

УДК 616-006.312-036.12:611.018.74

О.І. Гончарова

Харківський національний медичний університет, м. Харків

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ КЛІТИННИХ МЕХАНІЗМІВ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТІ

За результатами комплексного дослідження 111 хворих на різних стадіях хронічної хвороби нирок на тлі хронічного гломерулонефриту досліджено ефективність застосування розширеного терапевтичного комплексу до складу якого входили інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, статини та кетоаналог незамінних амінокислот. Доведено, що ефект на 15,3% пов'язаний зі зменшенням рівня TNF- α , на 26,4% - зі зменшенням рівня MCP-1 та на 18,9% - за рахунок зменшення рівня TGF- β_1 . Окрім того, за рахунок корекції клітинних механізмів прогресування ХХН можливе досягнення гальмівного (для ХХН-I) та стабілізуючого (для ХХН-II і ХХН-III) ефектів терапії.

Ключові слова: вторинні гломерулярні ураження, хронічна хвороба нирок, клітинно-молекулярні механізми, ефективність корекції.

Дослідження виконано у межах НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 Харківського національного медичного університету «Хронічна ниркова недостатність: предиктори прогресування та вторинна профілактика» (держреєстрація №0102U001863).

Центральною проблемою клінічної нефрології є подальше зростання кількості хворих з патологією нирок та швидкий розвиток склеротичного процесу, а також резистентність до терапії [11, 12]. Найбільш частими причинами хронічної хвороби нирок (ХХН) залишаються первинні гломерулярні ураження, провідне місце серед яких займає гломерулонефрит (ГН) різного генезу (до 30% усіх випадків ХХН) [9]. ГН, як правило, виявляється у молодому віці та серед осіб працездатного віку, а перебіг ХХН характеризується відносно швидким розвитком ниркової недостатності, що і призводить до інвалідності [8]. В теперішній час досягнуто значного прогресу у розумінні та оцінці механізмів, що лежать в основі прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН). Відповідно до сучасних уявлень, не дивлячись на багатофакторність причин, що призводять до розвитку ХХН, в основі її прогресування лежать універсальні механізми формування ренального фіброзу: тубулоінтерстиціальне пошкодження – ключовий момент наступного розвитку фіброзу нирок. Питома вага різних типів гломерулонефриту (ГН) істотно змінилась за останні десятиліття: гостра та підгостра форми гломерулонефриту діагностуються рідше. Основний контингент хворих на ГН складається за рахунок пацієнтів з хронічною формою цього захворювання (ХГ). Питома вага ХГ в структурі хворих на ГН, за даними Тарєєвої І.Е. [7] сягає 70,0%. Окрім зміни структури різних ГН, має місце і зміна їх перебігу: виразна резистентність до терапії, точніше – відсутність у частині випадків можливості контролю процесу кортикостероїдами та цитостатиками. Не дивлячись на активні розробки методів діагностики та лікування ГН, досягнення клінічної та фундаментальної нефрології за останні десятиліття поки що не внесли істотних змін у процес віддалення строків настання ХХН. Більш того, серед інших характеристик перебігу ГН, останнім часом має місце швидке прогресування ГН та розвиток ХХН [11]. За останнє десятиліття істотно змінилося розуміння патофізіологічних механізмів прогресування ГН. Якщо раніше основна увага відводилась гуморальним імунним факторам пошкодження - імунним комплексам, антитілам, то зараз їх роль обмежують лише індукцією процесу.

У фаховій літературі обговорюються три основні гіпотетичні причини прогресування ХХН: персистенція причинного фактора та підтримання пошкодження нирок за рахунок утворення "порочного круга" [1]; друга гіпотеза – порушення адаптаційних процесів: первинний вплив етіологічного фактора «виключає» значну частину діючих нефронів, що зумовлює потребу включення адаптаційних механізмів для максимального відновлення функції. Адаптивні зміни не тільки можуть підтримувати прогресування вже існуючого пошкодження, але і стимулювати розвиток вторинних – патологічних змін, що якісно відрізняються від первинного пошкодження. Ще одна гіпотеза базується на зміні морфологічного субстрату ушкодження при прогресуванні захворювання, а саме: первинне ураження гломерул ініціює тубулоінтерстиціальні зміни, що потенціюють патологічні зміни та порушення гломерулярних функцій [1,2]. Основою цієї гіпотези є ураження тубулоінтерстиціальної тканини нирок, як морфологічного субстрату прогресування гломерулопатії [6].

