

Роль иммунных факторов в прогрессировании хронических заболеваний почек при ВИЧ-инфекции

Н.Д. ЮШУК, М.М. ГАДЖИКУЛИЕВА, И.П. БАЛМАСОВА, Г.В. ВОЛГИНА, М.М. ГУЛЬТЯЕВ

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Определить значение иммунных факторов в патогенезе поражений почек при ВИЧ-инфекции на основе изучения клеточного и цитокинового звеньев иммунного ответа.

Материалы и методы. Обследовали 30 ВИЧ-инфицированных пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), средний возраст $31,7 \pm 6,2$ года. Группу сравнения составили 10 пациентов с ВИЧ-инфекцией без признаков поражения почек. В контрольную группу вошли 24 здоровых человека для анализа иммунного статуса и 15 человек для оценки нормальных показателей состава цитокинов. Определение клеточного состава лимфоцитов типовой иммунограммы выполнено на проточном цитофлуориметре, концентрации цитокинов в сыворотке крови — на многоканальном фотометре.

Результаты. У больных ВИЧ-инфекцией с поражением почек достоверно снижены абсолютное ($0,2 \cdot 10^9$ и $0,4 \cdot 10^9/\lambda$ соответственно; $p=0,015$), относительное (14,75 и 22% соответственно; $p=0,005$) числа клеток $CD3^+/CD4^+$ и иммунорегуляторный индекс (0,2 и 0,4 соответственно; $p=0,014$) по сравнению с таковыми у ВИЧ-инфицированных пациентов без патологии почек ($p \leq 0,05$) при росте числа цитотоксических Т-клеток ($CD3^+/CD8^+$). У пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне ХБП преобладал иммуносупрессорный состав цитокинов, на что указывали высокие уровни ТФР- β (возрастание более чем в 50 раз) и статистически значимое повышение уровня α -фактора некроза опухоли — α -ФНО (при уровне лимфоцитов $CD4^+$ более и менее 200 клеток/мкл — 19 и 24,2 пг/мл соответственно; $p=0,017$; при уровне РНК ВИЧ более и менее 100 000 копий/мл — 24,4 и 19,7 пг/мл соответственно; $p=0,012$).

Заключение. У ВИЧ-инфицированных пациентов с ХБП поражение почек развивалось на фоне более выраженного снижения содержания в крови Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов с преобладанием провоспалительных и иммуносупрессорных реакций. В формировании повреждения почек при ВИЧ-инфекции установлена ведущая роль α -ФНО в сочетании с депрессией иммунной системы и высокой вирусной нагрузкой.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, хроническая болезнь почек, протеинурия, иммунопатогенез, состав цитокинов.

The role of immune factors in the progression of chronic kidney diseases in HIV infection

N.D. YUSHCHUK, M.M. GADZHUKULIEVA, I.P. BALMASOVA, G.V. VOLGINA, M.M. GULTYAEV

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To determine the significance of immune factors in the pathogenesis of kidney injuries in HIV infection, by investigating the cellular and cytokine components of an immune response.

Subjects and methods. Thirty HIV-infected patients (mean age 31.7 ± 6.2 years) with chronic kidney disease (CKD) were examined. A comparison group consisted of 10 HIV-infected patients without signs of kidney injury. A control group included 24 healthy individuals to analyze immune status and 15 people to estimate the normal values of the cytokine composition. The cellular composition of lymphocytes on a typical immunogram was determined on a flow cytometer; the serum concentrations of cytokines were measured on a multichannel photometer.

Results. The HIV-infected patients with kidney injury displayed significant reductions in the absolute ($0.2 \cdot 10^9/l$ and $0.4 \cdot 10^9/l$, respectively; $p=0.015$) and relative (14.75 and 22%, respectively; $p=0.005$) counts of $CD3^+/CD4^+$ cells and in the immunoregulatory index (0.2 and 0.4, respectively; $p=0.014$) as compared to those in HIV-infected patients without kidney disease ($p \leq 0.05$) with a rise in the number of cytotoxic T cells ($CD3^+/CD8^+$). The HIV-infected patients showed a preponderance of immunosuppressive cytokine compositions, as indicated by the high levels of transforming growth factor- β (a more than 50-fold increase) and by a statistically significant rise in the level of tumor necrosis factor- α (TNF- α) (with $CD4^+$ lymphocyte counts more or less than 200 cells/ μl — 19.0 and 24.2 pg/ml, respectively; $p=0.017$; with HIV RNA levels more and less than 100,000 copies/ml — 24.4 and 19.7 pg/ml, respectively; $p=0.012$).

