

© Мамедов Д. Т., Кулиева А. Р.

УДК 616.61

Мамедов Д. Т., Кулиева А. Р.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАМБЕРИНА ПРИ КОРРЕКЦИИ ЦИТОКИНОВОГО ДИСБАЛАНСА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ПРОГРАММИРОВАННОГО ГЕМОДИАЛИЗА

Азербайджанский Медицинский Университет (г. Баку, Азербайджан)

nauchnayastatya@yandex.ru

Работа является фрагментом кандидатской диссертации: «Состояние сосудистого эндотелия и цитокинового статуса у больных с хронической почечной недостаточностью при гемодиализе».

Вступление. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что частота больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) неуклонно нарастает и смертность от этой патологии, несмотря на применение современного гемодиализного оборудования, не имеет тенденции к снижению [4,11]. Среди причин летальности ведущее место занимает дисфункция эндотелия сосудов [6,8,11]. Роле цитокинов у больных с ХПН посвящено много работ, в которых доказывается особая значимость этих медиаторов в развитии осложнений различного характера [1,2,5,10]. Известно, что цитокинемия, в конечном результате, приводит к глубоким метаболическим нарушениям, несвоевременная коррекция этих нарушений является основной причиной развития кардиоваскулярных осложнений и смертности больных с ХПН [5]. У больных с ХПН, получивших программированный гемодиализ (ПГ) изменения цитокинов ещё не до конца изучены [9], а методы коррекции этих изменений разработаны не полностью.

Учитывая данные положения нами у больных с ХПН на фоне ПГ изучен дисбаланс цитокинов в крови. Для коррекции этих изменений в программное лечение включен препарат Реамберина. Реамберин является субстратом янтарной кислоты (сукцинат натрия). В литературе отсутствуют данные об эффективности янтарной кислоты у больных с ХПН при ПГ. Не изучены вопросы о положительном влиянии данного препарата на цитокиновый дисбаланс и показатели фагоцитоза при ХПН на фоне ПГ.

Цель исследования — изучение эффективности реамберина на стабилизацию нарушенного уровня цитокинов и показателей фагоцитоза (нейтрофилы, моноциты и лимфоциты) у больных с терминальной ХПН на фоне ПГ.

Объект и методы исследования. Нами были обследованы 68 больных с терминальной ХПН на фоне ПГ. Больные были разделены на 2 группы: основная группа (n = 38) – получали реамберин 1,5%-400,0 в/в перед программированным

гемодиализом, группа сравнения (n= 30) – получали только стандартный ПГ. Изучаемые больные по нозологической причине практически в обеих группах были идентичными. Для оценки проводимой терапии в качестве цитокинов изучали интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-10 (ИЛ-10). Наряду с указанными параметрами также изучались биохимические анализы крови – креатинин, мочевины, мочевая кислота, остаточный азот. Для определения напряженности синдрома системного ответа на воспаление (синдром СОВ) изучали реакции фагоцитоза (лейкоцитоз, количество нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов крови). В конце исследования проводился корреляционный анализ по Spirmen-у между изучаемыми параметрами. Статистическую достоверность полученных данных проводили по критерию Стьюдента ($M \pm m$). Для статистической обработки данных применяли программу «Statistica и 6,0» фирмы «Statsft» (США).

Нужно отметить, что в основной группе использовался 1,5% раствор реамберина в/в 400мл объеме 1 раз перед каждым ПГ. Раствор вводился со скоростью 40 капель / мин. Гемодиализ выполнялся 12 ч в неделю (по 3 сеанса). Концентрацию ИЛ-6, ИЛ-10 изучали иммуноферментным методом на фотометре иммуноферментным планшетом «ЭФОС 9305 (Россия). Биохимические и лабораторные показатели крови изучались по общедоступным методикам. Исследуемые параметры изучались в пре-, пери- и пост- гемодиализном периоде в течение 30 суток.

Критерии включения больных в исследование:

Терминальная ХПН;

ПГ не менее мес.

Уровень гемоглобина 90г/л,

Степень снижения мочевины выше 65%.