Отже, для реалізації механізму формування гломерулярного чи (та) інтерстиціального фіброзу повинна відбутися активація ниркових фібробластів та збільшення їх кількості. Відмічається можливе значення ендотеліну-1 (ЕТ-1) у якості ростового та метаболічного фактора на різні типи клітин сполучної тканини (клітини мезангію, гладком'язові клітини тощо) [3].

Виходячи із викладеного, добір терапевтичної тактики у системі клінічного моніторингу цієї категорії пацієнтів, вимагає комплексності, поряд з індивідуалізацією напрямків корекції клітинних механізмів прогресування ХХН.

Метою роботи було проведення порівняльної оцінки ефективності корекції клітинних механізмів прогресування хронічної хвороби нирок при хронічному гломерулонефриті.

Матеріал та методи дослідження. Вміст прозапальних цитокінів у сироватці крові досліджено у 111 пацієнтів, хворих на ХГ, які були розподілені на три групи в залежності від стадії ХХН: до першої ввійшли хворі з ХХН-I ($n_1=35$), до другої – з ХХН-II ($n_2=37$), до третьої – з ХХН-III ($n_3=39$). При їх комплексному лікуванні застосовано три терапевтичних комплекси (ТК): першим (ТК₁) передбачалось включення у терапію інгібіторів АПФ, другим (ТК₂) – інгібіторів АПФ у поєднанні зі статинами, третім (ТК₃) – інгібіторів АПФ, статинів та кетоаналогу незамінних амінокислот. Серед обстежених 111 хворих на ХГ середня тривалість перебігу захворювання складала $(5,8 \pm 0,5)$ років; аналіз анамнестичних індикаторів формування ХХН виявив достовірні ($p < 0,05$) відмінності у тривалості ХГ при різних стадіях ХХН. Так, при ХХН-I тривалість ГН 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. Наведене свідчить про патогенетично - пускову роль ХГ 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. В цілому серед 111 обстежених хворих з ХХН на тлі ХГ тривалість АГ становила $(4,7 \pm 0,8)$ р. Отже, досліджені анамнестичні дані свідчать на користь зростання тяжкості перебігу ХХН залежно від тривалості ХГ, термінів появи артеріальної гіпертензії та, власне, давності проявів ХХН.

Оцінку ефективності корекції клітинних механізмів прогресування ХХН при ХГ виконано за результатами комплексного лікування 111 пацієнтів, розподілених на три групи. При комплексному лікуванні застосовано три терапевтичних комплекси (ТК): першим (ТК₁) передбачалось включення у терапію інгібіторів АПФ, другим (ТК₂) – інгібіторів АПФ у поєднанні зі статинами, третім (ТК₃) – інгібіторів АПФ, статинів та кетоаналогу незамінних амінокислот. Розподіл хворих за комплексністю терапії наступний: при ХХН-I перший терапевтичний комплекс отримували 12, другий – 12, третій – 11 осіб; при ХХН-II, відповідно 13, 12 та 12 осіб; при ХХН-III – 11, 12 та 16 хворих. Із урахуванням виразності та спрямованості змін аналізованих показників по кожній із клінічних підгруп хворих на хронічний гломерулонефрит розраховано клініко-інформаційні показники - коефіцієнти метаболічної ефективності (K_{ME} , біт) терапії. Із урахуванням виразності та спрямованості змін аналізованих показників по кожній із клінічних підгруп хворих розраховано клініко - інформаційні показники - коефіцієнти метаболічної ефективності терапії за формулою $K_{ME} = -p_i \cdot \log_2 p_i$, де K_{ME} - показник інформативності змін $i^{то}$ показника; p_i – співвідношення рівня $i^{то}$ показника до та після лікування. 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 пацієнтів, лейко- та гемограми, функціонального стану нирок (креатинін, сечовина, швидкість клубочкової фільтрації, добовий діурез, добова протеїнурія). Перелічене дозволило забезпечити всебічний аналіз клініко-метаболічних особливостей таких хворих і визначитись стосовно індикаторів їх клінічного моніторингу. При постановці клінічного діагнозу й діагностики стадії ХХН застосовано класифікацію хвороб сечової системи для нефрологічної практики, що затверджена резолюцією II з'їзду нефрологів України (2005 р.). Перелічене дозволило забезпечити всебічний аналіз клініко-метаболічних особливостей хворих і визначитись стосовно індикаторів для системи клінічного моніторингу.

