИЛ-6 и ИЛ-8), тромбоцитарный фактор роста, эндотелины 1

#### Для корреспонденции:

Рехтина Ирина Германовна, кандидат мед. наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии гематологических заболеваний, полиорганной патологии и гемодиализа ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России.  
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4а.  
Телефон: +7 (495) 612-49-66  
E-mail: rekhtina@blood.ru

и 3, компоненты комплемента 3 и 4, компоненты системы ренин-ангиотензиновой системы, фактор некроза опухоли, трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 (MCP-1), способствуют миграции макрофагов и Т-лимфоцитов из перитубулярных капилляров в интерстиций почек и формированию воспалительного инфильтрата [1, 2]. Помимо этого макрофаги, продуцирующие ИЛ-1 $\beta$ , фактор некроза опухоли, TGF- $\beta$ , фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, MCP-1 и др., вызывают дальнейшее повреждение почки [3]. Под действием TGF- $\beta$  в интерстиции увеличивается число фибробластов, которые изменяют свой фенотип и секретируют экстрацеллюлярные матричные белки. Поврежденные проксимальные тубулярные клетки могут также продуцировать коллаген I и III типов. Наряду с выработкой и накоплением профиброгенных веществ происходит активация протеиназ, которые разрушают экстрацеллюлярные матричные белки. В конечном итоге накопление экстрацеллюлярного матрикса в интерстиции определяется соотношением между продукцией и разрушением белка протеиназами [4—7].

Интерстициальный фиброз в настоящее время рассматривается как универсальная патоморфологическая основа прогрессирования ХПН [8, 9]. Накопление экстрацеллюлярного матрикса (фибронектина, коллагена I, III, IV типов, ламинина и гепарансульфатпротеогликанов), а также апоптоз тубулярных клеток приводят к атрофии канальцев, расширению интерстициального объема и потере перитубулярных капилляров.

Важнейшим активатором иммунного и воспалительного ответа является нуклеарный фактор  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ), который был впервые обнаружен в 1986 г. D. Baltimore в В-лимфоцитах как регулятор гена легкой  $\kappa$ -цепи иммуноглобулинов. В дальнейшем установили, что NF- $\kappa\text{B}$  присутствует во всех клетках организма, занимая центральные позиции в регуляции более 100 генов. NF- $\kappa\text{B}$  представляет собой семейство транскрипционных факторов p50/105 (NF- $\kappa\text{B1}$ ), p52/100 (NF- $\kappa\text{B2}$ ), p65 (RelA), c-Rel и RelB, которые находятся в цитоплазме клеток в неактивной форме в комплексе с ингибиторными I  $\kappa\text{B}$ -белками. Основной путь активации NF- $\kappa\text{B}$  заключается в фосфорилировании I  $\kappa\text{B}$ , которое происходит при участии комплекса митогенактивированных протеинкиназ (MARK). При стимуляции NF- $\kappa\text{B}$  перемещается в ядро клетки и связывается с промоторными участками многих генов, задействованных в иммунном и воспалительном ответах. Результатом активации NF- $\kappa\text{B}$  в тубулярных клетках нефрона является синтез хемотаксических цитокинов, обеспечивающих формирование воспалительного инфильтрата в интерстиции и накопление экстрацеллюлярного матрикса [10]. Наряду с продукцией провоспалительных факторов отдельные белки, в частности NF- $\kappa\text{B1}$  (p50), способствуют синтезу противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [11—13].

Основным хемоаттрактантом для мононуклеарных клеток, играющим ключевую роль в формиро-

вании инфильтрата в интерстиции почек, является MCP-1. MCP-1 экспрессируется клетками эндотелия, тубулярного эпителия и мононуклеарными клетками интерстициального инфильтрата [14, 15]. Воздействуя на клетки канальцев, MCP-1 способствует синтезу ИЛ-6 и TGF- $\beta$ .