Результаты исследования и их обсуждение. У больных, находящихся на ПГ, в течение исследования в обеих группах наблюдалось снижение уровня ИЛ-10 и ИЛ-6 относительно исходных значений. В основной группе также отмечалось снижение количества нейтрофилов, количество моноцитов и лимфоцитов увеличилось. В основной группе по сравнению с группой сравнения отмечается снижение уровня ИЛ-10 и при этом между группами наблюдаются статистически достоверные различия. В **таблице** указаны динамические изменения

**Динамические изменения в обеих группах
в зависимости от периодов гемодиализа**

в обеих группах в зависимости от исследуемых периодов диализа.

Статистическая разница в динамике показателя ИЛ-10 в обеих группах отмечается между пре и пери-диализными периодами. ИЛ-10 в основной группе на пери-диализном периоде снижается до $3,91 \pm 0,02$ и составляет 74,2% исходного значения ($P < 0,01$).

ИЛ-10 в Пост- диализном периоде доходя до $3,68 \pm 0,04$ стабилизируется и практически не отличается от Пери-диализного периода ($P > 0,05$). В группе сравнения ИЛ-10 снижается резко и в пери-диализном периоде составляет 56,9% исходного значения ($P < 0,01$). В пост-диализном периоде динамика тенденции снижения остается статистически значимыми ($P < 0,05$). Сравнительный анализ между изучаемыми группами по ИЛ-10 доказывает, что в пре-диализном периоде статистическая разница не обнаруживается, тогда как в пери -диализном периоде между этими показателями определяется высокая статистическая разница ($P < 0,01$). Эта статистическая разница в пост-диализном периоде остается по-прежнему ($P < 0,01$). Полученные данные по ИЛ-10 свидетельствуют о том, что дополнение Реамберина в заместительную терапию позволяет предупредить отрицательное влияние гемодиализа на ИЛ-10. Тогда как, в группе сравнения отрицательное влияние гемодиализа на весь период процедуры сохраняется.

Так же идет снижение концентрации ИЛ-6 в обеих группах. Но, как ИЛ-10, здесь так же отмечается разница между группами. Так как ИЛ-6 в основной группе резко снижаясь в пери-диализном периоде составляет 42,4% от исходного значения ($P < 0,01$), а в пост-диализном периоде стабилизируется. Наоборот, в группе сравнения ИЛ-6 так же снижается и в пери- диализном периоде это составляет 58,8% от исходного значения, отличаясь от такого в соответствующем периоде в основной группе ($P < 0,05$). В пост -диализном периоде в группе сравнения концентрация ИЛ-6 остается высокой и не отличается от пери- диализного периода ($P > 0,05$). Снижение нейтрофилов в основной группе значительно больше ($P < 0,05$). В количестве моноцитов так же в обеих группах отмечаются значительные различия. В основной группе моноциты в пери- диализном периоде количественно растут ($2,3 \pm 0,1$), в пост-диализном периоде их становится еще больше ($3,77 \pm 0,1$). В каждом периоде отмечается статистическая значимая разница (соответственно $P < 0,05$ и $P < 0,01$). В группе сравнения количество моноцитов во всех сроках исследования единичны и их разница

статистически незначима. В основной группе проявление высокого количества моноцитов в пери и пост - диализном периоде, по нашему мнению, определено стимулирующим влиянием Реамберина на систему мононуклеарных клеток.

Количество лимфоцитов, если в основной группе в зависимости от исследуемых периодов увеличивается, тогда как в группе сравнения эти клетки, наоборот, уменьшаются. В пост- диализном периоде в обеих группах концентрация ИЛ-6 низкая, но это еще ниже в основной группе, что свидетельствует о том, что введение Реамберина в заместительную терапию приводит к снижению активации про -воспалительного цитокина, как ИЛ-6. Тогда как у больных в группе сравнения активность этих медиаторов в постдиализном периоде еще сохраняется на высоком уровне.

