

На правах рукописи

СОЛОМАТИНА ЛИЛИЯ ВЛАДИМИРОВНА

**РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ
В ПАТОГЕНЕЗЕ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ
ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ ПРОГРАММНЫМ
ГЕМОДИАЛИЗОМ**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2012

Работа выполнена в лаборатории иммунологии воспаления Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской Академии Наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Гусев Евгений Юрьевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент,
старший научный сотрудник ФГБУН
Института иммунологии и физиологии УрО
РАН

Чистякова Гузель Нуховна

доктор медицинских наук, профессор
кафедры внутренних болезней № 2 ГБОУ
ВПО Уральской государственной
медицинской академии
Минздравсоцразвития России

Думан Вячеслав Львович

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, г. Пермь.

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2012 г. в _____ часов на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 004.027.01 при ФГБУН Институте иммунологии и физиологии УрО РАН по адресу: 620049, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке УрО РАН по адресу 620041, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, д. 22/20.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2012 г.

Ученый секретарь совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 004.027.01 при ФГБУН Институте иммунологии и физиологии УрО РАН,
доктор медицинских наук, профессор

И.А. Тузанкина

Актуальность

Терминальная почечная недостаточность (ТПН), под которой понимается необратимая терминальная стадия хронической почечной недостаточности (Vстадия хронической болезни почек, K/DOQI, 2002), требующая по жизненным показаниям проведения заместительной терапии, является важной медико-социальной проблемой в связи с высокими распространенностью, риском кардиоваскулярных осложнений, стоимостью лечения и летальностью, сопоставимой с таковой у онкологических больных с метастазированием (Q. Yao, 2004; V. Panichi, 2008; A.L.M. de Francisco, 2011; United States Renal Data System, 2011). В англоязычной литературе понятию ТПН соответствуют два термина – chronic renal failure и end-stage renal disease (А.Г. Земченков, Н.А. Томилина, 2004). Основными факторами риска развития критических состояний и высокой летальности пациентов с ТПН являются: сердечно-сосудистые заболевания, инфекции (M.J. Sarnak, 2000; T. Eleftheriadis, 2011), тромбгеморрагические осложнения (United States Renal Data System, 2011), метаболические нарушения (B.M. Curtis, 2005).

Причины возникновения указанных осложнений можно разделить на три группы: а) контакт крови с инородной поверхностью экстракорпорального контура при гемодиализе; б) факторы исходного заболевания (инфекционный, аутоиммунный процессы и др.); в) патогенетические факторы ТПН – интоксикация почечными экскретами, метаболический ацидоз, анемия, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия и др. (European Best Practice Guidelines, 2002).

Многочисленные исследования последнего времени показали важную роль системной воспалительной реакции (СВР) в патогенезе ТПН (P. Stenvinkel 2002; J.J. Carrero, P. Stenvinkel, 2009, 2010). Основными проявлениями СВР являются гиперцитокинемия, острофазный ответ, появление в системном кровотоке продуктов активации лейкоцитов и системы комплемента (M. Tarakcioglu, 2003; R. Schindler, 2006; F. Vaccaro, 2007; C.L. Meuwese, 2011). Эти предпосылки дают основание для рассмотрения патогенеза ТПН с позиции системного воспаления (СВ) как самостоятельного типового патологического процесса, по ряду своих атрибутов

отличающегося от классического воспаления и также имеющего обозначенные выше признаки СВР (Е.Ю. Гусев и др., 2007, 2008). В то же время многие зарубежные исследователи в качестве патогенетической основы развития кардио-васкулярных болезней при ТПН рассматривают МІА-синдром (malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome) (A.R. Qureshi, 2002; R. Pecoits-Filho, 2002; K. Kalantar-Zadeh, 2003). Однако, по нашему мнению, он в полной мере не может охарактеризовать патогенез ТПН, поскольку основу патогенеза формируют типовые патологические процессы, а надстройку на этом фундаменте – клинические дефиниции (синдромы, нозологии).

Цель исследования: охарактеризовать патогенез терминальной почечной недостаточности с позиции системного воспаления как типового патологического процесса.

Задачи исследования

1. Исследовать показатели острофазного (CRP) и цитокинового ответа (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TGF β 1), активации лейкоцитов (sIL-2R, ECP), микротромбообразования (D-димеры), тканевой деструкции (миоглобин, тропонин I) и дистресс-реакции (кортизол) в плазме крови пациентов с терминальной почечной недостаточностью.
2. Выявить наличие признаков типового патологического процесса и его отдельных феноменов с помощью интегральных критериев.
3. Провести сравнительный анализ изменений изучаемых параметров у пациентов с терминальной почечной недостаточностью до и после гемодиализа.
4. Охарактеризовать особенности хронического системного воспаления в зависимости от исходной нозологии (сахарный диабет, хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит) и наличия признаков МІА-синдрома.

Научная новизна

Впервые патогенез терминальной почечной недостаточности охарактеризован с позиции системного воспаления как типового патологического процесса.

Теоретическая и практическая значимость работы

На примере терминальной почечной недостаточности расширены представления о системном воспалении как типовом патологическом процессе.

Методологические подходы к изучению хронического системного воспаления (ХрСВ) могут быть использованы для разработки новых перспективных клинико-лабораторных критериев оценки состояния пациентов с терминальной почечной недостаточностью.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты диссертационной работы внедрены в научную работу лаборатории иммунологии воспаления Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, в клиническую практику МАУ «ГКБ №40» и МБУ ЦГКБ №23 г.Екатеринбурга.

Апробация материалов диссертации и публикации

Результаты исследований представлены на IV съезде физиологов Урала (г. Екатеринбург, 2009г.), 14th International Congress of Immunology (г.Кобе, Япония, 2010 г.), World Congress on Inflammation 2011 (г.Париж, Франция, 2011 г.).

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК РФ – 13, из них статей - 9.

