

МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК З АРТЕРІЙНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

В.А. Капустник¹, І.Ф. Костюк¹, Б.А. Шелест¹, В.І. Коваль²

¹ Харківський національний медичний університет

Кафедра внутрішніх та професійних хвороб (зав. - проф. В.А. Капустник)

² ДЗ "Дорожня клінічна лікарня ст. Харків СТГО ПЗ"

Реферат

Мета. Провести порівняльну характеристику концентрацій маркерів запалення (СРП, ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНП- α) у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) із артерією гіпертензією та без неї для визначення можливих механізмів наростання запалення.

Матеріал і методи. У дослідженні використовували загальноприйнятні клінічні, лабораторні (сироваткову концентрацію цитокінів визначали імуноферментним методом), інструментальні методи обстеження. Праця обґрунтована на результатах обстеження 56 пацієнтів із хронічною хворобою нирок II-III стадій із артерією гіпертензією II ступеню та без неї.

Результати й обговорення. Подано результати вивчення динаміки зміни показників СРП, ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-4 при ХХН без гіпертензії і на тлі підвищеного артеріального тиску. У основній групі хворих на хронічну хворобу нирок із артерією гіпертензією відмічено, що показники вмісту СРП були у межах 6,56-8,5 мг/л, при середньому значенні 7,53 \pm 0,92 мг/л. У хворих групи порівняння, що були без АГ, діапазон вмісту СРП у крові був у межах 4,78-6,46 мг/л (при середньому значенні 5,62 \pm 0,84 мг/л). Зіставлення отриманих змін СРП у хворих обох груп із контролем показало вірогідне ($p < 0,01$) підвищення вмісту СРП. У хворих на хронічну хворобу нирок із гіпертензією це підвищення було більш значним і мало вірогідні відмінності від такого в групі порівняння ($p < 0,05$). Поряд із активацією прозапальних механізмів спостерігали вагоме зниження протизапального цитокіну ІЛ-4 у сироватці досліджуваних хворих.

Висновки. Встановлено характер впливу приєднання артеріальної гіпертензії на процеси запалення у хворих нефрологічного профілю. Оцінка вмісту маркерів запалення у хворих на хронічну хворобу нирок, залежно від наявності артеріальної гіпертензії, дало підстави стверджувати про їх участь у розвитку хронічної хвороби нирок як безпосереднього впливу гіпертензії на цитокіновий профіль, так й наростання хронічного запального процесу.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, артеріальна гіпертензія, запалення, С-реактивний протеїн, інтерлейкін

Abstract

INFLAMMATORY MARKERS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

V.A. KAPUSTNIC¹, I.F. KOSTYUK¹, B.A. SHELEST¹,
V.I. KOVAL²

¹ National Medical University in Kharkiv

² State Healthcare Institution "Railroad clinical Kharkov hospital"

Aim. To make a comparative description of concentrations of markers of inflammation (CRP, IL-1 β , IL-4, TNF- α) in patients with chronic kidney disease with and without hypertension in order to determine the possible mechanisms of progressive inflammation in patients.

Material and Methods. The conventional clinical, laboratory (serum concentration of cytokines was performed by ELISA) and instrumental methods of examination were used in the study. The work is based on the results of the survey of 56 patients with chronic kidney disease (CKD) in stages II and-III (chronic glomerulonephritis and pyelonephritis) with and without hypertension of II degree.

Results and Discussion. The results of our study show the dynamics of changes in rates of CRP, TNF- α , IL-1 β , IL-4 in CKD patients with hypertension background and with normal blood pressure. The CRP content was within 6,56-8,5 mg/L, with an average 7,53 \pm 0,92 mg/l in the main group of patients with CKD and hypertension. In the second comparison group of patients who were not hypertensive, range of CRP content in blood was within 4.78-6.46 mg/l (with an average of 5,62 \pm 0,84 mg/l). Comparison of the obtained changes in CRP in patients of both groups with controls showed a significant ($p < 0.01$) increase of CRP. In patients with chronic kidney disease with hypertension this increase was higher and significantly different from that of the comparison group ($p < 0.05$). The significant decreasing of anti-inflammatory cytokine IL-4 in serum of patients along with activation of proinflammatory mechanisms was observed.

Conclusions. Development of CKD with the background of essential hypertension is associated with increased activity of cytokine component of the immune system. The principles of impact of hypertension on inflammation processes in renal patients profile are established. The assessment of the content of the inflammatory markers in patients with chronic kidney disease in dependence of blood pressure level, allowed us to assert their participation in the development of CKD, both in terms of direct effects of hypertension on cytokine profile in CKD and progression of chronic inflammation.

