

УДК 616.72-002.77-06:616.61-02]-008.9:577.115

**В.Т. Кулачек**Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці**ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ПОКАЗНИКІВ  
ОКИСНЮВАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У  
ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ З  
УРАЖЕННЯМ НИРОК****Ключові слова:** ревматоїдний  
артрит, хронічна хвороба нирок,  
антиоксидантний захист,  
вільнорадикальне окиснення.**Резюме.** У статті представлені результати вивчення показників про- та протиоксидантної систем у 113 хворих на ревматоїдний артрит з ураженням нирок. Розглянуті зміни показників оксидантно-прооксидантного стану на різних етапах еволюції хронічної хвороби нирок. У хворих на ревматоїдний артрит із залученням у патологічний процес нирок виявлено істотне зниження активності антиоксидантної системи та зростання вмісту продуктів пероксидації в крові та сечі.**Вступ**

Останнім часом значної уваги набув вплив активних форм кисню та антиоксидантної системи в патологічних процесах, зокрема як і при ревматоїдному артриті (РА), так і при патологіях нирок [2;6]. Теоретичним обґрунтуванням участі вільних радикалів у розвитку РА є здатність пошкоджувати білки, ліпіди, ДНК, тим самим роблячи їх аутоантигенами та спричинюючи продукцію аутоантитіл [7].

Порушення балансу та взаємодії прооксидантної та антиоксидантної систем призводить до розвитку окиснювального стресу, що спричинює посилене вироблення активних форм кисню, які називаються прооксидантами [6]. Пошкоджувальна дія радикалів направлена на так звані мішені: пошкодження ДНК, пероксидне окиснення ліпідів цитоплазматичних та внутрішніх мембран клітин нирки, окиснювальне пошкодження білків, які утворюють скупчення чи пептидні ланцюги тощо. На даний час патогенетична роль активних форм кисню визначена в патогенезі багатьох захворювань, зокрема і ниркової патології за наявності РА [1;8].

Вільні радикали є токсичними як для ниркових клубочків, а саме для гломерулярної базальної мембрани, так і для інтерстиціальної тканини. Зниження та виснаження антиоксидантної системи (АОС), яка відповідає за інактивацію продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та накопичення продуктів ПОЛ при патології нирок, особливо у хворих на РА, є небезпечними і провокуючими факторами в прогресуванні захворювання [2;3].

**Мета дослідження**

Дослідити оксидантно-прооксидантний стан на різних етапах еволюції хронічної хвороби нирок (ХХН) у хворих на РА з ураженням нирок.

**Матеріал та методи**

Було обстежено 113 хворих на РА II-III ступеня активності, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні ОКУ "Чернівецька обласна клінічна лікарня" та проаналізовано медичні карти стаціонарних хворих.

Середній вік хворих  $46,92 \pm 7,13$  роки. Гендерний розподіл: чоловіки склали 28,3% (n=32), жінки - 71,7% (n=89). Тривалість РА у досліджуваних хворих до початку дослідження становила від 7 до 15 років.

Всіх хворих на РА було обстежено на присутність ХХН та за показником функціонального стану нирок- швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), визначено стадії ХХН.

За наявності ХХН було сформовано наступні групи: I група-хворі на РА без наявності ХХН (20 осіб), II група - хворі на РА з наявністю ХХН I ст.(34 пацієнтів), III група - хворі на РА з наявністю ХХН II ст. (31 хворий), IV група- хворі на РА з наявністю ХХН III ст. (28 осіб). Групу порівняння склали 20 практично здорових осіб відповідного віку та гендерного співвідношення.

Визначали показники ПОЛ (малоновий діальдегід (МДА)) та АОС (активність глутатіону відновленого (ГЛ-SH) та глутатіону-s-трансферази та глутатіон-пероксидази (ГЛ-ST та ГЛ-Px)) у крові хворих. Концентрацію кінцевих продуктів вільнорадикального окиснення - МДА - визначали в плазмі крові та еритроцитах за методикою М.С. Гончаренко, О.М. Латинової [4]. Вміст в крові ГЛ-SH визначали титраційним методом за О.В. Травіної у модифікації І.Ф. Мещишена, І.В. Петрової. Активність ГЛ-Px та ГЛ-ST визначали за методом І.Ф. Мещишена на грам гемоглобіну[4;5].

