

© Л.Р.Кальметьева, Р.М.Хайруллина, 2011
УДК 616.61-053.32:616.633-008.6]-07:547.96

Л.Р. Кальметьева¹, Р.М. Хайруллина¹

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОЧЕВОЙ ЭКСКРЕЦИИ МОНОЦИТАРНОГО ХЕМОАТТРАКТИВНОГО ПРОТЕИНА-1 ПРИ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

L.R. Kalmeteve, R.M. Hayrullina

DETERMINATION OF URINARY EXCRETION OF MONOCYTE HAEMOATTRACTIVE PROTEIN-1 IN RENAL DISEASES IN CHILDREN

¹Иммунологическая лаборатория с отделением клинической иммунологии Республиканской детской клинической больницы, г. Уфа, Башкортостан, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – изучение особенностей мочевой экскреции MCP-1 у детей с различными заболеваниями почек **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**. Обследованы 25 здоровых детей, 22 пациента – с нефротическим синдромом, 19 – с хроническим гломерулонефритом с гематурией; 6 – с нефритическим синдромом острого гломерулонефрита, 9 – с острой почечной недостаточностью и 2 – с хронической почечной недостаточностью. Наряду с традиционными методами, проводилось иммунологическое обследование, включавшее определение концентрации сывороточных антител (А, М, G₁), уровня циркулирующих иммунных комплексов, комплемента, иммунофенотипирование лимфоцитов. По данным ДНК-цитометрии периферической крови оценивались плоидность и кинетика клеточного цикла. Уровень MCP-1 в моче определялся методом иммуноферментного анализа с использованием моно- и поликлональных антител (ЗАО «Вектор-Бест», г.Новосибирск). **РЕЗУЛЬТАТЫ**. Установлено, что в остром периоде при всех нозологических формах патологии почек отмечается повышение уровня MCP-1 в моче. В результате корреляционного анализа выявлены зависимости, раскрывающие этиопатогенетические механизмы прогрессирования заболевания. Выделены критерии, позволяющие мониторировать активность процесса, определять прогноз, тактику лечения и оценивать эффективность проводимой терапии. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**. Результаты проведенного исследования позволяют сделать заключение о перспективности определения уровня мочевой экскреции MCP-1 как для мониторинга активности процесса, так и для определения тактики лечения и оценки эффективности проводимой терапии при гломерулонефритах у детей.

Ключевые слова: гломерулонефриты, почечная недостаточность, моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1, маркеры активности, дети.

ABSTRACT

THE AIM OF THE STUDY – to investigate the features of urinary excretion of MCP-1 in children with various kidney diseases **PATIENTS AND METHODS**. The study included 25 healthy children, 22 patients with nephrotic syndrome, 19 – with chronic glomerulonephritis with hematuria, 6 – with nephritic syndrome of acute glomerulonephritis, 9 – with acute renal failure, and 2 – with chronic renal failure. Along with traditional methods it was conducted immunological examination including determination of the concentration of serum antibodies (A, F, G₁); levels of circulating immune complexes, complement, lymphocyte immunophenotyping. According to the DNA-cytometry of peripheral blood there were assessed ploidy and cell cycle kinetics. The level of MSR-1 in urine was determined by enzyme immunoassay using mono-and polyclonal antibodies (ZAO Vector-Best Novosibirsk). **RESULTS**. It was established that in the acute period of all forms of renal pathology MCP-1 rise in the urine. As a result of correlation analysis it was revealed association opened the etiopathogenetic mechanisms of disease progression. It was identified criteria to monitor the activity of the process, determine prognosis, treatment strategy and evaluate the effectiveness of therapy. **CONCLUSION**. Results of the study suggest that detecting the level of urinary excretion of MCP-1 may be used for monitoring process activity and for determining treatment strategy and evaluating the effectiveness of therapy in glomerulonephritis in children.

Key words: glomerulonephritis, renal failure, monocyte hemoattractivny protein-1, markers of activity, kids.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем теоретической и практической нефрологии остается прогресси-

рование хронических заболеваний почек с последующим формированием почечной недостаточности [1]. Еще недавно считалось, что определяющую роль в развитии нарушений функции почек играют патологические изменения в клубочках [2]. В на-

Кальметьева Л.Р. 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, д.98.
Тел.: (347) 255 73 44; 8 917 34 57225; E-mail: l_kalmetieva@mail.ru

стоящее время появляется все больше работ, показывающих, что снижение скорости клубочковой фильтрации коррелирует, главным образом, со степенью тубулоинтерстициальных повреждений, при этом выраженность и длительность этих изменений определяет неблагоприятный прогноз у пациентов с различными формами гломерулонефрита [3].