Сравнительный анализ динамики фагоцитарных клеток показал, что в обеих группах их изменение в зависимости от периодов гемодиализа отличаются друг от друга. В основной группе количество нейтрофилов в пери- диализном периоде не отличается от исходного значения ($P > 0,05$), но в пост-диализном периоде количество этих клеток

Группы				
Показатели	основная	сравнительная	tэмп	P
	n=38	n=30		
Пре-диализ				
ИЛ-10	$5,27 \pm 0,07$	$5,24 \pm 0,18$	t=0	$P > 0,05$
ИЛ-6	$5,3 \pm 0,04$	$5,63 \pm 0,57$	t=0	$P > 0,05$
N	$77,3 \pm 3,3$	$76,9 \pm 5,2$	t=0,4	$P > 0,05$
M	$1,4 \pm 0,002$	$1,8 \pm 0,001$	t=1,0	$P > 0,05$
L	$17,3 \pm 0,1$	$16,0 \pm 1,27$	t=0,6	$P > 0,05$
Пери-диализ				
ИЛ-10	$3,91 \pm 0,02$	$2,98 \pm 0,1$	t=8,6	$P < 0,01$
ИЛ-6	$2,25 \pm 0,1$	$3,31 \pm 0,09$	t=3,2	$P < 0,05$
N	$75,0 \pm 5,0$	$75,0 \pm 7,0$	t=0	$P > 0,05$
M	$2,3 \pm 0,1$	0	t=9,7	$P < 0,01$
L	$22,3 \pm 1,95$	$19,6 \pm 1,2$	t=2,3	$P > 0,05$
Пост -диализ				
ИЛ-10	$3,68 \pm 0,04$	$2,09 \pm 0,1$	t=10,1	$P < 0,01$
ИЛ-6	$2,18 \pm 0,04$	$3,07 \pm 0,1$	t=3,4	$P < 0,05$
N	$57,9 \pm 5,9$	$70,0 \pm 8,1$	t=10,0	$P < 0,01$
M	$3,77 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,002$	t=14,2	$P < 0,01$
L	$26,9 \pm 2,13$	$16,0 \pm 0,1$	t=10,4	$P < 0,01$

Примечание: $t_{эмп}$ — полученное эмпирическое значение, $t_{кр}$ — критическое значение.

Если $t_{кр}$ — ниже 1,99, тогда $P > 0,05$; $t_{кр} = 1,99-2,64$, тогда $P < 0,05$; $t_{кр} > 2,64$ тогда $P < 0,01$.

резко зменшується доходя до $57,9 \pm 5,9$ ($P < 0,01$). Така тенденція в групі порівняння відбувається аналогічно основній групі, але в пост-діалітичному періоді відзначається, що це лише кількісне зниження, не статистично значиме. Кількість моноцитів в основній групі в залежності від діалітичних періодів йде в тенденції збільшення і статистично значуща різниця виявляється як в пері-, так і в пост-діалітичному періоді ($P < 0,01$). В групі порівняння в усіх строках дослідження моноцити зустрічаються одиничними. Активне стимулююче вплив Реамберина на систему мононуклеарних клітин явно показує себе. Між групами в пері-діалітичному періоді статистична різниця не виявляється ($P > 0,05$). Але, в пост-діалітичному періоді виявляється висока статистична різниця ($P < 0,01$). Видимо, в порізняк від нейтрофілів і моноцитів, реамберин на стимуляцію лімфоцитів впливає в більш пізньому строку. Підвищення числа лімфоцитів дозволяє сказати про зміцнення імунореактивності організму під впливом Реамберина. При використанні реамберина відзначається швидка стабілізація рівня ІЛ-10, підвищується кількість моноцитів і лімфоцитів, і зменшується

кількість нейтрофілів і концентрація ІЛ-6. Потрібно відзначити, що це пов'язано з стимулюючим ефектом Реамберина на мононуклеарні клітини. Завдяки використанню Реамберина стимулюються нейтрофіли і моноцити, що призводить до посилення синтезу антивоспалительних цитокінів (ІЛ-10), а це зупиняє синтез провоспалительних цитокінів (ІЛ-6, і ФНО- α). Відомо, що високі рівні ІЛ-6 і ФНО- α супроводжуються збільшенням ризику судинних ускладнень, смертності від серцево-судинних систем [3,5,7].

Висновок. Наявність взаємозв'язку між показателями фагоцитарних клітин з однієї сторони і імунної реактивності хворих з другої, яка зміцнюється з використанням реамберина, дозволяє сказати про ефективний вплив даного препарату в замісній терапії хворих з термінальною стадією ХПН.

Перспективи дальніших досліджень. Припускається розробка заходів, зменшують негативний вплив гемодіалізу і покращують клінічний перебіг ниркової недостатності.

