

## ЕНДОТОКСЕМІЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ: ЗАЛЕЖНІСТЬ ВІД СУПУТНОЇ НВВ-ІНФЕКЦІЇ ТА СТУПЕНЯ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

ЕНДОТОКСЕМІЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ: ЗАЛЕЖНІСТЬ ВІД СУПУТНОЇ НВВ-ІНФЕКЦІЇ І СТУПЕНЯ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ – У статті наведено особливості синдрому ендогенної інтоксикації у пацієнтів з хронічним гломерулонефритом. Встановлено, що рівень ендотоксемії прямо залежить від супутньої НВВ-інфекції та ниркової недостатності.

ЭНДОТОКСЕМИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ: ЗАВИСИМОСТЬ ОТ СОПУТСТВУЮЩИХ НВВ-ИНФЕКЦИИ И СТЕПЕНИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ – В статье приведены особенности синдрома эндогенной интоксикации у пациентов с хроническим гломерулонефритом. Установлено, что уровень эндотоксемии прямо зависит от сопутствующей НВВ-инфекции и почечной недостаточности.

ENDOTOXEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS: DEPENDANCE ON ACCOMPANYING HBV-INFECTION AND THE STAGE OF CHRONIC RENAL FAILURE – Results concerning the state of the endogenous intoxication syndrome in patients with chronic glomerulonephritis are presented in the article. It was established that the level of the endogenous intoxication depends on accompanying HBV-infection and chronic renal failure.

**Ключові слова:** гломерулонефрит, ендогенна інтоксикація, НВВ-інфекція, хронічна ниркова недостатність.

**Ключевые слова:** гломерулонефрит, эндогенная интоксикация, НВВ-инфекция, хроническая почечная недостаточность.

**Key words:** glomerulonephritis, endogenous intoxication, HBV-infection, chronic renal failure.

**ВСТУП** Гломерулонефрит (ГН) є розповсюдженим захворюванням у клініці внутрішніх хвороб, а його хронічна форма – найчастішою причиною хронічної ниркової недостатності (ХНН) [1, 2]. Причому остання призводить до виникнення ряду метаболічних зрушень, які, власне, часто і визначають прогноз для життя пацієнта [3, 4]. Певне місце в цьому займає синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ), який значно ускладнює перебіг основного захворювання, визначає його наслідки [5–7].

СЕІ є складним, комплексним, здатним до прогресування, багаступінчастим клініко-лабораторним симптомокомплексом, який, незалежно від етіології захворювання, відображає глибину ураження життєвоважливих органів та систем організму, визначає тяжкість перебігу захворювання [6, 7], в тому числі й гломерулонефриту [8]. Слід вказати також, що, незважаючи на важливу роль вірусу гепатиту В в етіології ГН [9, 10], питання про можливий вплив НВВ-інфекції на ендогенну інтоксикацію при цьому захворюванні практично не вивчене.

Тому метою нашої роботи було вивчення СЕІ у пацієнтів з хронічним ГН залежно від супутньої НВВ-інфекції та ступеня ниркової недостатності

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 100 хворих на хронічний ГН, які перебували на стаціонарному лікуванні у нефрологічному відділі КЗ ТОР “Тернопіль-

ська університетська лікарня” в період 2009–2012 рр. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб.

Діагноз хронічного ГН встановлювали, беручи до уваги загальноприйняті діагностичні критерії та використовуючи загальноклінічні, лабораторні та інструментальні методи обстеження. У кожного хворого обов’язково з’ясовували факт перенесеного вірусного гепатиту в минулому.

