

## МЕТОДОЛОГІЯ КЛІНІЧНОЇ ОЦІНКИ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТІ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

О.І. Ромаданова

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

### Вступ

Хронічна хвороба нирок (ХХН) залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини [7, 8]. Останні ниркові реєстри свідчать про те, що від 21,7% до 32,4% усіх випадків термінальної ХХН пов'язані з потребою удосконалення лікувальної тактики. Патогенез ХХН є предметом чисельних наукових досліджень у всьому світі [2, 9]. Ключовим ланцюгом у розвитку ХХН є клітинні механізми, порушення локальної гемодинаміки та порушення клубочкової фільтрації. Останнім часом зростає інтерес до ролі цитокінів у прогресуванні ХХН, особливо так званих прозапальних цитокінів, які активують метаболізм сполучної тканини, стимулюють проліферацію фібробластів, епітеліальних клітин, мезанхіального матриксу, включаються до ланок імунзапальних процесів у якості медіаторів [1, 14]. Клініко-метаболічні особливості хворих на хронічний гломерулонефрит (ХГ) тісно пов'язуються з формуванням термінальної ниркової недостатності, незалежно від її генезу, а корекція порушень на рівні клітинних механізмів при первинних та вторинних гломерулярних ураженнях дозволяє уповільнити розвиток ХХН [12, 13].

**Мета** дослідження полягала у вивчення клініко-метаболічних особливостей хворих на ХГ при прогресуванні ХХН.

### Матеріали та методи дослідження

Клініко-метаболічні особливості та клітинні індикатори прогресування ХХН у хворих на ХГ досліджено за комплексною програмою, якою передбачалось вивчення і урахування анамнестичних даних, картини перебігу ХХН у 111 хворих на ХГ, окремих показників системної гемодинаміки, лейко- та гемограми хворих, функціонального стану нирок (креатинін, сечовина, швидкість клубочкової фільтрації, добовий діурез, добова протеїнурія), а також вивчення особливостей мікроелементного гомеостазу та ліпідного профілю хворих на ХГ

при різних стадіях ХХН. Перелічене дозволило забезпечити всебічний аналіз клініко-метаболічних особливостей таких хворих і визначитись стосовно індикаторів клінічного моніторингу хворих. При постановці клінічного діагнозу й діагностики стадії ХХН застосовано класифікацію хвороб сечової системи для нефрологічної практики, що затверджена резолюцією II з'їзду нефрологів України [11]. Впродовж клінічного моніторингу та динамічного нагляду за пацієнтами дотримано лікувально - діагностичних стандартів та сучасні вимоги щодо етичної складової клінічних досліджень [10]. При виконанні дослідження застосовано клініко - статистичні та клініко - інформаційні методи: анамнестичний кількісний аналіз, експертна оцінка з подальшим кількісним аналізом результатів [3, 5]; клініко-статистичні, зокрема: варіаційна статистика [4], імовірнісний розподіл клінічних ознак з оцінкою достовірності результатів та кореляційний аналіз [15].

### Отримані результати та їх обговорення

У обстежених 111 хворих на ХГ середня тривалість перебігу ХГ складала  $(5,8 \pm 0,5)$  років; аналіз анамнестичних індикаторів щодо формування ХХН виявив достовірні ( $p < 0,05$ ) відмінності у тривалості основного захворювання - гломерулонефриту при різних стадіях. Так, при ХХН-I тривалість ХГ становила  $(3,8 \pm 0,2)$  р. при ХХН-II та III, відповідно  $(5,9 \pm 0,4)$  р. та  $(7,8 \pm 0,3)$  р., що може свідчити патогенетично - пускову роль хронічного гломерулонефриту у прогресуванні ХХН.

Тривалість артеріальної гіпертензії у хворих з ХХН-I становила  $(3,1 \pm 0,1)$  р. та була достовірно ( $p < 0,05$ ) меншою, ніж при ХХН II-III, відповідно -  $(4,2 \pm 0,4)$  р. та  $(6,1 \pm 0,5)$  р. Аналіз частоти набряків та пастозності виявив, що у  $(17,1 \pm 3,6)\%$  хворих були набряки, а у  $(10,8 \pm 2,9)\%$  - пастозність. І, якщо прояви пастозності у клінічних групах практично не відрізнялись за частотою (коливались у межах від  $(8,6 \pm 4,7)\%$ , при ХХН-I до  $(17,4 \pm 6,1)\%$ , при ХХН-II), то при ХХН-III частота набряків була достовірно ( $p < 0,05$ ) більшою (виявлена у  $(25,6 \pm 7,8)\%$  пацієнтів), ніж при ХХН-I; асцит зареєстровано у  $(5,1 \pm 3,5)\%$  хворих з ХХН-III.

