616.61:616.12-008.331.1.

Основные маркеры воспаления у больных с хронической болезнью почек

Х.М.Гусейнов, П.Б.Рустамова, Н.М.Асадова, Г.А.Абасбейли, Р.М.Магомедова, С.А.Агаева, М.Г.Мустафаева, Т.Ч.Камранзаде
Научный хирургический центр имени академика М. Топчубашева, г.Баку

Адрес электронной почты автора: romella.osmanli@gmail.com

Açar sözlər: iltihab markerləri; xroniki böyrək xəstəliyi; sitokinlər; kemokinlər; hüceyrə yapışma molekulları
Ключевые слова: маркеры воспаления; хроническая болезнь почек; цитокины; хемокины; молекулы клеточной адгезии
Kay words: inflammation markers; chronic kidney disease; cytokines; chemokines; cell adhesion molecules

Патофизиология хронической болезни почек (ХБП) чрезвычайно сложна, ее клиническое течение зависит от широкого спектра различных причин, которые приводят к почечной недостаточности. Основными причинами ХБП являются сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ) [1]. Одним из отличительных признаков ХБП, приводящих к ее развитию, прогрессированию и осложнениям, является постоянное, слабовыраженное воспаление [2, 3].

Воспаление является естественной и необходимой реакцией организма на различные стимулы. Оно отвечает за миграцию клеток иммунной системы к месту целевого воздействия. Это происходить при участии цитокинов, хемокинов и белков острой фазы. Хроническое воспаление, с другой стороны, может привести к повреждению тканей и фиброзу [4].

Давно известно, что универсальным маркером воспаления является С-реактивный белок (СРБ). Его концентрация повышается при любых воспалительных процессах в организме. У пациентов ХБП СРБ часто повышен из-за хронического воспаления. Высокие уровни этого маркера у таких пациентов коррелируют с увеличением риска инфекционных осложнений, а также с ухудшением прогноза заболевания.

В этом обзоре обобщены последние данные о маркерах воспаления при ХБП. Он сосредоточен в первую очередь на цитокинах, таких как интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли (ФНО), интерферон (ИФН) и трансформирующий фактор роста (ТФР), хемокины и молекулы клеточной адгезии (МКА).

2. Цитокины. Цитокины играют центральную роль в иммунном ответе и воспалении. При хронической болезни почек они находятся в повышенных концентрациях и способствуют развитию воспаления и активации клеток иммунной системы.

2.1. Интерлейкины. Интерлейкины – это группа цитокинов, впервые обнаруженных в лейкоцитах. Из-за рецепторных комплексов, которые взаимодействуют с различными интерлейкинами, их разделили на семейства, наиболее важными из которых являются: суперсемейство IL-1, семейство IL-6, семейство IL-10, семейство IL-12 и семейство IL-17 [5].

2.1.1. Интерлейкин 6. ИЛ-6 является одним из наиболее изученных цитокинов при заболеваниях почек, известным своими провоспалительными действиями, включая стимуляцию В-клеток и индукцию белков острой фазы печени [6]. Исследование когорты хронической почечной недостаточности продемонстрировало, что повышенные уровни ИЛ-6 у пациентов с ХБП приводят к большему снижению расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), но теряют свою значимость после поправки на альбуминурию [7]. Одним из основных механизмов, ответственных за роль ИЛ-6 при ХБП, является атеросклероз. Кроме того, он способствует развитию анемии при ювенильной ХБП по железонезависимому пути, вызывая почечный фиброз и изменяя ось эритропоэтина [8]. Его роль в эритропоэзе также наблюдалась у взрослых. Более высокие уровни IL-6 независимо связаны со сниженной чувствительностью к терапии эритропоэз-стимулирующими агентами у пациентов на гемодиализе [9].

