

УДК 616.611-002-0.36.1.-008.9-07-092

О.О. Чучеліна, О.М. Годлевська, Я.Ю. Самбург

Харківська медична академія післядипломної освіти

МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТІ ТА ЇХНЯ ДИНАМІКА НА ТЛІ ЛІКУВАННЯ

Досліджено інтенсивність запальної відповіді у хворих на хронічну хворобу нирок: гломерулонефрит залежно від стадії ниркової недостатності. Вивчено вплив різних фармакотерапевтичних схем лікування на динаміку показників запальної відповіді.

Ключові слова: *хронічна хвороба нирок, гломерулонефрит, білки гострої фази запалення, гаптоглобін, церулоплазмін, α -2-макроглобулін.*

Однією з основних проблем сучасної клінічної нефрології є захворюваність на хронічну хворобу нирок: гломерулонефрит (ХХН: ГН) [1–4]. В останні роки процеси розвитку захворювання розглядають з позиції впливу неімунних факторів [5–7]. З'явився ряд повідомлень щодо важливої ролі у прогресуванні хронічної патології нирок реактантів гострої фази запалення [5, 8, 9].

Механізм формування протизапальної відповіді є універсальним, отже, має місце і при формуванні запальної реакції при загостренні ХХН: ГН [10–12]. Маркерами інтенсивності й адекватності гострофазової відповіді є відповідні зміни концентрацій білків гострої фази запалення у сироватці крові [13]. Загальний зміст гострофазової відповіді полягає у відновленні порушень гомеостазу [14, 15].

З метою вивчення інтенсивності запальної відповіді при хронічному гломерулонефриті (ХГН) у сироватці крові визначали вміст білків гострої фази запалення: церулоплазміну, гаптоглобіну, α -2-макроглобуліну. Означені білки належать до фракції α -2-глобулінів.

Матеріал і методи. Обстежено 100 осіб, з яких 80 — хворі на ХХН: ГН і 20 відносно здорових осіб, що ввійшли в контрольну групу. Хворі були розподілені на чотири групи. У 1-шу групу ввійшли 13 хворих із ХХН I ст.: ГН, АГ, у яких рівень креатиніну дорівнював ($0,09 \pm 0,03$) ммоль/л; ШКФ — ($103,22 \pm 12,46$) мл/хв, систолічний артеріальний тиск (САТ) — ($178,85 \pm 26,31$) мм рт. ст., діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) — ($102,69 \pm 17,15$) мм рт. ст. У 2-гу групу ввій-

шли 21 хворий із ХХН I ст.: ГН. До 3-ї групи ввійшли 34 пацієнти з ХХН III ст.: ГН, АГ, у яких рівень креатиніну становив ($0,23 \pm 0,09$) ммоль/л, ШКФ — ($57,06 \pm 15,54$) мл/хв, артеріальний тиск був підвищеним: САТ — ($170,58 \pm 23,96$) мм рт. ст., ДАТ — ($101,76 \pm 9,98$) мм рт. ст. У 4-ту групу ввійшли 12 пацієнтів із ХХН III ст.: ГН, НС з рівнем креатиніну — ($0,26 \pm 0,09$) ммоль/л, ШКФ — ($49,46 \pm 10,50$) мл/хв, які мали АГ: САТ — ($181,43 \pm 26,27$) мм рт. ст., ДАТ — ($105,71 \pm 8,52$) мм рт. ст. Вік хворих коливався у межах 16–74 років. З-поміж загальної кількості обстежених хворих було 38 (47,5 %) жінок і 42 (52,5 %) чоловіки. Всі хворі отримували базову терапію, яка складалася з препаратів антиоксидантної дії (вітамін Е в дозі 500 МО/добу), при НС — антикоагулянтів та антиагрегантів (гепарин 100–150 ОД/кг або фраксипарин 0,6–0,8 мл на введення; дипіридамол 250–350 мг/добу). Хворим з ХХН III ст.: ГН для корекції азотемії призначали препарати лактулози (дуфалак 30 мл 3 рази на день) та ентеросорбенти. При набряковому синдромі використовували діуретики (фуросемід 80–200 мг внутрішньо і довенно, індапамід). При АГ на тлі базової терапії призначали препарати інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) (фозиноприл 10–20 мг/добу) у поєднанні з блокаторами кальцієвих каналів (дилтіазем 180–240 мг/добу). Хворі з групи порівняння отримували крім базової терапії фозиноприл (10–20 мг/добу).