Визначення поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HBsAg) проводили методом імуноферментного аналізу за допомогою специфічної імуноферментної тест-системи “DIA-HBV”, виготовленої АТЗТ НВК “ДіаПроф Мед” (Україна). Рівень ендотоксемії оцінювали шляхом визначення концентрації середніх молекул (СМ) на довжинах хвиль 254 і 280 нм (СМ-254, СМ-280), адсорбованих на еритроцитах крові за методом Н. И. Габриэлян и соавт. (1985). Ступінь ендотоксикозу визначали за величиною еритроцитарного індексу ендогенної інтоксикації (ЕІЕІ) за методикою А. А. Тогайбаева (1988), а також на основі розрахунку інтегративних формалізованих показників – лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) за Я. Кальф-Каліфом (1947), індексу зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК), лімфоцитарного індексу (Ліімф) [11]. Отримані цифрові дані піддавали аналізу методом варіаційної статистики. Рівень достовірності визначали за критерієм Стьюдента. Кореляційний аналіз проводили за принципами Н. С. Мисюк и соавт. (1975) та R. В. Darlington (1990).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** При обстеженні 100 хворих на хронічний ГН у 30 осіб ((30,0±4,6) %) виявлено HBsAg у сироватці крові, що перевищує рівень інфікування здорових людей ( $p<0,05$ ), про який судили за частотою виявлення HBsAg у здорових донорів. Показник виявлення HBsAg у цій групі людей становив (1,4±0,1) %, що є в межах аналогічного показника в Україні – 0,9–1,5 % [12]. У групі пацієнтів зі супутньою НВВ-інфекцією лише 2 особи вказували на перенесений в минулому гострий вірусний гепатит.

Стадія ХНН констатована у 62 (62,0 %) хворих, причому ХНН I ст. виявлено у 32 (32,0 %), ХНН II ст. – у 15 (15,0 %), ХНН III–IV ст. – у 15 (15,0 %) пацієнтів.

Дослідження СЕІ при ГН виявило, що практично у всіх обстежених пацієнтів, незалежно від стану функції нирок, діагностували суттєве підвищення маркерів синдрому ендотоксемії (СМ-254, СМ-280) і ендотоксикозу (ЕІЕІ, ЛІІ, ІЗЛК, Ліімф) (табл. 1).

Так, у обстежених пацієнтів спостерігали істотне зростання в крові СМ-254 та СМ-280 відповідно на 70,0 та 44,4 % порівняно з контролем ( $p<0,05$ ). Одночасно виявлено зростання співвідношення СМ-254/СМ-280 – цей показник в середньому становив в обстежених хворих (2,42±0,04) проти (1,99±0,04) в групі здорових осіб ( $p<0,05$ ). Тобто підвищення було більш вагомим для фракції СМ-254, до складу якої входять

Таблиця 1. Показники CEI в пацієнтів з хронічним ГН залежно від супутньої HBV-інфекції (M±m)

Показник	Контрольна група (n=20)	Хворі на ХГН (n=100)			
		всього (n=100)	HBsAg (+) (n=30)	HBsAg (-) (n=70)	p <sub>1</sub>
CM-254, ум.од.	320,80±6,60	546,44±13,97*	587,28±31,67*	531,13±14,72*	>0,05
CM-280, ум.од.	161,50±4,10	233,26±7,03*	274,41±15,85*	217,71±6,31*	<0,05
EIEI, %	27,25±1,22	40,44±0,77*	41,23±1,68*	40,10±0,84*	>0,05
ЛІІ	0,87±0,15	1,88±0,39*	1,68±0,25*	1,97±0,55*	>0,05
ІЗЛК	1,94±0,18	3,19±0,37*	3,12±0,48*	3,22±0,49*	>0,05
Ілімф	0,54±0,03	0,41±0,02*	0,43±0,05	0,39±0,03*	>0,05

Примітки: 1) \* – достовірність різниці показників групи здорових осіб і груп обстежених пацієнтів, p<0,05;

2) p<sub>1</sub> – достовірність різниці показників між пацієнтами зі супутньою HBV-інфекцією та без супутньої HBV-інфекції, p<0,05.

фрагменти нуклеїнових кислот, вищі жирні кислоти, їх ефіри, тригліцериди, холестерин, похідні олігоспиртів та глюкуронової кислоти, вітаміни та ряд неідентифікованих речовин, та яка характеризує функціональний стан нирок і застосовується як скринінг-тест азотемії, показник уремичної інтоксикації [6, 11, 13]. Значніші зміни цього показника, порівняно з пулом CM-280, вказували на першочергову роль дисфункції сечовидільної системи у формуванні CEI. Зростання пулу CM-280, що містить ароматичні амінокислоти (складові альбуміну, глобуліну, колагенових волокон), свідчило про активацію катаболічних процесів в організмі, можливо, за рахунок зниження детоксикаційної функції печінки. Вміст CM у крові прямо корелював із тяжкістю клінічної картини захворювання.