Keywords: chronic kidney disease, hypertension, inflammation, C-reactive protein, interleukin

Вступ

Підвищення рівня артеріального тиску супроводжується порушенням функції ендотелію. При хронічній хворобі нирок (ХХН) у цих порушеннях

свій внесок вносять цитокіни, що активують процеси адгезії формених елементів крові та призводять до підвищення судиноконстрикційних реакцій. Про роль запалення у цих процесах свідчить підвищення імунокомпетентних клітин, факторів росту і гемоадгезійних молекул, медіаторів запалення і особливо про- і протизапальних цитокінів [1].

Цитокіни є сигнальними поліпептидними молекулами імунної системи, які синтезуються клітинами тільки при наявності стороннього агента в організмі, що сприяє розвитку імунної реакції, яка зберігає постійність внутрішнього середовища організму від усього генетично стороннього [2, 3].

Так як артеріальна гіпертензія (АГ), яка прискорює розвиток хронічної ниркової недостатності, значно погіршує прогноз та сприяє наростанню склеротичних змін, то визначення впливу гіпертензії на значну ланку патогенезу запалення має велике значення.

Запальні порушення при хронічній хворобі нирок можна розглядати як чинник, що визначає виникнення й перебіг захворювання, причину погіршення його перебігу, розвиток та наростання хронічної ниркової недостатності. Механізми запальних впливів можуть мати як імунологічну, так і гемодинамічну, інтоксикаційну і генетичну основу [4, 5].

Механізми пошкодження імунологічних порушень є гіперкоагуляція внаслідок порушення регуляторної функції прокоагулянтів, активації ?-ліпідцитів і комплементу з утворенням імунних комплексів, а також утворення прозапальних цитокінів. Оцінка цих змін може бути показником тяжкості перебігу ХХН і диференційно-діагностичним критерієм наростання захворювання, так само як і визначення інтенсивності реакції організму й участі неспецифічних індикаторів і промоторів запалення [6].

За вислідами різних авторів, наявність АГ на різних стадіях діабетичної і недіабетичної ХХН спостерігається у 85-100% випадків. На переддіалізованому етапі у хворих на ХХН АГ виявляли у 60-70%, а при термінальній стадії вже у 90% пацієнтів. У зв'язку із цим, що пацієнти із нирковою дисфункцією мають високий ризик серцево-судинних подій, вони повинні отримувати оптимальне лікування, що призводить не тільки до

нефропротекції, але й до мінімізації факторів серцево-судинного ризику [7]. Тому, вивчення серцево-судинної патології при ХХН має істотне терапевтичне значення.

Існують дані про те, що коли швидкість зниження клубочкової фільтрації у хворих на АГ II і III ступеню досягає 10-12 мл/хв, то протягом декількох років може виникнути тяжка ХХН.

Зв'язок між нирками і артеріальною гіпертензією розглядається як причинно-наслідковий відносини, через потенційний двобічний взаємозв'язок між підвищеним артеріальним тиском (АТ) і хронічною хворобою нирок. Активація ренін-ангіотензійної системи виявляється не тільки підвищеним АТ, а й розвитком проліферації клітин та запалення [8].

Клінічна цінність таких маркерів, як С-реактивний протеїн (СРП), цитокіни (фактор некрозу пухлин α - ФНП- α , інтерлейкін - ІЛ-1 β), поєднання їх із адгезійними властивостями є принципово важливою [3, 9, 10]. Діастолічний 24-годинний АТ негативно корелює із плазмовим рівнем ІЛ-6 ($p < 0,05$) і 24-годинний пульсовий тиск позитивно корелює із ІЛ-6, СРП [11].

Мета дослідження полягала у порівняльній характеристиці концентрацій маркерів запалення (СРП, ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНП- α) у хворих на ХХН із АГ та у хворих на ХХН без АГ для визначення можливих механізмів наростання запалення.