Визначення ендотеліну-1 (ЕТ-1) в крові виконано за допомогою реактивів Biotrak™ от Amersham Pharmacia Biotech, що є високочувствою тест-системою для кількісного визначення ЕТ-1, ЕТ-2, Big-ЕТ. Матеріалом для дослідження була венозна кров. Визначення фібронектину (ФН) проведено з використанням набору ІФА-ФН, що застосовується для кількісного визначення ФН у плазмі крові. Визначення “вільного” людського TNF α в сироватці крові виконано методом методом CytElisa – TNF α (сендвічевий метод ІФА, який вимірює “вільні” форми людського цитокіну фактору некрозу пухлин-альфа (TNF α)). Трансформуючий фактор росту (TGF- β_1) та моноцитарний хемоатрактантний протеїн (MCP-1) визначали імуоферментним набором для кількісного визначення (виробник “BIOSOURCE”, Франція). Впродовж клінічного моніторингу та динамічного нагляду за пацієнтами дотримано лікувально - діагностичних стандартів та сучасні вимоги щодо етичної складової клінічних досліджень [4]. При виконанні дослідження застосовано клініко - статистичні та клініко - інформаційні методи: анамнестичне тестування, експертна оцінка з подальшим кількісним аналізом результатів [5, 10]; клініко-статистичні, зокрема: варіаційна статистика, імовірнісний розподіл клінічних ознак з оцінкою достовірності результатів.

Результати дослідження та їх обговорення. Клініко-анамнестичний аналіз 111 хворих з ХХН на тлі ХГ виявив, що найбільш частими – у $(39,6 \pm 4,6)\%$ були скарги на кардіалгії, частота яких достовірно ($p < 0,05$) зростала зі зростанням тяжкості ХХН; так, якщо при ХХН-I частота кардіалгій становила $(11,4 \pm 5,4)\%$, то при ХХН-II вона зросла практично вдвічі – до $(24,3 \pm 7,1)\%$, а при ХХН-III – частота кардіалгій була достовірно ($p < 0,05$) вищою, ніж при ХХН I-II та становила $(79,5 \pm 6,5)\%$. На другому ранговому місці за показником частоти виявлені скарги на наявність головного болю чи запаморочення; частота цих скарг також достовірно ($p < 0,05$) зростала зі зростанням тяжкості ХХН; так, якщо при ХХН-I частота головного болю становила $(17,1 \pm 6,4)\%$, то при ХХН-II вона зросла до $(25,6 \pm 7,0)\%$, а при ХХН-III – частота цих проявів була достовірно ($p < 0,05$) вищою, ніж при ХХН-I-II та становила $(61,5 \pm 4,6)\%$. Прояви слабкості (третє рангове місце за показником частоти) виявлені у $(34,2 \pm 4,5)\%$ із 111 хворих на ХХН на тлі гломерулонефриту; частота скарг пацієнтів на слабкість достовірно ($p < 0,05$) зростала зі зростанням тяжкості ХХН; так, якщо при ХХН-I частота скарг на слабкість становила $(11,4 \pm 5,4)\%$, то при ХХН-II вона зросла до $(28,2 \pm 7,2)\%$, а при ХХН-III – частота цих проявів була достовірно ($p < 0,05$) вищою, ніж при ХХН I-II та становила $(59,0 \pm 7,9)\%$. Скарги на негемовну спрагу виявлені у $(20,7 \pm 3,8)\%$ хворих, при цьому, якщо при ХХН I-II різниця у частоті цих проявів була недостовірною (відповідно, у $(11,4 \pm 5,4)\%$ та $(15,2 \pm 5,8)\%$ хворих вказаних

груп), то при ХХН-III такі скарги мали місце більш як у третини пацієнтів – (33,3±7,5), що достовірно відрізнялось ($p < 0,05$).

