

© Зуб Л.О., Роборчук С.В., Доцюк Л.Г., 2015

УДК 616.61-002.3: 616.61-002.77

Л.О. ЗУБ, С.В. РОБОРЧУК, Л.Г. ДОЦЮК

**ВПЛИВ АЦЕКЛОФЕНАКУ НА РІВЕНЬ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ  
У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ З НАЯВНІСТЮ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК**

ZUB L.O., ROBORCHUK S.W., DOTSYUK L.G.

**INFLUENCE OF ACECLOFENAK ON THE LEVEL OF PRO- AND ANTIINFLAMMATORY CYTOKINES  
IN THE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND CHRONIC KIDNEY DISEASE**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, про- та протизапальні цитокіни, ревматоїдний артрит.**Key words:** chronic kidney disease, pro - and antiinflammatory cytokines, rheumatoid arthritis.**Резюме.** Метою роботи було дослідити вплив ацеклофенаку на рівень про- та протизапальних цитокінів у хворих на ревматоїдний артрит з наявністю хронічної хвороби нирок.**Матеріали і методи:** у дослідженні приймали участь 88 хворих: 45 пацієнтів на ревматоїдний артрит (РА) без хронічної хвороби нирок (ХХН) 43 пацієнти з РА та наявністю ХХН I стадії без нефротичного синдрому, які приймали у складі комплексної терапії нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) ацеклофенак. Дію ацеклофенаку порівнювали з дією мелоксикаму. Пацієнтам було досліджено вміст ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-10, ФНП $\alpha$ , ТФР $\beta$ , МСП-1 крові та сечі імуноферментним методом.**Результати.** Після двотижневої терапії з включенням ацеклофенаку визначалося значне зниження ІЛ-1 $\beta$  крові ( $p < 0,05$ ) та сечі ( $p < 0,05$ ), ФНП $\alpha$  крові ( $p < 0,05$ ) хворих на РА та РА з наявністю ХХН. Знизився вміст про-склеротичного цитокіну ТФР $\beta$  крові ( $p < 0,05$ ) та сечі ( $p < 0,001$ ) хворих на РА з наявністю ХХН. Відмічено значне зниження рівня МСП-1 крові (в 1,5 рази) та сечі (у 2 рази) у пацієнтів з РА та ХХН.**Заклучення.** Застосування терапії з включенням НПЗП нового покоління ацеклофенаку для комплексного лікування хворих на РА з наявністю ХХН дозволяє поліпшити ефективність терапії даних пацієнтів шляхом виваженого покращення показників цитокінової ланки імунітету крові та сечі.**Summary.** The purpose - to investigate the effect of aceclofenac on the level of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with rheumatoid arthritis and chronic kidney disease.**Material and Methods:** The research included 88 patients: 45 with rheumatoid arthritis (RA) without chronic kidney disease (CKD), 43 with RA and CKD stage I without nephrotic syndrome. In a complex therapy of patients it is included nonsteroid anti-inflammatory drug aceclofenac. Influence of aceclofenac was compared with meloxicam. It is investigated to patients the content IL-1 $\beta$ , IL-10, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ 1, MCP-1 in the urine with an immunoferrmental method.**Results.** After two weeks of therapy with aceclofenac was revealed reduction IL-1 $\beta$  levels ( $p < 0,05$ ) and urinary ( $p < 0,05$ ), TNF $\alpha$  levels ( $p < 0,05$ ) in patients with RA and RA with CKD. Level of pro-sclerous cytokine TGF $\beta$ 1 of blood ( $p < 0,05$ ) and urine ( $p < 0,001$ ) at patients with RA with CKD is reduced. Decrease in the MCP-1 level in blood (in 1,5 times) and in urine (in 2 times) at patients with RA and CKD is revealed.**Conclusion.** Application of therapy with aceclofenac for complex treatment of patients with RA and CKD improves efficiency of treatment for these patients through improvement cytokines of blood and urine.**ВСТУП.** Втягнення нирок у патологічний процес при захворюваннях інших органів та систем спостерігають часто. При цьому виникають якісно однозначні зміни сечового осаду, які поєднуються з іншими клініко-лабораторними ознаками гломерулярних або тубулярних дисфункцій [1,3].