Матеріал і методи

Обстежено 56 хворих на ХХН, яких поділено на 2 групи. Першу (основну групу), становили 29 хворі на ХХН із АГ II ступеню. Другу групу (порівняльну) становили 27 пацієнтів, яким діагностували ХХН без АГ. Контрольну групу становили 20 осіб без ознак ХХН і АГ. Групи були порівнювані за статтю, віком, тяжкістю клінічного стану. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями залучення хворих у дослідження були наявність у них клінічних ознак ХХН, підтверджених вислідами додаткових методів обстеження. Клінічний діагноз встановлювали на підставі скарг хворого, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Стадію ХХН встановлювали на підставі розрахунку швидкості клубочкової фільтрації

(ШКФ) за формулою Cockcroft-Gault. Для оцінки стану нирок проводили УЗД нирок, визначали креатинін сироватки крові та його кліренс. Із дослідження було виключено пацієнтів із супровідними гострими запальними, інфекційними, онкологічними і хронічними захворюваннями у фазі загострення, із ревматологічними захворюваннями, хворі на АГ із рівнем ФВ <50%, анемією, епізодами гострої серцевої недостатності, гострим коронарним синдромом протягом попередніх 3 місяців, пароксизмальними порушеннями ритму та провідності, хронічними обструкційними захворюваннями легенів, оклюзійними захворюваннями судин нижніх кінцівок.

Дослідження сироваткових концентрацій цитокінів проводили імуноферментним методом із використанням спеціальних наборів для визначення вмісту ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-4 (ТОВ "Укрмедсервіс", Україна) і для СРП- набором реагентів фірми "DRG International Inc." (USA) за наведеною інструкцією.

Оскільки поділ кількісних величин у всіх порівнюваних групах був наближений до нормального, мизастосовували параметричні методи. Критичною величиною рівня значущості "р" обрано 0,05. Під час вибіркового аналізу якості та кількісні показники оцінювали за допомогою абсолютних і відносних (у відсотках) частот, центральну закономірність і варіабельність кількісних показників обчислювали приведенням середнього арифметичного значення (M) і стандартної похибки середнього (SE_z), результати представляли у вигляді виразу: M \pm SE_z. Статистичну гіпотезу про відсутність відмінностей між двома порівнюваними групами перевіряли із використанням відповідного варіанту критерію Стюдента (для залежних або незалежних вибірок). Математичні розрахунки проводили у Statsoft.Statistica 6.0.

Дослідження проведено відповідно до положень Гельсінської декларації Всесвітньої ме-

дичної асоціації, Статуту Української асоціації із біоетики та норм GCP (1992 р.), відповідно до вимог і норм ICH GCP (2002 р.), типових положень із питань етики МОЗ України № 66 від 13.02.2006. Всі пацієнти висловили інформовану згоду на прийняття участі у дослідженні та були повністю обізнані про методи і обсяг дослідження.

Результати й обговорення

Вивчення вмісту маркерів запалення виявило, що рівень СРП був підвищений у 94,5% хворих із ХХН і був у межах від 4,78 до 8,5 мг/л. Аналіз концентрації прозапального маркера СРП залежно від наявності АГ подано у таблиці.

У основній групі у хворих на ХХН із АГ відмічено, що показники вмісту СРП були у межах 6,56-8,5 мг/л, при середньому значенні 7,53 \pm 0,92 мг/л. У хворих групи порівняння, що були без АГ, діапазон вмісту СРП у крові був у межах 4,78-6,46 мг/л при середньому значенні 5,62 \pm 0,84 мг/л. Зіставлення отриманих змін СРП у хворих обох груп із контролем показало вірогідне (p<0,01) підвищення вмісту СРП. У хворих на ХХН із АГ це підвищення було більш значимим мало вірогідні відмінності від такого у групі порівняння (p<0,05).

При дослідженні рівнів ФНП- α встановлено, що в основній групі ХХН, поєднаній із АГ спостерігалось значне підвищення вмісту ФНП- α , індивідуальні коливання якого були від 60,42 пг/мл до 72,34 пг/мл і в середньому становили 65,25 \pm 4,57 пг/мл, що істотно більше у порівнянні із особами контрольної групи (p<0,01), а також із групою нормотензійних хворих із ХХН (p<0,05). Вміст ФНП- α у хворих групи порівняння був у межах від 45,32 пг/мл до 67,43 пг/мл та був підвищеним у 82,57% хворих. Середній рівень ФНП- α за групою порівняння становив 59,4 \pm 3,74 пг/мл, що вірогідно перевищував показники контрольної групи (p<0,01).

