

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ:

навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Українського науково-дослідного інституту
медицини транспорту Міністерства охорони
здоров'я України та
Фізико-хімічного інституту ім. О.В.Богатського
Національної Академії наук України

№ 2 (4), 2006 р.

Заснований у 2005 р.



ЗАСНОВНИКИ:

УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ
ІНСТИТУТ МЕДИЦИНИ ТРАНСПОРТУ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ФІЗИКО-ХІМІЧНИЙ ІНСТИТУТ ІМ.
О.В.БОГАТСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
НАУК УКРАЇНИ

Головний редактор
Науковий редактор

д.м.н. А.І.Гоженко
д.м.н. Л.М.Шафран

FOUNDERS:

THE UKRAINIAN SCIENTIFIC-RESEARCH INSTI-
TUTE OF TRANSPORT MEDICINE OF THE MIN-
ISTRY OF PUBLIC HEALTH OF UKRAINE

A.V.BOGATSKY PHYSICAL AND CHEMICAL IN-
STITUTE OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCI-
ENCES OF UKRAINE

The editor-in-chief
The scientific editor

A.I.Gozhenko
L.M.Shafran

Редакційна колегія

Л.В.Басалаєва; Д.В.Большой; д.м.н. Г.К.Васильєв;
д.м.н. А.М.Войтенко; В.М.Євстаф'єв;
Т.Л.Лебедева; д.м.н. В.О.Лісобеєв; д.б.н.
І.А.Кравченко; д.м.н. Б.А.Насібулін; Б.В.Панов;
Н.Ф.Петренко; О.Г. Пихтєєва (відповідальний сек-
ретар); д.м.н. Е.М.Псядло; Д.П.Тімошина

Editorial board

L.V.Basalaeva; D.V.Bolshoy; G.K.Vasiljev; A.M. Vo-
jtenko; V.M.Evstafjev; T.L. Lebedeva; V.A.Lisobey;
B.A.Nasibullin; B.V.Panov; N.F.Petrenko;
E.G.Pykhteeva (the responsible secretary);
E.M.Psiadlo; D.P.Timoshina

Склад наукової редакційної ради:

С.А.Андронаті (Україна); В.П.Антонович (Украї-
на); Л.І.Власик (Україна); Ю.Л.Волянський (Украї-
на); М.Р.Гжеготський (Україна); В.А.Голіков
(Україна); М.Я. Головенко (Україна);
Ю.І.Губський (Україна); В.М.Запорожан (Украї-
на); В.О.Капцов (Росія); А.Кеттруп (Німеччина);
М.О.Колесник (Україна); П.Г.Костюк (Україна);
Ю.І.Кундієв (Україна); Р.Ф.Макулькін (Україна);
В.В.Мухін (Україна); Р.Ольшанський (Польща);
А.Є.Поляков (Україна); М.Г.Проданчук (Україна);
В.Г.Руденко (Україна); Х.Саарні (Фінляндія);
А.М.Сердюк (Україна); І.Твардовська (Польща);
І.М.Трахтенберг (Україна); Ш.Хан (США);
А.З.Цфасман (Росія); Б.М.Штабський (Україна);
О.П.Яворівський (Україна)

Structure of scientific editorial advice:

S.A.Andronati (Ukraine); V.P.Antonovich
(Ukraine); L.I.Vlasik (Ukraine); Yu.L.Voliansky
(Ukraine); M.R.Gzhegotsky (Ukraine); V.A.Golikov
(Ukraine); M.J.Golovenko (Ukraine); Yu.I.Gubsky
(Ukraine); V.M.Zaporozhan (Ukraine);
V.O.Kaptsov (Russia); A.Kettrup (Germany);
M.O.Kolesnik (Ukraine); P.G.Kostiuk (Ukraine);
Yu.I.Kundiev (Ukraine); R.F.Makulkin (Ukraine);
V.V.Mukhin (Ukraine); R.Olszański (Poland);
A.E.Poljakov (Ukraine); M.G.Prodanchuk (Ukrai-
ne); V.G.Rudenko (Ukraine); H.Saarni (Finland);
A.M.Serdjuk (Ukraine); I.Twardowska (Poland);
I.M.Trahtenberg (Ukraine); Sh.U. Khan (USA);
A.Z.Tsfasman (Russia); B.M.Shtabsky (Ukraine);
O.P.Yavorovsky (Ukraine)

Адреса редакції:

вул. Канатна, 92, 65039, м. Одеса, Україна
Тел/факс: 380-482-22-53-64
380-48-728-01-47
E-mail: medtrans@te.net.ua; med_trans@paco.net.

The address of editorial office:

Kanatnaya str., 92, 65039, Odessa, Ukraine
Phone/fax: 380-482-22-53-64
380-48-728-01-47
E-mail: medtrans@te.net.ua; med_trans@paco.net.

Журнал зареєстрований Держкомітетом по
телебаченню та радіомовленню України
31 травня 2005 р. Свідоцтво: серія KB № 9901
ISSN 1818-9385

The Journal is registered by the State Committee
on TV and broadcasting of Ukraine
May 31, 2005. The certificate: series KB № 9901
ISSN 1818-9385

Рукописи не повертаються авторам. Відповідальність за достовірність та інтерпретацію даних несуть ав-
тори статей. Редакція залишає за собою право скорочувати матеріали по узгодженню з автором.

Manuscripts are returned to the authors. Authors bear all responsibilities for correctness and reliability of the
presented data. Edition retain the right to reduce the size of the materials in agreement with the author.

**Роботи, що представлені в цьому номері, рекомендовані до друку Вченою радою
УкрНДІ медицини транспорту, протокол № 4 від 28 квітня 2006 р.**

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТРАНСПОРТНОЙ МЕДИЦИНЫ:

окружающая среда; профессиональное здоровье; патология

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Украинского научно-исследовательского
института медицины транспорта
Министерства здравоохранения Украины и
Физико-химического института
им. А.В.Богатского Национальной академии
наук Украины

№ 2 (4), 2006 г.

Основан в 2005 г.



Содержание:

ЗВЕРНЕННЯ ПРЕЗИДЕНТА АМН
О.Ф.ВОЗІАНОВА ДО УЧАСНИКІВ СИМ-
ПОЗИУМУ «ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ
ТОКСИЧНИХ НЕФРОПАТІЙ»

8

Проблемные статьи

ПАТОГЕНЕЗ ТОКСИЧЕСКИХ
НЕФРОПАТИЙ — *Гоженко А.И.*

9

РОЛЬ АПОПТОЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ
ТОКСИЧЕСКИХ НЕФРОПАТИЙ —
Шафран Л.М.

15

Экспериментальные исследования

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА
НЕФРОТОКСИЧНИХ ЕФЕКТИВ РТУТІ І
СВИНЦЮ ПРИ ЇХ ТРИВАЛИЙ ДІЇ НА
ОРГАНІЗМ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ —
*Трахтенберг І.М., Луговський С.П.,
Дмитруха Н.М., Короленко Т.К.,
Легкоступ Л.А., Тимошина Д.П.*

26

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
ЭНДОТОКСИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ —
Кришталь Н.В.

34

ПЕКТИНОПРОФІЛАКТИКА
НЕФРОТОКСИЧНОЇ ДІЇ МАЛИХ ДОЗ
РТУТІ — *Козлов К.П., Губар І.В.,
Діденко М.М.*

37

КОРЕКЦІЇ ГЕНТАМІЦИНОВОЇ
НЕФРОПАТІЇ ШЛЯХОМ ВВЕДЕННЯ
БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ ТА
ПРЕДУКТАЛУ У БІЛИХ ЩУРІВ —
*Владимирова М.П., Котужинська С.Г.,
Корнеєнко Т.В., Кругман І.С.*

40

Content:

COMPLIMENTARY ADDRESS OF THE
PRESIDENT OF MEDICAL ACADEMY
A.F.VOZIANOV TO PARTICIPANTS OF
SYMPOSIUM "PATHOGENETIC
MECHANISMS OF TOXIC
NEPHROPATHIES"

Problem articles

PATHOGENESIS OF TOXIC
NEPHROPATHIES — *Gozhenko A.I.*

ROLE OF APOPTOSIS IN THE
PATHOGENY OF TOXIC
NEPHROPATHIES — *Shafraan L.M.*

Experimental researches

COMPARATIVE DESCRIPTION OF
NEPHROTOXIC EFFECTS OF
HYDRARGYRUM AND LEAD AT THE
LONGTIME ACTION ON THE ORGANISM
OF RATS OF A DIFFERENT AGE —
*Trakhtenberg I.M., Lugovskoy S.P.,
Dmytrukha N.N., Korolenko T.K., Legkostup
L.A., Timoshina D.P.*

PATHOGENETIC MECHANISMS OF
ENDOTOXIC NEPHROPATHY —
Krishtal N.V.

PECTIN PROPHYLAXIS FOR
NEPHROTOXIC ACTION OF SMALL
DOSES OF MERCURY — *Kozlov K.P.,
Gubar I.V., Didenko M.M.*

CORRECTIONS OF GENTOMYCINE-
INDUCED NEPHROPATHY AT WHITE
RATS BY INTRODUCTION OF THE AMBER
ACID AND PREDUCTAL — *Vladimirova
M.P., Kotuzhinskaya S.G., Korneenko T.V.,
Krugman I.S.*

Содержание:

ОСМОРЕГУЛИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК ПРИ ТОКСИЧЕСКИХ НЕФРОПАТИЯХ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ЧЕТЫРЕХХЛОРИСТЫМ УГЛЕРОДОМ — *Гончарова Л.В., Кузьменко И.А.*

О НЕФРОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТАХ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ ХЛОРИДА КАДМИЯ — *Карчаускас В.Ю., Котужинская С.Г.*

МОРФОЛОГІЧНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ У НИРКАХ ЩУРІВ З ТОКСИЧНОЮ НЕФРОПАТІЄЮ ПРИ ВАГІТНОСТІ — *Слущенко О.М., Насібуллін Б.А., Вернидуб І.В.*

К ВОПРОСУ О НЕФРОТОКСИЧНОСТИ СВИНЦА, КАДМИЯ И РТУТИ У ЖИВОТНЫХ — *Андрусишина И.Н., Лампека Е.Г., Голуб И.А.*

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН В НИРКАХ ЩУРІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ВПЛИВІ СВИНЦЮ — *Луговський С.П., Комаров М.А., Легкоступ Л.А., Білко Т.О.*

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ АДРИБЛАСТИНА — *Пыхтеев Д.М., Холодкова Е.Л., Щербатюк А.Л., Козаненко О.*

СОСТОЯНИЕ И РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОЧЕЧНОГО РЕЗЕРВА В КОМПЕНСАЦИИ НЕФРОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ИФОСФАМИДА — *Трусова М.В.*

ВПЛИВ ЛІПІНУ НА СТАН ФУНКЦІЇ НИРОК ПРИ НЕФРОТОКСИЧНІЙ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ — *Федорук О.С., Владиченко К.А.*

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРНАТРИЕВОЙ ДИЕТЫ — *Гоженко А.И., Шпак В.С.*

РОЛЬ МЕТАЛЛОТИОНЕИНА В РАЗВИТИИ ТОКСИЧЕСКИХ НЕФРОПАТИЙ — *Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В.*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОГО НЕФРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СВИНЕЦСОДЕРЖАЩИХ ЛКМ — *Третьяков А.М., Тимошина Д.П., Третьякова Е.В.*

Content:

43 OSMOREGULATING FUNCTION OF KIDNEYS AT TOXIC NEPHROPATHIES CAUSED BY CARBON TETRACHLORIDE — *Goncharova L.V., Kuzmenko I.A.*

47 ABOUT NEPHROTOXIC DISTINCTIONS OF CADMIUM CHLORIDE DOZES — *Karchauskas V.J., Kotuzhinskaya S.G.*

49 MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF RAT'S KIDNEYS AGAINST A BACKGROUND OF TOXIC NEPHROPATHY DURING PREGNANCY — *Sluchenko A.N., Nasibullin B.A., Vernidub I.V.*

53 TO QUESTION ABOUT NEPHROTOXICITY EFFECT OF LEAD, CADMIUM AND MERCURY IN ANIMALS — *Andrusishina I.N., Lampeka E.G., Holub I.A.*

57 AGE FEATURES OF MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN KIDNEYS OF RATS AT CHRONIC INFLUENCE OF LEAD — *Lugovskiy S.P., Komarov M.A., Legkostup L.A., Bilko T.O.*

60 MORPHOLOGICAL FEATURES OF KIDNEY TISSUE OF MICE IN THE CONDITIONS OF THE ADRIBLASTIN ACTION — *Pykhteyev D.M., Kholodkova O.L., Shcherbatyuk A.L., Kozanenko O.*

65 CONDITION AND ROLE FUNCTIONAL RENAL RESERVE IN INDEMNIFICATION OF NEPHROTOXIC EFFECTS OF IPHOSPHOMIDE — *Trusova M.V.*

67 THE INFLUENCE OF LIPIN DRUG ON THE STATE OF RENAL FUNCTION IN CASE OF NEPHROTOXIC ACUTE RENAL FAILURE — *Fedoruk O.S., Vladychenko K.A.*

70 FEATURES OF THE FUNCTION STATE OF WHITE RAT KIDNEYS IN THE CHRONIC HYPERSODIUM DIET — *Gozhenko A.I., Shpak V.S.*

76 THE ROLE OF METALLOTHIONEIN IN DEVELOPMENT OF TOXIC NEPHROPATHIES — *Shafran L.M., Pykhteeva E.G., Bolshoy D.V.*

81 EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF PROBABLE NEPHROTOXIC EFFECTS OF PLUMBIFEROUS PAINTS — *Tretiakov A.M., Timoshina D.P., Tretiakova E.V.*

Содержание:

Клинические исследования

К ВОПРОСУ О ВЫЯВЛЯЕМОСТИ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ – ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ И ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ — *Макарова Г.В., Авраменко А.А.*

РОЛЬ ВАЗОРЕГУЛЯТОРНИХ ТА ГЕМОДИНАМІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНИХ ХВОРОБ НИРОК — *Мойсеєнко В.О., Біякова О.В., Пасько І.В.*

ТОКСИЧНІ НЕФРОПАТІЇ ТА МІКРОЕЛЕМЕНТИ — *Никула Т.Д., Красюк І.В.*

П'ЯТИРІЧНИЙ КЛІНІЧНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ІНТЕРСТИЦІАЛЬНОГО НЕФРИТУ. МЕХАНІЗМИ ХРОНІЗАЦІЇ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ. — *Дудар І.О., Величко М.Б., Крот В.Ф., Гончар Ю.І., Мюнталь О.М.*

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОДАГРИЧЕСКОЙ (ГИПЕРУРИКЕМИЧЕСКОЙ) НЕФРОПАТИИ — *Ермолаева М.В., Астахова Н.Ю., Синяченко О.В., Лаушкина Е.М.*

ОСОБЛИВОСТІ ДІЯЛЬНОСТІ НИРОК ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ЗА УМОВ НАВАНТАЖЕННЯ СОЛЬОВИМ РОЗЧИНОМ — *Свірський О.О., Пшевлоцька В.Г., Панов Б.В., Топор О.А.*

МЕЖФАЗНАЯ ТЕНЗИОРЕОМЕТРИЯ МОЧИ - НОВЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК — *Синяченко О.В.*

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ В НИРКАХ ПРИ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ (огляд літератури) — *Федорук О.С., Владиченко К.А., Жуков В.А.*

МЕТАБОЛИЗМ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТІ (КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ) — *Ткаченко Л.І., Синяченко Т.Ю., Толстой В.А., Левада І.М., Дяков І.М.*

ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ — *Харченко Л.А., Якуб А.А., Иванчинов И.Г.*

Content:

Clinical researches

86

ON IMPORTANCE OF THE PRESENCE OF HELICOBACTER INFECTION IN THE PATIENTS SUFFERING FROM THE CHRONIC BRONCHITIS AND CHRONIC PYELONEPHRITIS — *Makarova G.V., Avramenko A.A.*

86

89

ROLE OF VASOREGULATORY AND HEMODYNAMIC INFRINGEMENTS IN THE PROGRESS OF RENAL CHRONIC DISEASES — *Mojseenko V.A., Bijakova O.V., Pasko I.V.*

