

ВЗАИМОСВЯЗЬ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ, ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАТОМ НАТРИЯ

УДК 616.13/14-074-092:615.225.2-073.27
Поступила 18.08.2014 г.

© **Е.В. Малинок**, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии¹;
А.Л. Барсук, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии¹;
А.М. Возова, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии¹;
И.Е. Окрут, к.б.н., ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики¹;
А.Л. Ураков, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии²;
Л.В. Ловцова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии¹

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

²Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, 426034, ул. Коммунаров, 281

Цель исследования — изучение динамики и взаимосвязи изменений показателей активности воспалительного процесса и состояния эндотелия сосудов у пациентов, находящихся на программном гемодиализе (ПГД), при использовании в комплексном лечении дезоксирибонуклеата натрия.

Материалы и методы. В исследование включено 69 пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на ПГД. Методом простой рандомизации сформированы две группы. Пациенты группы сравнения (n=35) на фоне ПГД получали только базовую терапию, основной группы (n=34) — базовую терапию и дезоксирибонуклеат натрия (Деринат, «Техномедсервис», Россия) по 75 мг (5 мл 1,5% раствора) внутримышечно (10 инъекций, через сутки).

Содержание интерлейкина-6, -1 β , -10 (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-10), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), эндотелина (1-21) и активность фактора Виллебранда (vWF) изучали с помощью иммуноферментного анализа; стабильных метаболитов оксида азота (NO) — с помощью спектрофотометрического метода; С-реактивного белка (СРБ) — иммунотурбодиметрическим методом; фибриногена — по методу Клауса.

Показатели оценивали в течение трех месяцев: 1-е сутки (I обследование, в основной группе — до начала назначения дезоксирибонуклеата натрия), 30-е сутки (II обследование) и 90-е сутки (III обследование), на каждом из указанных этапов — до начала процедуры гемодиализа. Объектом исследования являлась сыворотка крови.

Результаты. На фоне базовой терапии в период наблюдения отмечено повышение содержания ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-10, СРБ, фибриногена, NO и эндотелина (1-21), а также снижение уровня ФНО- α и активности vWF относительно исходных результатов.

Препарат дезоксирибонуклеат натрия в составе комплексной базовой терапии пациентов, находящихся на ПГД, снижает уровни ИЛ-6, ИЛ-1 β , СРБ (30-е сутки) и фибриногена (30-е и 90-е сутки), повышая при этом уровень ИЛ-10 (30-е сутки) относительно не только исходного значения, но и показателей группы сравнения. Содержание ФНО- α снижается только относительно исходного уровня, на 30-е сутки оставаясь выше аналогичного показателя в группе сравнения. Отмечается более низкий по сравнению с базовой терапией уровень NO (30-е и 90-е сутки), но более высокая активность vWF (30-е сутки).

У пациентов, находящихся на ПГД, выявлена взаимозависимость изменений маркеров воспаления и показателей состояния эндотелия. Однако при использовании дезоксирибонуклеата натрия спектр показателей, находящихся в корреляционной зависимости, изменяется по сравнению с таковым при базовой терапии, поэтому рекомендуется динамический контроль маркеров воспаления и показателей состояния эндотелия сосудов при применении этого препарата в составе комплексной терапии пациентов, находящихся на ПГД.

Ключевые слова: программный гемодиализ; ПГД; маркеры воспаления при ПГД; состояние эндотелия сосудов при ПГД; дезоксирибонуклеат натрия.

Для контактов: Барсук Александр Львович, e-mail: farmnnov@mail.ru

The Relationship of Inflammation Markers and Vascular Endothelial Indicators in Program Hemodialysis Patients in Sodium Deoxyribonucleate Treatment

E.V. Malinok, Postgraduate, the Department of General and Clinical Pharmacology¹;
A.L. Barsuk, PhD, Associate Professor, the Department of General and Clinical Pharmacology¹;
A.M. Vozova, Postgraduate, the Department of General and Clinical Pharmacology¹;
I.E. Okrut, PhD, Tutor, the Department of Clinical Laboratory Diagnostics¹;
A.L. Urakov, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology²;
L.V. Lovtsova, D.Med.Sc., Associate Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology¹

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005

²Izhevsk State Medical Academy, Kommunarov St., 281, Izhevsk, Russian Federation, 426034

The aim of the investigation was to study the dynamics and relationship of inflammatory process activity indicators and vascular endothelial condition in program hemodialysis (PHD) patients, sodium deoxyribonucleate being used in complex treatment.

Materials and Methods. The study involved 69 PHD patients with end-stage renal failure. The patients were randomized into two groups. Control group patients with PHD (n=35) received background therapy, while the patients of the treatment group (n=34) — background therapy and 75 mg (5 ml of 1.5% solution) of sodium deoxyribonucleate (Derinat, Technomedservice, Russia) intramuscularly (10 injections, every 24 h).

