

УДК 616.611-002

Інтенсивність запальної відповіді при хронічному гломерулонефриті

*О.О. Чучеліна, Я.Ю. Самбург**Харківська медична академія післядипломної освіти*

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

Однією з основних проблем сучасної клінічної нефрології є захворюваність на хронічну хворобу нирок (ХХН): гломерулонефрит (ГН) [14, 20]. Не зважаючи на те, що розповсюдження гломерулонефриту порівняно з хворобами серцево-судинної та дихальної систем є невеликим, ураженість населення, переважно молодого віку, неспинний, прогресуючий перебіг захворювання, що призводить до втрати працездатності, роблять проблему гломерулонефриту соціально важливою [2, 6].

В останні роки процеси розвитку хронічного гломерулонефриту розглядають з позиції впливу неімунних факторів [4,7,10,17]. З'явився ряд наукових повідомлень о важливій ролі у прогресуванні хронічної патології нирок реактантів гострої фази запалення [15, 18].

Провідна роль у гострофазовій відповіді належить змінам у чотирьох протеолітичних медіаторних системах: системі згортання, системі комплементу, калікреїн-кінінової та плазмінової системах. При взаємодії цих систем відбувається активізація молекул комплементу та кінінів з подальшою опсонизацією, хемотаксисом, дегрануляцією опасистих клітин, підвищенням проникності судинної стінки та розширенням судинного просвіту. Наслідком цих процесів є активізація фагоцитозу. Фагоцитуючі макрофаги та нейтрофіли виділяють кислі та нейтральні лізосомальні протеази, які грають значущу роль у процесах клітинно-мембранного пошкодження завдяки протеолітичній активації медіаторів.[1,8,9] Перелічені вище патологічні процеси контролюють білки гострої фази (БГФ) запалення. [16]. Насамперед БГФ є інгібіторами та дезактиваторами тих ферментів, які вивільнюються внаслідок деструкції клітин та можуть призводити до вторинного пошкодження тканин [3]. Вищезначений механізм формування протизапальної відповіді є універсальним і також має місце при формуванні запальної реакції при загостренні ХХН: ГН.

З метою визначення інтенсивності запальної відповіді у хворих на різні клінічні варіанти перебігу ХХН: ГН ми визначали у сироватці крові рівні гаптоглобіну, церулоплазміну та α -2-макроглобуліну.

Матеріал і методи

Обстежено 100 осіб, з яких 80 – хворі на ХХН: ГН і 20 відносно здорових осіб, які склали групу контролю. Всі хворі були поділені на 4 групи: I група – 13 хворих із ХХН I ст.: ГН, артеріальні гіпертензія (АГ) (креатинін $0,09 \pm 0,03$ 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.; II група – 21 хворий із ХХН II ст.: ГН. Третю та четверту групи склали 48 пацієнтів із ххн III ст.: ГН, 34 з яких мали ххн III ст.: ГН, АГ (креатинін – $0,23 \pm 0,09$ 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.) і 12 пацієнтів із ххн III ст.: ГН, НС (креатинін – $0,26 \pm 0,09$ 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 жінок було 38 (47,5%), чоловіків – 42 (52,5%). Всі хворі отримували базову терапію, яка складалася з призначення препаратів антиоксидантної дії (вітамін Є в дозі 500 МЕ/добу), при НС – антикоагулянтів та антиагрегантів (гепарин 100 – 150 ОД/кг або фраксипарин 0,6 – 0,8 мл на введення; дипіридамо 250 – 350 мг/добу). Хворим з ххн III ст.: ГН для корекції азотемії призначали препарати лактулози (дуфалак 30 мл 3 рази на день) та енте-

росорбенти. При набряковому синдромі використовували діуретики (фуросемід 80 – 200 мг внутрішньо і доведено, індапамід). При АГ призначали на тлі базової терапії препарати інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) (фозиноприл 10 – 20 мг/добу) у поєднанні з блокаторами кальцієвих каналів (БКК) (дилтіазем 180 – 240 мг/добу). Хворі з групи порівняння отримували на фоні базової терапії фозиноприл (10 – 20 мг/добу).

За допомогою стандартних біохімічних тестів у крові хворих визначали БГФ запалення: церулоплазмін (ЦП), α -2-макроглобулін (α -МГ) та гаптоглобін (ГПГ) [8, 9].

