

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

РЕНА РУФАТ ГЫЗЫ РАГИМОВА

**РОЛЬ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ
ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

2406.02 – «биохимия»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертационной работы на соискание ученой степени
доктора философии по биологии

Баку – 2013

Работа выполнена на кафедре биологической химии Азербайджанского Медицинского Университета.

Научный руководитель:

– профессор, доктор наук по биологии

А.М.ЭФЕНДИЕВ

Официальные оппоненты:

– доктор наук по медицине

– доктор наук по биологии

Н.К.ГАЗЫЕВА

Ш.А.ТОПЧИЕВА

Ведущая организация: Центральная научно-исследовательская лаборатория Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования Врачей им. А.Алиева.

Защита состоится «_27_»_09_2013 г. в «___» часов на заседании в одноразовом диссертационном совете BFD 03.013 при Азербайджанском Медицинском Университете.

Адрес: AZ-1022, Баку, ул. А.Бакиханова, 23 (Административное здание АМУ, зал заседания ученого совета, 2-й этаж).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского Медицинского Университета.

Автореферат разослан «__»_____ 2013 г.

Ученый секретарь
одноразового диссертационного совета
BFD 03.013 доктор наук по медицине,
профессор

М.К.АЛЛАХВЕРДИЕВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В основе развития почечной недостаточности лежит постепенная гибель морфо-функциональной единицы почки – нефрона. Так как почки обладают широкими компенсаторными возможностями клинические проявления почечной недостаточности возникают лишь тогда, когда число действующих нефронов снижается до 30% (Джавадзаде М.Д., и др., 1978). Несвоевременный выбор адекватного лечения заболевания почек и мочевыводящих путей приводят к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН). Частота встречаемости ХПН в разных странах колеблется в пределах 100-600 (Гельдт В.Г. и др., 1996; Козловская Н.Л. и др., 2005). Среди причин, вызывающих ХПН, главным образом, выделяют гломеруло-нефрит, пиелонефрит, диабетическая нефропатия, ангиогенный нефросклероз (гипертония, атеросклероз), подагра, а также урологические болезни, сопровождающиеся обструкцией мочевыводящих путей. В течение последних лет нарастает количество исследований, подчеркивающих важность качества жизни больных хронической почечной недостаточностью (ХПН) (Гнатейко О.З. и др. 2000; Radermacher J. et al., 2003). Принимая во внимание рост развития ХПН среди трудоспособного населения, в конечном итоге приводящий к инвалидности, следует отметить, что профилактика прогрессирования ХПН является одной из актуальных проблем и в нашей стране. Благодаря современным методам биохимического, иммунологического, клинического и морфологического исследований получены несколько другие данные о сущности, патогенезе и морфологии заболеваний почек (Kluth D. et al., 1999). В процесс почечных повреждений при ХПН, главным образом, включаются метаболические, гемодинамические и иммунные механизмы (Мухин Н., 2007). Среди механизмов развития нефропатий особое внимание уделяется гломерулярным изменениям (Vinen C. et al., 2003). Также интенсивно исследуется влияние нарушения кальций-фосфорного обмена, развитие возрастного нефросклероза, протеинурия, альтернативный путь активации комплемента, нарушение липидного обмена и процесса пероксидации липидов, участие вазоактивных гормонов эндотелия и коагуляционные механизмы прогрессирования ХПН (Lefaucheur C., et al., 2006). Повышенная нагрузка на функционирующие нефроны обуславливает основные неиммунные механизмы прогрессирования ХПН, развивающиеся в результате метаболических

и гемодинамических (системная и внутрипочечная гипертензия) нарушений с последующей гипертрофией нефронов (Ring G., et al., 1998).

Иммунные процессы развиваются посредством иммунных факторов повреждения, обуславливающих механизмы иммунопатологических процессов, приводящих к развитию и прогрессированию ХПН (Moura L., et al., 2004). Аутоиммунный механизм предусматривает накопление аутоантител на базальных мембранах стенок капилляров клубочков с последующим их повреждением против аутоантигенов БМК, являющихся частью субъединиц, расположенных на БМ, другими словами, состоящие из белков почечной ткани. Фильтрационная мембрана клубочка содержит также и другие антигены, не-БМК антигены, против которых могут реагировать антитела: внутренние (собственные) антигены (компоненты углублений на -поверхности эндотелиальных клеток) и внешние антигены (образующиеся из лекарств, растительных лектинов и инфекционных агентов). Осаждаясь на базальной мембране эти антигены становятся мишенью для антител. - Другой механизм подразумевает накопление циркулирующих иммунных комплексов в клубочках, т.к. через них фильтруется большое количество крови. Почки являются одним из путей, через которые в норме выводятся иммунные комплексы из организма. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) откладываются на клубочковой фильтрационной мембране или в мезангиуме, в результате чего происходит активация системы комплемента и высвобождение vasoактивных веществ-медиаторов острого воспаления и они ответственны за последующие повреждения.

Актуальность комплексного изучения иммунного статуса совместно с показателями белкового, липидного и электролитного обмена у больных ХПН вызвана необходимостью понимания патологических механизмов прогрессирования почечной недостаточности, что позволит разработать пути профилактики и лечения.

Цель исследования – комплексное изучение иммунного статуса совместно с биохимическими и гематологическими показателями у больных ХПН для определения роли иммунопатологических процессов в прогрессировании почечной недостаточности.