Методи статистичної обробки виконані на персональному комп'ютері, використовуючи програму для проведення медико-біологічних дос-

ліджень "BioStat".. Всі одержані цифрові показники оброблялися методом варіаційної статистики, основною метою яких є оцінка найбільш імовірного значення необхідної величини, виявлення похибки обчислення і можливості її появи. Достовірність різниці між показниками, які досліджувалися, визначалася за допомогою критерія Стюдента. Мінімальний поріг достовірності відповідав  $p < 0,05$ . Взаємозв'язки між результатами досліджень було отримано шляхом проведення кореляційного аналізу.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 р.) Ковенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009р. та № 616 від 03.08.2012р., в яких людина виступає їх об'єктом.

### Обговорення результатів дослідження

Результати досліджень систем ПОЛ та АОС у хворих на РА показали розбалансування функціонування систем продукування та детоксикації продуктів ПОЛ, виявлено порушення співвідношення між системами АОЗ та ПОЛ. Виявлено вірогідне зниження активності АОЗ та відповідну активацію ПОЛ у всіх пацієнтів на дану патологію. Дослідження показали, що дані зміни залежать від наявності та стадії ХХН.

На рис. 1 показано вірогідне зменшення у порівнянні зі здоровими особами ( $1,24 \pm 0,02$  ммоль/л) вмісту ГЛ-SH у всіх групах хворих ( $p < 0,05$ ). У хворих II групи відмічається достовірне зниження показників ГЛ-SH ( $1,02 \pm 0,01$  ммоль/л) ( $p < 0,05$ ) порівняно з даними I групи, що пояснюється наявністю ниркової патології з розвитком ХХН. Найбільші зміни даного показника проявлялись у хворих IV групи ( $0,83 \pm 0,01$  ммоль/л) ( $p < 0,001$ ), що було вірогідним порівняно з від-

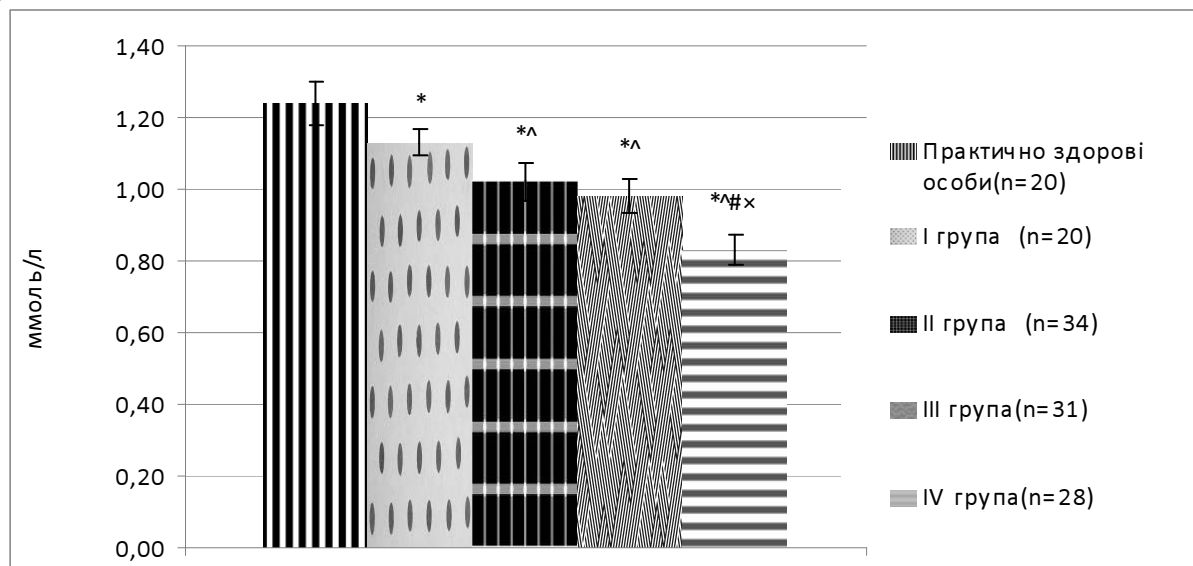


Рис. 1. Характеристика вмісту ГЛ-SH крові у хворих на РА з ураженням нирок

Примітка: \* -  $p < 0,05$  у порівнянні з групою здорових осіб; ^ -  $p < 0,05$  при порівнянні з I групою хворих; # -  $p < 0,05$  при порівнянні з II групою хворих; x -  $p < 0,05$  при порівнянні з III групою хворих