Результати досліджень та їх обговорення.

У всіх групах хворих на ХГН до початку лікування зафіксована досить висока активність у сироватці крові означених білків го строї фази запалення, що віддзеркалює наявність активного запального процесу. У ході дослідження виявлено, що рівні вказаних білків до проведення фармакотерапевтичної корекції ГН були вищими за аналогічні у групі контролю. Як бачимо, (таблиця 1.), концентрація α -МГ при ХХН I ст.: ГН, АГ була вища ніж у контрольній групі у 1,75 разів ($p < 0,05$), при ХХН I ст.: ГН цей показник перевищував контрольний рівень у 1,45 разів ($p > 0,05$). В групі пацієнтів з ххн III ст.: ГН, АГ концентрація у сироватці крові α -МГ була у 1,97 разів ($p < 0,05$) вищою порівняно з групою контролю. Ххн III ст.: ГН, НС також супроводжувалася підвищенням α -2-макроглобуліну крові у 2,2 рази ($p < 0,05$) відносно групи контролю. При дослідженні вмісту церулоплазміну у сироватці хворих було встановлено, що при ХХН I ст.: ГН, АГ концентрація його була вища за контрольний рівень у 1,44 рази ($p < 0,05$).

Табл. 1.

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

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

Примітка. * – різниця з контролем вірогідна, $p < 0,05$

Підвищення церулоплазміну при ХХН I ст.: ГН порівняно з контролем склало 1,35 рази ($p < 0,05$). У випадку ххн III ст.: ГН, АГ збільшення рівня церулоплазміну порівняно з контрольною групою становило 1,7 разів ($p < 0,05$), а при НС – 2,05 рази ($p < 0,05$) відповідно.

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

З урахуванням сучасних рекомендацій щодо лікування ХХН: ГН [13] та залежно від клініко-лабораторних показників в групах досліджуваних пацієнтів були застосовані наступні лікувальні підходи. У групі хворих із ХХН I ст.: ГН застосовували базове лікування у 12 (57,14%) пацієнтів, 9 (42,85%) пацієнтів отримували фозиноприл. ІАПФ та БКК 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 також у 6 (14,63%) хворих із ХХН I ст.: ГН, АГ; 18 (43,90%) – ххн III ст.: ГН, АГ та у 6 (22,22%) пацієнтів із ххн III ст.: ГН, НС.

На фоні проведеного лікування активність запального процесу зменшувалася, що викликало регресію показників запальної відповіді. Фармакотерапевтична корекція ХХН I ст.: ГН, як із застосуванням базової терапії так і при лікуванні ІАПФ сприяла зменшенню в крові хворих концентрацій БГФ запалення: α -2МГ – на 44% ($2,67 \pm 0,780$) ($p < 0,05$), ЦП – 25% ($418,00 \pm 55,47$) ($p < 0,05$), ГГЛ – 49% ($0,88 \pm 0,36$) ($p < 0,05$). При лікуванні хворих на ХХН I ст.: ГН, АГ ІАПФ і БКК спостерігалася зменшення концентрації α -2МГ на 20% ($4,38 \pm 0,98$ г/л) ($p < 0,05$), ЦП на 8% ($512,00 \pm 53,38$ мг/л) ($p < 0,05$), ГГЛ – 41% ($1,54 \pm 0,36$ г/л) ($p < 0,05$). Застосування ІАПФ викликало зниження α -2МГ на 16% ($5,16 \pm 1,02$ г/л) ($p < 0,05$), ЦП – на 15% ($544,00 \pm 52,31$ мг/л) ($p < 0,05$), ГГЛ – на 41% ($1,56 \pm 0,33$ г/л) ($p < 0,05$). У пацієнтів з ххн III ст.: ГН, АГ лікування ІАПФ і БКК сприяло зниженню в крові вмісту α -2МГ – на 35% ($3,63 \pm 0,97$ г/л) ($p < 0,05$), ЦП – на 13% ($636,00 \pm 78,56$ мг/л) ($p < 0,05$), ГГЛ – на 38% ($1,96 \pm 0,90$ г/л) ($p > 0,05$). Прийом фозиноприлу викликав зменшення концентрації в крові α -2МГ на 37% ($4,78 \pm 0,98$ г/л) ($p < 0,05$), ЦП – на 11% ($632,00 \pm 68,97$ мг/л) ($p < 0,05$), ГГЛ – на 29% ($2,13 \pm 0,95$ г/л) ($p < 0,05$). Лікування пацієнтів із ххн III ст.: ГН, НС сприяло зменшенню концентрації в крові α -2МГ – на 37% ($4,32 \pm 0,89$ г/л) ($p < 0,05$), ГГЛ – 21% ($2,48 \pm 0,69$ г/л) ($p < 0,05$), ЦП – 18%, ($678,00 \pm 58,63$ мг/л) ($p < 0,05$).