Conclusion. The HIV-infected patients with CKD developed kidney injury in the presence of a more pronounced decrease in blood T helper lymphocyte subpopulation levels with a predominance of proinflammatory and immunosuppressive responses. TNF- α in combination with immunosuppression and high viral loads was established to play a leading role in the development of kidney injury in HIV infection.

Keywords: HIV-infection, chronic kidney disease, proteinuria, immunopathogenesis, cytokine composition.

ИКГН — иммунокомплексный гломерулонефрит
ИРИ — иммунорегуляторный индекс
КО — коэффициент отклонения
МКАТ — моноклональные антитела
ПУ — протеинурия
СКФ — скорость клубочковой фильтрации

ТФР- β — трансформирующий β -фактор роста
ХБП — хроническая болезнь почек
ХПН — хроническая почечная недостаточность
 α -ИФН — α -интерферон
 α -ФНО — α -фактор некроза опухоли
 γ -ИФН — γ -интерферон

Связанное с ВИЧ-инфекцией острое или хроническое повреждение почек может быть обусловлено разными патогенетическими звеньями, ведущими к широкому спектру клинических проявлений заболеваний [1–3]. Интерес к проблеме поражения почек при ВИЧ-инфекции растет во всем мире. Это обусловлено тем, что различные варианты вовлечения почек при ВИЧ-инфекции независимо от ее стадии характеризуются прогрессирующим течением с развитием тяжелых осложнений [4–6]. В связи с продолжающимся ростом числа ВИЧ-инфицированных в мире такое положение чревато увеличением среди них числа больных с конечной стадией хронической болезни почек (ХБП) — терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), обуславливающей необходимость терапии, замещающей функцию почек (диализ или трансплантация почки) [7, 8].

Это определяет необходимость раннего обнаружения признаков дисфункции почек, немалое значение при этом имеет изучение влияния вирусной нагрузки, особенностей клеточного состава лимфоцитов, состава цитокинов и других иммунологических показателей на развитие и прогрессирование патологии почек, что является актуальным и практически важным [9].

Несмотря на достижения в изучении иммунопатогенеза ВИЧ-инфекции, остаются нерешенными вопросы диагностики особенностей состава цитокинов у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХБП. Исследования в этом направлении создадут предпосылки для более полного понимания механизмов повреждения почек при ВИЧ-инфекции.

Цель работы — определить значение иммунных факторов в патогенезе поражений почек при ВИЧ-инфекции на основе изучения клеточного и цитокинового звеньев иммунного ответа.

Материалы и методы

Изучены показатели типовой иммунограммы и цитокинового статуса у 30 ВИЧ-инфицированных пациентов с ХБП в возрасте от 26 до 46 лет (средний возраст $31,7 \pm 6,2$ года, 60% мужчины). ХБП (независимо от ее природы) констатировали во всех случаях, когда в течение ≥ 3 мес выявлялись признаки поражения почек: персистирующая протеинурия (ПУ), изменения в осадке мочи, нарушения функции почек. Функциональное состояние почек оценивали по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формул расчета MDRD (Modification of

Diet in Renal Disease Study) и СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [10].

Группу сравнения составили 10 пациентов с ВИЧ-инфекцией без признаков поражения почек, сопоставимые по полу и возрасту с изучаемым контингентом пациентов с патологией почек. В контрольную группу, сопоставимую по полу и возрасту с ВИЧ-инфицированными пациентами, включены 24 здоровые человека для анализа иммунного статуса и 15 человек для оценки нормальных показателей состава цитокинов. Требования к включению в группу контроля: информированное согласие на обследование; отсутствие в анамнезе сведений, позволяющих причислить обследуемых к категории часто и длительно болеющих лиц, лиц с хроническими заболеваниями, с патологией почек, признаками инфекционно-воспалительных, аллергических, аутоиммунных, иммунодефицитных состояний.

Материалом для исследования являлась венозная кровь. Образцы крови брали у пациентов утром натощак по 5 мл в пробирки Vacuum Tube EDTA.K3 (цельная кровь). Исследование крови осуществляли в течение 2 ч после забора.

Определение клеточного состава лимфоцитов типовой иммунограммы выполнено на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II («Becton Dickinson», США) с помощью станции автоматической пробоподготовки BD FACS Sample Prep Assistant II («Becton Dickinson», США) в соответствии с инструкцией по применению приборов и моноклональных антител.