Согласно современным представлениям, патогенез развития тубулоинтерстициальных изменений в почках складывается из целого ряда механизмов, таких как протеинурия, тубулярная ишемия, гипоксия, влияние белковых и ферментных факторов, цитокинов, ростовых факторов и др. Во многих работах показано, что первостепенное повреждающее воздействие на тубулярные эпителиальные клетки оказывает высокая протеинурия, часто сопровождающая гломерулярные заболевания [1, 2]. Установлено, что любое повреждение клеток паренхимы почек, в том числе компонентами протеинурии, приводит к продукции ими медиаторов воспаления. Под воздействием провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β и ФНО- α , стимулируется продукция моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), который обеспечивает приток лейкоцитов и моноцитов в область повреждения и формирование воспалительного инфильтрата. Основными источниками MCP-1 в моче считаются клетки тубулярного эпителия. Этот хемокин экспрессируется также мононуклеарами и эндотелиальными клетками сосудов [2].

MCP-1 является не только хемоаттрактантом, обеспечивающим миграцию мононуклеарных клеток в очаг воспаления, но и медиатором воспаления, активирующим резидентные клетки. В культуре клеток MCP-1 изменяет фенотип париетальных эпителиальных клеток, мезангиальных клеток клубочка (активирует их), интерстициальных фибробластов (стимулирует синтез коллагена), а также тубулярных клеток (индуцирует трансдифференциацию в миофибробласты) [4]. Под воздействием MCP-1 происходит пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, секреция ими провоспалительных цитокинов, способствующих прогрессированию почечного заболевания за счет сосудистого повреждения [5]. Установлено вовлечение MCP-1 в процессы интерстициального фиброза и гломерулосклероза. Этот протеин вызывает повышение выработки тубулярными эпителиальными клетками основного профиброгенного цитокина – трансформирующего фактора роста β_1 [1].

В последние годы появилась возможность определения отдельных медиаторов воспаления в моче методом ELISA. В настоящее время име-

ются единичные клинические работы по изучению особенностей мочевого экскреции MCP-1 у больных с различными заболеваниями почек. При этом особого внимания заслуживают исследования, касающиеся определения корреляции MCP-1 с другими маркерами активности процесса. При исследовании мочи больных гломерулонефритом выявлено повышение уровня MCP-1, коррелирующее со степенью активности тубулоинтерстициального повреждения и фиброза [1, 6]. Недостаточно изученным остается значение MCP-1 в прогрессировании заболеваний почек у детей.

Целью данного исследования явилось исследование уровня MCP-1 в моче для оценки активности и стадии почечного процесса, определение возможности использования данного показателя в качестве диагностического и прогностического маркера тубулоинтерстициального поражения при различных заболеваниях почек у детей, установление взаимосвязей между различными маркерами активности воспалительного процесса и показателями функционального состояния почек.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 63 ребенка в возрасте от 6 до 17 лет. В контрольную группу вошли 25 здоровых детей, у которых отсутствовали жалобы, указывающие на наличие острых и хронических заболеваний, определялись нормальные общегематологические и мочевые показатели. Основную группу составили 58 больных с различными заболеваниями почек. Все пациенты были разделены на подгруппы на основании определения клинических вариантов: 22 пациента – с нефротическим синдромом (НС), 19 детей – с хроническим гломерулонефритом (ХГН) с гематурией; 6 детей – с нефритическим синдромом острого гломерулонефрита (ОГН), 9 – с острой почечной недостаточностью (ОПН) и 2 – с хронической почечной недостаточностью (ХПН) (рис. 1).

