

УДК 616.61:616.379-008.64-071:612.017

Х.Ю. Козловська

ПОКАЗНИКИ ПРОФІБРОГЕННИХ ЦИТОКІНІВ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ І ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2 ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК

Комунальна 4-а міська клінічна лікарня, м. Львів

Резюме. Досліджено показники профіброгенних цитокінів, маркерів ендотеліальної дисфункції і гемостазу у хворих на цукровий діабет (ЦД) типу 2 залежно від ступеня порушення функції нирок. За наявності ЦД і діабетичної нефропатії порівняно з хворими на ЦД без ниркової патології встановлено підвищений рівень профіброгенних цитокінів (МХП-1, ТФР- β 1 і ІЛ-6).

Активация профіброгенних цитокінів у хворих на ЦД із нефропатією тісно поєднана з ендотеліальною дисфункцією, що визначається підвищеною продукцією в крові адгезивних, ангіогенних, тромбогенних чинників (ЧВ, АМСК-1, СЕЧР), і посилює ураження нирок.

Ключові слова: цукровий діабет типу 2, функціональний стан нирок, ендотеліальна дисфункція, гемостаз.

Вступ. Упродовж останніх років внаслідок збільшення поширеності цукрового діабету (ЦД), особливо за рахунок ЦД типу 2 (ЦД-2), та артеріальної гіпертензії (АГ), що призводять до незворотної патології нирок, спостерігається значний ріст чисельності хворих, які потребують проведення замісної ниркової терапії [9]. Тому актуальним постає питання визначення механізмів втрати функціонує ниркової тканини і заміщення її сполучною тканиною. На тлі зростання числа хворих із класичними проявами діабетичної нефропатії (гломерулосклероз) у пацієнтів із ЦД все частіше діагностується патологія нирок із переважним ураженням інтерстицію і ниркових каналців: ішемічна нефропатія, інфекція сечових шляхів, інтерстиціальний нефрит та інші [6]. Однак і при гломерулярних захворюваннях нирок швидкість зниження фільтрації високо корелює з вираженістю тубулоінтерстиціального фіброзу, а не гломерулосклерозу [7].

За даними експериментальних досліджень, у розвитку тубулоінтерстиціального ураження встановлено значення складних процесів міжклітинних взаємодій, які активуються під впливом імунних і неімунних чинників [4, 8]. Крім того, останнім часом все більше уваги приділяється ендотеліальній дисфункції в розвитку органної патології, що призводить до гемодинамічних порушень у нирках і, як наслідок, до змін структури тубулоінтерстицію [10].

У літературі трапляються лише поодинокі дослідження з визначення спектра найбільш значимих молекулярних медіаторів запалення і фіброзу, що призводять до ремоделювання тубулоінтерстицію у хворих на ЦД [1]. У той же час їх актуальність визначається можливістю прогнозування функції нирок загалом і обґрунтування нефропротективної стратегії, основу якої сформує цілеспрямований вплив на медіатори запалення і фіброзу.

Мета дослідження. Визначити показники профіброгенних цитокінів, маркери ендотеліальної дисфункції і гемостазу у хворих на ЦД залежно від ступеня порушення функції нирок.

Матеріал і методи. Під спостереженням перебувало 79 хворих на ЦД-2 і 20 осіб аналогіч-

ного віку без ЦД і АГ (контрольна група) зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) понад 60 мл/хв/1,73 м². Усіх пацієнтів, хворих на ЦД, розподілили на три групи. До першої групи увійшло 25 хворих на ЦД-2 без ураження нирок; до другої групи – 26 хворих на ЦД-2 з наявністю діабетичної нефропатії (стадія мікроальбумінурії за методом Mogensen С.Е.); до третьої групи – 28 хворих на ЦД-2 з діабетичною нефропатією (стадія протеїнурії). У таблиці 1 наведено характеристику обстежених осіб.

Хворим проведено клінічно-інструментальне обстеження, що включало оцінку скарг, збір анамнезу стосовно основної і супутньої патології, електрокардіографію (електрокардіограф ЮКАРД-200 виробництва фірми «UTAS», Україна). Визначення параметрів внутрішньосерцевої геодинаміки та структурно-функціонального стану міокарда проводили ехокардіографічно за допомогою апарата «Siemens Sonoline Versa Plus» (Німеччина). Визначали кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ). Фракцію викиду (ФВ) визначали за загальноприйнятою методикою в М-режимі.

Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом, глікозилизованого гемоглобіну (HbA1c) – методом високочутливої іонообмінної хроматографії за допомогою автоматичного аналізатора D-10 і реактивів BIO-RAD (США). Визначення мікроальбумінурії (МАУ) проведено імуноферментним методом на напівавтоматичному аналізаторі ВА-88 (Китай). ШКФ вираховували за формулою Cockcroft-Gault [5].

Дослідження рівня цитокінів проводили імуноферментним методом за допомогою STAT-Fax 303 Plus у відповідності з інструкцією виробника. Використовували тест-системи виробництва «Укрмедсервіс» (Донецьк, Україна), «Протеиновый контур» (Росія), «Diacclone» (Франція) для визначення рівнів профіброгенних медіаторів: моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 (МХП-1), трансформуючого фактора росту (ТФР- β 1), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6). Функціональний стан ендотелію оцінювали за рівнем чинника Віллеб-

ранда (ЧВ), адгезивної молекули судинних клітин 1 (АМСК-1) та судинного ендотеліального чинника росту (СЕЧР) з допомогою стандартних наборів фірм: «TECHNOZYUM» (ЧВ); «Bender Med Systems» (АМСК-1); «Biosource» (СЕЧР).

Статистичний аналіз проводили на персональному комп'ютері за допомогою пакета прикладних програм «STATISTICA» (StatSoft Version 6.0). Для опису розподілу показника визначали середнє значення, стандартну похибку середньої і середнє квадратичне відхилення, медіану, значення верхньої і нижньої квартилі (Me [25 % ÷ 75 %]), критерій Манна-Уїтні χ^2 для оцінки статистичної значимості відмінностей між двома незалежними групами. Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена застосовували для оцінки лінійного зв'язку між рангами значень двох кількісних показників. Критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез приймали за 0,05. Для визначення чинників, що впливають на зниження ШКФ, було використано логістичний регресійний аналіз.

Результати дослідження та їх обговорення. З даних табл. 1, всі хворі на ЦД-2 не відрізнялися за віком. Пацієнти із ЦД-2 і патологією нирок

мали більшу тривалість основного захворювання і АГ, особливо за наявності стійкої протеїнурії. Відомо, що АГ в осіб із ЦД-2 може розвинутися до клінічних проявів діабету, передувати патології нирок і в подальшому відігравати важливу роль у розвитку нефропатії будь-якого генезу [2].

Хворі на ЦД-2 переважно перебували в стані субкомпенсації вуглеводного обміну, що також здійснює внесок в індукцію механізмів ураження нирок на рівні клітини (неферментне глікування білків, окиснювальний стрес, активація протеїнази С, чинників росту, вазоактивних цитокінів) [6]. Статистично значимі відмінності спостерігалися в частоті інфаркту міокарда (ІМ) в анамнезі у хворих на ЦД-2 з нефропатією, що свідчить про тісний взаємозв'язок між дисфункцією нирок і коронарною патологією. Висока частота застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) у хворих на ЦД-2 незалежно від наявності ниркової патології відображує необхідність використання фармакологічної групи антигіпертензивних препаратів, що володіють нефро- і кардіопротективними властивостями разом з дією на системну гемодинаміку.

Таблиця 1

Характеристика обстежених хворих на цукровий діабет (МЕ [25%;75%], %)

Параметри	ЦД-2 без ураження нирок, n=25 (перша група)	ЦД-2 з нефропатією (стадія МАУ), n=26 (друга група)	ЦД-2 з нефропатією (стадія стійкої протеїнурії), n=28 (третья група)
Вік, роки	58 [55; 66]	59 [57; 68]	61 [57; 69]
Стать, ч/ж	11/14	7/19	11/17
Тривалість ЦД, роки	5 [3,5; 11]	7 [6; 17]*	8 [6; 18]*
Тривалість АГ, роки	5 [4; 14]	7 [6; 18]*	10 [9; 19]*
Креатинін крові, мкмоль/л	83 [74; 96]	93 [76; 110]	90 [76; 116]
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	74 [64; 87]	75 [58; 93]	67 [53; 85]*
Альбумінурія, мг/добу	5,2 [3,1; 9]	36 [31; 107]*	65 [34; 77]*
НвА1с, %	7,9 [7; 9,3]	8,1 [6,9; 9,5]	8,2 [7,1; 8,9]
ІММЛШ, г/м ²	102 [79; 113]	119 [106; 144]*	117 [104; 134]*
ФВ, %	57 [54; 60]	54 [47; 60]*	53 [48; 58]*
ТМШП, мм	12,5 [11,2; 13,5]	13,2 [13; 14]	13 [12; 13]
Частота ДР, %	24	52*	55*
Прийом іАПФ або БРА II, %	61	83*	73*
Прийом статинів, %	36	54	61*
ІХС, %	27	36	62*
Інфаркт міокарда в анамнезі, %	18	36*	46*
Паління, %	30	33	49*

