

© Л.В. Кривохижина, О.А. Солодовникова, Н.Н. Потапкина 2003
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:546.56

Л.В. Кривохижина, О.А. Солодовникова, Н.Н. Потапкина

ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА И КОНЦЕНТРАЦИИ МЕДИ В ПЛАЗМЕ ПОД ВЛИЯНИЕМ ГЕМОДИАЛИЗНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

L.V. Krivokhizhina, O.A. Solodovnikova, N.N. Potapkina

EFFECTS OF HEMODIALYSIS TREATMENT ON DYNAMICS OF CERULOPLASMIN ACTIVITY AND COPPER PLASMA CONCENTRATION IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Кафедра патологической физиологии Челябинской государственной медицинской академии, отделение гемодиализа городской клинической больницы №8, г. Челябинск, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Определить концентрацию меди и активность церулоплазмина (ЦП) в плазме больных с ХПН, находящихся на гемодиализной терапии до и после диализа. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 28 пациентов с ХПН, находящихся на хроническом диализе, 15 доноров. Среди всех пациентов к исходу в ХПН привели: у 14 пациентов хронический гломерулонефрит, у 10-хронический пиелонефрит, 4- хронический интерстициальный нефрит или врожденная патология почек. 17 пациентов получили 200 и более диализов, 10 пациентов – менее 200 диализов. Концентрацию меди и активность ЦП изучали непосредственно перед и сразу после диализа натощак. Для определения активности ЦП использовали экспресс-метод Тэна. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных до диализа активность ЦП была достоверно ниже, чем у здоровых людей: $27,97 \pm 1,61$ и $37,27 \pm 1,03$ ммоль/л соответственно ($p < 0.001$), концентрация меди в плазме была практически одинакова у диализных пациентов и у группы контроля - $16,29 \pm 0,68$ и $16,34 \pm 0,94$ ммоль/л соответственно. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Операция гемодиализа приводит к повышению уровня активности ЦП и меди. Активность ЦП и содержание меди в плазме имеют высокую степень положительной корреляции.

Ключевые слова: гемодиализ, церулоплазмин плазмы, концентрация меди в плазме.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to determine the concentration of copper and ceruloplasmin activity in plasma of patients with chronic renal failure before and after hemodialysis. **PATIENTS AND METHODS.** Under examination there were 28 hemodialysis patients and 15 healthy subjects. The causes of chronic renal failure were: chronic glomerulonephritis in 14 out of the 28 patients, chronic pyelonephritis - in 10 patients, other disease in 4 patients. Seventeen patients underwent 200 and more hemodialyses, 11 - less than 200 hemodialyses. The concentration of copper and ceruloplasmin activity were examined immediately before and after hemodialysis in patients with an empty stomach. The Ten express method was used for the investigation of ceruloplasmin activity. **RESULTS.** The ceruloplasmin activity was significantly lower in patients before hemodialysis than in the controls (27.9 ± 1.61 and 37.27 ± 1.03 u/l respectively, $p < 0.001$). The concentration of copper in plasma was practically the same in hemodialysis patients and in the control group (16.29 ± 0.68 and 16.34 ± 0.94 u/l respectively). **CONCLUSION.** The hemodialysis procedure results in higher levels of ceruloplasmin activity and copper. A good correlation between activity of ceruloplasmin and copper was shown.

Key words: hemodialysis, plasma ceruloplasmin, plasma copper concentration.

ВВЕДЕНИЕ

Церулоплазмин (ЦП) – медьсодержащий гликопротеин альфа-2 глобулиновой фракции сыворотки крови человека и высших позвоночных. Присутствие в молекуле церулоплазмина ионов меди, различных по спектральным и функциональным свойствам, обуславливает полифункциональность всей молекулы [10]. ЦП, являясь одним из главных антиоксидантов плазмы [7], обладает в то же время свойствами прооксиданта [3,10]. Кроме того ЦП проявляет иммуномодулирующий эффект [4,9],

эритропоэтическое действие [1, 4, 6, 8, 13], дезинтоксикационные свойства.