Положения, выносимые на защиту

1. В патогенезе терминальной стадии почечной недостаточности значительную роль играет хроническое системное воспаление.
2. Проявления системного воспаления существенным образом не зависят от нозологической основы терминальной почечной недостаточности, а также наличия МІА-синдрома.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 108 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов, трех глав собственных результатов, заключения, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 265 источников, в том

числе 51 отечественный и 214 зарубежных. Работа иллюстрирована 3 рисунками и 31 таблицей.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Основную группу составили 42 пациента в стабильном состоянии с ТПН (средний возраст $45,4 \pm 13,0$ лет), в том числе 47,6% мужчин, получавших заместительную терапию программным гемодиализом (ГД) в ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1» г. Екатеринбурга (гл. врач – заслуженный врач России, д.м.н., Бадаев Ф.И., зав. отделением диализа – заслуженный врач России Злоказов В.Б.). Диагноз ТПН устанавливали на основании международных критериев (K/DOQI, 2002). Продолжительность диализного стажа ($M \pm m$) составила $63,0 \pm 9,6$ мес. Исходные заболевания, приведшие к развитию ТПН: диабетическая нефропатия - 8 пациентов (19,0%), хронический пиелонефрит – 12 пациентов (28,6 %) и хронический гломерулонефрит – 22 пациента (52,4 %). За период наблюдения (28 месяцев) летальность в группе составила 16,7%. Для проведения сравнительного анализа проявлений феноменов ХрСВ при МІА-синдроме основная группа была разделена на две подгруппы:

- пациенты с наличием МІА-синдрома ($n=10$; средний возраст $38,5 \pm 14,4$ года; мужчин - 40%);
- пациенты без МІА-синдрома ($n=30$; средний возраст $49,0 \pm 12,6$ лет; мужчин - 50%).

Наличие МІА-синдрома устанавливалось с учетом показателей индекса массы тела ($BMI < 18,5$ кг/м²) и/или гипоальбуминемии (альбумин ≤ 35 г/л). Именно эти параметры считались строгими предикторами высокого риска развития кардиоваскулярной патологии и смертности у диализных пациентов (К. Iseki, 1999; К. Kalantar-Zadeh, 2004; А.Н.А. Mazairac, 2011). Кроме того, критериями МІА-синдрома являлись признаки СВР (повышенные уровни CRP или одного из провоспалительных цитокинов в крови).

Процедуры гемодиализа проводились на аппаратах Fresenius 4008 или B|BRAUN Dialog с применением полисульфоновых мембран и бикарбонатного диализирующего раствора. Частота гемодиализа – 12 часов/нед. Применение антикоагулянтов – по протоколу процедуры гемодиализа. Скорость кровотока – 250-350 мл/мин. Сосудистым доступом у всех пациентов являлась артерио-венозная фистула (у 40 пациентов – нативная, у 2 – протез «Gor-tex»). Забор крови производили непосредственно до и через 5 минут после окончания четырех часового сеанса гемодиализа.

Контрольную группу составили 50 практически здоровых людей в возрасте 18-55 лет (средний возраст $34,1 \pm 10,4$ года, мужчин – 52%).

Группу сравнения составили 18 пациентов от 61 до 74 лет (средний возраст $66,4 \pm 4,2$ года, мужчин – 61,1%), не имеющие острых и обострений хронических воспалительных заболеваний и клинически значимой органной недостаточности. Группа сравнения была сформирована для исключения взаимосвязи развития ХрСВ и особенностей гомеостаза у пожилых лиц с признаками атеросклероза, поскольку у пациентов с ТПН отмечено ускоренное развитие атеросклероза и биологического старения (V. Camorean et al., 2005; S. Cottone et al., 2008).

В качестве методологической основы было выбрано ретроспективное исследование типа «случай-контроль».

У всех пациентов иммунохемилюминесцентным методом (автоматический анализатор «Immulite» фирмы «Siemens Medical Solution Diagnostics», США) в плазме крови определяли уровни показателей ХрСВ. Маркеры почечной недостаточности – уровни в крови мочевины и креатинина – определяли на анализаторе «РА-50» фирмы «Technicon» (США) с использованием наборов стандартных реактивов «AMES» (ПДЗ для мужчин – 0,12 ммоль/л, для женщин – 0,08 ммоль/л), а β_2 -микроглобулина (ПДЗ – 2000 нг/мл) – на анализаторе «Immulite».

Регистрация частных феноменов ХрСВ

1. Выраженность СВР оценивали с помощью интегральных показателей коэффициента и уровня реактивности (КР/УР), рассчитанных на основе

концентрации цитокинов – интерлейкинов (IL-6, IL-8, IL-10) и фактора некроза опухоли α (TNF α), а также С-реактивного белка (CRP) (таблица 1). В качестве дополнительных маркеров цитокинемии использовались IL-1 β (ПДЗ - 5 пг/мл) и трансформирующий фактор роста β 1(TGF β 1) (ПДЗ-7 нг/мл). TGF β 1 определяли иммуноферментным методом («DRG Instrument GmbH», Germany) у части пациентов (основная группа – 12 человек, группа контроля - 15 человек).

2. Активация лейкоцитов и макрофагов регистрировалась по концентрации растворимой формы рецептора к IL-2 (sIL-2R): ПДЗ – 700 ед/мл, критерий СВР – превышение ПДЗ, и маркеру внутрисосудистой активации эозинофилов – эозинофильному катионному белку (ЕСР): ПДЗ – 8 нг/мл; критерий СВР – ≥ 10 нг/мл (Е.Ю. Гусев и др., 2008).

3. Дистресс-реакция нейро-эндокринной системы (НЭС) фиксировалась по концентрации кортизола: норма – 138-690 нмоль/л, критерий дистресс-реакции при ХрСВ – > 690 нмоль/л (Е.Ю. Гусев и др., 2008).

4. Феномен системной альтерации оценивался по уровням маркеров тканевого повреждения: миокардспецифичной изоформы тропонина (тропонина I) и миоглобина. Критерий альтерации для тропонина I – превышение ПДЗ (0,2 пг/мл); для миоглобина – концентрация выше 60 нг/мл при уровне ПДЗ до 25 нг/мл (Е.Ю. Гусев и др., 2008).

5. Наличие феномена диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС) регистрировалось по содержанию в плазме крови D-димеров > 500 нг/мл при отсутствии тромбофлебитов и флеботромбозов (Л.П. Папаян, Е.С. Князева, 2002; S.A. Soheir et al., 2009).

Расчет интегральных показателей СВР

Выраженность СВР у каждого пациента определяли с использованием интегральных показателей: коэффициента реактивности (КР) и уровня реактивности (УР) по методу, разработанному в лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН (Патент на изобретение № 2335771 от 11.07.2006г.; Гусев Е.Ю. и др., 2006, 2008). Интегральный коэффициент

реактивности определялся по уровням в крови пяти наиболее значимых показателей: IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , CRP. Для каждого показателя, согласно его биологической значимости и особенностям кинетики, определяли диапазоны концентраций диагностической значимости. Каждому из них присваивали определённое значение индивидуального индекса реактивности (ИР): от 0 до 5, для IL-10 – до 6 (таблица 1).