В последнее время проводятся исследования препаратов, нацеленных на ИЛ-6 или рецепторы ИЛ-6. Недавно было сообщено о рандомизированном контролируемом исследовании фазы 1/2, оценивающем эффекты зилтивекимаба, нового антитела к лиганду ИЛ-6, у пациентов на гемодиализе с полиморфизмом повышенной восприимчивости к воспалительным эффектам ИЛ-6. У пациентов, прошедших лечение, улучшились маркеры воспаления, повысился уровень сывороточного альбумина и сократилось использование эритропоэз-стимулирующих агентов [10]. Более того, сообщения о случаях использования тоцилизумаба при ревматоидном артрите с амилоидозом и ХБП показали сохранение функции почек и снижение протеинурии [11]. Исследования по специфическому воздействию на транссигнализацию ИЛ-6 с использованием белка *sgp130Fc* демонстрируют потенциально новую стратегию лечения почечного фиброза путем подавления активации STAT3 без системного ингибирования ИЛ-6 [12].

2.1.2 Интерлейкин 1 и 18. Было опубликовано несколько исследований, изучающих пользу ингибирования ИЛ-1 для функции почек. Авторы пришли к выводу, что ИЛ-1 может быть потенциальным ключевым медиатором воспаления при сердечной недостаточности и ХБП, поскольку они наблюдали снижение маркеров воспаления после использования *анакинры*, рекомбинантного антагониста рецептора человека ИЛ-1 [13]. Было также выявлено, что ингибирование IL-1 у пациентов с ХБП улучшает противовоспалительные и антиоксидантные свойства фракции плазмы, содержащей липопротеины высокой плотности (ЛПВП) [14].

IL-18 более специфичен для патофизиологии почек, особенно при диабетической нефропатии, где его экспрессия положительно коррелирует с альбуминурией и прогрессированием заболевания [15]. Из-за его роли в диабетической нефропатии его ингибирование может служить потенциальной терапевтической целью [16]. Систематический обзор и метаанализ показали, что ИЛ-18 в моче потенциально может быть использован в качестве биомаркера острой почечной недостаточности [17].

2.1.3. Инфламмасомы. Инфламмасомы — это многобелковые комплексы, играющие ключевую роль в активации воспалительного ответа организма. Они способствуют созреванию и секреции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1β (IL-1β) и интерлейкин-18 (IL-18), что приводит к запуску пироптоза — специфического типа клеточной гибели. При хронической болезни почек инфламмасомы, особенно NLRP3, играют значительную роль. Активированные в почечных фагоцитах и подоцитах, они способствуют высвобождению IL-1β и IL-18, усиливая воспаление. Кроме того, NLRP3 участвует в регуляции клеточного апоптоза, тканевого ремоделирования и митохондриальной активности, что влияет на прогрессирование хронической болезни почек. [18, 19].

Таким образом, инфламмасомы, особенно NLRP3, являются важными маркерами воспаления при хронической болезни почек. Их исследование открывает перспективы для разработки новых диагностических и терапевтических стратегий, направленных на замедление прогрессирования заболевания и улучшение состояния пациентов.

2.2 Фактор некроза опухоли (TNF). Фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) является одним из ключевых провоспалительных цитокинов, активно участвующих в патогенезе хронической болезни почек. Его значимость как маркера воспаления при хронической болезни почек обусловлена следующими аспектами [20]:

- Активация воспалительного каскада: TNF-α стимулирует синтез других провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6), усиливает экспрессию молекул адгезии и активирует ядерный фактор NF-κB, который запускает транскрипцию генов воспаления.
- Участие в повреждении почечной ткани.
- Связь с прогрессированием ХБП. Повышенный уровень TNF-α ассоциирован с более быстрой потерей функции почек.

Связь между TNF-α и микроальбуминурией указывает на его роль в повреждении клубочков.

- Клиническое значение TNF-α как маркера. Повышенные уровни TNF-α часто выявляются у пациентов на программном гемодиализе и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом.
- Используется как диагностический и прогностический маркер воспаления, а также как потенциальная мишень для терапии.