92

TOXIC NEPHROPATHIAE AND MICROELEMENTS — *Nikula T.D., Krasjuk I.V.*

96

THE FIVE YEARS' CLINICAL ANALYSIS OF INTERSTITIAL NEPHRITIS. MECHANISMS OF CHRONIZATION AND PROGRESS. — *Dudar I. O., Velichko M.B., Krot V.F., Gonchar Yu.I., Mjuntal O.M.*

99

PATHOGENETIC ASPECTS OF GOUTY (HYPERURICEMIC) NEPHROPATHY — *Ermolaeva M.V., Astahova N.J., Sinyachenko O.V., Laushkina E.M.*

102

FEATURES OF PATIENTS WITH THE ARTERIAL HYPERTENSION KIDNEYS ACTIVITY AT THE CONDITIONS OF SALT SOLUTION LOADING — *Svirskij O.O., Pshevlotskaja V.G., Panov B.V., Topor O.A.*

106

INTERPHASE TENSIOREOMETRIA OF URINE - A NEW METHOD OF KIDNEYS DISEASES DIAGNOSTICS — *Sinyachenko O.V.*

110

STRUCTURAL – FUNCTIONAL CHANGES IN THE KIDNEYS IN RENAL FAILURE — *Fedoruk O.S., Vladychenko K.A., Zhukov V.A.*

114

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.*

117

ACUTE RENAL INSUFFICIENCY AND SOME FEATURES OF THERAPY WITH ANTIBIOTICS — *Harchenko L.A., Yacub A.A., Ivanchinov I.G.*

Содержание:

ПРОГРАМА КЛІНІКО-ОРГАНІЗАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ, СПРЯМОВАНИХ НА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ — *Шіфріс І.М.*

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗА ГОСТРИХ ОТРУЄНЬ — *Федорук О.С., Владиченко К.А.*

ХВОРОБИ ПЕРЕСАДЖЕНОЇ НИРКИ ТА ШЛЯХИ ЇХ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ — *Шуляк О.В., Пасічник С.М.*

ЗНАЧЕННЯ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ПОРУШЕННІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК У ХВОРИХ НА ТОКСИЧНИЙ ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ — *Квасницька О.Б.*

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЇ РЕЗЕКЦІЇ (ТУРП) ТА ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЇ ВАПОРИЗАЦІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ (ТУВП) В ЛІКУВАННІ ІНФРАВЕЗІКАЛЬНОЇ ОБСТРУКЦІЇ ПРИ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ (РПЗ) — *Шуляк О.В., Пасічник С.М.*

Рецензии

ДО ВИХОДУ З ДРУКУ МОНОГРАФІЇ В.О.ЛІСОБЕЯ «ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАБОТНИКОВ ТРАНСПОРТА» — *Колоденко В.О.*

Новости медицины и транспорта

ОБЗОР НОВОСТЕЙ

Анонс

СИМПОЗИУМ «ТОКСИКОЛОГИЯ ГОРІННЯ В СИСТЕМІ БЕЗПЕКИ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ ЛЮДИНИ»

Правила для авторов

Content:

119 THE PROGRAM OF THE CLINICAL & ORGANIZATIONAL FACILITIES FOCUSED ON THE INCREASE OF EFFICIENCY OF PROVIDING MEDICAL CARE TO THE PATIENTS WITH THE INFECTIONS OF THE URINARY TRACTS IN THE CONDITIONS - *Shifris I.M.*

124 CLINICO-LABORATORY PECULIARITIES OF RENAL FAILURE DUE ACUTE POISONINGS — *Fedoruk O.S., Vladychenko K.A.*

128 TRANSPLANTATED KIDNEY DISEASES AND THEIR PROPHYLAXIS AND TREATMENT — *Shulyak O.V., Pasichnyk S.M.*

135 THE ROLE OF THE SYNDROME OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN A DISTURBANCE OF THE FUNCTIONAL CONDITION OF THE KIDNEYS IN PATIENTS WITH TOXIC CIRRHOSIS OF THE LIVER — *Kvasnytska O.B.*

139 ANALYSIS OF RESULTS OF TRANSURETHRAL RESECTION (TURP) AND TRANSURETHRAL INCISION OF PROSTATE (TUIP) IN CANCER OF PROSTATE (CP) TREATMENT — *Shulyak A.V., Pasichnyk S.M.*

Notices

143 TO THE APPEARANCE OF V.A.LISOBEY'S MONOGRAPHY «MORBIDITY OF TRANSPORT WORKERS» — *Kolodenko V.O.*

News of medicine and transport

144 NEWS REVIEW

Announce

148 SYMPOSIUM "TOXICOLOGY OF BURNING IN SYSTEM OF A HUMAN SAFETY"

Rules for authors

Вельмишановні колеги!



Симпозіум, присвячений патогенетичним механізмам токсичних нефропатій започаткований Українським науково-дослідним інститутом медицини транспорту МОЗ України, Інститутом урології та інститутом нефрології АМН України і Асоціацією нефрологів України є що не найпершим заходом, спрямованим на відкриття інтимних механізмів впливу токсикантів різного походження на розвиток нефропатій. Ці питання турбують не тільки фахівців, які намагаються виявити механізми розвитку нефропатій, а і токсикологів


широкого профілю, які шукають шляхи передбачення та попередження розвитку ушкоджень організму людини. Зрозуміло, що ці завдання тісно переплетені з пошуком сучасних методів діагностики захворювань нирок, намаганнями по створенню класифікації цих ушкоджень, механізмів хронізації патологічних процесів.

Організатори симпозіуму цілком справедливо вважають, що широко достовірно обґрунтоване формування причин наслідних процесів висвітлених проблем дозволить сформувати напрями пошуку технологічних та фармакологічних рішень профілактики, лікування та реабілітації хворих з токсичними ушкодженнями нирок.

Щиро бажаю організаторам та учасникам симпозіуму досягти успіхів у вирішенні поставлених наукових завдань для втілення у практичну діяльність лікарів лікувально-профілактичних закладів та санітарно-епідеміологічної служби у зниженні впливу токсикантів на працюючих.

З повагою

Президент АМН,
директор Інституту урології
АМН України, академік АМН і
НАН України

 О.Ф. Возіанов

УДК 616-032:616.61.613.63

ПАТОГЕНЕЗ ТОКСИЧЕСКИХ НЕФРОПАТИЙ*Гоженко А.И.*

В последние годы возрастает частота токсических поражений почек. Это обусловлено тем, что ксенобиотическая нагрузка на организм человека постоянно увеличивается, как вследствие загрязнения окружающей среды, химической модификации продуктов питания, так и недостаточно контролируемым ростом арсенала современных лекарственных препаратов [1]. Одним из следствий токсического действия на организм человека различных эндогенных и экзогенных соединений является развитие токсических нефропатий. Клиническая картина этих заболеваний чрезвычайно разнообразна и специфична, что обусловило выделение различных нозологических форм, входящих по X-й МКБ в раздел № 14 «Тубуло-интерстициальные и тубулярные повреждения, вызванные лекарственными средствами и тяжелыми металлами» [2].

Доминирование нозологического подхода привело к тому, что описание токсических нефропатий различного генеза в последнем руководстве «Нефрология» (2000) представлено как минимум в 7 главах: «Канальцевые дисфункции», «Тубуло-интерстициальные нефропатии», «Наследственные и врожденные нефропатии», «Лекарственные поражения почек», «Подагрическая почка», «Поражение почек при алкоголизме», «Острая почечная недостаточность» [3].

Такой дифференцированный нозологический подход, безусловно, дает возможность клиницисту проводить как точную диагностику, так и высоко специализированную терапию. Однако внимательный анализ позволяет прийти к заключению о преимущественно этиологической направленности существующих подходов к классификации и лечению токсических поражений почек. Такой же подход заложен и при описании токсических нефропатий в наиболее известном зарубежном руководстве по нефрологии под редакцией Б. Бренера [4].

Между тем, классические каноны патофизиологии базируются на известном положении о том, что развитие болезни, хотя и запускается этиологическими факторами, однако происходит по относительно единым механизмам патогенеза, присущих самому организму. Следствием такого постулата является целесообразность выявления общих механизмов развития токсических нефропатий, что необходимо для успешного проведения патогенетической терапии.

Наиболее общим механизмом в патогенезе заболеваний почек традиционно рассматривалось повреждение клубочков с последующим уменьшением массы функционирующей паренхимы почек, что особенно характерно для одного из наиболее распространенных заболеваний почек – гломерулонефрита [5]. Однако, проведенные нами исследования у крыс на модели экспериментального гломерулонефрита Мазуги, позволили установить, что наряду с уменьшением клубочковой фильтрации одновременно наблюдаются нарушения реабсорбции воды, натрия, осмотически активных веществ и секреция ионов водорода в функционирующих нефронах [6, 7]. Далее было показано, что угнетение транспортных процессов происходит в проксимальном отделе нефрона, что сопровождается одновременным компенсаторным увеличением реабсорбции натрия в дистальных канальцах. Было также установлено, что биохимической основой нарушения реабсорбции и секреции в почечных канальцах является угнетение окислительно-фосфорилирования со снижением активности НАД-зависимых ферментов цикла Кребса вследствие уменьшения содержания в корковом веществе почек пиридиннуклеотидов. Компенсаторная активация транспорта в дистальных канальцах была обеспечена, в основном, за счет активации сукцинатдегидрогеназы [8].

Полученные результаты позволили выдвинуть положение о том, что поврежде-

ние проксимальных канальцев является одним из основных патогенетических механизмов повреждения почек, которое затем получило подтверждение и нашло свое дальнейшее развитие при изучении патогенеза токсических нефропатий.

Исходя из представлений о значении тяжелых металлов в развитии экзозависимой патологии [9], был изучен патогенез токсических нефропатий, возникающих при интоксикации солями ртути, кадмия, платины, талия. Установлено, что в патогенезе всех нефропатий, наряду с наличием специфических для каждого из соединений особенностей, нарушения почечных процессов и функций присутствует постоянный механизм, который является ведущим звеном патогенеза – повреждение проксимальных канальцев с последующим уменьшением транспорта натрия, осмотически активных веществ, фосфатов и воды [8, 10]. Доказательством послужили данные о снижении реабсорбции в проксимальных канальцах и гистохимические исследования, свидетельствующие об угнетении активности сукцинатдегидрогеназы, морфологические и микродиссекционные данные о повреждении этого отдела нефрона, особенно его S₃ сегмента [11, 12]. Было установлено, что повреждение проксимальных канальцев и угнетение в них транспорта, наблюдается уже в первые часы после введения дихлорида ртути с нарастанием тяжести нарушений в течение 3-4 дней, пропорционально количеству введенной сулемы, т.е. токсические ренальные эффекты были дозозависимыми [8]. Постоянным индикатором токсических нефропатий была протеинурия, по видимому, преимущественно канальцевого генеза. При выяснении механизмов повреждения проксимальных канальцев было высказано предположение, что наряду с прямым SH-блокирующим эффектом ртути, которая накапливалась в почках [13], существуют и другие механизмы нарушения. Основанием для такого предположения послужили экспериментальные исследования нефротоксических эффектов нитрита натрия [14], эндотоксина *Salmonella typhimurium* [15], антибиотиков гентамицина и рифампицина [16], противоопухолевого препарата ифосфамида [16, 17]. В этих работах также было установлено, что действие каждо-

го из них сопровождается как снижением скорости клубочковой фильтрации, так и угнетением процессов реабсорбции в проксимальных канальцах.

Для объяснения полученных результатов было высказано предположение, что наряду со специфическим действием на почки каждого из изученных факторов, в их эффектах присутствуют какие-то общие патогенетические механизмы. Действительно, было установлено, что действие большинства из перечисленных факторов, сопровождается активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ), которое также ответственно за вторичное повреждение проксимальных канальцев. Вторым механизмом повреждения, как было установлено, является перегрузка реабсорбирующимся белком, которая возрастает вследствие повышенной фильтрации белка. Подтверждением послужили опыты с введением бычьего сывороточного и яичного альбумина, которые сопровождались активацией перекисного окисления липидов и протеолиза в корковом веществе почек [19]. Следовательно, в патогенезе повреждений проксимального отдела нефрона при токсических и иных нефротропных воздействиях, прямые токсические эффекты сочетаются с активацией ПОЛ и протеолиза, а последний обусловлен лабилизацией лизосом [11, 12].

Следовательно, обязательным и ведущим механизмом нефротоксического действия тяжелых металлов, других нефротропных соединений, действия эндотоксинов, гипоксии и, наконец, аутоиммунного поражения почек является поражение проксимальных канальцев с угнетением транспорта неорганических и органических веществ, воды. Однако, при анализе этого предположения возникает несоответствие между степенью поражения проксимальных канальцев и выраженностью их последствий: увеличения диуреза, экскреции натрия, калия, протеинурии. Хотя, действительно, их выделение возрастало, однако степень повышения была незначительна, в то время как снижение клубочковой фильтрации было выражено значительно в большей мере.

В связи с этим нами было выдвинуто предположение о том, что уменьшение скорости клубочковой фильтрации мало

зависит от повреждения клубочков, а в большей мере обусловлено уменьшением почечного кровотока, что и было подтверждено при прямых определениях коркового кровотока у кроликов после введения сулемы – снижение кровотока наступало в течение первых десяти минут [20]. При этом нами на всех экспериментальных моделях нефропатии не выявлено значимых морфологических признаков повреждений сосудистой системы почек. Для объяснения данного противоречия было выдвинуто предположение о том, что уменьшение почечного кровотока при нефротоксических воздействиях носит вторичный функциональный характер и является следствием спазма почечных сосудов (приводящей артериолы) в результате активации тубуло-гломерулярной обратной связи. Среди возможных механизмов исследовалась роль ренин-ангиотензиновой системы (РААС). Действительно, в серии опытов по изучению влияния блокады РААС эналаприлом на функцию почек при сулемовой нефропатии показано увеличение скорости клубочковой фильтрации, что указывает на патогенетическую роль уменьшения почечного кровотока при повреждении проксимального отдела нефрона [8, 22]. Более того, особое значение при сулемовой нефропатии имеет активация внутрипочечной РААС, что показано в опытах с определением в корковом веществе почек ангиотензина II [22]. В последующих исследованиях было установлено, что спазм почечных сосудов с наступающим уменьшением кровотока и скорости клубочковой фильтрации обусловлены не только активацией сосудосуживающих систем, но и уменьшением сосудорасширяющих – в корковом веществе почек возрастали, наряду с ангиотензином II, T_xA_2 , ЛТВ₄, бомбезин и цАМФ₄, уменьшалось содержание ПГЕ₂ и ПГІ₂ [22]. Такой дисбаланс систем сосудистой регуляции предопределял развитие сосудистого спазма. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что при токсических нефропатиях различного генеза первичным объектом повреждения в большинстве случаев является проксимальный отдел нефрона с последующей активацией внутрипочечных гормональных и гуморальных систем, вызывающих спазм сосудов. В последующем нами установлено, что важ-

ным звеном дисбаланса сосудистой регуляции в поврежденной почке является уменьшение образования в них оксида азота – экскреция нитритов уменьшалась при их относительно постоянной концентрации в плазме крови [10, 16, 18, 23]. Последний механизм является основным в снижении клубочковой фильтрации и развитии ретенционной азотемии.