За допомогою стандартних біохімічних тестів у крові хворих визначали концентрації білків гострої фази запалення: церуло-

© О.О. Чучеліна, О.М. Годлевська, Я.Ю. Самбург, 2011

плазміну, α -2-макроглобуліну та гаптоглобіну.

Результати та їх обговорення. В усіх групах хворих на ХГН до початку лікування зафіксована досить висока активність у сироватці крові означених білків гострої фази запалення, що віддзеркалює наявність активного запального процесу.

Як видно з даних таблиці, концентрація α -2-макроглобуліну при ХХН I ст.: ГН, АГ була вища, ніж у контрольній групі, у 1,75 разу ($p < 0,05$), при ХХН I ст.: ГН цей показник перевищував контрольний рівень у 1,45 разу ($p > 0,05$). В групі пацієнтів з ХХН III ст.: ГН, АГ концентрація у сироватці крові α -2-макроглобуліну була у 1,97 разу ($p < 0,05$) вище контролю. ХХН III ст.: ГН, НС також супроводжувалася підвищенням рівня α -2-макроглобуліну в крові у 2,2 разу ($p < 0,05$) відносно контролю. При дослідженні вмісту церулоплазміну у сироватці хворих було встановлено, що при ХХН I ст.: ГН, АГ концентрація цього білка гострої фази запалення була вища за контрольний рівень у 1,44 разу ($p < 0,05$).

ні такі лікувальні підходи. У групі хворих із ХХН I ст.: ГН застосовували базове лікування у 12 (57,14 %) пацієнтів, 9 (42,85 %) пацієнтів отримували фозиноприл. Інгібітори АПФ та блокатори кальцієвих каналів приймали 27 пацієнтів, з яких 7 (25,92 %) мали діагноз ХХН I ст.: ГН, АГ; 14 (58,85 %) — ХХН III ст.: ГН, АГ і 6 (22,22 %) — ХХН III ст.: ГН, НС. Фозиноприл застосовували у 6 (14,63 %) хворих із ХХН I ст.: ГН, АГ; у 18 (43,90 %) хворих на ХХН III ст.: ГН, АГ та у 6 (22,22 %) пацієнтів із ХХН III ст.: ГН, НС. Завдяки лікуванню активність запального процесу зменшувалася, що викликало регресію показників запальної відповіді.

У хворих на ХХН I ст.: ГН лікування із застосуванням як базової терапії, так і інгібіторів АПФ сприяло зменшенню в крові хворих концентрацій білків гострої фази запалення: α -2-макроглобуліну — на 44 % до ($2,67 \pm 0,78$) г/л ($p < 0,05$), церулоплазміну — на 25 % до ($418,00 \pm 55,47$) мг/л ($p < 0,05$), гаптоглобіну — на 49 % до ($0,88 \pm 0,36$) г/л ($p < 0,05$). При лікуванні хворих на ХХН I ст.: ГН, АГ інгібіторами АПФ і блокаторами

Концентрація білків гострої фази запалення в сироватці крові хворих на ХХН: ГН ($M \pm t$)

Група обстежених	α -2-макроглобулін, г/л	Церулоплазмін, мг/л	Гаптоглобін, г/л
Контроль (n=20)	3,66 \pm 0,50	452,00 \pm 77,72	1,61 \pm 0,26
Хворі на ХХН I ст.: ГН, АГ (n=13)	6,32 \pm 0,56*	650,00 \pm 23,49*	2,52 \pm 0,41*
Хворі на ХХН I ст.: ГН (n=21)	5,30 \pm 0,50	602,10 \pm 11,93	1,97 \pm 0,22
Хворі на ХХН III ст.: ГН, АГ (n=34)	7,17 \pm 0,30*	776,94 \pm 61,90*	3,74 \pm 0,27*
Хворі на ХХН III ст.: ГН, НС (n=12)	7,96 \pm 0,41*	918,21 \pm 18,05*	4,14 \pm 0,19*

Примітка. * $p < 0,05$; різниця з контролем достовірна.