Оценивали следующие показатели типовой иммунограммы: абсолютное и относительное число клеток CD3⁺; абсолютное и относительное число клеток CD3⁺/CD4⁺/CD8⁺; абсолютное и относительное число клеток CD3⁺/CD4⁺; абсолютное и относительное число клеток CD3⁺/CD8⁺; иммунорегуляторный индекс (ИРИ); абсолютное и относительное число клеток CD3⁺/CD56⁺; абсолютное и относительное число клеток CD19⁺; абсолютное и относительное число клеток CD3⁻/CD56⁺.

Для определения перечисленных показателей использовали стандартизованный комплект моноклональных антител (МКАТ) BD Multitest 6-Color TBNK Reagent (BD Biosciences), содержащий меченные PerCP-Cy5.5 anti-CD45 МКАТ, FITC anti-CD3 МКАТ, PE-Cy7 anti-CD4 МКАТ, APC-Cy7 anti-CD8 МКАТ, APC anti-CD19 МКАТ, PE anti-CD16/anti-CD56 МКАТ.

Для расчета абсолютных величин показателей использовали следующую формулу

Число клеток (10^9 /л) = (% клеток от общего числа лимфоцитов · число лимфоцитов (10^9 /л))/100%.

Расчет ИРИ осуществляли по формуле:

$$\text{ИРИ} = \frac{\text{число CD3}^+/\text{CD4}^+ \text{ клеток}}{\text{число CD3}^+/\text{CD8}^+ \text{ клеток}}$$

Контактная информация:

Гаджикулиева Мадина Маратовна — д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии; тел.: +7(495)365-2485; e-mail: madina67@mail.ru

Сведения об авторах:

Юшук Николай Дмитриевич — д.м.н., проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии, акад. РАН; e-mail: prof.uyshuk@gmail.com

Балмасова Ирина Петровна — д.м.н. проф., зав. лаб. патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний; e-mail: iri.balm@mail.ru

Волгина Галина Владимировна — д.м.н., проф. каф. нефрологии; e-mail: VolginaGV@mail.ru

Гультяев Максим Михайлович — к.м.н., с.н.с. лаб. патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний; e-mail: immunomax@mail.ru

Для расчета коэффициентов отклонения (КО) показателей типовой иммунограммы от контрольных значений здоровых лиц использовали следующую формулу:

$$\text{КО} = 100\% + \frac{\text{показатель больного} - \text{показатель здорового}}{\text{показатель здорового}} \cdot 100\%.$$

Концентрацию цитокинов в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуоферментного анализа на многоканальном фотометре Infinite F50 («Austria GmbH» компании «Tecan») при помощи коммерческих диагностических тест-систем (γ -интерферон — γ -ИФН, α -интерферон — α -ИФН фирмы «гамма-ИНТЕРФЕРОН-ИФА-БЕСТ», Новосибирск; α -фактор некроза опухоли (α -ФНО) — «альфа-ИНТЕРФЕРОН-ИФА-БЕСТ»; трансформирующий β -фактор роста (ТФР- β), интерлейкины (ИЛ) 10, 12, 13 — Platinum ELISA, «Bioscience», Австрия).

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программы SPSS 17.0 (допустимая ошибка E=5%).

Результаты

Анализ типового иммунологического исследования клеточного состава лимфоцитов показал, что для ВИЧ-инфицированных пациентов с наличием маркеров повреждения почек (ПУ, снижение СКФ) и без таковых в сопоставлении с показателями здоровых характерно снижение в крови содержания Т-лимфоцитов (CD3^+) за счет Т-хелперов ($\text{CD3}^+/\text{CD4}^+$) при увеличении числа цитотоксических Т-клеток ($\text{CD3}^+/\text{CD8}^+$). При этом у больных ВИЧ-инфекцией с поражением почек достоверно снижены абсолютное ($0,2 \cdot 10^9$ и $0,4 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p=0,015$), относительное (14,75 и 22% соответственно; $p=0,005$) числа клеток $\text{CD3}^+/\text{CD4}^+$ и ИРИ (0,2 и 0,4 соответственно; $p=0,014$) по сравнению с таковыми у ВИЧ-инфицированных пациентов без патологии почек ($p \leq 0,05$). С целью повышения сопоставимости данные представлены не собственно значениями показателей при наличии или в отсутствие маркеров повреждения почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией, а КО от контрольных значений здоровых лиц (рис. 1).

Кроме того, реакция иммунной системы у пациентов с ВИЧ-инфекцией и маркерами повреждения почек по сравнению со здоровыми лицами проявилась достоверным снижением процентного ($p=0,039$) и абсолютного ($p=0,027$) содержания в крови В-лимфоцитов (CD19^+). Статистически значимых различий в группе пациентов без поражения почек и в контрольной группе здоровых лиц не выявлено. По содержанию естественных киллеров ($\text{CD3}^+/\text{CD56}^+$) в крови при ВИЧ-инфекции независимо от патологии почек отмечено статистически значимое снижение по относительным и абсолютным величинам по сравнению с контролем (6,85 и 15% соответственно; $p=0,003$); $0,1 \cdot 10^9$ и $0,25 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно, ($p < 0,001$), что типично для хронической вирусной инфекции [11].

