

ЛИТЕРАТУРА

1. Егоров Е. А. Офтальмофармакология: руководство для врачей / Е. А. Егоров, Ю. С. Астахов, Т. В. Ставицкая. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. — 464 с.
2. К вопросу о возможности хирургической профилактики возрастной катаракты методом коррекции гемодинамики глаза и орбиты / Г. А. Шилкин, Н. С. Ярцева, Н. И. Курышева и др. // Современные технологии хирургии катаракты : матер. науч.-практич. конф. — М., 2002. — С. 337—341.
3. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей / Под ред. Е. А. Егорова, Ю. С. Астахова, А. Г. Щуко. — Изд. 2-е, испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 280 с.

4. Петраевский А. В. Исследование кровообращения переднего сегмента глаза, его клиническое значение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. В. Петраевский. — М., 2004. — 45 с.

5. Hayreh, S. S., Scott W. E. // Arch. Ophthalmol. — 1978. — Vol. 96, № 8. — P. 1383—1389.

6. Hayreh, S. S., Scott W. E. // Arch. Ophthalmol. — 1978. — Vol. 96, № 8. — P. 1390—1400.

Контактная информация

Гндоян Ирина Асатуровна — к. м. н., доцент кафедры офтальмологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: volgophthalm@mail.ru

УДК 616.61-005.6:575

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ТРОМБОЗАМИ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ ФИСТУЛ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОГРАММНЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ

О. П. Гумилевская, К. П. Вахания, Н. С. Ракитина

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра клинической лабораторной диагностики*

Изучены сывороточные уровни (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α) и распределение аллельных полиморфизмов промоторной области генов цитокинов (IL-6, IL-10, IL-1 β , TNF- α) у 104 пациентов, получающих терапию гемодиализом. Выявлено, что развитие тромботического осложнения артериовенозной фистулы связано с особенностями строения генов цитокинов IL-4 и IL-10, а также с сывороточными уровнями IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ .

Ключевые слова: цитокины, аллельный полиморфизм, гемодиализ, хроническая болезнь почек.

CYTOKINE PATTERN FEATURES OF PATIENTS WITH RECURRENT THROMBOSIS OF ARTERIOVENOUS FISTULA RECEIVING HEMODIALYSIS

O. P. Gumilevskaya, K. P. Vakhaniya, N. S. Rakitina

Serum levels (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α) and polymorphism of the promoter region of cytokine genes (IL-6, IL-10, IL-1 β , TNF- α) from 104 patients receiving hemodialysis were studied. It was revealed that the development of thrombotic complications of arteriovenous fistula is associated with structural features of cytokine genes IL-10 and IL-4, as well as serum levels of IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ .

Key words: cytokines, allelic polymorphism, dialysis, chronic kidney disease.

Терминальная стадия хронических болезней почек сопровождается выраженным нарушением гомеостаза. Одним из проявлений патологии иммунной системы у этих больных является системное воспаление, сопровождаемое выраженной цитокинемией на фоне выраженного подавления иммунорезистентности [3].

В последнее время большое внимание уделяется оценке роли иммуногенетических факторов в механизмах развития различных патологических состояний [2]. Активно изучается иммуногенетический статус у пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), выявляется предрасположенность к развитию сердечно-сосудистых, метаболических и других тяжелых нарушений [1]. Так, у пациентов программного гемодиализа (ПГД) носительство аллели А полиморфиз-

ма g.-308 G>A в промоторной области гена TNF- α может быть связано с повышенной восприимчивостью к сердечно-сосудистым заболеваниям [5]. Определенные полиморфизмы гена IL-1 β и гена IL-6 ассоциируются с гипертензией, атеросклерозом и прогрессированием болезни почек. Пониженная продукция IL-10 при генотипе A/A 1082G>A связана с увеличением СРБ и высокой кардиоваскулярной смертностью [5, 8].

Провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6 и TNF- α) играют ключевую роль в экспрессии тканевого фактора на моноцитах и эндотелиальных клетках и способствуют поддержанию баланса в системе гемостаза при физиологических и патологических состояниях [6]. А ведь известно, что у пациентов на гемодиализе отмечается активация коагуляции и воспалительных процес-

сов. Тесная связь между воспалением и гемостазом помогает объяснить протромботическую тенденцию в этих двух клинических условиях, в которых воспаление сдвигает гемостатическую активность по отношению к прокоагулянтному состоянию с помощью способности провоспалительных медиаторов активировать систему коагуляции и ингибировать антикоагулянтную и фибринолитическую деятельности [7].