Таблица 1 - Значения индексов реактивности (ИР) каждого показателя

Показатель	Норма (ИР-0)	Индексы реактивности (ИР) в баллах					
		1	2	3	4	5	
IL-6	<5,0 пг/мл	Кратность превышения ПДЗ*	1-2	2-8	8-40	40-200	>200
		Диапазон абсолютных значений	5-10	10-40	40-200	200-1000	>1000
IL-8	<10,0 пг/мл	Кратность превышения ПДЗ	1-2.5	2.5-10	10-50	50-250	>250
		Диапазон абсолютных значений	10-25	25-100	100-500	500-2500	>2500
IL-10	<5,0 пг/мл	Кратность превышения ПДЗ	-	1-2	2-5	5-20	20-100
		Диапазон абсолютных значений	-	5-10	10-25	25-100	100-500
TNF α	<8,0 пг/мл	Кратность превышения ПДЗ	1-2	2-5	5-20	20-100	>100
		Диапазон абсолютных значений,	8-16	16-40	40-160	160-800	>800
CRP	<1,0 мг/дл	Кратность превышения ПДЗ	1-3	3-15	>15	-	-
		Диапазон абсолютных значений	1-3	3-15	>15	-	-

Примечание: IL – интерлейкин; TNF α – фактор некроза опухоли α ; CRP – С-реактивный белок;

* ПДЗ – предельно допустимое значение – верхний уровень нормы. Например, нормальный уровень цитокинов IL-6, IL-10, TNF α (с частотой 98%) - <5 пг/мл, а IL-8 - <10 пг/мл, соответственно за ПДЗ принимали значения в 5 или 10 (для IL-8) пг/мл, а для CRP – 1 мг/дл (нормальные значения до 1 мг/дл). Для показателя IL-10 определено шесть индексов реактивности (ИР-6 > 500 пг/мл).

Затем, суммируя три наибольших значения ИР, определяли значения интегральных коэффициентов реактивности (КР) у каждого пациента, а на основе значений КР определялись уровни реактивности (шкала УР от 0 до 5 баллов), удобные для индивидуальной оценки СВР (Е.Ю. Гусев и др., 2008).

УР-0 (КР: 0-1 балл) – уровень нормы или воспалительных процессов без проявлений СВР;

УР-1 (КР: 2-4 балла) – пограничный уровень, типичен для проявлений СВР при хронических заболеваниях, но не характерен для ХрСВ, а при острых процессах практически исключает наличие СВ.

УР-2 (КР: 5-7 баллов) – некритический уровень СВР, исключающий непосредственный вклад гиперцитокинемии в индукцию шоковых состояний, характерен для обширных острых гнойно-воспалительных процессов, возможен при отдельных вариантах депрессивной фазы острого СВ, а при хронических процессах обуславливает высокую вероятность развития ХрСВ.

УР-3 (КР: 8-10 баллов) – условно критический уровень, при острых процессах характеризует гиперэргические варианты СВР при классическом воспалении или гипоэргические варианты развития СВ, при хронических – подтверждает наличие ХрСВ.

УР-4 (КР: 11-13 баллов) – критический и УР-5 (КР: 14-16 баллов) - абсолютно критический уровни характерны для фазы флогогенного удара (гиперэргическое состояние) острого СВ, редко выявляются при ХрСВ.

Диагностика хронического системного воспаления (ХрСВ)

У каждого пациента определяли наличие ХрСВ двумя способами по оригинальной методике, разработанной в лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН (заведующий лабораторией д.м.н. Гусев Е.Ю.).

Первый способ определения ХрСВ (Е.Ю. Гусев с соавт., 2008) рекомендован для динамического обследования. Суть способа заключается в определении на первом этапе степени СВР (определённые диапазоны колебаний УР при мониторинге процесса, шкала степеней СВР - от 0 до 4 баллов), а на втором этапе – в определении стадии ХрСВ с учётом наличия дополнительных феноменов ХрСВ и характера хронических органных морфо-функциональных изменений (Гусев Е.Ю. с соавт., 2008).

0-я стадия (риска развития ХрСВ) - наличие аутоиммунных, хронических деструктивных инфекционных и соматических заболеваний при наличии умеренных проявлений СВР (максимальные колебания СВР до $УР \leq 2$ баллов), но отсутствия других феноменов ХрСВ.

1-я стадия (пограничная) - наличие СВР (колебания УР до 2 баллов) и других признаков ХрСВ, кроме системного тканевого повреждения.

2-я стадия (неустойчивой компенсации) – наличие при мониторинговании процесса более высоких значений УР (≥ 3 баллов) или УР-2 при наличии феномена системной тканевой альтерации.

3-я стадия (субкомпенсированная, поскольку декомпенсированное развитие характерно только для острого СВ – шок 2-3 ст. и/или синдром полиорганной недостаточности) – выявляется взаимосвязь ХрСВ с прогрессированием хронических органных дисфункций или при $УР > 3$.

Учитывая дизайн исследования (короткий период мониторингования и отсутствие данных по характеру органных нарушений анамнестического характера), всех обследуемых лиц с определённой степенью вероятности проявления ХрСВ разделили на два кластера: 1) высокая вероятность наличия 1-й, но не 2-3-й стадий ХрСВ; 2) высокая вероятность наличия 2-3-й стадий ХрСВ.

Второй способ (**Шкала ХрСВ**) (Гусев Е.Ю. и др., 2011) позволяет ориентировочно выявить высокую вероятность наличия ХрСВ (при отсутствии выраженного острого воспалительного процесса) при однократном (скрининговом) обследовании пациента. Согласно указанной методике (таблица 2), каждому феномену ХрСВ (СВР, ДВС, системная альтерация, дистресс-реакция НЭС) присваивается определённое количество баллов шкалы ХрСВ (0-5 баллов для СВР и по 1 баллу при выявлении других феноменов), далее баллы суммируются. ХрСВ диагностируется при наличии ≥ 3 баллов шкалы ХрСВ (при $УР \geq 1$). Данный способ ориентирован на проведение межгрупповых сравнений и при использованном дизайне исследования позволяет более адекватно оценить вероятность наличия ХрСВ в исследуемых группах.

