

УДК? 616.72-002.77-06:616.61-036.12]-07-08-092

Л.О. Зуб,

С.В. Роборчук

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕРИТРОЦИТІВ У ХВОРИХ НА РЕВ- МАТОЇДНИЙ АРТРИТ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК ПІД ВПЛИВОМ АЦЕКЛОФЕНАКУ ТА МЕЛОКСИКАМУ

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; морфо-функціональний стан еритроцитів; мелоксикам, ацеклофенак.

Резюме. Вивчено роль морфо-функціонального стану еритроцитів крові у хворих на ревматоїдний артрит на тлі хронічної хвороби нирок I-II стадії. Доведено ефективну корекцію виявлених порушень за допомогою комплексного застосування ацеклофенака або мелоксикама. Проведено порівняльну характеристику впливу даних препаратів через 2 тижні та 1 місяць їх застосування.

Вступ

Втягнення нирок у патологічний процес при захворюваннях інших органів та систем спостерігають часто [1,7]. При цьому виникають якісно однозначні зміни сечового осаду, які поєднуються з іншими клініко-лабораторними ознаками гломерулярних або тубулярних дисфункцій [3,11].

Правильна оцінка функції нирок у таких ситуаціях відіграє не останню роль у призначенні оптимально ефективного лікувального комплексу та досить часто - у визначенні прогнозу для одужання пацієнта [2,12]. Патологічні зміни в нирках у хворих на ревматоїдний артрит (РА) є найбільш частим і тяжким серед інших системних проявів і посідає особливе місце у зв'язку із значним впливом на прогноз і підходи до терапії [9,10].

Оксидативний стрес, який спричинений накопиченням вільних радикалів кисню, змінює властивості мембран клітин організму, внаслідок чого порушуються функції, які вони виконують. Активоване вільнорадикальне окислення ліпідів та білків призводить також до порушення морфо-функціональних властивостей мембран еритроцитів, що може сприяти порушенню мікроциркуляторних процесів у хворих на ревматоїдний артрит (РА) з наявністю хронічної хвороби нирок (ХХН) [5,8]. Зміни морфо-функціонального стану еритроцитів впливають не тільки на реологічні властивості крові, а ще беруть участь в різноманітних регуляторних процесах, що забезпечують гемомікроциркуляцію, зокрема і в нирках. Зміни морфо-функціональних властивостей еритроцитів впливають на мембранно-рецепторний апарат клітин нирок, спричинюючи негативні розлади їх життєдіяльності та функціонування [4,6].

Мета дослідження

© Л.О. Зуб, С.В. Роборчук, 2016

Дослідити морфо-функціональний стан еритроцитів у хворих на ревматоїдний артрит на тлі хронічної хвороби нирок під впливом ацеклофенаку та мелоксикаму.

Матеріал і методи

Для реалізації поставленої мети за допомогою сучасних біохімічних та інструментальних методів дослідження було обстежено 138 хворих на РА з наявністю ХХН I-II стадії, що знаходились на стаціонарному лікуванні у ревматологічному відділенні ОКУ "Чернівецька обласна клінічна лікарня" м.Чернівці. Тривалість РА з моменту встановлення діагнозу становила від 10 до 15 років. Діагноз РА хворим встановлено згідно уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації "Ревматоїдний артрит" від 11.04.2014 №263. Наявність хронічної хвороби нирок встановлювали згідно класифікації, прийнятій 2-м з'їздом нефрологів України (24 вересня 2005 р., м. Харків). Критерії ХХН визначені в межах співпраці експертів National Kidney Foundation (США) та зазначені в наказі МОЗ України №593 від 02.12.2004р. Згідно даних положень основним показником стадій ХХН є показник швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), який чітко відображає функціональний стан нирок.

Вік хворих коливався від 30 до 69 років, у середньому $48,75 \pm 1,15$ років. Серед обстежених чоловіків було 25,36% (35 осіб), жінок - 74,64% (103 особи).

Хворих на РА було обстежено на наявність ХХН та сформовано групи дослідження: I група - хворі на РА без наявності ХХН (47 осіб), II група - хворі на РА з наявністю ХХН I ст.(46 пацієнтів),

III група - хворі на РА з наявністю ХХН II ст. (45 хворих). Для формування групи порівняння було обстежено 20 здорових осіб відповідної вікової категорії.

