

і у вітреальній рідині. Крім того, визначена більш виразна активація досліджуваних цитокінів в склоподібному тілі порівняно з вітреальним вмістом при більш тяжкій вихідній клінічній характеристиці захворювання.

**Ключові слова:** регматогенне відшарування сітківки, фактор некрозу пухлини  $\alpha$ , фактор росту ендотелію судин, скловидне тіло, вітреальний вміст.

#### Резюме

**Левицкая Г.В.** *Уровень фактора некроза опухоли  $\alpha$  и фактора роста эндотелия сосудов у больных с разной степенью тяжести отслойки сетчатки.*

У больных регматогенной отслойкой сетчатки определен уровень ФНО- $\alpha$  и ФРЭС в стекловидном теле и витреальном содержимом с учетом тяжести заболевания. Выявлено, что их концентрация значительно выше в витреальном содержимом, чем в стекловидном теле. Установлена прямая достоверная корреляционная связь высокой и средней степени между протяженностью, высотой, длительностью отслойки сетчатки и уровнем определяемых цитокинов как в стекловидном теле, так и в витреальном содержимом. Кроме того, определена более выраженная активация исследуемых цитокинов в стекловидном теле по сравнению с витреальным содержимым при более тяжелой исходной клинической характеристике заболевания.

**Ключевые слова:** регматогенная отслойка сетчатки, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , фактор роста эндотелия сосудов, стекловидное тело, витреальное содержимое.

#### Summary

**Levitska G.V.** *The level of tumor necrosis factor  $\alpha$  and vascular endothelial growth factor in patients with different severity of rhegmatogenous retinal detachment.*

Cytokines level was studied in patients with rhegmatogenous retinal detachment. In cases with PVR A tumor necrosis factor  $\alpha$  level in vitreous was  $39,98 \pm 21,95$  pg/ml and - increased with increasing proliferation in 2 and 3.5 times in grades B and C. In vitreal contents it increased in PVR B - 1.4 times and PVR C - 2.5. Concentration of VEGF in vitreous was also increasing by enhancing PVR. Grade A to B - 1.7 times, PVR A to C - 2 times. In vitreal contents VEGF level in PVR B group was higher by 31.7% and in PVR C by 150% than in PVR A group. A direct strong correlation was found between cytokines level in the vitreous and vitreous contents and degree of PVR.

**Key words:** rhegmatogenous retinal detachment, proliferative vitreoretinopathy, tumor necrosis factor  $\alpha$ , vascular endothelial growth factor, vitreous, vitreous contents.

*Рецензент: д.мед.н., проф. А.М. Петруня*

УДК 616.61: 616.379 - 008.64: 612.112.94.015.2

## МЕТОДОЛОГІЧНІ ТА КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ЕФЕКТИВНОСТІ КОРЕКЦІЇ КЛІТИННИХ МЕХАНІЗМІВ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ II ТИПУ

**О.І. Ромаданова**

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

#### Вступ

Хронічна хвороба нирок (ХХН) залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини, поряд з цукровим діабетом [7-10]. Останні ниркові реєстри свідчать про те, що від (20÷35)% усіх випадків термінальної ХХН пов'язані з потребою удосконалення лікувальної тактики, що у повній мірі відноситься і до хворих на цукровий діабет II типу (ЦД II) [7, 8, 16, 20]. Внаслідок руйнівного напруження у капілярній стінці пошкоджуються поверхні ендотеліоцитів [1, 17, 19]. Розрив гломерулярного бар'єру сприяє відкладанню білків плазми та ліпопротеїдів у мезангіальній ділянці, яке супроводжується зниженням кліренсом цих білків з розвитком гломерулосклерозу [3, 7-9]. Важливу роль у розвитку структурно-функціональних порушень нирок при ЦД відіграє активність циркулюючої та тканинної ренінаангіотензінної системи, а саме вазоактивний та вазопроліферативний фактор – ангіотензін II [7, 8, 13]. Зростає інтерес до ролі цитокінів у прогресуванні ХХН, особливо так званих прозапальних цитокінів, які активують метаболізм сполучної тканини, стимулюють проліферацію фібробластів, епітеліальних клітин, мезанхіального матриксу, включаються до ланок імунзапальних процесів у якості медіаторів [2, 3, 7, 8, 13-15].