Для достижения поставленной цели необходимо было выполнить следующие **задачи**:

1. Для подразделения стадий ХПН на консервативную и терминальную исследовать показатели степени тяжести заболевания – уро-

вень креатинина и мочевины.

2. Оценить состояние иммунного статуса у пациентов с ХПН, используя определение в сыворотке крови уровня основных иммунных показателей – фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β), интерлейкина-8 (ИЛ-8), а также иммуноглобулинов А, М и G (IgA, IgM и IgG).

3. Исследовать уровень кальция, фосфора, магния, натрия, калия и активности щелочной фосфатазы для изучения состояния электролитного обмена.

4. В качестве оценки белкового обмена определить содержание общего белка и альбумина, а для оценки липидного обмена – уровень холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ), а также содержание ферритина и железа в крови больных ХПН.

5. Изучить у больных ХПН содержание гематологических показателей – гемоглобина (Hb), эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, а также скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Научная новизна. Впервые проведено одновременное комплексное исследование биохимических и гематологических совместно с иммунными показателями в зависимости от стадии заболевания и применяемой терапии. Оценена роль иммунного дефицита в возникновении почечной недостаточности как фактора, участвующего в прогрессировании ХПН у почечных больных. Обнаружены глубокие нарушения электролитного обмена у значительной части обследованных больных ХПН. Показано, что у больных ХПН, находящихся в терминальной стадии заболевания наблюдаются более значительные нарушения обмена электролитов. Установлены разнонаправленные изменения гематологических показателей, а также показателей белкового и липидного обмена у больных ХПН. Выявлено, что в группе больных ХПН, находящихся на регулярном гемодиализе эти изменения более существенны. На основе полученных результатов можно предполагать, что активность воспалительного процесса у больных ХПН прогностически неблагоприятна. Полученные данные о неблагоприятном прогностическом влиянии, даже умеренной и минимальной интенсивности воспалительного процесса позволяют усомниться в правильности существующей в настоящее время тактики ведения больных ХПН и требуют дальнейшего изучения показаний к применению иммуносупрессивной терапии в этой категории больных.

Практическая значимость работы. Предложены диагностиче-

ские критерии для раннего выявления нарушений иммунной системы и развития вторичного иммунодефицита при ХПН, связанные с определением иммунных показателей. Целесообразно исследование цитокинов – ФНО- α , ТФР- β , ИЛ-8 и иммуноглобулинов – IgA, IgM и IgG в крови для прогнозирования прогрессирования ХПН. Установлено, что одновременное определение нескольких наиболее чувствительных маркеров позволяет прогнозировать скорость прогрессирования почечной недостаточности при различных патологиях почек.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Развитие ХПН у больных с различными патологиями почек обусловлено нарушением иммунного статуса организма и возникновением вторичного иммунного дефицита.

2. У больных с различными патологиями почек формирование ХПН является многофакторным процессом, в прогрессирование которой определен вклад вносят иммунопатологические механизмы.

3. У пациентов с почечной недостаточностью степень изменений гематологических, биохимических и иммунологических показателей зависят от течения ХПН.

Апробация работы. Основные результаты диссертации доложены: на XIII Международном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Дубай, ОАЭ, 2008); IV съезде Общества Физиологов Азербайджана, посвященный 100-летию акад. А.И.Караева (Баку, 2010); Международной научной конференции, посвященной 80-летию АМУ (Баку, 2010). Диссертация апробирована на заседании кафедры биохимии АМУ и научно-исследовательской лаборатории при кафедре (Баку, 2011); на семинаре апробационной комиссии при одноразовом диссертационном совете BFD 03.013 Азербайджанского медицинского университета (18.04.2013).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, из которых 7 журнальные статьи.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 144 страницах компьютерного текста, включая иллюстрационный материал, представленный 18 рисунками и 25 таблицами. Библиография включает 192 источника, из них 13 работ отечественных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения поставленных задач нами были проведены исследования, позволяющие судить о функциональном состоянии почек. Была исследована кровь 72 больных (40 мужчин и 32 женщины), находившихся на лечении в отделении нефрологии и гемодиализа Центральной Больницы Нефтяников. Контрольную группу составляли 19 практически здоровых людей (10 мужчин и 9 женщин), сопоставимых по полу и возрасту. Контингент исследования представлен на рис. 1.

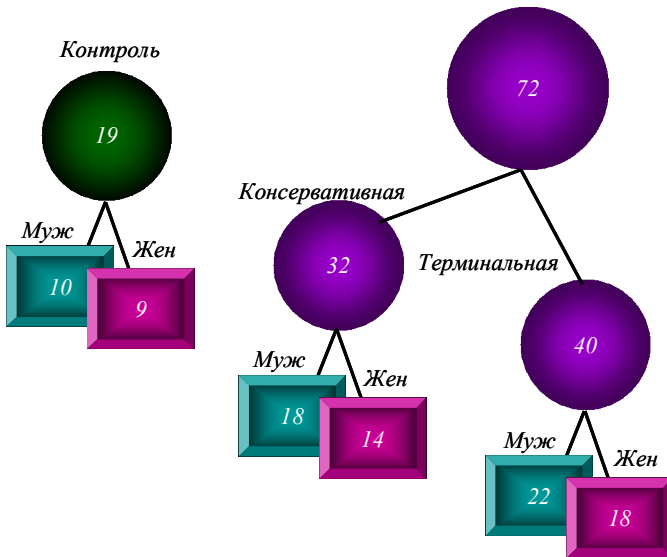


Рис. 1. Контингент исследования.

