

© Король Л.В., Мигаль Л.Я., Степанова Н.М., Колесник М.О., 2014

УДК 577.158: 616.15: 616.61 – 002.3 – 055.2

Л. В. КОРОЛЬ, Л. Я. МИГАЛЬ, Н. М. СТЕПАНОВА, М. О. КОЛЕСНИК

**ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ ІНДЕКСУ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У
СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ПІЄЛОНЕФРИТ**

L. KOROL, L. MYGAL, N. STEPANOVA, M. KOLESNYK

**PREDICTICAL VALUE OF DETERMINING THE OXIDATIV STRESS INDEX IN BLOOD SERUM OF
PATIENTS WITH PYELONEPHRITIS**

ДУ “Інститут нефрології НАМН України”, Київ
SI “Institute of Nephrology NAMS of Ukraine”, Kyiv

Ключові слова: *індекс оксидативного стресу, прогностичний маркер, рецидивуючий пієлонефрит.*

Key words: *oxidative stress index, prognostic marker, recurrent pyelonephritis.*

Резюме. *Цель работы – оценить возможность определения индекса оксидативного стресса (ИОС) в сыворотке крови женщин с пиелонефритом как прогностического маркера развития рецидивирующего течения болезни.*

Материалы и методы. Мы обследовали 59 женщин с пиелонефритом в возрасте от 18 до 63 лет ($36 \pm 7,7$) и 30 практически здоровых лиц (контроль). У 44 пациенток диагностирован рецидивирующий пиелонефрит (группа 1), у 15 – нерезидивирующий ПН (группа 2). До начала терапии в сыворотке крови больных определяли малоновый диальдегид, церулоплазмин, трансферрин и сульфгидрильные группы, после чего рассчитывали индекс оксидативного стресса – интегральный показатель, объективно характеризующий взаимосвязь между процессами пероксидации и антиоксидантным ответом индивидуально у каждой больной.

Результаты. Показано, что величины ИОС в группе 1 статистически достоверно превышают этот показатель в группе 2 ($4,39 \pm 0,18$ ед. против $2,31 \pm 0,14$ ед., $p < 0,001$). Кроме того, величины ИОС в группе 2 статистически достоверно превышают этот показатель в контрольной группе ($2,31 \pm 0,14$ ед. против $1,036 \pm 0,04$ ед., $p < 0,001$). Индивидуальный анализ результатов расчета ИОС отдельно в каждой из исследуемых групп показал, что в группе 1 величины ИОС регистрируются выше 2,5 ед. у 93% больных. В группе 2, напротив, величины ИОС регистрируются ниже 2,5 ед.

Заключение. Итак, величины ИОС целесообразно учитывать для прогнозирования рецидивирующего течения ПН для оптимизации программы реабилитации пациенток и предупреждения рецидивов заболевания. Если величины ИОС выше 2,5 ед., то вероятность прогнозирования рецидивирующего течения ПН составляет 93%.

Summary. *Aim of the work was to evaluate the possibility of determining the oxidative stress index (OSI) in blood serum of women with pyelonephritis as prognostic marker of recurrent pyelonephritis.*

Materials and methods. We investigated 59 women with pyelonephritis, aged 18 to 63 years (mean $36 \pm 7,7$ years) and 30 conventionally healthy donors (control). 44 of patients had the recurrent pyelonephritis (group 1), 15 of patients had the nonrecurring PN (group 2). In the complex research before treatment of patients

Король Леся Вікторівна
lesyakorol@meta.ua

were included malonic dialdehyde, ceruloplasmin, transferrin and number of sulfhydryl groups in blood serum, which allowed to calculate of OSI – the integral index which objectively characterizes the relationship between the processes of peroxidation and antioxidant response individually for each patient.

Results. It is shown that sizes of OSI in group 1 statistically plausibly exceed this index in group 2 ($4,39 \pm 0,18$ units as compared with $2,31 \pm 0,14$, $p < 0,001$). In addition, sizes of OSI in group 2 statistically plausibly exceed this index in control group ($2,31 \pm 0,14$ units as compared with $1,036 \pm 0,04$, $p < 0,001$). Individual analysis of results of calculation of OSI separately in each of the investigated groups showed that in the group 1 sizes of OSI register oneself higher 2,5 units at 93% patients. In the group 2 sizes of OSI register oneself below 2,5 units.