Основними критеріями включення в дослідження були: РА I-II ст. активності без уражень нирок, РА I-II ст. активності з ХХН I-II стадій, вік понад 18 років, інформована згода пацієнта прийняти участь у дослідженні. Критеріями виключення з дослідження були: ШКФ < 60 мл/хв./1,73м², нефротичний синдром, РА III ступеня активності, супутня патологія: онкозахворювання, туберкульоз, ВІЛ-інфекція, інша імуноопосередкована патологія, серцева недостатність III-IV функціонального класу за NYHA, артеріальна гіпертензія III стадії, вагітність, відмова пацієнта брати участь у дослідженні.

Окрім загальноприйнятих методів обстеження, хворим визначали ШКФ, добову протеїнурію. Реологічні властивості еритроцитів оцінювали за

допомогою індексу деформабельності еритроцитів (ІДЕ) і відносної в'язкості еритроцитарної суспензії (ВВЕС), які визначалися в умовних одиницях (у.о.) за допомогою фільтраційних методів відповідно за методикою М.Ю. Коломоїця-В.М. Ходоровського та за методом О.Ф. Пирогової, В.Д. Джорджикія в модифікації З.Д. Федорової, М.О. Котовщицкової (1989). Пероксидний гемоліз еритроцитів (ПГЕ) - за методом Н.О. Григорович та О.С. Мавричева [4,6].

Комплексне клініко-лабораторне обстеження усім пацієнтам виконано в періоді розгорнутих клінічних проявів (до призначення лікування), через 2 тижні та 1 місяць під час проведення терапії. Результати дослідження співставлені з даними обстеження 20 здорових осіб. Лікування проводили у відповідності з існуючими принципами терапії виявлених нефрологічних захворювань. Дизайн лікування представлено в таблиці 1.

Статистична обробка результатів досліджен-

Таблиця 1

Дизайн лікування хворих на РА з ХХН

Хворі на РА (n=138)					
Хворі на РА без ХХН (I група) (n=46)		РА з ХХН I ст. (II група) (n=47)		РА з ХХН II ст. (III група) (n=45)	
мелоксикам	ацеклофенак	мелоксикам	ацеклофенак	мелоксикам	ацеклофенак
(n=23)	(n=23)	(n=24)	(n=23)	(n=22)	(n=23)
По 15 мг 1 раз на добу під час їжі	По 100 мг двічі на добу після їжі	По 15 мг 1 раз на добу під час їжі	По 100 мг двічі на добу після їжі	По 15 мг 1 раз на добу під час їжі	По 100 мг двічі на добу після їжі

ня включала їх формалізацію, стандартизацію та статистичний аналіз. Застосовували попередню перевірку даних на нормальність розподілу за допомогою критерію Уїлкі-Шапіро, згідно з яким гіпотеза на нормальність розподілу не відхиляється (при $p=0,05$), у таких випадках користувалися параметричними методами статистичного аналізу - критерій Стьюдента (перевіряли відповідно до критеріїв Левене та Фішера). Для аналізу зв'язків застосовували лінійний кореляційний аналіз. Результати вважалися вірогідними ($p<0,05$).

Робота виконана з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.).

Обговорення результатів дослідження

При оцінці результатів дослідження виявлено

зміни у всіх групах хворих у порівнянні з нормою. Так, найбільш виражене зниження ІДЕ відбулося у пацієнтів, що мали РА у поєднанні з ХХН II ст. порівняно з відповідними результатами інших досліджуваних груп ($p<0,05$). Найвираженіше підвищення рівнів ВВЕС та ПГЕ виявлено також у даної категорії хворих при порівнянні результатів з показниками інших груп ($p<0,05$). У хворих на РА з наявністю ХХН II ст. ВВЕС та ПГЕ вірогідно відрізнялися від відповідних показників у пацієнтів з РА та ХХН I ст. ($p<0,05$). Отже, при поєднаному патологічному процесі з залученням нирок морфо-функціональні зміни еритроцитів поглиблювалися (табл. 2, 3).

Проведено кореляційний аналіз отриманих даних з основним показником функціонального стану нирок ШКФ.

Виявлено сильний зворотній зв'язок між ВВЕС та ШКФ у пацієнтів з наявністю РА та ХХН ($p<0,05$) (рис.1).