2.3 Интерфероны. Влияние интерферона на почки менее изучено, но известно, что он участвует в регуляции врожденного иммунного ответа и может быть вовлечён в воспалительные процессы на уровне эпителия канальцев.

Интерфероны, особенно ИФН-γ, рассматриваются как потенциальные биомаркеры воспалительной активности при аутоиммунных нефропатиях. Их уровень может быть определён с помощью методов ИФА или ПЦР в крови или моче.

Повышенный уровень интерферонов может предсказать более быстрое прогрессирование ХБП или развитие воспалительных осложнений. Wang et al. [21] показали, что уровень ИФН-γ у пациентов с хроническим гломерулонефритом был достоверно выше, чем у здоровых лиц, и коррелировал с уровнем альбуминурии. Petreski et al. [22] отмечают, что интерфероны участвуют в сложной сети цитокинового взаимодействия, сопровождающей ХБП и связанной с кардиоваскулярным риском.

2.4 Трансформирующий фактор роста бета (TGF-β). TGF-β - это один из ключевых цитокинов, участвующих в регуляции воспаления, иммунного ответа и фиброза. При хронической болезни почек TGF-β играет двойную роль: с одной стороны, участвует в модуляции воспаления, а с другой — является мощным индуктором фиброзирования, что делает его важным биомаркером прогрессирования хронической болезни почек.

TGF-β является центральным медиатором развития тубулоинтерстициального фиброза — ключевого процесса, приводящего к снижению функции почек. Он стимулирует пролиферацию фибробластов, синтез коллагена I и III типов, фибронектина и других компонентов внеклеточного матрикса. Под действием TGF-β происходит эпителиально-мезенхимальный переход, при котором тубулярные эпителиоциты приобретают фибробластоподобные свойства, усиливая фиброз.

Повышенный уровень TGF-β в плазме крови, моче или ткани почек ассоциируется с прогрессированием нефропатии при различных формах ХБП, включая диабетическую, гипертоническую и гломерулонефрит. TGF-β рассматривается как терапевтическая мишень — ингибиторы TGF-β или его сигнальных путей (например, SMAD) и активно исследуются [23, 24].

3. Хемокины. Хемокины играют ключевую роль в патогенезе хронической почечной недостаточности (ХПН), способствуя воспалению и фиброзу почечной ткани. Они регулируют миграцию лейкоцитов, усиливая повреждение почек и прогрессирование заболевания.

Основные хемокины, связанные с ХПН:

- CCL6 и CCL9: Исследования на животных моделях показали, что уровни этих хемокинов значительно повышаются на ранних стадиях ХПН. Особенно CCL9 обладает защитным эффектом, снижая инфильтрацию макрофагов и фиброз. Блокада CCL9 приводит к усилению воспаления, повышению уровней креатинина и мочевины, а также увеличению экспрессии коллагена и провоспалительных хемокинов CCL2 и CCL3 [25].

- CCL2 (MCP-1), CCL3, CCL5 (RANTES), CXCL10 (IP-10): Эти хемокины способствуют привлечению моноцитов и Т-лимфоцитов в почечную ткань, усиливая воспалительный процесс и фиброз [26].

- CXCL16: Этот хемокин участвует в воспалении, индуцированном ангиотензином II, независимо от уровня артериального давления, и способствует повреждению почек [27].

Терапевтические перспективы

Блокада хемокиновых рецепторов, таких как CCR1 и CCR2, рассматривается как потенциальный подход к замедлению прогрессирования ХПН. Например, антагонисты CCR1 могут снижать инфильтрацию лейкоцитов и уменьшать повреждение почек [28].