Рівень церулоплазміну у сироватці крові при ХХН I ст.: ГН підвищився порівняно з контролем у 1,35 разу ($p < 0,05$). У випадку ХХН III ст.: ГН, АГ збільшення рівня церулоплазміну відносно показника контрольної групи становило 1,7 разу ($p < 0,05$), а при НС — 2,05 разу ($p < 0,05$).

Підвищення концентрації гаптоглобіну відносно контролю відмічалось у всіх хворих на ХХН: ГН, зокрема, підвищення в 1,1 разу — у пацієнтів з ХХН I ст.: ГН, у 1,4 разу ($p < 0,05$) — при ХХН I ст.: ГН, АГ, у 2,15 разу ($p < 0,05$) — при ХХН III ст.: ГН, АГ, у 2,41 разу — при ХХН III ст.: ГН, НС.

З урахуванням сучасних рекомендацій щодо лікування ХХН: ГН [16, 17] та залежно від клініко-лабораторних показників у групах досліджуваних пацієнтів були застосова-

кальцієвих каналів зменшилась концентрація α -2-макроглобуліну на 20 % до ($4,38 \pm 0,98$) г/л ($p < 0,05$), церулоплазміну — на 8 % до ($512,00 \pm 53,38$) мг/л ($p < 0,05$), гаптоглобіну — на 41 % до ($1,54 \pm 0,36$) г/л ($p < 0,05$). Застосування інгібіторів АПФ викликало зниження рівня α -2-макроглобуліну в крові на 16 % до ($5,16 \pm 1,02$) г/л ($p < 0,05$), церулоплазміну — на 15 % до ($544,00 \pm 52,31$) мг/л ($p < 0,05$), гаптоглобіну — на 41 % ($1,56 \pm 0,33$) г/л ($p < 0,05$). У пацієнтів з ХХН III ст.: ГН, АГ лікування інгібіторами АПФ і блокаторами кальцієвих каналів сприяло зниженню вмісту α -2-макроглобуліну в крові на 35 % до ($3,63 \pm 0,97$) г/л ($p < 0,05$), церулоплазміну — на 13 % до ($636,00 \pm 78,56$) мг/л ($p < 0,05$), гаптоглобіну — на 38 % до ($1,96 \pm 0,90$) г/л ($p > 0,05$). Прийом фозиноприлу ви-

кликав зменшення концентрації в крові α -2-макроглобуліну на 37 % до $(4,78 \pm 0,98)$ г/л ($p < 0,05$), церулоплазмину — на 11 % до $(632,00 \pm 68,97)$ мг/л ($p < 0,05$), гаптоглобіну — на 29 % $(2,13 \pm 0,95)$ г/л ($p < 0,05$). Лікування пацієнтів із ХХН ІІІ ст.: ГН, НС сприяло зменшенню концентрації в крові α -2-макроглобуліну на 37 % до $(4,32 \pm 0,89)$ г/л ($p < 0,05$), гаптоглобіну — на 21 % до $(2,48 \pm 0,69)$ г/л ($p < 0,05$), церулоплазмину — на 18 % до $(678,00 \pm 58,63)$ мг/л ($p < 0,05$).

Важливо зазначити, що біологічна роль білків гострої фази запалення, які були визначені нами в дослідженні, не є однаковою. Так, гаптоглобін разом із церулоплазмином виконують перш за все транспортну функцію, яка полягає у виведенні фрагментів пошкоджених клітин та продуктів їх розпаду за рахунок зв'язування з ліпопротеїнами низької щільності [8, 18]. Таким чином, підвищення у сироватці крові у хворих на ХХН: ГН рівня гаптоглобіну та церулоплазмину свідчить на користь процесів мембранодеструкції, які є найбільш вираженими у хворих на ХХН ІІІ ст.: ГН, НС.

Гаптоглобін є активним метаболітом процесів, які мають місце у сполучній тканині. Він бере участь у стимуляції синтезу колагену, тому підвищення його рівня при ХГН також віддзеркалює процеси активізації синтезу колагену, який є характерним супутником розвитку та прогресування запальної реакції у нирковій тканині [8, 13].