**Мета** дослідження полягала в проведенні порівняльної оцінки ефективності корекції клітинних механізмів прогресування хронічної хвороби нирок при цукровому діабеті II типу.

#### Матеріали та методи дослідження

Оцінку ефективності корекції клітинних механізмів прогресування хронічної хвороби нирок при цукровому діабеті II типу виконано за результатами комплексного лікування 45 пацієнтів, розподілених на три групи: до першої ввійшли хворі з ХХН-I ( $n_1=15$ ), до другої – з ХХН-II ( $n_2=16$ ), до третьої – з ХХН-III ( $n_3=14$ ). При комплексному

лікуванні застосовано три терапевтичних комплекси (ТК): першим (ТК<sub>1</sub>) передбачалось включення у терапію інгібіторів АПФ, другим (ТК<sub>2</sub>) – інгібіторів АПФ у поєднанні зі статинами, третім (ТК<sub>3</sub>) – інгібіторів АПФ, статинів та кетоаналогу незамінних амінокислот. Розподіл хворих за комплексністю терапії наступний: при ХХН-I перший терапевтичний комплекс отримували 5, другий – 5, третій – 5 пацієнтів; при ХХН-II, відповідно 5, 6 та 5 осіб; при ХХН-III – відповідно - чотири та по п'ять хворих. Із урахуванням виразності та спрямованості змін аналізованих показників по кожній із клінічних підгруп хворих 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  $i^{\text{го}}$  показника;  $p_i$  - співвідношення рівня  $i^{\text{го}}$  показника до та після лікування. Клініко-метаболічні особливості та клітинні індикатори прогресування ХХН у хворих на ЦД II досліджено за комплексною програмою, якою передбачалось вивчення і урахування анамнестичних даних, картини перебігу ХХН у 45 пацієнтів, лейко- та гемограми, функціонального стану нирок (креатинін, сечовина, швидкість клубочкової фільтрації, добовий діурез, добова протеїнурія). Перелічене дозволило забезпечити всебічний аналіз клініко-метаболічних особливостей і визначитись стосовно індикаторів їх клінічного моніторингу. При постановці клінічного діагнозу й діагностики стадії ХХН застосовано класифікацію хвороб сечової системи для нефрологічної практики [12]. Визначення “вільного” людського TNF $\alpha$  в сироватці крові виконано методом методом CytElisa – TNF $\alpha$  (сендвічевий метод ІФА, який вимірює “вільні” форми людського цитокіну фактору некрозу пухлин-альфа (TNF $\alpha$ )). Трансформуючий фактор росту (TGF- $\beta_1$ ) та моноцитарний хемоатрактантний протеїн (MCP-1) визначали імуноферментним набором для кількісного визначення в плазмі (виробник “BIOSOURCE”, Франція).

Впродовж клінічного моніторингу та динамічного нагляду за пацієнтами дотримано лікувально - діагностичних стандартів та сучасні вимоги щодо етичної складової клінічних досліджень [11,18]. При виконанні дослідження застосовано клініко - статистичні та клініко - інформаційні методи: анамнестичний кількісний аналіз, експертна оцінка з подальшим кількісним аналізом результатів [4,

5]; клініко-статистичні, зокрема: варіаційна статистика, імовірнісний розподіл ознак з оцінкою достовірності результатів [4, 6].