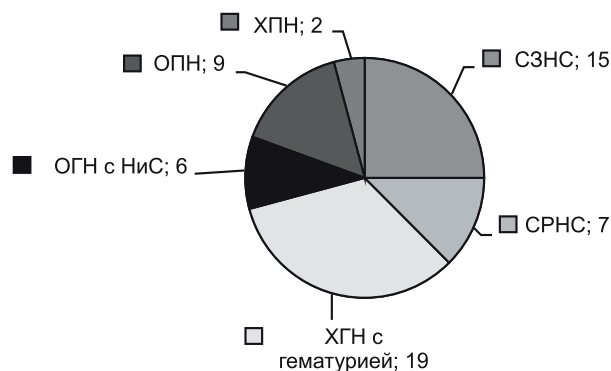


Рис. 1. Нозологическая форма основного заболевания почек у 58 пациентов.

Среди обследованных 22 пациентов с НС в 15 случаях отмечался стероидзависимый и в 7 – стероидрезистентный варианты.

При стероидзависимом НС длительность заболевания составила от 1 до 3 лет. Основными причинами возникновения рецидивов были: снижение дозы глюкокортикоидов, острые респираторные инфекции, а также обострения сопутствующих заболеваний, как правило, аллергической природы. Все пациенты этой группы на момент обследования получали гормональную, а 3 пациента – цитостатическую терапию циклоспорином А. Нефробиопсия у пациентов с гормонзависимым НС не проводилась.

У больных со стероидрезистентным НС (7 из 22 пациентов) длительность заболевания составила от 2 до 6 лет. Все обследованные на момент наблюдения получали гормональные и цитостатические препараты (циклоспорин А, хлорбутин). Всем больным проведена нефробиопсия. При гистоморфологическом исследовании биоптатов в большинстве случаев установлен мембранопротериоидный гломерулонефрит с умеренным или выраженным тубулоvasкулярным компонентом (ТВК), в одном – мезангиопротериоидный с ТВК, в одном – фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС).

В группе с ХГН с гематурией (19 пациентов) большинство обследованных отмечали наличие минимальных патологических изменений в виде микрогематурии и микропротеинурии в моче еще задолго до развития гломерулонефрита. У 11 детей начало заболевания было острым с клиническими проявлениями в виде макрогематурии, артериальной гипертензии, отеков. Длительность заболевания у больных с ХГН с гематурией колебалась от 2 до 6 лет.

В этой группе также проведена нефробиопсия. При этом у 15 детей выявлен мембранопротериоидный гломерулонефрит с умеренным или выраженным ТВК, у 2 – мезангиопротериоидный гломерулонефрит с ТВК. При этом у 11 больных с ХГН с гематурией, по данным иммуногистохимии верифицирована IgA-нефропатия. В одном случае отмечалось отложение всех классов Ig (вариант «Full house»). Семь пациентов на момент обследования получали глюкокортикоиды, а 2 ребенка – двухкомпонентную иммуносупрессивную терапию (азатиоприн в комбинации с преднизолоном). У 5 детей этой группы проведен иммунологический мониторинг.

Выявление факторов, способствующих хронизации процесса, невозможно без определения особенностей развития заболевания в остром перио-

де. С этой целью дополнительно обследованы 6 пациентов с нефритическим синдромом ОГН, который развился после перенесенных острых респираторных заболеваний, ангин, стрептодермий. Течение заболевания характеризовалось внезапно развившейся макрогематурией (цвет «мясных помоев»), олигурией, артериальной гипертензией, пастозностью лица, голеней. Учитывая этиопатогенетическую роль инфекционного фактора в развитии данного варианта ОГН, всем пациентам проводилась адекватная антибактериальная терапия. У большинства детей с ОГН осуществлялся мониторинг исследуемых показателей.

Для подтверждения роли МСР-1 в повреждении тубулоинтерстициальной ткани в исследование включены 11 детей с первично-интерстициальными заболеваниями почек (см. рис. 1). У всех пациентов с тубулоинтерстициальными повреждениями течение заболеваний сопровождалось развитием почечной недостаточности. У 8 из 11 пациентов отмечалась острая почечная недостаточность на фоне геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Еще в одном случае острая почечная недостаточность явилась проявлением гемолитико-уремического синдрома (ГУС). Два ребенка наблюдались с хронической почечной недостаточностью, развившейся в результате перенесенных в анамнезе ГУС и ГЛПС. У всех пациентов с ГЛПС диагноз обоснован результатами ИФА в парных сыворотках. У 5 детей уровень МСР-1 определен в динамике с интервалом 2 нед.