По результатам определения цитокинового статуса в крови больных с ВИЧ-инфекцией с маркерами повреждения почек и в отсутствие таковых в сопоставлении с данными контрольной группы выявлено, что у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХБП преобладал иммуно-

супрессорный состав цитокинов. Об этом свидетельствовало возрастание более чем в 50 раз уровня ТФР- β и увеличение в 4 раза концентрации ИЛ-10 на фоне снижения содержания γ -ИФН, ИЛ-13. Подобные изменения выявлены и при ВИЧ-инфекции без признаков поражения почек. По всей вероятности, состав цитокинов характерен для ВИЧ-инфекции в целом. Тем не менее углубленный анализ показателей цитокинов в группах с ПУ и без ПУ позволил установить, что при ВИЧ-инфекции с поражением почек уровень ИЛ-10 по сравнению с группой без ПУ выше на 74%.

При сопоставлении уровней цитокинов при ВИЧ-инфекции с учетом наличия и отсутствия ПУ установлено статистически значимое повышение концентрации γ -ИФН в группе пациентов с поражением почек (79,7 и 70,2 пг/л соответственно; $p=0,024$). Уровень γ -ИФН повышен на 11,3% у ВИЧ-инфицированных пациентов с ПУ по сравнению с таковыми без ПУ, что указывает на более выраженное уменьшение числа Т-хелперов 1-го типа (Th1), которые продуцируют этот цитокин. Динамика изменения уровня ИЛ-13 как цитокина, продуцируемого Т-хелперами 2-го типа (Th2), может свидетельствовать о нарушении баланса субпопуляций лимфоцитов CD4^+ 1-го и 2-го типов в пользу Th2 .

Исследование уровней цитокинов в крови у больных ВИЧ-инфекцией с маркерами повреждения почек с учетом полового и возрастного факторов не выявил достоверных различий.

При проведении анализа использовали также следующие дифференциальные показатели: уровень абсолютного числа лимфоцитов CD4^+ (более и менее 200 клеток/мкл) и концентрация РНК ВИЧ в крови (более и менее 100 000 копий/мл).

У ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением почек при снижении уровня лимфоцитов CD4^+ менее 200 клеток/мкл и повышении концентрации ВИЧ (РНК ВИЧ) в крови более 100 000 копий/мл отмечалось увеличение уровней большинства цитокинов, в том числе профиброзного цитокина ТФР- β , играющего важную роль в прогрессировании поражения почек [12]. Однако зарегистрировано статистически значимое повышение только уровня α -ФНО — цитокина, контролирующего секрецию ТФР- β (при уровне лимфоцитов CD4^+ более и менее 200 клеток/мкл — 19 и 24,2 пг/мл соответственно, $p=0,017$; при уровне РНК ВИЧ более и менее 100 000 копий/мл — 24,4 и 19,7 пг/мл соответственно, $p=0,012$). Кроме того, по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции с усилением продукции α -ФНО возрастала концентрация РНК ВИЧ, что и выявлено у ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением почек.

Корреляционный анализ между показателями иммунного статуса, состава цитокинов показал следующее. В контрольной группе не выявлено взаимосвязи уровней цитокинов и показателей типовой иммунограммы. У пациентов с ВИЧ-инфекцией без повреждения почек корреляции оказались минимальными, основными клетками среди лимфоцитов являлись Т-эффекторы с цитотоксической активностью ($\text{CD3}^+/\text{CD8}^+$), а к числу цитокинов, связанных с количеством этих клеток, относили только ИЛ-12, регулирующие клеточный иммунный ответ ($r=0,671$; $p=0,034$).