За анамнестичними даними виявлено, що у  $(6,3 \pm 2,3)\%$  зі 111 хворих з ХХН на тлі ХГ впродовж останнього року мало місце зменшення маси тіла; достовірних відмінностей у взаємозв'язку з тяжкістю ХХН не виявлено, однак слід зазначити, що загальна тенденція характеризувалась односпрямованим зростанням частки таких хворих зі зростанням тяжкості ХХН. Серед обстежених хворих  $(7,2 \pm 2,5)\%$  скаржились на запах сечовини у повітрі, що видихається, при цьому - достовірно більша частка таких хворих саме з ХХН-III -  $(17,9 \pm 6,1)\%$ , тоді

як при ХХН-II – (2,7±2,7)%, а при ХХН-I таких пацієнтів не виявлено. Часті випадки або постійна наявність тошноти зареєстровані серед (8,1±4,5)% хворих з ХХН-II та (28,2±7,2)% хворих з ХХН-III ( $p<0,05$ ), що можна пояснити наростанням інтоксикаційних проявів.

Аналіз окремих показників системної гемодинаміки виявив зростання пульсового артеріального тиску зі зростанням тяжкості ХХН; так, якщо при ХХН I цей показник становив (53,2±4,3) мм. рт. ст., то при ХХН-II він був достовірно вищим – (66,8±5,1) мм. рт. ст., а при ХХН-III – (77,2±6,2) мм. рт. ст. Достовірне зростання пульсового артеріального тиску зі зростанням тяжкості ХХН відбувається за рахунок більш прогресивного зростання систолічного артеріального тиску, при меншому прогресуванні диастолічного артеріального тиску. Слід зазначити, що у всіх пацієнтів з ХХН визначався стійкий рівень підвищеного артеріального тиску, що знаходився у межах (140,0÷220,0) мм. рт. ст. – систолічний, (90,0÷125,0) мм. рт. ст. – диастолічний; пульсовий – (50,0÷75,0) мм. рт. ст.

Аналіз лейко- та гемограми хворих на ХГ залежно від стадії ХХН виявив окремі закономірності. Зокрема, з'ясовано що рівень вмісту гемоглобіну в середньому становить (119,7±7,9) г/л та визначається стадією ХХН. Так, якщо при ХХН-I рівень вмісту гемоглобіну становить (135,5±6,4) г/л, то при ХХН-II і особливо при ХХН-III він достовірно ( $p<0,05$ ) зменшується (відповідно до (110,2±5,3) г/л та (93,6±4,2) г/л). До того ж, при ХХН-II зменшується і кольоровий показник – до (0,84±0,03) од, у порівнянні з ХХН-II, де він становить (0,92±0,01) од та достовірно не відрізняється від ХХН-I – (0,91±0,02) од. Наведене пояснюється зменшенням рівня вмісту еритроцитів у периферичній крові: при ХХН-I він становить (3,93±0,32)  $10^{12}$ /л, при ХХН-II та ХХН-III, відповідно (3,51±0,28)  $10^{12}$ /л та (3,11±0,25)  $10^{12}$ /л,  $p<0,05$ . На цьому тлі має місце прогресуюче зростання ШОЕ при зростанні стадії ХХН: з (6,0±0,3) мм/г до (12,1±0,4) мм/г,  $p<0,05$ .

При клінічному дослідженні сечі, залежно від стадії ХХН, виявлено зростання лейкоцитів та циліндричної форми епітеліальних клітин. Так, виявлено що при ХХН-III рівень вмісту лейкоцитів у сечі в 2,5 р. перевищує цей показник при ХХН-I (відповідно (6,5±1,5) п/з та (16,5±2,4) п/з). Виявлено зростання рівня вмісту у сечі еритроцитів: при ХХН-I – (13,0±2,0) п/з, при ХХН-III – (32,0±3,0) п/з,  $p<0,001$ , а також рівня вмісту білків (при ХХН-I – у частини хворих виявлялися лише сліди білка, тоді як при ХХН-III рівень щоденної втрати білка становить (2,621±0,180) г/л, що більше ніж при ХХН-II – (0,034±0,009) г/л,  $p<0,001$ ).