Важливо зазначити, що біологічна роль БГФ запалення, які були визначені нами в дослідженні, не є однаковою [12]. Так, гаптоглобін, разом із церулоплазміном, виконують, перш за все, транспортну функцію, яка полягає у виведенні фрагментів пошкоджених клітин та продуктів їх розпаду за рахунок зв'язування з ліпопротеїнами низької густини [11]. Таким чином, підвищення у сироватці крові у хворих на ХХН: ГН гаптоглобіну та церулоплазміну 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 приймає участь у стимуляції синтезу колагену [19, 21], тому його підвищення при хронічному ГН також віддзеркалює процеси активізації синтезу колагену, який є характерним супутником розвитку та прогресування запальної реакції у нирковій тканині.

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 антиоксиданта, який перешкоджає надлишковому утворенню продуктів ПОЛ, які посилюють процеси фіброзоутворення [22]. Виходячи з цього положення, можна зробити висновок, що підвищення у сироватці крові досліджуваних хворих на ХХН: ГН гаптоглобіну та церулоплазміну пов'язано з активізацією запальної відповіді з одного боку, а з іншого – з інтенсифікацією процесів колагеноутворення на фоні перебудови гомеостазу за окислювальним типом.

У всіх хворих рівень α -2-макроглобуліну також був підвищений. α -2-макроглобулін, разом із церулоплазміном є маркерами функціонального стану ендogenous антиоксидантних та антипротеазних систем організму [1, 8]. Підвищення α -2-макроглобуліну при ХГН на фоні зростання у сироватці крові церулоплазміну та гаптоглобіну віддзеркалює інтенсивність запальної відповіді та порушення у регуляторних медіаторних системах організму. 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 рази діагностували високий ступень запальної відповіді. Такий ступень визначався у хворих на ххн ііі ст.: ГН. Найменший ступень запальної відповіді був характерний для хворих на ХХН І ст.: ГН, підвищення всіх показників було в межах 1,3 рази відносно контрольних значень. Таким чином складний різнобічний та різноспрямований характер змін у системі білків гострої фази запалення у хворих різними клінічними варіантами ХГН, з одного боку, є цілним 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

У всіх 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.

Розвиток ХХН: ГН супроводжується збільшенням концентрації в крові хворих реактантів гострої фази запалення: альфа-2-макроглобуліну, церулоплазміну 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.

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

* 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) (група 2). Вказана комбінація ліків мала більш виражений протизапальний ефект порівняно з терапією ІАПФ (фозиноприл 20 мг/добу) (група 3).

* 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 (група 2).

Література

1. Аleshкин В. А., Новикова А. П., Мотов А. Г., Аleshкина Т. Н. Белки острой фазы и их клиническое значение // Клиническая медицина. – 1988. – № 8. – С. 39 – 48.
2. Бреннер Б. М. Механизмы прогрессирования болезней почек // Нефрология. – 1999. – № 4. – С. 23 – 24.
3. Веремеенко К. Н. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике. – Киев: Здоров'я, 1971. – 215 с.
4. Витворт Дж. А., Лоренс Дж. Р. Руководство по нефрологии: Пер. с англ. – М.: Медицина, 2000. – С. 123 – 161.
5. Мошков К. А., Бурмистров С. О., Ушатенко М. С. Активность и содержание церулоплазмينا в крови людей при острой и хронической алкогольной интоксикации // Фармакология и токсикология. – 1986. – № 1. – С. 92 – 96.
6. Мухин Н. А. Гломерулонефрит – ключевая проблема клинической нефрологии // Врач. – 1999. – № 11. – С. 4 – 6.
7. Рябов С. И. Нефрология. – СПб.: Спец. Лит., 2000. – 672 с.
8. Северин Е. С. Биохимические основы патологических процессов. – М.: Медицина, 2000. – 304 с.
9. Строев Е. А., Макарова В. Г. Определение концентрации гаптоглобина в сыворотке крови фотокалориметрическим методом // Практикум по биологической химии. Москва: В. Школа, 1986. – С. 177 – 178.
10. Тареева И. Е. Нефрология: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2000. – 668 с.
11. Титаренко О. Т., Перова Т. А., Морозов Н. В. Значение определения церулоплазмينا и гаптоглобина в крови и активности трансаминаз в моче в оценке течения туберкулеза органов мочевыделительной системы // Клиническая медицина. – 1987. – № 9. – С. 101 – 104.