У больных ВИЧ-инфекцией с поражением почек корреляции между цитокинами и субпопуляциями лимфоци-

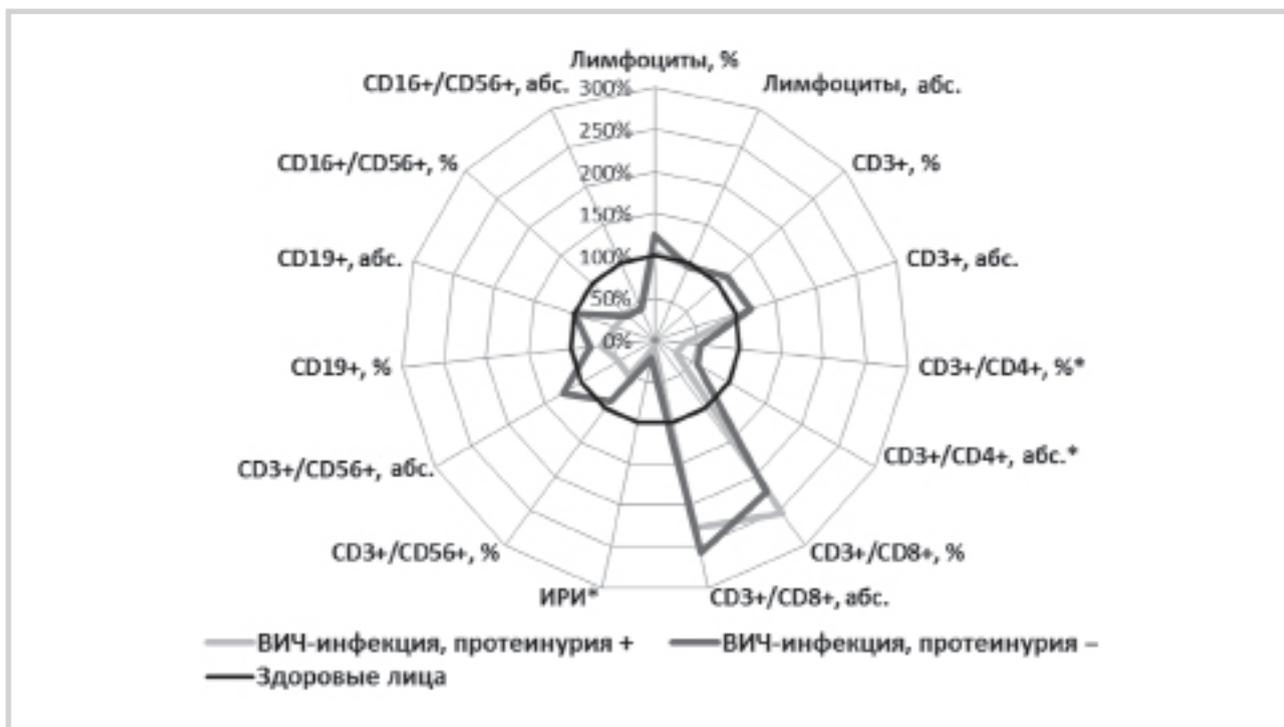


Рис. 1. КО показателей типовой иммунограммы от контрольных значений у ВИЧ-инфицированных пациентов с ПУ и без ПУ (* — $p < 0,05$).

тов возрастают. Уровень α -ИФН связан с числом В-лимфоцитов ($CD19^+$) ($r=0,374$; $p=0,042$), а число естественных киллеров ($CD3^-/CD56^+$) коррелировало с уровнем γ -ИФН ($r=0,574$; $p=0,001$), последний проявлял взаимосвязь еще и со своими основными продуцентами, с числом Т-хелперов ($r=-0,469$; $p=0,009$). С хелперной популяцией Т-лимфоцитов ($CD3^+/CD4^+$) также связаны уровни цитокина профиброзного действия ИЛ-13 ($r=0,671$; $p=0,034$) и α -ФНО ($r=-0,733$; $p=0,025$).

Несмотря на то что наличие корреляций не отражает причинно-следственных связей, определенные выводы по взаимосвязи уровней цитокинов и количества клеток лимфоидного ряда в крови можно сделать у обследованных пациентов с иммунокомплексным гломерулонефритом — ИКГН ($n=9$), развившимся на фоне ВИЧ-инфекции. Диагноз верифицирован после биопсии почки у пациентов с протеинурией нефротического уровня.

У больных с ИКГН большинство корреляций формирует α -ФНО, уровень которого связан с числом Т-хелперов ($r=0,695$; $p=0,038$), В-лимфоцитов ($r=-0,736$; $p=0,024$) и цитотоксических Т-лимфоцитов ($r=0,669$; $p=0,049$), последний из которых проявлял достоверный уровень корреляций с цитокином ТФР- β ($r=-0,778$; $p=0,014$). При корреляционном анализе между уровнями различных цитокинов и маркерами повреждения почек установлена прямая связь между протеинурией и α -ФНО ($r=0,683$; $p=0,042$).

Выявлены взаимосвязь СКФ и цитокином профиброзного действия ИЛ-13 ($r=0,667$; $p=0,050$) и отрицательная корреляция с α -ФНО ($r=-0,755$; $p=0,031$).