За анамнестичними даними виявлено, що у (6,3±2,3)% зі 111 хворих з ХХН на тлі хронічного гломерулонефриту 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±2,5)% скаржились на запах сечовини у повітрі, що видихається, при цьому – достовірно більша частка таких хворих саме з ХХН-III – (17,9±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. Отже, якщо систолічний тиск у хворих на ХХН-III у порівнянні з ХХН-I зростає на (37,0÷40,0)%, то диастолічний – на (20,0÷25,0)%. Саме цим можна пояснити особливості гемодинамічного профілю хворих на ХГ на етапах розвитку ХХН.

Рівень вмісту пухлиннонекротичного фактору (TNF- α) у порівнюваних групах хворих на ХГ з ХХН-I залежно від застосованої терапії коливався у межах від (53,0±3,4) до (53,4±3,9) пг/мл та у порівнянні з рівнем до початку лікування, достовірно ($p < 0,05$) був меншим при застосуванні іАПФ, статинів та кетостерилу – (53,0±3,4) пг/мл. При ХХН-II у хворих на ХГ рівень вмісту TNF- α характеризувався коливаннями від (156,4±4,5) пг/мл – при застосуванні ТК₃ до (186,5±5,1) пг/мл – при застосуванні ТК₁. Достовірного його зниження ($p < 0,005$) досягнуто в групі хворих з ХХН-II, які отримували інгібітори АПФ та статини, а також в групі хворих з розширеною терапевтичною схемою корекції. При ХХН-III рівень вмісту TNF- α характеризувався коливаннями від (189,0±6,1) пг/мл – при застосуванні ТК₃ до (203,0±7,1) пг/мл – при застосуванні ТК₁. Достовірного зниження ($p < 0,05$) рівня TNF- α досягнуто в групах хворих з ХХН-III, які отримували інгібітори АПФ та статини і в групі хворих, які отримували інгібітори АПФ, статини та кетостерил. Звертає увагу наявність достовірного ($p < 0,001$) зниження TNF- α при застосуванні ТК₂ та ТК₃.

Рівень вмісту трансформуючого фактору росту (TGF- β_1) у порівнюваних групах хворих на ХГ з ХХН-I залежно від застосованої терапії коливався у межах від (84,8±3,7) до (106,3±4,5) пг/мл та у порівнянні з рівнем до початку лікування, достовірно ($p < 0,05$) був меншим при застосуванні іАПФ у поєднанні зі статинами – становив (93,5±4,1) пг/мл, а також при ТК₃ – становив (84,8±3,7) пг/мл; тоді як у разі застосування лише іАПФ – (106,3±4,5) пг/мл (див. табл. 8.2). При ХХН-II рівень вмісту TGF- β_1 характеризувався коливаннями від (336,6±6,2) пг/мл – при застосуванні ТК₃ до (342,0±9,7) пг/мл – при застосуванні ТК₁; достовірного його зниження ($p < 0,05$) досягнуто при ХХН-II, незалежно від застосованих ТК.

При ХХН-III рівень вмісту TGF- β_1 характеризувався коливаннями від (391,0±8,3) пг/мл – при застосуванні ТК₃ до (386,0±12,9) пг/мл – при застосуванні ТК₁, однак найбільш виразного зниження ($p < 0,001$) рівня TGF- β_1 досягнуто в групі хворих на ХГ з ХХН-III, де застосовано ТК₂. У цілому, ефективного зниження рівня TGF- β_1 у разі «ізолюваного» застосування іАПФ лише при ХХН-II та ХХН-III), тоді як застосування ТК₂ і ТК₃ ефективно впливало ($p < 0,05$) на клітинні механізми прогресування незалежно від стадії ХХН. Рівень вмісту моноцитарного хемоатрактантного протеїну (MCP-1) у порівнюваних групах хворих на ХГ з ХХН-I залежно від застосованої терапії коливався у межах від (201,4±6,5) пг/мл до (219,4±6,7) пг/мл та у порівнянні з рівнем до початку лікування, достовірно ($p < 0,05$) був меншим при застосуванні ТК₃ – становив (201,4±6,5) пг/мл, та при застосуванні ТК₂ становив (203,7±6,3) пг/мл, тоді як у разі застосування лише іАПФ – (219,4±6,7) пг/мл (табл.).