Обследование детей с ренальными заболеваниями включало тщательный сбор соматического анамнеза; проведение общеклинических лабораторных и инструментальных исследований. Особенности иммунологической реактивности оценивались в процессе иммунологического мониторинга (обследование от 2 до 5 раз) на основании характеристики гуморальных факторов [определения концентрации сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов М, G, А; уровня циркулирующих иммунных комплексов; общего уровня комплемента]; показателей Т-клеточного звена (иммунофенотипирование лимфоцитов методом проточной цитометрии). Для характеристики плоидности и кинетики клеточного цикла проводилась ДНК-цитометрия периферической крови, при этом учитывался процент клеток, находящихся в S-фазе – фазе пролиферации. Бактериологическое исследование включало исследование посевов материала из зева и мочи с определением чувствительности к антибиотикам. Полученные данные были использованы для анализа корреляционных взаимосвязей с МСР-1.

Определение мочевой экскреции МСР-1 про-

Уровень мочевого экскреции МСР-1 у детей с заболеваниями почек, пг/мл

Показатели	Контрольная группа	СЗНС	СРНС	ХГН с гематурией	ОГН с нефритическим синдромом	
					В острый период	Через 3 недели после лечения
Медиана, пг/мл 25–75 перцентили, пг/мл	178 150–210	95 56–168	671 530–1320	626 209–707	631 554–822	201 148–257

водилось у практически здоровых детей и у пациентов с заболеваниями почек методом твердофазного «сендвич»-варианта иммуноферментного анализа с использованием моно- и поликлональных антител к МСР-1 человека (МСР-1-ИФА-БЕСТ) производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Концентрацию МСР-1 измеряли в утренней, средней порции мочи, взятой с 9 до 11 ч. Диапазон измеряемых концентраций составил 0–2000 пг/мл, чувствительность анализа – 15 пг/мл. Содержание МСР-1 в моче оценено по соотношению уровней указанного цитокина (пг/мл).

Статистический анализ проводился с использованием пакета компьютерных программ «Statistica-7», «Excel 8,0». Исследования проводились выборочным методом. Для установления взаимосвязей между изучаемыми параметрами полученные данные подвергались корреляционно-регрессионному анализу. При значительных отклонениях закона распределения от нормального использовались непараметрические методы анализа взаимосвязи показателей и достоверности различий (ранговый коэффициент корреляции Спирмена и Mann Whitney Test). В ходе исследования нами было установлено ненормальное внутригрупповое распределение признака у больных с заболеваниями почек, поэтому для описания групп мы использовали медиану и квартили (25-й и 75-й).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для определения контрольных показателей МСР-1 в моче обследовано 25 практически здоровых детей. В контрольной группе установлено нормальное распределение признака. Уровень мочевого экскреции изучаемого цитокина у здоровых детей составил $184,5 \pm 34,7$ пг/мл. Для проведения корректного сравнительного анализа данный показатель был оценен также с помощью непараметрических методов статистики. При этом были определены медиана и 25–75 перцентили, которые составили 178 пг/мл и 150 – 210 пг/мл соответственно (таблица, рис. 2).

В остром периоде у всех обследованных детей с заболеваниями почек выявлено достоверное повышение экскреции МСР-1 с мочой ($p < 0,005$).

У пациентов со стероидзависимым НС коле-

бания изучаемого показателя составили от 15 до 385 пг/мл, медиана 95 (56–158) пг/мл. В целом, при сравнении с контрольной группой у детей со стероидзависимым НС отмечается достоверно более низкая экскреция МСР-1 (см. таблицу, рис. 2).

Однако при более детальном анализе были выявлены следующие особенности. У 60% обследованных установлена очень низкая концентрация МСР-1 в моче (от 15 до 95 пг/мл), что является характерной особенностью данной группы и обуславливает снижение усредненных показателей. Поскольку проксимальные канальцевые клетки – это основные источники цитокинов и факторов роста, уменьшение уровня мочевого экскреции МСР-1 свидетельствует, очевидно, о недостаточной функциональной активности этих клеток и является проявлением вторичной иммунологической недостаточности, развившейся в результате длительной гормональной терапии. Наиболее высокие значения исследуемого показателя (более 300 пг/мл) обнаружены у 3 детей, поступивших с обострением ХГН, характеризовавшимся массивной протеинурией, гипопротеемией, гипоальбуминемией, гиперхолестеринемией.