На тлі вищезазначених процесів добова протеїнурія серед хворих досліджуваних груп достовірно відрізнялась. І, якщо при ХХН-I вона становила (0,94±0,18) г/добу, то при ХХН-II – стрімко ( $p<0,001$ ) зростає до (3,39±0,47) г/добу і прогресує ( $p<0,05$ ) до рівня (4,89±1,48) г/добу при ХХН-III. Прогресуючі втрати білка з сечею відбуваються за умов зниження рівня клубочкової фільтрації та, відповідно, добового діурезу. Так, якщо при ХХН-I рівень клубочкової фільтрації становила (96,3±5,1) мл/хв, а при ХХН-II – (82,2±4,5) мл/хв, то при ХХН-III – практично в два рази менша і становить (38,3±2,9) мл/хв ( $p<0,05$ ). При цьому добовий діурез, залежно від стадії ХХН, у хворих з ХХН-III був меншим: (1,50±0,15) л/добу та (0,75±0,1) л/добу, відповідно. Вищезазначені зміни супроводжувалися зростанням рівня сечовини та креатиніну.

Основні зміни мікроелементного гомеостазу хворих на ХГ залежно від стадії ХХН характеризувалися зростанням вмісту калію та зменшенням ( $p>0,05$ ) рівня кальцію у периферичній крові, що відповідно формувало дисбаланс у співвідношеннях цих мікроелементів. Так, між показниками вмісту калію у хворих з ХХН-I та ХХН-III виявлена достовірна ( $p<0,05$ ) різниця (відповідно (4,7±0,4) ммоль / л та (6,3±0,2) ммоль/л), тоді як у хворих з ХХН-I рівень вмісту калію не відрізнявся від контролю. Із наведеного можна дійти висновку, що дисбаланс формується за рахунок накопичення калію. У цілому зміни мікроелементного гомеостазу, окрім підвищення рівня калію, відбуваються у межах референтних значень.

Рівень вмісту загального холестерину сироватки крові по групі хворих на ХГ був відносно вищим, ніж в контрольній; відповідно (5,20±0,41) ммоль/л та (4,23±0,71) ммоль/л, однак статистично не відрізнявся. Це пов'язано з тим, що залежно від стадії ХХН мала місце зворотна залежність у показниках вмісту ЗХ. Так, якщо при ХХН-I він становив (6,05±1,09) ммоль/л, то при ХХН-III – не відрізнявся від групи контролю. У хворих на ХГ при ХХН-I виявлено рівнів усіх показників, що характеризують підвищену ліпазну активність крові, насамперед за рахунок тригліцеридів (ТГ; в 2,4 рази) та ліпопротеїдів дуже низької щільності (в 2,2 рази). Аналогічною закономірністю характеризувалася динаміка вмісту ТГ та фосфоліпідів (ФЛ) на етапах розвитку ХХН, що може свідчити стосовно максимального підвищення ліпазної активності крові саме при ХХН-I та її зменшення при наступних стадіях ХХН; з формуванням відповідного ліпідного профілю хворих на ХГ.

За результатами кореляційного аналізу виявлено наявність залежності між рівнем ЗХ та концентрацією креатиніну ( $r_{XY}=+0,68$ ) і сечовини ( $r_{XY}=+0,58$ ). Рівень загального білка сироватки крові корелював з концентрацією ЗХС ( $r_{XY}=-0,91$ ). Окрім того, відзначено наявність достовірного кореляційного взаємозв'язку між рівнем ЗХС та практично усіма показниками ліпідного профілю: тригліцеридами ( $r_{XY}=+0,88$ ), ліпопротеїдами низької щільності ( $r_{XY}=+0,76$ ) та дуже низької щільності ( $r_{XY}=+0,88$ ). Виявлена, також, кореляційна залежність між рівнем ліпопротеїдами низької щільності (ЛНЩ) та концентрацією білка плазми крові ( $r_{XY}=-0,64$ ), прямий кореляційний взаємозв'язок виявлений між рівнями ЛНЩ та ТГ ( $r_{XY}=+0,57$ ), ЛНЩ та ЛДНЩ ( $r_{XY}=+0,58$ ). Виявлено наявність прямого взаємозв'язку між рівнями вмісту ТГ та креатиніну ( $r_{XY}=+0,73$ ) і сечовини ( $r_{XY}=+0,69$ ), а також зворотного - між вмістом ТГ та білків сироватки крові ( $r_{XY}=-0,91$ ), ТГ і протеїнурією ( $r_{XY}=+0,56$ ). Окрім того, рівень ТГ корелює з рівнем ЛДНЩ ( $r_{XY}=+0,97$ ).