При ХХН-II рівень вмісту MCP-1 характеризувався коливаннями від (483,5±11,2) пг/мл – при застосуванні ТК₃ до (507,5±14,6) пг/мл – при застосуванні ТК₁. Достовірного його зниження досягнуто в усіх групах хворих з ХХН-II незалежно від виду ТК ($p < 0,001$). При ХХН-III рівень вмісту MCP-1 характеризувався коливаннями від (668,0±10,6) пг/мл – при застосуванні ТК₃ до (789,0±12,4) пг/мл – при застосуванні ТК₁. Достовірного зниження ($p < 0,05$) рівня MCP-1 досягнуто при застосуванні ТК₂ у порівнянні з ТК₂ ($p < 0,05$), а також при застосуванні ТК₃ у порівнянні з ТК₂ ($p < 0,05$).

У цілому, ефективного зниження рівня MCP-1 досягнуто при всіх стадіях ХХН, однак при ХХН-I лише у разі застосування ТК₂, ТК₃, тоді як при ХХН-II та ХХН-III застосування іАПФ та статинів (без кетостерилу) виявилось достовірно впливовим на рівень вмісту MCP-1 ($p < 0,05$). У хворих на ХГ з різними стадіями ХХН під впливом застосованої терапії не виявлено достовірних змін швидкості клубочкової фільтрації, її показники мали лише тенденцію до покращення ($p > 0,05$), що не сягала статистично значимих відмінностей у порівнянні з первинними (до початку лікування) рівнями.

Вміст креатиніну у крові хворих на хронічний гломерулонефрит з ХХН-I під впливом терапії також значимо не змінювався за виключенням групи пацієнтів, у яких застосовано розширений терапевтичний комплекс (до лікування – (119,4±8,1) мкл/л, після – (98,7±5,6) мкл/л, $p < 0,001$). При ХХН-II виявлено тенденцію зо

зменшення рівня креатиніну, однак статистично ця тенденція не набула достовірних відмінностей. Водночас, достовірне ($p < 0,001$) зниження рівня креатиніну досягнуто в групі хворих з ХХН-III, у яких застосовано розширену терапевтичну схему корекції (до лікування – $(456,3 \pm 29)$ мкл/л, а після – $(382,0 \pm 8,9)$ мкл/л, $p < 0,05$). Отже, достовірного зменшення рівня вмісту креатиніну у крові у хворих на хронічний гломерулонефрит досягнуто на усіх стадіях ХХН лише у разі застосування ТК₃.

Таблиця

Клітинно-метаболичні показники хворих на хронічний гломерулонефрит залежно від комплексності терапії та стадії хронічної хвороби нирок