Ниркова патологія часто виникає внаслідок негативної дії засобів патогенетичної терапії РА, особливо нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП) (медикаментозно індукована) [1,5,7].

В патогенезі ревматоїдного артриту велику роль відіграють цитокіни - низькомолекулярні білкові клітинні регулятори, що є медіаторами росту та диференціювання гемопоетичних, лімфоїдних і мезенхімальних клітин, імунних реакцій та запалення [2,4,6]. Крім того є дані про те, що інтерлейкін-1-бета та фактор некрозу пухлин різко індукують синтез інтерлейкіну-6, який впливаючи на гепатоцити, спричиняє гіперпродукцію гострофазових білків (С-реактивного, фібриногену та інших), приймає участь у розвитку навколосуглобового остеопорозу, сприяє синтезу ревматоїдного фактора [8,9,10,11]. Ураження нирок при РА підвищує їх чутливість до НПЗП та ризик розвитку нефропатії.

На сьогодні невизначеними є клініко-патогенетичні особливості прогресування хронічної хвороби нирок залежно від методів патогенетичної

Зуб Лілія Олексіївна

zublili@yandex.ru

терапії ревматоїдного артриту, а також підходи до диференційованої корекції патогенетичного програмного лікування хворих на ревматоїдний артрит з наявністю хронічної хвороби нирок.

**МЕТОЮ** роботи було дослідити вплив ацеклофенаку на рівень про- та протизапальних цитокінів у хворих на ревматоїдний артрит з наявністю хронічної хвороби нирок.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.** У дослідженні приймали участь 88 хворих: 45 пацієнтів на РА без ХХН (23 приймали мелоксикам у складі комплексної терапії – I група обстежених), а 22 пацієнти приймали ацеклофенак – II група обстежених); 43 пацієнти з РА та наявністю ХХН I стадії без нефротичного синдрому, що приймали у складі комплексної терапії НПЗП (22 особи – мелоксикам – III група обстежених); (21 пацієнт – ацеклофенак – IV група обстежених); та 20 здорових осіб. Всі пацієнти мали II-III ступінь активності РА та приймали програмне лікування згідно існуючих протоколів.

Пацієнтів з наявною інфекцією сечових шляхів та статевих органів було виключено з дослідження.

Ацеклофенак має протизапальну, анальгетичну та жарознижуючу дію, що пов'язана з вибірко-вим пригніченням ЦОГ1 та ЦОГ2. Мелоксикам селективно інгібує ЦОГ-2, що регулює синтез простагландинів у вогнищі запалення та у незначній мірі знижує активність ЦОГ-1, що приймає участь у синтезі простагландинів, що захищає слизову оболонку шлунка та регулює нирковий кровотік. Ацеклофенак призначали по 100 мг двічі на добу після їжі. Мелоксикам призначали по 1 таблетці (15 мг) 1 раз на добу під час їжі. Таблетки рекомендували запивати 250 мл води.

Окрім зв'язноприйнятих стандартних методів дослідження хворих з нефрологічною та ревматологічною патологією, усім пацієнтам було досліджено вміст ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-10, ФНП $\alpha$ , трансформуючий фактор росту- $\beta$ 1 (ТФР $\beta$ 1), моноцитарного хемоаттрактантного протеїну-1 (МСП-1) крові та сечі імуноферментним методом з використанням

тест-системи ProCon IL-1 $\beta$  (Російська федерація), рівень ТФР $\beta$ 1 у сироватці крові визначали, використовуючи тест-системи DRG (США), ІЛ-10 – тест-системи «Вектор Бест» (Російська федерація), МСП-1 – за допомогою тест-системи «Dialclone» (Франція) за допомогою аналізатора Stat Fax-303. МСП-1 визначався в сечі з метою визначення характеру запалення та його перебігу в нирках. Даний фактор є основним хемокіном, який вказує на формування запального інфільтрату. Вміст цитокінів досліджували в плазмі крові та сечі [9, 10, 11].