Характер изменения уровня ЦП и его активности исследовался при различных патологических процессах. Концентрация ЦП и его активность изменялась в сторону повышения: при беременности, некрозе, гепатитах, циррозах, воспалительных заболеваниях почек, мочевыводящих путей [5].

В литературных публикациях данные о динамике изменения уровня и активности ЦП, концентрации меди в плазме у больных с ХПН малочис-

ленны и весьма противоречивы. Группа итальянских ученых во главе с М. Vuemi [15] обнаружила высокий уровень ЦП у больных с ХПН, а также снижение концентрации ЦП после процедуры гемодиализа.

Результаты других исследований оказались прямо противоположными [14]: концентрация ЦП и его активность у диализных пациентов оказалась снижена [19].

Существует и третья точка зрения на эту проблему. При начале диализной терапии активность ЦП повышена по сравнению с нормальными величинами, но у больных, длительно находящихся на диализной терапии, активность ЦП резко снижена. При осложненной операции гемодиализа (озноб, головная боль, коллапс, тошнота, рвота, усиление одышки при сердечной недостаточности) активность ЦП достоверно снижается [5].

Что касается информации относительно содержания меди в плазме крови больных с уремией, то в литературе встречаются данные о нормальной, повышенной [24], сниженной [21] концентрации меди у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе.

Цель исследования: определить концентрацию меди и активность ЦП в плазме больных с ХПН, получающих гемодиализную терапию, до и после диализа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 28 пациентов с ХПН, находящихся на хроническом диализе (20–50 лет), 15 доноров (20–50 лет).

Исходом ХПН у 14 пациентов стал хронический гломерулонефрит (смешанная форма), у 10 – хронический пиелонефрит, у 4 – хронический интерстициальный нефрит, врожденная патология почек. 17 пациентов получили 200 и более диализов, 11 пациентов – менее 200 диализов. Концентрацию меди и активность ЦП изучали непосредственно перед и сразу после диализа натошак. Для определения активности ЦП использовали экспресс-метод Э.В. Тэна [12].

Содержание меди в сыворотке крови определяли с использованием реактивов фирмы Lachema «Био-Ла-Тест».

Гемодиализная терапия проводилась по стандартной методике (три раза в неделю сеансами по 4 часа на аппаратах Nipro Surdial (Япония) с точным волнометрическим контролем. Использовали полисульфоновые мембраны NT 1375 Spiraflo (Италия), ацетатный концентрат AC-2-10. Поток концентрата был 500 мл/мин, скорость кровотока 265 мл/мин, Kt/v- 1,47 0,06. В качестве антикоагулянта использовался фраксипарин в дозировке, рас-

считанной в зависимости от величины гематокрита и массы тела пациента.

Результаты исследования обрабатывали методами вариационной статистики. Достоверность различий сравниваемых показателей устанавливали с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У больных до диализа активность ЦП была достоверно ниже, чем у здоровых людей: $27,97 \pm 1,61$ и $37,27 \pm 1,03$ ед./л соответственно ($p < 0,001$).

После диализа активность ЦП достоверно повышалась до $38,03 \pm 1,67$ ед./л ($p < 0,001$) и прибли-

Таблица 1

Активность ЦП плазмы у больных с ХПН и у группы контроля

Группы	n	$\bar{X} \pm m$ Ед./л
Больные с ХПН до гемодиализа	28	$27,97 \pm 1,61$
Больные с ХПН после гемодиализа	28	$38,03 \pm 1,67^*$
Группа контроля	15	$37,27 \pm 1,03^*$

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с показателем группы больных до диализа.

жалась к значениям группы контроля ($p > 0,05$). Полученные данные сведены в табл. 1.

При определении концентрации меди не было выявлено достоверных различий между результатами группы контроля с значениями до диализа – $16,29 \pm 0,68$ и $16,34 \pm 0,91$ ммоль/л соответственно

Таблица 2

Концентрация меди в плазме у больных с ХПН и у группы контроля

Группы	n	$\bar{X} \pm m$ ммоль/л
Больные с ХПН до гемодиализа	28	$16,34 \pm 0,91$
Больные с ХПН после гемодиализа	28	$20,23 \pm 0,63^*$
Группа контроля	15	$16,29 \pm 0,68$

Примечание: * - различия достоверны по отношению к показателям группы больных до диализа.