Література

1. Гусев Е.Ю. Системне запалення з позиції теорії типового патологічного процесу / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев, Л.Н. Юрченко // Цитокіни і запалення. — 2007. — Т. 6, № 4. — С. 9-21.
2. Соломатина Л.В. Роль хронічного системного запалення в патогенезі термінальної ниркової недостатності у пацієнтів, що отримують замісній терапії програмним гемодіалізом: автореф. дис. на соиск уч. степ. к. м. н. / Л.В. Соломатина. — Екатеринбург, 2012. — 18 с.
3. Goicoechea M. Intraindividual interleukin-6 variations on the cardiovascular prognosis of patients with chronic renal disease / M. Goicoechea, B. Quiroga, S. Garcia de Vinuesa [et al.] // Ren Fail. — 2012. — 34 (8). — P. 1002-1009.
4. Gungor O. Soluble TWEAK level: is it a marker for cardiovascular disease in long-term hemodialysis patients / O. Gungor, F. Kricelli, G. Asci [et al.] // J Nephrol. — 2013. — Jan-Feb. 26 (1). — P. 136-143.
5. Hassan S.B. Soluble TWEAK and cardiovascular morbidity and mortality in chronic Kidney disease patients / S.B. Hassan, A.B. El-demery, A.I. Ahmed, R.E. Abukhaili // Arab J Nephrol Transplant. — 2012. — Jan: J (1). — P. 27-32.
6. Levey A.S. Chronic kidney disease / A.S. Levey, J. Coresh // Lancet. — 2012. — Jan 14, 379. — P. 165-180.
7. Ori Y. Cytokine secretion and markers of inflammation in relation to asidosis among chronic hemodialysis patients / Y. Ori, M. Berqman, H. Bessler [et al.] // Blood Pung. — 2013. — 35 (1-3). — P. 181-186.
8. Pertosa G. Inflammation and carnitine in hemodialysis patients / G. Pertosa, G. Grandaliano, S. Simone [et al.] // J Ren Nutr. — 2005. — 15 (1). — P. 8-12.
9. Rabelnik T.J. Peritubular endothelium: the Achilles hell of the kidney / T.J. Rabelnik, D.I. Wjewickrama, E.J. de Koning // Kidney Int. — 2007. — 72. — P. 926-930
10. Tauf R. The effects of endothelial injury in renal fibrosis progression / R. Tauf, V. Hav, N. Wu [et al.] // Austin J. Nephrol. Hipertens. — 2014. — 1 (5). — P. 1021-1032.
11. Weiner D.E. Inflammation and cardiovascular events in individuals with and without chronic kidney disease / D.E. Weiner, H. Tighonart, E.F. Elsayed [et al.] // Kidney Int. — 2008. — 73. — P. 1406-1412.
12. Xu B. Impairment of vascular endothelial nitric oxide synthase activity by advanced glycation end products / B. Xu, R. Chibber, D. Ruggiero [et al.] // FASEB J. — 2003. — 17 (10). — P. 1289-1291.

УДК 616.61

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РЕАМБЕРИНУ ПРИ КОРЕКЦІЇ ЦИТОКІНОВОГО ДИСБАЛАНСУ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ФОНІ ПРОГРАМОВАНОГО ГЕМОДІАЛІЗУ

Мамедов Д. Т., Кулієва А. Р.

Резюме. Проаналізовано результати замісної терапії та застосування реамберину у 68 хворих з хронічною нирковою недостатністю. Критеріями оцінки ефективності реамберину обрано рівні інтерлейкін-6 та інтерлейкін-10, а також фагоцитарні клітини крові. Отримані дані засвідчили, що порушений цитокіновий баланс при застосуванні реамберину протягом 30 днів наближається до норми, тоді як у групі порівняння ці показники ще залишаються глибоко зміненими. У групі порівняння такі глибокі зміни показників системної відповіді організму на запалення пов'язані з негативним впливом гемодіалізу. Доповнення до замісної терапії реамберину усуває негативний вплив гемодіалізу, покращує клінічний перебіг ниркової недостатності.

Ключові слова: хронічна ниркова недостатність, гемодіаліз, цитокіни, фагоцитарні клітини, реамберин.

УДК 616.61

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАМБЕРИНА ПРИ КОРРЕКЦИИ ЦИТОКИНОВОГО ДИСБАЛАНСА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ПРОГРАММИРОВАННОГО ГЕМОДИАЛИЗА

Мамедов Д. Т., Кулиева А. Р.