Діагноз РА хворим встановлено згідно наказу МОЗ України від 11.04.2014 №263 (уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Ревматоїдний артрит») та рекомендаціям Американської Колегії Ревматологів (ACR/EULAR) 2010 року. Наявність ХХН встановлювали відповідно до класифікації, прийнятої 2-м з'їздом нефрологів України (24 вересня 2005 р., м. Харків).

Методи статистичної обробки виконані на персональному комп'ютері на базі процесора Intel Celeron Core 2, використовуючи програму для проведення медико-біологічних досліджень «BioStat». При статистичній обробці вираховувалися: середня арифметична вибірка (M), стандартна помилка (m). Достовірність різниці між показниками, які досліджувалися, визначалася за допомогою критерія Ст'юдента.

Дослідження проводились при поступленні хворого у стаціонар до початку прийому визначених НПЗП у комплексній терапії та через 2 тижні терапії.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Під час поступлення хворих в стаціонар до проведення дослідження вищевказаних НПЗП показники цитокінів були наступними (рис. 1,2): вміст ІЛ-1 $\beta$  у пацієнтів з РА без ХХН складав 172,12 $\pm$ 3,17 пг/мл, РА з ХХН – 165,06 $\pm$ 3,21 пг/мл.

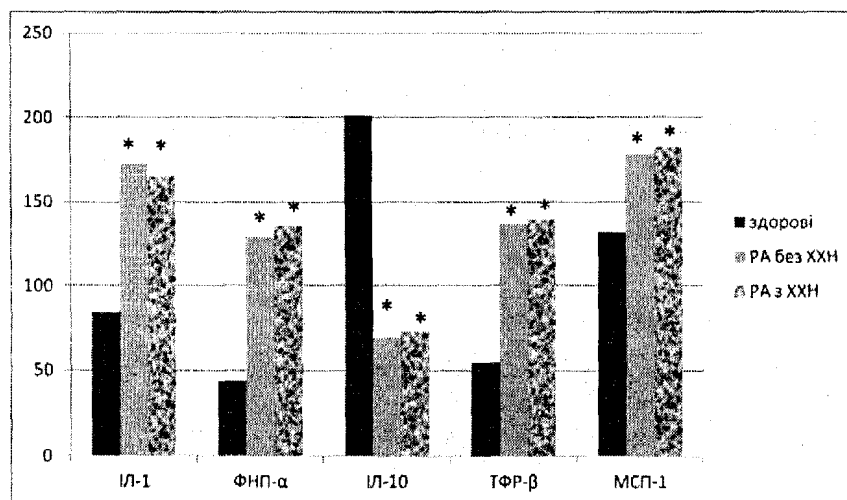


Рис.1. Вміст про- та протизапальних цитокінів у плазмі крові хворих на РА з ХХН I ст. до початку проводимої терапії.

Це достовірно відрізнялося від показників групи здорових осіб ( $p < 0,05$ ). Рівень ФНП $\alpha$  крові був достовірно підвищений також у всіх досліджуваних хворих, відповідно –  $129,01 \pm 7,11$  пг/мл та  $135,15 \pm 7,24$  пг/мл, що також в обох випадках відрізнялося від нормальних значень ( $p < 0,05$ ). Вміст ІЛ-10 був достовірно знижений в обох групах хворих – відповідно  $68,99 \pm 2,89$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) та  $72,44 \pm 3,02$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Отже, у даному випадку створено всі умови для посилення продукції гостро фазових елементів запалення та підтримання активності РА. Звичайно, за наявності ХХН, негативний вплив на нирки посилюється та створюються