Клітинно-метаболичні індикатори оцінки корекції			Хворі на хронічний гломерулонефрит		
			ХХН-I ¹ n _I =35	ХХН-II ¹ n _{II} =37	ХХН-III ¹ n _{III} =39
TNF-α	до лікування, пг/мл		63,0±5,2	194,0±6,4 ^a	216,5±7,3 ^a
	TK ₁	абс, пг/мл	53,4±3,9	186,5±5,1	203,0±7,1
		K _{ME} , біт	0,28	0,06	0,10
	TK ₂	абс, пг/мл	58,0±4,1	175,0±6,2	188,5±6,3
		K _{ME} , біт	0,13	0,16	0,23
	TK ₃	абс, пг/мл	53,0±3,4	156,4±4,5	189,0±6,1
K _{ME} , біт		0,30	0,39	0,22	
TGF-β ₁	до лікування, пг/мл		110,4±4,4	423,0±5,2 ^a	458,9±5,2 ^{a,б}
	TK ₁	абс, пг/мл	106,3±4,5	342,0±9,7	386,0±12,9
		K _{ME} , біт	0,06	0,38	0,30
	TK ₂	абс, пг/мл	93,5±4,1	336,8±7,8	364,0±9,7
		K _{ME} , біт	0,28	0,41	0,42
	TK ₃	абс, пг/мл	84,8±3,7	336,6±6,2	391,0±8,3
K _{ME} , біт		0,50	0,41	0,27	
MCP-1	до лікування, пг/мл		228,0±14,6	732,0±13,3 ^a	826,0±10,9 ^{a,б}
	TK ₁	абс, пг/мл	219,4±6,7	507,5±14,6	789,0±12,4
		K _{ME} , біт	0,06	0,35	0,07
	TK ₂	абс, пг/мл	203,7±6,3	503,8±13,7	697,0±11,2
		K _{ME} , біт	0,18	0,37	0,29
	TK ₃	абс, пг/мл	201,4±6,5	483,5±11,2	668,0±10,6
K _{ME} , біт		0,20	0,46	0,38	
Швидкість клубочкової фільтрації	до лікування, мл/хв		96,3±5,1	82,2±4,5	38,3±2,9 ^{a,б}
	TK ₁	абс, мл/хв	96,0±4,2	80,8±4,1	38,5±3,0
		K _{ME} , біт	0,00	0,04	0,01
	TK ₂	абс, мл/хв	98,0±3,2	84,6±2,3	39,2±2,1
		K _{ME} , біт	0,02	0,04	0,04
	TK ₃	абс, мл/хв	100,1±3,4	83,4±2,5	36,9±4,2
K _{ME} , біт		0,05	0,02	0,05	
Вміст креатиніну у крові	до лікування, мкл/л		119,4±8,1	338,4±18,3 ^a	456,3±29,1 ^{a,б}
	TK ₁	абс, мкл/л	113,2±6,8	341,0±9,6	448,0±11,7
		K _{ME} , біт	0,08	0,02	0,03
	TK ₂	абс, мкл/л	109,5±5,1	337,5±8,3	442,0±10,4
		K _{ME} , біт	0,14	0,04	0,05
	TK ₃	абс, мкл/л	98,7±5,6	324,2±6,4	382,0±8,9
K _{ME} , біт		0,33	0,10	0,31	
Вміст сечовини у крові	до лікування, ммоль/л		7,2±0,90	9,5±0,85	12,4±1,1 ^{a,б}
	TK ₁	абс, ммоль/л	6,4±0,83	8,9±0,56	11,9±0,8
		K _{ME} , біт	0,19	0,10	0,06
	TK ₂	абс, ммоль/л	6,0±0,19	8,8±0,26	11,8±0,6
		K _{ME} , біт	0,32	0,12	0,08
	TK ₃	абс, ммоль/л	5,9±0,14	8,4±0,11	10,9±0,17
K _{ME} , біт		0,35	0,20	0,21	

TK₁ – терапевтичний комплекс, що містить інгібітори АПФ; TK₂ – терапевтичний комплекс: інгібітори АПФ + статини; TK₃ – терапевтичний комплекс: інгібітори АПФ + статини + кетостерил; K_{ME} – коефіцієнт метаболичної ефективності, біт; ^a – достовірність різниці у порівнянні з ХХН-I на рівні $p < 0,05$; ^б – достовірність різниці у порівнянні з ХХН-II на рівні $p < 0,05$; ^с – достовірність різниці у порівнянні з показником до лікування

Вміст сечовини у крові хворих на хронічний гломерулонефрит з ХХН-I під впливом терапії також значимо не змінювався за виключенням групи пацієнтів, у яких застосовано розширений терапевтичний комплекс (до лікування – $(7,2 \pm 0,90)$ ммоль/л, після – $(5,9 \pm 0,14)$ ммоль/л, $p < 0,05$).