Таким образом, среди факторов, участвующих в развитии и прогрессировании поражения почек при ВИЧ-

инфекции, по данным литературы [13, 14] и результатам исследования, можно выделить иммунный и вирусный. К иммунному фактору относятся иммуносупрессия и гиперпродукция профиброгенных цитокинов, к вирусному — высокая виремия. Кроме того, выделяют гемодинамический фактор (перегрузка давлением), влияние оппортунистических заболеваний, сочетанные заболевания (сахарный диабет, вирусный гепатит, наркомания), нефротоксичность лекарственных препаратов и наследственность.

Изменения, происходящие в почках при ВИЧ-инфекции, представлены в виде континуума с точки зрения предикторов повреждения почек (иммунных и вирусологических факторов), экспрессии медиаторов воспаления и маркеров нефропатии, отражающих патофизиологические звенья: протеинурия — начальная ХПН — терминальная стадия ХПН (рис. 2).

Обсуждение

Ключевую роль в поддержании гомеостаза организма, формировании согласованных реакций его отдельных систем в ответ на внешние воздействия отводят иммунной системе, реализация функций которой осуществляется через межклеточные связи на тканевом и органном уровнях. Посредниками межклеточных и межсистемных взаимодействий выступают медиаторы, роль которых выполняют цитокины — группа регуляторных белков, осуществляющих передачу сигналов через контакт со специфическими рецепторами на поверхностях клеток [15].

Основными продуцентами цитокинов иммунной системы являются Т-хелперы и макрофаги. Т-хелперы 1-го

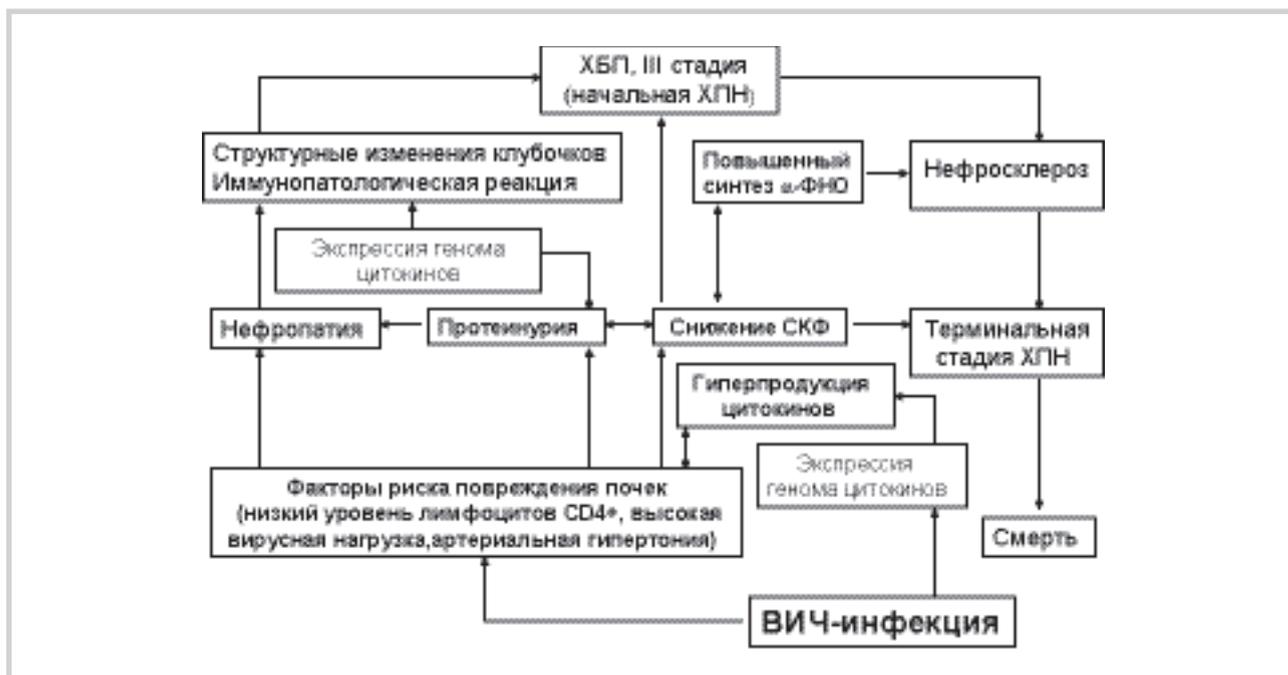


Рис. 2. Схема почечного континуума при ВИЧ-инфекции.