Тромбозы артериовенозной фистулы (АВФ), иногда приводящие к невозможности проводить программный гемодиализ, являются большой проблемой для врачей и пациентов. Несмотря на то, что уделяется много внимания изучению молекулярно-генетических механизмов развития дисфункции АВФ у пациентов гемодиализа, полученные данные не систематизированы и иногда противоречивы. Это связано с особенностями исследуемых популяций, выборов методов исследования и статистической обработки полученных данных.

Все это определяет актуальность исследований, посвященных комплексному изучению и выявлению факторов риска развития тромботических осложнений сосудистого доступа.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение спектра про- и противовоспалительных цитокинов и оценка связи аллельных вариантов полиморфизма генов цитокинов с развитием рецидивирующих тромбозов артериовенозной фистулы при лечении программным гемодиализом.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 104 пациента с хронической болезнью почек (ХБП) 5-й стадии, находящиеся на лечении ПГД, из них 75 пациентов без тромбозов артериовенозной фистулы в анамнезе (первая группа) и 29 пациентов с рецидивирующими тромбозами АВФ (вторая группа). Причиной ХБП являлся диффузный склерозирующий хронический гломерулонефрит. Контрольную группу составили 65 условно здоровых лиц без клинических и лабораторных признаков патологии почек.

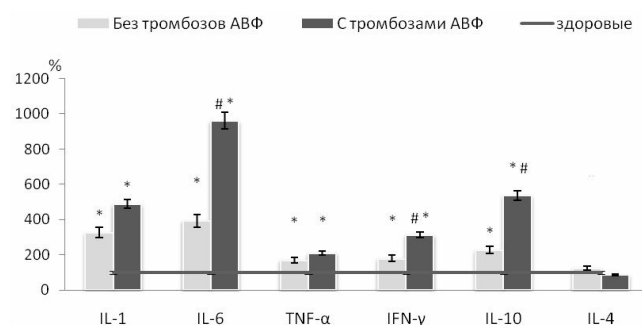
Оценка уровня сывороточных цитокинов (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α) проводилась методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реагентов фирмы «Вектор Бест» (Россия). Генотипирование промоторных участков генов цитокинов (IL-10 G1082A, IL6 C174G, IL-1 β T31C, TNF- α G308A) осуществляли методом ПЦР с аллель-специфичными праймерами. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов цельной крови с использованием реагента «ДНК-экспресс-кровь» («Литех», Россия).

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA for Windows 6.0». Для сравнения частот признаков в анализируемых группах использовали двусторонний точный критерий Фишера. Для оценки различия средних величин в попарно не-

связанных выборках использовали U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование цитокинового статуса у пациентов с ХБП, получающих терапию гемодиализом, позволило выявить наличие активации провоспалительных механизмов в течение ЗПТ. Так, наблюдается значимое увеличение сывороточных уровней про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов обеих групп (рис. 1).



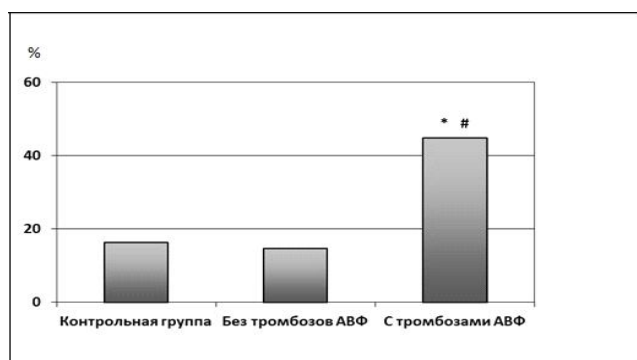
*Значимые отличия от здоровых ($p < 0,05$);

#значимые различия между пациентами с наличием и отсутствием тромбозов АВФ ($p < 0,05$).

Рис. 1. Содержание цитокинов в периферической крови пациентов, получающих программный гемодиализ (% от контрольной группы)

Однако у пациентов с тромботическими осложнениями сосудистого доступа цитокинемия носила более выраженный характер в сравнении с пациентами без тромбозов АВФ. Так, у больных на гемодиализе с наличием тромбозов АВФ наблюдалось более высокое содержание таких провоспалительных цитокинов, как IL-6 [(48,4 $\pm$ 11,6) пг/мл против (19,8 $\pm$ 4,6) пг/мл; $p < 0,05$] и IFN- γ [(6,8 $\pm$ 1,4) пг/мл против (3,9 $\pm$ 0,38) пг/мл; $p < 0,05$]. Оценка уровня противовоспалительных цитокинов выявила более высокое содержание IL-10 в сыворотке пациентов с тромбозами АВФ в сравнении с группой пациентов без тромбозов [(11,7 $\pm$ 3,0) пг/мл против (4,9 $\pm$ 0,7) пг/мл; $p < 0,05$].