Динаміка морфо-функціонального стану еритроцитів у хворих на ревматоїдний артрит на тлі хронічної хвороби нирок І-ІІ ст. під впливом 2-тижневого лікування (M, m, n)

Показники	Групи обстежених											
	РА без ХХН (I група)			РА з ХХН I ст. (II група)			РА з ХХН II ст. (III група)					
	Здорові (n=20)	До лікув. (n=46)	Мелоксикам (n=23)	До лікув. (n=47)	Мелоксикам (n=24)	Ацеклофенак (n=23)	До лікув. (n=45)	Мелоксикам (n=22)	Ацеклофенак (n=23)			
ЦДЕ (ум.од.)	2,02±0,05	1,78±0,02*	1,79±0,01*	1,22±0,03*	1,47±0,03*#	1,44±0,02*#	1,12±0,02*	1,44±0,04*#	1,42±0,03*#			
ВВЕС (ум.од.)	1,39±0,03	2,31±0,02*	2,01±0,01*#	2,51±0,03*	2,41±0,07*	2,38±0,03*#	2,59±0,04*	2,49±0,03*#	2,48±0,02*#			
ПТЕ (%)	4,59±0,42	7,85±0,22*	6,33±0,31*	9,12±0,22*	8,14±0,13*#	8,12±0,21*#	9,66±0,12*	7,86±0,21*#	7,88±0,20*#			

* - $p < 0,05$ у порівнянні з показниками здорових осіб; # - $p < 0,05$ у порівнянні з показниками до лікування; ^ - $p < 0,05$ у порівнянні з показниками хворих, що приймали мелоксикам

Динаміка морфо-функціонального стану еритроцитів у хворих на ревматоїдний артрит на тлі хронічної хвороби нирок І-ІІ ст. 1-місячного лікування (M, m, n)

Показники	Групи обстежених											
	РА без ХХН (n=46)				РА з ХХН I ст. (n=47)				РА з ХХН II ст. (n=45)			
	Здорові (n=20)	До лікув. (n=46)	Мелоксикам (n=23)	Ацеклофенак (n=23)	До лікув. (n=47)	Мелоксикам (n=24)	Ацеклофенак (n=23)	До лікув. (n=45)	Мелоксикам (n=22)	Ацеклофенак (n=23)		
ЦДЕ (ум.од.)	2,02±0,05	1,78±0,02*	1,90±0,02*#	1,89±0,01*#	1,22±0,03*	1,62±0,02*#	1,65±0,03*#	1,12±0,02*	1,60±0,03*#	1,62±0,02*#		
ВВЕС (ум.од.)	1,39±0,03	2,31±0,02*	1,81±0,02*#	1,79±0,03*#	2,51±0,03*	2,11±0,05*#	2,18±0,02*#	2,59±0,04*	2,29±0,04*#	2,27±0,03*#		
ПТЕ (%)	4,59±0,42	7,85±0,22*	5,53±0,21*#	5,48±0,23*#	9,12±0,22*	7,24±0,17*#	7,22±0,23*#	9,66±0,12*	7,46±0,24*#	7,51±0,19*#		

* - $p < 0,05$ у порівнянні з показниками здорових осіб; # - $p < 0,05$ у порівнянні з показниками до лікування; ^ - $p < 0,05$ у порівнянні з показниками хворих, що приймали мелоксикам.