Церулоплазмін є каталізатором синтезу таких медіаторів запалення, як гістамін та серотонін, тому його рівень є підвищеним при формуванні активної фази запалення у хворих на ХХН: ГН. Також він виступає у ролі ендogenous антиоксиданту, який перешкоджає надлишковому утворенню продуктів перекисного окиснення ліпідів, які посилюють процеси фіброзоутворення [13, 14]. Виходячи з цього положення, можна зробити висновок, що підвищення у сироватці крові досліджуваних хворих на ХХН: ГН вмісту гаптоглобіну та церулоплазмину пов'язано, з одного боку, з активізацією запальної відповіді, а з іншого — з інтенсифікацією процесів колагеноутворення на тлі перебудови гомеостазу за окислювальним типом.

У всіх хворих рівень α -2-макроглобуліну також був підвищений. α -2-макроглобін разом із церулоплазмином є маркерами функціонального стану ендogenous антиоксидантних та антипротеазних систем організму [19, 20]. Підвищення рівня α -2-

макроглобуліну при ХГН на тлі збільшення у сироватці крові вмісту церулоплазмину та гаптоглобіну віддзеркалює інтенсивність запальної відповіді та порушення у регуляторних медіаторних системах організму [20, 21]. Ці зміни, безумовно, сприяють додатковій стимуляції процесів мембранодестабілізації та мембранодеструкції, які виникають за умов активізації запалення у нирковій тканині при ХГН.

При зростанні досліджуваних показників у 2–2,5 разу діагностували високий ступінь запальної відповіді. Такий ступінь визначався у хворих на ХХН ІІІ ст.: ГН. Найменший ступінь запальної відповіді був характерний для хворих на ХХН І ст.: ГН, підвищення всіх показників було в межах 1,3 разу відносно контрольних значень [22]. Таким чином, складний різнобічний та різноспрямований характер змін у системі білків гострої фази запалення у хворих з різними клінічними варіантами ХГН, з одного боку, є цільним інтегральним діагностичним показником функціонального стану нирок, а з іншого боку, ще раз підтверджує наявність тканинної деструкції структурних елементів нирок, що виникають при запаленні, яке, безумовно, супроводжує розвиток ХГН.

Висновки

1. Розвиток ХХН: ГН супроводжується збільшенням концентрації в крові хворих реактантів гострої фази запалення: α -2-макроглобуліну, церулоплазмину і гаптоглобіну, що підтверджує наявність активного запального процесу, інтенсивність якого залежить від ступеня прогресування ниркової дисфункції і набуває максимального рівня при ХХН ІІІ ст.: ГН, НС.

2. Досліджувані показники є підвищеними у групі хворих з ХХН І ст.: ГН, що свідчить про активне запалення у нирках на тлі відносно сприятливого клінічного перебігу хвороби.

3. У хворих з ХХН ІІІ ст.: ГН, АГ та ХХН ІІІ ст.: ГН, НС спостерігалася більш виражена терапевтична ефективність комбінованого прийому фозиноприлу (10 мг/добу) і дилтіазему (180–240 мг/добу). Вказана комбінація ліків мала більш виражений проти-запальний ефект, ніж терапія інгібіторами АПФ (фозиноприл 20 мг/добу).

4. Терапія фозиноприлом (10–20 мг/добу) (група 3) мала більшу протизапальну дію при лікуванні хворих на ХХН І ст.: ГН, АГ, ніж комбінований прийом фозиноприлу і дилтіазему.