#### Отримані результати та їх обговорення

Рівень TNF- $\alpha$  у порівнюваних групах хворих на ЦД II типу та з ХХН-I залежно від застосованої терапії коливався у межах від (52,8 $\pm$ 2,4) пг/мл до (55,6 $\pm$ 2,7) пг/мл та у порівнянні з його рівнем до лікування не відрізнявся. При ХХН-II рівень вмісту TNF- $\alpha$  у хворих на ЦД II типу характеризувався коливаннями від (59,9 $\pm$ 3,5) пг/мл – при застосуванні ТК<sub>3</sub> до (46,8 $\pm$ 7,1) пг/мл – при застосуванні ТК<sub>1</sub>. Його зростання ( $p < 0,05$ ) зареєстровано в групі хворих з ХХН-II, які отримували інгібітори АПФ у поєднанні зі статинами – до (53,4 $\pm$ 4,2) пг/мл, а також у групі хворих, що отримували ТК<sub>3</sub> – до (59,9 $\pm$ 3,5) пг/мл. При ХХН-III рівень вмісту TNF- $\alpha$  характеризувався коливаннями від (42,1 $\pm$ 2,6) пг/мл – при застосуванні ТК<sub>3</sub> до (42,7 $\pm$ 2,9) пг/мл – при застосуванні ТК<sub>1</sub>; достовірної динаміки рівня вмісту TNF- $\alpha$  при ХХН-III під впливом лікування не зареєстровано. Звертає увагу наявність достовірного ( $p < 0,05$ ) підвищення рівня TNF- $\alpha$  при застосуванні ТК<sub>2</sub> та ТК<sub>3</sub> в групах хворих на ЦД II типу з ХХН-II.

Рівень TGF- $\beta_1$  у порівнюваних групах хворих на ЦД-II типу з ХХН-I залежно від застосованої терапії коливався у межах від (207,0 $\pm$ 5,8) до (248,2 $\pm$ 3,4) пг/мл та у порівнянні з рівнем до початку лікування, достовірно ( $p < 0,05$ ) був меншим при застосуванні ТК<sub>3</sub> – становив (207,0 $\pm$ 5,8) пг/мл та достовірно вищим у разі застосування іАПФ (ТК<sub>1</sub>) – (248,2 $\pm$ 3,4) пг/мл (див. табл.1). При ХХН-II рівень вмісту TGF- $\beta_1$  характеризувався коливаннями від (407,8 $\pm$ 11,6) пг/мл – при застосуванні ТК<sub>1</sub> до (385,0 $\pm$ 5,6) пг/мл – при застосуванні ТК<sub>3</sub>. Достовірне його підвищення ( $p < 0,05$ ) зареєстровано у всіх групах хворих з ХХН-II: при застосуванні ТК<sub>1</sub> – до (407,8 $\pm$ 11,6) пг/мл, при застосуванні ТК<sub>2</sub> – до (396,4 $\pm$ 8,5) пг/мл, при застосуванні ТК<sub>2</sub> – до (396,4 $\pm$ 8,5) пг/мл. При ХХН-III рівень вмісту TGF- $\beta_1$  характеризувався коливаннями від (243,0 $\pm$ 4,7) пг/мл – при застосуванні ТК<sub>3</sub> до (256,4 $\pm$ 8,5) пг/мл – при застосуванні ТК<sub>1</sub>; достовірного зниження ( $p < 0,05$ ) рівня TGF- $\beta_1$  досягнуто при усіх терапевтичних схемах.

Рівень MCP-1 у порівнюваних групах хворих на ЦД II типу з ХХН-I залежно від застосованої терапії коливався у межах від (145,8 $\pm$ 5,9) до (139,7 $\pm$ 3,1) пг/мл та у порівнянні з рівнем до початку лікування, достовірно ( $p < 0,05$ ) не відрізнявся від початкового (до лікування) рівня. При ХХН-II рівень вмісту MCP-1 характери-

зувався коливаннями від  $(75,0 \pm 4,1)$  пг/мл – при застосуванні ТК<sub>3</sub> до  $(72,9 \pm 4,6)$  пг/мл – при застосуванні ТК<sub>1</sub>; достовірне його зменшення ( $p < 0,05$ ) досягнуто у всіх групах хворих з ХХН-II. При ХХН-III позитивного ефекту від терапії досягнуто лише в групі хворих, лікування яких виконано за схемою ТК<sub>3</sub>.