#### Висновки

1. Аналіз анамнестичних індикаторів щодо прогресування ХХН виявив достовірні ( $p<0,05$ ) відмінності у тривалості ХГ при різних стадіях ХХН, що може бути свідченням патогенетично - пускової ролі ХГ у прогресуванні ХХН. Анамнестичні дані свідчать на користь взаємозв'язку між стадією ХХН та тривалістю ХГ, а також термінами появи АГ.

2. Зміни периферичної крові при прогресуванні ХХН у хворих на ХГ характеризуються помірною лейкопенією ( $p<0,05$ ), відносною еозинофілією ( $p<0,05$ ) з лімфоцитозом ( $p<0,05$ ) та моноцитозом ( $p<0,05$ ). Виразність цих змін пов'язується з прогресуванням ХХН та залежно від її стадії супроводжується змінами червоної крові, насамперед зменшенням рівня вмісту еритроцитів ( $p<0,05$ ) та зростанням ШОЕ ( $p<0,001$ ).

3. Наявність елементного дисбалансу (калій / кальцій) при ХХН-ІІ і особливо при ХХН-ІІІ) у хворих на ХГ може сприяти формуванню підвищеного АТ, метаболічних порушень та порушень водно-електролітного обміну, а також негативно впливає на тонус стінок судин, що опосередковано ускладнює перебіг ХГ.

4. Виявлений кореляційний взаємозв'язок між вмістом ЛДНЩ та показниками ліпідного профілю, а також між ЛДНЩ і протеїнемією, протеїнурією та азотемічними показниками характеризується такою ж силою і направленістю, що і взаємозв'язки між рівнем вмісту ТГ та вищезазначеними показниками.

5. Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням клітинних механізмів розвитку ХХН у взаємозв'язку з особливостями метаболічного профілю хворих, а також - з визначенням клітинних індикаторів прогресування ХХН.

#### Література

1. Аткинс Р. Гломерулонефрити / Р. Аткинс // Нефрология и гемодиализ. - 2000. - Т. 2, № 4. - С. 225-230.
2. Доказательная медицина: ежегодный международный справочник / Пер. с англ. - Вып.3. - М.: Медиа-Сфера, 2004. - 687 с.
3. Ледошук Б.О. Проблеми систематичних і випадкових помилок під час планування та виконання наукових досліджень / Б.О. Ледошук, Н.К. Троцюк // Демографічна та медична статистика у ХХІ столітті: матеріали конференції. - Київ, 2004. - С.121-124.
4. Лищук В.А. Информатизация клинической медицине / В.А. Лищук // Клиническая информатика и телемедицина. - 2004. - № 1. - С.7-13.
5. Лучишев П.А. Разработка и применение метода наименьших квадратов для аппроксимации результатов планиметрического анализа: метод. рекомендації / П.А. Лучишев, С.П. Шкляр, Г.В. Горяинова, М.П. Бурых. - Харьков, 2000. - 16 с.
6. Москаленко В.М. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я: підручник / Заг. ред. Москаленко В.М., Вороненко Ю.В. - Тернопіль, 2002. - С. 50-75.
7. Пиріг Л.А. Дисліпідемія при гломерулонефриті та значення для прогресування захворювань нирок / Л.А. Пиріг, І.А.Дудар // Врачебная практика. - 2000. - № 2. - С. 13-20.
8. Пиріг Л.А. Механізми і шляхи подолання резистентності перебігу захворювань нирок в терапевтичній клініці / Л.А. Пиріг // Тези XIV з'їзду терапевтів України. - Київ. - 1998. - 134 с.
9. Пиріг Л.А. Організація нефрологічної допомоги на засадах сімейної медицини / Л.А. Пиріг // Український журнал нефрології та діалізу. - 2005. - № 3. - С. 1-3.
10. Правила надлежачей клинической практики (GCP) в Европейском Союзе. Хельсинская Декларация Медицинской Ассоциации // Провизор. - 1997. - № 15. - С. 11-15.
11. Резолюція ІІ з'їзду нефрологів України // Український журнал нефрології та діалізу. - 2005. - № 4 (7). - С. 2-5.
12. Семидоцька Ж.Д. Интерлейкины - маркеры течения хронической болезни почек / Ж.Д. Семидоцька, Т.С. Оспанова, И.А. Чернякова [и др.] // Матеріали ІІІ з'їзду нефрологів України. - Луганськ, 2009. - С. 44-48.
13. Семидоцька Ж.Д. Про чинники прогресування хронічної ниркової недостатності / Ж.Д. Семидоцька, Т.С. Оспанова, О.С. Більченко [и др.] // Український журнал нефрології та діалізу. - 2005. - № 3 (6). - С. 57-60.