The content of interleukin-6, -1 β , -10 (IL-6, IL-1 β , IL-10), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), endothelin (1-21) and von Willebrand factor (vWF) activity were analyzed using enzyme immunoassay, stable metabolites of nitric oxide (NO) — spectrophotometrically; of C-reactive protein (CRP) — by immunoturbidimetric method; of fibrinogen — using Klaus method.

The indices were assessed within three months: on day 1 (I examination, in treatment group — before sodium deoxyribonucleate administration), day 30 (II examination), and day 90 (III examination); at each of the mentioned stages — before hemodialysis procedure. Blood serum was the object of the research.

Results. There were observed an increased content of IL-6, IL-1 β , IL-10, CRP, fibrinogen, NO and endothelin (1-21), and the decrease of TNF- α and vWF activity in relation to initial data.

Sodium deoxyribonucleate as part of complex background therapy of PHD patients reduced the levels of IL-6, IL-1 β , CRP (day 30) and fibrinogen (days 30 and 90), with the increase in IL-10 level (day 30) in relation to both: initial indices and control group indices. TNF- α content decreased only in relation to the initial level; and on day 30 it was higher than the similar index in the control group. We observed the lower NO level compared to the background therapy (days 30 and 90), but higher vWF activity (day 30).

PHD patients were found to have the interaction of the changes of inflammation markers and endothelial condition indices. However, in sodium deoxyribonucleate administration the range of the correlation-dependent indices changed in comparison with those in background therapy. Therefore, we recommend a follow-up of inflammatory markers and vascular endothelial condition indices if sodium deoxyribonucleate is used as part of complex therapy for PHD patients.

Key words: program hemodialysis; PHD; inflammatory markers in PHD; vascular endothelial condition in PHD; sodium deoxyribonucleate.

В зависимости от уровня снижения скорости клубочковой фильтрации выделяют 5 стадий хронической болезни почек (ХБП). Последняя (терминальная) стадия почечной недостаточности требует проведения заместительной терапии: трансплантации почки, гемодиализа или перитонеального диализа. Более 85% лиц с V стадией заболевания находятся на программном гемодиализе (ПГД) [1].

У пациентов, находящихся на ПГД, отмечается высокая частота сердечно-сосудистой патологии, которая обуславливает не менее трети всех госпитализаций и половину летальных исходов. Причем риск развития сердечно-сосудистой патологии у диализных пациентов превышает таковой в общей популяции в 10–20 раз [2]. Это обусловлено тем, что диализные пациенты подвержены воздействию не только традиционных факторов риска (артериальная гипертензия, повышенная масса тела, дислипидемия, левожелудочковая гипертрофия), но и многочисленных дополнительных, в том числе свя-

занных с уремией и диализом (дисфункция эндотелия, оксидативный стресс, анемия, нарушение фосфорно-кальциевого обмена и системная воспалительная реакция) [3].

Кроме того, у пациентов, находящихся на ПГД, отмечается высокая частота инфекционных осложнений, которые являются второй по частоте причиной смерти диализных больных [4]. Инфекции, связанные с сосудистым доступом, обуславливают развитие системной воспалительной реакции при ПГД. Определенный вклад в развитие системного воспаления у данной категории пациентов вносят персистирующие инфекции, сниженный почечный клиренс цитокинов, накопление низкомолекулярных уремиических токсинов, атеросклеротический процесс, хроническая сердечная недостаточность, биологическая несовместимость диализных мембран, обратная фильтрация и активация системы комплемента [5].

Системная воспалительная реакция, в свою оче-

редь, является одним из факторов, обуславливающих дисфункцию эндотелия сосудов у пациентов, которые находятся на ПГД. В литературе имеются данные о корреляции степени повреждения сосудистой стенки, нарушения функции эндотелия, развития атеросклероза у пациентов, находящихся на ПГД, с ростом уровней фактора некроза опухоли (ФНО- α), интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и СРБ [6]. Поэтому медикаментозная коррекция, направленная на снижение активности хронического воспалительного процесса и улучшение состояния эндотелия, — необходимое условие для сокращения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у диализных пациентов.

Дезоксирибонуклеат натрия (Деринат) обладает широким спектром фармакологической активности, в том числе оказывает иммуномодулирующее действие на клеточном и гуморальном уровнях, обладает радиопротекторным свойством, стимулирует регенерацию, оказывает противовоспалительное, противоопухолевое и слабое антикоагулянтное действие, нормализует состояние тканей и органов при дистрофиях сосудистого происхождения, регулирует гемопоэз. В составе комплексной терапии ишемической болезни сердца повышает сократительную способность миокарда, предотвращает гибель миоцитов, улучшает микроциркуляцию в сердечной мышце, повышает толерантность к физической нагрузке [7, 8]. Вместе с тем влияние дезоксирибонуклеата натрия на динамику показателей, характеризующих активность воспалительного процесса и состояние эндотелия, а также зависимость их изменений у пациентов, находящихся на ПГД, до настоящего времени не изучены.