У больных в лечебном учреждении на основании клинико-инструментальных данных и лабораторно-диагностического обследования была идентифицирована ХПН. Диагноз ставили на основании данных анамнеза о хроническом заболевании почек, характерных симптомов уремии, лабораторных данных об азотемии и других типичных расстройствах гомеостаза.

Больные были подразделены на 2 группы. 1-ая группа: больные ХПН, получающие консервативное лечение - 32 человека (18 мужчин и 14 женщин) и 2-ая группа: больные ХПН, подвергающиеся гемодиализу.

лизу – 40 человек (22 мужчин и 18 женщин). Возраст больных колебался от 35 до 72 лет (табл.).

Таблица

Распределение больных по полу и возрасту

Группы	Пол	Возраст в годах				Всего
		30-40	41-50	51-60	61-70	
Больные ХПН, получающие консервативное лечение (n=32)	муж.	6	5	4	3	18
	жен.	5	4	3	2	14
Больные ХПН, подвергающиеся гемодиализу (n=40)	муж.	8	6	5	3	22
	жен.	6	6	4	2	18
Итого		25	21	16	10	72

Применение консервативной терапии в 1-ой группе больных предусматривало лечение основного заболевания, снижение азотемии (уменьшение задержки конечных продуктов белкового обмена), коррекции нарушений водного баланса (адекватный прием жидкости) и электролитного обмена, устранение ацидоза, анемии, артериальной гипертензии, инфекционных осложнений, режим и лечебное питание.

Во 2-ой группе больные подвергались гемодиализу регулярно 3 раза в неделю, продолжительностью 3-4 часа.

Были использованы следующие методы исследования:

Гематологические методы исследования: количественное определение эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов; определение уровня гемоглобина и скорости оседания эритроцитов. Биохимические методы исследования: общего белка, альбумина, креатинина и мочевины; общего холестерина и триглицеридов; исследование уровня кальция, фосфора, магния, натрия, калия, железа и активности ОЩФ. Иммуноферментные методы исследования: определение содержания ферритина, ИЛ-8, ФНО- α и ТФР- β в сыворотке крови; исследование уровня IgA, IgG и IgM в сыворотке крови.

Статистическая обработка полученных данных проводилась непараметрическим методом U – критерия Уилкоксона (Манна-Уитни).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характер изменений содержания некоторых показателей крови больных ХПН при различных стадиях болезни. Для выявления функционального состояния почек и установления стадии ХПН ис-

следовали уровень белков и конечных продуктов белкового обмена, которые являются основными почечными маркерами в лабораторной диагностике, также были проведены иммунологические исследования, определяли липидный спектр плазмы крови и уровень ферритина, содержание основных электролитов и гематологических показателей. Изменения содержаний основных показателей крови, по которым судят о функциональном состоянии почек, сравнивали с результатами исследований крови лиц контрольной группы, у которых полученные значения тех же показателей находились в пределах допустимой нормы (рис. 2).

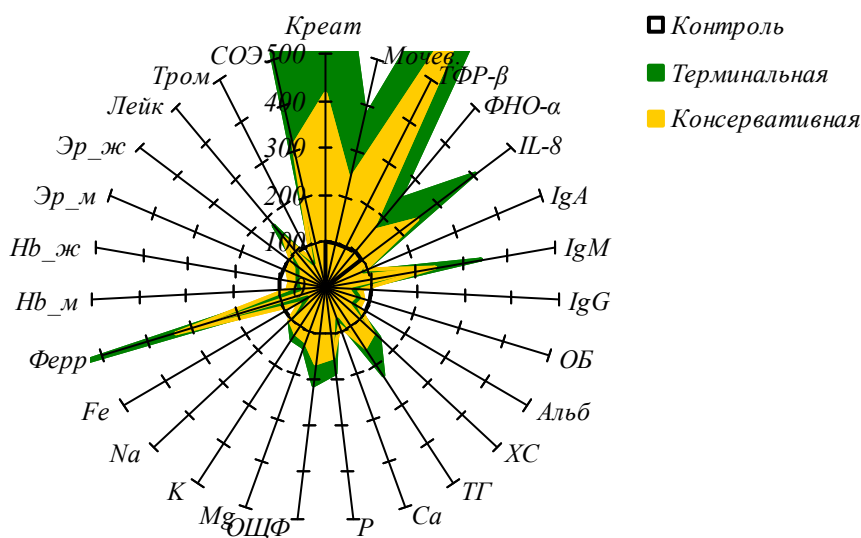


Рис. 2. Содержание показателей крови больных ХПН до лечения (контроль – 100%).

Проведённые исследования по изучению вышеуказанных показателей в крови больных с ХПН выявили изменения их содержания относительно контрольной группы, обуславливающие нарушение функции почек, более характерные для терминальной стадии заболевания. Так, у больных ХПН наблюдалось резкое повышение концентрации креатинина и мочевины в обеих группах. Содержание ОБ в плазме крови больных ХПН, находящихся в консервативной стадии заболе-

вания, было понижено относительно контрольной группы на 12,5% ($p < 0,001$), то есть, лишь у 12 больных наблюдалось достоверное понижение данного показателя, в то время как у 20 больных уровень ОБ варьировал близко к нижней границы контрольных значений для данного показателя. При определении этого же наименования в плазме крови больных терминальной группы наблюдалось достоверное понижение концентрации ОБ уже у 80% пациентов. При исследовании содержания альбумина в плазме крови больных первой группы было установлено понижение этого показателя у 75% пациентов, в то время как в терминальной стадии заболевания наблюдается достоверное понижение альбумина у всех 40 больных.