и 2-го типов участвуют в различных ответных реакциях на патогенное воздействие инфекционных агентов, при этом нарушение баланса цитокинпродуцирующей активности Th1 и Th2 типов играет немаловажную роль в развитии аутоиммунных состояний, прогрессирования и хронизации заболеваний. В свою очередь гиперпродукция цитокинов приводит к формированию системных воспалительных реакций [16].

При ВИЧ-инфекции наблюдается дисбаланс синтеза и продукции цитокинов. В норме соотношение Th1 и Th2, продуцирующих цитокины, взвешенно и конкурентно, гиперэкспрессия цитокинов клеток одного типа приводит к супрессии другого. Для инфекции, вызванной ВИЧ, характерно угнетение Т-звена клеточного иммунитета — Th1 [17].

В настоящем исследовании у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХБП выявлены разнонаправленные изменения в показателях типовых иммунограмм. Поражение почек при увеличении числа цитотоксических Т-клеток развивалось на фоне более выраженного снижения содержания в крови Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов, что лежит в основе иммунопатогенеза ВИЧ-инфекции [18].

С хелперной популяцией Т-лимфоцитов связаны уровни цитокина профиброзного действия ИЛ-13, контролирующего гуморальный иммунный ответ, и α-ФНО, регулирующего секрецию ТФР-β. У ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением почек преобладал иммуносупрессорный состав цитокинов, о чем свидетельствовали высокие уровни иммуносупрессорных цитокинов ТФР-β и ИЛ-10. В связи с противовоспалительной ролью ИЛ-10 усиленная его продукция может приводить к истощению противовоспалительной системы почки и способствовать переходу острого воспаления в хроническое с последующей трансформацией в фиброгенез [19].

По данным литературы [17, 18], при ВИЧ-инфекции на фоне прогрессирующего иммунодефицита изменяется

не только субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток, но и цитокиновые показатели, что подтверждено в проведенном исследовании. Однако сопоставление этих изменений с уровнем ПУ как одного из маркеров ХБП использовано впервые. В доступной литературе отсутствуют также данные по сопоставлению выраженности иммунодефицита с учетом уровня цитокинов, вирусной нагрузки и наличием или отсутствием ПУ.

При анализе динамики иммуно- и вирусологических показателей показано, что депрессия иммунной системы и активная репликация ВИЧ у пациентов с патологией почек сопровождалась гиперэкспрессией сывороточных цитокинов ТФР-β, α-ФНО, с последним из которых установлена достоверная зависимость. В формировании повреждения почек при ВИЧ-инфекции установлена ведущая роль α-ФНО в сочетании с глубокой иммуносупрессией и высокой концентрацией РНК ВИЧ.

Ряд авторов указывают, что модификация экспрессии медиаторов воспаления, вызванная белками вируса, приводит к необратимым изменениям в иммунной системе при ВИЧ-инфекции [18]. При этом важную роль отводят провоспалительному цитокину α-ФНО, который усиливает пролиферацию Т-клеток, активирует экспрессию генов ВИЧ и инициирует активацию репликации вируса, находящегося в «дремлющем» состоянии [17, 20]. Кроме того, гиперпродукция α-ФНО вызывает целый ряд нарушений в иммунной системе, способствующих более быстрому прогрессированию болезни с поражением различных органов, в том числе почек.

По данным литературы, повышенный синтез α-ФНО, оказывающего фиброгенный эффект и способствующего продукции факторов роста, в том числе ТФР-β, может способствовать пролиферации фибробластов посредством стимуляции эпителиальной и мезенхимальной реакции. Это приводит к нарушению процессов деградации матрикса и

развитию коллагеноза с последующим исходом в фиброз [19, 21]. Установлено также, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией и нефропатией определяются высокие концентрации α -ФНО в крови. Выявленные изменения в системе медиаторов воспаления у ВИЧ-инфицированных пациентов с патологией почек, по-видимому, являются результатом привлечения макрофагов в интерстициальную ткань почек и отражают активность патологического процесса в почечной ткани. При этом уровень α -ФНО, по данным исследования, прямо коррелировал с ПУ и обратно со СКФ. Учитывая, что α -ФНО, источником которого служат клетки воспалительного инфильтрата, может вызывать не только поражение клубочков, но и участвовать в повреждении канальцевого эпителия, что обуславливает формирование тубулоинтерстициальных изменений, присоединение которых способствует прогрессированию ХБП. Такие корреляции нашли свое отражение и в проведенном исследовании.

Следовательно, полученные нами данные свидетельствуют о важной роли α -ФНО в развитии и прогрессировании хронического воспаления. Следует отметить, что α -ФНО участвует в тех же патологических процессах в почках у пациентов с хроническим гломерулонефритом, не инфицированных ВИЧ. Однако выявленные наруше-

ния регуляции продукции цитокинов у ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением почек являются одним из первых исследований в этой области.