TGF- $\beta$  — цитокин, который в норме является важным регулятором клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза, иммунного ответа, ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса [16]. TGF- $\beta$  может экспрессироваться всеми типами клеток. Значительная активация TGF- $\beta$  приводит к эпителиально-мезенхимальной трансформации клеток и образованию интерстициальных миофибробластов и таким образом к прогрессированию интерстициального фиброза. Помимо этого TGF- $\beta$  может индуцировать апоптоз клеток, что сопровождается дегенерацией и атрофией эпителия канальцев, потере гломерулярных и перитубулярных капилляров.

Иницирующим фактором, приводящим к формированию интерстициального повреждения при ММ, является экскреция с мочой моноклональных легких цепей. В исследовании на культуре клеток проксимального отдела канальцев показано, что при воздействии на них легких цепей, выделенных от больных ММ с ПН, происходит высвобождение ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1, ассоциированное с активацией NF- $\kappa\text{B}$  (p50 и p65) и митогенактивированных протеинкиназ. При этом количество продуцируемых ИЛ-6 и ИЛ-8, а также MCP-1 было связано с длительностью воздействия и концентрацией моноклональных легких цепей [17, 18]. Эти исследования подтверждают гипотезу интерстициального воспаления и фиброза при ММ, обусловленных активацией NF- $\kappa\text{B}$  и продукцией провоспалительных цитокинов.

Исследования экскреции с мочой провоспалительных и профиброгенных цитокинов выполнены в основном у больных хроническим гломерулонефритом. Показано, что экскреция с мочой MCP-1 отражает локальное (почечное) происхождение этого фактора и не коррелирует с его концентрацией в сыворотке [19]. В последующем установили, что экскреция с мочой MCP-1 и TGF- $\beta\text{1}$  коррелирует со степенью интерстициального фиброза и увеличивается при прогрессировании ХПН. Выявлена прямая сильная корреляционная связь между площадью интерстициального фиброза, степенью экспрессии TGF- $\beta\text{1}$  в биоптате почки и его содержанием в моче, что также подтверждает его локальное происхождение и участие в формировании тубулоинтерстициального фиброза [16, 20, 21]. Концентрация TGF- $\beta\text{1}$  в сыворотке больных хроническим гломерулонефритом не отличалась от таковой у здоровых людей [22].

Исследований экскреции с мочой провоспалительных и профиброгенных молекулярных медиаторов у больных ММ не проводилось.

Цель настоящего исследования — определить содержание в моче больных ММ с тяжелой ПН провоспалительных и профиброгенных медиаторов NF- $\kappa\text{B}$ , MCP-1, TGF- $\beta\text{1}$  и уточнить их значение для оценки тяжести и обратимости повреждения почек.

Таблица 1

Показатель	Группа обследованных			p
	1А (больные ММ до лечения) (n = 18)	2-я (больные ХБП) (n = 24)	контрольная (n = 10)	
NF-κB, пг/мл	32 (8—240)	45 (10—1150)	10,5 (4—80)	$p_1 = 0,037$ $p_2 = 0,003$ $p_3 = 0,213$
MCP-1, пг/мл	450 (85—1500)	450 (65—1250)	166 (28—251)	$p_1 = 0,003$ $p_2 = 0,004$ $p_3 = 0,779$
TGF-β, пг/мл	220 (5—1500)	45 (4—550)	7,5 (2—40)	$p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,008$ $p_3 = 0,258$

Примечание. Статистическая значимость различий:  $p_1$  — между 1А и контрольной группами;  $p_2$  — между 2-й и контрольной группами;  $p_3$  — между 1А и 2-й группами.

Задачи исследования:

1. Сравнить значения экскреции с мочой NF-κB, MCP-1 и TGF-β<sub>1</sub> у больных с тяжелой ПН вследствие ММ, хронической болезни почек (ХБП) и здоровых людей.

2. Изучить в динамике показатели экскреции с мочой провоспалительных и профиброгенных медиаторов и сопоставить их с глубиной гематологического ответа после проведенной ХТ.

3. Сопоставить количество экскретируемых с мочой NF-κB, MCP-1 и TGF-β<sub>1</sub> с ренальным ответом на ХТ.