всі умови для прогресування ХХН у хворих на РА. З рис. 1 видно також вірогідне зростання вмісту про-склеротичного фактора ТФР $\beta$ 1 у крові в обох групах пацієнтів, що відповідно склало  $136,33 \pm 4,31$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) та  $139,30 \pm 3,92$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), що також створює умови для прогресування даних нозологій з розвитком незворотніх змін у вигляді фіброзування та склерозування тканин. Виявлено виражене зростання МСП-1 в крові досліджуваних хворих у порівнянні з групою здорових, що вказує на наявність вираженого запалення – відповідно  $178,01 \pm 8,05$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) та  $182,17 \pm 8,14$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

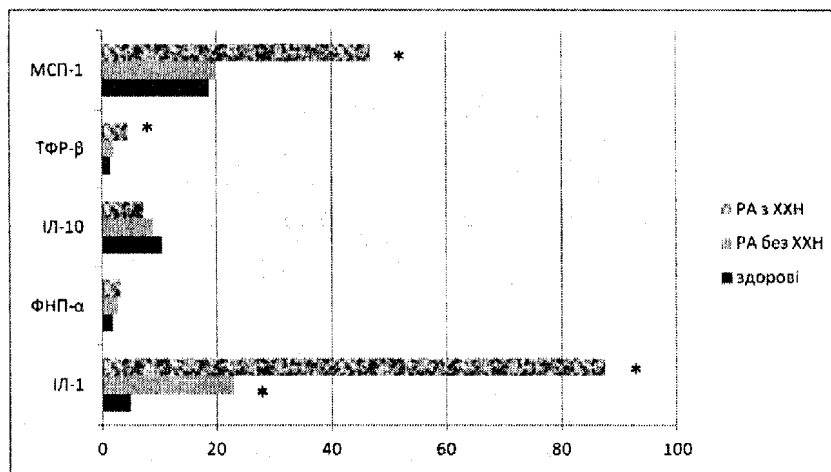


Рис.2. Вміст про- та протизапальних цитокінів сечі хворих на РА з ХХН I ст. до початку проводимої терапії.

Зміни досліджуваних цитокінів в сечі хворих, що показано на рис.2, доводять наявність запальних змін в нирках на висоті загострення РА. Так, вміст ІЛ-1 $\beta$  був підвищеним в сечі обох груп хворих, але його показники вірогідно відрізнялися у пацієнтів з РА без ХХН та з наявністю ХХН – відповідно у порівнянні зі здоровими  $22,88 \pm 1,13$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) та  $87,56 \pm 1,25$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). У порівнянні між групами обстежених хворих відмінність даних показників була також достовірною, що проявлялася більшими значеннями ІЛ-1 $\beta$  у пацієнтів з РА, поєднану з ХХН ( $p < 0,001$ ).

Вірогідних змін вмісту в сечі ФНП $\alpha$  та ІЛ-10 не було виявлено. Рівень ТФР $\beta$  був достовірно під-

вищеним в сечі хворих на РА з наявністю ХХН –  $4,57 \pm 0,08$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), що вказує на негативний вплив вираженого запалення при РА прогресування ХХН з поступовим розвитком незворотніх змін в нирках. МСП-1 також був вірогідно підвищеним в сечі тільки пацієнтів з наявністю ХХН –  $46,77 \pm 1,56$  пг/мл ( $p < 0,001$ ). Це вказує на те, що активність РА спонукає посилення запалення в нирковій паренхімі.

При дослідженні цитокінів у крові пацієнтів після двотижневої терапії з включенням вищевказаних НПЗП визначалися наступні зміни (табл. 1).