Примітка. * вірогідність відмінностей із першою групою обстежених при $p \leq 0,05$

НвА1с – глікозильований гемоглобін, ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка, ФВ – фракція викиду, ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки, ДР – діабетична ретинопатія, іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II, ІХС – ішемічна хвороба серця

Таблиця 2

Взаємозв'язок чинника Віллебранда з трансформуючим фактором росту та інтерлейкіном-6

Показники	Хворі на ЦД-2 без нефропатії, n=25	Хворі на ЦД-2 з наявністю МАУ, n=26	Хворі на ЦД-2 із стійкою протеїнурією, n=28
ТФР-β1, нг/мл	r=0,60; p<0,001	r=0,70; p<0,001	r=0,35; p<0,05
ІЛ-6, пг/мл	r=0,44; p<0,05	r=0,59; p<0,05	r=0,46; p<0,01

Таблиця 3

Взаємозв'язок судинного ендотеліального чинника росту з трансформуючим фактором росту і моноцитарним хемоатрактантним протеїном-1

Показники	Хворі на ЦД-2 без ураження нирок, n=25	Хворі на ЦД-2 з МАУ, n=26	Хворі на ЦД-2 із стійкою протеїнурією, n=28
ТФР-β1, нг/мл	r= 0,004; p>0,05	r=0,41; p<0,05	r=0,56; p<0,001
МХП-1, пг/мл	r=0,51; p<0,05	r=0,51; p<0,01	r=0,32; p<0,05

Діабетична ретинопатія виявлена в 79 % випадків у хворих на ЦД-2 з діабетичною нефропатією, що підтверджує тісний взаємозв'язок цих мікросудинних ускладнень. Порівняння показників функції нирок продемонструвало зниження показників ШКФ за MDRD у пацієнтів із ЦД-2 за наявності постійної протеїнурії, проте відмінності не досягали статистичної значимості. Оцінка функції серця, за даними ехокардіографії (ЕхоКГ), показала найбільш значиму гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ), визначену за потовщенням МШП і ІММЛШ, у хворих на ЦД-2 і діабетичну нефропатію. У той же час скорочувальна функція міокарда, визначена за показником ФВ, статистично вірогідно знижена в пацієнтів із ЦД-2 з протеїнурією, що, очевидно, пов'язано з більшою частотою ІМ в анамнезі і формуванням постінфарктного кардіосклерозу.

З'ясування механізмів втрати функціонуючої тканини нирок і заміщення її сполучною тканиною належить до пріоритетних завдань сучасної нефрології. Вони визначають швидкість зниження ниркової фільтрації, пов'язану з вираженістю тубулоінтерстиціального фіброзу незалежно від первинно гломерулярної або інтерстиціально-каналцевої природи ниркової патології.

Важливу роль у запальних реакціях у процесі розвитку тубулоінтерстиціального фіброзу при ЦД відводять збільшенню синтезу молекул адгезії і хемокінів. До останніх належить один із прозапальних цитокінів – МХП-1, який продукується в основному клітинами моноцитарно-макрофагального ряду.

У нашій роботі отримано статистично вірогідне підвищення рівня МХП-1 у сироватці крові у хворих на ЦД і нефропатію порівняно з групою контролю й особами із ЦД-2 без ураження нирок. Якщо в контрольній групі рівень МХП-1 становив 66,1 пг/мл, то у хворих на ЦД-2 без патології нирок (перша група) – 127,1 пг/мл, у хворих на ЦД-2 із МАУ – 198,1 пг/мл, а у хворих на ЦД-2 із стійкою протеїнурією – 268,6 пг/мл. Як бачимо, найбільш значне вірогідне підвищення цього показника відзначається у хворих на ЦД-2 з постійною протеїнурією.