### Материалы и методы

Обследован 31 больной ММ с тяжелой ПН в возрасте от 45 до 80 лет (медиана возраста 60 лет). Все больные находились на программном гемодиализе (СКФ менее 10 мл в 1 мин). До начала ХТ было обследовано 18 больных ММ (1А группа), после проведенного лечения — 25 пациентов (1Б группа). У 12 больных исследование выполняли в динамике (до начала и после завершения ХТ). Группу сравнения составили 12 больных ХБП в терминальной стадии ХПН, находившихся на программном гемодиализе (ГД), но не страдающие ММ (2-я группа). В контрольную группу вошли 10 здоровых лиц. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту.

По классификации В. Durie и S. Salmon [23], ММ 1В стадия была диагностирована у 8 больных, 1ПВ — у 7, 1ПВ — у 16. Секретию парапротеина G выявили у 15, парапротеина А — у 4, парапротеина D — у 2 больных, только ВJ — у 10 больных. Во всех случаях наблюдалась экскреция с мочой белка ВJ (ВJκ — у 18 больных, ВJλ — у 13). ХТ проводи-

Таблица 2

Показатель	Группа обследованных			p
	1А (больные ММ до лечения) (n = 18)	1Б (больные ММ после лечения) (n = 25)	контроль (n = 10)	
MCP-1, пг/мл	32 (8—240)	12,5 (3—600)	10,5 (4—80)	$p_1 = 0,859$ $p_2 = 0,867$
TGF-β, пг/мл	450 (85—1500)	330 (90—1000)	166 (28—251)	$p_1 = 0,136$ $p_2 = 0,003$
TGF-β, пг/мл	220 (5—1500)	26 (4—570)	7,5 (2—40)	$p_1 = 0,929$ $p_2 = 0,015$

Примечание. Статистическая значимость различий:  $p_1$  — между 1А и 1Б группами;  $p_2$  — между группами 1Б и контрольной.

ли с применением бортезомибсодержащих режимов. Для оценки эффективности лечения ММ использовали критерии Европейской группы трансплантации костного мозга [24]. Полный гематологический ответ (ГО) был достигнут у 7 (29%) больных, частичный ГО — у 4 (17%), минимальный ГО — у 13 (54%). Ренальный ответ констатировали при увеличении скорости клубочковой фильтрации более 10 мл/мин, что позволило прекратить проведение ГД.

Наряду со стандартными клиническими и лабораторными обследованиями больным выполняли иммунохимический анализ белков сыворотки крови и мочи методом электрофореза и иммунофиксации с набором антисывороток к легким и тяжелым цепям иммуноглобулинов.

Экскрецию с мочой провоспалительных и профиброгенных молекулярных медиаторов исследовали методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием системы R&D Systems Int. Определение NF-κB (p50/p65) проводили иммуноферментным методом с использованием поликлональных и моноклональных антител фирмы "Bio Vision". Условия проведения реакции подбирали методом перекрестного титрования. Визуализацию результатов проводили с использованием конъюгатов против мышинных иммуноглобулинов с пероксидазой хрена.

Для статистической обработки данных применяли методы непараметрической статистики с использованием пакета статистических программ SPSS. Сравнения между группами проводили с помощью U-теста Манна—Уитни, а также H-теста Крускала—Уоллиса. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Экскреция с мочой исследуемых цитокинов у больных с тяжелой ПН как вследствие ММ, так и ХБП была значительно выше, чем у здоровых лиц

Таблица 3

Больные ММ	NF-κB, пг/мл		TGF-β, пг/мл		MCP-1, пг/мл	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Без улучшения функции почек после ХТ (n = 11)	76* (7,5—240)	9,5 (3—600)	230 (5—1500)	30 (4—570)	430 (85—1500)	340 (90—1000)
С улучшением функции почек после ХТ (n = 7)	11,5* (4—38)	23 (9—65)	135 (6—800)	11 (5—510)	450 (160—1200)	170 (150—620)

Примечание. \*  $p < 0,05$  — статистическая значимость различий при сравнении групп в зависимости от ренального ответа на ХТ.