Таблица 2 - Шкала ХрСВ для оценки хронического системного воспаления

Феномен ХрСВ	Частный критерий ХрСВ	Единица измерения	Норма	Балл шкалы ХрСВ
СВР	Шкала УР	балл (от 0 до 5)	0	балл УР = балл ХрСВ
ДВС	D-димеры >500	нг/мл	≤250	1 балл
Системная альтерация ¹	Миоглобин>60	нг/мл	≤25	1 балл
	Тропонин I>0,2	нг/мл	<0,2	
Дистресс-реакция НЭС	Кортизол>690	нмоль/л	138-690	1 балл

Примечание: ХрСВ – хроническое системное воспаление; СВР – системная воспалительная реакция; УР – уровень реактивности; ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови; НЭС – нейро-эндокринная система. ¹ - для определения наличия системной альтерации достаточно одного критерия из двух.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 6.0. Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Характер распределения исследуемых показателей определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки достоверности различий между группами использовались критерии Манна-Уитни (U тест) и Дункана для независимых выборок и критерий Вилкоксона для зависимых выборок. Сравнение двух независимых групп на основании категориальных значений проводили с помощью критерия χ^2 , зависимых групп – χ^2 по методу МакНемара.

Исследование взаимосвязи между параметрами проводилось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициентов корреляции Спирмена (R).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка признаков хронического системного воспаления у пациентов с терминальной почечной недостаточностью

Первоначально основная группа была охарактеризована по общепринятым клиническим параметрам, характеризующим ТПН (уровни мочевины, креатинина и β 2-микроглобулина). В подгруппах диализных пациентов выявлено превышение ПДЗ указанных показателей в 100% случаев. Так, процедура ГД только частично снижала уровень креатинина (ммоль/л) – $0,51 \pm 0,26 / 0,29 \pm 0,08$ ($M \pm \sigma$ – до/после ГД) и

мочевины (ммоль/л) – $21,8 \pm 5,3 / 10,2 \pm 3,3$. Значения β_2 -микроглобулина составили – 36815 ± 9744 нг/мл и 32112 ± 15997 нг/мл до и после диализа соответственно, в группе контроля - 1508 ± 232 нг/мл, в группе сравнения - 2148 ± 652 нг/мл). В группе сравнения концентрация β_2 -микроглобулина превышала нормативные значения только в 5,6% случаев, что типично для людей пожилого возраста (А.А. Ляшенко 2003; В.Ф. Семенков, 2004).

Анализ феноменов ХрСВ, таких как СВР, дистресс-реакция нейро-эндокринной системы, ДВС и тканевое повреждение, а также их частных критериев показал наличие достоверных отличий по большинству параметров между группами диализных пациентов с одной стороны и групп контроля и сравнения – с другой (таблицы 3 и 4). Феномены ХрСВ у пациентов с ТПН (таблица 4) проявлялись не в одинаковой степени: реже отмечались признаки дистресс-реакции и ДВС, в то время как изменения со стороны интегральных показателей СВР (КР/УР) и системной альтерации выявлялись в более 90% случаев, что определялось выраженностью процесса и проводимой терапией (влияние антикоагулянтов на уровень D-димеров). У большинства больных ТПН выявлены высокие уровни СВР ($УР \geq 2$), не характерные для лиц, входящих в группы контроля и сравнения. В целом, интегральные показатели СВР – КР и УР – обладали большей диагностической эффективностью в отношении развития СВР внутри группы ТПН по сравнению с формирующими их частными критериями СВР, различия по которым у больных до и после процедуры ГД менее выражены (таблица 3). Кроме того, для всех частных показателей СВР характерна хаотичность (ненормальность) распределения практически во всех группах.

Основной причиной снижения уровня цитокинов во время процедуры ГД является не фильтрация, а сорбция этих белковых молекул на полисульфоновых мембранах (R. Schindler, 2006; В.С. Пилотович и др., 2011). Единственный эффективно фильтрующийся через мембрану цитокин – IL-8 (8,0–8,9 kDa) – относится к молекулам средней массы (0,3–12 kDa), как и β_2 -микроглобулин (11,8 kDa), который не фильтруется и не сорбируется на мембранах, судя по

стабильности его концентрации в крови до и после ГД. Остальные исследованные цитокины имеют большую молекулярную массу – от 17,5 kDa у TNF α и до 39 kDa у IL-10.

Таблица 3 – Значения показателей развития хронического системного воспаления в исследуемых группах

Показатель		Группа контроля (n=50)	Группа сравнения (n=18)	Основная группа	
				До диализа (n=42)	После диализа (n=42)
				1	2
IL-6 (пг/мл)	M \pm σ	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,5	8,5 \pm 11,5	5,4 \pm 4,4
	Me	0,9 ^{3,4}	1,9 ³	5,5 ^{1,2}	4,6 ^{1*}
IL-8 (пг/мл)	M \pm σ	5,6 \pm 1,6	8,6 \pm 4,2	233 \pm 378	64,2 \pm 80,0
	Me	4,9 ³	7,3 ³	163 ^{1,2,4}	32,9 ^{3*}
IL-10 (пг/мл)	M \pm σ	< 5	< 5	5,4 \pm 2,0	5,1 \pm 1,1
	Me			4,9	4,9
TNF α (пг/мл)	M \pm σ	4,3 \pm 1,0	8,1 \pm 14,3	101 \pm 118	59,6 \pm 69,1
	Me	3,9 ^{3,4}	4,3 ^{3,4}	58,9 ^{1,2,4}	27,6 ^{1,2,3*}
CRP (мг/дл)	M \pm σ	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,6	0,9 \pm 1,0	1,0 \pm 1,5
	Me	0,2 ^{3,4}	0,3	0,4 ¹	0,5 ^{1*}
КР (балл)	M \pm σ	0,04 \pm 0,2	0,6 \pm 0,9	6,0 \pm 2,3	4,5 \pm 2,2
	Me	0 ^{3,4}	0 ^{3,4}	6,0 ^{1,2,4}	5,0 ^{1,2,3*}
TGF β 1 (нг/мл)	M \pm σ	3,8 \pm 1,3	Не определяли	7,6 \pm 1,9	6,9 \pm 1,6
	Me	3,4 ^{3,4}		7,0 ^{1*}	6,8 ^{1*}
sIL-2R (ед/мл)	M \pm σ	316 \pm 101	382 \pm 138	1379 \pm 946	1191 \pm 553
	Me	282,0 ^{3,4}	37,5 ^{3,4}	1143 ^{1,2}	1151 ^{1,2}
ЕСР (нг/мл)	M \pm σ	3,9 \pm 1,6	6,2 \pm 2,6	41,0 \pm 23,4	26,3 \pm 13,2
	Me	3,3 ^{3,4}	6,0 ^{3,4}	37,0 ^{1,2,4}	26,7 ^{1,2,3*}
Кортизол (нмоль/л)	M \pm σ	349 \pm 129	416 \pm 128	537 \pm 167	517 \pm 196
	Me	321,5 ^{3,4}	380,5 ^{3,4}	535 ^{1,2}	524 ^{1,2}
Миоглобин (нг/мл)	M \pm σ	13,6 \pm 4,2	24,6 \pm 7,2	135 \pm 66	119 \pm 55
	Me	13,0 ^{3,4}	24,0 ^{3,4}	113 ^{1,2}	116 ^{1,2}

Примечание: IL – интерлейкин; TNF α – фактор некроза опухоли α ; CRP – С-реактивный белок; TGF β 1 – трансформирующий фактор роста β 1; sIL-2R - растворимый рецептор к интерлейкину-2; ЕСР – эозинофильный катионный протеин. Надстрочным шрифтом отмечены достоверные отличия по критерию Дункана ($p < 0,05$): ¹ - от группы контроля; ² - от группы сравнения; ³ - от группы больных до диализа; ⁴ - от группы больных после диализа, * - достоверные отличия в группах до и после диализа по критерию Вилкоксона.