В данной работе в качестве оценки иммунного статуса исследовались концентрации некоторых цитокинов, а именно содержание ИЛ-8, ФНО- α и ТФР- β и иммуноглобулинов, в частности уровень IgA, IgM и IgG. При исследовании уровня ИЛ-8 в сыворотке крови больных ХПН, находящихся в консервативной стадии заболевания мы наблюдали повышение последнего у 76,2% из 21 пациентов, составляющих данную группу, в среднем превышающие контрольные значения показателя в 2,4 раза. Содержание ИЛ-8 в сыворотке больных ХПН, находящихся в терминальной стадии заболевания было достоверно повышено у 92,6% больных, то есть у 25 исследуемых лиц из 27, составляющих данную группу. Полученные данные показали, что уровень ФНО- α в сыворотке крови больных ХПН консервативной группы был достоверно выше контрольных значений на 55%, причём у 9,5% числа исследуемых людей уровень был заметно высок, у 90,5% больных повышенные значения колебались близко к верхним границам нормативных значений. Увеличенное содержание данного цитокина в крови при терминальной стадии заболевания наблюдалось уже у 55,6% больных данной группы, то есть у 15 исследуемых людей из 27, составляющих терминальную группу. При определении содержания ТФР- β в сыворотке крови больных консервативной группы было выявлено повышение показателя у 95,2% исследуемого контингента, что статистически достоверно выше в 7,4 раза по сравнению с контрольными значениями. Количество этого же цитокина в крови больных терминальной группы было повышено у всех 27 исследуемых лиц, превышая контрольные значения в 16,8 раз. По нашим исследованиям в сыворотке крови больных консервативной группы количество IgA было снижено у 90,6% исследуемых людей. В терминальной стадии у 95%

больных наблюдались понижение содержания этого же иммуноглобулина. В обеих группах изменения были умеренные, то есть с небольшой разницей от нижних пределов выявленных нормативных значений для данного иммуноглобулина. При исследовании уровня IgM в сыворотке крови больных ХПН консервативной группы наблюдалось повышение содержания последнего у 96,9% лиц, составляющих данную группу. В терминальной стадии заболевания концентрация этого иммуноглобулина увеличена у всех 40 больных, составляющих терминальную группу и выше контрольных значений в 3,4 раза. При исследовании IgG в сыворотке крови больных ХПН, составляющих консервативную группу, было выявлено снижение уровня этого показателя, причём у 28 человек из 32 в данной группе, что составляет 87,5%, изменения колебались вблизи значений низких границ контрольных нормативов. В терминальной группе содержание IgG было достоверно снижено почти у половины лиц, а именно у 45% больных данной группы, в то время как у 55% сниженные значения варьировали близко к минимальным нормативным. В нашей работе в качестве оценки липидного спектра плазмы крови мы исследовали уровень ХС и ТГ в плазме крови во всех группах. По нашим исследованиям уровень ХС в плазме крови больных ХПН, находящихся в консервативной стадии заболевания, был статистически выше контрольных значений на 40,8%. У 12 человек из 32 обследуемых лиц, что составляет 37,5% больных, изменения варьировали близко к верхним пределам, полученным в контрольной группе. В терминальной стадии заболевания концентрация ХС в плазме крови была повышена у всех обследуемых больных. Содержание ТГ в плазме крови больных консервативной группы было повышено на 54,4%, причём у 50% обследуемых больных количество данного показателя было намного выше контрольных значений. Исследования этого показателя в крови больных, находящихся в терминальной стадии заболевания показали достоверное повышение уровня ТГ относительно контрольных значений в 2,3 раза ($p < 0,001$).

Проведённые исследования в указанных стадиях ХПН выявили различные нарушения электролитного баланса, значительно выраженные в терминальной стадии. На фоне статистически достоверного понижения сывороточного уровня кальция наблюдалось повышение содержания фосфора, магния, калия и натрия. Известно, что содержание названных электролитов в сыворотке регулируется в основ-

ном почками. Нарушения метаболизма основных электролитов требуют терапевтической коррекции, так как наблюдается усугубление течения ХПН, приводящее к прогрессированию заболевания и развитию дополнительных клинических осложнений.

Таким образом, проведенные исследования по изучению некоторых показателей в крови больных с ХПН выявили заметные изменения их содержания, более характерные для терминальной стадии заболевания. Результаты проведенных исследований показали, что уровень вышеуказанных параметров крови здоровых доноров соответствовал общепринятым критериям нормы.

Определение содержания изучаемых показателей в крови больных при различных стадиях ХПН до и после лечения. Чтобы проследить характер изменения концентраций изучаемых параметров и выявить влияние назначенной терапии на уровень основных показателей, дисбаланс которых выражается в различных метаболических нарушениях при почечной недостаточности, кровь больных обеих групп обследовали до и после лечения.