повідними даними I ( $1,13 \pm 0,02$  ммоль/л) ( $p < 0,05$ ), II ( $1,02 \pm 0,01$  ммоль/л) ( $p < 0,05$ ) та III груп ( $0,98 \pm 0,02$  ммоль/л) ( $p < 0,05$ ) (рис.2). Необхідно відмітити, що різниця між показниками ГЛ-SH у хворих II групи ( $1,02 \pm 0,01$  ммоль/л) та III групи ( $0,98 \pm 0,02$  ммоль/л) була незначною ( $p > 0,05$ ).

Аналізуючи показники активності ГЛ-Px, виявлено її зниження у всіх хворих на РА. Так, у хворих на РА I групи спостерігається вірогідне зниження активності ГЛ-Px ( $113,31 \pm 2,33$  нмоль ГЛ-SH на 1 г Hb за 1 хв) порівняно із практично здоровими особами ( $159,63 \pm 4,66$  нмоль ГЛ-SH на 1 г Hb за 1 хв) ( $p < 0,05$ ). У хворих ГЛ-Px II групи ( $97,11 \pm 4,11$  нмоль ГЛ-SH на 1 г Hb за 1 хв) та III групи ( $73,21 \pm 2,41$  нмоль ГЛ-SH на 1 г Hb за 1 хв) вірогідно зменшується як по відношенню до

групи здорових осіб ( $p < 0,05$ ) так і у порівнянні між II та III групами ( $p < 0,05$ ) за рахунок значного зниження активності ГЛ-Px III групи. Найнижчі показники активності ГЛ-Px ( $65,19 \pm 1,02$  нмоль ГЛ-SH на 1 г Hb за 1 хв) виявлено у хворих IV групи порівняно зі здоровими особами ( $p < 0,001$ ) та хворими I ( $p < 0,05$ ), II ( $p < 0,05$ ) та III групи ( $p < 0,05$ ) (рис.2).

При аналізі активності ГЛ-ST крові хворих на РА виявлено дещо відмінні результати, ніж при аналізі активності ГЛ-Px (рис.3).

У хворих I групи значного зниження активності ГЛ-ST не спостерігалось ( $116,31 \pm 2,43$  нмоль ГЛ-SH на 1 г Hb за 1 хв) ( $p > 0,05$ ). Проте, у хворих II групи виявлено більш виражені зміни ( $108,02 \pm 1,02$  нмоль ГЛ-SH на 1 г Hb за 1 хв)