Особого внимания заслуживают выявленные положительные корреляционные взаимосвязи МСР-1 с СОЭ, протеинурией и микрогематурией, являющихся маркерами активности процесса. Полученные данные подтверждают результаты других исследователей о повреждающем действии выраженной протеинурии на тубулярные клетки, приводящей к повышению продукции исследуемого хемокина [2].

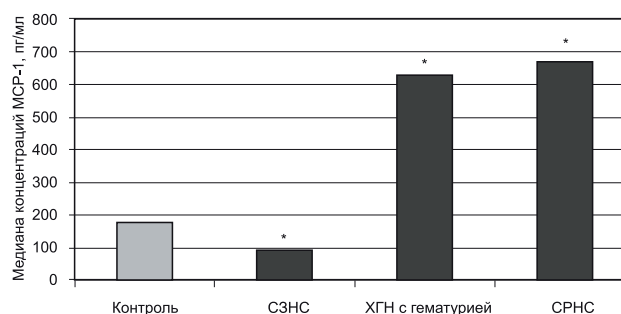


Рис. 2. Уровень МСР-1 в моче у здоровых детей и детей с хроническими гломерулонефритами в пг/мл: * различия достоверны по сравнению с контрольной группой, $p < 0,005$.

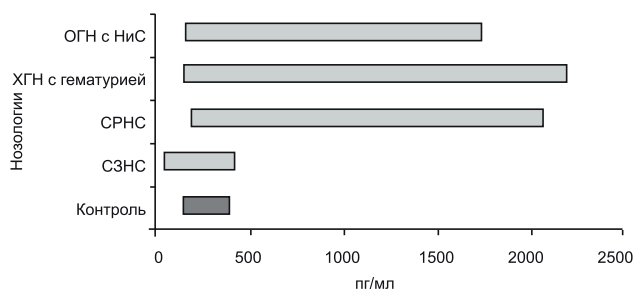


Рис. 3. Показатели концентраций МСР-1 в моче у детей с заболеваниями почек в пг/мл.

Выявленная корреляция свидетельствует, по нашему мнению, о том, что именно протеинурия является основным этиопатогенетическим механизмом формирования тубулоинтерстициального компонента при стероидзависимом НС.

У больных со стероидрезистентным НС колебания уровня МСР-1 в моче составили от 327 до 1876 пг/мл (рис. 3), выявлено существенное по сравнению с контрольной группой повышение медианы МСР-1: 671 (530–1320) пг/мл, $p < 0,005$ (см. таблицу, рис. 2). У 4 пациентов этой группы проведен мониторинг исследуемого показателя с интервалом от 2 нед до 2 мес, по результатам которого установлено стойкое повышение или незначительное снижение уровня мочевого экскреции МСР-1 на фоне проводимой комбинированной иммуносупрессивной терапии. Как известно, этот хемокин индуцирует продукцию тубулярными клетками трансформирующего фактора роста β_1 , который считается основным профиброгенным цитокином, способствующим формированию гломерулосклероза. По нашему мнению, сохранение высокого уровня МСР-1 в моче, несмотря на проводимую терапию, указывает на высокий риск быстрого прогрессирования заболевания с развитием терминальной почечной недостаточности, что согласуется с данными других авторов [1, 9].

Корреляционный анализ выявил положительную взаимосвязь МСР-1 с билирубином. При этом повышение уровня билирубина коррелировало с иммунологическими маркерами гепатобилиарной дисфункции (гипоиммуноглобулинемией М). Установленные взаимосвязи, очевидно, указывают на развитие печеночной недостаточности у пациентов со стероидрезистентным НС, в результате длительного приема цитостатиков и глюкокортикоидов. Кроме того, выявлены связи креатинин – СОЭ (0,79), креатинин – холестерин (–0,72), креатинин – протеинурия (–0,8), креатинин – цитостатики (–0,86), характеризующие влияние различных факторов на функцию почек.