Исследование концентрации условно противовоспалительных медиаторов показало, что при ТПН (как и при большинстве других хронических деструктивных заболеваний) на первый план выступает TGF β 1 (O. Garcia-Sanchez et al., 2010; R.G. Fassett et al., 2011), а повышение уровня IL-10 не характерно (таблица 3). Вероятно, основным источником TGF β 1 в крови выступают стромальные (прежде всего, сосудистые) макрофаги, отчасти, периваскулярные фибробласты, а при патологии – еще и активированные во внутрисосудистой среде тромбоциты, некоторые субпопуляции лимфоцитов и интерстициальные клетки почек. Учитывая высокую молярную концентрацию TGF β 1 в крови здоровых людей (примерно на 3 порядка выше исследуемых провоспалительных цитокинов), этот цитокин можно отнести к факторам противовоспалительной резистентности, которые играют существенную роль и при генерации острого СВ (Е.Ю. Гусев и др., 2008). Между тем, TGF β 1 может не только тормозить развитие СВР и патологическую активацию эндотелиоцитов, но и стимулировать процессы фиброза внутренних органов (D. Pohlers et al., 2009; M. Suthanthiran et al., 2009).

Концентрация IL-1 β в группах пациентов с ТПН была достоверно выше, чем в группах контроля и сравнения (по критерию Дункана). После проведения гемодиализа уровень цитокина незначительно снижался - между собой группы до и после ГД статистически значимо не различались по парному критерию Вилкоксона ($p=0,273$).

Феномен системной альтерации, регистрируемый по повышению уровней миоглобина и тропонина I, выявлялся в абсолютном большинстве случаев при ТПН (таблица 4). Вероятно, развитие вторичных органных повреждений при ТПН связано с системными микроциркуляторными нарушениями и значительными изменениями параметров гомеостаза, сопутствующими системному воспалению (Е.Ю. Гусев и др., 2007).

Дистресс-реакция нейро-эндокринной системы, диагностируемая по уровню кортизола >690 нмоль/л, наблюдалась у небольшой части пациентов с ТПН до и после процедуры ГД (таблица 4). Однако концентрация кортизола в среднем у

диализных больных достоверно превышала таковую в группах контроля и сравнения (таблица 3).

Таблица 4 – Частота выявления (%) хронического системного воспаления и его основных феноменов в исследуемых группах

ПОКАЗАТЕЛЬ		Группа контроля	Группа сравнения	Основная группа	
				До диализа	После диализа
УР	0	100	88,9	4,8	14,3
	1	0	11,1	16,6	33,3
	2	0	0	54,8	45,2
	3	0	0	21,4	7,2
	4	0	0	2,4	0
Дистресс-реакция НЭС	Кортизол > 690 нмоль/л	0	0	14,3	9,5
Системная альтерация	Миоглобин > 60 нг/мл	0	0	92,7	84,8
	Тропонин I > 0,2 нг/мл	0	0	7,1	14,3
ДВС	D-димеры > 500 нг/мл	0	0	38,1*	16,7*
СВР	УР > 0	0	11,1	95,2	85,7
ХрСВ	Определение по стадиям (2-3 ст.)	0	0	82,3	
	По Шкале ХрСВ	0	0	88,1	

Примечание: УР – уровень реактивности; ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови; СВР – системная воспалительная реакция; ХрСВ – хроническое системное воспаление. * - наличие достоверных отличий между группами пациентов до и после гемодиализа по критерию χ^2 ($p < 0,05$). При оценке исследуемых феноменов отличия между основной группой и группами контроля и сравнения достоверны (χ^2 , $p < 0,05$).

Несмотря на проявления всех исследуемых феноменов ХрСВ при ТПН, достоверные отличия между группами пациентов до и после ГД выявлены только в отношении ДВС (таблица 4), что, вероятно, обусловлено эффектом антикоагуляционной терапии и частично адсорбцией D-димеров на диализных мембранах, но не их фильтрацией (молекулярная масса – около 180 kDa).

Корреляционный анализ, проведенный между частными показателями ХрСВ, выявил отсутствие положительных взаимосвязей ($R > 0,4$; при $p < 0,05$) между большинством частных показателей СВР, кроме IL-8/TNF α (до и после ГД), IL-

6/CRP (до ГД) и IL-8/ЕСР (после ГД). Между тем, интегральные показатели КР и УР коррелировали с TNF α , IL-8, IL-6 (до и после ГД) и с ЕСР (после ГД). Это указывает на определённую автономность изменений маркеров СВР и дополнительно определяет целесообразность использования интегральных критериев.

Анализ выраженности ХрСВ на основании динамического обследования пациентов показал, что пациенты с ТПН в подавляющем большинстве случаев (82,3%) характеризовались наличием 2-3-й стадий ХрСВ, то есть очевидными проявлениями типового патологического процесса. Эти результаты подтверждались данными оценки по **Шкале ХрСВ** (наличие ХрСВ у 88,1% пациентов). У лиц контрольной группы признаков СВР и тем более ХрСВ не выявлено, однако в группе пожилых людей у части обследуемых (11,1%) обнаружено наличие признаков СВР, характерных для классического воспаления (УР >1).

В целом эффект ГД на проявление феноменов ХрСВ носит ограниченный характер – несколько снижаются выраженность СВР, преимущественно за счёт сорбции провоспалительных цитокинов, а также проявления ДВС в связи с использованием высоких доз антикоагулянтов по протоколу проведения ГД.