Таблица 4

Показатели экскреции цитокинов с мочой в зависимости от степени гематологического ответа на ХТ; медиана (мин—макс)

Показатель	Степень ГО				p
	полный (n = 7)	частичный (n = 5)	минимальный (n = 13)	контрольная группа (n = 10)	
NF-κB, пг/мл	40 (22—65)	9,5 (3—16)	5,5 (3—78)	10,5 (4—80)	$p_1 = 0,016$ $p_2 = 0,371$ $p_3 = 0,173$ $p_4 = 0,004$
MCP-1, пг/мл	160 (80—190)	340 (180—1000)	450 (140—800)	166 (28—251)	$p_1 = 0,792$ $p_2 = 0,008$ $p_3 = 0,0001$ $p_4 = 0,009$
TGF-β, пг/мл	7,5 (5—180)	14 (8—570)	30 (4-510)	7,5 (2-40)	$p_1 = 0,713$ $p_2 = 0,165$ $p_3 = 0,021$ $p_4 = 0,177$

Примечание. Статистическая значимость различий:  $p_1$  — между больными с полным ГО и контрольной группой;  $p_2$  — между больными ММ с частичным ГО и контрольной группой;  $p_3$  — между больными ММ с минимальным ГО и контрольной группой;  $p_4$  — между больными с полным и частичным ГО.

(табл. 1). При сравнении изучаемых показателей между группами больных ММ и ХБП статистически значимых различий не выявлено. Это свидетельствует о схожести патогенетических механизмов развития ХПН, в частности интерстициального фиброза при поражениях почек вследствие различных причин.

У больных ММ после проведенной ХТ отмечено некоторое снижение экскреции всех цитокинов. Однако в наибольшей степени уменьшилась экскреция с мочой НК-κB, которая у больных ММ после ХТ не отличалась от таковой у здоровых лиц. Экскреция MCP-1 и TGF-β после ХТ оставалась более высокой, чем в контрольной группе (табл. 2).

Проведен сравнительный анализ показателей экскреции цитокинов до и после ХТ у больных ММ в зависимости от ренального ответа. Из 18 больных, обследованных до начала ХТ, в дальнейшем у 7 функция почек улучшилась и проведение ГД было прекращено (табл. 3). После лечения отмечено снижение экскреции цитокинов с мочой, однако эти различия были статистически незначимы. Обращает на себя внимание, что у пациентов, у которых функция почек после ХТ улучшилась, в дебюте заболевания экскреция с мочой NF-κB была значительно меньше (медиана 11,5 пг/мл), чем у пациентов, у которых функция почек осталась без изменений (медиана 76 пг/мл). Можно предположить, что степень активации NF-κB в дебюте заболевания определяет скорость формирования интерстициального фиброза.

Выявлены различия показателей экскреции цитокинов в зависимости от степени достигнутого ГО на ХТ. Из данных, представленных в табл. 4, следует, что лишь при достижении полного ГО, т.е. отсутствии белка ВJ в моче, экскреция MCP-1 и TGF-β снижается до нормы. Эти данные соответствуют клиническим наблюдениям: ренальный ответ (т.е. прекращение ГД) наблюдался чаще при полном ГО. Из 7 больных ММ, у которых в результате ХТ был достигнут полный ГО, прекратить ГД удалось у 5, в то время как из 18 пациентов с частичным и минимальным ГО ренальный ответ наблюдался лишь у 3 больных ( $\chi^2 = 6,94$ ;  $p = 0,017$ ).

