

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.61+616.379-0.08.64].085:615.016

Акентьєва М.С., Зуб Л.О., Калугін В.О., Безрук Т.О.

Особливості динаміки показників імунного запалення у хворих з діабетичною нефропатією на тлі супутнього ожиріння під впливом аторвастатину

Кафедра внутрішньої медицини (зав. каф. – проф. О.І.Федів) Буковинського державного медичного університету

Резюме. На сьогодні добре відомо, що прозапальні цитокіни відіграють важливу роль в патогенезі мікросудинних ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом, в тому числі діабетичної нефропатії. Інтерлейкін-1 (ІЛ-1) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6) вважаються одними з основних регуляторів запалення та відіграють ключову роль в патогенезі діабетичної нефропатії. Вивчено особливості вмісту прозапальних цитокінів інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-6 в плазмі крові хворих на діабетичну нефропатію III-IV ст. зі супутнім ожирінням I-II ст. під впливом аторвастатину. Виявлено зниження рівня прозапальних цитокінів під впливом тримісячної терапії аторвастатину. Аналіз клінічно-лабораторних показників обстежених пацієнтів показав вірогідне збільшення рівнів ІЛ-1 та ІЛ-6 у крові хворих на діабетичну нефропатію, порівняно з показниками у практично здорових осіб ($p < 0,05$). У динаміці лікування виявлено вірогідне зниження цих показників в крові та сечі хворих усіх груп дослідження, а також альбумінурії у хворих на ХХН I ст. з ДН III-IV ст.

Ключові слова: діабетична нефропатія, інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, ожиріння, аторвастатин.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Однією з найважливіших проблем сучасної медицини загалом є цукровий діабет (ЦД). Це зумовлене перманентним зростанням розповсюдженості цієї недуги та високою частотою розвитку як мікро- так і макросудинних ускладнень. На сьогодні саме цукровий діабет є основною причиною розвитку хронічної ниркової недостатності [2,5,7].

Діабетична нефропатія (ДН) — специфічне ураження нирок, яке виникає при ЦД та характеризується розвитком вузлякового чи дифузного гломерулосклерозу, що врешті призводить до розвитку недостатності нирок. На сьогодні нефрологи усього світу більш детально вивчають питання механізмів розвитку ДН, особливу увагу приділяючи розробленню нових методів діагностики ранніх проявів патологічних змін та нових напрямків лікування [1,2,3].

Патогенез ДН комплексний. Традиційно ведучою ланкою патологічних змін вважають гіперглікемію, та останнім часом велику увагу приділяють імунологічним механізмам, а також ожирінню, як сприяючому фактору розвитку уражень нирок [8,10]. Активізація імунної відповіді і системне запалення є маркерами несприятливого прогнозу та високого ризику розвитку ниркової недостатності. Вже на ранніх стадіях ДН відбувається проникнення макрофагів та моноцитів у клубочки, що призводить до розвитку гломерулярних уражень [5,6]. Синтез прозапальних цитокінів відбувається в кількох типах клітин нирок (клубочкові, ендотеліальні, канальцеві та мезангіальні), а також в моноцитах, макрофагах та Т-клітинах. Сьогодні все більше доказів вказує на те, що ці цитокіни відіграють важливу роль у патогенезі мікросудинних ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом, в тому числі діабетичної нефропатії. Інтерлейкін-1 (ІЛ-1) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6) вважаються одними з основних регуляторів запалення та відіграють ключову роль в патогенезі діабетичної нефропатії [3, 4, 11, 12, 13].

Мета дослідження. Визначити ефективність впливу аторвастатину на рівень ІЛ-1 та ІЛ-6 крові у хворих на діабетичну нефропатію із супутнім ожирінням.

Матеріал і методи дослідження

Для дослідження було відібрано 96 хворих на ЦД 2-го типу віком від 42 до 65 років тривалістю захворювання 10-15 років, які знаходились на лікуванні або обстеженні у нефрологічному відділенні обласної клінічної лікарні та ендокринологічному диспансері м.Чернівці протягом 2008-2012 років. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у всіх обстежених хворих становила не менше 90 мл/хв., що, згідно з класифікацією, прийнятою на 2-му з'їзді нефрологів України (2005), відповідає 1 стадії ХХН. Діагноз та стадію ДН було встановлено згідно з класифікацією С.Е. Mogensen (1983) на підставі загальноклінічних методів обстеження.