Аналогічні зміни виявлено при вивченні

Таблиця

Вміст цитокінів і СРП в обстежених групах (M \pm SE_z)

Групи обстежених	СРП (мг/л)	ІЛ-1 β (пг/мл)	ФНП- α (пг/мл)	ІЛ-4 (пг/мл)
Основна	7,53 \pm 0,92*#	70,62 \pm 3,27*	65,25 \pm 4,57*#	6,36 \pm 1,33*#
Порівняння	5,62 \pm 0,84*	69,55 \pm 9,75*	59,4 \pm 3,74*	9,11 \pm 1,39*
Контрольна	2,7 \pm 0,4	36,8 \pm 7,14	38,4 \pm 9,6	17,25 \pm 2,75

*- p<0,01 у порівнянні із контрольною групою

#- p<0,01 у порівнянні між групами хворих

вмісту прозапального цитокіну ІЛ-1 β . Особливо високий рівень ІЛ-1 β встановлено у хворих основної групи, у яких діагностовано ХХН поєднану із АГ. У цих хворих вміст ІЛ-1 β був у межах від 65,45 до 76,87 пг/мл, у середньому становив 70,62 \pm 3,27 пг/мл і перевищував показники контрольної групи ($p < 0,01$), та групи порівняння. Показники у нормотензійних пацієнтів на ХХН характеризувалися збільшенням середніх значень ІЛ-1 β до 69,55 \pm 9,75 пг/мл, що суттєво перевищувало показники контрольної групи ($p < 0,01$).

Аналізуючи рівень протизапального ІЛ-4 у хворих на ХХН спостерігалось його зниження в осіб обох груп - в основній групі він був у межах 4,68-7,9 пг/мл, із середнім значенням 6,36 \pm 1,33 пг/мл. Аналіз групи порівняння був у межах від 5,03 пг/мл до 15,07 пг/мл і в середньому вміст ІЛ-4 становив 9,29 \pm 1,52 пг/мл, що вірогідно було менше контролю ($p < 0,01$). Зіставлення досліджуваного показника між групами хворих показало нижчу концентрацію цього цитокіну в основній групі ($p < 0,01$).

Для ХХН із АГ характерним було більш виражене підвищення рівня СРП, ФНП-а та ІЛ-1 β і зниження протизапального інтерлейкіну-4. Це свідчить про суттєву активацію процесів запалення, що підтверджується підвищенням рівня циркулюючих маркерів запалення - прозапальних цитокінів і зниженням протизапального інтерлейкіну-4.

Фізіологічна роль СРП на сьогодні до кінця не з'ясована. Описано декілька його форм, одна із яких пов'язана із початком запального процесу, друга володіє прозапальною активністю [12]. *In vitro* СРП виявляє як анти-, так і прозапальні властивості [6]. Останнє включає спроможність лігандзв'язаного СРП активувати систему комплементу. Лігандами для СРП можуть бути лізофосфоліпіди. У останні роки обмірковуються дані про те, що СРП є не тільки предиктором серцево-судинних станів, але й швидкості наростання атеросклерозу [12]. За даними проспективних клінічних досліджень, встановлено позитивну кореляцію між підвищеним рівнем СРП і низкою серцево-судинних факторів ризику, таких, як АГ [13, 10].

Отримані дані співвідносяться із результатами нещодавно отриманих досліджень, що вказують на пряму залежність прозапальних мар-

керів (ІЛ-1 β , ІЛ-1 RA, ІЛ-6, TNF- α , hs-CRP) із розвитком і наростанням ХХН та зворотну залежність із альбумінурією [14]. Автори пов'язують ці зміни із ендотелією дисфункцією. Ймовірно, гіпертензія поглиблюючи ендотелію дисфункцію, сприяє подальшому наростанню запалення у хворих на ХХН.

Оцінка вмісту маркерів запалення у хворих на хронічну хворобу нирок, залежно від наявності АГ дало змогу стверджувати про їх участь у розвитку ХХН як безпосереднього впливу гіпертензії на цитокінетичний профіль при ХХН, так й наростання хронічного запального процесу.

Висновки

1. У розвитку і наростанні ХХН на тлі АГ істотне значення мають імунозапальні порушення, що виявляються підвищенням активності цитокінетичної ланки імунної системи.
2. Хронічна хвороба нирок у хворих на АГ супроводжується значним збільшенням концентрації ФНП-а, СРП, ІЛ-1 β , що свідчить про участь прозапальних цитокінів у розвитку і наростанні захворювання.
3. Поряд із активацією прозапальних механізмів спостерігається вагоме зниження протизапального цитокіну ІЛ-4 у сироватці досліджуваних хворих. У хворих на ХХН при наявності артеріальної гіпертензії зміни маркерів запалення більш виражені й відіграють певну роль у патогенезі й діагностиці серцево-судинних ускладнень.