Далее было установлено, что при увеличении степени первичного повреждения проксимальных канальцев развивается ОПН. Несмотря на столь тяжелые клинические последствия активации тубуло-гломерулярной связи, ее предназначение изначально состоит в приспособительной перестройке функции почек, ибо уменьшение клубочковой фильтрации приводит к снижению загрузки нефрона ультрафильтратом до величин, которые соответствуют функциональным возможностям поврежденных почечных канальцев. При этом значительных почечных потерь электролитов и органических веществ не происходит, что, по сути, спасает организм от грубых расстройств водно-солевого обмена. Однако, эта же приспособительная адаптивная реакция лежит в основе развития острой почечной недостаточности. Установлено, что при этом в патогенезе ОПН имеют также значение вторичное ишемическое повреждение почек, активация ПОЛ и внутрисосудистой гемокоагуляции на уровне почек [11, 12, 22]. Следовательно, изначально снижение почечного кровотока и даже развитие ОПН являются «ценой адаптации» поврежденной почки и, что главное, в конечном итоге нарушения клубочковой фильтрации. Последнее положение чрезвычайно важно, ибо предполагает возможность увеличения клубочковой фильтрации при ОПН, развивающейся по ренальному механизму. Серия опытов, проведенная нами с 1980 по 2006 г.г., позволила подтвердить это положение. Нами была выдвинута гипотеза о том, что главной целью уменьшения клубочковой фильтрации при токсических нефропатиях различного генеза является предотвращение почечных потерь натрия с целью поддержания необходимого объема крови и внеклеточной жидкости. Для экспериментальной проверки этого предположения нами проведены сравнительные исследования нефроток-

сичности различных соединений (ртути, кадмия, платины, гентамицина, рифампицина, ифосфамида) в условиях гипонатриевого или гипернатриевого рационов питания [8, 21, 22, 24, 25, 26]. Установлено, что все нефротоксические соединения повреждают проксимальные канальцы и вызывают падение скорости клубочковой фильтрации, вплоть до развития ОПН, при дефиците натрия в рационе питания, т.е. в тех условиях, когда патология канальцев может привести к увеличению экскреции натрия и уменьшению внеклеточной жидкости (гипогидратации). В этих условиях снижение фильтрации является основным и единственным механизмом приспособления. При избытке натрия в рационе питания (питье животными 0,9% раствора хлорида натрия) при тех же нефротоксических воздействиях, повреждение проксимальных канальцев сопровождалось протеинурией, фосфатурией, гликозурией, полиурией с высоким уровнем экскреции натрия. Однако, в связи с тем, что последняя полностью компенсируется увеличенным потреблением натрия, гипогидратации не происходит и снижения фильтрации не возникает. В последующих исследованиях было установлено, что близкий по эффекту результат может быть получен у животных с токсической нефропатией с помощью острых солевых нагрузок – введение крысам 3% раствора натрия хлорида в объеме 5% от массы тела приводит к практической нормализации клубочковой фильтрации при сулемовой, кадмиевой, гентамициновой, рифампициновой, ифосфамидной нефропатиях. Такой положительный терапевтический эффект хронической и острой гипернатриевых нагрузок происходил за счет угнетения РААС (по данным уменьшения концентрации АII в плазме крови и корковом веществе почек) и активации систем вазодилатации: в плазме крови и корковом веществе почек возрастала концентрация ПГЕ₂ и ПГI₂, в результате чего в корковом веществе изменилась выраженность сосудистого спазма. Исходя из полученных данных о приоритетном значении в патогенезе токсических нефропатий повреждения проксимальных канальцев нами были апробированы различные способы нефропротекции. Для нормализации метаболизма в почках при токсических нефропатиях использованы: субстраты цикла Креб-

са (соли янтарной кислоты), стабилизаторы митохондриальной мембраны (предуктал), регуляторы обмена коферментов (никотиновая кислота), антиоксиданты (ионол, токоферол). На состояние почечной гемодинамики влияли путем назначения гиперосмолярного раствора сорбилакта, блокаторов РААС эналаприла и каптоприла, субстрата для образования эндогенного оксида азота L-аргинина [8, 11, 12, 27]. Показано, что наибольший ренопротекторный эффект с уменьшением как метаболических, функциональных, так и морфологических нарушений оказывает комбинированное применение средств метаболической терапии и тех, которые способствуют увеличению почечного кровотока [27]. Из всех изученных метаболитов наиболее эффективными были соли янтарной кислоты [8, 11, 12, 27]. Результаты проведенных исследований указывают на то, что при терапии токсических нефропатий применение лекарственных средств, базирующееся на общих подходах, коррекции метаболизма и функционального состояния канальцев, также должно обязательно учитываться особенности каждой из нефропатий: механизм повреждения, степень активности ПОЛ, состояние волюмо- и осморегуляции. Следует отметить, что уже в остром периоде токсических нефропатий часть нефронов погибает, однако одновременно индуцируются процессы диффузного фиброза, чему способствует активация РААС и угнетение фибринолиза [11, 12], последние обуславливают тубуло-интерстициальную дезинтеграцию в почках, приводящую к дальнейшему прогрессированию гибели нефронов. При этом гиперфильтрация в функционирующих нефронах, способствуя компенсации функций почек, в то же время, является основным механизмом последующей хронизации при токсических нефропатиях с исходом в хроническую почечную недостаточность. Следует отметить наличие достаточно длительного периода бессимптомного течения нефропатий, обусловленного компенсаторными возможностями почек, которые базируются на включении почечного резерва, возможности которого достаточно велики (не менее 50%), и вследствие чего прогрессирующая гибель нефронов, по механизму гиперфильтрации, протекает бессимптомно. Однако, темпы прогрессирования токсич-

ческих нефропатий определяются степенью гиперфльтрации, которая зависит от степени уменьшения количества функционирующих нефронов в остром периоде болезни, содержания соли и белка в рационе питания и вторичных дополнительных повреждений нефронов.

На основании вышесказанного нами предлагается рабочая патогенетическая классификация токсических нефропатий, использование которой может быть полезным при диагностике и лечении токсических нефропатий.

Патогенетическая классификация токсических нефропатий

I. По этиологии

1. Токсические нефропатии при эндогенных интоксикациях
 - а) Оксалатная нефропатия
 - б) Цистиновая нефропатия
 - в) Уратная нефропатия
2. Токсические нефропатии при экзогенных интоксикациях
 - а) Лекарственные нефропатии
 - б) Нефропатии, индуцированные тяжелыми металлами
 - в) Алкогольные нефропатии

II. По механизму повреждения почек

1. Гломерулопатии
2. Тубулопатии с преимущественным поражением проксимального отдела нефрона.
3. Тубуло-интерстициальные нефропатии
4. Комбинированные поражения нефрона

III. По клиническому течению

1. Острые нефропатии (до развития ОПН)
2. Острая почечная недостаточность
3. Хронические нефропатии с исходом в ХПН

Следует подчеркнуть, что предложенная классификация является открытой для последующего дополнения, уточнения, коррекции на основе клинико-экспериментальных и эпидемиологических исследований. Ее применение открывает новые возможности для систематического изучения токсических нефропатий, более четкого сопоставления получаемой информации, повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nephrotoxicity: Mechanisms, Early Diagnosis, and Therapeutic Management / Ed. P.H. Bach, N.J. Gregg, M.F. Wilks, L. Delacruz. – N.-Y., Basel, Hong Kong: Marsel Dekker, Inc. – 1991. – 586 p.
2. Международная статистическая классификация болезней МКБ-10. – К., 1998. – 307 с.
3. Нефрология / Под ред. чл.-кор. РАМН И.Е.Тареевой. – М.: Медицина, 2000. – 585с.
4. Cronin R.E., Henrich W.L. Toxic Nephropathies. – In: Brenner and Rector's, The Kidney, 2000. – Vol..2. – P. 1563-1597.
5. Ратнер М.Я., Серов В.В., Томилина Н.А. – Москва, 1977. – 273с.
6. Гоженко А.И. Некоторые особенности деятельности и энергетического обмена почек в динамике экспериментального нефрита: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Черновцы, 1976. – 17 с.
7. Пахмурный Б.А., Гоженко А.И. Осморегулирующая функция почек при хроническом нефрите // Патол. физиол. и эксперим. терапия.-1984. - №4. - С. 57-60.
8. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных процессов и функций: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Киев, 1987. – 38 с.
9. Трахтенберг И.М., Шафран Л.М. Тиоловые яды. – В кн.: Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – С. 111-175.
10. Гоженко А.И., Карчаускас В.Ю., Доломатов С.И. Вплив хлориду кадмію на стан осморегулювальної функції нирок білих щурів за умов водного та водно-сольового навантаження // Одеський медичний журнал. - 2002. - № 6. - С. 16-19.
11. Роговий Ю.Є. Механізми розвитку тубуло-інтерстиційних пошкоджень при патології нирок (експериментальне дослідження): Автореф. дис. д-ра мед. наук. - Одеса, 2000. – 36 с.
12. Пішак В.П., Гоженко А.И., Роговий Ю.Є. Тубуло-інтерстиційний синдром. - Чернівці-Одеса, 2002. – 222 с.

13. Шафран Л.М., Большой Д.В., Пыхтеева Е.Г. Роль металлотioneинов в реализации токсического действия кадмия и ртути // Тези доповідей II з'їзду Токсикологів України. 12-14 жовтня 2004 р. – К., 2004. - С. 40-41.
14. Федорук А.С. Функция почек при гемической гипоксии: Автореф. дисс. канд. мед. наук. - Львов, 1991. – 18 с.
15. Кришталь М.В. Нейро-гуморальна регуляція компенсаторних реакцій нирок при метаболічному ацидозі: Автореф. дис. д-ра мед. Наук.-К., 1994.- 43 с.
16. Гоженко А.І. Вплив гентаміцину на функціональний стан нирок білих щурів // Одеський медичний журнал. – 2005. – № 3. – С. 11-14 (співавт. Владимирова М.П., Доломатов С.І., Кузьменко І.А.)
17. Гоженко А.И., Владимирова М.П., Топор Е.А. Ренальные дисфункции у белых крыс после однократного введения гентамицина // Нефрология, 2005. – Т. 9. - № 4. – С. 75-79.
18. Гоженко А.И. Влияние рифампицина на функциональное состояние почек белых крыс // Нефрология, 2005. – Т. 9. - № 2. – С. 101-103.
19. Роговой Ю.Е. Механизмы повреждения проксимального отдела нефрона при остром экспериментальном нефрите Мазуги: Автореф. дис. канд. мед. наук. - Львов, 1989. – 18 с.
20. Гоженко А.И. Состояние кровотока в корковом веществе почек при нефротической форме острой почечной недостаточности // Кровообращение. - 1986. - Т. 19. - № 13. – С. 57-58.
21. Кухарчук А.Л. Особенности реактивности почек в норме и при повреждении в зависимости от состояния обмена натрия: Автореф. дис. канд. мед. наук. - Каунас, 1984. - 18 с.
22. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис. д-ра мед. наук.- Одесса, 1996.-34 с.
23. Романів Л.В. Патогенез токсичної нефропатії у щурів різного віку: Автореф. дис. канд. мед. наук.-Тернопіль, 2006.- 20 с.
24. Гоженко А.И., Карчаускас В.Ю., Доломатов С.И. Влияние гиперосмотической и водной нагрузок на функциональное состояние почек белых крыс при экспериментальной нефропатии, вызванной хлоридом ртути // Нефрология, 2002. - Т. 6. - № 3.- С. 72-74.
25. Гоженко А.И., Карчаускас В.Ю., Доломатов С.И., Доломатова Е.А., Пыхтев Д.М. Функция почек при кадмиевой нефропатии в условиях водной и солевой нагрузок // Нефрология, 2002. - Т. 6. - № 3. - С. 75-78.
26. Гоженко А.И. Карчаускас С.И., Доломатов С.И., Доломатова Е.А., Пыхтев Д.М. Функция почек крыс в условиях водной и солевой нагрузки при воздействии дихлора кадмия // Медицина труда и промышленная экология. - 2004. - № 8. - С. 45 – 48.
27. Возіанов О.Ф., Гоженко А.І., Федорук О.С. Гостра ниркова недостатність.- Одеса, 2004.- 488с.

PATHOGENESIS OF TOXIC NEPHROPATHIES

Gozhenko A.I.

Investigation of different etiology experimental toxic nephropathies mechanisms of development allowed to determine the more sensitive to damage part of nephron is its proximal part. Protective and damaging role of renal circulation decrease and lessening of glomerular filtration velocity is displayed as well as their dependence on a body sodium balance. The mechanisms of acute and chronic renal insufficiency at toxic damages of kidneys have been shown. Pathogenic classification of toxic nephropathies has been substantiated.

ПАТОГЕНЕЗ ТОКСИЧНИХ НЕФРОПАТІЙ

Гоженко А.І.

Загальним механізмом в патогенезі захворювань нирок традиційно вважається пошкодження клубочків з подальшим зменшенням маси функціонуючої паренхіми нирок. В той же час обов'язковим і провідним механізмом нефротоксичної дії важких металів, інших нефротропних сполук, дії ендотоксинів, гіпоксії і, нарешті, аутоімунного ураження нирок є ураження прокси-

мальних каналців з пригнобленням транспорту неорганічних і органічних речовин, води. Виказано припущення, що разом із специфічною дією на нирки кожного з вивчених чинників, в їх ефектах присутні загальні патогенетичні механізми. Дія більшості з перерахованих чинників, супроводжується активацією перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), яке також відповідало не за вторинне пошкодження проксимальних каналців. Другим механізмом пошкодження є перевантаження білком, що ре-

абсорбується, яке зростає внаслідок підвищеної фільтрації білка. Отже, в патогенезі пошкоджень проксимального відділу нефрона при токсичних і інших нефротропних діях, прямі токсичні ефекти поєднуються з активацією ПОЛ і протеоліза, а останній обумовлений лабілізацією лізосом.

Пропонується робоча патогенетична класифікація токсичних нефропатій, використання якої може бути корисним при діагностиці і лікуванні токсичних нефропатій.

УДК 616.61-005.1:616-092:616.61.612.017.4

РОЛЬ АПОПТОЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ ТОКСИЧЕСКИХ НЕФРОПАТИЙ

Шафран Л.М.

Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса, Украина

Актуальность темы. Токсические нефропатии привлекают к себе все большее внимание научных работников и практических врачей разных специальностей. Это обусловлено быстрым ростом числа обладающих нефротоксичностью промышленных ядов, ксенобиотиков, лекарственных, рентгено- и радиоконтрастных, противоопухолевых препаратов, с одной стороны, и расширением представлений об их мишенях в системе почек и мочевыводящих путей, с другой [1-3]. Перечень первичных и вторичных нефротоксикантов в настоящее время превышает 300 наименований [4]. С ними контактирует более 10 млн. человек ежегодно, среди которых частота только такого грозного осложнения, как острая почечная недостаточность (ОПН), составляет до 20% [5]. Поэтому ранняя диагностика нефротоксикозов, выяснение и уточнение молекулярных, клеточных механизмов развития, установление соотношений типа «структура – активность», позволят решить не только важные и актуальные в научно-теоретическом плане аспекты проблемы, но и существенно повысить эффективность лечебных и профилактических мероприятий.

Нефротоксиканты поражают проксимальные, дистальные каналцы, мозговое вещество нефрона, приводят к развитию оксидативного стресса, изменениям энергетического обмена, минерального и электролитного баланса за счет прямого воз-

действия на проницаемость мембран, развития клеточного ацидоза, дисфункций клеточных органелл, а также дизрегуляторных нарушений, в первую очередь, в ренин-альдостерон-ангиотензиновой системе [6-8]. При этом необходимо подчеркнуть, что при столь значительном разнообразии включаемых в патогенез биохимических и физиологических механизмов, морфологические изменения довольно стереотипны и характеризуются в основном как некроз проксимальных каналцев, который является наиболее часто фиксируемым маркером токсических нефропатий [9, 10]. Не случайно, Б. Брэннер [1] и другие цитированные выше авторы неоднократно подчеркивали, что диагностика этого вида почечной патологии является достаточно трудной задачей.

Традиционно в центре внимания нефрологов находятся клинически выраженные формы почечной патологии, симптоматика которых, как правило, укладывается в общепринятые категории, такие как «гломерулонефрит», «нефротический», «тубуло-интерстициальный» синдромы, «острая почечная недостаточность», «некроз проксимальных каналцев» и т.п. [1, 2, 7, 11]. Не оспаривая правомерности и целесообразности такого подхода для клинической практики, следует напомнить о необходимости более широкого использования новых возможностей лабораторной диагностики, отхода от общепринятых штампов

прежде всего за счет результатов изучения молекулярных и биохимических механизмов нефропатий, особенно и в первую очередь токсического генеза. Сложная структура и полимодальность физиологических функций нефрона и почек в целом вызывают необходимость междисциплинарного подхода при выявлении ранних проявлений функциональных нарушений при нефротоксикозах и оценке их значимости. Это связано, с одной стороны, с нарушением принципа «доза – время – эффект» при действии малых и сверхмалых доз и концентраций нефротоксикантов, типичных для современных условий контакта населения с химическими веществами, и существенным различием в выборе информативных биомаркеров для изучения патогенетических механизмов острых, подострых, субхронических и хронических нефропатий, с другой [12-15]. Речь идет скорее не о появлении и раскрытии новых механизмов, а об изменении наших представлений о пространственно-временных взаимоотношениях в обычных для данной функциональной системы программах жизнедеятельности, клеточных циклах, межклеточном взаимодействии, внутриорганной и межорганной интеграции.