Одночасно з нагромадженням середніх молекул у крові хворих на ГН наростав їх сумарний токсичний вплив на мембрани еритроцитів, що проявлявся достовірним підвищенням EIEI, порівняно з контролем, на 48,40 % (p<0,001). При цьому виявлено пряму кореляційну залежність середньої сили між вмістом CM-254 та EIEI (r=+0,45), CM-280 та EIEI (r=+0,37), p<0,05.

При оцінці гемограм констатували також і достовірні зміни інтегративних показників крові, які ми використали для оцінки рівня ендотоксикозу та характеризували метаболічну відповідь організму на патологічний процес. Так, ми виявили істотне підвищення величин ЛІІ та ІЗЛК (відповідно у 2,16 і 1,64 раза), що, згідно з літературними даними [11], свідчить про наявність вже сформованого інфекційного процесу та про напруженість функціонування клітинної ланки системи детоксикації. Ми зареєстрували також суттєве зниження величини Ілімф (у 1,32 раза), яке спостерігали у всіх пацієнтів із ГН, що суперечить даним літе-

ратури [11], проте знайдені нами кореляційні зв'язки між показниками токсемії та ендотоксикозу свідчать про достовірність та важливість виявлених змін у формуванні клінічної картини ГН. Так, виявлено пряму сильну кореляційну залежність між величинами ЛІІ та ІЗЛК (r=+0,94) (p<0,05), оборотну кореляційну залежність середньої сили між ЛІІ та Ілімф (r=-0,34), p>0,05 та між ІЗЛК та Ілімф (r=-0,47), p<0,05.

В інфікованих HBV-хворих на ГН, порівняно з неінфікованими, реєстрували більш виражений CEI (табл. 1), що проявлявся значнішою ендотоксемією – зростанням рівнів CM на хвилі 254 нм на 11 % (p>0,05) та CM на хвилі 280 нм на 26 % (p<0,05). Показовим є співвідношення CM-254/CM-280 в досліджуваних групах, що вказувало на одночасний ріст CM обох фракцій у пацієнтів з HBV-інфекцією та переважний ріст CM-254 у пацієнтів без HBV-інфекції. Так, у пацієнтів з HBV-інфекцією цей показник у середньому становив 2,21±0,05, p<0,05, тоді як у пацієнтів без HBV-інфекції – 2,51±0,05, p<0,05, і був суттєво вищим порівняно з першою групою (p<0,05). Значніше зростання пулу CM-280 у пацієнтів з HBV-інфекцією свідчило про істотні зміни в гепатобілярній системі, які могли бути спричинені як надмірним навантаженням на органи детоксикації внаслідок патологічного процесу в нирках, так і порушенням детоксикаційної функції печінки внаслідок пошкодження її HBV. Це вказує на однакову значимість патології нирок і печінки у формуванні CEI в пацієнтів з хронічним ГН і супутньою HBV-інфекцією, на відміну від пацієнтів без HBV-інфекції, у яких, закономірно, першочергова роль належить патології нирок.

Дані про ступінь вираження CEI у пацієнтів, залежно від стану азотовидільної функції нирок, представлено в таблиці 2.

Таблиця 2. Показники синдрому ендогенної інтоксикації у пацієнтів з хронічним ГН залежно від стану азотовидільної функції нирок (M±m)