Всіх пацієнтів розподілено на чотири групи: до 1 групи увійшли хворі на ДН III ст. з ожирінням 1 ст. (26 осіб), до 2 групи - хворі на ДН III ст. з ожирінням 2 ст. (23 осіб), 3 групу склали 27 пацієнтів з ДН IV ст. з ожирінням 1 ст., а до 4 групи увійшло 22 пацієнтів з ДН IV ст. та ожирінням 2 ст. Групу контролю склали 23 практично здорових осіб. Критеріями включення в дослідження були: $HbA_{1c} \geq 7,0\%$, $IMT > 30 \text{ кг/м}^2$, АТ не більше 140/90 мм рт.ст., ШКФ не менше 90 мл/хв. Критеріями виключення: декомпенсація цукрового діабету, первинна патологія нирок, злякисні новоутворення, захворювання крові та хронічні тяжкі захворювання печінки.

Крім загальноклінічних методів обстеження, всім пацієнтам визначали вміст ІЛ-1 та ІЛ-6 у крові за допомогою імуноферментного аналізу. Дослідження проводили в динаміці (до призначення терапії та через 3 місяці від початку лікування).

До базової терапії призначався аторвастатин у дозі 40 мг/добу до досягнення цільового рівня ліпопротеїдів низької щільності $\leq 2,5 \text{ ммоль/л}$, після чого дозу аторвастатину знижували до 10 мг/добу та застосовували протягом 3 місяців.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювався за допомогою статистичних програм «Excel 5.0» із визначенням стандартних відхилень, середньої величини, довірчого інтервалу. Для вірогідності різниці між групами застосовували коефіцієнт Стьюдента (t). Вірогідними визнавалися відмінності між групами за рівня значимості при $p < 0,05$. Проведене дослідження було виконане відповідно до етичних норм Гельсінської декларації перегляду 2008 року.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз клінічно-лабораторних показників обстежених пацієнтів показав вірогідне збільшення рівнів ІЛ-1 та ІЛ-6 у крові хворих на діабетичну нефропатію, порівняно з показниками у практично здорових осіб ($p < 0,05$) (табл. 1).

Необхідно відзначити, що показники ІЛ-1 у пацієнтів з ДН IV були вірогідно підвищені у порівнянні з відповідними даними хворих на ДН III ст. ($p < 0,05$). ІЛ-6 був підвищений вірогідно, порівняно з нормою ($p < 0,05$), різниця між групами дослідження також спостерігалася ($p < 0,05$). У хворих, що мали ожиріння II ст., особливо за наявності ДН IV ст. зміни були більш виражені ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Клінічно-лабораторна характеристика хворих на діабетичну нефропатію III та IV ст. на тлі ожиріння до проведеного лікування (M±m)

Показники	Здорові n=23	Діабетична нефропатія III ст.		Діабетична нефропатія IV ст.	
		Ожиріння I ст. n=27	Ожиріння II ст. n=25	Ожиріння I ст n=32	Ожиріння II ст n=28
ШКФ, мл/хв	106,44±6,74	133,32±7,26*	136±7,13*	98,12±4,54	95,23±5,03
Альбумінурія мг/л	24,31±3,01	254,21±7,01*	272,98±6,22*	498,21±7,11*	517,13±5,45*
ІЛ-1 пг/мл	94,91±3,02	122,65±2,62*	125,53±2,87*	153,71±3,12*+	168,70±3,07*+
ІЛ-6 пг/мл	9,11±1,32	9,71±1,12	9,81±1,57	14,61±1,12*+	14,11±1,07*+

Примітка: * $p < 0,05$ – порівняно з показниками в групі контролю; + $p < 0,05$ – порівняно з показниками у хворих на ДН III ст.