Заключение

Таким образом, оценка динамики параметров иммунного и цитокинового статуса у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХБП свидетельствовала о преобладании у них провоспалительных и иммуносупрессорных реакций. В формировании повреждения почек при ВИЧ-инфекции установлена ведущая роль α -ФНО в сочетании с депрессией иммунной системы и высокой вирусемией, что отображено в схеме почечного континуума при ВИЧ-инфекции с точки зрения предикторов повреждения почек, экспрессии медиаторов воспаления. Приведенные данные о роли цитокинов в прогрессировании заболеваний почек расширяют понимание патогенеза хронического поражения почек, а исследования в этой области позволят открыть широкие возможности для предупреждения, прогнозирования течения и исхода ХБП, выбора патогенетически обусловленного лечения этих состояний.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Li Y, Shlipak MG., Grunfeld C, Choi AI. Incidence and risk factors for acute kidney injury in HIV Infection. *Am J Nephrol.* 2012;35(4):327-334. doi:10.1159/000337151.
- Jung O, Haack HS, Brodt HR, Grützmacher P, Geiger H, Amann K, Gröne HJ, Bickel M. Changing spectrum of renal disease in HIV infection. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013;138(38):1887-1891. doi:10.1055/s-0033-1349438.
- Hamid CK, Hameed RA, Khaliq BI, Manzoor R, Hamid CQ. HIV associated lupus like nephropathy. *Ethiop J Health Sci.* 2014;24(3):277-283.
- Alves TP, Hulgán T, Wu P, Sterling TR, Stinnette SE, Rebeiro PF, Vincz AJ, Bruce M, Ikizler TA. Race, kidney disease progression, and mortality risk in HIV-infected persons. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2269-2275.
- Rosenberg AZ, Naicker S, Winkler CA, Kopp JB. HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(3):150-160.
- Nadkarni GN, Konstantinidis I, Wyatt CM. HIV and the aging kidney. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014; 9(4): 340-345. doi:10.1097/COH.0000000000000067.
- Naicker S, Rahmanian S, Kopp JB. HIV and chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2015;83(7):32-38.
- Jotwani V, Li Y, Grunfeld C, Choi A, Shlipak MG. Risk factors for ESRD in HIV-infected individuals: traditional and HIV-related factors. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(5):628-635.
- Estrella MM, Fine DM, Atta MG. Recent developments in HIV-related kidney disease. *HIV Ther.* 2010;4(5):589-603.
- Ibrahim F, Hamzah L, Jones R, Nitsch D, Sabin C, Post FA. Comparison of CKD-EPI and MDRD to estimate baseline renal function in HIV-positive patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(6):2291-2297.
- Sereti I, Lane HC. Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus: Implications for Immune-Based Therapies. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1738-1755.
- Wang S, Hirschberg R. BMP7 antagonizes TGF- β -dependent fibrogenesis in mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;284:1006-1013.
- Mikulak J, Singhal PC. HIV-1 and kidney cells: better understanding of viral interaction. *Nephron Exp Nephrol.* 2010;115(2):15-21.
- Plaisier E, Lescure FX, Ronco P. Kidney and HIV infection. *Presse Med.* 2012;41(3):267-275. doi:10.1016.
- Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. *Цитокины*. СПб.: Фолиант; 2008.
- Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление.* 2004;2:16-22.
- Беляков Н.А., Рахманова А.Г. *Вирус иммунодефицита человека — медицина*. СПб.: Балтийский образовательный центр; 2010.
- Леви Д.Э. *ВИЧ и патогенез СПИДа*. Пер. с англ. М.: Научный мир; 2010.
- Conaldi PG, Bottelli A, Wade-Evans A, Biancone L, Baj A, Cantaluppi V, Serra C, Dolei A, Toniolo A, Camussi G. HIV-persistent infection and cytokine induction in mesangial cells: a potential mechanism for HIV-associated glomerulosclerosis. *AIDS.* 2000;14(13):2045-2047.
- French MA, Cozzi-Lepri A, Arduino RC, Johnson M, Achhra AC, Landay A. Plasma levels of cytokines and chemokines and the risk of mortality in HIV-infected individuals: a case-control analysis nested in a large clinical trial. *AIDS.* 2015;29(7):847-851.
- Картамышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г., Сергеева Т.В. Межклеточные взаимодействия в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения. *Нефрология и диализ.* 2002;4(4):255-259.

Поступила 25.06.2015