Перспективним є подальше вивчення взаємозв'язків рівнів АГ із показниками запалення, а саме СРП, ФНП-а, ІЛ-1 β та ІЛ-4, у хворих на ХХН із метою поліпшення діагностичних заходів у цих хворих.

Література

1. Bratus' V.V. Revisiting the pathogenesis of atherosclerosis. *Ukrain's'kyj kardiologichnyj zhurnal* 2009; 3: 103-104. Russian: (Братусь В. В. К вопросу о патогенезе атеросклероза. *Український кардіологічний журнал* 2009; 3: 103-104).
2. O.V. Gopcij O.V., Ashheulova T.V., Ambrosova T.M., Koval'ova O.M. Hypercytokaemia and hyperleptinaemia in patients with arterial hypertension and obesity. *Journal of Academy of medical sciences of Ukraine* 2009; 3: 582-589. Ukrainian: (Гопцій О.В., Ащеулова Т.В., Амбросова Т.М., Ковальова О.М. Гіперцитокінемія та гіперлептінемія у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням. *Zhurnal AMN Ukraïny* 2009; 3: 582-589).

3. D. E. Gusev D.E., Ponomar' E.G. The role of C-reactive protein and other markers of the acute phase of inflammation in atherosclerosis. *Klinicheskaja medicina* 2006; 5: 25-30. Russian: (Гусев Д.Е., Пономарь Е.Г. Роль С-реактивного белка и других маркеров острой фазы воспаления при атеросклерозе. *Клиническая медицина*. 2006; 5: 25-30).
4. Frolov A., David Y Hui. I. The modern art of atherosclerosis. A picture of colorful plants, cholesterol and inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27: 450-452.
5. Zhang C: The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction *Basic Res. Cardiol* 2008; 103(5): 398-406.
6. Libby P., Ridker P.M. Inflammation and atherosclerosis: role of C-Reactive protein in risk assessment *Am. J. Med.* 2004; 116: 9-16.
7. Olechnowicz-Tietz S, Gluba A, Paradowska A, Banach M, Rysz J: The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease *Int Urol Nephrol.* 2013; Published online: 13 March 2013 <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs11255-013-0407-1>
8. Kes P., Basic-Jukic N., Ljutic D., Brunetta-Gavranic B. The role of arterial hypertension in development of chronic renal failure. *Acta Med Croatica* 2011; 65: 78-84.
9. A.E. Poljakov A.E., Shishkin V.V. C-reactive protein as a prognostic factor in patients with coronary heart disease. *Ukrai'ns'kyj kardiologichnyj zhurnal* 2006; 1: 64-66. Russian: (Поляков А.Е., Шишкин В.В. С-реактивный белок как прогностический фактор у больных с ишемической болезнью сердца. *Український кардіологічний журнал* 2006; 1: 64-66).
10. Miljutina O.V. Prognostic role of C-reactive protein in the development of risk of cardiac events. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* 2011; 1: 71-73. Russian: (Милютина О. В. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий. *Российский кардиологический журнал* 2011; 1: 71-73).
11. Helmersson-Karlqvist J., Björklund-Bodegård, Larsson A, Basu S. 24-Hour ambulatory blood pressure associates inversely with prostaglandin F (2 γ), interleukin-6 and F(2)-isoprostane formation in a Swedish population of older men. *Int J Clin Exp Med.* 2012; 5: 145-53.
12. M.I. Lutaj M.I., Golikova I.P., Slobodskoj V.A. The role of endothelial dysfunction, inflammation and dyslipidemia in atherogenesis. *Ukrai'ns'kyj kardiologichnyj zhurnal* 2007; 5: 37-46. Russian: (Лутай М.И., Голикова И.П., Слободской В.А. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе. *Український кардіологічний журнал* 2007; 5: 37-46).
13. Shani Shastri., Dena E. Rifkin. Kidney Function and Mortality in Octogenarians: Cardiovascular Health Study All Stars. *Journal of the American Geriatrics Society* 2012; 60: 1201-1207.
14. Gupta Jayanta, Nandita Mitra, Peter A. Kanetsky. Association between Albuminuria, Kidney Function, and Inflammatory Biomarker Profile in CKD in CRIC. *Clinical Journal of the American Society of nephrology* 2012; 7: 1938-1946.