Список літератури

1. Руководство по нефрологии / под ред. Дж. А. Витворт, Дж. Р. Лоренс ; пер. с англ. Ю. Григоревич, А. Кухтевич. — М. : Медицина, 2000. — С. 123–161.
2. Мухин Н. А. Гломерулонефрит — ключевая проблема клинической нефрологии / Н. А. Мухин // Врач. — 1999. — № 11. — С. 4–6.
3. Рябов С. И. Нефрология / С. И. Рябов. — СПб. : Спец. лит., 2000. — 672 с.
4. Тареева И. Е. Нефрология : руководство для врачей / И. Е. Тареева. — М. : Медицина, 2000. — 668 с.
5. Бреннер Б. М. Механизмы прогрессирования болезней почек / Б. М. Бреннер // Нефрология. — 1999. — № 4. — С. 23–24.
6. Шулутко Б. И. Лечение гломерулонефритов / Б. И. Шулутко // Нефрология. — СПб. : Ренкор, 2002. — С. 338–359.
7. Lau K. K. Glomerulonephritis / K. K. Lau, R. J. Wyatt // Adolesc. Med. Clin. — 2005. — V. 16. — P. 67–85.
8. Титаренко О. Т. Значение определения церулоплазмينا и гаптоглобина в крови и активности трансаминадазы в моче в оценке течения туберкулеза органов мочевыделительной системы / О. Т. Титаренко, Т. Л. Перова, Н. В. Морозов // Клиническая медицина. — 1987. — № 9. — С. 101–104.
9. Noronha I. L. The inflammatory component in progressive renal disease — are interventions possible? / I. L. Noronha, C. K. Fujibara, R. Zatz // Nephrol. Dial. Transplant. — 2002. — V. 17. — P. 363–368.
10. Северин Е. С. Биохимические основы патологических процессов / Е. С. Северин. — М. : Медицина, 2000. — 304 с.
11. Kluth D. C. New approaches to modify glomerular inflammation / D. C. Kluth, A. J. Rees // J. Nephrol. — 1999. — V. 12, № 2. — P. 66–75.
12. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia / L. Persson, P. Engervall, A. Magnuson, T. Vikerfors // Scand. J. Infect. Dis. — 2004. — V. 36, № 5. — P. 365–371.
13. Белки острой фазы и их клиническое значение / В. А. Алешкин, Л. И. Новикова, А. Г. Мотов, Т. Н. Алешкина // Клиническая медицина. — 1988. — № 8 (66). — С. 39–48.
14. Активность и содержание церулоплазмينا в крови людей при острой и хронической алкогольной интоксикации / К. А. Мошков, С. О. Бурмистров, М. С. Усатенко [и др.] // Фармакология и токсикология. — 1986. — № 1. — С. 92–96.
15. Serum levels of acute phase proteins in patients with nonalcoholic steatohepatitis / M. Koruk, S. Taysi, M. C. Savas [et al.] // Turk. J. Gastroenterol. — 2003. — V. 14, № 1. — P. 12–17.
16. Шулутко Б. И. Гломерулонефриты / Б. И. Шулутко, С. Б. Макаренко, В. Р. Шумилкин. — СПб. : Ренкор, 2001. — 214 с.
17. Rashad S. Chronic kidney disease in the developing world / S. Rashad, M. D. Barsoum // N. Engl. J. Med. — 2006. — V. 354. — P. 997–999.
18. Строев Е. А. Определение концентрации гаптоглобина в сыворотке крови фотокалориметрическим методом / Е. А. Строев, В. Г. Макарова // Практикум по биологической химии. — М. : Высшая школа, 1986. — С. 177–178.
19. Веремеенко К. Н. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике / К. Н. Веремеенко. — К. : Здоров'я, 1971. — 215 с.
20. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis / P. Rocha-Pereira, A. Santos-Silva, I. Rebelo [et al.] // Br. J. Dermatol. — 2004. — V. 150. — P. 917–928.
21. Protein overload cells to release vasoactive and inflammatory mediators / C. Zoja, A. Benigni, G. Remuzzi // Exp. Nephrol. — 1999. — V. 7, № 5. — P. 420–428.
22. Декларац. патент на корисну модель № 7925 Україна, МПК G01N33/48. Спосіб діагностики інтенсивності запальної відповіді при хронічному гломерулонефриті / Чучеліна О. О. ; заявник і патентовласник — ХМАПО. — № 20041210374 ; заявл. 16.12.04 ; опубл. 15.07.05, Бюл. № 7.

О.А. Чучелина, О.М. Годлевская, Я.Ю. Самбург

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ И ИХ ДИНАМИКА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ

Исследована интенсивность воспалительного ответа при хронической болезни почек: гломерулонефрите в зависимости от стадии почечной недостаточности. Также изучено влияние различных фармакотерапевтических схем лечения на динамику показателей воспалительного ответа.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гломерулонефрит, белки острой фазы воспаления, гаптоглобин, церулоплазмин, α -2-макроглобулин.

O.O. Chuchelina, O.M. Godlevska, Ya.Yu. Samburg

MARKERS OF INFLAMMATION IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS AND ITS DYNAMICS DURING TREATMENT

Intensity of inflammatory response in chronic kidney disease: glomerulonephritis is investigated depending on the stage renal failure. The effect of various pharmacological treatments on the dynamics of the inflammatory response is studied.

Key words: *chronic kidney disease, glomerulonephritis, acute phase proteins, gaptoglobin, ceruloplasmin, α -2-macroglobulin.*

Поступила 02.06.11