($p > 0,05$). После диализа этот показатель достоверно повышался до $20,23 \pm 0,63$ ммоль/л (табл. 2).

Диализная терапия приводит не только к изменению активности ЦП и концентрации меди в плазме, но и к изменению характера гистограмм распределения. По сравнению с группой контроля

активность ЦП сдвинута влево, после диализа гистограмма распределения приближается к норме, но основание остается широким, одинаково сдвинутым в сторону как меньших, так и больших величин (рис. 1). Гистограмма распределения меди в контрольной группе и у больных до диализа име-

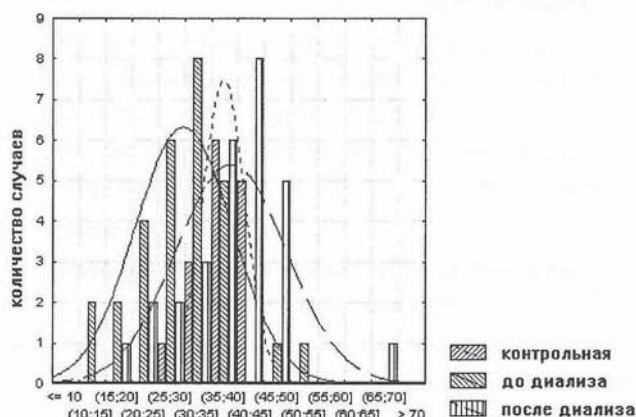


Рис. 1 Гистограмма распределения значений активности ЦП у больных до и после диализа и группы контроля.

ет практически одинаковый вид, после диализа увеличивается количество пациентов с более высоким содержанием меди (рис. 2).

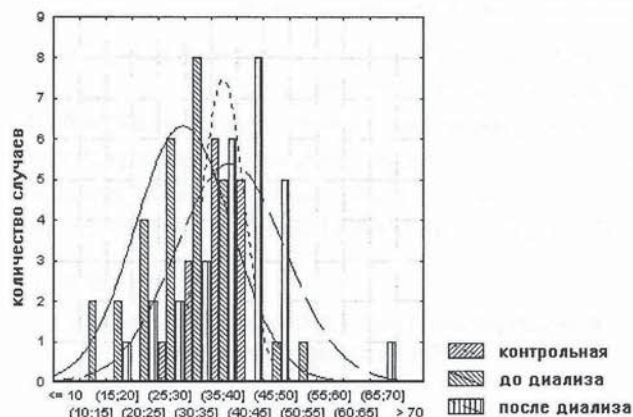


Рис. 2. Гистограмма распределения значений концентрации меди в плазме больных до и после диализа и группы контроля.

Между содержанием меди и активностью ЦП в плазме обнаружена корреляционная зависимость: коэффициент корреляции до и после диализа равен 0,73 ($p < 0,001$).

Не было выявлено никаких достоверных различий между значениями активности ЦП и концентрации меди в плазме в зависимости от нозологической единицы, приведшей к исходу в ХПН (рис. 3), но была обнаружена достоверно более низкая активность церулоплазмينا у больных, длительно находящихся на гемодиализе (табл. 3).

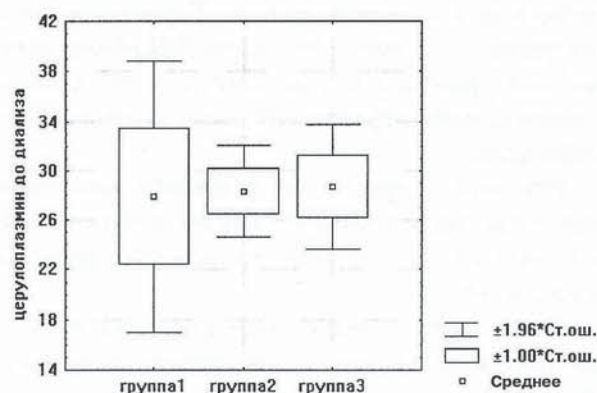


Рис. 3. Зависимость уровня активности ЦП от нозологической единицы, ставшей исходом в ХПН.