Большой интерес в этом плане представляет проблема апоптоза, который играет важную роль в патогенезе токсических нефропатий, однако остается изученной крайне недостаточно. Под апоптозом обычно понимают сложный процесс программированной гибели клеток, в развитии которого важную роль отводят внутриклеточным приобретенным и генетически обусловленным механизмам [16,17]. Огромный и постоянно возрастающий интерес к проблеме апоптоза, публикация многочисленных, разнообразных по направленности, содержанию, значимости разнородных и подчас противоречивых данных делает невозможным их обобщение даже в масштабах монографических изданий, сборников научных работ и посвященных апоптозу форумов [18-20], поскольку и сам термин «апоптоз» объединил широкий круг явлений, разных по этиологии, патогенезу и значению для жизнедеятельности биосистем. И хотя программируемая смерть клетки как элемент ее физиологического цикла носит защитный характер (элимина-

ция «отработавших» на определенном этапе жизнедеятельности клеток и их клонов, недопущение пролиферации функционально и генетически неполноценных предсуществующих и образующихся под действием экзогенных факторов клеток), механизмы перехода апоптоза в разряд патологических процессов, в том числе и при токсических нефропатиях, остаются недостаточно изученными.

Как включается присущий в первую очередь всем делящимся клеткам апоптоз в патогенез этого вида патологии почек, каковы его этапы и лежащие в их основе молекулярно-клеточные и метаболические изменения, каковы пространственно-временные параметры этого прогрессирующего и склонного к саморазвитию физиологического и/или патологического процесса, как он соотносится с другими видами клеточной смерти (некроз, аутофагоцитоз)?

Эти и многие другие вопросы патогенеза токсических нефропатий остаются недостаточно изученными, что отрицательно сказывается на качестве неотложной и плановой лечебно-профилактической помощи пострадавшим. Особенно актуальным является вопрос о составе, происхождении, времени появления и последовательности биохимических изменений при токсических нефропатиях, так как именно эти позиции могут определять важные диагностические, клинические и прогностические аспекты указанных видов патологии почек. Изучение апоптоза и его физиолого-биохимических и морфологических коррелятов в контексте патогенетических механизмов нефротоксичности на экспериментальных моделях *in vivo* и *in vitro* позволяет в значительной мере восполнить существующий пробел.

Учитывая вышеизложенное, **целью настоящей работы** явилось обобщение результатов собственных исследований и данных литературы последних лет по изучению биохимических коррелятов развития апоптоза на ранних стадиях поражения почек у экспериментальных животных и на моделях *in vitro*, вызываемых преимущественно тяжелыми металлами в малых дозах для выяснения роли апоптоза в патогенезе токсических нефропатий и использования наиболее информативных биомар-

кером в клинической практике.

Материалы и методы. Проанализированы и сопоставлены с данными литературы результаты проведенных в нашей лаборатории экспериментальных исследований на белых беспородных крысах-самцах с исходной массой тела 200 ± 20 г, получавших стандартное питание, в остром, подостром и субхроническом экспериментах *in vivo* однократно либо повторно (5 и 25 введений) внутрижелудочно вводили ацетат свинца (Pb) в дозах 50; 25; 12,5; 5 и 1 мг/кг массы тела (по металлу) в водном растворе, хлорид кадмия (Cd) или хлорид ртути (Hg) в дозах 10; 5,0; 1,0; 0,1 и 0,05 мг/кг массы тела (по металлу). Ряд опытов проводили *in vitro* на переживающих отрезках кишки крыс и митохондриальной фракции гомогенатов печени и почек, выделенной дифференциальным центрифугированием в градиенте сахарозы.

У животных опытных и контрольных групп определяли содержание свинца, цинка, кальция в крови, моче, а после декапитации крыс под легким нембуталовым наркозом также и в тканях печени, почек, головного мозга, бедренной кости методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии с электротермической атомизацией на приборе AAS-3 (Carl Zeiss, Jena) с приставкой «Грфит-2М» с автоматическим дозатором и пламенным вариантом этого метода на приборе «Сатурн-3П», а также методом холодного пара на модифицированном приборе «Юлия» [21,22]. Проводили общий анализ крови и мочи в динамике эксперимента. Биохимические исследования [23] включали: определение SH- и SS-групп, металлотионеина (МТН) в крови, д-аминолевулиновой кислоты (АЛК) и копропорфина в моче; показатели интенсивности процессов свободно-радикального окисления по уровню перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты [ДК], ТБК-тест [МДА]); активность ферментов системы антиоксидантной защиты (каталаза [КТ, КФ.1.11.1.6], супероксиддисмутаза [СОД, КФ.1.15.11], глутатионпероксидаза [ГП, КФ.1.11.1.9], глутатионредуктаза [ГР, КФ.1.6.4.2], глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа [Г-6-ФДГ, КФ.1.1.1.49]), синтез гема (дегидратаза δ -аминолевулиновой кислоты [АЛА-Д], активность цитозольных (лактатдегидрогеназа [ЛДГ, КФ.1.1.2.3], митохон-

дриальных (изоцитратдегидрогеназа [ИЦДГ, КФ.1.1.1.42], малатдегидрогеназа [МДГ, КФ.1.1.1.39], сукцинатдегидрогеназа [СДГ, КФ.1.3.99.1] и цитохромоксидаза [ЦХО, КФ.1.9.3.1]) и лизосомальных ферментов (кислая и щелочная фосфатазы [КФ, КФ.3.1.3.2, и ЩФ, КФ.3.1.3.1], катепсины [КП, КФ.3.4.4.9]) а также проводили морфологические и гистохимические исследования тканей по общепринятым методам [24,25]. Подсчитывали количество эпителиальных клеток, макрофагов и лейкоцитов в культуральной жидкости (среда Хэнгса-199) с переживающими отрезками кишечника крысы и определяли фагоцитарную активность лейкоцитов центрифугата. Результаты исследований обрабатывали методами вариационного и корреляционного анализа с помощью пакета программ в Microsoft Excel [26]. Полученные данные сопоставляли с приведенными в литературе последних лет результатами экспериментальных исследований и клинических наблюдений других авторов для построения концептуально-экспериментальной модели, описывающей вероятную роль апоптоза в патогенезе токсической нефропатий.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенные исследования показали, что в распределении ТМ в организме подопытных животных наблюдается закономерная фазовость. В первые часы опыта при остром, подостром и субхроническом введении происходит первичное неспецифическое связывание токсикантов с белками плазмы, мембранами эритроцитов, другими лигандами, а также преимущественное накопление их в печени в первые 5 суток опыта. Затем происходит специфическое связывание ТМ с транспортными белками, индуктивный синтез которых происходит в печени (например, металлотионеины, МТН), перераспределение их содержания в паренхиматозных органах, с опережающим накоплением Cd и неорганических форм Hg преимущественно в почках, а Pb — в печени, костях, кишечнике и почках. Причем, наибольшие концентрации ТМ имеют место в корковой части нефрона, а эпителий проксимальных канальцев выступает в роли основной мишени при оценке клеточной локализации, что согласуется с данными литературы

[1,9,37]. Последнее в значительной мере определяет позицию данных клеточных структур при изучении процессов клеточной смерти в патогенезе нефротоксикозов.

Апоптоз и другие виды клеточной смерти

Неоспоримый факт массивного некроза эпителия проксимальных канальцев почек при металлотоксикозах и других токсических нефропатиях является хрестоматийным штампом и как бы не требует дальнейшей детализации. Известно [31, 38], что некротические процессы характеризуются ишемией тканей и гипоксией клеток. При этом отмечается рост интрацеллюлярного Na^+ , активация гликолиза, накопление лактата, ацидификация цитоплазмы. Недостаток АТФ приводит к нарушению функционирования ионных каналов (антипорты $Na^+ \leftrightarrow H^+; Cl^- \leftrightarrow HCO_3^-$). Неконтролируемая продукция активных форм кислорода (АКФ) активирует неспецифические Na^+ -каналы, что также способствует набуханию клеток и их последующему лизису. Это наблюдалось и в наших исследованиях.

При действии высоких доз ТМ признаки некротических изменений эпителия проксимальных канальцев почек развиваются в течение первых суток экспозиции, а в опытах *in vitro* на переживающих отрезках кишечника крыс – в течение первого часа воздействия. При гистологическом исследовании почек крыс, получавших Hg, в корковом веществе количество почечных

телец визуально уменьшено; капиллярный клубочек замещен плотным конгломератом эпителиоидных и гистиоцитарных клеток (рис. 1). Часть почечных телец содержит капиллярный клубочек обычного вида с вакуолизацией эндотелия, выраженным полнокровием капилляров. Полость капсулы умеренно расширена. Наружная мембрана целая, несколько утолщена. Проксимальные канальцы коркового вещества частью сохранены. В их просвете видна белковая масса. Эпителий проксимальных канальцев характеризуется набуханием цитоплазмы. В сохранившихся эпителиоцитах определяется набухание ядер и появление мелких вакуолей в цитоплазме. Определяются участки, выполненные обрывками эпителиальной выстилки канальцев, белковыми массами, гистиоцитами. Дистальные канальцы характеризуются сохраненной структурой. В препаратах, изготовленных на 3-5 сутки экспозиции Hg отмечены также признаки воспалительной реакции.

В то же время в препаратах почек животных, получавших малые дозы ТМ, в первые часы воздействия в эпителии проксимальных канальцев обнаруживаются в значительном числе апоптозные клетки. Они характеризуются сжатием (сморщиванием, съеживанием) цитоплазмы, компактным либо фрагментированным ядром. Отшнуровывающиеся фрагменты образуют нуклеофильные апоптозные тельца, которые подвергаются фагоцитозу соседними

клетками и макрофагами. Полученные данные согласуются с материалами других авторов [39] и подтверждают наличие апоптозного пути клеточной смерти при нефротоксикозах. Подобная картина характерна, вероятно, для эпителия различных органов и систем, так как отчетливо наблюдается, например, при экспозиции ТМ в течение 15-30 мин в переживающих отрезках кишечника белых крыс. Для случая отравления Pb она была детально охарактеризована С.П. Луговским [33]. Использованные автором показатели (митотический индекс и индекс апопто-

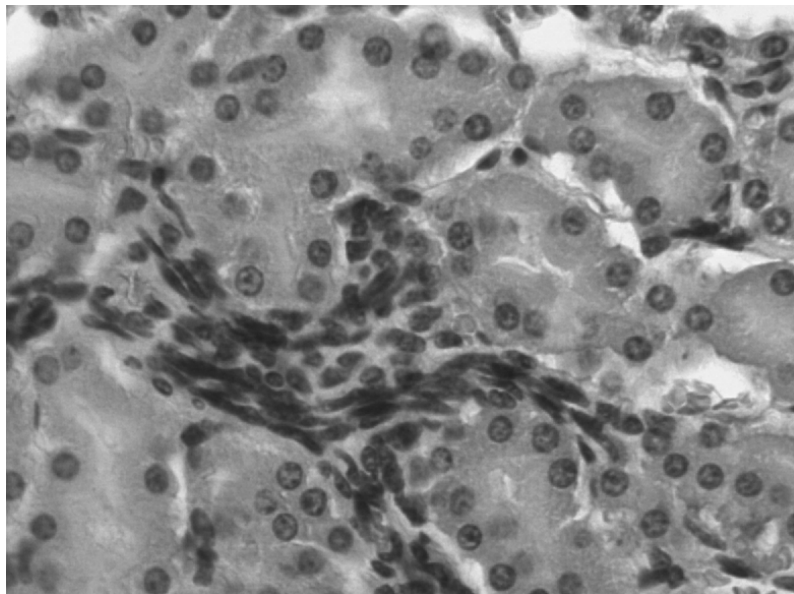


Рис. 1. Морфологические изменения в канальцах почек крыс после 30-суточной экспозиции Cd 1 мг/кг (окраска гематоксилин-эозин; 40 x 10)

тоза) представляются информативными и объективными маркерами для целей токсикометрии.

В опытах *in vitro* на переживающих отрезках кишечника оказалось возможным моделировать условия развития различных видов клеточной смерти при действии ионов ТМ. Наиболее простым способом оценки клеточной реакции явился подсчет числа и состава клеток в просвете кишки после предварительного центрифугирования и отмывания слизи при высоких концентрациях ТМ (табл. 1), а также определение фагоцитарной активности лейкоцитов, содержащихся в клеточном детрите. Установлено дозозависимое возрастание числа клеток в культуральной жидкости, что напрямую связано с процессами клеточной смерти энтероцитов.

Если при малых концентрациях и при ограниченном (15-30 мин) времени экспозиции доминируют процессы апоптоза в слизистой оболочке кишечника (прежде всего и главным образом в энтероцитах), то по мере роста концентраций ТМ и времени воздействия увеличивается абсолютное число клеток, количество мертвых клеток при окраске трепановым синим, а также наблюдается опережающий рост числа лейкоцитов и макрофагов, сопровождающих воспалительные процессы в ткани. При этом следует подчеркнуть, что в отличие от некротических изменений в исследованных тканях, апоптоз закономерно обнаруживается в эпителии почечных канальцев и в слизистой кишечника животных контрольной группы в опытах *in vivo* и *in vitro*, что свидетельствует о его физиологической роли в интактном организме.

При электронной микроскопии [9, 31, 33] в эпителиоцитах и энтероцитах отчетливо наблюдаются аутофагосомы и аутофаголизосомы, а также прослеживается поглощение ими не только апоптозных телец, но и клеточных органелл, в частности,

измененных МХ. Эти исследования подтверждают тесную взаимосвязь апоптоза с еще одним видом клеточной смерти – аутофагоцитозом [40,41].

Аутофагия – процесс деградации белков и органелл в физиологических условиях, обеспечивающий существование, жизнеспособность клеток, дифференциацию и развитие организма [42,43]. Она также связана с развитием ряда нейродегенеративных заболеваний, кардиомиопатий, канцерогенеза, бактериальных и вирусных инфекций. В процессе аутофагии мембранная акросомальная структура (преаутофагосома) поглощает цитозольные компоненты, включая органеллы и включения, с образованием аутофагосом, которые в последующем сливаются с лизосомами, приводя к протеолитической деградации содержимого аутофагосом с помощью лизосомальных ферментов. В процессе образования аутолизосом в клетках млекопитающих необходимы две универсальные модификации: Atg12-конъюгация и LC3-модификация [44]. Липопротеидный инициатор и модификатор аутофагоцитоза LC3 представляет аутофагосомальный аналог дрожжевого промотора аутофагии Atg8. Обогащенная липидами форма LC3, LC3-II, является маркером аутофагосом у млекопитающих и широко используется для изучения аутофагии. Другие гомологи Atg8, GABARAP и GATE-16, также модифицируются рядом механизмов. Были найдены различия в действии трех перечисленных модификаторов LC3-II, GABARAP и GATE-16 путем делипидации гомологами Atg8 и Atg12, что обуславливает многообразие видов аутофагоцитоза в различных физиологических и патологических ситуациях [40].

И.В. Давыдовский [45] подчеркивал, что «некробиотические процессы в принципе представляют собой нормальное явление в физиологии и биологии. Покровный эпителий кожи, эпителий пищеварительного, дыхательного, мочеполового трактов непрерывно отмирает и регенерирует... Такие же процессы со стороны эпителия тонкого и толстого кишечника

Таблица 1
Состав клеточного детрита в просвете отрезка тощей кишки *in vitro* после введения Pb

№ опыта	Концентрация Pb	Состав содержимого в просвете кишки, клеток/мл	
		Эпителиальные клетки	Подвижные клетки (лейкоциты, макрофаги и др.)
1.	Ацетат свинца, 1 мг/л	$0,50 \cdot 10^1$	$5,5 \cdot 10^1$
2.	Ацетат свинца, 10 мг/л	$4,85 \cdot 10^1$	$15,9 \cdot 10^2$
3.	Ацетат свинца, 100 мг/л	$5,35 \cdot 10^2$	$6,2 \cdot 10^3$
4.	Ацетат свинца, 1 г/л	$6,75 \cdot 10^4$	$24,9 \cdot 10^6$
5.	Контроль	$0,09 \cdot 10^1$	$2,1 \cdot 10^2$

имеют прямое отношение к выделению пищеварительных ферментов, в частности, энтерокиназы». Это положение неоднократно высказывалось и другими авторами [17,18,31,36]. Поэтому сам факт установления апоптоза или программированной клеточной смерти не может рассматриваться как достоверный признак развития нефротоксикоза. Важен в данном случае показатель прогрессивного развития (положительной динамики) апоптоза и других видов клеточной смерти, а также генетических, молекулярных, клеточных и тканевых коррелятов апоптоза биохимического, физиологического и морфологического характера. При этом, если основные признаки и элементы апоптоза с позиций генетики и молекулярной биологии описаны достаточно четко то, например, в биохимическом отношении этот процесс изучен недостаточно, вследствие чего существуют различные, иногда и альтернативные гипотезы. При анализе особенностей развития и реализации разных видов гибели клеток при токсических нефропатиях обращает на себя внимание множественный характер и вариабельность лежащих в их основе молекулярных механизмов и задействованных метаболических систем. Они требуют углубленного изучения и систематизации.

Биохимические корреляты апоптоза

Использование в опытах пороговых и не приводящих к острым и подострым токсическим эффектам доз ТМ, поэтапное приготовление препаратов для морфологических исследований на ранних стадиях экспозиции, результаты гистологического, биохимического и иммуноферментного анализа в эти сроки (часы, первые сутки), свидетельствуют об индукции апоптоза эпителиальных клеток тубулярного аппарата нефрона. Прежде всего это манифестируется повышением активности специфичных для апоптоза цитоплазматических протеаз (каскада каспаз), белка р53, митоген-активируемых протеинкиназ (МАПК) и других участников этого сложного и многоэтапного процесса [45-47]. Их индуктивный синтез отчетливо прослеживается с помощью современных методов исследования, но не отвечает на вопрос о пусковом механизме патологического апоптоза. Тем более, что апоптоз может развиваться

и в безкаспазном варианте [31]. Поэтому изучение морфо-функциональных и метаболических изменений остается актуальной задачей.

Такие типичные морфологические признаки, как везикуляризация цитоплазмы, наличие большого числа первичных и вторичных лизосом и появление аутофагосом, сочетались с повышением активности лизосомальных ферментов (КФ, ЩФ и КП) в 2-3 раза по отношению к контролю. Индуктором наблюдаемых изменений является, вероятно, Cd- или Hg-металлотеоиноновый комплекс, рецептором которого являются лизосомы эпителиальных клеток проксимальных канальцев. CdМТН и HgМТН выполняют также сигнальную функцию, запуская процессы лизосомального апоптоза и аутофагии эпителиальных клеток. Полученные данные позволяют выделить в качестве первого типичного варианта апоптоза в патогенезе токсических нефропатий с позиций клеточной компартментализации **лизосомальный апоптоз**, характерный, в частности, для отравлений кадмием и ртутью.

Апоптоз является энергозависимым процессом. Вовлечение в апоптоз МХ способствует его развитию за счет падения трансмембранного потенциала, выхода инициирующего апоптоз фактора (протеаза А1F) и цитохрома с [16,48]. Признаки нарушения энергетического обмена в МХ (снижение содержания АТФ и рост неорганического фосфата, НФ) и декомпартментализации митохондриальных ферментов (рост активности МДГ в цитоплазме до 194%, ИЦДГ – 126%, СДГ до 154% по отношению к контролю при снижении активности в МХ ИЦДГ до 54%, СДГ - до 68% и ЦХО - до 47%) наиболее четко проявляются, начиная с 3-5 дня экспозиции экспозиции животных ТМ. Следует подчеркнуть, что НАДФ-зависимая МДГ в МХ оставалась на высоком уровне (152% по отношению к контролю), тогда как НАД-зависимый фермент был угнетен в среднем на 50%. Содержание SH-групп снижалось в среднем на 40%, при тенденции к росту уровня SS-групп (на 18%). Комплекс наблюдаемых изменений характеризует тип апоптоза с позиций клеточной компартментализации к категории **митохондриального апоптоза**. Он характерен, в частности, для инток-

сикации свинцом *in vivo* и хорошо воспроизводится также в опытах *in vitro* на переживающих отрезках кишечника крыс. Этот вид апоптоза носит пограничный характер, так как вследствие нарушения энергоснабжения клетки он легко переходит в некроз.

Однако наиболее универсальные (по пространственной локализации в клетке) метаболические проявления нефротоксикозов касаются инициации процессов свободнорадикального окисления с образованием активных форм кислорода (АФК), перекисидации липидов (ПОЛ) и угнетения антиоксидантных систем, формирующих комплекс оксидативного стресса. Усредненные показатели динамики перечисленных показателей в почках крыс при 30-суточной экспозиции Cd (внутрижелудочное введение 5 раз в неделю в дозах 0,1 мг/кг) представлены на рис. 2.

Из представленных на рисунке данных видно, что несмотря на генерацию АФК и ПОЛ уже на первые сутки опыта, угнетение активности ферментов, обеспечивающих антиоксидантную защиту клеток, происходит лишь начиная с 5 суток и достоверно изменяется к 15-м суткам опыта. Поэтому, не отрицая роль рассматриваемого комплекса как одного из ведущих индукторов апоптоза при металлонефротоксикозах, говорить об оксидативном стрессе как о факторе, формирующем самостоятельную форму апоптоза, не представляется возможным.

Под влиянием ТМ существенно изменялись практически все исследованные показатели. В связи с кажущейся пестротой наблюдаемых функциональных, метаболических и морфологических сдвигов, многие из которых коррелируются с проблемой программируемой гибели клеток, была предпринята попытка построения концеп-

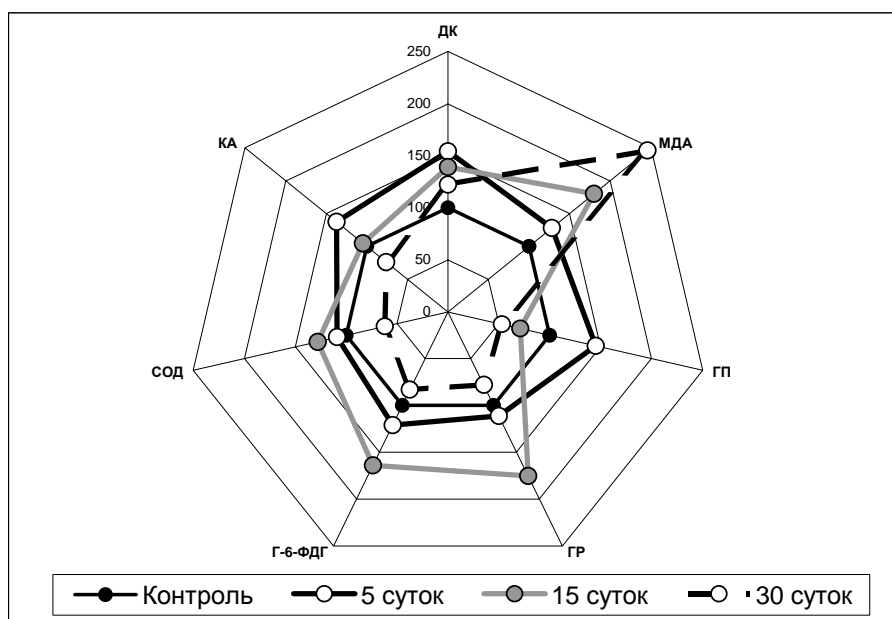


Рис. 2. Динамика изменения показателей оксидативного стресса в почках белых крыс при субхроническом в/ж введении Cd в дозе 0,1 мг/кг, в % к контролю.

ДК — диеновые конъюгаты, МДА — малоновый диальдегид, ГП — глутатионпероксидаза, ГР — глутатионредуктаза, Г-6-ФДГ — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, СОД — супероксиддисмутаза, КА — каталаза

туально-экспериментальной модели «патологизации» апоптоза на основе одного из основных принципов токсикологии «доза - время - эффект» с использованием биохимических маркеров.

Это отражает состояние адаптационных возможностей клеточных функций: понижение энергетического потенциала, нарушение электролитного баланса и внутриклеточной осмолярности, ионного градиента с повышением pH цитоплазмы эпителиоцитов проксимальных канальцев и, в первую очередь, индуктивно увеличившихся в числе лизосом [28,29]. Эти изменения имеют прямое отношение, с одной стороны, к нефротоксичности ТМ, и к запуску апоптозного каскада, с другой. Поступающие с металлотионеином в эпителиальные клетки проксимальных канальцев Cd и Hg, освобождаются от связи с транспортным белком в лизосомах активированными при pH 5,0-5,4 протеазами (КФ, КП и др.). Их активность на первых этапах субхронического эксперимента действительно возрастает в 3-5 и более раз по отношению к контролю. При последующем росте pH и количества комплексов МТН-Cd и МТН-Hg их полного распада не происходит, что также может служить сигналом для запуска

апоптоза эпителиоцитов проксимальных канальцев, их аутофагоцитоза, а затем и некротизации. Не случайно, в литературе появился специальный термин для такого комплексного защитного и повреждающего механизма, получившего название «некроапоптоз» [30].

Подразделение апоптоза согласно пространственному принципу носит достаточно условный характер, так как наблюдаемые изменения не происходят изолированно. Кроме того, они не учитывают фактор времени, позволяющий проследить токсикодинамику процесса апоптоза. В этом плане большой интерес представляют результаты исследований Е. Сервеза с соавт. [49], которые в опытах *in vivo* и *in vitro* с типичным нефротоксикантом гентамицином убедительно показали, что имеет место дозозависимое развитие разных видов клеточной смерти эпителия проксимальных канальцев уже в первые 3 дня эксперимента: введение 1-3 мМ токсиканта вызывает апоптоз, а большие дозы – некроз эпителиальных клеток. Гентамицин вызывал индукцию лизосомальных ферментов и выход их в цитозоль в пределах 2 ч после введения. Падение мембранного потенциала МХ и выход цитохрома с в цитозоль отмечены только через 9 ч. Активация каспазы-9 происходила через 12 ч, а каспазы-3 – через 16-24 ч. Именно с этого времени начинается фрагментация ядер эпителиоцитов и появляются другие признаки апоптоза. Приведенные данные хорошо коррелируются с результатами наших исследований и позволяют использовать биохимические маркеры для целей диагностики токсических нефропатий, прогноза тяжести течения и эффективности терапевтических мероприятий.

Выводы

1. Процесс гибели (отмирания) клеток, запускаемый многочисленными экзогенными и эндогенными стимулами, является филогенетически выработанным адаптационно-компенсаторным механизмом, который следует рассматривать в индивидуальном и популяционном контексте.
2. Для клетки он выступает как признак завершения ею физиологической роли либо развития несовместимых с дальнейшей жизнедеятельностью биохими-

ческих, морфологических и функциональных изменений. Для популяции клеток он является регулятором численности, способом обновления в физиологическом плане либо признаком (индикатором, маркером) развития патологических нарушений в соответствующем сегменте органа и ткани.

3. Гибель клеток протекает по типу апоптоза, аутофагоцитоза и (или) некроза, каждый из которых имеет свои четко выраженные признаки и особенности.
4. Апоптоз, аутофагоцитоз и некроз в то же время следует рассматривать не только (и не столько) как три вида клеточной смерти, а как ее последовательные этапы прежде всего в популяционном понимании процесса гибели клеток.
5. Усиление качественно и количественно лимитированного в физиологических условиях апоптоза при действии нефротоксикантов выполняет не только защитную (элиминирующую), но и сигнальную функцию по отношению к другим видам клеточной смерти.
6. Апоптоз инициируется продуктами клеточного метаболизма, которые образуются в клетках эпителия проксимальных канальцев под влиянием нефротоксикантов. Для их реализации должны быть соблюдены три условия:
 - транспорт нефротоксиканта в клетки-мишени;
 - транслокация универсальных модуляторов и запуск интракомпартментальных защитных механизмов, таких как активация лизосомальных гидролаз, разобщение ОФ и Д в МХ, активация гликолиза в цитоплазме, образование АФК и угнетение антиоксидантных систем не только в ЭПР, но и в других компартментах клетки.
 - активация предсуществующих, индукция синтеза *de novo* и поступление вследствие декомпартментализации в соответствующие активные точки необходимых ферментов и белков инициации апоптоза (каскада каспаз, МАПК, p53, AIF) под влиянием экспрессии соответствующих генов.
7. Лабораторные исследования величины и направленности изменений биохими-

ческих маркеров способствуют объективизации позиции врача при постановке диагноза токсической нефропатии, оценки тяжести клинического течения и прогноза заболевания, а также эффективности применяемой терапии при условии учета пространственно-временных взаимоотношений в патогенезе интоксикации, включая превалирующий тип клеточной смерти.

Литература

- Brenner, Barry M. (editor). *The Kidney*. – Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000. – 6th Edition. – Vol. 2. – P. 1509-1526; 1563-1596.
- Пішак В.П., А.І. Гоженко, Ю.Є. Роговий. Тубуло-інтерстиційний синдром. – Чернівці: Медакадемія, 2002. – 221 с.
- Куценко С.А. Основы токсикологии: Научно-методическое издание. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2004. – 720 с.
- Трахтенберг И.М., Шафран Л.М. Тиоловые яды. – В кн.: Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – С. 111-175.
- Lauwerys R., Bernard A. Preclinical detection of nephrotoxicity: description of the test and appraisal of their health significance // *Toxicol. Lett.*, 1989. – Vol. 46. – Iss. 1. – P. 13-29.
- Epstein M. (ed.). *Calcium Antagonists in Clinical Medicine*. – Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc., 2002. – 3th Edition. – 559-712.
- Возіанов О.Ф., Гоженко А.І., О.С. Федорук. Гостра ниркова недостатність.- Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2003. – 376 с.
- Шафран Л.М., Большой Д.В., Пыхтева Е.Г., Третьякова Е.М. Роль лизосом в механизме защиты и повреждения клеток при действии тяжелых металлов // *Ж. Современные проблемы токсикологии*, 2004. – № 3. – С. 17-24.
- Bach P.H., Gregg N.J., Wilks M.F., Delacruz L. *Nephrotoxicity: Mechanisms, Early Diagnosis, and Therapeutic Management*. – N.-Y.: Marcel Dekker, Inc., 1991. – 586 p.
- Histopathological and ultrastructural effects of Losartan on embryonic rat kidney /Akila I., Inanb S., Gurcuc B., Nazikoglu A., Ozbəlgən K., Muftuoglu S. // *Acta histochemica*, 2005. – Vol. 107. – No. 2. – P. 291–300.
- Heptinstall R.H. *Pathology of the Kidney*. – Boston: Little, Brown & Co., 1992. – Vol. 1-3. – 2111 p.
- Тиунов Л.А., Шафран Л.М., Кузьменко А.А. Некоторые проблемы биохимической токсикологии // *Ж. Токсикологический вестник*.- М., 1994 - № 4. – С. 2-9.
- Liu J., Habeebu S.S., Liu Y., Klaassen C.D. Acute CdMT Injection Is Not a Good Model to Study Chronic Cd Nephropathy: Comparison of Chronic CdCl₂ and CdMT Exposure with Acute CdMT Injection in Rats // *Toxicology and Pharmacology*, 1998. – Vol. 153. – Iss. 1. – P. 48-58.
- Шафран Л.М., Большой Д.В. Парадоксальная токсичность – интенсивно развивающееся направление современной токсикологии // Тези доповідей II з'їзду токсикологів України. 12-14 жовтня 2004 р. – К., 2004. – С. 17-18.
- Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций / О.И. Эпштейн, М.Б. Штарк, А.М. Дыгай и др. – М.: Изд. РАМН, 2005. – С. 75-88.
- Мушкамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология. Учебное пособие для студентов медицинских вузов. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2003. – С. 444.
- Фаллер Д.Р., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей. Пер. с англ. – М.: БИНОМ-Пресс, 2004. – С. 139-140.
- Программированная клеточная гибель / Под ред. В.С. Новикова. – СПб: Наука, 1996. – 276 с.
- Apoptose en pathologie humaine / Sci. ed. Georges N. Cohen. – Paris: Elsevier, 2000. – 132 p.
- Oxidative stress, disease and cancer / Ed. Keshav K Singh. – N.-Y.: Elsevier, 2006. – 1104 p.
- Методические рекомендации по спектрохимическому определению тяжелых металлов в объектах окружающей сре-