При ХХН-II виявлено тенденцію зо зменшення рівня сечовини, однак статистично ця тенденція не набула достовірних відмінностей і лише достовірне ($p < 0,05$) зниження рівня сечовини досягнуто лише при ХХН-III, у яких застосовано розширену терапевтичну схему корекції ($(9,5 \pm 0,85)$ ммоль/л, після – $(8,4 \pm 0,11)$ ммоль/л, $p < 0,05$).

Таким чином, достовірного зменшення рівня вмісту сечовини у хворих на хронічний гломерулонефрит досягнуто на усіх стадіях ХХН лише у разі застосування ТК₃.

Виконання порівняльної оцінки ефективності лікування хворих на хронічний гломерулонефрит при різних стадіях ХХН потребувало застосування багатофакторного аналізу клітинно - метаболічних змін під впливом застосованих терапевтичних комплексів, що здійснено шляхом використання клініко - інформаційного аналізу. За результатами клініко-інформаційного аналізу досліджена ефективність впливу на клітинні індикатори прогресування ХХН у хворих на хронічний гломерулонефрит, залежно від комплексності терапії і з'ясовано, що при ХХН-I-III у хворих на ХГ ефективність корекції досягається застосуванням ТК₂ (стабілізуючий ефект), тоді як застосування ТК₃ - забезпечує гальмівний ефект щодо прогресування захворювання при різних стадіях ХХН.

Висновки

1. При ХХН-II у хворих на хронічний гломерулонефрит застосування іАПФ або іАПФ у поєднанні зі статинами є ефективним щодо корекції клітинних механізмів, що досягається застосуванням ТК₁ (стабілізуючий ефект прогресування - 3,0% - забезпечується застосуванням іАПФ), а стримуючий ефект прогресування +15,0% забезпечується додатковим включенням до ТК статинів. При ХХН-III у хворих на ХГ стабілізуючий ефект +10,0% забезпечується застосуванням ТК₂, а гальмівний - 43,0% застосуванням ТК₃.
2. Компонентний аналіз ефективності корекції клітинно-метаболічних порушень у хворих на хронічний гломерулонефрит з ХХН різних стадій при застосуванні розширеного терапевтичного комплексу (ТК₃) показав, що при ХХН-I досягається достовірна ефективність впливу на стан клітинних механізмів прогресування ХХН, що пов'язується на 17,1% зі зменшенням рівня TNF- α та на 28,6% - за рахунок зменшення рівня TGF- β_1 і на 11,7% - за рахунок впливу на рівень вмісту MCP-1. У цілому, вплив ТК₃ на клітинні механізми ХХН слід вважати як такий, що гальмує прогресування захворювання, оскільки забезпечує не тільки корекцію але і позитивну динаміку функцій нирок.
3. При застосуванні ТК₃ при ХХН-II у хворих з ХГ досягається стримуючий ефект щодо прогресування клітинно-метаболічних змін, що пов'язано на 29,0% зі зменшенням рівня MCP-1, на 24,6% - зі зменшенням рівня TNF- α та на 26,1% - за рахунок зменшення рівня TGF- β_1 .
4. При застосуванні ТК₃ при ХХН-III у хворих на ХГ досягається стабілізуючий ефект щодо прогресування клітинно - метаболічних змін, пов'язаний на 15,3% зі зменшенням рівня TNF- α , на 26,4% - зі зменшенням рівня MCP-1 та на 18,9% - за рахунок зменшення рівня TGF- β_1 .
5. Отже, ефективність корекції клітинних механізмів прогресування ХХН при хронічному гломерулонефриті визначається стадією ХХН та застосуванням ТК, і у разі розширеного терапевтичного комплексу, що містить іАПФ, статини та кетоаналогі незамінних амінокислот, можливе досягнення гальмівного (ХХН-I) та стабілізуючого (ХХН-II, ХХН-III) ефектів за рахунок корекції клітинних механізмів прогресування, зокрема рівнів вмісту TNF- α , MCP-1 та TGF- β_1 .

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням та порівняльним аналізом ефективності корекції клітинних механізмів прогресування ХХН при первинних та вторинних гломерулярних ураженнях та індивідуалізацією терапії з урахуванням поєднаної патології; перспективним є застосування розширеного терапевтичного комплексу при ХХН I стадії.