Таблица 3

**Показатели активности ЦП плазмы
в зависимости от количества
проведенных ГД**

Группа больных	n	$\bar{X} \pm m$
Получившие менее 200 гемодиализов	11	$31,71 \pm 2,29$
Получившие более 200 гемодиализов	17	$23,95 \pm 1,89^*$

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с показателем группы больных, получивших менее 200 диализов.

ОБСУЖДЕНИЕ

К снижению количества и активности церулоплазмينا могла привести прогрессирующая протеинурия при основном заболевании до начала диализной терапии [11,23]. Кроме того, у 80% обследуемых больных страдают хроническим гепатитом В или/и С, минимальной степени активности, гепатоцеллюлярной недостаточностью I степени, что могло привести к нарушению процесса синтеза церулоплазмينا в печени.

Активность ЦП угнетается накапливающимися уремическими токсинами, веществами низкой и средней молекулярной массы и вследствие их удаления из крови и исчезновения ингибирующего влияния в процессе гемодиализа возрастает активность ЦП.

Повышение активности ЦП – это ответ на оксидативный стресс, который испытывает пациент во время диализа. Источниками свободных радикалов являются фагоцитирующие клетки крови, усиление активности которых отмечено во время диализа. Активация моноцитов эндотоксинами происходит на диализной мембране, в результате происходит усиление генерации супероксид-аниона. В литературе указывается, что повышение содержания меди после диализа является маркером оксидативного стресса [17].