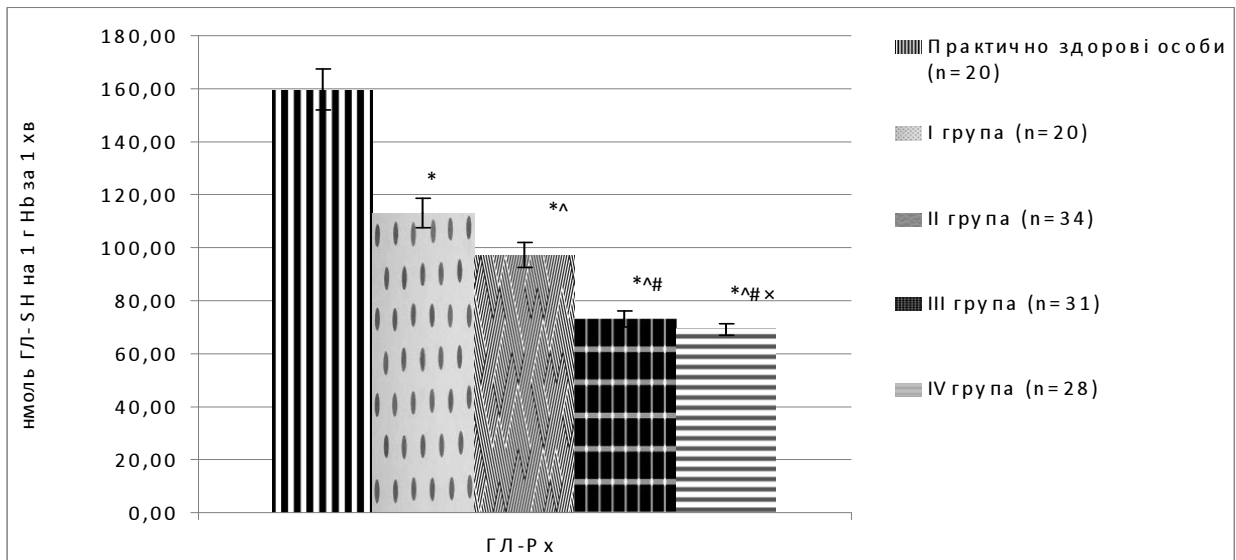


Рис. 2. Характеристика активності ГЛ-Рх крові у хворих на РА з наявністю ниркової патології

Примітка: \* -  $p < 0,05$  у порівнянні з групою здорових осіб; ^ -  $p < 0,05$  при порівнянні з I групою хворих; #-  $p < 0,05$  при порівнянні з II групою хворих; x-  $p < 0,05$  при порівнянні з III групою хворих

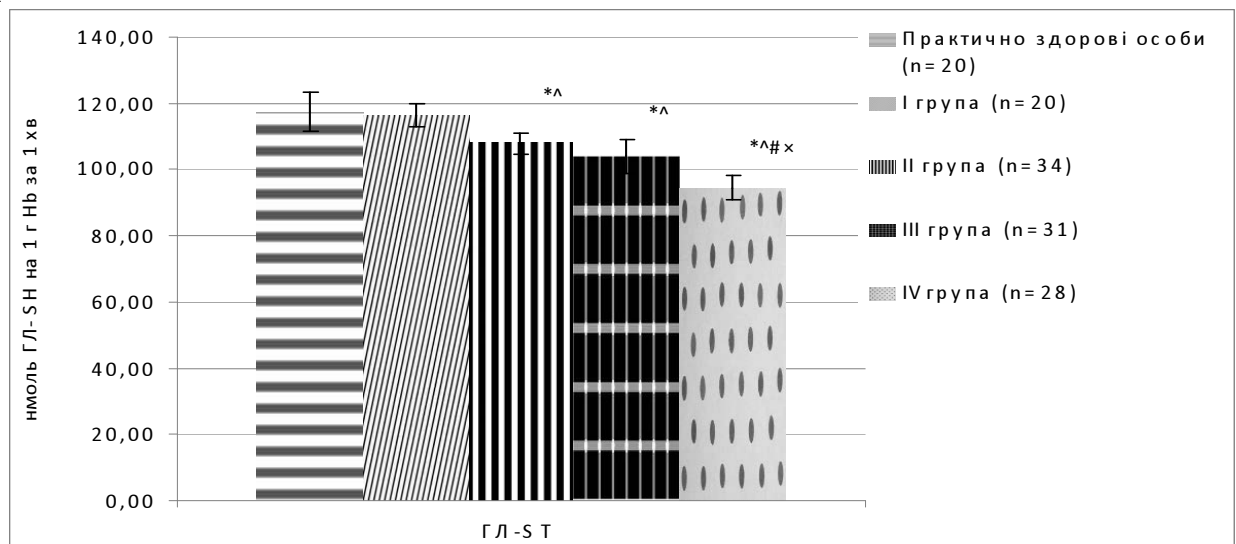


Рис.3. Характеристика активності ГЛ- ST у крові у хворих на РА з наявністю ниркової патології