Резюме. Анализируются результаты заместительной терапии и применения реамберина у 68 больных с хронической почечной недостаточностью. Критериями оценки эффективности реамберина выбраны уровни интерлейкин-6 и интерлейкин-10, а также фагоцитарные клетки крови. Полученные данные показали, что нарушенный цитокиновый баланс при применении реамберина в течении 30-и дней приближается к норме, тогда как в группе сравнения эти показатели еще остаются глубоко измененными. В группе сравнения такие глубокие изменения показателей системного ответа организма на воспаление связаны с отрицательным влиянием гемодиализа. Дополнение к заместительной терапии реамберина устраняет отрицательное влияние гемодиализа, улучшает клиническое течение почечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, цитокины, фагоцитарные клетки, реамберин.

UDC 616.61

THE CLINICAL EFFICACY OF REAMBERIN IN THE CORRECTION OF CYTOKINE IMBALANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE ON THE BACKGROUND OF PROGRAMMED HEMODIALYSIS

Mamedov D. T., Kuliyeva A. R.

Abstract. The goal is to study the efficiency of Reamberin for the stabilization of disturbed level of cytokines and phagocytosis (neutrophils, monocytes and lymphocytes) in patients with terminal chronic renal failure on the background of NG.

Object and methods. 68 patients was examined with terminal chronic renal failure on the background of NG. Patients were divided into 2 groups: main group (n = 38) received Reamberin of 1.5%-400,0\in front of programmed hemodialysis group (n= 30) – received only the standard PG. For evaluation of the therapy as cytokines studied, interleukin-6 (IL – 6), interleukin – 10 (IL -10). Studied biochemical blood tests – creatinine, urea, uric acid, residual nitrogen. In the main group were used 1.5% Reamberin solution/400 ml amount 1 time before each PG. Hemodialysis was performed 12 hours per week (for 3 sessions). The concentration of IL-6, IL-10 was studied by enzyme immunoassay by ELISA photometer tablet “EFOS 9305 (Russia). The investigated parameters were studied in pre-, peri- and post- hemodialysis period for 30 days.

Results. Patients who are on PG, in the course of the study in both groups experienced a decline in level of IL-10 and IL-6 relative to baseline values. In the main group noted the decrease in the number of neutrophils, number of lymphocytes and monocytes increased. In the main group compared to the comparison group there is a decrease in the level of IL-10 and thus between the groups were found statistically significant difference. IL-10 in Post-dialysis period short to $3.68 \pm 0,04$ stabilization and virtually identical to the Peri-dialysis period ($P > 0.05$). In the comparison group IL-10 dramatically reduced in the peri-dialysis period is 56.9 percent of the original value ($P < 0.01$). In the post-dialysis period, the dynamics of the downward trend remains statistically significant ($P < 0.05$). A comparative analysis between the studied groups for IL-10 proves that in pre-dialysis period, the statistical difference is not detected, whereas in the peri-dialysis period between these indicators is determined a high statistical difference ($P < 0.01$). This statistical difference in post-dialysis period remains ($P < 0.01$). The data obtained for IL-10 show that the addition of Reamberin in substitution therapy can prevent the negative influence of hemodialysis on IL-10. Whereas, in the comparison group, a negative effect of hemodialysis for the duration of the procedure is maintained. Also there is a decrease in the concentration of IL-6 in both groups. But, as IL-10, here as well there is a difference between the groups. Since IL-6 in the main group is dramatically reduced in the peri-dialysis period is 42.4% of baseline values ($P < 0.01$), and in the post-dialysis period stabilization. On the contrary, in the comparison group, IL-6 decreases in the peri-dialysis period, this represents 58.8% of the original values, differing from this in the corresponding period in the main group ($P < 0.05$). In the post-dialysis period in the comparison group the concentration of IL-6 remains high and does not differ from the peri-dialysis period ($P > 0.05$).

Conclusion. The relationship between the phagocytic cells on the one hand and the immune reactivity of patients with other, which is strengthened with the use of Reamberin, lets say about the effective impact of the drug substitution therapy in patients with end-stage chronic renal failure.

Keywords: chronic renal failure, hemodialysis, cytokines, phagocytic cells, Reamberin.

Рецензент – проф. Саричев Л. П.

Стаття надійшла 10.05.2016 року