У хворих на ЦД II типу 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 рівнями до початку лікування.

Порівняльна оцінка ефективності лікування хворих на ЦД II типу з різними стадіями ХХН потребувала застосування багатофакторного аналізу клітинно - метаболічних змін під впливом застосованих ТК, що забезпечено використанням клініко - інформаційного аналізу, за результатами якого визначена ефективність впливу на клітинні індикатори прогресування ХХН залежно від комплексності терапії і з'ясовано, що при ХХН-II у хворих на ЦД II типу ефективність корекції досягається застосуванням усіх зазначених терапевтичних комплексів, при цьому: ТК<sub>1</sub> та ТК<sub>2</sub> забезпечують стримуючий ефект, а ТК<sub>3</sub> – гальмівний ефект терапії щодо клітинних механізмів прогресування ХХН.

#### Висновки

1. З'ясовано, що при ХХН-I-III у хворих на ЦД II типу ефективність корекції досягається застосуванням ТК<sub>3</sub> (стабілізуючий ефект – при ХХН-III та гальмівний – при ХХН-II). При цьому, слід наголосити на виявленій реакції підвищення рівня МСР-1 у відповідь на ТК<sub>3</sub> при ХХН-I та ХХН-II, що пояснюється наявністю лабільного рівня глікемії у хворих на етапах комплексного лікування.

2. Застосування ТК<sub>3</sub> у хворих на ЦД II типу дозволяє досягати ефективності корекції клітинних механізмів прогресування ХХН-I за рахунок зменшення рівня TNF- $\alpha$  (на 16,7%), на 16,1% - за рахунок зменшення рівня TGF- $\beta_1$ , що уцілому забезпечує стабілізаційний ефект стосовно клітинних механізмів прогресування ХХН у цих хворих.

3. При ХХН-II у хворих на ЦД II типу застосування ТК<sub>3</sub> є також ефективним щодо корекції клітинних механізмів, що досягається формуванням стримуючого ефекту переважно (на 10,2%) за рахунок зменшення рівня TGF- $\beta_1$ , на 19,2% - за рахунок динаміки TNF- $\alpha$  та на 17,1% - за рахунок МСР-1.

4. Застосування ТК<sub>3</sub> при ХХН-III у хворих на ЦД II типу дозволяє досягати стабілізуючого ефекту терапії щодо прогресування клітинно - метаболічних змін; цей ефект пов'язаний на 16,8% зі зменшенням рівня TNF- $\alpha$ , на 22,3% - зі зменшенням рівня МСР-1 та на 6,1% - за рахунок зменшення рівня TGF- $\beta_1$ .

5. 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.

#### 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. Лищук В.А. Информатизация клинической медицине / В.А. Лищук // Клиническая информатика и телемедицина. - 2004. - № 1. - С.7-13.
5. Лучшев П.А. Разработка и применение метода наименьших квадратов для аппроксимации результатов планиметрического анализа: метод. рекомендации / П.А. Лучшев, С.П. Шкляр, М.П. Бурых. - Харьков, 2003. - 16 с.
6. Москаленко В.М. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я: підручник / Заг. ред. В.М. Москаленко. - Тернопіль, 2002. - С. 50-75.
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. Пиріг Л.А. Механізми і шляхи подолання резистентності перебігу захворювань нирок в терапевтичній клініці / Л.А. Пиріг // Тези XIV з'їзду терапевтів України. - Київ, 1998. - 134 с.
10. Пиріг Л.А. Організація нефрологічної допомоги на засадах сімейної медицини / Л.А. Пиріг // Укр. журнал нефрології та діалізу. - 2005. - № 3. - С. 1-5.
11. Правила надлежащей клинической практики в Европейском Союзе: Хельсинская декларация мед. ассоциации // Провизор. - 1997. - № 15. - С. 11-15.

12. Резолюція II з'їзду нефрологів України // Український журнал нефрології та діалізу. - 2005. - № 4 (7). - С. 2-5.

13. 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.

14. 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.