Conclusion. So, the sizes of OSI it is necessary to take for prognostication of recurrent pyelonephritis for optimization of the program of the rehabilitation of patients and warning of recurrence of disease. If sizes of OSI are higher 2,5 un., then probability of prognostication of recurrent pyelonephritis is 93%.

ВСТУП. Піелонефрит (ПН) – неспецифічне інфекційно-запальне захворювання ниркового інтерстицію з послідовним ураженням усіх ниркових структур, є одним з найпоширеніших інфекційних захворювань та становить серйозну економіко-соціальну проблему як в Україні, так і у всьому світі. Незначна ефективність традиційної антибактеріальної терапії ПН на сьогодні в багатьох випадках призводить до його рецидивування. Так, більш ніж у 30% хворих, які перенесли гострий ПН, розвивається рецидивуючий перебіг захворювання (більше 3 епізодів за рік або більше двох рецидивів впродовж півроку), що з часом може привести до стійкої втрати функції нирок [4, 10, 11]. Найбільш розповсюдженим ПН є серед жінок, що, як відомо, зумовлено анатомо-фізіологічними особливостями їх сечовивідних шляхів. Необхідність визначення предикторів хронізації запального процесу в нирках, тобто предикторів рецидивування ПН, є надзвичайно актуальною.

Згідно сучасним уявленням, у патогенезі багатьох захворювань, зокрема ПН, важлива роль належить оксидативному стресу (ОС), який розвивається в результаті порушення рівноваги між швидкістю процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та активністю антиоксидантної системи (АОС) захисту. Підсилення процесів ПОЛ внаслідок дисбалансу в системі “оксиданти-антиоксиданти (О/А)” є неспецифічним процесом та супроводжується накопиченням у крові та тканинах високих концентрацій продуктів пероксидації [3, 6, 12, 13]. На сьогодні активно ведеться пошук нових біомаркерів для оцінки дисбалансу О/А системи. З огляду на вищеване нами було запропоновано розрахунок у сироватці крові індексу ОС (ІОС) як інтегрального показника, що характеризує стан ОС та складової метаболічної відповіді організму на патологічний процес [1, 9].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ: оцінити прогностичні можливості визначення ІОС у сироватці крові хворих на ПН.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. Для вивчення даної проблеми було обстежено 59 жінок, хворих на ПН, віком від 18 до 63 років (у середньому

$36 \pm 7,7$ років), які надали письмову інформативну згоду на участь у дослідженні, та 30 практично здорових осіб віком від 18 до 57 років з нормальними аналізами крові та сечі та без захворювань нирок в анамнезі (контроль). Рецидивуючий перебіг хвороби констатовано у 44 жінок (група 1), 15 жінок мали загострення ПН до 2 разів на рік (група 2).

Комплекс обстеження, окрім загальноприйнятих методик, включав дослідження компонентів О/А системи сироватки крові: визначення вмісту малонового діальдегіду (МДА), вмісту церулоплазміну (ЦП), вмісту трансферину (Тр) та вмісту сульфгідрильних (SH) груп [1,8]. Розрахунок ІОС у сироватці крові жінок, хворих на ПН, проводили до призначення хворим проти-запальної терапії за наступною формулою: $ІОС = \frac{МДА_x}{МДА_k} : [(\frac{ЦП_x}{ЦП_k} + \frac{Тр_x}{Тр_k} + \frac{SH_x}{SH_k}) : 3]$, де ІОС – індекс оксидативного стресу; МДА_x – вміст МДА у хворого; МДА_k – вміст МДА контролю (середнє значення); ЦП_x – вміст ЦП у хворого; ЦП_k – вміст ЦП контролю (середнє значення); Тр_x – вміст Тр у хворого; Тр_k – вміст Тр контролю (середнє значення); SH_x – вміст SH-груп у хворого; SH_k – вміст SH-груп контролю (середнє значення); 3 – кількість доданків [1, 8].