4. Молекулы клеточной адгезии. Молекулы клеточной адгезии (МКА) играют ключевую роль в патогенезе хронической почечной недостаточности (ХПН), способствуя воспалению, фиброзу и прогрессированию заболевания. Ниже представлены основные МКА, вовлечённые в развитие ХПН:

Основные молекулы клеточной адгезии при ХПН

1. ICAM-1 (межклеточная молекула адгезии-1)

- Экспрессируется на эндотелиальных клетках, лейкоцитах и макрофагах.

- При ХПН уровень ICAM-1 повышается, способствуя адгезии и миграции лейкоцитов в почечную ткань, что усиливает воспаление и повреждение почек. [29]

2. VCAM-1 (сосудистая молекула клеточной адгезии-1)

- Выражается на эндотелии сосудов и участвует в привлечении моноцитов и лимфоцитов.

- Повышенная экспрессия VCAM-1 при ХПН способствует развитию воспаления и фиброза в почках.

3. E-селектин

- Вырабатывается эндотелиальными клетками в ответ на воспалительные стимулы, такие как интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли.

- Способствует прикреплению нейтрофилов к воспалённому эндотелию, усиливая воспалительный процесс в почках.

4. Интегрины (например, α5β1 и αv)

- Участвуют в взаимодействии клеток с внеклеточным матриксом.
- При ХПН наблюдается повышенная экспрессия интегринов, что способствует фиброзу и прогрессированию заболевания. [30]

5. CADM1 (молекула клеточной адгезии-1)

- Экспрессируется на эпителии почечных канальцев.
- Повышенный уровень CADM1 в моче коррелирует с повреждением тубулоинтерстициальной области почек, что делает его потенциальным биомаркером ХПН. [31]

6. CD166 (ALCAM)

- Выражается на макрофагах и эндотелиальных клетках.
- Участвует в привлечении CD4+ Т-клеток в воспалённую почечную ткань, способствуя развитию воспаления при ХПН. [32]

7. Кадгерин-11 (CDH11)

- Экспрессируется на повреждённых эпителиальных клетках проксимальных канальцев.
- Повышенная экспрессия CDH11 ассоциируется с фиброзом почек; его ингибирование может улучшить функцию почек и морфологию при ХПН [33]

Таким образом, молекулы клеточной адгезии играют центральную роль в патогенезе ХПН, участвуя в воспалении, фиброзе и прогрессировании заболевания. Они также рассматриваются как потенциальные биомаркеры и терапевтические мишени для замедления прогрессирования ХПН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Webster A.C., Nagler E.V., Morton R.L., Masson P. Chronic Kidney Disease // Lancet, 2017, и389, p.1238–1252.
2. Mihai S., Codrici E., Popescu I.D. et al. Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome // J. Immunol. Res., 2018, v.2018:2180373.
3. Hojs R., Ekart R., Bevc S., Hojs N. Markers of Inflammation and Oxidative Stress in the Development and Progression of Renal Disease in Diabetic Patients // Nephron., 2016, v.133, p.159–162.
4. Germolec D.R., Shipkowski K.A., Frawley R.P., Evans E. Markers of Inflammation // Methods Mol. Biol., 2018, v.1803, p.57–79.
5. Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines // Cold Spring Harb. Perspect. Biol., 2018, v.10(2):a028415.
6. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 // Biochim Biophys Acta, 2011, v.1813, p.878–888.
7. Amdur R.L., Feldman H.I., Gupta J. et al. Inflammation and Progression of CKD: The CRIC Study // Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 2016, v.11, p.1546–1556.
8. Akchurin O., Patino E., Dalal V. et al. Interleukin-6 Contributes to the Development of Anemia in Juvenile CKD // Kidney Int. Rep., 2019, v.4, p.470–483.
9. Won H.S., Kim H.G., Yun Y.S. et al. IL-6 is an independent risk factor for resistance to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients without iron deficiency // Hemodial. Int., 2012 v.16, p.31–37.
10. Pergola P.E., Devalaraja M., Fishbane S. et al. Ziltivekimab for Treatment of Anemia of Inflammation in Patients on Hemodialysis: Results from a Phase 1/2 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial // J. Am. Soc. Nephrol., 2021, v.32, p.211–222.
11. Fukuda M., Sawa N., Hoshino J. et al. Tocilizumab preserves renal function in rheumatoid arthritis with AA amyloidosis and end-stage kidney disease: Two case reports // Clin. Nephrol., 2021, v.95:54.
12. Chen W., Yuan H., Cao W. et al. Blocking interleukin-6 trans-signaling protects against renal fibrosis by suppressing STAT3 activation // Theranostics, 2019 v.9, p.3980–3991.
13. Buckley L.F., Canada J.M., Carbone S. Potential role for interleukin-1 in the cardio-renal syndrome // Eur. J. Heart Fail., 2019, v.21, p.385–386.
14. Hung A.M., Tsuchida Y., Nowak K.L. IL-1 Inhibition and Function of the HDL-Containing Fraction of Plasma in Patients with Stages 3 to 5 CKD // Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 2019, v.14, p.702–711.