В группе детей с ХГН с гематурией при срав-

нении с контрольной группой также было выявлено значительное повышение концентрации МСР-1 в моче, при этом медиана исследуемого показателя в этой группе составила 626 (209 – 707) пг/мл (см. таблицу, рис. 2), уровень МСР-1 в моче колебался от 125 до 2068 пг/мл (см. рис. 3). У 5 пациентов этой группы обследование проведено дважды – в периодах обострения и ремиссии. Считаем необходимым отметить, что при сравнении с другими группами у детей с обострением ХГН были установлены самые высокие значения МСР-1 в моче.

Особого внимания заслуживают корреляционные взаимосвязи, выявленные в данной группе. Высокую активность воспалительного процесса, по нашему мнению, характеризуют следующие положительные взаимосвязи: МСР-1 – IgM (0,53), МСР-1 – S-фаза (0,61), ЦИК – S-фаза (0,73), протеинурия – СОЭ (0,56), IgM – холестерин (0,51). При этом повышение мочевого экскреции хемокина сопровождается активацией первичного иммунного ответа (IgM), элиминационных механизмов защиты (ЦИК), повышением пролиферативной активности клеток (S-фаза). Об эффективности проводимой гормональной терапии в виде снижения уровня мочевого экскреции МСР-1 свидетельствует отрицательная связь МСР-1 – гормоны (–0,47).

Определение уровня исследуемого цитокина у детей с нефритическим синдромом ОГН проводилось дважды, с интервалом 3–4 нед, в острой и подострой стадиях заболевания. В остром периоде установлено ожидаемое умеренное повышение медианы МСР-1 в моче до 631 (554–822) пг/мл (см. таблицу). После лечения выявлено достоверное снижение уровня мочевого экскреции цитокина до 201 (148–257) пг/мл. В одном случае мы наблюдали сохранявшийся в течение месяца стабильно высокий уровень МСР-1 в моче. При этом клиническая картина заболевания характеризовалась затяжным торпидным течением, сопровождавшимся длительной гематурией, микропротеинурией, гипертензионным синдромом.

У больных с ОПН, развившейся на фоне ГЛПС и ГУС, установлена выраженная мочевого экскреция МСР-1, коррелирующая с повышением уровня креатинина и мочевины в крови. Концентрация изучаемого протеина в моче детей с ОПН в остром периоде достигала 2048 пг/мл и была близка к максимальным значениям МСР-1 у больных с обострением ХГН с гематурией. Динамика исследуемого цитокина у пациентов с ОПН характеризовалась достаточно быстрым снижением уровня – уже через 2 нед у всех пациентов отмечались нормальные показатели МСР-1. Кроме того, нами уста-

новлена взаимосвязь между уровнем мочевого экскреции МСР-1 и степенью тяжести заболевания. Так, у больного с диагнозом ГЛПС, подтвержденным методом ИФА и умеренным повышением изучаемого показателя (473 пг/мл), отмечалось легкое течение заболевания, характеризовавшееся небольшим снижением диуреза и незначительным повышением уровня креатинина и мочевины. Больному проводилась инфузионная и противовирусная терапия. У пациента с таким же диагнозом и с выраженным повышением МСР-1 в моче (1986 пг/мл) наблюдались анурия, гиперкреатининемия (181 ммоль/мл), гиперазотемия. При этом лечебные мероприятия проводились в условиях реанимационного отделения с подключением гемодиализа.

В исследование включены также 2 больных с ХПН. При патоморфологическом исследовании биоптатов в одном случае установлен мембранопролиферативный гломерулонефрит с резко выраженным тубулярным и умеренно выраженным интерстициально-васкулярным компонентом, гиалиноз 80% клубочков. У второго больного выявлена редукция капсулы клубочков, нефрогидроз, атрофия канальцев почки, олиgoneфрония. В сохранных клубочках – картина мезангиопролиферативного гломерулонефрита. При определении мочевого экскреции МСР-1 были выявлены нормальные значения хемокина, что, по нашему мнению, характеризует отсутствие воспалительного тубулоинтерстициального инфильтрата, поэтому у этих больных проведение противовоспалительной терапии нецелесообразно. Однако небольшое число наблюдений не позволили нам провести более подробный статистический анализ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в патогенезе тубулоинтерстициальных изменений при патологии почек установлена ведущая роль МСР-1 как локального медиатора, образованного непосредственно в почечной ткани [1, 2, 7]. Установлено повышение экскреции МСР-1 с мочой по мере возрастания тяжести тубулоинтерстициальных повреждений (инфильтрацией CD68⁺-макрофагами, тубулярной атрофией, интерстициальным фиброзом), выраженности мезангиальной пролиферации, увеличения количества полулуний и макрофагов в клубочках [7–9].