Розраховували середню арифметичну величину та її похибку ($M \pm m$). Статистичну вірогідність результатів досліджень оцінювали за t-критерієм Стьюдента за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 8.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Результати визначення показників ПОЛ-АОС та ІОС у сироватці крові хворих на ПН з рецидивуючим та нерцидивуючим перебігом, а також у сироватці крові групи контролю наведені у таблиці 1.

Як свідчать наведені у таблиці дані, величини ІОС у сироватці крові хворих 1 групи вірогідно перевищують аналогічні показники як контрольної групи ($p < 0,001$), так і показники хворих 2 групи ($p < 0,001$). Крім того, середні значення величин ІОС у жінок зі спорадичним перебігом ПН також вірогідно перевищують середні значення ІОС групи контролю.

Таблиця 1

Вміст малонового діальдегіду (МДА), церулоплазміну (ЦП), трансферину (Тр), сульфгідрильних (SH) груп та індексу оксидативного стресу (ІОС) у сироватці крові хворих на ПН з рецидивуючим (група 1) та спорадичним (група 2) перебігом хвороби (M ± m)

Хворі на ПН	Показники				
	МДА (мкмоль/л)	ЦП (г/л)	Тр (ум. од)	SH групи (ммоль/л)	ІОС (од.)
Група 1 (n = 44)	433,6 ± 15,8	0,203 ± 0,03	3,61 ± 0,11	1,82 ± 0,05	4,49 ± 0,18
Група 2 (n = 15)	292,5 ± 21,2	0,232 ± 0,02	4,21 ± 0,23	2,08 ± 0,065	2,31 ± 0,14
Група 3 (контроль) (n = 30)	119,0 ± 35,0	0,218 ± 0,011	5,2 ± 1,0	2,22 ± 0,02	1,036 ± 0,04
p1-2 <	0,001	—	0,02	0,01	0,001
p2-3 <	0,001	—	—	0,05	0,001
p1-3 <	0,001	—	—	0,001	0,001

Звертає на себе увагу, що підвищення ІОС у хворих на ПН (ди. табл. 1) здійснюється за рахунок підвищення вмісту МДА у сироватці крові (майже у 2 рази у пацієток з 2-ї групи та майже у 4 рази у пацієток з 1-ї групи) та за рахунок суттєвих змін показників АОС, особливо це стосується пацієток з рецидивуючим перебігом захворювання, що свідчить про зростання процесів пероксидації та про напруженість механізмів АОЗ, що узгоджується з даними літератури та з результатами наших власних досліджень [3, 6, 10, 11].

Отже, проведений аналіз величин ІОС у сироватці крові хворих на ПН залежно від особливостей перебігу хвороби наочно та статистично доказово підтвердив доцільність вибраного підходу до інформативного та об'єктивного прогнозування подальшого перебігу хвороби ще на долікувальному етапі.

Індивідуальний аналіз отриманих результатів дослідження ІОС у сироватці крові хворих на ПН дозволяє встановити крапку розподілу поміж показниками ІОС, яка дорівнює 2,5 од.,

залежно від перебігу хвороби. Відмітимо, що у групі з рецидивуючим перебігом хвороби величини ІОС, що визначаються більше ніж 2,5 од. реєструють у 93% випадків (у 41 хворої із 44) У групі хворих зі спорадичним перебігом ПН, навпаки, величини ІОС у сироватці крові реєструють нижчими ніж 2,5 од. Тобто, якщо величини ІОС у сироватці крові хворих на ПН реєструють більше ніж 2,5 од., ймовірність розвитку рецидивуючого перебігу ПН прогнозують у 93% випадків [9]. А встановлена крапка розподілу поміж групами з рецидивуючим та нерцидивуючим перебігом хвороби, що дорівнює величині ІОС в 2,5 од., є оптимальною і відповідає мінімуму діагностичних помилок, що на загал свідчить про високу діагностичну інформативність даного прогностичного показника [2]. Коливання ІОС у хворих на рецидивуючий ПН порівняно з середніми даними групи контролю, а також групи пацієток з нерцидивуючим перебігом хвороби продемонстровано на рис. 1. Точність способу, тобто помилка у двох паралельних визначеннях ІОС, не перевищує ± 5,9 %.