Слід зазначити, що вже у групі хворих на ЦД-2 без ниркової патології зареєстроване вірогідне

підвищення показника МХП-1. Це узгоджується з даними досліджень, які показали активну участь МХП-1 у механізмах розвитку інсулінорезистентності, ожиріння, метаболічного синдрому, атеросклерозу, ЦД-2, серцевої недостатності [2, 8].

Участь МХП-1 у процесах тубулоінтерстиціального ураження підтверджується негативним кореляційним зв'язком із ШКФ (r= -0,45; p<0,05) і позитивним (r=0,39; p<0,05) – з протеїнурією, які є основними маркерами ниркової дисфункції у хворих на ЦД із діабетичною нефропатією.

Трансформуючий фактор росту (ТФР-β1) належить до основних профібротичних цитокінів. Нами встановлено достовірне підвищення концентрації ТФР-β1 у всіх групах хворих на ЦД-2 із патологією нирок порівняно не лише з контрольною, але і з першою групою, що, очевидно, підкреслює значення ТФР-β1 у розвитку тубулоінтерстиціального фіброзу. При цьому максимальне його підвищення спостерігалось в групі хворих із стійкою протеїнурією. Якщо в контрольній групі показник ТФР-β1 становив 10,6 нг/мл, то у хворих на ЦД-2 без нефропатії – 40,7 нг/мл, з наявністю МАУ – 65,1 нг/мл, при стійкій протеїнурії – 80,6 нг/мл.

При вивченні взаємозв'язку підвищеного рівня ТФР-β1 з параметрами функції нирок у групах хворих на ЦД-2 із діабетичною нефропатією виявлені значимі негативні кореляції із ШКФ (r= -0,33; p<0,05) і позитивні – з альбумінурією (r=0,49; p<0,05).

Інтерлейкін-6 (ІЛ-6) є одним із найактивніших цитокінів, що беруть участь у запальній реакції. Встановлено його значення в механізмах інсулінорезистентності, розвитку інсульту, апоптозі β-клітин, вираженості тубулоінтерстиціального фіброзу у хворих на ЦД [1, 6]. У проведеному нами дослідженні рівень ІЛ-6 виявився вірогідно підвищеним у групах хворих на ЦД-2 із наявністю МАУ (4,38 пг/мл) і стійкої протеїнурії (4,29 пг/мл) порівняно з контрольною групою (0,52 пг/мл) і пацієнтами з ЦД-2 без нефропатії (0,75 пг/мл).

Кореляційний аналіз підтвердив вплив ІЛ-6 у комплексі з іншими чинниками на зниження функції нирок у хворих на ЦД, зокрема, на ШКФ (r=-0,47; p<0,001) і альбумінурію (r=0,28; p<0,05).

Позитивний кореляційний взаємозв'язок ІЛ-6 із МХП-1 у групах хворих на ЦД-2 з ураженням нирок ($r=0,45$; $p=0,02$) вказує на поєднаний вплив профіброгенних медіаторів у розвитку тубулоінтерстиціального фіброзу як основи прогресування ниркової недостатності.

Нами зроблено оцінку функціонального стану ендотелію за рівнем адгезивних, ангіогенних, тромбогенних чинників: ЧВ, АМСК-1, СЕЧР та їх зв'язок із профіброгенними цитокінами в цих же групах пацієнтів.

Уразливість клітин ендотелію для патогенних чинників системного кровотоку визначається їх унікальним розміщенням на межі між циркулюючою кров'ю і тканинами. Дисфункція ендотелію призводить до порушення контролю судинного тону, тромбоутворення, фібринолізу. Маркерами активованого ендотелію, синтез яких у нормальних умовах практично не відбувається, є розчинні форми адгезивних молекул АМСК-1. Найбільш вірогідною причиною активації молекул адгезії при ЦД є гіперглікемія. Разом із гіперглікемією синтез молекул адгезії в мезангіоцитах запускається оксидативним стресом, а також внутрішньоклубочковою гіпертензією.

У нашому дослідженні виявлено статистично значиме порівняно з групою контролю (699,1 нг/мл) і хворими на ЦД-2 без нефропатії (720,6 нг/мл) підвищення рівня АМСК-1 у групі хворих на ЦД з наявністю МАУ (886,8 нг/мл) і стійкої протеїнурії (929,3 нг/мл).

