

УДК 577.121.17.616.61-002

МЕТАБОЛІЗМ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТІ (КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

*Ткаченко Л.І., Синяченко Т.Ю., Толстой В.А., Левада І.М., Дяков І.М.
Донецький державний медичний університет*

Хронічний гломерулонефрит (ХГН) належить до найбільш поширених захворювань нирок, а виникнення хвороби здебільшого в осіб молодого віку, прогресуючий її перебіг, рання інвалідизація і смертність хворих роблять проблему соціально важливою. ХГН є причиною хронічної ниркової недостатності (ХНН) у кожного четвертого-п'ятого хворого. Незважаючи на впровадження в практику все нових і нових засобів патогенетичної терапії захворювання, ефективність лікувальних заходів при ХГН почасти залишається незадовільною, що диктує необхідність розробки принципово нових підходів до лікування хвороби.

В патогенезі ХГН неабияка роль відводиться змінам метаболізму оксиду азоту (NO), функції якого простираються від регуляції кров'яного тиску до внутрішньоклітинної сигнальної трансдукції. NO є унікальним медіатором міжклітинної взаємодії, що бере участь в підтримці гомеостатичних параметрів організму у формуванні базального тону судин, поліпшення реологічних властивостей крові шляхом регуляції процесів агрегації її формених елементів, стабілізації проникності судинної стінки, наділений вільнорадикальними властивостями. В ендотеліальних, мезангіальних та епітеліальних клітинах нирок відбувається постійний синтез NO, який регулює ренальний кровотік і ниркову екскреторну функцію. NO відіграє істотну роль у регуляції нирками водно-сольового обміну. Можна припустити, що корекція зміненого метаболізму NO при ХГН сприятиме підвищенню ефективності лікування захворювання.

Під спостереженням перебувало 107 пацієнтів, серед яких було 58,9% чоловіків і 41,1% жінок у віці від 15 до 65 років (в середньому $33,5 \pm 1,21$ років). В 56,5% випадках виявлено мезангіопрولیферативний ХГН, а в 43,5% – мезангіокапілярний (мембранопрولیферативний). В 11,2% хворих діагностовано нефротичний синдром (у 83,3% випадків – “повний”, з периферич-

ними набряками і трансудацією в порожнинах). Підвищення артеріального тиску встановлено у 68,2% спостережень, причому мінущий характер артеріальної гіпертензії констатовано у 43,9% пацієнтів, а стійкий у 24,3%.

Вивчено стан обміну NO у тварин з експериментальним гломерулонефритом та інтактних особнів. Експеримент поставлено на 50 щурах лінії Вістар (маса ~250 г), яких було розподілено на 5 груп. 1-у групу (контрольну) склали інтактні особні (10 щурів), 2-у групу – неліковані тварини з моделлю захворювання (10 особнів), 3-ю – тварини з гломерулонефритом, котрі одержували глюкокортикоїдні гормони і цитостатики, які є інгібіторами синтезу NO (10 особнів), 4-у – тварини з гломерулонефритом, які отримували на фоні глюкокортикоїдних гормонів і цитостатиків інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (стимулятори синтезу NO), 5-у – тварини з гломерулонефритом, що на тлі глюкокортикоїдних гормонів і цитостатиків одержували кардіоселективний бета-адреноблокатор небіволлол (стимулятор синтезу NO).

Гломерулонефрит моделювали шляхом триразового введення щурам у корінь хвоста (по 5 мг/кг маси тварини) повного ад'юванта Фрейнда з нирковим антигеном і розчином селезінкової дезоксирибонуклеїнової кислоти великої рогатої худоби на фоні іонізуючого опромінення (0,45 Гр через 14 днів після першого введення і 9 днів після другого). Дозу другого введення ад'юванта Фрейнда зменшували в 2 рази в порівнянні з першою, а дозу третього введення знижували ще вдвічі в порівнянні з другою. Моделювання хвороби здійснювали протягом 1 місяця. Тварин 2-ої групи не лікували, а щурам 3-ої, 4-ої і 5-ої груп через місяць від початку експерименту щодня внутрішньом'язово впродовж 1 місяця вводили циклофосфамід (5 мг/кг) і дексаметазон (1 мг/кг). Тваринам 4-ої групи через спеціальний зонд у порожнину шлунку

вводили еналаприл (1 мг/кг), а тваринам 5-ої групи – небіволол (0,5 мг/кг). За два місяці з початку експерименту в умовах етерового наркозу щурів виводили з експерименту.