Цель исследования — изучение динамики и взаимосвязи изменений показателей активности воспалительного процесса и состояния эндотелия сосудов у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, при использовании в комплексном лечении дезоксирибонуклеата натрия.

Материалы и методы. Исследования выполнены с использованием клинической базы компании «Фесфарм» и лабораторной базы Нижегородского областного клинического диагностического центра. В исследование включены 69 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на ПГД по направлению Областной диализной комиссии Министерства здравоохранения Нижегородской области. Критерии включения пациентов в исследование: терминальная хроническая почечная недостаточность, программный гемодиализ не менее 6 мес, ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия напряжения II функционального класса), дислипидемия, возраст 35–70 лет, уровень гемоглобина ≥ 100 г/л, показатели адекватности гемодиализа: URR $\geq 65\%$, Kt/V $\geq 1,2$. Критерии исключения пациентов: сахарный диабет, ревматоидный артрит.

Методом простой рандомизации сформированы две группы. Пациенты группы сравнения ($n=35$, из них 23 мужчины и 12 женщин) находились на ПГД и получали только базовую терапию. Пациенты основной группы ($n=34$, из них 21 мужчина и 13 женщин)

находились на ПГД и получали кроме базовой терапии препарат дезоксирибонуклеат натрия (Деринат, «Техномедсервис», Россия) по 75 мг (5 мл 1,5% раствора) внутримышечно (10 инъекций, через сутки).

Средний возраст пациентов в группе сравнения составил $55,51 \pm 1,31$ года, в основной — $54,62 \pm 0,76$ года. Длительность от момента выявления заболевания почек до постановки диагноза хронической почечной недостаточности — $10,44 \pm 0,91$ и $9,74 \pm 0,44$ года, от выявления хронической почечной недостаточности до начала гемодиализа — $3,33 \pm 0,31$ и $4,63 \pm 1,18$ года соответственно. Статистически значимых различий между группами по указанным показателям не было.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено Этическим комитетом НижГМА. От каждого пациента получено информированное согласие.

Процедуры хронического программного гемодиализа проводили 3 раза в неделю по 4–5 ч на аппаратах Innova (Gambr, Италия). Среднее фактическое время диализа у пациентов группы сравнения составило $13,82 \pm 0,16$, основной группы — $13,81 \pm 0,14$ ч в неделю.

Базовая терапия в обеих группах включала препарат железа — железа (III) гидроксидсахарозный комплекс (Венофер, Vifor, Швейцария) по 5 мл (100 мг железа элементарного) в вену струйно медленно, после процедуры гемодиализа, 2 раза в месяц; эритропоэтин (Эритрогим, «Микроген», Россия) по 2000 МЕ в вену струйно, после процедуры гемодиализа, 1–3 раза в неделю (под контролем уровня гемоглобина); антикоагулянт — гепарин натрия («Белмедпрепараты», Беларусь) по 5000–12 500 ЕД в вену, в течение каждой процедуры гемодиализа, а также препараты базовой терапии ишемической болезни сердца (бета-адреноблокаторы — метопролол, бисопролол и антитромбоцитарный препарат — кислоту ацетилсалициловую).

Содержание интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-10), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) изучали с помощью иммуноферментного анализа на анализаторе ЭФОС 9305 («Сапфир», Россия). Уровень С-реактивного белка (СРБ) определяли иммунотурбодиметрическим методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Stat Fax 1904+ (США) с помощью набора реактивов «С-реактивный белок-Ново» производства «Вектор-Бест» (Россия). Концентрацию фибриногена исследовали методом Клауса на коагулометре Thrombostat-1 (Behnk Elektronik, Германия).

Уровень эндотелина (1-21) и активность фактора Виллебранда (vWF) изучали методом иммуноферментного анализа на анализаторе ЭФОС 9305 («Сапфир», Россия), содержание стабильных метаболитов оксида азота (NO) — спектрофотометрическим методом на спектрофотометре APPL PD 303 (Япония).

Указанные показатели оценивали в течение трех месяцев: 1-е сутки (I обследование — исходные значения, в основной группе — до начала назначения дезоксирибонуклеата натрия), 30-е сутки (II обследование) и 90-е сутки (III обследование), на каждом из указанных эта-

пов — до начала процедуры гемодиализа. Объектом исследования являлась сыворотка крови.