Активация і ушкодження ендотелію різного генезу (запального, діабетичного, атеросклеротичного) призводить до посиленого нагромадження і виділення ще одного важливого чинника – ЧВ. Цей показник також виявився підвищеним у всіх хворих на ЦД з нефропатією. Якщо рівень ЧВ становив у контрольній групі 0,15 ОД/мл, то у хворих на ЦД-2 без нефропатії – 0,74 ОД/мл. У той же час за наявності МАУ у хворих на ЦД-2 зазначений показник вірогідно зростає до 0,9 ОД/мл, а за наявності стійкої протеїнурії – до 1,01 ОД/мл, тобто нами встановлено збільшення концентрації ЧВ при наростанні тяжкості діабетичного ураження нирок і ураження ендотелію судин. Спостерігалася також позитивна кореляція ЧВ з альбумінурією у хворих на ЦД-2 з нефропатією ($r=0,36$; $p<0,05$).

Значення ЧВ у процесах ініціації тубулоінтерстиціального фіброзу підтверджується і виявленими кореляційними зв'язками з ТФР- β 1 та ІЛ-6 в усіх групах хворих на ЦД-2 (табл. 2).

Серед сигнальних молекул, які визначають патологічні зміни в нирках, важливе значення має СЕЧР – маркер ангіогенної форми дисфункції ендотелію. Аналіз рівня СЕЧР показав його підвищення в пацієнтів із ЦД і нирковою дисфункцією порівняно з контрольною групою. Так, рівень СЕЧР у контрольній групі становив 116,1 пг/мл, у хворих на ЦД-2 без ниркової патології – 182,8 пг/мл. У той же час показник СЕЧР був вірогідно вищим у хворих на ЦД-2 з МАУ

(203,1 пг/мл) і на ЦД-2 із стійкою протеїнурією (284,8 пг/мл).

У цих же групах встановлена вірогідна кореляція СЕЧР із профіброгенними цитокінами ТФР- β 1 і МХП-1 (табл. 3).

Підвищення рівня профіброгенних цитокінів і ендотеліальну дисфункцію у хворих на ЦД можна розглядати як тісно поєднані процеси, що призводять до ураження тубулоінтерстицію.

Однією з головних причин розвитку хронічної серцевої недостатності (СН) при ЦД-2 є значна частота гіпертрофії міокарда в цих осіб, пов'язаної з наявністю діабетичної кардіопатії в поєднанні з ІХС. Приєднання ураження нирок різко збільшує ризик розвитку СН у таких осіб. При оцінці розподілу ремоделювання ЛШ у групах із ЦД нами виявлено, що при розвитку нефропатії у хворих на ЦД-2 відзначалося вірогідне зменшення числа осіб із нормальною морфологічною картиною ЛШ серця (23 % – за відсутності ознак ураження нирок, 3 % – при нефропатії). Крім того, у хворих на ЦД-2, ускладнений розвитком нефропатії, переважаючим морфологічним типом ЛШ була концентрична гіпертрофія (82 %), тоді як серед хворих на ЦД-2 без нефропатії переважало концентричне ремоделювання (у 69 %).

У хворих на ЦД-2 без ураження нирок величина ІММЛШ достовірно пов'язана з рівнем основного чинника профібротичної активності, що визначався концентрацією цитокіну ТФР- β 1 у крові ($r=-0,47$; $p=0,008$). Чим сильнішою була стимуляція процесу фіброзу, тим ІММЛШ був меншим, що, ймовірно, пов'язано із заміщенням при цьому м'язової тканини на сполучну. При ЦД-2 підвищення рівня ТФР- β 1 призводить до розвитку процесів фіброзу міокарда ЛШ і зниження його функціональних скорочувальних резервів.

Розвиток діабетичної нефропатії та її вираженість негативно впливає на концентрацію в крові чинників, які контролюють процес фіброзу в міокарді [2]. Виявлено, що у хворих на ЦД-2 з нефропатією ТФР- β 1 вірогідно позитивно корелює з величиною протеїнурії і негативно – з величиною ШКФ. У цій ситуації ІММЛШ стає вкрай залежним від активності як про-, так і антифібротичних чинників ($r=0,71$; $p=0,0008$).

Встановлений тісний взаємозв'язок маси міокарда і зазначених чинників може вказувати на те, що фіброзна тканина міокарда в осіб із діабетичною нефропатією стає найважливішим компонентом стінки серця. У ситуації з наявною нефропатією профібротичні чинники розпочинають проявляти стабілізуючі властивості відносно скорочувальних характеристик ЛШ. Про це свідчить позитивний кореляційний взаємозв'язок між рівнем ТФР- β 1 у крові і фракцією викиду ЛШ у групі хворих на ЦД-2 із нефропатією. Відомо, що виражений фіброз міокарда зменшує можливість його розтягування під час діастоли. З одного боку, це утруднює кровонаповнення ЛШ і призводить до наростання діастолічної недостатності, але, з іншого боку, це на певний час може обері-

гати решту м'язових волокон міокарда від перерозтягнення в період діастолі, що дозволяє їм функціонувати з підвищеною ефективністю відповідно до закону Старлінга [6].

Отже, при розвитку діабетичної нефропатії діяльність нирок істотно впливає на характер ГЛШ і його функцію за рахунок стимуляції чинників, що контролюють процеси фіброгенезу і фібрولىзу в міокарді.

Виражені прояви атеросклерозу істотно змінюють патогенетичні механізми ураження міокарда у хворих на ЦД-2. У цій ситуації процеси формування маси міокарда стають залежними і від інших чинників. Зберігається кореляція чинників, які контролюють процес фіброзу міокарда за умов ураження ниркової тканини ($r=0,47$; $p=0,001$). Але, очевидно, в цьому випадку на перше місце в кардіальному прогнозі виходить ступінь ураження коронарних артерій. Приєднання нефропатії у хворих на ЦД-2 ставить перед лікарями проблему своєчасної оцінки коронарного кровообігу в таких осіб, незалежно від наявності або відсутності в них специфічних скарг з боку серцево-судинної системи і відповідної клінічної симптоматики.

На завершальному етапі дослідження нами проведено оцінку чинників ризику прогресування патології нирок у хворих на ЦД. У ході проведеного аналізу (логістична регресія) виявлені чинники, що вносять найбільш вагомий внесок у прогресування нефропатії, зокрема зниження ШКФ нижче $60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ у хворих на ЦД.

У нашому дослідженні виявлений підвищений рівень ТФР- $\beta 1$, що корелює зі ШКФ в усіх групах хворих із нирковою патологією, і вказує на участь цього чинника як основної ланки універсального механізму розвитку тубулоінтерстиціального фіброзу. Підвищення цього чинника в пацієнтів ще до появи альбумінурії, при нормальному рівні ШКФ підтверджує його провідну роль у розвитку ниркової патології. У зв'язку з цим цілком очікуваним результатом дослідження виявилось встановлення ТФР- $\beta 1$ серед чинників, асоційованих з прогресуванням уражень нирок у хворих на ЦД.

Отже, результати проведеного дослідження свідчать про високий ризик зниження ШКФ у пацієнтів з ЦД і нефропатією при підвищенні ТФР- $\beta 1$ у крові разом з іншими чинниками ризику. Їх оцінка в цієї категорії осіб може бути використана для визначення ренального прогнозу, а також вибору лікарських засобів, які цілеспрямовано впливають на медіатори запалення і фіброзу в комплексі заходів вторинної профілактики ниркової недостатності.

Висновки

1. За наявності цукрового діабету і діабетичної нефропатії порівняно з хворими на цукровий діабет без ниркової патології встановлено підвищений рівень профіброгенних цитокінів (моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1, трансформуючого фактора росту, інтерлейкіну-6), що

вказує на участь цих молекулярних медіаторів у розвитку ураження нирок, в основному, за рахунок універсального механізму формування тубулоінтерстиціального фіброзу.

2. Активація профіброгенних цитокінів у хворих на цукровий діабет з нефропатією тісно поєднана з ендотеліальною дисфункцією, що визначається підвищеною продукцією в крові адгезивних, ангіогенних, тромбогенних чинників (чинника Віллебранда, адгезивної молекули судинних клітин 1, судинного ендотеліального чинника росту), посилюючи ураження нирок.

3. Медіатори запалення і фіброгенезу втягуються в процеси тубулоінтерстиціального ураження у хворих на цукровий діабет із діабетичною нефропатією, що підтверджується їхнім негативним кореляційним зв'язком із швидкістю клубочкової фільтрації і позитивним – з альбумінурією – основними маркерами ниркової дисфункції. До чинників ризику зниження фільтраційної функції нирок у хворих на цукровий діабет із діабетичною нефропатією належать трансформуючий фактор росту і моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним буде вивчення цілеспрямованого впливу лікарських засобів на медіатори запалення і фіброзу в комплексі заходів вторинної профілактики ниркової недостатності.

Література

1. Фактори міжклітинної кооперації імунної системи (цитокіни та VCAM-1) у хворих на хронічну хворобу нирок I-III стадій, діабетичну нефропатію / В.С. Дряньська, Г.М. Драннік, М.І. Маріненко [та ін.] // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2010. – № 1. – С. 95-99.
2. Іванов Д.Д. Кардіоренальний синдром / Д.Д. Іванов // Мед. неотложных состояний. – 2011. – № 5 (36). – С. 126-128.
3. Савельева С.А. Ожирение – фактор риска поражения почек у больных сахарным диабетом 2-го типа / С.А. Савельева, А.А. Крячкова, К.О. Курумова // Сахарный диабет. – 2010. – № 2. – С. 42-46.
4. Порушення моноцитарного кліренсу ліпідів у хворих на хронічну хворобу нирок як чинник ризику розвитку серцево-судинної патології / І.І. Топчій, В.Ю. Гальчінська, П.С. Семенових [та ін.] // Ж. Акад. мед. наук України. – 2010. – Т. 16, № 4. – С. 667-674.
5. Ураження органів-мішеней при артеріальній гіпертензії: профілактика, діагностика та лікування [Методичні рекомендації] / [Ю.М. Сіренко, В.М. Граніч, Г.Д. Радченко та ін.]. – К.: МОЗ України, АМН України, 2003. – 44 с.
6. Шамхалова М.Ш. Факторы тубулоинтерстициального поражения почек при сахарном диабете / М.Ш. Шамхалова, К.О. Курумова, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2009. – № 4. – С. 61-65.
7. Renal tubulointerstitial expansion is associated with endothelial dysfunction and inflammation in

- type 1 diabetes / H.J. Bangstad, I. Seljeflot, T.J. Berg [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2009. – Vol. 69, № 1. – P. 138-144.
8. Significance of α -SMA in myofibroblasts emerging in renal tubulointerstitial fibrosis / K. Ina, H. Kimatura, S. Tatsukawa [et al.] // *Histol. Histopathol.* – 2011. – Vol. 26, № 7. – P. 855-866.
9. The comprehensive dialysis study (CDS): a USRDS special study / N.G. Kutner, K.L. Johansen, G.A. Kaysen [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 4, № 3. – P. 645-650.
10. Tubular atrophy, interstitial fibrosis, and inflammation in type 2 diabetic db/db mice. An accelerated model of advanced diabetic nephropathy / V. Ninichuk, O. Kulkarni, S. Clauss [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* – 2007. – Vol. 12, № 8. – P. 351-355.

ПОКАЗАТЕЛИ ПРОФИБРОГЕННЫХ ЦИТОКИНОВ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Х.Ю. Козловская

Резюме. Исследованы показатели профиброгенных цитокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции и гемостаза у больных сахарным диабетом (СД) типа 2 в зависимости от степени нарушения функции почек. При наличии ЦД и диабетической нефропатии по сравнению с больными СД без почечной патологии установлен повышенный уровень профиброгенных цитокинов (МХП-1, ТФР- β 1 и ИЛ-6). Активация профиброгенных цитокинов у больных СД с нефропатией тесно ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, которая определяется повышенной продукцией в крови адгезивных, ангиогенных, тромбогенных факторов (ФВ, АМСК-1, СЭФР), и усиливает поражение почек.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, функциональное состояние почек, эндотелиальная дисфункция, гемостаз.

INDICES OF PROFIBROGENIC CYTOKINES, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND HEMOSTASIS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS, DEPENDING ON THE DEGREE OF RENAL DYSFUNCTION

Х.Ю. Козловская

Abstract. The indices of profibrogenic cytokines, markers of the endothelial dysfunction and haemostasis in type 2 diabetes mellitus (DM) depending on the degree of renal dysfunction have been studied. An increased level of profibrogenic cytokines (MCP-1, TGF- β 1 and IL-6) has been established in the presence of DM and diabetic nephropathy as compared to the DM patients without kidney pathology. Activating profibrogenic cytokines in patients with DM and nephropathy is closely associated with endothelial dysfunction, which is determined by an enhanced blood production of adhesive, angiogenic and thrombogenic factors (FW, VCAM-1, VEGF), intensifying renal damage.

Key words: type 2 diabetes mellitus, functional renal status, endothelial dysfunction, hemostasis.

Communal Municipal Clinical Hospital 4 (L'viv)

Рецензент – проф. О.І. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 83-88

Надійшла до редакції 10.01.2012 року