Достижение полного ГО сопровождалось повышением экскреции с мочой NF-κB. Повышение NF-κB выявлено также у больных с ренальным ответом после ХТ. В экспериментах на животных показано, что активация NF-κB и его биологические эффекты связаны с фазой воспаления. Первый пик наблюдается в фазе индукции воспаления и связан преимущественно с активацией p65/p50-гетеродимеров. Второй пик повышения NF-κB отмечен в стадии разрешения воспаления и главным образом обусловлен активацией p50-гомодимеров, оказывающих противовоспалительное действие за счет индукции ИЛ-10 [11—13]. Вполне вероятно, что у больных ММ с полным ГО прекращение повреждающего действия мо-

ноклональных легких цепей на структуры почки сопровождается активацией других подтипов NF-κB, в частности p50, участвующих в восстановительных процессах после перенесенного воспаления.

#### Выводы

1. При тяжелой ПН вследствие ММ выявлено увеличение экскреции с мочой таких провоспалительных и профиброгенных медиаторов, как NF-κB, MCP-1, TGF-β. Не получено различий в экскреции исследуемых цитокинов между группами больных ММ и ХБП. Это свидетельствует о схожести механизмов повреждения интерстиция при различном генезе ХПН.

2. У больных с отсутствием ренального ответа до начала лечения отмечалось более высокое значение экскреции с мочой NF-κB, что может свидетельствовать о большей степени интерстициального повреждения.

3. Показатели экскреции с мочой NF-κB при ММ с ПН в процессе лечения изменялись разнонаправленно в зависимости от ренального ответа. По-видимому, это обусловлено активацией различных субтипов NF-κB в разные периоды интерстициального воспаления в почках.

4. Нормализация показателей MCP-1 и TGF-β наблюдалась лишь у больных, у которых был достигнут полный гематологический ответ, что свидетельствует о прекращении цитокинового повреждения интерстиция почек. Установлено также, что у больных, у которых была достигнута полная ремиссия, улучшение функции почек наблюдалось чаще, чем при меньшей глубине гематологического ответа. Полученные данные подтверждают целесообразность стремления к достижению полной гематологической ремиссии при ММ с тяжелой ПН.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ратнер М.Я. Современные представления о значении медиаторов в патогенезе фиброза почечного интерстиция. Терапевтический архив. 1997; 12: 87—8.