Таблиця 1

**Характеристика вмісту про- та протизапальних цитокінів у плазмі крові хворих на РА з ХХН I ст. після 2-тижневої терапії (M $\pm$ m, n)**

Показники	Здорові (n=20)	I група (n=23)	II група (n=22)	III група (n=22)	IV група (n=21)
ІЛ-1 $\beta$ крові (пг/мл)	83,93 $\pm$ 2,03	124,28 $\pm$ 7,62*	101,23 $\pm$ 6,89**^	130,06 $\pm$ 7,03*	110,04 $\pm$ 6,06*#
ФНП $\alpha$ крові (пг/мл)	44,02 $\pm$ 8,17	98,25 $\pm$ 6,23*	75,87 $\pm$ 6,37**^	111,25 $\pm$ 5,35*	99,13 $\pm$ 5,04*
ІЛ-10 крові (пг/мл)	201,04 $\pm$ 3,42	93,89 $\pm$ 8,02*	105,34 $\pm$ 7,09*	91,33 $\pm$ 8,08*	101,09 $\pm$ 7,88*
ТФР $\beta$ 1 крові (пг/мл)	54,49 $\pm$ 4,51	111,18 $\pm$ 4,99*	112,82 $\pm$ 3,31*	117,03 $\pm$ 5,29*	118,75 $\pm$ 5,31*

Продовження табл. 1

Показники	Здорові (n=20)	I група (n=23)	II група (n=22)	III група (n=22)	IV група (n=21)
МСП-1 крові (пг/мл)	95,34±9,05	122,04±9,32*	119,14±9,04	135,06±8,22*	107,19±9,07#

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

Показники ІЛ-1<sub>β</sub> та ФНП<sub>α</sub> вірогідно знизилися у всіх групах дослідження у порівнянні з даними до початку терапії, що у всіх групах відповідало (p<0,05). Необхідно відмітити, що достовірно нижчими були показники ІЛ-1<sub>β</sub> та ФНП<sub>α</sub> при застосуванні ацеклофенаку, що у порівнянні між II та I групами відповідало (p<0,05) та II і IV групами також відповідало (p<0,05). Вірогідних відмінностей між групами при дослідженні ІЛ-10 не виявлено. Зміни

при дослідженні ТФР<sub>β1</sub> та МСП-1 та відмінності у групах були також достовірними у порівнянні з даними до лікування, але при порівнянні між II та I групами відповідали (p>0,05), а між II і IV групами відмінності були достовірними (p<0,05).

При дослідженні цитокінів сечі пацієнтів після двотижневої терапії з включенням вищевказаних НПЗП визначалися дещо інші зміни (табл. 2).

Таблиця 2

**Характеристика вмісту про- та протизапальних цитокінів у сечі хворих на РА з ХХН I ст. після двотижневої терапії (M±m, n)**

Показники	Здорові (n=20)	I група (n=23)	II група (n=22)	III група (n=22)	IV група (n=21)
ІЛ-1β сечі (пг/мл)	4,95±1,21	19,55±2,02*	14,33±2,12*	66,82±2,21*	34,87±2,26#
ФНП <sub>α</sub> сечі (пг/мл)	1,98±0,32	2,87±0,24*	1,67±0,36^	2,70±0,12*	1,99±0,11#
ІЛ-10 сечі (пг/мл)	10,57±1,86	9,12±1,33	9,94±1,47	8,99±1,52	9,87±1,31
ТФР <sub>β1</sub> сечі (пг/мл)	1,61±0,07	3,87±0,13*	2,81±0,33*	3,89±0,11*	2,12±0,35*#
МСП-1 сечі (пг/мл)	18,75±22,05	28,07±2,45*	29,11±1,89*	30,02±2,12*	19,85±2,28#

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

Так, зниження вмісту ІЛ-1<sub>β</sub> в сечі у хворих всіх досліджуваних груп було достовірним у порівнянні з відповідними показниками до запропонованого лікування, що у всіх групах відповідало (p<0,05). Слід відмітити, що при порівнянні показників даного цитокіну у III та IV групах виявлено також достовірні відмінності (p<0,05). При дослідженні ТФР<sub>β1</sub> та МСП-1 виявлено також достовірне їх зниження у порівнянні з даними до лікування, що у всіх групах відповідало (p<0,05), а також виявлено більш виражене зниження вмісту даних цитокінів у пацієнтів з РА та ХХН під дією ацеклофенаку (p<0,05). На нашу думку, можливо це пов'язане з більш м'якою та менш травматичною дією на нирки даного НПЗП, що спричиняє необхідність продовження досліджень у даному напрямку.