Таблиця 3

Таблиця 2

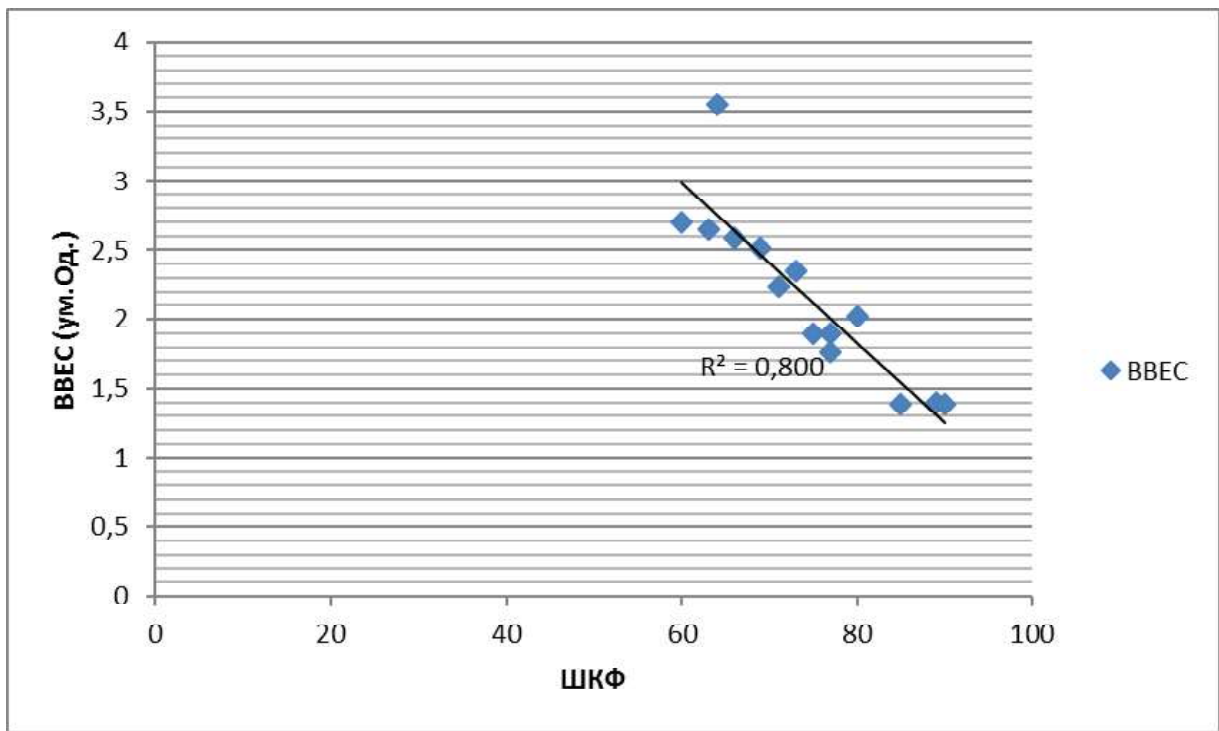


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між ВВЕС та ШКФ у хворих на РА з ХХН II ст.

Отже, на нашу думку, зв'язок ШКФ та ВВЕС має велике значення у розвитку та прогресуванні ХХН при РА. Так, підвищення ВВЕС сприяє утворенню мікротромбів у капілярах ниркових клубочків, цим самим погіршує фільтрацію в них та сприяє прогресуванню ураження нирок та розвитку ХХН.

Також виявлено зворотній слабкий кореляційний зв'язок між добовою протеїнурією та показниками ІДЕ ($r=-0,38$) ($p<0,05$), та прямий зв'язок слабкої сили між добовою протеїнурією та ПГЕ ($r=0,37$) ($p<0,05$), між показниками ВВЕС та добовою протеїнурією визначався прямий зв'язок середньої сили ($r=0,58$) ($p<0,05$) (рис. 2).

У результаті проведеного лікування виявлено позитивну динаміку показників морфо-функціонального стану еритроцитів. Так, при оцінці показників після 2-тижневого прийому мелоксикаму та ацеклофенаку виявлено вірогідне зниження ВВЕС та ПГЕ у всіх групах пацієнтів ($p<0,05$), необхідно відмітити, що в I групі результати після прийому ацеклофенаку були вірогідно кращими, ніж після прийому мелоксикаму ($p<0,05$), але у решти пацієнтів, що мали супутню ХХН таких відмінностей не виявлено. Показники ІДЕ у всіх групах обстежених вірогідно відрізнялися від контрольних показників до лікування ($p<0,05$), а при порівнянні між групами лікування достовірних