2. Anders H.J., Vielbauer V., Schlondorff D. Chemokines and chemokine receptors are involved in the resolution or progression of renal disease. *Kidney Int.* 2003; 63(2): 401—15.
3. 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; 11(1): 152—76.
4. Burton C.J., Walls J. Interstitial inflammation and scarring: messages from the proximal tubular cell. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11(8): 1505—7.
5. Idasiak-Piechocka I., Krzymański M. The role of tubulointerstitial changes in progression of kidney function failure in patients with chronic glomerulonephritis (GN). *Przegl. Lek.* 1996; 53 (5):443—53.
6. David S., Biancone L., Caserta C., Bussolati B., Cambi V., Camussi G. Alternative pathway complement activation induces proinflammatory activity in human proximal tubular epithelial cells. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12(1): 51—6.
7. Eddy A.A., Giachelli C.M. Renal expression of genes that promote interstitial inflammation and fibrosis in rats with protein-overload proteinuria. *Kidney Int.* 1995; 47(6):1546—57.
8. Bohle A., Müller G.A., Wehrmann M., Mackensen-Haen S., Xiao J.C. Pathogenesis of chronic renal failure in the primary glomerulopathies, renal vasculopathies and chronic interstitial nephritis. *Kidney Int.* 1996; 54(Suppl.): S2—9.
9. Okoń K. Tubulo-interstitial changes in glomerulopathy. Prognostic significance. *Pol. J. Pathol.* 2003; 54(3): 163—9.
10. Wada T., Yokoyama H., Kobayashi K. Chemokines new target molecules in renal diseases. *Clin. Exp. Nephrol.* 2000; 4: 273—80.
11. Cao S., Zhang X., Edwards J.P., Mosser D.M. NF- $\kappa$ B1 (p50) homodimers differentially regulate pro- and anti-inflammatory cytokines in macrophages. *J. Biol. Chem.* 2006; 281(36): 26041—50.
12. Lawrence T., Gilroy D.W., Colville-Nash P.R., Willoughby D.A. Possible new role for NF- $\kappa$ B in the resolution of inflammation. *Nat. Med.* 2001; 7(12): 1291—7.
13. Panzer U., Steinmetz O.M., Turner J.E., Meyer-Schwesinger C., von Ruffer C., Meyer T.N., et al. Resolution of renal inflammation: a new role for NF- $\kappa$ B1 (p50) in inflammatory kidney diseases. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009; 297(2): F429—39.
14. Baggiolini M., Dewald B., Moser B. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines — CXC and CC chemokines. *Adv. Immunol.* 1994; 55: 176—9.
15. Viedt C., Orth S.R. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the kidney: does it more than simply attract monocytes? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17(12): 2043—7.
16. Böttinger E.P., Bitzer M. TGF- $\beta$  signaling in renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13(10): 2600—10.
17. Sengul S., Zwizinski C., Simon E.E., Kapasi A., Singhal P.C., Batuman V. Endocytosis of light chains induces cytokines through activation on NK- $\kappa$ B in human proximal tubule cells. *Kidney Int.* 2002; 62(6): 1977—88.
18. Sengul S., Zwizinski C., Batuman V. Role of MARK pathways in light chain-induced cytokine production in human proximal tubule cells. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2003; 284(6): F1245—54.
19. Tam F.W., Sanders J.S., George A., Hammad T., Miller C., Dougan T., et al. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a marker of active renal vasculitis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19(11): 2761—8.
20. Gilbert R.E., Akdeniz A., Allen T.J., Jerums G. Urinary transforming growth factor- $\beta$  in patients with diabetic nephropathy: implications for the pathogenesis of tubulointerstitial pathology. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16(12): 2442—3.
21. Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Козловская Л.В., Варшавский В.А., Голицына Е.П. Экскреция с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 и трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 как показатель прогрессирования хронического гломерулонефрита. *Терапевтический архив.* 2006; 5: 9—14.
22. Goumenos D.S., Tsakas S., El Nahas A.M., Alexandri S., Oldroyd S., Kalliakmani P., Vlachojannis J.G. Transforming growth factor-beta, in the kidney and urine of patients with glomerular disease and proteinuria. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17(12): 2145—52.
23. Durie B.G., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer.* 1975; 36(3): 842—54.
24. Durie B.G., Harousseau J.L., Miguel J.S., Bladé J., Barlogie B., Anderson K., et al.; International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006; 20(9): 1467—73.

Поступила 13.09.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.155.392.8-085-06:616-005.6]-07

## МАРКЕРЫ ТРОМБОФИЛИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ И ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА ИМАТИНИБА МЕЗИЛАТОМ

А.Н. Мамаев, О.В. Ефремова, В. А. Елыкомов, Г.И. Костюченко, М.В. Косинова, Л.Г. Волощенко, Г.А. Митрофанова

КГБУЗ Краевая клиническая больница, Барнаул

**Резюме.** Применение ингибиторов тирозинкиназ при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) привело к увеличению продолжительности жизни больных, однако частота осложнений этого заболевания, в том числе связанных с патологией системы гемостаза, остается весьма высокой. В работе изучены аспекты патогенеза геморрагий и предрасположенности к развитию тромботических нарушений при лечении ХМЛ иматинибом. Исследованы образцы крови 51 больного ХМЛ, которым проведено таргетное лечение иматинибом. Установлено, что у больных ХМЛ на фоне лечения имеется активация системы гемостаза, что документируется повышением у этой группы больных содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов, D-димера и протеина С. Состояния, при которых высок риск развития нарушений тромботической этиологии, при лечении иматинибом встречаются нередко, однако их клинической реализации препятствует высокое число нарушений тромбоцитарного гемостаза. Показано, что полиморфизмы гена, ответственного за синтез МТНFR (С677Т), часто встречаются при ХМЛ, однако их роль в генезе гипергомоцистеинемии при лечении этого заболевания иматинибом не существенна.

**Ключевые слова:** система гемостаза, хронический миелолейкоз, иматиниба мезилат