12. Україна. Деклараційний патент на корисну модель № 7925. МПК G01N33/48. Заявка № 20041210374 від 16.12. 2004. ХМАГІО. Чучеліна О.О. „Спосіб діагностики інтенсивності запальної відповіді при хронічному гломерулонефриті” Оpubлікований 15.07.2005. – Бюл. № 7.
13. Шульцко Б. П. Лечение гломерулонефритов / Нефрология. – СПб.: Ренкор, 2002. – С. 338 – 359.
14. Шульцко Б. П., Макаренко С. Б., Шумилкин В. Р. Гломерулонефриты. – СПб.: Ренкор, 2001. – 214 с.
15. Kluth D. C., Rees A. J. New approaches to modify glomerular inflammation // J. Nephrol. – 1999. – Vol. 12, № 2. – P. 66 – 75.
16. Koruk M., Taysi S., Savas MC., Yilmaz O., Akcay F., Karakok M. Serum levels of acute phase proteins in patients with nonalcoholic steatohepatitis // Turk. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 14, № 1. – P. 12 – 17.
17. Lau KK., Wyatt RJ. Glomerulonephritis. // Adolesc. Med. Clin. – 2005. – Vol. 16. – P. 67 – 85
18. Noronha I. L., Fujibara C. K., Zatz R. The inflammatory component in progressive renal disease – are interventions possible? // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – Vol. 17. – P. 363 – 368
19. Persson L., Engvall P., Magnuson A., Vikerfors T., Soderquist B., Hansson LO., Tidefelt U. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia // Scand. J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 36, № 5. – P. 365 – 371.
20. Rashad S., Barsoum M. D. Chronic Kidney Disease in the Developing World // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 997 – 999
21. Rocha-Pereira P., Santos-Silva A., Rebelo I., Figueiredo A., Quintanilha A., Teixeira F. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis // Br. J. Dermatol. – 2004. – Vol. 150. – P. 917 – 928.
22. Zoja C., Benigni A., Remuzzi G. Protein overload cells to release vasoactive and inflammatory mediators // Exp. Nephrol. – 1999. – Vol. 7, № 5. – P. 420 – 428.

Intensification of inflammatory answer in chronic glomerulonephritis.

O.O. Chuchelina

This article is devoted to problems of investigation of intensification inflammatory answer in chronic kidney disease: glomerulonephritis and their optimal therapeutic correction. Our work demonstrated that every clinical form of chronic kidney disease: glomerulonephritis has its own level of inflammatory answer. The results of investigation indicate inflammatory proteins (ceruloplasminum, haptoglobinum, α -2-macroglobulinum) level violation in all the patients, but this changes was more significant in the patients with renal insufficiency. The results of the work show that the combination of inhibitors of angiotensin II and blockers of calcium channels where more effective in patients with high level inflammatory answer and with renal insufficiency.

Key words: chronic kidney disease: glomerulonephritis, inflammatory answer, inflammatory proteins, ceruloplasminum, haptoglobinum, α -2-macroglobulinum, treatment.

Интенсивность воспалительного ответа при хроническом гломерулонефрите

О.А. Чучелина

В статье рассматривается проблема исследования интенсивности воспалительного ответа при хронической болезни почек: гломерулонефрите и оптимизация их терапевтической коррекции. Наша работа показывает, что каждая из клинических форм хронического гломерулонефрита характеризуется нарушением уровня белков острой фазы воспаления (церулоплазмину, гаптоглобина, α -2-макроглобулина), но наиболее выраженные изменения наблюдаются у пациентов с почечной недостаточностью. Результаты работы показывают, что для коррекции данных нарушений у пациентов с высоким уровнем воспалительного ответа и почечной недостаточностью эффективна комбинация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента II и блокаторов кальциевых каналов.

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