Результаты исследований, проведенных в группе ХПН в консервативной стадии, выявили достоверное повышение уровня креатинина в 4,1 раза и мочевины в 2,3 раза по сравнению с контрольной группой. После проведенного лечения у больных данной группы содержание креатинина и мочевины понизилось на 48,4% и на 27,5% соответственно. По данным исследования в группе больных ХПН в терминальной стадии до гемодиализа наблюдалось статистически достоверное повышение уровня креатинина в 9,9 раза и мочевины в 3,7 раза относительно контрольной группы. При исследовании этой же группы больных после сеансов гемодиализа наблюдали статистически достоверное повышение уровня креатинина в 6,2 раза и мочевины в 2,4 раза относительно контрольной группы.

У больных ХПН в консервативной стадии заболевания мы обнаружили изменения иммунного статуса в организме, о чем судили по снижению уровня IgA в сыворотке крови на 4,3% относительно контрольной группы. Было обнаружено статистически достоверное повышение уровня IgM в 2,4 раза и статистически достоверное снижение уровня IgG на 22,4% относительно контрольной группы. После лечения содержание IgA и IgG были повышены соответственно на 1,8% и на 16,8%, а содержание IgM снизилось на 20,3%, что на 90,2%

превышало контрольные величины. У больных ХПН в терминальной стадии было обнаружено достоверное снижение уровня IgG на 41,4% и достоверное повышение уровня IgM в 3,4 раза относительно контрольной группы. Также в этой группе больных отмечается тенденция снижения IgA в сыворотке крови на 12,3% по сравнению с контрольной группой, хотя статистически недостоверная. После проведенных сеансов гемодиализа у этих же больных содержание IgA и IgG было ниже относительно контрольной группы на 9,1% на 24,2% соответственно, а концентрация IgM в 2,6 раз достоверно превышала контрольные величины.

По результатам наших исследований у больных ХПН в консервативной стадии наблюдалось достоверное повышение содержания ТФР- β в сыворотке крови в 7,4 раза, уровня ФНО- α на 55% и содержания ИЛ-8 в 2,4 раза по сравнению с контрольной группой. Положительным результатом лечения стало понижение содержания ТФР- β , ФНО- α и ИЛ-8 в сыворотке крови на 52,3 %, на 21,5% и на 42,3% соответственно по сравнению с результатами до лечения. У больных ХПН в терминальной стадии наблюдалось достоверное повышение содержания ТФР- β в 16,8 раз, концентрации ФНО- α в 2,5 раза и уровня ИЛ-8 в 4 раза по сравнению с контрольной группой. После проведенного гемодиализа в данной группе наблюдалась некоторая нормализация содержания исследуемых цитокинов.

Результаты исследований, проведенных в группе ХПН в консервативной стадии, выявили статистически достоверное понижение концентрации общего белка на 12,7% и альбумина на 16,1%, после проведенного лечения у больных данной группы уровень общего белка и альбумина имел пониженные значения на 7,8% и на 8,6% соответственно по сравнению с контрольной группой. По данным исследования, в группе больных ХПН в терминальной стадии до гемодиализа наблюдалось статистически достоверное понижение концентрации общего белка и альбумина на 21,8% и на 31,2% соответственно по сравнению с контрольной группой, после сеансов гемодиализа наблюдалось снижение содержания общего белка и альбумина на 14,1% и на 19,1% соответственно по сравнению с контрольной группой.

Результаты исследований крови больных ХПН в консервативной стадии показали, что в данной группе наблюдаются глубокие нарушения липидного обмена, выражающиеся в достоверном повышении уровня ХС на 40,8% и ТГ на 54,4% по сравнению с контрольной груп-

пой. После лечения было обнаружено, что концентрация ХС на 14,7%, а концентрация ТГ на 33,3% статистически достоверно превышало контрольные величины. У больных ХПН в терминальной стадии до начала сеансов гемодиализа содержание ХС и ТГ было достоверно выше в 1,6 раза и в 2,3 раза соответственно относительно контрольной группы. После сеансов гемодиализа у этих же больных мы наблюдали повышение уровня ХС в 1,4 раза, а уровня ТГ в 1,9 раз по сравнению с контрольной группой.

Результаты наших исследований указывают на глубокие нарушения электролитного обмена у больных ХПН в консервативной стадии, причем эти изменения носили разнонаправленный характер. На фоне статистически достоверного понижения сывороточного уровня кальция на 14,5% наблюдалось повышение содержание фосфора на 47,6%, активности ОЩФ на 61,2%, содержание магния на 22,8%, калия на 21,4% и натрия на 4% по сравнению с контрольной группой. После лечения в этой же группе содержание кальция было достоверно ниже уровня контрольных величин на 11,5%, а концентрации следующих показателей были повышены относительно контрольной группы: фосфора на 32%, активности ОЩФ на 46,1%, магния на 12,8%, калия на 13,8%, натрия на 2,1%. Исследование этих же показателей в группе больных ХПН в терминальной стадии свидетельствуют о наличии гипокальциемии (содержание кальция было ниже на 27,2% по сравнению с контрольной группой) на фоне повышенных значений уровня фосфора на 83,8%, активности ОЩФ в 2,1 раза, магния на 37,6%, калия на 33,6% и натрия на 8,5% относительно контрольной группы. В этой же группе больных после сеансов гемодиализа содержание кальция в сыворотке крови на 8,5% повысилось и было на 21% ниже контрольных значений, а концентрации следующих показателей были частично понижены.