Таблиця 2. Клінічно-лабораторна характеристика хворих на діабетичну нефропатію III та IV ст. на тлі ожиріння після лікування аторвастатином (M±m)

Показники	Здорові n=23	Діабетична нефропатія III ст.		Діабетична нефропатія IV ст.	
		Ожиріння I ст. n=27	Ожиріння II ст. n=25	Ожиріння I ст. n=32	Ожиріння II ст. n=28
ШКФ, мл/хв	106,44±6,74	123,02±6,26*	129,32±6,13*	97,22±4,14	94,23±5,03
Альбумінурія мг/л	24,31±3,01	197,22±7,11*	232,18±6,12*	395,21±6,21*+	487,23±6,65*+
ІЛ-1 пг/мл	94,91±3,02	107,33±2,34*	112,23±2,16*	128,26±2,42*+	132,44±2,87*+
ІЛ-6 пг/мл	9,11±1,32	9,52±1,47*	9,68±1,46*	12,73±1,89*	12,61±1,77*

Примітка: * p<0,05 – порівняно з показниками в групі контролю; + p<0,05 – порівняно з показниками у хворих на ДН III ст.

Також були визначені рівні альбумінурії та швидкості клубочкової фільтрації, які відповідали стадіям ХХН і ДН. Рівні мікроальбумінурії були значно підвищені у всіх хворих на ДН (p<0,05). І різниця значень між групами ДН III ст і ДН IV ст. була вірогідною (p<0,05).

Внаслідок проведеного лікування виявлено значну корекцію досліджуваних показників (табл. 2).

Так, було виявлено вірогідне зниження рівнів вищевказаних показників у крові та сечі хворих з ДН III ст та ДН IV ст (p<0,05). Альбумінурія значно знижувалася тільки у хворих на ДН III ст (p<0,05).

Вміст ІЛ-1 та ІЛ-6 у крові хворих на діабетичну нефропатію був вірогідно підвищеним, порівняно з групою здорових (p<0,05) – до початку лікування, що особливо вирізнялося у пацієнтів з ожирінням II ст. У динаміці лікування виявлено вірогідне зниження цих показників у крові та сечі хворих усіх груп дослідження.

Отже, виявлені зміни показали наявність вираженого імунного запалення у хворих на ДН з супутнім ожирінням, що посилювалося зі зростання ступеня ожиріння та стадії ДН. Тримісячна терапія із включенням аторвастатину сприяла значній корекції прозапальної ланки імунітету, що спричинило зменшення мікроальбумінурії.

Висновки

1. У хворих на діабетичну нефропатію з супутнім ожирінням спостерігається значне підвищення вмісту рівнів інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-6 у крові.

2. У результаті тримісячної терапії із включенням аторвастатину виявлено вагоме зниження вмісту ІЛ-1 та ІЛ-6 у крові.

3. Корекція прозапальної цитокінової ланки імунітету сприяє зниженню альбумінурії у хворих на ХХН I ст. з ДН III-IV ст.

Перспективи подальших досліджень

Будуть вивчатися віддалені результати застосування аторвастатину у хворих на діабетичну нефропатію з супутнім ожирінням.

Література

1. Власенко М.В. Цукровий діабет і ожиріння — епідемія XXI століття: сучасний підхід до проблеми / М.В. Власенко, І.В. Семенюк, Г.Г. Слободянюк // Український терапевтичний журнал. -2011.- №2.-С.50-55.

2. Дудар І.О. Механізми розвитку та прогресування діабетичної нефропатії / І.О. Дудар // Кліні. імунологія. Аллергологія. Інфектологія. -2010.-№9-10.-С.46-50.

3. Динаміка показателів активності імунного запалення у хворих на діабетичну нефропатію 2 типу под впливом терапії / Л.І. Князева, І.В. Окрачкова, А.В. Бондырева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. -2010.-№5.

4. Лебедева Н.О. Маркери доклінічної діагностики діабетичної нефропатії у пацієнтів з сахарним діабетом 1 типу / Н.О. Лебедева, О.К. Викулова // Сахарний діабет. -2012.-№2.-С.38-45.

5. Лобода О.М. Механізми розвитку та прогресування діабетичної нефропатії / О.М. Лобода, І.О. Дудар // Здоров'я України. -2010.- №9-10.-С.46-50

6. Лобода О. М. Прогресування діабетичної хвороби нирок:

клінічні та імунологічні аспекти / О.М. Лобода, І.О. Дудар, В.С. Дрянська // Український журнал нефрології та діалізу. - 2009.-№4 (24).- С8-17.