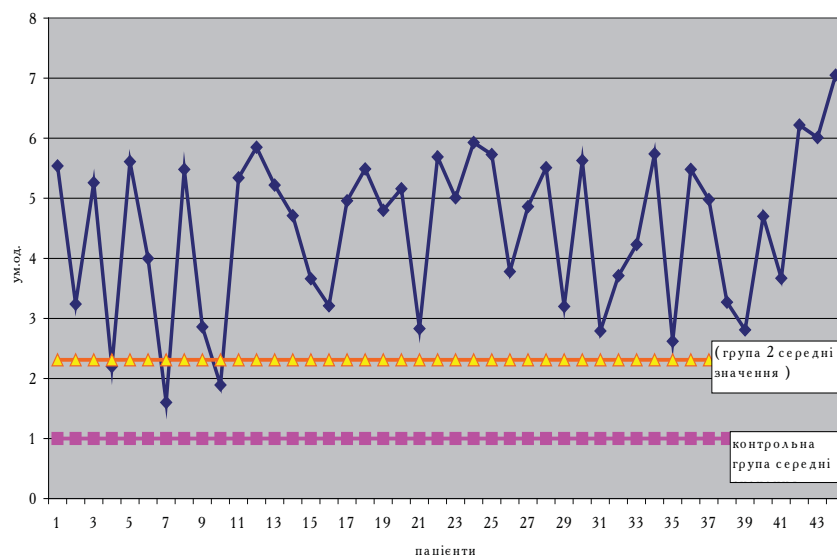


Рис. 1. Коливання величин ІОС у крові хворих на ПН.

Із літературних джерел відомо, що використання інтегральних показників, що характеризують той чи інший патологічний стан, зокрема стан ПОЛ-АОС у хворих із різними нозологіями, у тому числі і з хворобами нирок пропонуються також і іншими авторами [5, 7]. Отже, наші дослідження співпадають із роботами інших дослідників.

Зазначимо, що у обстежених пацієнток за допомогою тільки клініко-лабораторних показників (дизурія, нудота, загальна слабкість, підвищення температури тіла, лейкоцитурія, лейкоцитоз тощо), які характеризують загальну відповідь організму на мікробно-запальний процес в нирках, здійснити прогнозування подальшого перебігу хвороби (рецидивуючого чи нерезидивуючого) до початку застосування лікувальних засобів не уявляється можливим. Застосування ж методу, що пропонується, дозволяє за допомогою визначення індивідуально у кожної хворої ще до початку комплексної протизапальної терапії величини ІОС, який як інтегральний показник надає об'єктивну оцінку О/А балансу у сироватці крові, здійснити прогнозування подальшого перебігу хвороби і таким чином завчасно провести корекцію протоколу терапії та попередити можливий несприятливий перебіг (хронізацію) ПН. До переваг методу також належить доступність устаткування та необхідних реактивів вітчизняного виробництва, що сприяє можливості його використання у будь-якій клініко-діагностичній лабораторії. Крім того, використання відносного показника усуває залежність кінцевого результату показників, що досліджуються, від методів та умов визначення, одиниць виміру тощо. Звісно, метод, що пропонується, не може бути єдиним та вичерпним щодо оцінки порушень О/А рівноваги та прогнозування рецидивів у перебігу хвороби та її хронізації у хворих на таку непросту патологію як ПН, однак інформативність та нескладність виконання роблять його застосування цілком виправданим та доцільним.

ВИСНОВКИ. Таким чином, метод прогнозування розвитку рецидивуючого перебігу ПН шляхом визначення ще до початку лікування ІОС – інтегрального показника О/А балансу у сироватці крові, є доступним, інформативним, нескладним у виконанні, необтяжливим для хворого, потребує невеликої кількості біологічного матеріалу, дає об'єктивну оцінку отриманих результатів за рахунок обчислення запропонованого індексу у відносних одиницях, дозволяє підвищити точність діагностики та прогнозування – коефіцієнт варіабельності методу не перевищує $\pm 5,9\%$.