Исследование сыворотки крови больных ХПН в консервативной стадии показало, что содержание железа статистически достоверно понижалось на 35,9% по сравнению с контрольной группой и лишь на 21,5% повысилось после медикаментозного лечения. Содержание ферритина крови у этих больных до лечения превышало контрольные величины в 3,3 раза. После лечения уровень ферритина нормализовался на 48,2%. Наличие анемии у больных ХПН в терминальной стадии подтверждает факт достоверного снижения уровня железа на 57,8% по сравнению с контрольной группой. После процедуры гемодиализа со-

держание железа в сыворотке крови обследуемых больных повысилось на 37,9% по сравнению с результатами, полученными до гемодиализа. При исследовании уровня ферритина в крови больных данной группы было выявлено статистически достоверное повышение содержания этого показателя в 6,1 раз относительно контрольной группы, тогда как после гемодиализа уровень ферритина понизился на 40,1% и был в 3,6 раз достоверно выше контрольных значений.

Результаты исследований крови больных ХПН в консервативной стадии заболевания показали, что в данной группе содержание гемоглобина в цельной крови мужчин и женщин снижалось на 17,2% и на 22,2% соответственно, а уровень эритроцитов был ниже контрольных значений на 10,8% у мужчин и на 9,7% у женщин. При исследовании уровня лейкоцитов в крови больных данной группы было установлено, что содержание этого показателя на 42,7% превышает контрольные значения, а уровень тромбоцитов был ниже на 33,4% относительно контрольной группы. Показатель СОЭ до лечения был в 3,1 раза выше по сравнению с контрольной группой. Однако, лечение не приводит к полной нормализации гематологических показателей, поскольку содержание гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов остается пониженным, а уровень лейкоцитов и СОЭ повышенным. Примерно такие же соотношения в изменении указанных показателей были получены в результате исследований крови больных ХПН в терминальной стадии. После лечения гемодиализом в данной группе на фоне понижения уровня гемоглобина, тромбоцитов и эритроцитов наблюдалось повышение концентрации лейкоцитов и СОЭ.

Используемые методы лечения в некоторой степени обеспечивают адекватный контроль вышеназванных метаболических процессов, но, к сожалению, не снижают риск прогрессирования хронической почечной недостаточности. Таким образом, основная задача терапии заключается в замедлении темпов прогрессирования ХПН на разных стадиях болезни, тщательном подборе методов лечения, медикаментов и их доз, чтобы имеющиеся отклонения не усугублялись сопутствующей патологией или действием лекарственных препаратов.

Почки осуществляют метаболизм большого числа эндогенных соединений. Поэтому у пациентов, страдающих хроническим заболеванием почек, нарушение метаболизма одних показателей может вызвать увеличение или уменьшение концентрации других. Выявленные нами достоверные изменения в содержании показателей вышеуказан-

ных обменных процессов указывают на серьезные нарушения иммунного статуса, что в конечном итоге, приводит к дисбалансу иммунной системы и прогрессированию ХПН. А развивающийся дисбаланс в работе иммунной системы в зависимости от степени тяжести патологического процесса дает четкие предпосылки для развития вторичного иммунного дефицита у больных ХПН, в особенности в терминальной стадии. Иммунные и неиммунные (метаболические) механизмы прогрессирования патологии почек достаточно тесно переплетены, индуцируя и взаимоусиливая друг друга: аутоиммунные процессы стимулируют нарушения обменных процессов, а те, в свою очередь, активируют иммунный ответ. Например, одним из связующих звеньев между этими механизмами является тот факт, что активация фактора роста (TGF- β) в результате гиперпродукции вещества мезангиального матрикса вызывает склероз и фиброз почечной ткани, а по мере фиброзирование почки продукция ренина повышается, что приводит к развитию гипертензии, вследствие чего нарушается прессорная (ренин-ангиотензин-альдостероновая система) и депрессорная (калликреин-кининовая система и синтез простогландинов) функция почек. Нарушение прессорной и депрессорной функции стимулирует секрецию альдостерона. Последний, как известно, обладает способностью задерживать в организме в избыточном количестве натрий, блокируя все пути его выведения из организма с последующей задержкой жидкости и т.д.

Поэтому более раннее выявление нарушений иммунной системы путем определения в крови указанных иммунных показателей является важным шагом для прогнозирования течения ХПН и коррекции лечения этого заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что в группе больных ХПН, находящихся в консервативной стадии заболевания наблюдаются достоверные повышения уровней ИЛ-8, ФНО- α и ТФР- β соответственно в 2,4 раза, в 1,5 раза и в 7,4 раза относительно контрольной группы, тогда как у больных ХПН, находящихся в терминальной стадии заболевания выявлены более повышенные значения содержания вышеуказанных цитокинов. Данные свидетельствуют о наличии вторичного иммунного дефицита у больных ХПН, в особенности в терминальной стадии.

2. Установлено, что течение ХПН в консервативной и терминальной стадиях характеризуется снижением уровня IgA на 4,3% и 12,3%, IgG на 22,4% и 41,4% в соответственных стадиях по сравнению с нормой и наоборот, повышением содержания IgM в 2,4 и в 3,4 раза в различных стадиях по сравнению с контрольной группой. Эти изменения со стороны иммунологических показателей свидетельствуют о нарушениях иммунного статуса у больных ХПН.

3. Во всех исследуемых группах больных наблюдается снижение уровня кальция соответственно на 14,5% и на 27,2% и железа на 35,9% и на 57,8% на фоне повышения содержания фосфора, калия, натрия и магния. Наибольший процент повышения принадлежит ОЩФ, содержание которого повысилось в 1,6 и в 2,1 раза соответственно в обеих группах. Результаты свидетельствуют о связи электролитного обмена с патогенезом ХПН и механизмами снижения почечной функции у данных больных.