Статистическая обработка выполнена с использованием статистического пакета STADIA 7.0/prof и Microsoft Excel. Уровень статистической значимости различий между выборками, имеющими распределение, не отличающееся от нормального, определяли с помощью критериев Стьюдента и Фишера; между парными выборками, имеющими распределение, отличное от нормального, — с помощью критериев Вилкоксона и знаков; между независимыми выборками, также имеющими распределение, отличное от нормального, — с помощью критериев Вилкоксона и Ван-дер-Вардена. Полученные данные обработаны с помощью метода непараметрической корреляции (критерии Спирмена и Кенделла).

Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — средняя арифметическая, m — стандартная ошибка средней арифметической.

Результаты. Динамика содержания маркеров воспаления в сыворотке крови обследованной категории пациентов характеризуется снижением содержания ФНО- α по сравнению с результатами первого обследования: к 30-м суткам в основной группе — на 14,49% ($p < 0,001$), в группе сравнения — на 64,80% ($p < 0,001$), к 90-м суткам — на 52,90% ($p < 0,001$) и 53,43% ($p < 0,001$) соответственно. При этом к 30-м суткам уровень ФНО- α после курсового применения дезоксирибонуклеата натрия значительно превышает таковой в группе сравнения ($p < 0,001$) (табл. 1).

Кроме того, при использовании дезоксирибонуклеата натрия к 30-м суткам отмечается снижение уровня

ИЛ-6 на 82,32% ($p < 0,001$) при увеличении этого показателя в группе сравнения на 12,53% ($p < 0,05$) относительно исходного значения. Различия в динамике указанного показателя в основной группе и группе сравнения являются статистически значимыми ($p < 0,001$). К 90-м суткам содержание ИЛ-6 повышается относительно исходного уровня у пациентов обеих групп (на 72,73% — в основной и на 76,73% — в группе сравнения) без существенных различий между группами.

Аналогичные изменения выявлены и при анализе уровня ИЛ-1 β : снижение на 45,16% ($p < 0,001$) относительно исходной величины к 30-м суткам после курсового применения дезоксирибонуклеата натрия при увеличении этого показателя в группе сравнения на 17,60% ($p < 0,05$) ($p < 0,001$ между изменениями указанного показателя в двух обследованных группах), а также его увеличение относительно исходного значения у пациентов обеих групп (в 17 раз, $p < 0,001$) к 90-м суткам, без статистически значимых различий между группами.

Одновременно к 30-м суткам регистрируется повышение концентрации ИЛ-10 относительно исходного значения: в основной группе — в 23 раза ($p < 0,001$), в группе сравнения — в 10 раз ($p < 0,001$). Следует отметить, что уровень ИЛ-10 после курсового применения дезоксирибонуклеата натрия к 30-м суткам существенно превышает таковой в группе сравнения ($p < 0,001$). К 90-м суткам показатели в группах сравниваются, при этом регистрируется их увеличение относительно исходной величины в 19 раз, $p < 0,001$ (см. табл. 1).

После курсового применения дезоксирибонуклеата натрия к 30-м суткам зарегистрировано снижение содержания СРБ относительно данных I обследования на 47,67% ($p < 0,001$), тогда как в группе сравнения выявлена тенденция к его повышению ($p < 0,001$ между изменениями данного показателя в основной группе и группе сравнения). К 90-м суткам отмечается небольшое повышение содержания СРБ относительно исходного уровня как у пациентов основной группы, так и у пациентов группы сравнения без статистически значимых различий между обследованными группами пациентов.

В основной группе к 30-м суткам отмечается уменьшение уровня фибриногена на 16,87% ($p < 0,001$) относительно исходного, тогда как в группе сравнения данный показатель практически не изменяется ($p < 0,001$ между изменениями показателя в основной группе и группе сравнения). К 90-м суткам динамика указанного показателя в основной группе и группе сравнения также отличается статистически значимо — после курсового применения дезоксирибонуклеата натрия выявлено снижение уровня фибриногена относительно данных I обследования на 14,29% ($p < 0,001$), а в группе сравнения, напротив, его повышение на 7,03% ($p < 0,01$) (см. табл. 1).