Проявления ХрСВ у пациентов с ТПН в зависимости от исходной нозологии и наличия признаков МІА-синдрома

Одной из задач исследования являлось сравнение частных и интегральных показателей ХрСВ при ТПН в зависимости от нозологической основы этого состояния. Анализ выраженности основных феноменов ХрСВ показал их относительное сходство при исходных заболеваниях. Так, частоты выявления отдельных проявлений ХрСВ в группах пациентов с разными нозологиями статистически значимо не отличались друг от друга, однако в отношении отдельных маркеров ХрСВ выявлены некоторые особенности. В частности, несмотря на отсутствие достоверных отличий по частоте выявления СВР при разных нозологиях, выраженность этого феномена отличалась: у больных сахарным диабетом до ГД интегральный критерий СВР – КР – был статистически значимо повышен по сравнению с таковым у пациентов с хроническим пиелонефритом и хроническим

гломерулонефритом ($M \pm \sigma$: $7,25 \pm 2,05$, $5,58 \pm 1,73$ и $5,82 \pm 2,54$, соответственно). После сеанса ГД сходная закономерность прослеживалась в отношении отдельных маркеров СВР (IL-6 и CRP). Частота выявления хронического СВ (**Шкала ХрСВ**) у пациентов до диализа с разными исходными заболеваниями достоверно не различалась, как и частота проявления отдельных феноменов этого процесса (ХрСВ). При этом необходимо учитывать малый объем выборок, получаемых при делении основной группы по исходным нозологиям. Вполне вероятно, что определенные различия удастся выявить при увеличении репрезентативности этих подгрупп. Однако уже сейчас можно утверждать, что возможные нозологические различия будут в целом менее принципиальны, чем отличия основной группы от групп контроля и сравнения.

Таким образом, результаты исследования показали, что проявления ХрСВ как типового патологического процесса существенным образом не зависят от исходного заболевания. Однако особенности действия факторов системного повреждения, присущие каждому заболеванию, могут оказывать влияние на отдельные проявления ХрСВ. Так, при хроническом гломерулонефрите возможна иммунокомплексная патология аутоиммунной природы, активность которой, как правило, не отличается большой стабильностью. То же можно сказать в отношении инфекционного процесса при хроническом пиелонефрите. Напротив, при сахарном диабете можно выделить целый спектр факторов, способствующих развитию системного повреждения, системных ангиопатий, тех или иных проявлений СВР ещё до развития ТПН (В.О. Burney, 2009; J.F. Navarro-Gonzalez, 2011). Эти процессы относительно стабильны, действуют кооперативно, но среди них сложно определить доминирующее звено.

Анализ данных обследования двух подгрупп пациентов – с признаками МІА-синдрома и без МІА-синдрома позволил прийти к сходному заключению: подразделение основной группы на частные клинические дефиниции существенным образом не влияет на проявления типового патологического процесса. Так, сравнительный анализ интегральных показателей (КР/УР) в исследуемых группах

позволил сделать вывод о разделении групп на два принципиальных класса: I класс – группы контроля и сравнения и II класс – основная группа (ТПН) с отсутствием / наличием МІА-синдрома (различия между группами II класса статистически не значимы). Анализ концентрации отдельных маркеров СВР у пациентов с наличием/отсутствием МІА-синдрома показал отсутствие достоверных отличий групп по большинству критериев (в том числе по уровню CRP, рассматриваемому большинством зарубежных исследователей в качестве основного критерия феномена «воспаление» при МІА-синдроме). Более того, в группе пациентов без МІА-синдрома уровни других маркеров воспаления (IL-8, TNF α , sIL-2R, ECP) были достоверно выше (критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$). Напротив, у пациентов с МІА-синдромом выявлены достоверно более высокие значения ($p < 0,05$) только уровня кортизола (критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$). При этом различия частот выявления частных феноменов СВ и самого типового патологического процесса по **Шкале ХрСВ** недостоверны: в группе больных с МІА-синдромом ХрСВ выявлялось в 80% случаев, в группе без МІА-синдрома – в 90%). Кроме того, индекс массы тела – ВМІ коррелировал только с уровнем CRP ($R=0,42$; $p=0,007$), но не других маркеров СВР.

Таким образом, ТПН характеризуется развитием ХрСВ, механизмы которого способствуют проявлению лишь отдельных специфических признаков МІА-синдрома. Результаты сравнительного анализа частных и интегральных показателей ХрСВ в основной группе пациентов выявили отсутствие четкой зависимости выраженности ХрСВ и его основных феноменов от наличия/отсутствия МІА-синдрома. Полученные данные свидетельствуют о том, что концепция МІА-синдрома не может сформировать целостный образ патогенеза ТПН.

Учитывая вышесказанное, типовой патологический процесс ХрСВ играет важную роль в развитии ТПН независимо от нозологической основы этого состояния. Системное воспаление интегрирует несколько патогенетически взаимосвязанных феноменов, а именно: эндогенную интоксикацию, системное повреждение, СВР, ДВС, стресс, а в некоторых случаях и дистресс-реакцию нейро-

эндокринной системы, латентную или клинически значимую органную дисфункцию (рисунок 1).