4. Повышенные значения креатинина в 4,1 и в 9,9 раз, мочевины в 2,3 и в 3,7 раза соответственно в различных стадиях и ОЩФ на фоне понижения уровня общего белка на 12,7% и на 21,8% и альбумина на 16,1% и на 31,2% в крови свидетельствуют о наличии высокой степени гиперазотемии у больных ХПН в обеих исследуемых группах. Показано отрицательное влияние гиперазотемии на метаболические процессы при уремии.

5. Выявлено, что у больных ХПН наблюдаются нарушения липидного обмена, проявляющиеся гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией, что может способствовать развитию атеросклеротических поражений организма. Установлено, что дисбаланс в обмене липидов прогрессирует по мере ухудшения функции почек, а снижение функции почек усугубляет уже имеющиеся нарушения метаболизма липидов.

6. Проведение регулярных сеансов гемодиализа в группе больных ХПН, находящихся в терминальной стадии заболевания способствует некоторой стабилизации концентрации основных иммунных показателей сыворотки крови. Уровень ИЛ-8 снизился на 35,7%, уровни ФНО- α и ТФР- β на 26,2 и 26,1% соответственно. Однако, лечение не приводит к полной нормализации иммунного состояния, так как уровень ИЛ-8, ФНО- α и ТФР- β , а также IgM остается повышенным, а содержание IgA и IgG снижено по сравнению с нормой.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью более раннего выявления нарушений иммунной системы при ХПН необходимо определение в крови иммунных показателей на фоне изменения биохимических показателей и обменных процессов, что является важным шагом для коррекции лечения этого заболевания, прогнозирования течения почечной недостаточности и предупреждения прогрессирования ХПН.

2. При необходимости регулярности гемодиализных сеансов больным ХПН в терминальной стадии заболевания целесообразна коррекция иммунных показателей и в целом стабилизация работы иммунной системы организма.

Список опубликованных научных работ по теме диссертации:

1. Метаболическая супрессия иммунитета у больных при хронической почечной недостаточности // Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2007, № 4, s. 68-71 (соавт.: Азизова Г.И., Кулиев М.Р., Ейюбова А.А., Джафаров Р.Х.)

2. Изучение некоторых показателей иммунной системы у больных хронической почечной недостаточности / XIII Междунар. конгр. по реаб. и в мед. и иммунореаб. Всемир. Форум по астме. Дубай, ОАЭ, 2008 // Аллергология и иммунология, 2008, т.9, № 1, с. 89 (соавт.: Эфендиев А.М., Кулиев М.Р., Багирова С.А.)

3. Определение некоторых иммунных показателей у больных с хронической почечной недостаточностью / AMEA-nın A.İ.Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu və Azərbaycan Fizioloqlar Cəmiyyətinin elmi əsərlərinin külliyyatı. Fiziologiya və biokimyanın problemləri. Bakı, 2009, XXVII cild, s. 278-282 (соавт.: Эфендиев А.М., Кулиев М.Р.)

4. Исследование иммунных показателей у больных хронической почечной недостаточностью // Фармация Казахстана, 2009, № 10, с. 32-34 (соавт.: Эфендиев А.М.)

5. Изучение некоторых цитокинов и иммунных параметров при хронической почечной недостаточности // Цитокины и воспаление (Санкт-Петербург), 2009, т.8, № 4, с. 46-49 (соавт.: Эфендиев А.М., Азизова Г.И.)

6. Xronik böyrək çatışmazlığın proqressivləşməsində immun pozulmalarının rolu haqqında müasir təsəvvürlər // Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2009, № 2, s. 170-173 (həmmüəl.: Quliyev M.R., Əfəndiyev A.M., Yusifova N.A.)

7. Xronik böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə lipid mübadiləsinin bəzi göstəricilərinin tədqiqi / AMEA-nın Az.Fizioloq. Cəmiyyət. akad. A.İ.Qarayevin anadan olmasının 100 illiyinə həsr olunmuş IV qurultayın materialları. Bakı, 2010, s.87-88 ((həmmüəl.: Məmmədova L.S., Yusifova N.A., Quliyev M.R.)

8. Биохимико-иммунологические аспекты хронической почечной недостаточности // Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2010, № 1, s. 109-114 (soavt.: Əfəndiyev A.M., Azizova G.İ.)

9. Оценка состояния иммунного статуса у пациентов с хронической почечной недостаточностью / ATU-nun 80 illik yubileyinə həsr olunmuş beynəlxalq elmi konfransın materialları. Bakı, 2010. s. 77-78

10. Состояние электролитного обмена у больных с хронической почечной недостаточностью // AMEA-nın Xəbərləri. Biologiya Elmləri, 2010, c. 65, № 3-4, c. 110-113