Таблица 1

Динамика маркеров воспаления ($M \pm m$)

| Показатель | Этап | Основная группа | Группа сравнения |
|-----------------------|------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| ФНО- α , пг/мл | I обследование | 5,52 \pm 0,38 | 5,54 \pm 0,54 |
| | II (30-е сутки) | 4,72 \pm 0,25; $p_{1,c} < 0,001$ | 1,95 \pm 0,22; $p_1 < 0,001$ |
| | III (90-е сутки) | 2,60 \pm 0,28; $p_1 < 0,001$ | 2,58 \pm 0,28; $p_1 < 0,001$ |
| ИЛ-6, пг/мл | I обследование | 3,96 \pm 0,52 | 3,91 \pm 0,50 |
| | II (30-е сутки) | 0,70 \pm 0,08; $p_{1,c} < 0,001$ | 4,40 \pm 0,55; $p_1 < 0,05$ |
| | III (90-е сутки) | 6,84 \pm 0,54; $p_1 < 0,001$ | 6,91 \pm 0,65; $p_1 < 0,001$ |
| ИЛ-1 β , пг/мл | I обследование | 1,24 \pm 0,16 | 1,25 \pm 0,16 |
| | II (30-е сутки) | 0,68 \pm 0,13; $p_{1,c} < 0,001$ | 1,47 \pm 0,07; $p_1 < 0,05$ |
| | III (90-е сутки) | 20,99 \pm 1,63; $p_1 < 0,001$ | 21,06 \pm 1,58; $p_1 < 0,001$ |
| ИЛ-10, пг/мл | I обследование | 0,27 \pm 0,10 | 0,27 \pm 0,10 |
| | II (30-е сутки) | 6,25 \pm 0,31; $p_{1,c} < 0,001$ | 2,76 \pm 0,28; $p_1 < 0,001$ |
| | III (90-е сутки) | 5,0 \pm 0,44; $p_1 < 0,001$ | 5,03 \pm 0,43; $p_1 < 0,001$ |
| СРБ, мг/л | I обследование | 41,45 \pm 0,66 | 41,40 \pm 0,64 |
| | II (30-е сутки) | 21,69 \pm 0,91; $p_{1,c} < 0,001$ | 41,83 \pm 0,63 |
| | III (90-е сутки) | 43,49 \pm 1,10 | 43,42 \pm 1,07 |
| Фибриноген, г/л | I обследование | 4,27 \pm 0,11 | 4,27 \pm 0,10 |
| | II (30-е сутки) | 3,55 \pm 0,10; $p_{1,c} < 0,001$ | 4,39 \pm 0,14 |
| | III (90-е сутки) | 3,66 \pm 0,11; $p_{1,c} < 0,001$ | 4,57 \pm 0,13; $p_1 < 0,01$ |

Примечание: p_1 — уровень значимости различий значений с I обследованием; p_c — с группой сравнения.

После курсового применения дезоксирибонуклеата натрия у пациентов зарегистрирована однонаправленная с группой сравнения динамика содержания NO — увеличение относительно исходного уровня к 30-м суткам на 28,13% ($p < 0,01$) и тенденция к увеличению к 90-м суткам (в группе сравнения — повышение соответственно на 64,90 и 25,21%, $p < 0,001$). Обращает на себя внимание, что повышение содержания NO у пациентов основной группы в течение всего периода наблюдения является менее выраженным, чем в группе сравнения ($p < 0,001$), при этом уровень NO у пациентов основной группы остается ниже такового в группе сравнения на обоих исследованных этапах ($p < 0,001$) (табл. 2).

Уровень эндотелина (1-21) у пациентов обеих групп также увеличивается по сравнению с исходной величиной: к 30-м суткам — в 2 раза ($p < 0,001$), к 90-м суткам — на 68,04% ($p < 0,001$) и 70,10% ($p < 0,001$) в основной группе и группе сравнения соответственно.

Кроме того, после курсового применения дезоксирибонуклеата натрия у пациентов зарегистрирована однонаправленная, но менее выраженная, чем в группе сравнения, динамика активности vWF. Так, на 30-е сутки снижение активности vWF у пациентов основной группы составило 8,19% ($p < 0,01$ относительно результатов I обследования), в группе сравнения — 16,01% ($p < 0,001$) ($p < 0,05$ между группами); на 90-е сутки — 13,52% ($p < 0,001$) и 15,89% ($p < 0,001$) соответственно. При этом активность vWF у пациентов основной группы на 30-е сутки остается более высокой, чем в группе сравнения ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

Выполненный корреляционный анализ показал, что у пациентов группы сравнения в течение периода наблюдения существует прямая корреляционная связь между изменениями уровней ИЛ-1 β и эндотелина (1-21) ($r = 0,57$; $p < 0,001$), ИЛ-6 и NO ($r = 0,34$; $p < 0,05$), СРБ и NO ($r = 0,40$; $p < 0,01$), а также обратная корреляционная связь между изменениями содержания ИЛ-1 β и активности vWF ($r = -0,28$; $p < 0,05$), уровня ИЛ-6 и активности vWF ($r = -0,35$; $p < 0,05$).