- ды, полимерах и биологическом материале. - № 4096-86. - Одесса, 1986. - 25 с.
22. МВ 10.1-115-2005 «Визначення вмісту ртуті в об'єктах навколишнього середовища і біологічних матеріалах». - К., 2005. - 48 с.
23. Справочник по лабораторным методам исследования / Под ред. Л.А. Даниловой. - М.: ПИТЕР, 203. - с.
24. Микроскопическая техника: Руководство / Под ред. Д.С. Саркисова и Ю.Л. Перова. - М.: Медицина, 1996. - 544 с.
25. Пирс Э. Гистохимия. - М.: Иностранная литература, 1962. - 963 с.
26. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. - К.: МОРИОН, 2000. - 320 с.
27. Nilsson, E., Ghassemifar, R., Brunk, U.T., 1997. Lysosomal heterogeneity between and within cells with respect to resistance against oxidative stress // *Histochem. J.*, 1997. - Vol. 29. - Iss. 9. - P. 857- 865.
28. Gentamicin-induced apoptosis in LLC-PK1 cells: Involvement of lysosomes and mitochondria / Servaisa H., Van Der Smissenb P., Thirion G., Van der Essen G. // *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2005. - Vol. 206, - No. 3. - P. 321- 333.
29. Lysosomal protease pathways to apoptosis. Cleavage of bid, not procaspases, is the most likely route / Stoka, V., Turk, B., Schendel, S.L., Kim, T.H. // *J. Biol. Chem.*, 2001. - Vol. 276. - Iss. 32. - P. 3149- 3157.
30. Thevenod, F., 2003. Nephrotoxicity and the proximal tubule. Insights from cadmium // *Nephron. Physiol.*, 2003. - Vol. 93. - Iss. 1. - P.87- 93.
31. Lockshin R.A., Zakeri Z. Apoptosis, autophagy, and more // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2004. - Iss. 36. - P. 2405-2417.
32. Луговской С.П., Легкоступ Л.А. Механизмы биологического действия свинца на пищеварительную систему // *Ж. Современные проблемы токсикологии*, 2002. - № 2. - С. 45-49.
33. Луговський С.П. Апоптоз епітелію слизової оболонки тонкої кишки щурів при свинцевій інтоксикації // *Ж. Современные проблемы токсикологии*, 2002. - № 3. - С. 50-54.
34. Артамонова В.Г., Шаталов Н.Н. Профессиональные болезни: Учебник. - 5-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1996. - 432 с.
35. Massey A., Kiffin R., Cuervo A.M. Pathophysiology of chaperone-mediated autophagy // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2004. - Vol. 36. - Iss. 25. - P. 2420-2434.
36. Meijer A.J., Codogno P. Regulation and role of autophagy in mammalian cells // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2004. - Vol. 36. - Iss. 21. - P. 2445-2462.
37. Renal Toxicology / In: *Comprehensive Toxicology* /Vol. Ed.-R.S. Goldstein. - Cambridge, UK: PERGAMON, 1997. - P. 633-664.
38. Receptor-mediated control of regulatory volume decrease (RVD) and apoptotic volume decrease (AVD) / Yasunobu Okada Y., Emi Maeno E., Takahiro Shimizu T. et al. // *Journal of Physiology*, 2001. - Vol. 532. - Iss. 1. - P. 3-16.
39. Orlando KA, Stone NL, Pittman RN. Rho kinase regulates fragmentation and phagocytosis of apoptotic cells // *Exp Cell Res.*, 2005. - Vol. 27. - Iss.10. - P.47-56.
40. Meijer A.J., Codogno P. Regulation and role of autophagy in mammalian cells // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2004. - Vol. 36. - Iss. 12. - P. 2445-2462.
41. Yoshimori, T. Autophagy: A regulated bulk degradation process inside cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004. - Vol. 313. - No.5. - P. 453-458.
42. Klionsky, D. J., & Emr, S. D. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation // *Science*, 2000. - Vol. 290. - Iss. 17. - P. 1717-1721.
43. Mizushima, N., Ohsumi, Y., & Yoshimori, T. Autophagosome formation in mammalian cells // *Cell Struct. Funct.*, 2002. - Vol. 27. - Iss. 5. - P. 421-429.
44. Tanida I., Ueno T., Kominami E. LC3 conjugation system in mammalian autophagy // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2004. - Vol.

36. – Iss. 12. – P. 2503-2518.
45. Давыдовский И.В. Общая патология человека. – М.: Медицина, 1969. – С. 169.
46. Shi Y. Mechanisms of Caspase Activation and Inhibition during Apoptosis // *Molecular Cell*, 2002. – Vol. 9. – Iss. 2. – P. 459-470.
47. Hickman ES, Moroni MC, Helin K. The role of p53 and pRB in apoptosis and cancer // *Current Opinion Genet. Develop.*, 2002. – Vol. 12. – P. 60–66.
48. Kolchab W., Calderc M., Gilbertc D.. When kinases meet mathematics: the systems biology of MAPK signaling // *FEBS Lett.*, 2005. – Vol. 579. – Iss. 8. – P. 1891-1895.
49. Hail N. Jr., Lotan R. Mitochondrial Respiration Is Uniquely Associated with the Prooxidant and Apoptotic Effects of *N*-(4-Hydroxyphenyl)retinamide // *The Journal of Biological Chemistry*, 2001. - Vol. 276. - No. 49. – P. 45614–45621.
50. Gentamicin-induced apoptosis in LLC-PK1 cells: Involvement of lysosomes and mitochondria / Servaisa H., Van Der Smissenb P., Thiriona G. et all. // *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2005. – Vol. 206. – Iss. 3. – P. 321– 333.

Резюме

РОЛЬ АПОПТОЗУ В ПАТОГЕНЕЗИ ТОКСИЧЕСКИХ НЕФРОПАТИЙ

Шафран Л.М.

Проведено аналіз результатів особистих досліджень і літературних даних щодо вивчення процесів клітинної смерті за умови розвитку токсичних нефропатій різного ґенезу. Показано, що послідовний розвиток апоптозу, аутофагії та некрозу клітин епіте-

лію проксимальних каналців нирок і енте-роцитів слизової оболонки переживаючих відрізків порожньої кишки білих щурів (як епітеліальної моделі у дослідях *in vitro*) залежить від виду токсиканта, діючої дози і часу експозиції. Співставлення метаболічних і морфологічних змін дозволило виділити інформативні біохімічні кореляти апоптозу, відбиваючі залучення у процес програмованої смерті різних клітинних органел (лізосоми, мітохондрії тощо), оксидативно-го стресу та інших медіаторів апоптозу, які можна використовувати у діагностиці, оцінці важкості клінічного протікання і ефективності лікування токсичних нефропатій.

Summary

ROLE OF APOPTOSIS IN THE PATHOGENY OF TOXIC NEPHROPATHIES

Shafran L.M.

The analysis of results of own researches and the published data of the different kind of cellular death at toxic nephropathies is performed. The experiments *in vivo* on the white rats and on intestinal epithelium model *in vitro* have shown that consecutive development of cell death may be subdivided into the apoptosis, autophagic cell death and necrosis. The type of cell death depends on the kind of nephrotoxicant, its doze and time of exposition. Comparison of metabolic and morphological changes has allowed to allocate informative biochemical markers of apoptosis, reflecting involving into process of programmed death various cellular organelles (lysosomes, mitochondrion's, nuclei, EPR), oxidative stress and others mediators of apoptosis which can be used at diagnostics, further developing prognosis and efficiency of toxic nephropathies treatment.

УДК 616.6+615.916'46.815+546349]:001.891.53

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА НЕФРОТОКСИЧНИХ ЕФЕКТІВ РТУТІ І СВИНЦЮ ПРИ ЇХ ТРИВАЛІЙ ДІЇ НА ОРГАНІЗМ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ

*Трахтенберг І.М.¹, Луговський С.П.², Дмитруха Н.М.¹, Короленко Т.К.¹,
Легкоступ Л.А.¹, Тімошина Д.П.¹*

¹- НДІ медицини праці АМН України, 01033, м. Київ, вул. Сакса ганського, 75

²- ДП НДІ промислової медицини МОЗ України, 50096, м. Кривий Ріг (e-mail – lugsp.@rambler.ru)

Вступ:

Однією з актуальних проблем, які розроблялись раніше і підлягають розробці найближчими роками, є проблема «вік – токсичний ефект» [1]. Саме про вплив віку на прояв токсичного ефекту вказували свого часу А.А. Голубев, Є.І. Любліна, Н.О. Толоконцев, Н.А. Філов [2]. На підставі аналізу результатів раніше проведених експериментальних досліджень було встановлено, що молоді і старі тварини виявляються більш чутливими до шкідливих речовин, ніж статевозрілі, дорослі особини, у зв'язку з чим питання вікової токсикології, вивчення залежності токсичності від віку набули сьогодні те тільки теоретичного, але й практичного значення, особливо для вирішення нагальних проблем профілактичної токсикології [1].

Експериментальні дослідження, які охоплюють всі періоди онтогенезу, а також спостереження в клініці над особами різних вікових груп сприяють, з одного боку, встановленню закономірностей реакцій організму на токсичну дію з урахуванням віку, з іншого боку можуть стати науковим обґрунтуванням обмеження або повного виключення певних вікових контингентів з тими чи іншими ксенобіотиками.

Серед особливостей токсичної дії ртуті (Hg) і свинцю (Pb) на живий організм, які є глобальними і найбільш небезпечними забруднювачами навколишнього середовища необхідно відмітити, що вони окрім загально токсичної дії здатні проявляти ефекти специфічної вибіркової токсичності. Ці метали можуть безпосередньо впливати на ниркову тканину і внаслідок високої її осмолярності у значній кількості накопи-

чуватись в органі. Ефекти нефротоксичної дії хімічних речовин невід'ємно пов'язані з морфофункціональним станом ниркового апарату, який зазнає певних змін у різні періоди постнатального розвитку [3]. Якщо ранній постнатальний період характеризується анатомічною незрілістю, незавершеністю диференціювання нефронів, їх сегментів та самих ниркових клітин, то при старінні в наслідок порушень регуляції обміну речовин і гомеостазу, в умовах скорочення надійності організму структурні елементи нирок зазнають морфологічних змін, які мають ознаки адаптаційних перебудов і не завжди є доскональними, особливо в умовах підвищеного функціонального навантаження. Такі вікові особливості морфофункціонального стану нирок можуть складати певні передумови при розвитку екзохімічної патології.

Метою дослідження було вивчити особливості нефротоксичних ефектів Hg і Pb при їх тривалому впливі на організм молодих і старих щурів.

Об'єкти, контингенти, методи дослідження:

Експерименти проводили на 72 щурах, самцях лінії Вістар віком 1,5-2 і 18-22 місяці, яких утримували в стандартних умовах віварію на стандартному харчовому раціоні і вільним доступом до водогінної води. Піддослідні щури (24 в кожній віковій групі) 5 разів на тиждень внутрішньоочеревинно отримували ін'єкції водного розчину хлориду Hg в дозі 0,19 мг/кг та ацетату Pb в дозі 1,53 мг/кг. Контрольні щури (по 12 в кожній віковій групі) аналогічним чином отримували ін'єкції фізіологічного розчину

(молоді щури - 0,5 мл, старі - 1,0 мл). Через 50 і 70 днів у тварин під гексеналовим наркозом (20 мг/кг) відбирали венозну кров, а після декапітації – нирки, які фіксували у 10% формаліні. У сироватці крові, в реакції преципітації з ПЕГ 6000 визначали концентрацію ЦІК [4] і аутоантитіл до загального ниркового антигену, який попередньо готували з нирок інтактних щурів (концентрація білку 5 мг/мл) [5]. Фіксовані у формаліні нирки заключали у парафін загальноприйнятим способом, після чого готували мікротомні зрізи товщиною 10 мкм, які фарбували гематоксиліном і еозинном, за методом MSB, для виявлення елементів сполученої тканини і фібрину, реактивом ШИФ з періодатом, а також проводили непряму реакцію за Кунсом з антитілами кроля проти різних класів Іg щура, та антитілами проти Іg кроля, міченими ФІТЦ. Морфометрію нирок проводили згідно принципів Автанділова Г.Г. [6]. Оцінку морфофункціональних змін в нирках проводили за допомогою методу, що ґрунтується на теорії інформаційного аналізу і застосовується при математичному моделюванні різних патологічних процесів [6]. Цей метод дозволяє за допомогою попередньо розрахованих узагальнюючих індексів визначити оптимальний стан морфологічної системи, її порушення в різних умовах патології, а також скриті і надлишкові резерви структур, які частково використовуються або вже закладені в них для збільшення надійності функціонування і розширення адаптаційних можливостей системи. Для їх розрахунку на підставі результатів морфологічних і стереометричних досліджень визначали спочатку основні елементи системи m , які могли змінюватись з різною імовірністю P_i у молодих і старих щурів в різні періоди впливу Hg і Pb, а потім - інформаційні показники системи: структурну ентропію, як показник міри її невпорядкованості (H); максимальну структурну ентропію (H_{max}), що визначає рівень, до якого може збільшуватись ентропія системи, яка складається із певного, m числа елементів; коефіцієнт надлишковості (R), який характеризує ступінь надійності системи; показник еквивокації (e), що свідчить про надійність системи в умовах норм і патології; відносної ентропії (h), який дає можливість кількісно оцінити адаптаційні і компенсаторні можливості даної системи.

Для інформаційного аналізу використовували виключно кількісні показники, які характеризували патологічні зміни в нирках. Інтенсивність дистрофічних, атрофічних і некротичних процесів в різних структурах нирок оцінювали на підставі стереометричних показників, які відображали розповсюдженість уражень, питомий об'єм, долю, зайняту патологічними структурами, з подальшим означенням вираженості змін, які представляли у відносних величинах. До помірно виражених змін відносили такі, що не перевищували 25% площі (об'єму) можливого ураження різних структур нирок (клубочків, канальців, канальцевого епітелію, тощо). До виражених – ураження від 25% до 50%. До різко виражених - ураження більше 50%. Окрім цього визначали легкі ураження – до 12,5% (слабкі зміни) і початкові зміни – до 6,25% [6]. Систему визначали як набір певних кількісних (лінійних і об'ємних) характеристик різних структурних елементів нирок (загальна питома площа ниркових клубочків в загальному об'ємі кори нирок; діаметр проксимальних канальців; просвіт проксимальних канальців; висота епітелію проксимальних канальців; об'єм ниркових клубочків; об'єм ядер канальцевого епітелію; вираженість дистрофічних і атрофічних змін канальцевого апарату; відносна кількість морфологічно змінених клубочків; вираженість некротичних змін в структурних елементах нирок), які змінювались у залежності від умов експерименту. Всі отримані результати обробляли статистично. Достовірність змін оцінювали за t-критерієм Ст'юдента та критерієм Вілкоксона Мана - Уїтні.

Результати і їх обговорення:

Проведені дослідження виявили, що в динаміці Hg- інтоксикації у молодих щурів, у порівнянні з контролем відбувалось достовірне, май же в 3 рази ($P < 0,05$) зменшення в сироватці крові концентрації високомолекулярних ЦІК, яке збільшувалось у 1,5 рази ($P < 0,05$) наприкінці експерименту. При цьому концентрація низькомолекулярних ЦІК в динаміці інтоксикації достовірно знижувалась (Табл. 1). У старих тварин концентрація різних класів ЦІК в крові достовірно зростала на протязі всього терміну моделювання Hg- інтоксикації. В старшій віковій групі підвищений рівень ЦІК в крові спостерігався як у піддослідних так і конт-

Таблиця 1.

Вміст циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові піддослідних тварин, яким внутрішньоочередово вводили хлорид ртуті та ацетат свинцю ($M \pm m$)

Групи тварин	Концентрація ЦІК (один. опт. щільн.)			
	Ртуть		Свинець	
	Високо молекулярні	Низько молекулярні	Високо молекулярні	Низько молекулярні
50 введень				
Молоді:				
Контроль	0,015± 0,002	0,119± 0,013	0,026± 0,005	0,106± 0,015
Дослід	0,005± 0,001*	0,061± 0,006*	0,061± 0,011*	0,169± 0,009*
Старі:				
Контроль	0,029± 0,002	0,124± 0,013	0,021± 0,003	0,098± 0,006
Дослід	0,052± 0,007**	0,174± 0,007**	0,053± 0,006*	0,146± 0,019*
70 введень				
Молоді:				
Контроль	0,015± 0,001	0,154± 0,005	0,015± 0,001	0,154± 0,005
Дослід	0,021± 0,002*	0,138± 0,007 +	0,014± 0,003	0,090± 0,014*
Старі:				
Контроль	0,019± 0,005	0,138± 0,005	0,019± 0,005	0,138± 0,005
Дослід	0,031± 0,009	0,204± 0,033**	0,056± 0,009**	0,148± 0,003**

Примітка .