15. Yaribeygi H., Atkin S.L., Sahebkar A. Interleukin-18 and diabetic nephropathy: A review // J. Cell. Physiol., 2019, v.234, p.5674–5682.
16. Elsherbiny N.M., Al-Gayyar M.M. The role of IL-18 in type 1 diabetic nephropathy: The problem and future treatment // Cytokine, 2016, v.81, p.15–22.
17. Lin X., Yuan J., Zhao Y., Zha Y. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: A systemic review and meta-analysis// J. Nephrol., 2015, v.28, p.7–16.
18. Zhang H., Wang Z. Effect and Regulation of the NLRP3 Inflammasome during Renal Fibrosis // Front. Cell Dev. Biol., 2020, v.7, p.79.
19. Mulay S.R. Multifactorial functions of the inflammasome component NLRP3 in pathogenesis of chronic kidney diseases // Kidney Int., 2019, v.96, p.58–66.
20. Egli-Spichtig D., Imenez Silva P.H., Glaudemans B. et al. Tumor necrosis factor stimulates fibroblast growth factor 23 levels in chronic kidney disease and non-renal inflammation // Kidney Int., 2019, v.96, p.890–905.
21. Wang P., Luo M.L., Song E. et al. Long noncoding RNA lnc-TSI inhibits renal fibrogenesis by negatively regulating the TGF-β/Smad3 pathway // Sci. Transl. Med., 2018, v.10:eaat2039.
22. Petreski T., Piko N., Ekart R. et al. Review on Inflammation Markers in Chronic Kidney Disease // Biomedicines, 2021, v.9, p.182.
23. Sureshbabu A, Muhsin SA, Choi ME. TGF-β signaling in the kidney: profibrotic and protective effects // Am J Physiol Renal Physiol., 2016, v.310(7), p.596-606.
24. You Y.K., Luo Q., Wu W.F. et al. Petchiether A attenuates obstructive nephropathy by suppressing TGF-β/Smad3 and NF-κB signalling // J. Cell. Mol. Med., 2019, v.23, p.5576–5587.
25. Hemmers C, Schulte C, Willenhaupt J et al. Chemokine CCL9 Is Upregulated Early in Chronic Kidney Disease and Counteracts Kidney Inflammation and Fibrosis // Biomedicines, 2022, v.10(2), p.420.
26. Lam C. Inflamation, Cytokines and Chemokines in Chronic Kidney Disease // eJIFCC 20/01 2009 http://www.ifcc.org.
27. Norlander A, Saleh M, Mahdur M. CXCL16: A Chemokine Causing Chronic Kidney Disease // Hypertension., 2013, v.62(6), p.1008–1010.
28. Anders J, Ninichuk V, Schlöndorff D. Progression of kidney disease: Blocking leukocyte recruitment with chemokine receptor CCR1 antagonists // Kidney International, 2025, v.69(1), p.29-32.
29. Blaber R., Stylianou E., Clayton A., Steadman R. Selective regulation of ICAM-1 and RANTES gene expression after ICAM-1 ligation on human renal fibroblasts // Journal of the American Society of Nephrology, 2003, v.14(1), p.116–27.
30. Kreidberg, J., Jordan M. Integrins in kidneydevelopment, function, and disease // Am J Physiol Renal Physiol., 2000, v.279, p.233–242.
31. Hagiyama M., Nakatani Y., Takashima Y. Urinary Cell Adhesion Molecule 1 Is a Novel Biomarker That Links Tubulointerstitial Damage to Glomerular Filtration Rates in Chronic Kidney Disease // Front. Cell Dev. Biol., 2019, v.7, p.111.
32. Yan Sun, Yiping Wang, Qi Cao et al. Expression and Role of CD166 in the Chronic Kidney Disease // Iran J Pediatr., 2015, v.25(5): e543.
33. Huffstater T., Raddatz M., Riley L. et al. Inhibition of Cadherin-11 Ameliorates Kidney Injury via Restored Expression of Alpha-1 Antitrypsin SA-OR59 // Journal of the American Society of Nephrology, 2021, v.32(10S), p. 56.