Примітка: \* -  $p < 0,05$  у порівнянні з групою здорових осіб; ^ -  $p < 0,05$  при порівнянні з I групою хворих; #-  $p < 0,05$  при порівнянні з II групою хворих; x-  $p < 0,05$  при порівнянні з III групою хворих

порівняно із показниками практично здорових осіб ( $117,43 \pm 3,22$  нмоль ГЛ- SH на 1 г Hb за 1 хв) ( $p < 0,05$ ). Різниця в показниках активності II ( $108,02 \pm 2,32$  нмоль ГЛ- SH на 1 г Hb за 1 хв) та III груп ( $104,01 \pm 3,20$  нмоль ГЛ- SH на 1 г Hb за 1 хв) була недостовірною ( $p > 0,05$ ). Проте при аналізі активності ГЛ-ST IV групи відмічено вірогідне її зменшення і по відношенню до групи практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ), і по відношенню до показників I ( $p < 0,05$ ) та II досліджуваних груп ( $p < 0,05$ ) і становила  $94,52 \pm 1,72$  нмоль ГЛ- SH на 1 г Hb за 1 хв. Отже, з порушенням ШКФ та прогресуванням ХХН активність ГЛ-ST виснажується та характеризується негативними показниками.

Для оцінки процесів ПОЛ було обрано аналіз вмісту продукту ліпопероксидації мембранних структур - МДА, який визначали у крові та сечі.

МДА відображаючи активність процесів ПОЛ слугує маркером ступеня ендogenous інтоксикації (рис.4).

У крові хворих на РА без ураження нирок (I досліджувана група) не відмічалось підвищення вмісту МДА порівняно з групою практично здорових осіб ( $17,03 \pm 3,21$  мкмоль/л) ( $p > 0,05$ ) і становило  $19,98 \pm 2,12$  мкмоль/л. У хворих II групи та III групи вміст МДА складав  $28,55 \pm 2,02$  мкмоль/л та  $34,33 \pm 2,12$  мкмоль/л відповідно, що було вірогідно більшим, ніж у групі практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ) та хворих I групи ( $p < 0,05$ ). Між II та III групами достовірної різниці показників не виявлено ( $p > 0,05$ ). Високий вміст МДА крові виявлено у хворих IV групи -  $43,89 \pm 2,22$  мкмоль/л, що вірогідно вищий порівняно з відповідними даними I ( $p < 0,05$ ), II ( $p < 0,05$ ), III ( $p < 0,05$ ) груп дослідження.