Визначення ІОС надає можливість прогнозувати ймовірність розвитку рецидивуючого перебігу захворювання у 93% хворих на

ПН. Подальші дослідження щодо поглибленого вивчення стану ПОЛ-АОС у хворих на ПН, на нашу думку, потрібно продовжити, зокрема продовжити дослідження інтегральних показників О/А балансу не тільки в позаклітинному просторі, але й на рівні клітини з метою упередження виникнення рецидивів та прогресування хвороби.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Біохімічні методи оцінки оксидативного статусу у хворих на хронічну хворобу нирок: метод. рекомендації / уклад. Л. В. Король, Л. Я. Мигаль, Г. Г. Нікуліна, М. О. Колесник; Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія медичних наук України, Український Центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. – К.: [б. в.], 2013. – 30 с.
2. *Власов В.В.* Эффективность диагностических исследований. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
3. *Дудар І. О.* Прогресування хронічної хвороби нирок: стан оксидативного стресу на різних стадіях ХХН / І. О. Дудар, О. М. Лобода, Л. В. Король, В. В. Алексєєва // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2012. – N 2 (34). – С. 18-24.
4. *Колесник М.* Патогенез піелонефриту: що ми знаємо і що ні / М. Колесник, Н. Степанова, В. Дріанська, А. Руденко, Н. Калініна, В. Кругліков, Л. Лебідь // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2011. – N 3 (31). – С. 34-46.
5. *Кубашко А. В.* Антиоксидантні ензими в механізмах радіоіндукованого окисного стресу (ранній та віддалений періоди після опромінення) / А. В. Кубашко, Л. М. Овсяннікова, А. А. Чумак, О. В. Носач, С. М. Альохіна, О. С. Ільчук // Лаб. діагностика. – 2011. – N 4 (58). – С. 64-71.
6. *Нагорная Н. В.* Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки / Н. В. Нагорная, Н. А. Четверик // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2 (23). – С. 31-35.
7. Пат. № 2436101 C1 RU. МПК G01N 33/573 (2006.01). Способ диагностики нарушений метаболизма в организме в условиях окислительного стресса / Басов А. А., Павлюченко И. И., Быков И. М., Федосов С. Р., Губарева Е. А.; ГОУ ВПО КГМУ (RU); № 2010126241/15; 26.06.2010; опуб. 10. 12. 2011, Бюл. № 34. – 19 с.
8. Пат. № 102192 UA, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб інтегральної оцінки оксидантно-антиоксидантного балансу у сироватці крові / Король Л. В., Мигаль Л. Я.; ДУ "ІННАМНУ"; № а 201205647; 08.05.2012; опуб. 10. 06. 2013, Бюл. № 11. – 4 с.
9. Пат. № 83553 UA, МПК G01N 33/50 (2006.01). Спосіб прогнозування розвитку рецидивуючого перебігу піелонефриту / Колесник М. О., Король Л. В., Мигаль Л. Я., Степанова Н. М., Романенко О. А.; ДУ "ІННАМНУ"; № у 201305418; 26.04.2013; опуб. 10. 09. 2013, Бюл. № 17. – 5 с.
10. *Степанова Н. М.* Оксидативні процеси у хворих на піелонефрит з рецидивуючим перебігом та їх взаємозв'язок з вогнищами склерозу нирко-

- вої паренхіми / Н. М. Степанова, Л. В. Король, В. Ю. Кундін, Л. Я. Мигаль, О. А. Романенко // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2012. – N 3 (35). – С. 12-17.
11. Яцишин Р. І. Вивчення рівня цинку і антиоксидантного захисту у хворих на хронічний пієло-нефрит / Р. І. Яцишин, І. С. Ліснянська І. С. // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2012. – N 2(34). – С. 43-47.
12. Као М. Р. Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options [Текст] / М. Р. Као, D. S., Ang, A. Pall, A. D. Struthers // J. Hum. Hypertens. – 2010. – Vol. 24. – N 1. – P. 1-8.
13. Puchades Montesa M. J. Study of oxidative stress in advanced kidney disease [Текст] / M. J. Puchades Montesa, M. A. González Rico, M. A. Solís Salguero [et al.] // Nefrología. – 2009. – Vol. 29. – N 5. – P. 464-473.

Надійшла до редакції 21.01.2013

Прийнята до друку 12.01.2014