Рівень стійких метаболітів NO в сироватці крові і сечі (нітритів) визначали з використанням реактору-відновлювачу ("Nitrate reductor"), стінки якого були покриті реагентним шаром з вмістом кадмію, обробленого міддю. В результаті доторкнення до проби цей шар відновлював нітрати до нітритів у лужному середовищі. В рамках кількісного визначення нітритів спектрофотометричним методом будували калібрувальну криву для оптичної густини стандартних розчинів NaNO_2 в діапазоні концентрацій від 0 до 150 мкмоль. Вимірювання здійснювали на спектрофотометрі при довжині хвилі 540 нм. Вміст вільної амінокислоти аргініну (попередника NO) в плазмі вивчали на автоматичному амінокислотному аналізаторі "AAA 339M – Microtechna" (Чехія). Циклічні нуклеотиди – цАМФ і цГМФ (останній з яких є учасником обміну NO) визначали імуноферментним методом за допомогою наборів "Amersham" (Велика Британія).

Якщо у здорових людей рівень нітритів у крові і сечі відповідно склав $4,4 \pm 0,13$ мкмоль/л і $18,7 \pm 0,85$ мкмоль/л, то при ХГН ці показники вірогідно зростали, складаючи $5,9 \pm 0,19$ мкмоль/л і $41,2 \pm 1,28$ мкмоль/л. У хворих з сечовим синдромом рівень нітритів у крові дорівнював $4,0 \pm 0,06$ мкмоль/л і достовірно зменшувався в порівнянні з параметрами в контролі, в той час як при розвитку нефротичного синдрому цей показник в 3,7 рази перевищував аналогічний у здорових людей ($p < 0,001$). Окрім зростання рівня нітритів у крові за нефротичного синдрому, помітним було збільшення концентрації цих метаболітів і в сечі. У разі збереженої функції нирок вміст нітритів у крові і сечі дорівнював $4,2 \pm 0,11$ мкмоль/л і $40,5 \pm 1,69$ мкмоль/л, а у випадках ХНН – $11,1 \pm 0,43$ мкмоль/л і $43,4 \pm 3,17$ мкмоль/л. Концентрація аргініну, цАМФ і цГМФ у крові здорових людей дорівнювала відповідно $6,9 \pm 0,52$ мг/л, $35,5 \pm 2,12$ пкмоль/мл і $11,0 \pm 1,06$ пкмоль/мл. Якщо рівень амінокислоти і цАМФ у хворих на ХГН мало відрізнявся від значень у контролі, то вміст цГМФ у плазмі втричі зрос-

тав. Рівень нітритів у крові хворих на ХГН статистично вірогідно прямо корелював з показниками оксипуринолемії і натрійемії, а обернено – з кліренсами креатиніну, сечовини та оксипуринолу. Не виявлено зв'язку з кліренсовими тестами неорганічних сполук.

В інтактних тварин рівень у крові нітритів, цАМФ, цГМФ і протиниркових антитіл відповідно склав $4,8 \pm 0,29$ мкмоль/л, $26,9 \pm 2,85$ пкмоль/мл, $35,3 \pm 3,91$ пкмоль/л і 1:ln1,0±0,10. У разі розвитку експериментального гломерулонефриту ці показники достовірно зростали, складаючи $7,9 \pm 0,72$ мкмоль/л, $85,2 \pm 8,90$ пкмоль/мл, $55,8 \pm 3,87$ пкмоль/мл і 1:ln2,6±0,24. Застосування глюкокортикоїдних гормонів і циклофосфаміду супроводжувалося нормалізацією метаболітів NO й істотним зменшенням концентрацій циклічних нуклеотидів на фоні існуючих високих титрів протиниркових антитіл (відповідно $5,0 \pm 0,33$ мкмоль/л, $59,2 \pm 6,11$ пкмоль/мл, $11,1 \pm 2,16$ пкмоль/мл, 1:ln2,1±0,19). Показники цГМФ уже статистично вірогідно не мали переваги над аналогічним в контролі, а були різко зниженими, причому співвідношення цАМФ/цГМФ склало 5:1 (в інтактних щурів – 1:1). Включення до комплексу лікування заходів еналаприлу мало впливало на дію гормонів та імунодепресанту цитотоксичної дії, а показники склали $5,4 \pm 0,37$ мкмоль/л, $61,3 \pm 5,48$ пкмоль/мл, $12,3 \pm 2,25$ пкмоль/мл, 1:ln1,9±0,18 (співвідношення цАМФ/цГМФ – 5:1). Доповнення лікування небівололом супроводжувалося достовірним підвищенням концентрації нітритів/нітратів у крові на фоні нормалізації концентрації цАМФ/цГМФ і титрів протиниркових антитіл.