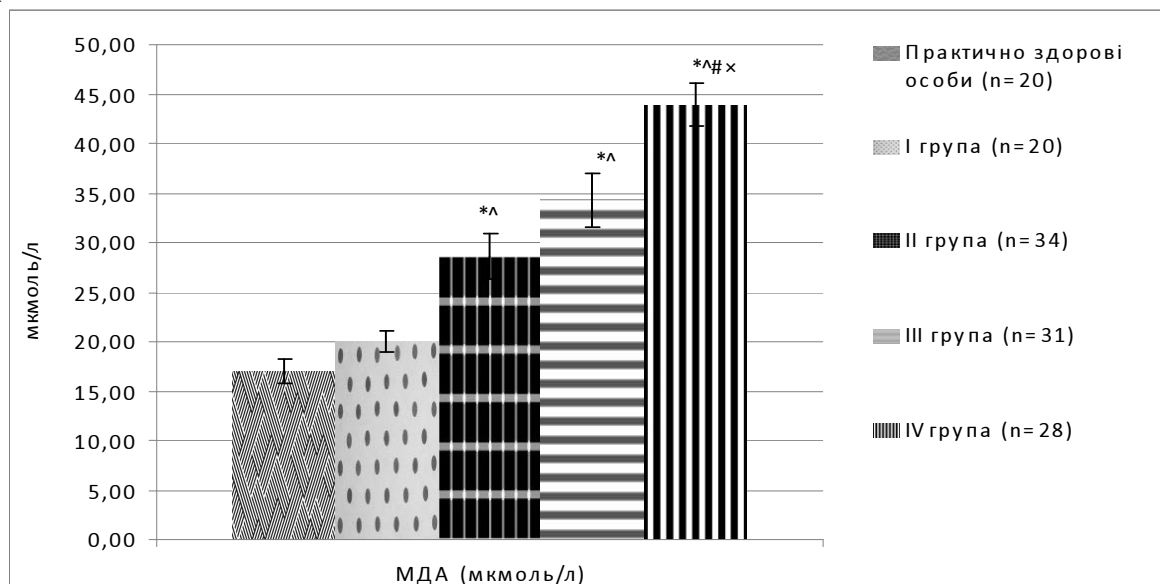


Рис.4. Показники МДА крові у хворих на РА з ураженням нирок

Примітка: \* -  $p < 0,05$  у порівнянні з групою здорових осіб; ^ -  $p < 0,05$  при порівнянні з I групою хворих; # -  $p < 0,05$  при порівнянні з II групою хворих; x -  $p < 0,05$  при порівнянні з III групою хворих

Зміни показників вмісту МДА в сечі хворих на РА I групи, що дорівнював  $6,82 \pm 1,212$  мкмоль/л, були незначними порівняно з групою практично здорових осіб ( $6,56 \pm 0,81$  мкмоль/л) ( $p > 0,05$ ) (рис.5).

У хворих II групи та III груп вміст МДА у сечі складав  $11,87 \pm 1,26$  мкмоль/л та  $12,41 \pm 1,25$  мкмоль/л відповідно, що було вірогідно більшим, ніж у групі практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ) та хворих I групи ( $p < 0,05$ ). Значний вміст МДА крові спостерігався у хворих IV групи і дорівнював  $17,92 \pm 1,23$  мкмоль/л, що вірогідно вище за всі попередні показники.

Отже, з залученням в патологічний процес ни-

рок, накопичення продуктів ПОЛ зростає. В процесі прогресування ХХН з подальшим посиленням оксидативного стресу відбувається різке зниження антиоксидантного захисту організму.

При проведенні кореляційного аналізу отриманих результатів виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між ШКФ та ГЛ-SH ( $r=0,59$ ) ( $p < 0,05$ ), та прямі зв'язки слабкої та середньої сили між ШКФ та Гл-ST і ГЛ-Rx відповідно. Спостерігалася сильна зворотна кореляційна залежність між ШКФ та показниками вмісту МДА в крові ( $r=0,72$ ) ( $p < 0,05$ ) та сечі ( $r=0,71$ ) ( $p < 0,05$ ). Було виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між добовою