При определении концентрации меди не было выявлено достоверных различий между результатами у группы контроля со значениями больных. После диализа этот показатель достоверно повышался по сравнению с данными до диализа и группы контроля. Этот факт нельзя объяснить только лишь сгущением крови в результате проводимой ультрафильтрации. Гематокрит изменялся после диализа на 4,6%, а показатель меди увеличивался на 7,3%. Возрастание уровня меди в плазме больных после диализа, возможно, связано с возрастанием количества и активности ЦП после диализа, на что указывает коэффициент корреляции. Доказано существование положительной корреляции между уровнем меди и активностью ЦП в сыворотке [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных с ХПН, находящихся на хроническом диализе, активность ЦП снижена по сравнению со здоровыми, а содержание меди остается в пределах нормы.
2. Операция гемодиализа приводит к повышению уровня активности ЦП и содержания меди.
3. Активность ЦП и содержание меди в плазме имеют высокую степень положительной корреляции.
4. Активность церулоплазмينا не зависит от нозологической единицы, приведшей к исходу у ХПН.
5. У больных, длительно находящихся на диализе, активность церулоплазмينا достоверно ниже, чем у больных с меньшим сроком жизни на гемодиализе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алексеева Н.Н. Изменение активности церулоплазмينا в сыворотке крови под воздействием различных факторов (обзор) // Гигиена и санитария. -1991.-N8.- С.70-71.
2. Алешкин В.А., Новикова Л.И., Лютов А.Г. Белки острой фазы и их значение // Клиническая медицина. - 1988.- N8.- С.39-48.
3. Антоненко С.Г., Бердинских Н.К., Санина О.Л. и др. Влияние церулоплазмينا на метаболические процессы в печени мышей при нейтронном воздействии // Радиобиология. - 1990.- Т.30, Вып. 1.-С.80-81.
4. Антоненко С.Г., Бердинских Н.К., Шишко Е.Д., Околот Е.Н. Иммуномодулирующее действие церулоплазмينا при опухолевом росте и участие в нем циклических нуклеотидов //Вопр. онкологии.- 1985.- Т.31, N5. - С.48-52.
5. Богдан Г.М., Сизых Т.П., Сайфутдинов Р.Г., Матвеев В.Н. Изменение активности некоторых антиокислительных ферментов крови в процессе гемодиализа у больных с терминальной почечной недостаточностью // Тер. архив. - 1995.- Т.67, N12.- С.37-39.
6. Волощенко Ю.В., Бердинских Н.К., Санина О.Л., Гавриш И.Н. Влияние длительного введения церулоплазмينا на картину периферической крови животных // Гематология и переливание крови.- Киев, 1988. - Вып. 23.- С.53-55.
7. Говоров Н.Ю., Шаронов Б.П., Лызлова С.Н. // Бюлл. экспер. биол.- 1989.-N4. С.428-430.
8. Гребенников Е.П., Избицкая Н.Г. Содержание меди и цинка в крови и показатели коагулограммы при острой кровопотере в условиях наркоза // Акушерство и гинекология.- 1979.- N2.- С.33-35.
9. Добротина Н.А., Рутницкий А.Ю., Гладышева М.В., Ежова Г.П. Полифункциональность церулоплазмينا. Обоснование применения // Усп.совр. биологии.- 1999.- Т.119, N4.- С.375-379.
10. Рыльков В.В., Тарасьев М.Ю., Мошков К.А. Новая форма медьсодержащих центров в церулоплазмине человека // Биохимия.-1990.- Т.55, N 8. -С.1367-1374.
11. Санина О.Л., Бердинских Н.К. Биологическая роль церулоплазмينا и возможности его клинического применения (обзор литературы) // Вopr. мед. химии.- 1986.- N5.- С.7-14.
12. Тэн Э.В. Экспресс-метод определения активности церулоплазмينا в сыворотке крови // Лаб. дело.-1989.- 1981.- N6.- С. 20-22.
13. Чистякова А.И., Чистяков Б.И. Некоторые закономерности изменения уровня меди в крови, плазме у детей с анемическими состояниями // Педиатрия.-1976.- N8. С.51-53.
14. Bonaefout-Rousselot D., Jandon M.C., Issad B., et al. Antioxidant status of elderly chronic renal patients treated by contineous ambulatory peritoneal dialysis // Nephrol. Dial. Transplant.-1997. Vol. 12, N7.- P.1399-1405.
15. Buemi M., Allegra A., Corica F. et al. Reduced blood bcl-2-protein concentration in patients on hemodialysis // Blood Purif.- 1998.- Vol.16, N6.- P.312-316.
16. Chen C.K., Liaw J.M., Juang J.G., Lin T.H. Antioxidants enzymes and trace elements in haemodialysis patients// Biol.Trace Elem.Res. -1997. -Vol.58, N1-2. -P.149-157.
17. Huang X., Cuajungo M.P., Atwood C.S., et al. Cu(2) potentiation of alzheimer abeta neurotoxicity. Correlation with cell-free hydrogen peroxide production and metal reduction// J. Biol. Chem.- 1999.- Vol.274, N52.-P. 37111-37116.
18. Gomi F., Matsuo M. Effect of copper deficiency on the activity levels of ceruloplasmin and superoxide dismutase in tissues of young and old rats // Aging Milano.- 1995.- Vol.7, N1.- P.61-66.
19. Nikulina H.H., Baraniela, Korol L. Antioxidants of blood enzyme in kidney function disorders in man // Ukr. Biochim. Zh.- 1998, Vol.70, N1.- P. 82-87.
20. Pavlov S.B. Cooper and zinc metabolic derangement in patients with chronic pyelonephritis developing nephrosclerosis and renal insufficiency // Urol. Nephrol.- Mos.- 1998.- N1.-P. 7-9.
21. Podraska L., Sasinka M., Rasz O. et al. Relation between metabolism of trace elements and the antioxidant defense systeme in chronic nephropathy // Cas.Lec.Chesk. -1999.- Vol.138, N11.-P. 337-339.
22. Sergeev A.G., Pavlov A.R., Revina A.A., Yarpolov A.I. The mechanism of interaction of ceruloplasmin with superoxide radicals // Int.J. Biochem.- 1993.- Vol.25, N11.- P.1549-1554.
23. Yamazaki M., Ito S., Usami A. et al. Urinary excretion rate of ceruloplasmin in non-insulin-dependent diabetic patients with different stages of nephropathy // Eur. J. Endocrinol.- 1995.- Vol.132, N 6.- P.681-687.
24. Zima T., Tesar V., Mesteck O., Nemecek K. Trace elements in end-stage renal disease. Clinical implication of trase elemens // Blood-Purif.-1999.-Vol.17, N4.-P. 187-188.

Поступила в редакцию 20.12.2002 г.