Показник	Хворі на ХГН (n=100)				p <sub>1</sub>
	ХНН 0 ст. (n=38)	ХНН I ст. (n=32)	ХНН II ст. (n=15)	ХНН III–IV ст. (n=15)	
CM-254, ум.од.	513,92±21,89*	567,29±27,67*	581,56±32,04*	573,11±27,36*	>0,05
CM-280, ум.од.	222,77±11,31*	239,19±12,68*	241,56±20,96*	243,56±16,74*	>0,05
EIEI, %	40,44±1,27*	40,42±1,10*	38,40±1,60*	43,32±2,86*	>0,05
ЛІІ	1,29±0,14*	1,13±0,14	2,11±0,29*	5,12±2,47	<0,05
ІЗЛК	2,41±0,15*	2,36±0,19	2,74±0,20*	7,73±2,40*	<0,05
Ілімф	0,43±0,04*	0,49±0,05	0,35±0,03*	0,21±0,04*	<0,05

Примітки: 1) \* – достовірність різниці показників групи здорових осіб і груп обстежених пацієнтів, p<0,05;

2) p<sub>1</sub> – достовірність різниці показників між групами пацієнтів без порушення азотовидільної функції нирок та пацієнтами з ХНН будь-якого ступеня, p<0,05.

Як свідчать дані таблиці 2, в обстежених хворих на ХГН виявлено однонаправлену тенденцію до збільшення ступеня вираження ендотоксемії та достовірне зростання показників ендотоксикозу із наростанням ступеня порушення азотовидільної функції нирок.

При аналізі маркерів ендотоксемії встановлено, що у всіх досліджуваних підгрупах рівень СМ-254 нарастає більшою мірою, ніж рівень СМ-280, про що свідчило зростання співвідношення СМ-254/СМ-280 – цей показник в середньому становив  $2,31 \pm 0,03$  у хворих без порушення азотовидільної функції нирок та  $2,35 \pm 0,04$  у хворих з ХНН III–IV ст. проти  $1,99 \pm 0,04$  в групі здорових осіб ( $p < 0,05$ ), причому з наростанням ступеня ХНН рівень СМ-254 теж зростає дещо більше, ніж рівень СМ-280 ( $p > 0,05$ ).

Одночасно відмічали достовірні зміни інтегративних формалізованих показників у вказаних групах пацієнтів: ІЗЛК та ЛІІ істотно зростали з наростанням ХНН, а значення Ілімф суттєво знижувалися, причому значення ЛІІ вказували на значний бактерійний компонент інтоксикації у пацієнтів з ХНН III–IV ст.

Порівнюючи між собою показники СЕІ у пацієнтів зі супутньою HBV-інфекцією в групах з різним ступенем ниркової недостатності слід зазначити, що з наростанням ХНН зміни, виявлені в цілому у групі даних пацієнтів, поглиблювалися. Тенденції, ми виявили при аналізі отриманих даних, підтвердили ті зміни, що були констатовані при розгляді параметрів ендотоксемії та ендотоксикозу залежно від ступеня ниркової недостатності. Проте, якщо при аналізі СЕІ у цілому в групі пацієнтів із хронічним ГН із зростанням ступеня ХНН спостерігали достовірне наростання лише явищ ендотоксикозу, то у групі пацієнтів із супутньою HBV-інфекцією – достовірне наростання і ендотоксемії, і ендотоксикозу. Тобто наростання ендотоксемії зі зростанням ступеня ХНН у пацієнтів зі супутньою HBV-інфекцією супроводжувалося і поглибленням ендотоксикозу.

Отже, у всіх пацієнтів зі супутньою HBV-інфекцією, незалежно від стану азотовидільної функції, спостерігали або достовірно більш виражений СЕІ, ніж у пацієнтів без HBV-інфекції, або тенденцію до його поглиблення. Причому виявлено однакову значимість патології нирок та печінки у формуванні СЕІ в пацієнтів із ГН та супутньою HBV-інфекцією, на відміну від пацієнтів із ГН без HBV-інфекції, де першочергова роль належить патології нирок.

Підсумовуючи вищесказане, можна говорити про універсальність синдрому токсемії. СЕІ супроводжує більшість захворювань і ускладнень, пов'язані з підвищеним білковим катаболізмом або деструкцією тканин, ураженням видільних або дезінтоксикаційних систем організму, в тому числі і при патології нирок. Будучи наслідком впливу первинного етіологічного фактора, ендогенні токсини багато в чому зумовлюють клінічний перебіг та визначають прогноз основного захворювання [6]. Враховуючи високу біологічну активність СМ, дані про токсичну та суперсильну спрямованість їхньої дії, слід підкреслити необхідність

подальшого проведення досліджень, пов'язаних з пізнанням розвитку, попередження і лікування токсико-імунних ефектів, механізм розвитку яких пов'язаний з накопиченням в крові надлишкової кількості продуктів порушеного обміну і зокрема СМ.