15. Gupta S. Connective tissue growth factor: Potential role in glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis / S. Gupta, M.R. Clarkson, J. Duggan, H.R. Brady // *Kidney Int.* - 2000. - Vol. 58. - P. 1389-1399.

16. Makino H. Phenotypic modulation of the mesangium reflected by contractile proteins in diabetes / H. Makino, N. Kashihara, H. Sugiyama // *Diabetes.* - 1996. - Vol. 45. - P. 488-495.

17. Okada H. Renal fibroblast-like cells in Goodpasture syndrome rats / H. Okada, T. Inoue, Y. Kanno // *Kidney Int.* - 2001. - Vol. 60. - P. 597-606.

18. Poque J.Y. Overcoming the limitation of currents meta-analysis of randomized controlled trials / J.Y. Poque // *Lancet.* - 1998. - Vol. 351, № 724. - P. 971-975.

19. Stahl P.J. Transforming growth factor-3, basement membrane and epithelial-mesenchymal transdifferentiation: Implications for fibrosis in kidney disease / P.J. Stahl, D. Felsen // *Am J Pathol.* - 2001. - Vol. 159. - P. 1187-1192.

20. Wang S. Connective tissue growth factor in tubulointerstitial injury of diabetic nephropathy / S. Wang, M. Dcnichilo, C. Brubaker, R. Hirschberg // *Kidney Int.* - 2001. - Vol. 60. - P. 96-105.

#### Резюме

**Ромаданова О.І.** *Методологічні та клініко-патогенетичні аспекти ефективності корекції клітинних механізмів прогресування хронічної хвороби нирок при цукровому діабеті II типу.*

За результатами комплексного дослідження 45 хворих на різних стадіях хронічної хвороби нирок на тлі цукрового діабету II типу досліджено ефективність застосування розширеного ТК до складу якого входили інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, статини та кетоаналог незамінних амінокислот. Доведено, що застосування названого терапевтичного комплексу при ХХН-III у хворих на ЦД II типу дозволяє досягати стабілізуючого ефекту терапії щодо прогресування клітинно - метаболічних змін; цей ефект пов'язаний на 16,8% зі зменшенням рівня TNF- $\alpha$ , на 22,3% - зі зменшенням рівня MCP-1 та на 6,1% - за рахунок зменшення рівня TGF- $\beta_1$ .

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

#### Резюме

**Ромаданова О.І.** *Методологические и клинико-патогенетические аспекты эффективности коррекции клеточных механизмов прогрессирования хронической болезни почек при сахарном диабете II типа.*

По результатам клинического мониторинга 45 пациентов на разных стадиях хронической болезни почек на фоне сахарного диабета II типа исследована эффективность применения расширенного терапевтического комплекса за счёт ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, статинов та кетоаналога незаменимых аминокислот. Доказано, что применение указанного терапевтического комплекса при ХХН-III у пациентов с сахарным диабетом II типа позволяет достигать стабилизирующего эффекта относительно прогрессирования клеточно - метаболіческих изменений; указанный эффект на 16,8% связан с уменьшением уровня TNF- $\alpha$ , на 22,3% - уровня MCP-1 и на 6,1% - за счёт уменьшения уровня содержания TGF- $\beta_1$ .

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

#### Summary

**Romadanova O.I.** *Methodology and clinical pathogenetic aspects of efficiency of correction of cellular mechanisms of progress of chronic kidney disease at type II diabetes mellitus.*

The results of complex examination of 45 patients at different stages of chronic kidney disease at the background of type II diabetes mellitus 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 administration of the above mentioned therapeutic complex in chronic kidney disease-III in patients with type II diabetes mellitus allows to achieve stabilizing effect of the therapy concerning cellular metabolic changes progression; this effect is connected in 16,8% with the decrease in TNF- $\alpha$  level, in 22,3% with the decrease in MCP-1 level and in 6,1% due to the decrease in TGF- $\beta_1$  level.

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

*Рецензент: д.мед.н., проф. С.П. Шкляр*