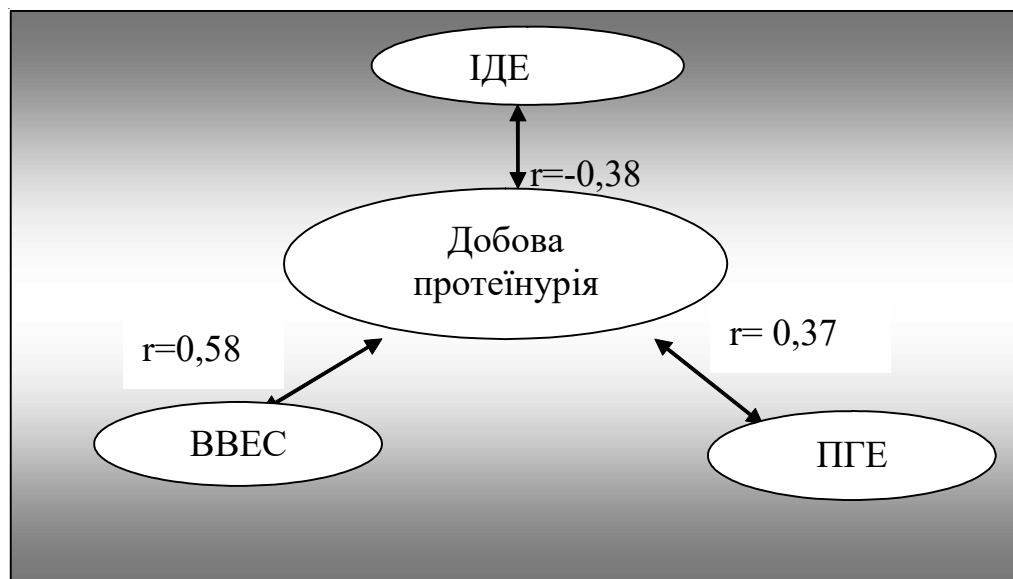


Рис. 2. Кореляційні зв'язки між морфо-функціональними властивостями еритроцитів та показниками добової протеїнурії у хворих на РА з наявністю ХХН

відмінностей не спостерігали (табл. 2).

Після 1-місячної терапії результати були кращими у порівнянні з 2-тижневою терапією без переваг одного з досліджуваних НПЗП (табл. 3).

Так, у I групі ІДЕ вірогідно підвищилося порівняно з результатами 2-тижневої терапії при застосування мелоксикаму ($p < 0,05$). В II та III групах вірогідність при порівнянні 2-тижневої та 1-місячної терапії мелоксикамом була ще більшою. Так, у II групі ІДЕ після 2-тижневої терапії становила $1,47 \pm 0,03$ ум. Од. проти 1-місячного результату - $1,62 \pm 0,02$ ум. Од. ($p < 0,05$). У II групі тенденція зберігалася відповідно $1,44 \pm 0,04$ ум. Од. проти $1,60 \pm 0,03$ ($p < 0,05$). Рівні ВВЕС та ПГЕ після 1-місячної терапії вірогідно відрізнялися після прийому мелоксикаму від показників 2-тижневої терапії даним препаратом та були нижчими ($p < 0,05$) (табл. 2,3).

Слід відмітити, якщо ацеклофенак після 2-тижневої терапії проявляв (див. табл. 2) вірогідно кращий ефект, ніж мелоксикам, то внаслідок 1-місячної терапії таких відмінностей не відмічалося, і результати в групах лікування були подібними (табл. 2 і 3).

Отже, аналізуючи в цілому зміни морфо-функціональних властивостей еритроцитів, виявлено, що показники ВВЕС та ПГЕ достовірно зростають у хворих на РА, але при поєднанні з ХХН зміни набувають прогресивного характеру.

Найбільш виражені зміни морфо-функціональних властивостей еритроцитів спостерігалися у хворих на РА з ХХН II стадії. Це вказує на важливу роль порушення даних механізмів для мікроциркуляторних розладів у даної категорії хворих та достатню їх корекцію за допомогою включення саме мелоксикаму чи ацеклофенаку в комплексну терапію РА з наявністю ХХН I-II стадії.

У даному дослідженні не виявлено значущих переваг одного з НПЗП, але, слід відмітити, що при застосуванні ацеклофенаку позитивні зміни наступали вже через 2 тижні, отже це відбувалося швидше.

Таким чином, обидва методи терапії були достатньо ефективними щодо впливу на вищевказані порушення з більш швидким ефектом при включенні ацеклофенаку в комплексну терапію даних пацієнтів.

Висновки

1. Виявлено зміни морфо-функціональних властивостей еритроцитів, які у хворих на РА з наявністю ХХН I-II ст. були значно глибшими, ніж у пацієнтів з РА без ХХН, що проявилось вірогідним зменшенням ІДЕ ($p < 0,05$), підвищенням ВВЕС ($p < 0,05$) та ПГЕ ($p < 0,05$).

2. Виявлено пряму кореляційну залежність між ВВЕС та рівнем добової протеїнурії ($r = 0,58$), зворотну кореляційну залежність між ВВЕС і ШКФ ($r = -0,80$) ($p < 0,05$).

3. Включення ацеклофенаку та мелоксикаму у комплексну терапію РА на тлі ХХН I-II стадії сприяло вірогідному зниженню ВВЕС ($p < 0,05$), ПГЕ ($p < 0,05$) та підвищенню ІДЕ ($p < 0,05$) з більш швидкою дією ацеклофенаку вже після 2 тижня терапії.

Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вивчення морфо-функціональних властивостей еритроцитів у хворих на РА на тлі ХХН III стадії та можливості застосування терапії з диференційованим включенням НПЗП.

Література. 1. Балабанова Р. Ревматоидный артрит: диагностика, лечение/ Р. Балабанова // Врач. - 2012. - №5. - С. 6-9. 2. Батюшин М.М. Клинические проявления и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите/ М.М. Батюшин, Е.А. Выставкина // Фундаментальные исследования. - 2012. - №2. - С.249-252. 3. Зуб Л.О. Пат. 85183 Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб ранньої діагностики уражень нирок у хворих на ревматоїдний артрит/ Л.О. Зуб, В.Т. Кулачек; Заявник Буковинський державний медичний університет. - № заявки № u201306549 від 27.05.2013; опубл. 11.11.2013, бюл. № 21. 4. Коломоєць М.Ю. Еритроцит при захворюваннях внутрішніх органів: патогенетична роль морфо-функціональних змін, діагностичне та прогностичне значення, шляхи корекції/ М.Ю. Коломоєць, М.В. Шаплавський, Г.І. Мардар, Т.Я. Чурсіна/ за ред. проф. М.Ю. Коломоєця. - Чернівці: Буковинська державна медична академія, 1998. - 240 с. 5. Нейко Є.М. Ревматоїдний артрит: сучасний погляд на проблему/ Є.М. Нейко, Р.І. Яцишин, О.В. Штефюк // Український ревматологічний журнал. - 2009. - № 2 (36). - С. 35-39. 6. Харченко В.В. Корекція порушень структурно-функціонального стану еритроциту у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки поєднану із гіпертонічною хворобою/ В.В. Харченко // Сучасні медичні технології. - 2010. - №2. - С. 28-32. 7. Buch M.H. Creative trial design in RA: optimizing patient outcomes/ M. Buch, S. Pavitt, M. Parmar // Nature Reviews Rheumatology. - 2013. - Vol. 9. - P.183-194. 8. Goekoop-Ruiterman Y.P. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial / Y.P. Goekoop-Ruiterman, J.K. de Vries-Bouwstra, C.F. Allaar // Ann. Intern. Med. - 2007. - Vol.146. - P. 406-415. 9. Hickson L.J. Development of Reduced Kidney Function in Rheumatoid Arthritis/ L.J. Hickson, C.S. Crowson, S.E. Gabriel // Am. J. Kidney Dis. - 2013. - P. 272-286. 10. Kirwan J.R. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis/ J.R. Kirwan, J.W. Bijlsma, M. Boers // Cochrane Database Syst Rev. - 2007. - CD006356. 11. Nakamura T. Effectiveness of etanercept vs cyclophosphamide as treatment for patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis/ T. Nakamura, S. Higashi, K. Tomoda // Rheumatology (Oxford). - 2012. - Vol. 51. - P.2064-2069.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПОД ВЛИЯНИЕМ АЦЕКЛОФЕНАКА И МЕЛОКСИКАМА

Л.О. Зуб, С.В. Роборчук

Резюме. Изучена роль морфо-функционального состояния эритроцитов крови у больных ревматоидным артритом на фоне хронической болезни почек I-II стадии. Доказано

эффективную коррекцию выявленных нарушений при помощи комплексного применения ацеклофенака или мелоксикама. Проведена сравнительная характеристика влияния этих препаратов через 2 недели и 1 месяц их применения.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; морфо-функциональное состояние эритроцитов; мелоксикам, ацеклофенак.

THE CHARACTERISTIC OF INDICATORS OF MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF ERYTHROCYTES AT PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTRITIS AND CHRONIC KIDNEY DISEASE UNDER THE INFLUENCE OF ATSEKLOFENAK AND MELOKSIKAM

L.O.Zub, S.W.Roborchuk

Abstract. We investigated the role of morfo-functional state

of erythrocytes of blood at patients with rheumatoid arthritis and chronic kidney disease I - II stages. It is proved effective correction of the revealed violations by means of complex application of atseklofenak or meloksikam. We carried out the comparative characteristic of influence of these medicines in 2 weeks and 1 month of their application.

Keywords: chronic kidney disease; morfo-functional state of erythrocytes; atseklofenak, meloksikam.

HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Clin. and experim. pathol.- 2016.- Vol.15, №4 (58).-P.48-53.

Надійшла до редакції 18.11.2016

Рецензент – проф. І.А. Плеш

© Л.О. Зуб, С.В. Роборчук, 2016