Література

1. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В.Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление, 2003. - Т.2.- №3. - С. 20-35.
2. Ильина Н.И. Воспаление и иммунитет в общеклинической практике. Общая концепция / Н.И. Ильина, Г.О. Гудима // Цитокины и воспаление, 2005.- Т.4, №3.- С. 42-44.
3. Колесник М.О. Механізми самозахисту ниркового клубочка та їх модуляції при гломерулонефриті / М.О. Колесник, І.І. Лапчинська // Врачебное дело. -2001. - №3. - С. 16-21.
4. Колесник Н.А. Теория и практика доказательной медицины. - К.: Здоров'я, 2006.- С.134.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL.-К.: Моріон, 2001.- 408 с.
6. Мухин Н.А. Тубулоинтерстициальный нефрит и артериальная гипертензия / Н.А. Мухин // Нефрология. - 2000. - т.4, №1. - С. 109-111.
7. Нефрология: Руководство для врачей /Под ред. И.Е.Тареевой.-[2-е изд., перераб.и доп.].-М.: Медицина, 2000.-С.92
8. Никула Т.Д. Хронічна ниркова недостатність /Тарас Денисович Никула.-К.: Задруга, 2001.-516 с.
9. Основы нефрологии / За ред. проф. М.О.Колесника. - Київ, 2008. - 399 с.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных.- М.: МедиаСфера, 2003. - 312 с.
11. Семидоцька Ж.Д. Клініко-патогенетичні взаємозв'язки між цитокіновим профілем та чинниками прогресування хронічної хвороби нирок при цукровому діабеті / Ж.Д. Семидоцька, О.І. Ромаданова // Імунологія та алергологія, 2009.-№2-3.-С.192-193.
12. Семидоцька Ж.Д. Про чинники прогресування хронічної ниркової недостатності / Ж.Д. Семидоцька, Т.С. Оспанова, О.С. Більченко // Укр. журнал нефрології та діалізу. - 2005. - № 3 (6). - С. 57-60.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ КЛЕТОЧНЫХ
МЕХАНИЗМОВ ПРОГРЕССИОВАНИЯ
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПРИ
ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ**

Ромаданова О.И.

По результатам клинического мониторинга 111 пациентов на разных стадиях хронической болезни почек на фоне хронического гломерулоонефрита изучена эффективность применения расширенного терапевтического комплекса, включающего ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины и кетоаналог незаменимых аминокислот. Доказано, что эффект коррекции клеточных механизмов связан на 15,3% с уменьшением уровня содержания в сыворотке крови TNF- α , на 26,4% - MCP-1 и на 18,9% - за счёт TGF- β_1 . Кроме того, продемонстрировано, что за счёт коррекции клеточных механизмов прогрессирования возможно достижение тормозящего (для ХХН-I) и стабилизирующего (для ХХН-II и ХХН-III) эффектов терапии.

Ключевые слова: первичные гломерулярные поражения, хроническая болезнь почек, клеточно-молекулярные механизмы, эффективность коррекции.

Стаття надійшла 6.07.2010 р.

**THE EFFICACY OF CORRECTION OF
CELLULAR MECHANISMS OF CHRONIC
KIDNEY DISEASE PROGRESSION IN CHRONIC
GLOMERULONEPHRITIS**

Romadanova O. I.

The results of complex examination of 111 patients at different stages of chronic kidney disease at the background of chronic glomerulonephritis made it possible to investigate the efficacy of comprehensive therapeutic complex administration which included angiotensin converting enzyme inhibitors, statins and ketoanalogue of indispensable aminoacids. The investigation proved that the efficacy is in 15,3% connected with the decrease in TNF- α level, in 26,4% is connected with the decrease in MCP-1 level and in 18,9% due to the decrease in TGF- β_1 level. Besides, the correction of cellular mechanisms of chronic kidney disease progression allows to achieve inhibiting (for chronic kidney disease-I) and stabilizing (for chronic kidney disease-II and chronic kidney disease-III) effects.

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