Результати терапії хворих на ХГН зумовлювалися віком пацієнтів, артеріальною гіпертензією і морфологічним варіантом хвороби. На ефективність лікування впливали рівень протеїнурії, ступінь альбумінурії, показники фібронектинурії, β_2 -мікроглобулінурії, кальційурії, фосфорурії, кислотності і поверхневого натягу сечі. Результати лікування пацієнтів залежали від показників у крові білкового і ліпідного обміну, концентрації окремих імуноглобулінів і вмісту протиниркових антитіл, кліренсів креатиніну, магнію і фосфору, що можуть бути прогностичними факторами у відношенні результатів терапії. Позитивні ре-

зультати лікування констатовано в 1/3 хворих на ХГН. Застосування стимуляторів синтезу NO значно підвищувало ефективність терапії, причому використання небівололу мало перевагу над дією інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ). Найкращі результати досягалися від комбінованого призначення небівололу з ІАПФ, що мали позитивний вплив не тільки на артеріальну гіпертензію, а й інші ознаки захворювання (нефротичний синдром, ниркові функції). Включення до комплексу лікувальних заходів небівололу потенціювало дію глюкокортикоїдних гормонів і цитостатиків, але зі збільшенням віку хворих і тривалості захворювання ефективність терапії погіршувалася. Прогноз позитивними ознаками щодо подальшого ефекту небівололу у хворих на ХГН є високі показники лімфоцитурії і калійурії, а також низька концентрація окспуринолу в крові. Лише в процесі небівололтерапії пригнічувалися параметри β_2 -мікроглобулінурії і калійемії. Крім того, препарату були властиві натрій- і магнійуретичний ефекти. Побічних дій у хворих на ХГН небіволол не чинив.

Резюме

МЕТАБОЛИЗМ ОКСИДА АЗОТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Ткаченко Л.И., Синяченко Т.Ю., Толстой В.А., Левада И.М., Дяков М.М.

Результаты терапии больных хроническим гломерулонефритом определялись возрастом пациентов, артериальной гипертензией и морфологическим вариантом болезни. На эффективность лечения влияли уровень протеинурии, степень альбуминурии, показатели фибронектинурии, бета-2-микрoглобулинурии, кальцийурии, фосфорурии, кислотности и поверхностного натяжения мочи. Результаты лечения пациентов зависели от показателей в крови белкового и липидного обменов, концентрации отдельных иммуноглобулинов и содержания антипочечных антител, клиренса креатинина, магния и фосфора, что может быть прогностическими факторами в отношении результатов терапии. Позитивные результаты лечения констатированы у 1/3 больных хроническим гломерулонефритом. Применение стимуляторов синтеза NO зна-

чительно повышало эффективность терапии, причем использование небиволола имело преимущество над действием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Наилучшие результаты достигались комбинированным назначением небиволола с ИАПФ, что имело позитивное влияние не только на артериальную гипертензию, но и другие признаки заболевания (нефротический синдром, почечные функции). Включение в комплекс лечебных мероприятий небиволола потенцировало действие глюкокортикоидных гормонов и цитостатиков, но с увеличением возраста больных и длительности заболевания эффективность терапии ухудшалась. Позитивными прогностическими признаками относительно последующего применения небиволола у больных с хроническим гломерулонефритом являются высокие показатели лимфоцитурии и калийурии, а также низкая концентрация окспуринола в крови. Только в процессе небивололтерапии подавлялись параметры бета-2-микрoглобулинурии и калиемии. Кроме того, препарату были свойственные натрий- и магнийуретические эффекты. Побочного действия небиволола на больных с хроническим гломерулонефритом не наблюдалось.