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, застосування запропонованої терапії з включенням НПЗП нового покоління ацеклофенаку для комплексного лікування хворих на РА з наявністю ХХН дозволяє поліпшити ефективність терапії даних пацієнтів шляхом вираженого покращення показників цитокінової ланки імунітету крові та сечі:

- 1) знизити вміст прозапальних цитокінів ІЛ-1<sub>β</sub> крові (p<0,05) та сечі (p<0,05), ФНП<sub>α</sub> крові (p<0,05) хворих на РА та РА з наявністю ХХН;
- 2) знизити вміст просклеротичного цитокіну ТФР<sub>β1</sub> крові (p<0,05) та сечі (p<0,001) хворих на РА з наявністю ХХН;
- 3) позитивно впливати на моноцитарно-макрофальну ланку імунітету, знижуючи вміст МСП-1 крові (в 1,5 рази) та сечі (у 2 рази) у пацієнтів з РА та ХХН.

**ЛІТЕРАТУРА:**

1. Батюшин М.М. Клинические проявления и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите / М.М. Батюшин, Е.А. Выставкаина // Фундаментальные исследования . – 2012. – №2. – С.249-252.
2. Боднар І.А. Повышенная экскреция трансформирующего фактора роста-бета – ранний маркер нефропатии у больных сахарным диабетом I типа/ И.А. Боднар, В.В. Климонтов, А.П. Надеев// Сахарный диабет.- 2007.-№2.- С. 14-18.

3. *Зуб Л.О.* Пат. 85183 Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб ранньої діагностики уражень нирок у хворих на ревматоїдний артрит / Зуб Л.О., Кулачек В.Т.; Заявник Буковинський державний медичний університет.- № заявки № u201306549 від 27.05.2013; опубл.11.11.2013, бюл. № 21.
4. *Найда В.Т.* Порівняльна характеристика показників трансформуючого фактору росту  $\beta 1$  у хворих на ревматоїдний артрит в залежності від виду патології нирок / В.Т.Найда, Л.О.Зуб, Л.О.Гавриш // Клінічна та експериментальна патологія.-2011.- № 2(36), Ч.2.- С.72-74.
5. *Ребров А.П.* Встречаемость хронической болезни почек и ее структура у больных ревматоидным артритом / А.П. Ребров, Е.В. Волошинова, М.А. Тяпкина // Клиническая нефрология. – 2011. - №6. – С. 32-35.
6. *Серебренникова С.Н.* Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение №1) / С.Н. Серебренникова, И.Ж. Семинский // Сибирский мед. ж. - 2008. - №6. - С. 5-8.
7. *Фоломеева О.М.* К проблеме определения внесуставных проявлений ревматоидного артрита / О.М. Фоломеева // Научно-практическая ревматология. – 2008. - № 2. – С. 74-82.
8. *Чеботарева Р.В.* Определение экскреции с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 и трансформирующего фактора роста-1 у больных хроническим гломерулонефритом как метод оценки процессов фиброгенеза в почке/ Н.В.Чеботарева, И.Н.Бобкова, Л.В.Козловская, В.А. Варшавский, Е.П. Голицына// Клиническая нефрология.- 2010. - №3. – С. 48-53.
9. *Sean Eardley K., Cockwell P.* Macrophages and progressive tubulointerstitial disease/ К. Sean Eardley, P. Cockwell// Kidney Int. 2005. Vol. 68. P. 437–455.
10. *Takamatsu N.* Risk factors for chronic kidney disease in Japan: a communitybased study/ N. Takamatsu, H. Abe, T. Tominaga [et al.] // BMC Nephrol. 2009. Vol. 10. P. 34–44.
11. *Tam P. W. K.* Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a marker of active renal vasculitis / P. W. K. Tam, J. S. Saunders, A. G eorge [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. 2004. Vol. 19. P. 2761–2768.

Надійшла до редакції 24.08.2015

Прийнята до друку 25.08.2015