Известно, что уровни синтеза цитокинов определяются многими факторами, в частности однонуклеотидными заменами в генах. Так, наличие аллели А гена IL-10 связано с повышенной сывороточной продукцией этого цитокина [9]. Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена IL-10 у пациентов на гемодиализе показал, что генотип А/А IL-10 в позиции -1082 встречался в 3 раза чаще в группе пациентов с наличием тромботического осложнения АВФ, в сравнении с пациентами без патологического состояния сосудистого доступа (рис. 2).



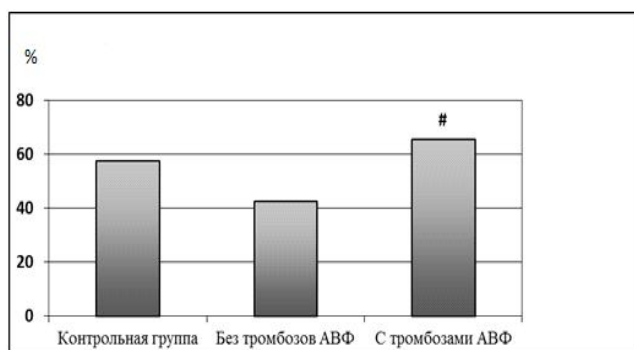
*Значимые отличия от здоровых ($p < 0,05$);

#значимые различия между исследуемыми группами ($p < 0,05$).

Рис. 2. Частота встречаемости генотипа IL-10-1082AA у пациентов, получающих программный гемодиализ

Таким образом, аллель А и повышенный уровень IL-10 являются неблагоприятными прогностическими признаками возникновения тромботических осложнений АВФ.

Исследование распределения аллельных вариантов полиморфизма гена IL-6 C174G у обследованных пациентов позволило установить, что носительство CG генотипа ассоциируется с тромбозами АВФ (рис. 3). Известно, что аллель G обладает высокой транскрипционной активностью, что связано с увеличением сывороточного уровня IL-6 и высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений и смертности у пациентов на гемодиализе [4].



#Значимые различия между группами пациентов с наличием и отсутствием тромбозов АВФ ($p < 0,05$).

Рис. 3. Частота встречаемости генотипа IL-6 174CG у пациентов, получающих программный гемодиализ

Изучение распределения полиморфных вариантов TNF- α у обследованных пациентов не позволило

установить значимых различий между группами пациентов, однако выяснилось, что аллель А варианта TNF- α 308GA встречалась значимо чаще при ХБП в гетерозиготном состоянии (25,8 и 28 % против 11,5 %). Вероятно, что у наших пациентов это приводит к более высокому уровню воспаления и прогрессированию основного заболевания.

Таким образом, индивидуальные особенности синтеза цитокинов пациентов могут увеличивать активность воспаления и быть причиной гиперактивации системы свертывания крови с последующим развитием тромбоза сосудистого доступа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что развитие тромботических осложнений АВФ связано с выраженной гиперпродукцией IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ и повышением частоты встречаемости генотипа A/A гена IL-10 (в позиции -1082) и генотипа C/G гена IL-6 (в позиции -174). Полученные лабораторные маркеры могут использоваться на этапе начала заместительной почечной терапии с целью выявления пациентов, предрасположенных к развитию тромботических осложнений сосудистого доступа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гумилевский Б. Ю., Гумилевская О. П. // Вестник ВолГМУ. — 2010. — № 3. — С. 62—65.
2. Коненков В. И., Смольникова М. В. // Медицинская иммунология. — 2003. — Т. 5 — № 1—2. — С. 11—28.
3. Петров В. И., Гумилевский Б. Ю., Гумилевская О. П. // Вестник ВолГМУ. — 2007. — № 4. — С. 22—25.
4. Aker S., et al. // Nephrol Dial Transplant. — 2009. — Vol. 24, № 9. — P. 2847—2851.
5. Bloudikova S., Kuthanova L., Hubacek J. // Folia Biol (Praha). — 2011. — Vol. 57, № 1. — P. 30—34.
6. Grignani G., Maiolo A. // Haematologica. — 2000. — Vol. 85, № 9. — P. 967—972.
7. Margetic S. // Biochem Med (Zagreb). — 2012. — Vol. 22, № 1. — P. 49—62.
8. Ryu J. H., Kim S. J. // Korean J Intern. — 2012. — Vol. 27, № 3. — P. 327—337.
9. Wang A. H., Lam W. J., Han D. Y. // Hum Immunol. — 2011. — Vol. 72, № 5. — P. 431—435.

Контактная информация

Гумилевская Оксана Петровна — профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом КЛД ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: ogum@mail.ru.