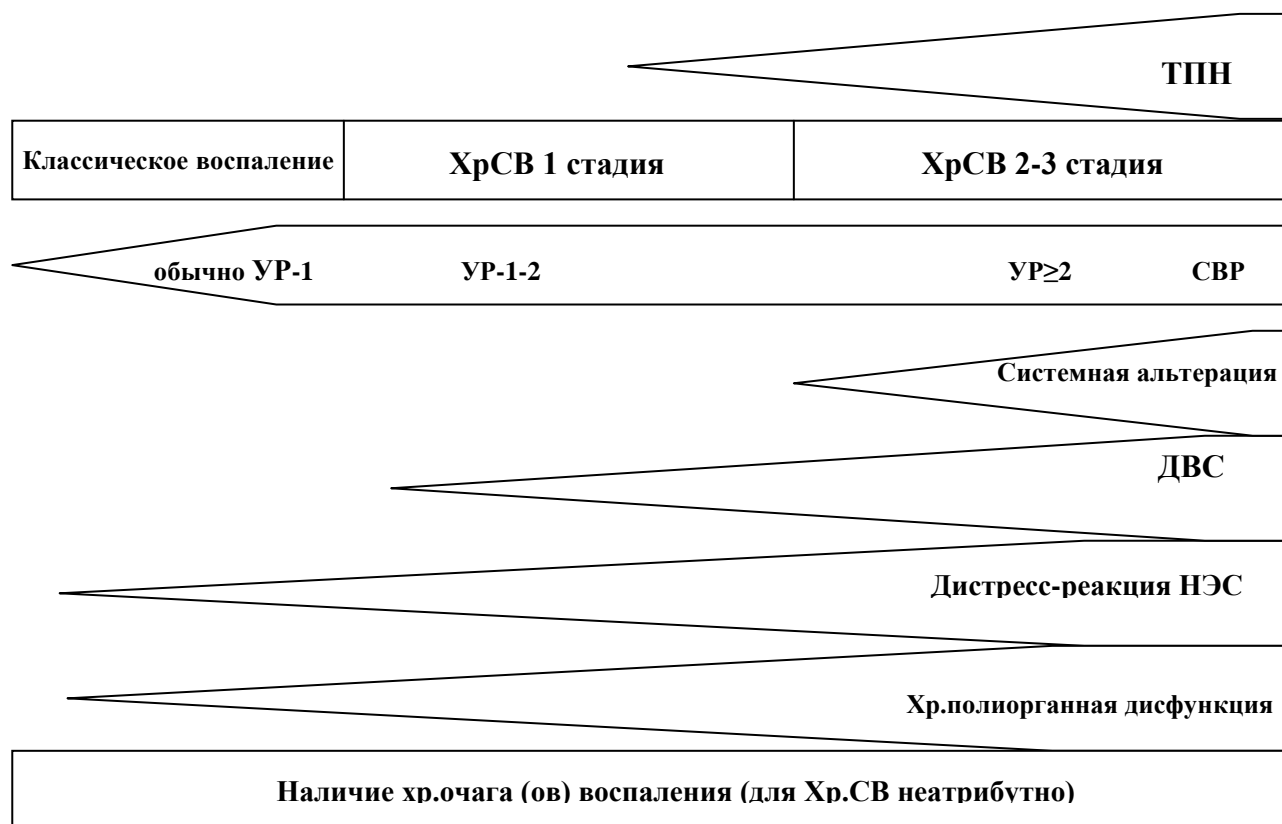


Рисунок 1 – Вероятность развития частных типовых патологических процессов при ХрСВ и классическом воспалении

Примечание: ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови; НЭС – нейро-эндокринная система; СВР – системная воспалительная реакция; ТПН – терминальная почечная недостаточность; УР – уровень реактивности; ХрСВ – хроническое системное воспаление.

Эти феномены можно идентифицировать с помощью конкретных клинико-лабораторных критериев (Е.Ю. Гусев с соавт., 2008). Движущая сила этого процесса отражена "осью": системное повреждение – СВР. Вероятными факторами системного повреждения в развитии СВР при терминальной почечной недостаточности, как и при других патологиях, становятся контакт крови с инородной поверхностью (специфично для ТПН), генерализация типовых микробных антигенов – патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (РАМР), некоторых продуктов тканевого распада и других эндогенных молекул, несущих образ возможного повреждения – молекулярных паттернов,

ассоциированных с опасностью (DAMP), иммунных комплексов и другие изменения гомеостаза, запускающие программу воспалительного ответа.

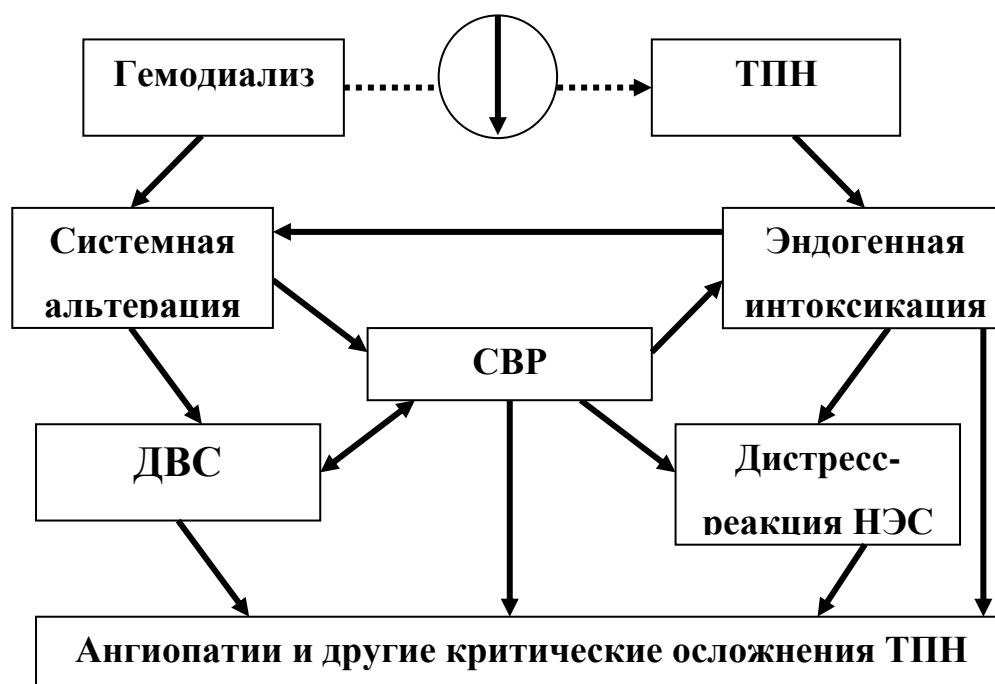


Рисунок 2 - Взаимосвязь типовых патогенетических феноменов при терминальной почечной недостаточности

Примечание: НЭС – нейро-эндокринная система; ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови; СВР – системная воспалительная реакция; ТПН – терминальная стадия почечной недостаточности. Пунктирная стрелка – угнетение, сплошная – индукция или потенцирование, ↓ – снижение проявлений ТПН вследствие гемодиализа.

Если рассмотреть сам процесс ХрСВ при ТПН, то он характеризуется не пограничными, а очевидными проявлениями - наличием 2-3-й стадий - данного вида типового патологического процесса (рисунок 1). Основными проявлениями этих стадий являются высокие для хронических процессов уровни СВР ($УР > 2$) или наличие $УР-2$ на фоне признаков системного тканевого повреждения. Вероятной причиной развития ХрСВ при ТПН является группа факторов, связанных с почечной недостаточностью (Ю.Г. Алексеевских, В.С. Колыбин, 1987; К. Amann et al., 1998; А.А. Carmona et al., 2011), процедурой ГД (К. Caglar et al., 2002; Molino et al., 2006) и особенностями патогенеза исходных заболеваний. В совокупности именно эти факторы определяют эффект системного повреждения, а затем и ответ на него в виде СВР и других феноменов ХрСВ (рисунок 2). В свою очередь, такие феномены

ХрСВ, как ДВС, СВР, дистресс-реакция НЭС являются известными факторами риска сосудистых осложнений (R.N. Foley et al., 1998; C. Zoccali et al., 2003; P. Stenvinkel et al., 2002, 2011).