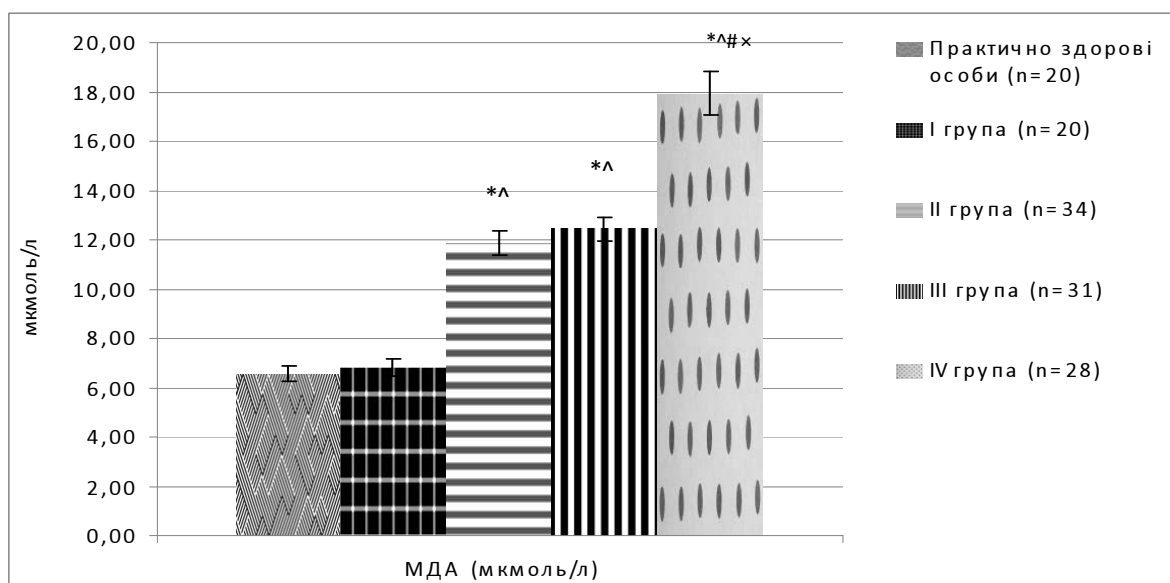


Рис.5. Показники МДА сечі у хворих на РА з ураженням нирок

Примітка: \* -  $p < 0,05$  у порівнянні з групою здорових осіб; ^ -  $p < 0,05$  при порівнянні з I групою хворих; # -  $p < 0,05$  при порівнянні з II групою хворих; x -  $p < 0,05$  при порівнянні з III групою хворих

протеїнурією та ГЛ-SH ( $r=0,59$ ) ( $p<0,05$ ), та прямі зв'язки слабкої та середньої сили між ШКФ та ГЛ-ST і ГЛ-Rx відповідно. Кореляційний аналіз показав сильну зворотну кореляційну залежність між добовою протеїнурією та показниками вмісту МДА в крові ( $r=0,73$ ) ( $p<0,05$ ) та сечі ( $r=0,72$ ) ( $p<0,05$ ).

У результаті дослідження виявлено, що у хворих на РА з наявністю амілоїдозу зміни ПОЛ були значно вираженими порівняно з відповідними даними решти пацієнтів з ураженням нирок. У хворих з наявністю ГН, ІН, ПН показники ПОЛ та АОС при порівнянні у межах визначеної стадії ХХН не мали вірогідних відмінностей. Найбільш вірогідними були зміни, що визначалися при дослідженні МДА крові та сечі. Так, у хворих на РА з ураженням нирок по типу амілоїдозу в межах IV групи (пацієнти з ХХН III стадії) показники МДА крові ( $45,29\pm 1,28$  мкмоль/л) були достовірно вищі, ніж у решти досліджуваних пацієнтів: відповідно проти хворих на РА з ГН ( $41,52\pm 1,02$  мкмоль/л) ( $p<0,05$ ), РА з ІН ( $41,33\pm 1,14$  мкмоль/л) ( $p<0,05$ ), РА з ПН ( $40,83\pm 1,22$  мкмоль/л) ( $p<0,05$ ). Також значними зміни були при порівнянні показників МДА сечі хворих на РА з амілоїдозом ( $19,25\pm 0,45$  мкмоль/л) та решти пацієнтів, що найвірогіднішим було у межах IV групи (хворі з ХХН III стадії), відповідно, порівняно з показниками МДА сечі хворих на РА з ГН ( $16,25 \pm 0,45$  мкмоль/л) ( $p<0,05$ ), РА з ІН ( $16,95\pm 0,29$  мкмоль/л) ( $p<0,05$ ), РА з ПН ( $17,02\pm 0,57$  мкмоль/л) ( $p<0,05$ ).

### Висновки

У хворих на РА із залученням в патологічний процес нирок відбувається істотне зниження активності АОС та зростання вмісту продуктів пероксидації в крові та сечі, що вірогідно відрізняється від відповідних даних у пацієнтів з РА без уражень нирок. Найбільш вираженими були зміни показників МДА крові та сечі у хворих на ХХН III стадії: амілоїдоз нирок.

Зміни в системах АОЗ та ПОЛ зростають відповідно до прогресування ХХН та не мають достовірних нозологічних відмінностей в межах кожної із стадій ХХН.

### Перспективи подальших досліджень

Вивчення ефективності медикаментозної терапії щодо корекції дисбалансу прооксидантної та антиоксидантної систем у хворих на РА з ХХН.