- * - вірогідні зміни показників в порівнянні з контролем в кожній з вікових груп ($p < 0,05$);
- ** - вірогідні зміни показників між віковими групами ($p < 0,05$).

28

рольних щурів і перевищував аналогічний показник, майже у 2 – 2,5 рази в порівнянні з відповідними групами молодих щурів.

При впливі Pb у молодих щурів на початку експерименту спостерігали збільшення в порівнянні з контролем високомолекулярних ЦІК в 3 рази ($P < 0,05$) і в 1,5 рази - низькомолекулярних ЦІК ($P < 0,05$). Наприкінці дослідження відмічали зменшення в 2 рази ($P < 0,05$) вмісту низькомолекулярних ЦІК. При Pb-інтоксикації у старих тварин на відміну від молодих спостерігалось стійке збільшення обох типів ЦІК. Виявлені зміни вмісту ЦІК в крові супроводжувались також збільшенням титру антитіл до ниркового антигену, який відмічався на рівні 1:32 лише у старих тварин при впливі Pb, що може вказувати на розвиток у них аутоімунних процесів.

Результати морфологічних досліджень показали, що при старінні об'ємні і лінійні величини різних структурних елементів нефрону (ниркових капсул, клубочків, проксимальних і дистальних каналців, об'єм цитоплазми епітелію і їх ядер) зазнавали суттєвих змін, що обумов-

лювало вікові відмінності морфологічного стану нирок. Аналіз морфометричних характеристик виявив, що в динаміці Hg-інтоксикації у щурів різних вікових груп на відміну від контролю змінювались криві розподілення різних класів об'єму ниркових капсул та ниркових клубочків, що супроводжувалось достовірним в порівнянні з контролем зменшенням на 22% та 24% ($P < 0,05$) показників співвідношення об'ємів ниркових клубочків до їх капсул. Це вказувало на розширення просвітів ниркових капсул (рис. 1.а), яке може бути обумовлено змінами процесів клубочкової фільтрації і можливо, каналцевої реабсорбції. Такі зміни супроводжувались дистрофією та некрозом епітелію каналцевого апарату нирок, які наприкінці дослідження можна було охарактеризувати як виражені. (рис. 1.б). При цьому в тканині нирок спостерігали мілкі крововиливи, які нерідко виявляли в ниркових клубочках (рис. 1.б). Наряду з дистрофічними і некротичними змінами в каналцях нефронів у піддослідних щурів виявляли певні адаптаційні перебудови, які супроводжувались гіпертрофією клітин і ядер епітелію проксимальних і ди-

стальних каналців. У старих тварин на відміну від молодих в проксимальних каналцях нирок збільшувалась кількість двох ядерних клітин, а в просвітах дистальних каналців з'являлись гомогенні маси ацидофільної речовини, внаслідок, імовірно порушень процесів реабсорбції білку.

Переважно дистрофічні зміни епітелію проксимальних відділків нефрону, які супроводжувались аналогічними при впливі Hg адаптаційними перебудовами виявлялись у молодих і старих тварин, які зазнавали впливу Pb, особливо наприкінці експерименту. Так, у молодих тварин вірогідно, на 21% ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем збільшувався пул клітин з вираженою гіпертрофією ядер, а у старих, на 12% пул двох ядерних клітин (рис. 1.

в, г). Часто в окремих клітинах відбувались зміни форми ядер, з шарободібною на еліпсоїдну (рис. 1. в), що супроводжувалось змінами індексу форми ядра (E). У контрольних молодих і старих щурів E, в середньому дорівнював - 1,15, у піддослідних, молодих E=1,25, у старих, відповідно E=1,17. Гіпертрофія каналцевого епітелію часто обумовлювала зменшення просвітів проксимальних і дистальних каналців нирок.

Проведені імуноморфологічні дослідження виявили, що не значне, за інтенсивністю люмінесценції відкладення антитіл, переважно IgG і IgM спостерігали в ниркових клубочках старих контрольних щурів, яке імовірно було пов'язано з віковими особливостями синтезу антитіл і структурними перебудовами клубочкового апарату, в на-

слідок чого люмінесценція At виявлялась на базальних мембранах клубочків.. У старих щурів, які зазнавали впливу Pb, на відміну від тих, які піддавались дії Hg, додатково IgG виявлялись в просвітах ниркових капсул, що співвідносилось з результатами концентрації ЦК в крові і могло свідчити про їх елімінацію з організму. В інтерстиціальній тканині мозкової речовини нирок старих щурів наприкінці експерименту виявляли високі рівні люмінесценції антитіл до IgG і IgM у волокнистих елементах сполученої тканини (рис. 2. а), що свідчить про її структурно функціональні перебудови, які можуть передувати розвитку склерозу. У молодих тварин, на відміну від старих високий рівень люмінесценції різних класів Ig

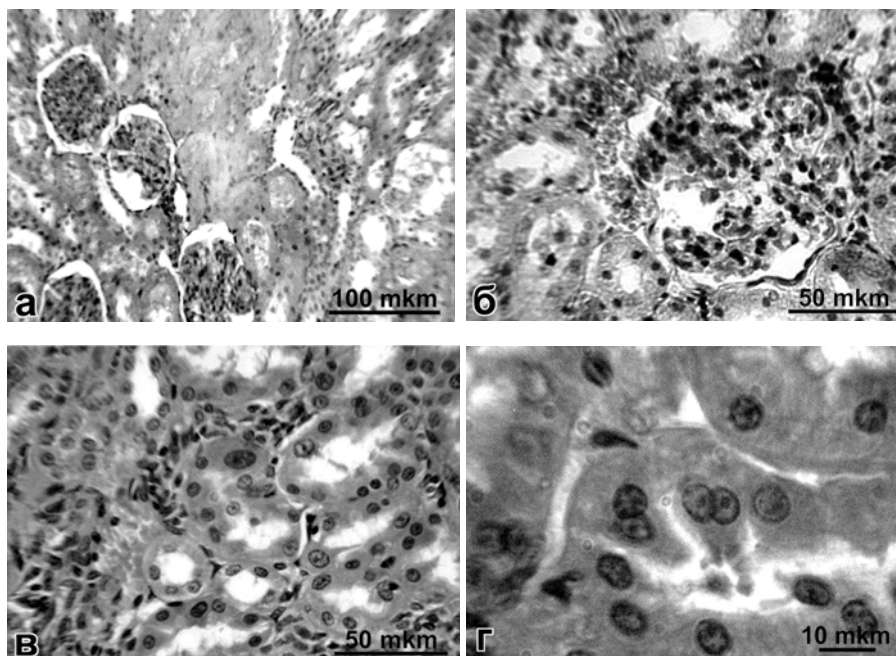


Рис. 1. Морфологічна характеристика нирок молодих і старих щурів при впливі ртуті (а, б) і свинцю (в, г, д). Некротичні зміни, переважно ниркових каналців у молодих щурів (а) та крововиливи у клубочок ниркового тяльця старого щура (б). Адаптаційні перебудови епітелію проксимальних каналців у молодих (в) і старих (г) щурів. Гематоксилін і еозин (а, в, г.). Метод MSB (б).

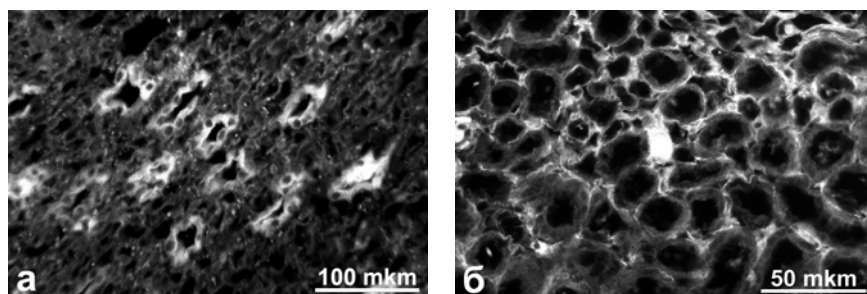


Рис. 2. Морфологічна характеристика каналцевого апарату нирок при впливі свинцю. Інтенсивна люмінесценція Ig G в інтерстиціальній тканині і дистальних каналцях нирок. Люмінесцентна мікроскопія. Непрямий метод Кунсу з At кроля і At кози міченими ФІТЦ.

виявляли в цитоплазмі епітелію дистальних каналців, що може свідчити про активацію процесів елімінації імунних комплексів з організму. Імуноморфологічні дослідження нирок при впливі Hg не виявили будь яких виражених змін в порівнянні з контролем та тими, які зазнавали впливу Pb, що можна пояснити ініціацією різних механізмів пошкоджуючої дії для Hg і Pb.

Як свідчать дані літератури, важкі метали здатні викликати формування аутоімунних реакцій, у зв'язку з чим збільшення ЦІК в сироватці крові та поява аутоантитіл, навіть у незначній кількості може свідчити про розвиток аутоімунного процесу [7,8,9,10]. Збільшення кількості ЦІК в крові при впливі Hg і Pb може бути обумовлено не тільки синтезом антитіл а й порушенням механізмів їх елімінації, в наслідок пригнічення фагоцитозу, які також залежать від віку.

Таким чином, високий рівень утворення антитіл при Hg- і Pb- інтоксикації з порушенням процесів елімінації може свідчити про імунні порушення та розвиток імунного запалення, з подальшим формування склерозу і порушеннями основних функцій органу. Проведені комплексні дослідження дають підстави для подальшого визначення механізмів розвитку Hg- і Pb- нефропатії, які можуть характеризуватись як некронефроз при впливі Hg і тубулоінтерстиціальний нефрит, при впливі Pb.

В процесі еволюції кожна морфологічна система живого організму формує адаптаційні резерви, які забезпечують її функціонування в умовах постійної зміни середовища. Втрата таких резервів призводить до дизадаптації і формуванню нових якісних станів і процесів, які визначають морфогенез і патоморфологічну характеристику патології. Різноманітність є одним з параметрів будь якої системи. При морфологічних дослідженнях патологічних процесів велику роль відіграють імовірні інформаційні оцінки сукупності морфологічних змін, структурної впорядкованості, визначення надлишку морфологічної інформації, тощо [6]. Аналіз отриманих під час морфологічного дослідження нирок щурів стереометричних характеристик дозволив отримати інтегральні критерії стану органу, який слід розглядати як багатокomпонентну біологічну систему, що побудована з різних

структурних елементів (клубочків, каналців, різних за будовою і функцією, кровоносних мікро судин, епітеліальних клітин, тощо), здатних змінюватись в залежності від різних умов середовища.

Проведений аналіз виявив, що старіння супроводжується розвитком дезорганізації регуляторних механізмів в нирках, які забезпечують підтримку структурно-функціональної цілісності системи в умовах скорочення її надійності, на що вказує збільшення у старих контрольних тварин в порівнянні з молодими показника структурної ентропії (у старих щурів $H = 2,393$, у молодих, $H = 2,691$). Саме високий рівень неупорядкованості системи у старих щурів в порівнянні з молодими визначає у них більш виражену лабільність адаптаційних механізмів при різних змінах середовища. При цьому коефіцієнт запасу системи R , який визначає її надійність і здатність нарощувати H до максимально можливих рівнів ($H_{max} = 3,459$) у старих тварин на 8,63% перевищував аналогічний показник у молодих. Коефіцієнт еквиокації (e) при старінні, тобто ненадійність функціонування системи нирок оцінювався на рівні 0,299. От же, саме вікові особливості структурно-функціонального стану нирок, які обумовлені різним рівнем адаптаційних реакцій у молодих і старих тварин можуть обумовлювати характер, темпи розвитку і вираженість патології нирок, що розвивається при впливі Hg і Pb.

В динаміці інтоксикації Hg, як виявили морфологічні дослідження, в нирках молодих і старих щурів в порівнянні з контролем переваги набували деструктивні зміни у вигляді розвитку дистрофічних, атрофічних і некротичних процесів. При цьому механізми які забезпечують компенсацію втрачених функцій були виражені неоднаково у молодих і старих щурів, на що вказувала різниця інформаційних показників (Табл. 2). У старих тварин в порівнянні з молодими, в динаміці Hg- інтоксикації суттєво зростала H , при цьому ступень завантаження системи інформацією h перевищувала 85%, що суттєво зменшувало її резерви R для розгортання нових, ще не залучених механізмів адаптаційних перебудов. При цьому надійність системи, яка визначалась коефіцієнтом e в динаміці інтоксикації знижувалась саме у старих

тварин, що вказувало на високий рівень виснаження у них адаптаційних механізмів (Табл. 2) і відповідно, обумовлювало характер та «глибину» виявлених морфофункціональних змін в нирках.

При аналізі морфофункціонального стану нирок при впливі Pb на організм молодих і старих щурів було виявлено аналогічні тенденції вікових змін (Табл. 2). При цьому саме сила діючого хімічного фактору, Pb, визначала кількісні характеристики інформаційних показників цієї системи, в порівнянні з впливом Hg. Так, вплив Pb викликав менш виражену, ніж при впливі Hg дезорганізацію механізмів регуляції структурно-функціональної цілісності нирок як у

молодих так і у старих щурів, на що вказували відповідні зміни показника H (Табл. 3). При цьому коефіцієнт запасу системи для нарощування нею компенсаторних резервів був вищим у щурів які зазнавали впливу Pb, ніж у тих, які піддавались впливу Hg. Низький коефіцієнт e у старих тварин в порівнянні з молодими, які зазнавали впливу Pb, свідчить про більш надійне забезпечення системи компенсаторними реакціями саме у старих щурів, а ніж у молодих. Імовірно, що такі вікові особливості були обумовлені тим, що саме при старінні організму, ним залучається максимальна кількість резервів компенсаторних реакцій, що направлені на підтримку втрачених при

Таблиця 2

Зміни інформаційних показників структурно-функціональної організації нирок у молодих і старих щурів при впливі ртуті.

Групи тварин і тривалість експерименту	Інформаційні показники			
	Структурна ентропія H , біт	Відносна ентропія h , %	Коефіцієнт надлишковості R , %	Еквівокація, біт.
Молоді щури				
Контроль 50 днів	2,393	69,16	30,84	
Дослід 50 днів	2,836	81,98	18,02	0,444
Контроль 70 днів	2,450	70,81	29,19	
Дослід 70 днів	2,790	80,64	19,36	0,340
Старі щури				
Контроль 50 днів	2,675	77,33	22,67	
Дослід 50 днів	2,838	82,05	17,95	0,163
Контроль 70 днів	2,745	79,36	20,64	
Дослід 70 днів	2,862	82,73	17,27	0,117

Таблиця 3

Зміни інформаційних показників структурно-функціональної організації нирок у молодих і старих щурів при впливі свинцю

Групи тварин і тривалість експерименту	Інформаційні показники			
	Структурна ентропія H , біт	Відносна ентропія h , %	Коефіцієнт надлишковості R , %	Еквівокація, біт.
Молоді щури				
Контроль 50 днів	2,393	69,16	30,84	
Дослід 50 днів	2,750	79,49	20,51	0,357
Контроль 70 днів	2,450	70,81	29,19	
Дослід 70 днів	2,824	81,64	18,36	0,375
Старі щури				
Контроль 50 днів	2,618	75,69	24,31	
Дослід 50 днів	2,763	79,88	20,12	0,145
Контроль 70 днів	2,691	77,79	22,21	
Дослід 70 днів	2,852	82,45	17,55	0,161

старінні функцій. У зв'язку з цим, для їх розгортання в умовах впливу хімічного фактору система потребує менше часу і енергії. При цьому, саме такі резервні можливості мають певні обмеження і їх виснаження у старих тварин в порівнянні з молодими (саме на це вказує різниця між **R** в різних вікових групах щурів, Табл. 3) на певному етапі впливу екзогенного фактору може призвести до формування грубої патології, в першу чергу у старих щурів, так, як резерви адаптації у молодих щурів вище ніж у старих (Табл. 3).