**ВИСНОВКИ** Ми встановили, що перебіг хронічного ГН супроводжується розвитком синдрому ендогенної інтоксикації, маркерами якої є рівень СМ та ЕІЕІ, а допоміжними критеріями – зміна рівнів інтегративних формалізованих показників крові. На ступінь вираження вказаного синдрому суттєвим чином впливала супутня HBV-інфекція, що проявлялося значнішою ендотоксемією – зростанням рівня СМ на хвилі 280 нм у інфікованих пацієнтів, порівняно з неінфікованим, та ступінь порушення азотовидільної функції нирок, що проявлялося значнішим ендотоксикозом у пацієнтів з ХНН порівняно з пацієнтами без неї. Глибина ендотоксикозу прямо залежала від ступеня хронічної ниркової недостатності.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пиріг Л. А. Нефрологическая помощь в Украине / Л. А. Пиріг // Доктор. – 2001. – № 6. – С. 9–11.
2. Couser W. G. Glomerulonephritis / W. G. Couser // Lancet. – 1999. – Vol. 353, № 1. – P. 1509–1515.
3. Rossert J. A. Recommendations for the screening and management of patients with chronic kidney disease / J. A. Rossert, J.-P. Wauters // Nephrol. Dial. Transpl. – 2002. – Vol. 17, Suppl. 1. – P. 19–28.
4. Epidemiology of end-stage renal disease in the Ile-de-France area: a perspective study in 1998 / P. Jungers, G. Choucrun, C. Robino [et al.] // Nephrol. Dial. Transpl. – 2000. – Vol. 15, № 12. – P. 2000–2006.
5. Бакалюк О. Й. Синдром ендогенної інтоксикації, механізм виникнення, методи ідентифікації / О. Й. Бакалюк, Н. Я. Панчишин, С. В. Дзига // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 1. – С. 11–13.
6. Шейман Б. С. Взгляд на проблему токсикоза и интоксикации / Б. С. Шейман, А. И. Трещинский // Современные проблемы токсикологии. – 2001. – № 1. – С. 3–10.
7. Antelava A. Mechanisms of the Endogenic Intoxication Syndrome at the Traumatic Shock / A. Antelava // Annals of Biomedical Research and Education. – 2003. – Vol. 3, Issue 1. – P. 15–22.
8. Шейман Б. С. Механізми формування токсикозу у дітей з гломерулонефритом / Б. С. Шейман, І. В. Багдасарова, О. І. Осадча // Здоров'я України. – 2002. – № 2. – С. 33.
9. Deepak Amarapurkar N. Role of hepatitis B in glomerulonephritis / N. Deepak Amarapurkar, L. Ashok Kirpalani, D. Anjali Amarapurkar // Bombay Hosp. J. – 2001. – Vol. 43, № 1. – P. 3–7.
10. Membranous nephropathy associated with hepatitis B virus infection: long term clinical, histological outcome / A. Gonzalo, F. Mampuso, R. Bareena, Gallego N. // Nephrol. Dial. Transplant. – 1999. – Vol. 14, № 2. – P. 416–418.
11. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму: методичні рекомендації / М. А. Андрейчин, М. Д. Бех, В. В. Дем'яненко [та ін.] – Київ, 1998. – 31 с.
12. Возіанова Ж. І. Хронічні вірусні гепатити / Ж. І. Возіанова, М. Ч. Корчинський // Журнал практичного лікаря. – 2002. – № 6. – С. 7–14.
13. Колесник М. О. Сучасні уявлення про уремічні токсини та уремічну інтоксикацію / М. О. Колесник, І. І. Лапчинська, Х. І. Касир // Урологія. – 2000. – № 2. – С. 70–75.

Отримано 28.05.13