В задачи нашей работы входило определение возможностей использования МСР-1 в качестве скринингового теста для выявления интерстициальных поражений при различных заболеваниях почек. В ходе исследования было показано, что при всех

нозологических формах патологии почек в остром периоде заболевания отмечается повышение экскреции МСР-1 с мочой. В частности, самые высокие значения МСР-1 в моче, а следовательно, наиболее выраженные тубулоинтерстициальные изменения были установлены у пациентов с ХГН с гематурией и ОПН. В результате корреляционного анализа выявлены положительные взаимосвязи МСР-1 с лабораторными маркерами активности воспалительного процесса (IgM, ЦИК), а также с повышением пролиферативной активности клеток (ДНК-цитометрия периферической крови).

Кроме того, у больных со стероидрезистентным НС выявлено длительное сохранение стабильно высокого уровня МСР-1 в моче, несмотря на проводимую противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию. Отсутствие положительной динамики на фоне базисной терапии, по нашему мнению, указывает на высокий риск быстрого прогрессирования заболевания с развитием терминальной почечной недостаточности, что согласуется с результатами других исследователей [1, 10].

Поскольку изменение тубулоинтерстициальной ткани является одним из существенных факторов прогрессирования хронического гломерулонефрита, патогенетически обоснованным является проведение противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии у больных с высоким уровнем МСР-1. На сегодняшний день доказано антихемокиновое действие многих препаратов, традиционно применяемых в нефрологии, таких как кортикостероидные гормоны, циклоспорин, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину, статины, антиоксиданты [2]. В результате наших исследований подтверждена эффективность проводимой гормональной терапии в виде установления отрицательной корреляционной взаимосвязи гормоны – МСР-1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ проведенного исследования позволяет сделать заключение о перспективности определения уровня мочевого экскреции МСР-1 как для мониторинга активности процесса, так и для определения тактики лечения и оценки эффективности проводимой терапии при гломерулонефритах. Важными прогностическими критериями прогрессирования ХГН и риска развития неблагоприятных исходов являются степень и длительность повышения МСР-1. Преимущества метода определения МСР-1 в моче являются неинвазивность, доступность материала (мочи), что позволяет рекомендовать его для широкого применения в клинической практике.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Чеботарева НВ, Бобкова ИН, Козловская ЛВ. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессирующих заболеваниях почек. *Нефрология и диализ* 2006; (1): 26-35
2. Картамышева НН, Чумакова ОВ, Кучеренко АГ. Некоторые механизмы формирования тубулоинтерстициального компонента при хронических заболеваниях почек. *Мед науч и учебно-метод журн* 2002; (6): 176-187
3. AmikoGD. Tubulointerstitium as predictor of progression of glomerular diseases. *Nephron* 1999; 83 (4): 289-295
4. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. *N Eng J Med* 1994; 331: 1286-1292
5. Viedt C, Orth S. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the kidney: does it more than simply attract monocytes? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2043-2047
6. Wada T, Yokoyama H, Su S, Mukaida N, Iwano M et al. Monitoring urinary levels of Monocyte chemotactic and activating factor reflects disease activity of lupus nephritis. *Kidney Int* 1996; 49: 761-767
7. Картамышева НН, Сергеева ТВ, Кучеренко АГ. Моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1 (MCP-1) в патогенезе изменений тубулоинтерстициальной ткани у детей с хроническим гломерулонефритом. *Нефрология и диализ* 2005;(4):443-447
8. Wada T, Furuichi K, Segawa C, Shimizu M et al. MIP-1 β and MCP-1 contribute crescents and interstitial lesions in human crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999; 56: 995-1003
9. Yokoyama H, Wada T, Furuichi K, Segawa C et al. Urinary levels chemokines (MCP-1, IL-8) reflect distinct disease activities and phases of human IgA nephropathy. *J Leukocyte Biol* 1998; 63: 493-499
10. Tam FWK, Sanders J-S, George A, Hammad T et al. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a marker of active renal vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2761-2768

Поступила в редакцию 27.01.2011 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.