Summary

METABOLISM OF NITROGEN OXIDE AT CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS (CLINICAL-EXPERIMENTAL INVESTIGATION)

Tkachenko L.I., Sinyachenko T.J., Tolstoy V.A., Levada I.M., Dyakov M.M.

The results of the therapy of chronic glomerulonephritis patients were determined by their age, arterial hypertension and a morphological variant of disease. Efficiency of treatment was influenced by proteinuria level, degree albuminuria, parameters of fibronectinuria, beta-2-mictoglobunuria, calciuria, phosphouria, acidities and superficial tension of urine. The results of treatment depend on parameters in blood albuminous and lipid exchanges, concentration of separate antibodies and the contents of antirenal antibodies, creatinine clearance, magnesium and phosphorus that can be prognostic factors concerning the results of therapy. Positive results of treatment are ascertained at 1/3 of patients with chronic glomerulonephritis. Application of stimulators of NO synthesis considerably raised efficiency

of therapy, and the use of nebigolole had advantage above action of inhibitors of angiotensine converting enzyme (ACE). The best results were achieved by the combined assignment of nebigolole with ACE, that had positive influence not only on an arterial hypertension, but also other attributes of the disease (nephritic syndrome, renal functions). Inclusion of nebigolole in a complex of medical actions enforced the action of glucocorticoid hormones and cytostatics, but with the increase of patients age and duration of disease efficiency of therapy has worsened.

The prognostic attributes concerning the subsequent application of nebigolole at the patients with chronic glomerulonephritis high parameters of lymphocyturia and calcariuria, and also low concentration of oxpurinole in blood are positive. Only in the process of therapy with nebigolole parameters of beta-2-microglobunuria and calcariuria were suppressed. Besides to the preparation sodium and magnesiumuretic effects were peculiar. Nebigolole adverse action on the patients with chronic glomerulonephritis have not been observed.

УДК 616.61.002.234:615-085.33

ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

*Харченко Л.А., Якуб А.А., Иванчинов И.Г.
Институт нефрологии АМН Украины*

Проведен анализ лечения 26 больных с синдромом позиционного сдавления (СПС) в отделении экстракорпоральной детоксикации больницы №3 г. Киева.

Больные поступили в стационар в среднем на 4-й день от начала заболевания с крайними колебаниями от 1 до 7 суток. У 78% больных СПС развился на фоне экзогенной интоксикации (алкоголь и др.). В 2-х случаях СПС сочетался с отморожением. Длительность позиционного сдавления колебалась от 12 до 48 часов, в среднем 17 часов. Тяжесть течения заболевания находилась в прямо пропорциональной зависимости от объема поражения мышечного массива, длительности периода от момента сдавления до начала интенсивной терапии, объема хирургического вмешательства. Хирургические методы лечения (фасцитомия, ампутации) применяли в 37% случаев и, по нашим наблюдениям не улучшали, а усложняли проведение интенсивной терапии, увеличивая инфицирование тканей.

Учитывая тот факт, что патогенетической основой СПС является эндогенная интоксикация, запускающая патобиохимические процессы, приводящие к развитию острой почечной недостаточности, мы считали целесообразным, как можно более раннее применение методов экстракорпоральной детоксикации способных разорвать «замкнутый круг» патологических про-

цессов.

Предпочтение отдавали гемодиализу в режиме ультрафильтрации. Средний показатель суммарной продолжительности сеансов гемодиализа в расчете на одного больного составлял 32,5 часов. Средняя длительность анурии составляет 13 суток. Восстановление выделительной функции почек контролировали по восстановлению количества мочи, ее концентрационной способности, а также регистрации клиренсов мочевины и креатинина.

В данной группе больных требовалось применение антибиотиков с лечебной целью, так как у 87% больных были инфицированы раны и проведены оперативные вмешательства. Применение антибиотиков производилось после определения микробиологической чувствительности отделяемого из раны по «экспресс методу» через 24 часа. В случаях экстренного назначения антибиотиков их назначали эмпирически с последующей коррекцией через 24-48 часов по принципу «де-эскалационной» антибиотикотерапии.

Как видно из таблицы, учитывая микробиологическую флору высеваемой из ран, а также фармакоэкономику, чаще всего таким больным применялся цефалоспирин IV поколения цефепим. Приводимые в таблице антибиотики применялись как в монотерапии так и в комбинациях.