7. Михальчук Л.М. Діабетична нефропатія: погляд на проблему / Л.М. Михальчук, А.С. Єфімов // Междунар. эндокрин. ж. -2009.- №3(21) .- С.23-25

8. Паньків В.І. Ожиріння як медико-соціальна проблема / В.І. Паньків // Прак. ангиол.-2007.-№5.-С.31-33.

9. Проблема обліку хронічних ускладнень у хворих на цукровий діабет // Н.Г. Прудіус, М.В. Власенко, Н.І. Гурина та ін. / Межд. эндокр. журнал. -2010.-№ 8.-С.32-36.

10. Вклад ожирення в поражение почек у больных сахарным диабетом 2 типа / С.А. Савельева, А.А. Крячкова, А.В. Железнякова [и др.] // Клиническая нефрология. -2010.-№6.-С.48-51.

11. Особливості секреції інтерлейкіну -11 у хворих на діабетичну нефропатію / П.С. Семенових // Укр. терапевт. ж. -2007.-№3.-С.56-59.

12. Топчий І.І. Противоспалительные эффекты аторвастатина у больных с диабетической нефропатией как вероятный механизм рено- и васкулопротекторных свойств статинов в клинике внутренних болезней / И.И. Топчий // Укр. терапевт. ж. -2009.-№2.-С.26-34.

13. Роль коагуляції і запалення в розвитку діабетичної нефропатії у хворих на сахарний діабет 2 типу / Ю.В. Хасанова, А.А. Нелаєва, А.Б. Галкіна [и др.] // Сахарный диабет. -2012.-№1.-С.31-34.

Акентьева М.С., Зуб Л.А., Калугин В.А., Безрук Т.А.

Особенности динамики показателей иммунного воспаления у больных с диабетической нефропатией на фоне сопутствующего ожирения под влиянием аторвастатина

Резюме. В настоящее время хорошо известно, что провоспалительные цитокины играют важную роль в патогенезе микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом, в том числе диабетической нефропатии. Интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) считаются одними из основных регуляторов воспаления и играют ключевую роль в патогенезе диабетической нефропатии. Изучены особенности содержания провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 и интерлейкина-6 в плазме крови больных диабетической нефропатией III-IV стадии с сопутствующим ожирением I-II стадии под влиянием аторвастатина. Выявлено снижение уровня провоспалительных цитокинов под влиянием трехмесячной терапии аторвастатина. Анализ клинико-лабораторных показателей обследованных пациентов показал достоверное увеличение уровней ИЛ-1 и ИЛ-6 в крови больных диабетической нефропатией по сравнению с показателями у практически здоровых лиц (p<0,05). В динамике лечения выявлено достоверное снижение этих показателей в крови и моче больных всех групп исследования, а также альбуминурии у больных ХБП I в. с ДН III-IV ст.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, интерлейкин-1, интерлейкин-6, ожирение, аторвастатин.

M.S. Akentieva, L.O. Zub, V.O. Kaluhin, T.O. Bezruk

Peculiarities of the Immune Inflammation Dynamics in Patients with Diabetic Nephropathy and Concomitant Obesity under the Influence of Atorvastatin

Summary: Nowadays it is well-known, that the proinflammatory cytokines play an important role in the pathogenesis of microvascular complications, including diabetic nephropathy in patients with diabetes mellitus. Interleukin-1 (IL-1) and interleukin-6 (IL-6) are among the main inflammation regulators and play a key role in the pathogenesis of diabetic nephropathy. The peculiarities of interleukin-1 and interleukin-6 proinflammatory cytokines content in blood plasma of the patients suffering from classes III-IV diabetic nephropathy with concomitant obesity grades I-II under the influence of atorvastatin have been studied. During the three-month atorvastatin therapy the reduction of proinflammatory cytokines level has been observed. The clinical and laboratory analysis showed the obvious IL-1 and IL-6 increase in the blood of the patients suffering from diabetic nephropathy, as compared to the healthy subjects' indices (p <0.05). The dynamics of treatment revealed a significant decrease of these indices in the blood and urine of patients of all the groups under study, and albuminuria in patients with stage I CKD and classes III-IV DN.

Keywords: diabetic nephropathy, interleukin-1, interleukin-6, obesity, atorvastatin.

Надійшла 17.06.2013 року.