При использовании дезоксирибонуклеата натрия в составе комплексной базовой терапии пациентов, находящихся на ПГД, установлена прямая корреляционная связь между изменениями содержания ИЛ-1 β и эндотелина (1-21) ($r = 0,33$; $p < 0,05$), ИЛ-6 и эндотелина (1-21) ($r = 0,46$; $p < 0,01$), ИЛ-10 и NO ($r = 0,43$; $p < 0,01$). Кроме того, зарегистрирована обратная корреляционная связь между изменениями уровня ИЛ-6 и активности vWF ($r = -0,37$; $p < 0,05$).

Обсуждение. Анализ результатов выполненных исследований свидетельствует о том, что в течение периода наблюдения на фоне базовой терапии пациентов, находящихся на ПГД, отмечается повышение содержания таких исследованных маркеров воспаления, как

Т а б л и ц а 2

Динамика показателей состояния эндотелия (M \pm m)

| Показатель | Этап | Основная группа | Группа сравнения |
|----------------------------|------------------|--|-------------------------------------|
| NO, мкмоль/л | I обследование | 7,18 \pm 0,55 | 7,18 \pm 0,36 |
| | II (30-е сутки) | 9,20 \pm 0,83 $p_1 < 0,01$; $p_c < 0,001$ | 11,84 \pm 0,70 $p_1 < 0,001$ |
| | III (90-е сутки) | 7,27 \pm 0,55; $p_c < 0,001$ | 8,99 \pm 0,35; $p_1 < 0,001$ |
| Эндотелин (1-21), фмоль/мл | I обследование | 0,97 \pm 0,15 | 0,97 \pm 0,10 |
| | II (30-е сутки) | 2,19 \pm 0,30; $p_1 < 0,001$ | 1,99 \pm 0,14; $p_1 < 0,001$ |
| | III (90-е сутки) | 1,63 \pm 0,08; $p_1 < 0,001$ | 1,65 \pm 0,08; $p_1 < 0,001$ |
| vWF, % | I обследование | 161,20 \pm 5,49 | 161,10 \pm 5,47 |
| | II (30-е сутки) | 148,00 \pm 4,22 $p_1 < 0,01$; $p_c < 0,05$ | 135,30 \pm 3,84; $p_1 < 0,001$ |
| | III (90-е сутки) | 139,40 \pm 3,92 $p_1 < 0,001$ | 135,50 \pm 3,69 $p_1 < 0,001$ |

П р и м е ч а н и е: p_1 — уровень значимости различий значений с I обследованием; p_c — с группой сравнения.

ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-10, СРБ, фибриноген, при снижении уровня ФНО- α относительно результатов фонового обследования. Повышение уровней ИЛ-6, ИЛ-1 β , СРБ и фибриногена расценивается как проявление системной воспалительной реакции [9, 10]. Доказано, что у пациентов с хронической болезнью почек плазменные уровни маркеров воспаления (СРБ, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и фибриногена) тем выше, чем выше тяжесть заболевания [11].

Повышение уровня ИЛ-10 является положительным моментом, поскольку указанный цитокин обладает противовоспалительными свойствами [12], поддерживает нормальную работу почек взрослого человека: модулирует нормальные параметры анатомической структуры почечного клубочка и его функции [13], хотя повышение уровня ИЛ-10 в сыворотке крови не характерно для хронических процессов, в том числе у пациентов с хронической болезнью почек V стадии, находящихся на ПГД [14].

Кроме того, на фоне базовой терапии обследованной категории пациентов в течение периода наблюдения отмечается повышение содержания NO и эндотелина (1-21), а также снижение активности vWF. Повышение уровня эндотелина — важнейший маркер эндотелиальной дисфункции и одна из возможных причин повышения концентрации NO, поскольку эндотелин через эндотелиновые V $_1$ -рецепторы увеличивает синтез NO [15].

Препарат дезоксирибонуклеат натрия в составе комплексной базовой терапии пациентов, находящихся на ПГД, снижает уровни ИЛ-6, ИЛ-1 β , СРБ (30-е сутки) и фибриногена (30-е и 90-е сутки), повышая при этом уровень ИЛ-10 (30-е сутки) относительно не только исходного значения, но и группы сравнения, что свидетельствует об уменьшении выраженности процесса воспаления у обследованной категории пациентов. Указанные изменения можно объяснить наличием противовоспалительного эффекта у дезоксирибонуклеа-

та натрия [16]. Способность этого препарата снижать уровни фибриногена доказана и в других исследованиях [7, 17]. Следует отметить, что содержание ФНО- α снижается только относительно исходного уровня, на 30-е сутки оставаясь выше аналогичного показателя в группе сравнения.

Динамика исследованных показателей состояния эндотелия является однонаправленной с таковой в группе сравнения. При этом дезоксирибонуклеат натрия обуславливает более низкий по сравнению с базовой терапией уровень NO (30-е и 90-е сутки), но более высокую активность vWF (30-е сутки).

Как свидетельствуют результаты корреляционного анализа, у диализных пациентов на фоне базовой терапии в течение 90 сут наблюдения существует корреляция таких показателей состояния эндотелия, как уровень NO (с уровнями медиаторов воспаления ИЛ-6 и СРБ), эндотелина (1-21) (с уровнем ИЛ-1 β), а также активности vWF (с уровнями ИЛ-1 β и ИЛ-6). Это может быть обусловлено тем, что клетками-мишенями некоторых цитокинов, в частности ИЛ-1 β и ИЛ-6, являются эндотелиальные клетки [18].

После курсового применения дезоксирибонуклеата натрия в составе комплексной базовой терапии пациентов, находящихся на ПГД, регистрируется корреляция уровней NO и ИЛ-10; эндотелина (1-21) и ИЛ-1 β , ИЛ-6; активности vWF и содержания ИЛ-6. Это свидетельствует о том, что дезоксирибонуклеат натрия изменяет спектр показателей, находящихся в корреляционной зависимости, по сравнению с базовой терапией.

Заключение. Курсовое применение дезоксирибонуклеата натрия (Дерината) в составе комплексной терапии пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе, позволяет уменьшить содержание ИЛ-6, ИЛ-1 β , СРБ (к 30-м суткам наблюдения), фибриногена (к 30-м и 90-м суткам), повысить уровень ИЛ-10 (к 30-м суткам), а также обеспечивает более высокий уровень ФНО- α (к 30-м суткам).

Эндотелиотропное действие препарата проявляется в виде более низкого по сравнению с базовой терапией уровня NO (30-е и 90-е сутки), но более высокой активности vWF (30-е сутки).

При использовании дезоксирибонуклеата натрия спектр исследованных показателей, находящихся в корреляционной зависимости, изменяется по сравнению с таковым при только базовой терапии, поэтому рекомендуется динамический контроль маркеров воспаления и показателей состояния эндотелия при применении этого препарата в составе комплексной терапии пациентов, находящихся на программном гемодиализе.

Финансирование исследования. Исследование выполнено на личные средства авторов.

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература

1. Hussain J.A., Russon L. Supportive and palliative care for people with end-stage renal disease. *Br J Hosp Med*

(Lond) 2012; 73(11): 640–644, <http://dx.doi.org/10.12968/hmed.2012.73.11.640>.

2. Суворов А.В., Зубеева Г.Н., Суслова О.А., Горшенкова А.Г., Кузьменко Ю.Н., Обухова С.В. Особенности артериальной гипертензии у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью в додиализном и диализном периодах. *Медицинский альманах* 2010; 4: 249–251.

3. Briasoulis A., Bakris G.L. Chronic kidney disease as a coronary artery disease risk equivalent. *Curr Cardiol Rep* 2013; 15(3): 340, <http://dx.doi.org/10.1007/s11886-012-0340-4>.

4. Sayarlioglu H., Erkok R., Demir C., et al. Nutritional status and immune functions in maintenance hemodialysis patients. *Mediators Inflamm* 2006; 2006(1): 20264, <http://dx.doi.org/10.1155/MI/2006/20264>.

5. Яковенко А.А., Яковлев В.Д., Асанина Ю.Ю., Кучер А.Г. Роль хронического воспаления в патогенезе «уремической недостаточности питания» у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2009; 13(1): 51–55.

6. Tripepi G., Mallamaci F., Zoccali C. Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(1): 83–88, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004110972>.

7. Государственный реестр лекарственных средств. М; 2004; 1791 с.

8. Щукин С.А., Балыкова Л.А., Кашаева О.В. Перспективы применения Дерината в кардиологии. *Медицинская кафедра* 2006; 3: 11–17.

9. Вельков В.В. С-реактивный белок в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий. *Научно-практический журнал* 2008; 2(21): 37–48.

10. Park S.H., Stenvinkel P., Lindholm B. Cardiovascular biomarkers in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2012; 22(1): 120–127, <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2011.10.021>.

11. Tbahriti H.F., Meknassi D., Moussaoui R., et al. Inflammatory status in chronic renal failure: The role of homocysteinemia and pro-inflammatory cytokines. *World J Nephrol* 2013; 2(2): 31–37, <http://dx.doi.org/10.5527/wjn.v2.i2.31>.

12. Hawrylowicz C.M. Regulatory T cells and IL-10 in allergic inflammation. *J Exp Med* 2005; 202(11): 1459–1463, <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20052211>.

13. Sinuani I., Beberashvili I., Averbukh Z., Sandbank J. Role of IL-10 in the progression of kidney disease. *World J Transplant* 2013; 3(4): 91–98.

14. Гусев Е.Ю., Соломатина Л.В., Журавлева Ю.А., Зубова Т.Э. Сравнительный анализ показателей системной воспалительной реакции у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ* 2009; 2: 123–128.

15. Попов В.В., Буланова Н.А., Иванов Г.Г. Современные мишени антигипертензивной терапии. Данные клинических исследований. Часть 1. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2012; 8(1): 88–94.

16. Громов М.И. Иммуномодуляторы и активаторы репарации в хирургии. *Поликлиника* 2009; 3: 81–84.

17. Власов А.П., Рубцов О.Ю., Кузьмин А.Н. Клиническое исследование фармакологической активности

препарата Деринат у больных острым перитонитом: отчет о НИР. Саранск; 2003.

18. Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика 2003; 12: 3–10.

References

1. Hussain J.A., Russon L. Supportive and palliative care for people with end-stage renal disease. *Br J Hosp Med (Lond)* 2012; 73(11): 640–644, <http://dx.doi.org/10.12968/hmed.2012.73.11.640>.

2. Suvorov A.V., Zubeeva G.N., Suslova O.A., Gorshenkova A.G., Kuzmenko Yu.N., Obukhova S.V. The peculiarities of arterial hypertension of patients with terminal chronic renal insufficiency in predialytic and dialytic periods. *Meditsinskiy al'manakh* 2010; 4: 249–251.

3. Briasoulis A., Bakris G.L. Chronic kidney disease as a coronary artery disease risk equivalent. *Curr Cardiol Rep* 2013; 15(3): 340, <http://dx.doi.org/10.1007/s11886-012-0340-4>.

4. Sayarlioglu H., Erkok R., Demir C., et al. Nutritional status and immune functions in maintenance hemodialysis patients. *Mediators Inflamm* 2006; 2006(1): 20264, <http://dx.doi.org/10.1155/MI/2006/20264>.

5. Yakovenko A.A., Yakovlev V.D., Asanina Yu.Yu., Kucher A.G. The role of chronic inflammation in pathogenesis of "uremic malnutrition" in chronic hemodialysis patients with end stage renal disease. *Nefrologiya* 2009; 13(1): 51–55.

6. Tripepi G., Mallamaci F., Zoccali C. Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(1): 83–88, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004110972>.

7. *Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv* [State Register of Medicinal Remedies]. Moscow; 2004; 1791 p.

8. Shchukin S.A., Balykova L.A., Kashaeva O.V. The

prospects of Derinat application in cardiology. *Meditsinskaya kafedra* 2006; 3: 11–17.

9. Vel'kov V.V. C-reactive protein in laboratory diagnosis of acute inflammations and risk assessment of vascular pathologies. *Nauchno-prakticheskiy zhurnal* 2008; 2(21): 37–48.

10. Park S.H., Stenvinkel P., Lindholm B. Cardiovascular biomarkers in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2012; 22(1): 120–127, <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2011.10.021>.

11. Tbahriti H.F., Meknassi D., Moussaoui R., et al. Inflammatory status in chronic renal failure: The role of homocysteinemia and pro-inflammatory cytokines. *World J Nephrol* 2013; 2(2): 31–37, <http://dx.doi.org/10.5527/wjn.v2.i2.31>.

12. Hawrylowicz C.M. Regulatory T cells and IL-10 in allergic inflammation. *J Exp Med* 2005; 202(11): 1459–1463, <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20052211>.

13. Sinuani I., Beberashvili I., Averbukh Z., Sandbank J. Role of IL-10 in the progression of kidney disease. *World J Transplant* 2013; 3(4): 91–98.

14. Gusev E.Yu., Solomatina L.V., Zhuravleva J.A., Zubova T.E. Comparative analysis of markers of systemic inflammatory reaction in end-stage renal disease patients. *Nefrologiya i dializ* 2009; 2: 123–128.

15. Popov V.V., Bulanova N.A., Ivanov G.G. Current target of antihypertensive therapy. Data from clinical trials. Part 1. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* 2012; 8(1): 88–94.

16. Gromov M.I. Immunomodulators and reparation activators in surgery. *Poliklinika* 2009; 3: 81–84.

17. Vlasov A.P., Rubtsov O.Yu., Kuz'min A.N. *Klinicheskoe issledovanie farmakologicheskoy aktivnosti preparata Derinat u bol'nykh ostrym peritonitom: otchet o NIR* [Clinical study of Derinat pharmacological activity in patients with acute peritonitis: a research report]. Saransk; 2003.

18. Titov V.N. The role of macrophages in inflammation development, interleukin-1, interleukin-6 action and hypothalamic-pituitary system activity (literature review). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2003; 12: 3–10.