14. Тареева И.Е. Пути торможения развития хронической почечной недостаточности / И.Е. Тареева, И.М. Кутырина, А.Ю. Николаев [и др.] // Терапевтический архив. – 2000. – Т. 72, № 6. – С. 9–14.

15. Poque J.Y. Overcoming the limitation of currents meta-analysis of randomized controlled trials / J.Y. Poque // Lancet. - 1998. - Vol. 351, № 724. - P. 971-975.

#### Резюме

**Ромаданова О.И.** *Методологія клінічної оцінки метаболічних порушень при хронічному гломерулонефриті на різних стадіях хронічної хвороби нирок.*

Досліджені клініко-метаболічні особливості пацієнтів з первинним гломерулярним ураженням на різних стадіях хронічної хвороби нирок, зокрема виконано аналіз анамнестичних індикаторів прогресування, досліджено мікроелементний профіль 111 хворих на хронічний гломерулонефрит залежно від стадії хронічної хвороби нирок, вивчені кореляційні взаємозв'язки клітинних механізмів та клініко-метаболічних індикаторів прогресування.

**Ключові слова:** хронічний гломерулонефрит, хронічна хвороба нирок, прогресування, клітинні механізми, метаболізм.

#### Резюме

**Ромаданова О.И.** *Методология клинической оценки метаболических нарушений при хроническом гломерулонефрите на разных стадиях хронической болезни почек.*

Изучены клинико-метаболические особенности больных с первичным гломерулярным поражением на разных стадиях хронической болезни почек, в частности выполнен анализ анамнестических индикаторов прогрессирования, изучен микроэлементный профиль 111 больных с хроническим гломерулонефритом в зависимости от стадии хронической болезни почек, изучены корреляционные связи клеточных механизмов и клинико - метаболических индикаторов прогрессирования.

**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, хроническая болезнь почек, прогрессирование, клеточные механизмы, метаболізм

#### Summary

**Romadanova O.I.** *The methodology of clinical assessment of metabolic abnormalities in primary glomerular impairment at different stages of chronic kidney disease.*

The author has investigated clinical metabolic peculiarities of patients with primary glomerular injury at different stages of chronic kidney disease, and has particularly analyzed anamnesis indicators of progression, standardized microelemental profile of 111 patients with chronic glomerulonephritis depending upon the stage of chronic kidney disease and carried out the investigation of correlation relationship between cellular mechanisms of progression and clinical metabolic indicators.

**Key words:** primary glomerular impairment, chronic kidney disease, cellular-molecular mechanisms, efficacy of correction.

*Рецензент: д.мед.н., проф. С.П. Шкляр*

УДК 616.24-007.272-036.1-07 :616.127]-085.276+615.23

## МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД: ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ЕГО УРОВНЕЙ С ЧАСТОТОЙ ОБОСТРЕНИЙ И СТЕПЕНЬЮ ОГРАНИЧЕНИЯ ВОЗДУШНОГО ПОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЁГКИХ

**Бен Аммар Сауссен**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

#### Введение

Известно, что натрийуретический пептид В-типа (BNP) содержит 32 аминокислотных полипептида и выделяется преимущественно желудочками сердца, регулируя широкий спектр физиологических эффектов, включая диурез, натрийурез, вазодилатацию [3]. Гипоксические расстройства у пациентов также определены в качестве триггерного фактора повышенной секреции BNP [4-5], именно поэтому уровни BNP могут отражать наличие и индицировать тяжесть пациентов с ХОЗЛ. В то же время, сведения об использовании уровней циркулирующих BNP в дифференциальной диагностике и клинической оценке пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) практически отсутствуют; при этом, ХОЗЛ достаточно часто является сопутствующей патологией. Именно поэтому, в клинической практике трудно определить, какая из патологий в данной клинической ситуации является ведущей [1]. Подтверждением этого положения служит исследование S.Behar, в котором ХОЗЛ диагностировали у пациентов перенесших инфаркт миокарда более чем в 70% случаев и чаще, в первую очередь у курильщиков. В этой же группе больных с сочетанной патологией были отмечены более высокая летальность и более высокая частота развития легочно-сердечной недостаточности. ИБС различной степени выраженности встречается практически у каждого второго больного ХОЗЛ. При этом, продемонстрировано, что снижение FEV<sub>1</sub> на 10% увеличивает вероятность смертельного исхода у больного с сочетанной патологией на 14% [2].

**Цель** исследования состояла в изучении уровней мозгового натрийуретического пептида во взаимосвязи с частотой обострений и степенью ограничения воздушного потока у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием лёгких.