RƏNA RÜFƏT qızı RƏHİMOVA**XRONİK BÖYRƏK ÇATIŞMAZLIĞININ
PROQRESSİVLƏŞMƏSİNDƏ İMMUNOPATOLOJİ
PROSESLƏRİN ROLU****XÜLASƏ**

Tədqiqat işində xroniki böyrək çatışmazlığı (XBÇ) olan xəstələrdə immunopatoloji proseslərlə biokimyəvi göstəricilər arasında qarşılıqlı əlaqə öyrənilmiş və aşkar edilmiş immun dəyişikliklərin XBÇ-nin proqressivləşməsində rolu qiymətləndirilmişdir. Bu məqsədlə 72 xəstənin qanı analiz edilmiş və xəstəliyin mərhələsindən asılı olaraq onlar 2 qrupa bölünmüşdür. Birinci qrupa konservativ müalicə alan 32 xəstə, ikinci qrupa – hemodializə məruz qalan və terminal mərhələsində olan 40 xəstə daxil edilmişdir. Müayinə olunanların hamısının qan zərdabında böyrəklərin funksional vəziyyətini xarakterizə edən bəzi göstəricilər təyin edilmişdir. İmmun sistemi göstəricilərindən interleykin-8, şişlərin nekroz amili- α , β -transformasiyaedici boy amili və A, M, G immunoqlobulinlərinin, biokimyəvi göstəricilərindən kreatinin və sidik cövhərinin, triqliseridlərin və xolesterinin, bəzi elektrolitlərin, dəmirin və ferritinin, eləcə də müəyyən hematoloji göstəricilərin qatılığı öyrənilmişdir. Aşkar edilmişdir ki, XBÇ-nin terminal mərhələsi olan xəstələrdə immunoqlobulinlərin və sitokinlərin qatılığı konservativ mərhələdə olan xəstələrə nisbətən daha ciddi dəyişikliklərə məruz qalır. Tədqiq olunmuş xəstələrin qanında kaliumun, natriumun, fosforun və maqneziumun qatılığının artması fonunda kalsiumun və dəmirin miqdarının azalması müşahidə edilir. Ümumi zülalın və albuminin miqdarının azalması qanda qalıq azotu komponentlərinin artması ilə yanaşı gedir və müşahidə edilən metabolik pozulmalar XBÇ-nin terminal mərhələsi olan xəstələrdə daha çox aşkarlanır. Məlum olmuşdur ki, hiperxolesterinemiyə və hipertriqliseridemiyə ilə müşayiət olunan lipid mübadiləsi pozulmaları böyrək funksiyalarının pozulmasını daha da dərinləşdirir və immun sistemi pozulmaları ilə birlikdə XBÇ-nin proqressivləşməsinə səbəb olur. Beləliklə, xroniki böyrək çatışmazlığının proqressivləşməsinə səbəb olan amillər qarşılıqlı əlaqədə kompleks şəkildə təsir göstərərək, bu simptomokompleksin inkişafını şərtləndirir. Odur ki, bu xəstələrin müalicəsi erkən başlanılmalı, adekvat olmalı və kompleks şəkildə aparılmalıdır. Bu zaman pəhriz müalicəsi və medikamentoz terapiya bir-birini tamamlamalıdır.

RENA RUFAT RAHIMOVA

**THE ROLE OF IMMUNOPATHOLOGICAL PROCESSES
IN THE PROGRESSION
OF CHRONIC RENAL FAILURE**

SUMMARY

In this research we studied the relationship between immunopathological processes and biochemical parameters in patients with chronic renal failure (CRF) and evaluated the role of identified immune changes in the progression of the disease. To this end, 72 patient's blood was analyzed and depending on the stage of the disease they were divided into 2 groups. The first group included 32 patients receiving conservative treatment, 40 patients receiving replacement therapy in the form of dialysis in the terminal stage of the disease were included into second group. In all patients with CRF were determined the main indices of renal function during different stages of the disease: Immun substance Interleukin-8 (IL-8), Tumor Necrosis factor- α (TNF- α), Transforming Growth factor- β (TGF- β) and A,M,G immunoglobulins (Ig A, M, G), biochemical substance creatinine and urine, triglycerid and cholesterol, some electrolytes, iron and ferritin, also some hematology substance. Compared to patients with conservative therapy, the main serious changes content of immunoglobulins and cytokines more observed in patients of the terminal phase. The increasing serum potassium, sodium, phosphorus accompanied by decreasing of iron and calcium in patients blood serum. The decrease of total body protein and albuminin goes along with elevation of nitrogenous waste product in blood and the metabolic disorder more observed in patients of the terminal phase. Was known that the hipertriglyceridemia and hipercholesterolemia, which indicates a violation of lipid metabolism, exacerbates renal dysfunction and in combination with impaired immune systems causes the progression of symptom complex. Thus, the factors that cause the progression of chronic renal failure interconnected and operate in combination. Therefore, treatment of these patients should start early, should be adequate, should be made in combination. In this case, dietary treatment and medication therapy must complement each other.

Список условных сокращений

ИЛ	– Интерлейкин
ОБ	– Общий белок
СОЭ	– Скорость оседания эритроцитов
ТГ	– Триглицериды
ТФР	– Трансформирующий фактор роста
ФНО	– Фактор некроза опухоли
ХПН	– Хроническая почечная недостаточность
ХС	– Холестерин
ЩФ	– Щелочная фосфатаза
Нб	– Гемоглобин

Format 60 x 84 1/16
Sifariş № . Tiraj 100.
Azərbaycan Tibb Universitetinin mətbəəsi

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

RƏNA RÜFƏT QIZI RƏHİMOVA

**XRONİKİ BÖYRƏK ÇATIŞMAZLIĞININ
PROQRESSİVLƏŞMƏSİNDƏ İMMUNOPATOLOJİ
PROSESLƏRİN ROLU**

2406.02 – «biokimya»

Biologiya üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiya işinin

AVTOREFERATI

Bakı – 2013