Сравнительный анализ проявлений ХрСВ при ТПН и других хронических заболеваниях, проанализированных с помощью шкалы ХрСВ в лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН Института иммунологии и физиологии УрО РАН (зав. лабораторией д.м.н. Гусев Е.Ю.), показал, что ТПН, наряду с системной красной волчанкой, относится к 3-му классу патологий. 3-й класс характеризуется высокой вероятностью развития ХрСВ (>50%) и доминированием очевидных проявлений этого процесса (2-3-я стадии). Напротив, 1-й класс характеризуется низкой вероятностью (<20%), как правило, пограничных проявлений, ХрСВ (1-я стадия), а 2-й класс формирует «серую зону» между 1-м и 3-м классами (Е.Ю. Гусев и др., 2009).

Таким образом, доминирующим типовым патологическим процессом, лежащим в основе патогенеза сформировавшейся ТПН, является системное воспаление, что необходимо учитывать при описании нозологических и синдромальных моделей, ассоциированных с ТПН.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью выявляются признаки системной воспалительной реакции: острофазный ответ (CRP), гиперцитокинемия (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TGF β 1, но не IL-10), активация лейкоцитов (sIL-2R, ECP), а также маркеры тканевой деструкции, а у части больных - проявления системного микротромбообразования и дистресса.
2. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс выявляется с помощью интегральных показателей у большинства пациентов с терминальной почечной недостаточностью.
3. Процедура гемодиализа снижает выраженность большинства проявлений хронического системного воспаления, но не изменяет характер течения этого процесса.

4. Развитие хронического системного воспаления как типового патологического процесса у диализных больных существенным образом не зависит от факторов исходного заболевания и наличия МІА-синдрома.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Шкала ХрСВ и/или ее отдельные составляющие целесообразно использовать для мониторингования состояния пациентов с терминальной почечной недостаточностью и оценки эффективности противовоспалительной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Журавлева Ю.А. Выраженность системной воспалительной реакции у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих заместительную терапию программным гемодиализом / Ю.А. Журавлева, Л.В. Соломатина // Вестник РАМН. – 2008. - №6, прил. – С.150-151.

2. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс / Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко, В.А. Черешнев, Ю.А. Журавлева, Л.В. Соломатина // Цитокины и воспаление. – 2008. – № 4. – С. 3 - 10.

3. Системная воспалительная реакция у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью / Е.Ю. Гусев, Л.В. Соломатина, Ю.А. Журавлева, Т.Э. Зубова // Нефрология и диализ. – 2008. – Т.10, № 3-4. – С. 248 - 253.

4. Соломатина Л.В. Характеристика системной воспалительной реакции у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих заместительную терапию программным гемодиализом / Л.В. Соломатина, Е.Ю. Гусев, Ю.А. Журавлева // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 2. – С. 65 - 66.

5. Сравнительный анализ показателей системной воспалительной реакции у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью / Е.Ю. Гусев, Л.В. Соломатина, Ю.А. Журавлева, Т.Э. Зубова // Нефрология и диализ. – 2009. – Т.11, № 2. – С. 123 - 128.

6. Варианты развития хронического системного воспаления / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев, Ю.А. Журавлева, Л.В. Соломатина, Т.Э. Зубова // Медицинская иммунология. – 2009. – Т.11, № 2-3. – С. 131 -140.

7. Соломатина Л.В. Концепция МІА-синдрома и системного воспаления при терминальной почечной недостаточности / Л.В. Соломатина, Ю.А. Журавлева, Е.Ю. Гусев // Нефрология. – 2009. – Т.13, № 4. – С. 64 – 69.

8. Соломатина Л.В. Факторы противовоспалительной резистентности при развитии системной воспалительной реакции у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих заместительную терапию программным гемодиализом / Л.В. Соломатина // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 2/1. – С. 157 – 158.

9. Соломатина Л.В. Оценка уровней системной воспалительной реакции у пациентов с терминальной почечной недостаточностью / Л.В. Соломатина, Ю.А. Журавлева, Т.Э. Зубова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. – №2/1. – С. 204.

10. Соломатина Л.В. Сравнительный анализ проявлений хронической системной воспалительной реакции у пациентов с ТПН с наличием или отсутствием МІА-синдрома / Л.В. Соломатина, Ю.А. Журавлева // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. – №2/1. – С. 131.

11. Системное воспаление при хронической дисфункции трансплантированной почки / Е.Ю. Гусев, Л.В. Соломатина, Е.В. Панышина, Ю.А. Журавлева, Т.Э. Зубова // Нефрология и диализ. – 2011. – Т.13, № 2. – С. 82 – 88.

12. Integral level of reactivity as a means to estimate chronic systemic inflammation response / L.V. Solomatina, E.Y. Gusev, J. A. Zhuravleva, T.E. Zubova // International Immunology. – 2010. - V.22, Suppl. 1. – P. ii 149.

13. Solomatina L.V. Systemic inflammation as a risk factor of chronic renal allograft dysfunction / L.V. Solomatina, E.Y. Gusev, J. A. Zhuravleva // Inflammation Research. – 2011. – V. 60, Suppl.1. – P. 287.

Публикации в других изданиях

14. Характеристика системной воспалительной реакции у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев, Л.В. Соломатина, Ю.А. Журавлева, Т.Э. Зубова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. - № 2. – С. 19-21.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови

КР – коэффициент реактивности

НЭС – нейро-эндокринная система

ГД – гемодиализ

ПДЗ – предельно допустимое значение нормы

СВР – системная воспалительная реакция

ТПН – терминальная почечная недостаточность

УР – уровень реактивности

ХГН – хронический гломерулонефрит

ХПН – хронический пиелонефрит

ХрСВ – хроническое системное воспаление

σ – стандартное отклонение

CRP – C-reactive protein (С-реактивный белок)

IL – interleukin (интерлейкин)

ECP – eosinophil cationic protein (эозинофильный катионный протеин)

M – среднее значение

Me – медиана выборки

R – коэффициент корреляции Спирмена

sIL-2R – soluble interleukin-2 receptor (растворимый рецептор к интерлейкину-2)

TGF β 1 – transforming growth factor β 1 (трансформирующий фактор роста β 1)

TNF α – tumor necrosis factor α (фактор некроза опухоли α)

PAMP – pathogen-associated molecular patterns (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны)

DAMP – danger-associated molecular patterns (молекулярные паттерны, ассоциированные с опасностью)

СОЛОМАТИНА ЛИЛИЯ ВЛАДИМИРОВНА

**РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В
ПАТОГЕНЕЗЕ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ
ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ ПРОГРАММНЫМ
ГЕМОДИАЛИЗОМ**

Специальность 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук