

УДК 616. 611-002.2-085:616-092

Л.О.Зуб, В.Є.Дряньська

## ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОГО ТА ІМУНОКОРЕГУВАЛЬНОГО ЕФЕКТУ СТАТИНІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ З НЕФРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ

Інститут нефрології АМН України, м. Київ

**Резюме.** У статті вивчено протизапальний та імунокорегувальний ефекти статинів (аторвастатин, ловастатин) у хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом, що отримували «пульсові» дози циклофосфану. Доведено зниження вмісту прозапальних

(ІНФ- $\gamma$ , ФНП- $\alpha$ ) та підвищення протизапального цитокіну ІЛ-10 у крові. Корекція імунних показників відбувалася разом із зниженням добової протеїнурії хворих.

**Ключові слова:** хронічний гломерулонефрит, нефротичний синдром, імунокорекція.

**Вступ.** Хронічний гломерулонефрит (ХГН) є одним із найтяжчих захворювань нирок, що є лідерами серед причин розвитку хронічної ниркової недостатності [1,2]. Сповільнення темпів прогресування ХГН є однією з найважливіших проблем сучасної нефрології. У зв'язку з цим, за останні 10 років особлива увага дослідників приділяється вивченню патогенетичних механізмів прогресування ХГН та пошук методів лікування, що запобігають розвитку та сповільнюють прогресування ХГН.

Відомо, що процеси імунного запалення відіграють провідну роль у розвитку ХГН, а його прогресування зумовлене як імунними, так і неімунними механізмами. Неімунними чинниками прогресування ХГН, поряд із патологічними змінами внутрішньоклубочкової гемодинаміки з формуванням внутрішньоклубочкової гіпертензії, є метаболічні порушення [1,2,3,4,5].

Виявлено участь гіперліпідемії в ушкодженні ниркових структур та прогресуванні ХГН [3,5]. Отримано клінічні дані, що свідчать про позитивний вплив гіполіпідемічної терапії на функціональний стан нирок та рівень протеїнурії при ХГН [3,8]. Застосовують із ліпідознижуючою метою статини, секвестранти жовчних кислот та фібрати. Враховуючи деякі протипоказання до призначення ліпідознижувальної терапії, у нефрології широке застосування мають, в основному, статини, які не метаболізуються в нирках та добре переносяться при будь-якому дозуванні. Препаратом вибору є аторвастатин [6,7,9,10].

Незважаючи на повідомлення про позитивний вплив статинів на перебіг ХГН із нефротичним синдромом (НС), патогенетичні механізми ренопротекторної дії даних препаратів у хворих на ХГН потребують подальшого дослідження.

**Мета дослідження.** Обґрунтувати протизапальний та імунокорегувальний ефекти статинів у хворих на ХГН із НС.

**Матеріал і методи.** Об'єктом дослідження була кров, зокрема лімфоцити периферичної крові 50 здорових донорів та 57 хворих на ХГН із НС (добова протеїнурія  $\geq 3,5$  г/л; гіпопротеїнемія; диспротеїнемія; гіперхолестеринемія; набряки) без ознак хронічної ниркової недостатності. Кров брали зранку натще з ліктьової вени. Клітини

виділяли центрифугуванням у градієнті щільності фікол-верографін (1,077 г/мл). Відносну кількість лімфоцитів, що експресували на мембрані відповідні антигени (CD54, CD95), визначали за допомогою моноклональних антитіл фірм «Сорбент» (РФ) та «Coltage» (США) методом непрямой імунофлуоресценції. Вміст прозапальних цитокінів - інтерферону- $\gamma$  (ІНФ- $\gamma$ ), фактору некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та протизапальних - інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), трансформувального фактору росту- $\beta 1$  (ТФР- $\beta 1$ ) визначали за допомогою імуноферментного методу з використанням тест-системи «IMMUNOTECH» (Франція). Майже всім обстеженим хворим проведено біопсію нирок із метою підтвердження діагнозу. Крім того, всім хворим визначали рівень добової протеїнурії.

Середній вік хворих та обстежених здорових осіб складав  $36 \pm 6$  років з давністю захворювання 1,5-2,5 року. Обстеження проводилося в динаміці (до призначення активної терапії та через 3 і 6 місяців після її початку).

Хворим застосовано терапію «пульсовими» дозами циклофосфану (ЦФ), що уводився внутрішньовенно крапельно по 0,75 г/м<sup>2</sup> площі тіла один раз на місяць.

Пацієнтів розподілено на 3 групи: I – хворі на ХГН із НС до лікування (57 чол.); II - хворі на ХГН із НС з веденням міжударного періоду без застосування статинів (30 чол.); III - хворі на ХГН із НС, яким у міжударний період застосовано статини (аторвастатин у дозі 10 мг/добу, або ловастатин у дозі 10 мг/добу) (27 чол.).

Статистичну обробку проводили за допомогою комп'ютерних систем «EXCEL» та «BioStat».

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз проведеного дослідження виявив у пацієнтів I групи значне зростання рівня активатора Т-лімфоцитів CD54 ( $p < 0,05$ ) (табл.1). Після обстеження через 3 міс. у хворих II та III груп відмічене вірогідне зниження цього показника, а через 6 міс. лікування у хворих II групи спостерігали тенденцію до зростання CD54, у III групі рівень цього показника істотно не змінився (табл.2).

У I групі хворих визначалося також різке зростання проапоптотичного фактора CD95 у порівнянні з групою здорових осіб ( $p < 0,05$ ). Необхідно вказати на те, що підвищення рівня CD95

Таблиця 1

Клініко-імунологічні зміни після 3-місячної терапії статинами (n, M±m)

Показники	Групи хворих			
	Здорові (n=50)	I група (n=57)	II група (n=30)	III група (n=27)
CD54 (%)	16,9±0,9	32,0±0,9*	21,3±0,9**	20,4±0,8**
CD95 (%)	11,3±0,6	21,4±0,6*	19,3±0,4*	10,9±0,9**
ІНФ-γ (пг/мл)	20,2±1,1	97,8±1,1*	89,5±1,3	75,2±1,3**
ФНП-α (пг/мл)	47,0±10,4	132,3±7,2*	121,2±7,3*	111,8±6,9*
ІЛ-10 (пг/мл)	200,1±3,4	67,7±1,9*	92,8±2,8**	102,3±3,8**
ТФР-β1 (пг/мл)	56,0±7,8	119,2±8,2*	100,8±8,1*	95,8±6,9**
Добова протеїнурія (г/л)	-	5,5±2,3*	3,3±1,2**	3,2±1,2**

Примітка. \* – p < 0,05 у порівнянні з нормою; \*\* – p < 0,05 у порівнянні з I групою

Таблиця 2

Клініко-імунологічні зміни після 6-місячної терапії статинами (n, M±m)

Показники	Групи хворих			
	Здорові (n=50)	I група (n=57)	II група (n=30)	III група (n=27)
CD54 (%)	16,9±0,9	32,0±0,9*	25,8±0,7**	20,8±0,9**
CD95 (%)	11,3±0,6	21,4±0,6*	18,5±0,3*	10,6±0,8**
ІНФ-γ (пг/мл)	20,2±1,1	97,8±1,1*	77,2±1,2**	32,4±0,9**^
ФНП-α (пг/мл)	47,0±10,4	132,3±7,2*	108,2±8,1**	78,8±7,9**^
ІЛ-10 (пг/мл)	200,1±3,4	67,7±1,9*	95,9±2,5**	106,8±2,2**
ТФР-β1 (пг/мл)	56,0±7,8	119,2±8,2	102,2±7,9**	92,3±6,7**^
Добова протеїнурія (г/л)	-	5,5±2,3*	2,9±1,8**	2,7±1,3**

Примітка. \* - p < 0,05 у порівнянні з нормою; \*\* - p < 0,05 у порівнянні з I групою ;^ - p < 0,05 у порівнянні з II групою

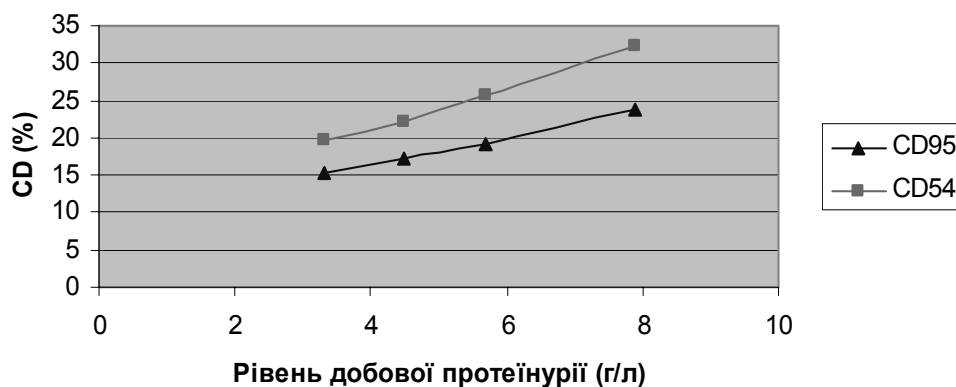


Рис. 1. Залежність вмісту CD95 та CD54 крові від рівня добової протеїнурії

та CD54 відбувалося паралельно зі зростанням добової протеїнурії (рис.1). У процесі 3 та 6 місяців лікування відсоток CD95 у III групі вірогідно знизився.

Показники ІНФ-γ після 3-місячного лікування значно знижені у III групі, але не досягали норми. У результаті 6-місячного лікування вміст ІНФ-γ у крові хворих III групи значно відрізнявся від показників I та II груп, у II групі пацієнтів відбулося значне зниження цього показника.

Вміст ІЛ-10 залишався низьким у хворих I групи та у всіх пацієнтів у процесі 3-місячного лікування, хоча в III групі відмічалось його зростання майже у 2 рази (табл.1), що зберігалось і після 6 міс. лікування (табл.2).

Вміст ФНП-α в I групі значно підвищений (p<0,05), що зберігалось після 3 міс. терапії в обох групах хворих. 6-місячний курс терапії

спричинив вірогідне зниження цього показника в обох групах із значною різницею значень між II та III групами (табл.2).

Значення ТФР-β1 у I групі значно вище за норму. У результаті тримісячного лікування відбулося зниження цього показника у хворих III групи, що зберігалось на відповідному рівні і після 6-місячної терапії.

В осіб III групи як у результаті 3-місячної, так і 6-місячної терапії, зниження добової протеїнурії було найвагомимим.

Таким чином, можна стверджувати про наявність протизапальної дії статинів. Так, інгібіція активатора Т-лімфоцитів CD54 і проапоптотичного CD95 у хворих, що приймали статини та стійке зниження рівня прозапальних цитокінів (ІНФ-γ, ФНП-α) доводить протизапальний ефект статинів. Підтвердженням цьому є значне підви-

щення протизапального ІЛ-10. Зниження показників ТФР- $\beta$ 1  $\epsilon$ , в деякій мірі, позитивним моментом, але це ще потребує додаткового вивчення.

Враховуючи, що імунозапальні зміни є основним чинником у патогенезі ХГН, можна стверджувати, що окрім доведених гіполіпідемічних властивостей, статини проявляють як протизапальну, так і імунорегувальну дію.

#### Висновки

1. У хворих на ХГН із НС, яким у міжударний період включено статини, відмічається стійке зниження експресії CD54 та CD95 на лімфоцитах периферичної крові.

2. Виявлено значне зниження рівня прозапальних (ІНФ- $\gamma$ , ФНП- $\alpha$ ) та підвищення вмісту протизапального цитокіну ІЛ-10 у хворих на ХГН, яким для лікування застосовано статини.

3. Протизапальний та імунорегувальний ефекти статинів є одними з патогенетичних механізмів, що зумовлюють ренопротективну дію статинів.

**Перспективи подальших досліджень** передбачають вивчення впливу статинів на перебіг ХГН в осіб з різними морфологічними варіантами хвороби.

#### Література

1. Картамышева Н.Н., Кучеренко А.Г., Чумакова О.В. Некоторые патогенетические аспекты прогрессирования хронического гломерулонефрита // Нефрология и диализ.- 2003.- №1.- С.1-6.
2. Корякова Н.Н. Патогенетические механизмы ренопротективного действия статинов при

хроническом гломерулонефрите // Нефрология.- 2005.- №3.- С. 55-59.

3. Курята А.В., Хайкал Д.У. Кардиоваскулярный риск у больных хроническими заболеваниями почек, роль дислипидемии и возможности статинов // Укр. ж. нефрол. та діалізу.-2006.- №1(8).- С. 54-61.
4. Blanco-Colio L.M., Tunon J., Martin-Ventura J.L., Egido J. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of statins // Kidney int.- 2003.- №63.- P. 12-23.
5. Fried L.F., Orchard T.G., Kasiske B.L. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis // Kidney int.-2001.-№59.- P.6260-6268.
6. Ghosh P.M., Mott G.E., Ghosh-Choudhury N. et al. Lovastatin induces apoptosis by inhibiting mitotic and postmitotic events in cultured mesangial cells // Biochim. Biophys. Acta.- 1997.- P. 13-24.
7. Heusinger-Riberio J., Fischer B., Goppert-Strube M. Differential effects of simvastatin on mesangial cells // Kidney int.-2004.- №66.- P. 187-195.
8. Kim S.I., Han D.S., Lee H.B. Lovastatin inhibits transforming growth factor-beta1 expression in diabetic rat glomeruli and cultured rat mesangial cells // J. Am. Soc. Nephrol.- 2000.- №11.- P. 80-87.
9. Massy Z.A., Kim Y., Guliario C. et al. Low-density lipoprotein-induced expression of interleukin-6, a marker of human mesangial cell inflammation: Effects of oxidation and modulation by lovastatin // Biochem. Biophys. Commun.- 2000.-№267.- P. 536-540.

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО И ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА СТАТИНОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

*Л.А.Зуб, В.Е.Дриянская*

**Резюме.** В работе изучено противовоспалительный и иммунокорректирующий эффекты статинов (аторвастатин, ловастатин) у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом, которые получали «пульсовые» дозы циклофосфана. Доказано снижение содержания провоспалительных (ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ ) и повышение противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в крови. Коррекция иммунных показателей происходила вместе со снижением суточной протеинурии больных.

**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, нефротический синдром, иммунокоррекция.

### PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF ANTI-INFLAMMATORY AND IMMUNOCORRECTIVE EFFECT OF STATINS IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS AND NEPHROTIC SYNDROME

*L.O.Zub, V.E.Driyans'ka*

**Abstract.** The paper deals with the anti-inflammatory and immunocorrective effect of statins (atorvastatin, lovastatin) in patients with chronic glomerulonephritis and nephrotic syndrome who received «pulse»-doses of cyclophosphan. A decrease of the concentration of proinflammatory (INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) and an increase of anti-inflammatory IL-10 has been proved. A correction of the immune indices together with a decrease of circadian proteinuria have taken place.

**Key words:** chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome, immunocorrection.

Рецензент – проф. В.О.Калугін

Institute of Nephrology of Ukraine's AMS (Kyiv)

Buk. Med. Herald. – 2007. – Vol.11, №2.- P.45-47

Надійшла до редакції 29.01.2007 року