Xülasə
Xroniki böyrək xəstəliyi olan xəstələrdə iltihabın əsas markerləri
X.M.Hüseynov, P.B.Rüstəmova, N.M.Əsədova, G.A.Abasbəyli,
P.M.Məhəmmədova, S.A.Ağayeva, M.G.Mustafayeva, T.Ç. Kamranzadə

Xroniki böyrək xəstəliyinin (XBX) patofiziologiyası son dərəcə mürəkkəbdir və onun klinik gedişi böyrək çatışmazlığına səbəb olan müxtəlif səbəblərdən asılıdır. XBX-nin inkişafı, irəliləməsi və ağırlaşmalarına səbəb olan əlamətlərdən biri davamlı, aşağı dərəcəli iltihabdır. İltihab orqanizmin müxtəlif stimullara təbii və zəruri reaksiyasıdır. Xroniki iltihab toxuma zədələnməsinə və fibroza səbəb ola bilər. Buna görə də, XBX-nin inkişaf riski olan xəstələri müəyyən etmək və xəstəliyin irəliləməsinə səbəb olan risk faktorlarını aşkar etmək çox vacibdir. Son illərdə tədqiqatçılar bu problemi intensiv şəkildə öyrənir, yeni markerlər müəyyən edilir və XBX-nin patogenezi haqqında yeni biliklər əldə edilir. Bu icmalda iltihabi

markerlər və onların XBX-nin inkişafındakı rolu haqqında məlumatları ümumiləşdirir. İcmalda, ilk növbədə sitokinlərə, kemokinlərə və hüceyrə yapışma molekullarına diqqət yetirilir.

Summary
Key markers of inflammation in patients with chronic kidney disease
Kh.M.Huseynov, P.B.Rustamova, N.M.Asadova, G.A.Abasbeyli, P.M.Mahammadova, S.A.Agayeva, M.G.Mustafayeva, T.Ch. Kamranzade

The pathophysiology of chronic kidney disease (CKD) is extremely complex, its clinical course depends on a wide range of different causes that lead to renal failure. One of the hallmarks of CKD leading to its development, progression and complications is persistent, low-grade inflammation. Inflammation is a natural and necessary response of the body to various stimuli. Chronic inflammation can lead to tissue damage and fibrosis. Therefore, it is very important to identify patients at risk of developing CKD and to detect risk factors that cause disease progression. In recent years, researchers have intensively addressed this issue, new markers have been identified and new knowledge about the pathogenesis of CKD has been gained. This review summarizes the data on inflammatory markers and their role in the development and progression of CKD. It focuses primarily on cytokines, chemokines and cell adhesion molecules.

Daxil olub: 17.01.2025