**Література.** 1. Процессы перекисного окисления липидов у больных хронической болезнью почек в динамике лечения ингибиторами АПФ и блокаторами АРА / И.И. Топчий, А.Н. Кириенко, Е.Н. Щенявская [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного

университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2012. - №10(129), Вып. 18. - С. 24-28. 2. Оксидативні процеси у хворих на пієлонефрит з рецидивуючим перебігом та їх взаємозв'язок з вогнищами склерозу ниркової паренхіми / Н.М. Степанова, Л.В. Король, В.Ю. Кундін [та ін.] // Укр. ж. нефрології та діалізу. - 2012. - №3. - С. 12-17. 3. Соболева М.К. Уровень продуктів перекисного окислення липидів і оксида азота в плазмі крові і мочі при різних варіантах гломерулонефриту / М.К. Соболева, М.Г. Лиханова // Журнал клинической и экспериментальной медицины. - 2004. - №3. - С. 97-101. 4. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.М. Мишкорудная // Лабораторное дело. - 1983. - № 3. - С. 33-36. 5. Мещишен И.Ф. Метод определения активности глутатион-S-трансферазы в крови / И.Ф. Мещишен // Применение ферментов в медицине. - Симферополь, 1987. - 135 с. 6. Мазуров В.И. Методы диагностики ревматических заболеваний // Клиническая ревматология: рук. для врачей / В.И. Мазуров, И.А. Онущенко, под ред. В.И. Мазурова. - Санкт-Петербург: Фолиант, 2005. - С. 17-63. 7. Development of Reduced Kidney Function in Rheumatoid Arthritis / Hickson L.J., Crowson C.S., Gabriel S.E. [et al.] // Am. J. Kidney Dis. - 2013. - Oct 4. - P. 272-286. 8. Galesi? K. Renal involvement in patients with rheumatoid arthritis / Galesi K., Prkacin I., Tisljar M., Vergles J. // Reumatizam. - 2009. - Vol. 56, №1. - P. 30-35.

### ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

*В.Т. Кулачек*

**Резюме.** В статье представлены результаты изучения показателей про- и противооксидантной систем у 113 больных ревматоидным артритом с поражением почек. Рассмотрены изменения показателей оксидантно-противооксидантного состояния на разных этапах эволюции хронической болезни почек. У больных ревматоидным артритом с вовлечением в патологический процесс почек обнаружено значительное снижение активности антиоксидантной системы и увеличение содержания продуктов пероксидации в крови и моче.

**Ключові слова:** ревматоидний артрит, хроническая болезнь почек, антиоксидантная защита, свободно-радикальное окисление.

### A DIAGNOSTIC VALUE OF PARAMETERS OF OXIDATIVE PROCESSES IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS WITH RENAL LESION

*V.T. Kulachek*

**The aim of research.** To investigate oxidant-prooxidant status at different stages of evolution of chronic kidney disease (CKD) in patients suffering from rheumatoid arthritis (RA) with renal disease.

**Materials and methods.** According to the presence of CKD patients were divided into four groups: group I-patients suffering from RA without the presence of CKD (20 persons), II group - patients with rheumatoid arthritis with the presence of CKD and RA (34 patients), group III - rheumatoid arthritis patients with the presence of CKD second stage (31 patients), IV group - patients with rheumatoid arthritis with the presence of CKD third stage (28 persons). Comparison group consisted of 20 healthy individuals. Indicators of lipid peroxidation (malonic dialdehyde blood and urine) and antioxidant protection (activity reduced glutathione and glutathione-s-transferase and glutathione-peroxidase) were determined in the patients' blood.

**Results and discussion.** A reliable decrease in activity of antioxidant protection and corresponding activation of LPO was revealed in all patients with this pathology. Studies have shown

that these changes depend on the presence and stage of CKD.

The most pronounced changes were in study of indicators of MDA in the blood and urine of the patients with CKD stage III: renal amyloidosis.

**Conclusion.** The antioxidant protection use and lipid peroxidation changes increase according to the progression of chronic kidney disease and don't have reliable nosological differences within each of the stages of CKD.

**Key words:** rheumatoid arthritis, chronic kidney disease, free radical oxidation, antioxidant protection

**Bucovinian State Medical University (Chernivtsi).**

*Clin. and experim. pathol.*- 2014.- Vol.13, №3 (49).-P.107-112.

*Надійшла до редакції 10.09.2014*

*Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький*

*© В.Т. Кулачек, 2014*