Висновки:

1. Проведені експериментальні дослідження виявили, що старіння, яким природно завершується процес онтогенезу супроводжується розвитком деструктивних і адаптаційних перебудов, що знаходять своє відображення у гетерогенності морфологічних змін в різних структурних елементах нирок. Саме за рахунок адаптаційних перебудов, які направлені на підтримку необхідного рівня функціональної активності органу забезпечується підтримка гомеостазу в організмі. При цьому резерви, за допомогою яких можуть залучатись нові механізми адаптаційних перебудов і компенсації втрачених функцій у старих тварин при впливі на організм Hg Pb виявляли свою виснаженість, в порівнянні з молодими щурами, у яких вони, як правило в більшій мірі виявляли не зрілість. Саме високий рівень виснаження адаптаційних і компенсаторних механізмів в нирках старих щурів і їх певна незрілість у молодих, обумовлюють характер вікових особливостей розвитку Hg- і Pb- нефропатії.
2. Hg. і Pb виявляють ефекти вибіркової токсичної дії, викликаючи розвиток Hg- і Pb- нефропатії, які характеризуються розвитком в структурах каналцевого апарату органу дистрофічних, атрофічних і в різній мірі, некротичних змін. При цьому, за допомогою стереометричних характеристик Hg, як хімічний нефротоксичний фактор може бути визначений як „сильний”, в порівнянні з Pb.
3. Виявлені зміни коливання показників різних класів ЦІК в крові щурів різних вікових груп та зростання титру антитіл

до нирокового антигену в динаміці Hg- і Pb- інтоксикації імовірно обумовлені ефектами імунотоксичної дії металів, що відповідно може впливати на стан та механізми розгортання адаптаційних реакцій в організмі. При цьому морфологічні зміни в нирках, які розвиваються в наслідок впливу металів відповідно впливають на процеси елімінації імунних комплексів з організму, що в свою чергу також обумовлює характер розвитку патології нирок, і особливо, як свідчать результати імунноморфологічних досліджень при Pb- інтоксикації.

Список цитованої літератури

1. Трахтенберг І.М. Токсичність і вік: проблема стара та нова. //Нариси вікової токсикології/ за редакцією І.М.Трахтенберга. – К.: „Авіцена”, 2005. – С 10-17.
2. Голубев А.А., Люблина Е.И., Толоконцев Н.А., Філов В.А. Количественная токсикология. – Л., 1973. – 286 с.
3. Власик Л.І. Особливості нефротоксичної дії малих доз промислових отрут у залежності від віку (експериментальне дослідження): Автореф.дис...д-ра мед.наук: 31.12.01./Ін-т. Фармакол. І токсикоз. АМНУ.-Київ., 2001.-32 с.
4. Сепиашвили Р.И. Введение в иммунологию. Цхалтубо-Кутаиси,1987.-230 с.
5. Кислицын Ю.В., Мещандин А.Г. Определение противомозговых антител в крови больных методом гидрозольной иммуноаглютинации // Журн. Неврологии и психиатрии, 2000.-№5.-С.58-59.
6. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
7. Система иммунитета при заболеваниях внутренних органов / Гаджа И.М., Мягкая И.П., Сахарчук В.М. и др.; под ред. И.М.Гаджи.-К.: Здоров'я,1985.-280с.
8. Fillastre, J.-P., Druet P., Merg J.P. Proteinuric nephropathies associated with drugs and substances of abuse/ In : Cameron J.S., Glasok M.S.G. eds The Nefrotic Syndrome, New York, Marcel Dekker. 1984.-P.697-742.
9. Hircsch F., Couderc J., Sapin C., Fournie G., Druet P Polyclonal effect of HgCl₂ in rat, its possible role in an experimental autoimmune disease / Eur. J. Immunol.,

- 1982.-N12.- P.620-625.
10. Bellon B., Capron M., Druet E., et al Mercuric chloride induced autoimmune disease in Brown- Norway rats : sequential search for anti- basement membrane antibodies and circulating immune complexes / Eur. J. Clin. Inves, 1982.- N12.-P.127-133.

Резюме

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕФРОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ РТУТИ И СВИНЦА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА.

Трахтенберг И.М., Луговской С.П., Дмитруха Н.Н., Короленко Т.К., Легкоступ Л.А., Тимошина Д.П.

В эксперименте на крысах самцах линии Вистар, двух возрастных групп (1,5-2 и 18-20 месяцев) изучали эффекты нефротоксичности Hg хлорида в дозе 0,19 мг/кг и Pb ацетата в дозе 1,53 мг/кг, которые вводили внутривенно. Через 50 и 70 дней в крови определяли ЦИК и аутоантитела к почечной ткани, а так же проводили гистологические, гистохимические, иммуноморфологические и морфометрические исследования почек. Было выявлено, что Hg обладает более выраженным чем Pb нефротоксическим действием, вызывая кроме дистрофических и атрофических изменений, еще и некротические, преимущественно в канальцевом аппарате почек. Несмотря на то, что старение характеризуется снижением резервных механизмов, которые структурно обеспечивают адаптационные перестройки, их надежность у старых крыс даже при воздействии металлов выше, чем у молодых. При этом высокий потенциал к адаптационным перестройкам в почках у молодых крыс обнару-

живает свое истощение, преимущественно за счет своей незрелости, в отличие от старых крыс, у которых резервы адаптации в большей степени являются исчерпанными, что, вероятно и определяет возрастной характер развития токсических Hg- и Pb-нефропатий.

Summary

COMPARATIVE DESCRIPTION OF NEPHROTOXIC EFFECTS OF HYDRARGYRUM AND LEAD AT THE LONGTIME ACTION ON THE ORGANISM OF RATS OF A DIFFERENT AGE.

Trakhtenberg I.M., Lugovskoy S.P., Dmytrukha N.N., Korolenko T.K., Legkostup L.A., Timoshina D.P.

The effect of nephrotoxicity of Hg chloride in a dose 0,19 mgs/kg and Pb acetate in a dose 1,53 mgs/kg introduced intraperitoneally was studied on rats males of the Vystar line of two age groups - 1,5-2 and 18-20 months. In 50 and 70 days CIC and antibodies to kidney tissue were determined in a blood, and histological, histochemical, immunomorphological and morphometric studies of kidneys were carried out. It was revealed, that Hg possessed more expressed nephrotoxic action than Pb, causing except dystrophic and atrophic changes which are typical for Pb yet, also necrotic changes, mainly in the tubular apparatus of kidneys. Although ageing is characterized by the decline of reserve mechanisms which structurally provide adaptation alterations, their reliability at old rats even at the effect of metals is higher than at youths. Thus high potential to adaptation alterations in kidneys of young rats manifests its early decrease which depends on strength of chemical factor effect, that can determine the age features of toxic Hg- and Pb- nephropathies development.

УДК 616.098:616.61.099

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭНДОТОКСИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Кришталь Н.В.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Инфекционно-токсический шок по частоте занимает третье место после травматического и кардиогенного, однако, по летальности он стоит на первом месте. При эндотоксическом шоке начальная гипотензия развивается не всегда и не обуславливается ни сосудорасширением, ни потерей жидкости, а связана со спазмом в области микроциркуляции, сопровождающимся открытием артерио-венозных анастомозов с шунтированием периферической циркуляции и секвестрацией крови в межпочечном пространстве. Эндотоксический шок закономерно осложняется полиорганной недостаточностью, наиболее опасной из которых является возникновение острой почечной недостаточности (ОПН).

34 Работами последних лет установлено, что олигоанурия при эндотоксикозах связана со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), вызванным спазмом афферентных артериол клубочков корковых нефронов. Интимный механизм, приводящий к сужению приносящих артериол, окончательно не выяснен. Полностью не исключая возможности прямого влияния эндотоксина на стенку сосудов, большинство авторов считает, что вазоконстрикция и последующее диссеминированное внутрисосудистое свертывание обусловлены действием разнообразных нейроэндокринных медиаторов и клеточных факторов. Известно, что ключевыми медиаторами действия эндотоксинов, которые представляют собой липополисахариды (ЛПС) мембран грамотрицательных бактерий, являются фактор некроза опухолей альфа (ФНО-а) и интерлейкин-1 бета (ИЛ-1b), которые в свою очередь индуцируют накопление в тканях при эндотоксикозе активных кислородных радикалов (АКР) [6], простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов [4]. ФНО-а и ИЛ-1b, активируя индуцибельную NO-синтазу в нефроцитах, резко усиливают продукцию оксида азота [7, 10], который [11] вместе с простагландином E₂ [2] нарушает проксимальную реабсорбцию и усиливает экскрецию натрия. Установле-

но, что важнейшим медиатором эндотоксина, вызывающим констрикцию афферентных артериол почечных клубочков и снижение СКФ с развитием олигоанурии, является ангиотензин II [3, 5]. Взаимоотношения между медиаторами ЛПС сложны и не всегда понятны. Так, ангиотензин II через ангиотензиновые рецепторы 1 типа стимулирует индуцибельную NO-синтазу [10], а NO активирует ренин-ангиотензиновую систему [8].

Данное исследование посвящено изучению механизмов клубочковых и канальцевых нарушений в патогенезе олигурической стадии ОПН при эндотоксемии.

Материалы и методы исследования

Опыты проведены на 60 беспородных белых крысах-самцах массой 140-200 г, содержащихся на стандартном низкосолевом рационе. Функцию почек изучали в условиях водного диуреза, что достигалось внутрижелудочным введением водопроводной воды в количестве 50 мл/кг массы тела, подогретой до 37° С. Эндотоксин *Salmonella typhimurium* инъецировали внутрибрюшинно в дозе 1 мг/кг массы тела перед водной нагрузкой. Часть крыс одновременно с эндотоксином получала диклофенак, являющийся блокатором циклооксигеназы, в дозе 50 мг/кг. Другая часть животных вместе с эндотоксином получала блокатор ангиотензинпревращающего фермента эналаприл в дозе 2 мг/кг и для стабилизации системного артериального давления – преднизолон в дозе 1 мг/кг. Животных помещали в специально изготовленные индивидуальные метаболические клетки. Мочу собирали в течение 2 ч. Крыс декапитировали под легким эфирным наркозом. Собирали кровь и отделяли плазму. Методом пламенной фотометрии в плазме крови определяли концентрацию натрия и калия, измеряли осмолярность, спектрофотометрически изучали содержание креатинина и радиоиммунологически – активность ренина плазмы (АРП) и уровень альдостерона с помощью наборов фирмы «CIS International» Франция. В моче опре-

деляли осмолярность, содержание креатинина, концентрацию натрия и калия. По компьютерным программам рассчитывали диурез, СКФ по клиренсу эндогенного креатинина, фильтрационный заряд, экскрецию, реабсорбцию и клиренс натрия, калия и осмотически активных веществ (ОАВ), экскрецию и реабсорбцию воды, проксимальный и дистальный транспорт натрия.

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты показали, что введение эндотоксина вызывало развитие олигурической формы ОПН. Диурез уменьшался в 1,7 ($p < 0,001$) раза вследствие снижения СКФ в 3,7 раза ($p < 0,001$). Развивалась ретенционная азотемия, о чем свидетельствует увеличение в 2 раза в плазме крови концентрации креатинина. Снижались фильтрационный заряд, экскреция и клиренс калия и ОАВ. В то же время, несмотря на уменьшение фильтрационного заряда, экскреция и клиренс натрия увеличивались, что связано с нарушением его реабсорбции. Реабсорбируемая фракция натрия уменьшилась с 99,97% в контроле до 99,85% в опыте ($p < 0,001$) за счет снижения проксимального транспорта с 93,8% до 87,35% ($p < 0,001$). При этом дистальная реабсорбция Na^+ по механизму канальцево-канальцевого баланса увеличилась с 6,2% до 12,65% ($p < 0,001$). При этом АРП увеличивалась на 56,2% ($p < 0,001$) а концентрация в плазме альдостерона – на 108,8% ($p < 0,001$), что подтверждает участие ренин-ангиотензиновой системы почек по механизму канальцево-клубочковой обратной связи в констрикции афферентных артериол почечных клубочков при эндотоксикозе. Активация ренин-ангиотензиновой системы при действии ЛПС может быть как следствием нарушения канальцевой реабсорбции Na^+ , так и результатом образования NO.

Внутрибрюшинное введение диклофенака совместно с эндотоксином не оказало протекторного влияния на функцию клубочков, о чем свидетельствует отсутствие достоверных изменений диуреза и СКФ по сравнению с крысами, получавшими один эндотоксин. В то же время канальцевые процессы значительно улучшились. Реабсорбируемая фракция натрия возросла до 99,96% ($p < 0,001$). Несколько возрос и проксимальный транспорт, который, однако, оставался ниже нормы. Экскреция

Na^+ с мочой уменьшилась в 2,6 ($p < 0,001$) раза по сравнению с предыдущим опытом. Это можно объяснить уменьшением продукции простагландина E_2 , но не снижением образования NO, так как диклофенак не оказывает влияния на NO-синтазу [9].

Блокада ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом у крыс с эндотоксикозом снижала уровень альдостерона в плазме крови на 36,7% ($p < 0,001$) и доводила его почти до контрольного уровня, что свидетельствует об уменьшении образования ангиотензина II, являющегося сильным вазоконстриктором.

Изучение функции почек показало, что введение эналаприла при эндотоксикозе повышало СКФ в 3,17 раза ($p < 0,001$) по сравнению с введением одного эндотоксина, что, видимо, связано со снятием спазма афферентных артериол. Этот эффект нельзя объяснить действием преднизолона, так как ранее было показано [1], что глюкокортикоиды у интактных животных снижают СКФ. Блокада синтеза ангиотензина II также увеличивала диурез в 2,2 раза ($p < 0,001$), повышала фильтрационный заряд и клиренс натрия, калия и ОАВ, улучшала относительный проксимальный транспорт натрия, снижала его относительную дистальную реабсорбцию и уменьшала до нормальных показателей азотемию. Однако канальцевые процессы оставались нарушенными, о чем свидетельствует еще большее снижение реабсорбируемой фракции натрия до 99,45% ($p < 0,01$). Потеря натрия с мочой катастрофически увеличивалась и была в 17,8 раза больше чем в контроле, что явилось следствием нарушения канальцево-клубочковой обратной связи.

Таким образом, образование под влиянием липополисахаридов в канальцевом эпителии АКР, в том числе NO, и простагландина E_2 вызывает нарушение канальцевых процессов. Повреждение структур нефрона АКР в первую очередь нарушает проксимальную реабсорбцию натрия, что по механизму канальцево-канальцевого баланса стимулирует дистальную реабсорбцию натрия. Активация при эндотоксикозе внутрпочечной ренин-ангиотензиновой системы под влиянием NO и нарушения канальцевой реабсорбции Na^+ по механизму канальцево-клубочковой обратной связи вызывает снижение СКФ и олигурию, что обеспечивает сохранение натрия в

организме в условиях нарушения его реабсорбции, но вызывает ишемию коры почек с последующим ухудшением канальцевых процессов. Применение ингибиторов синтеза ангиотензина II или блокаторов его рецепторов снимает спазм клубочковых артериол, повышает СКФ, предотвращает развитие олигоанурии и уменьшает повреждение клубочков. При этом повреждение канальцев и нарушение их функций уменьшается незначительно, на что указывает значительно усиливающаяся за счет увеличения фильтрации и, возможно, частичной блокады биосинтеза альдостерона потеря натрия с мочой. Блокаторы циклооксигеназы, напротив, улучшают функцию канальцев, повышая реабсорбцию и снижая экскрецию натрия с мочой. Функция клубочков при этом не улучшается и СКФ не увеличивается, что свидетельствует о роли NO в активации внутрпочечной ренин-ангиотензиновой системы. Совместное применение блокаторов циклооксигеназы и NO-синтазы, антиоксидантов и блокаторов образования и/или действия ангиотензина II должно стать основой патогенетической терапии эндотоксической нефропатии.

36

Список литературы

1. Кришталь Н.В., Гоженко А.И. Роль гипофизарно-надпочечниковой системы в регуляции кислотовыделительной функции почек // Физиол. журн.— 1989.— 35, № 1.— С. 59 – 62.
2. Кришталь Н.В. Влияние простагландина E₂ на ионорегулирующую и кислотовыделительную функции почек // Пробл. эндокринол.— 1992.— 38, № 2.— С. 56 – 57.
3. Кришталь Н.В., Фролов А.Ф., Кухарчук А.Л. Участие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе острой почечной недостаточности при эндотоксемии // Врачебное дело.— 1995.— № 3 – 4.— С. 92 – 94.
4. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Одеса, 1996.— 34 с.
5. Fukada M., Kato S./ Miyoshi M. Et al. Systemic administration of

lipopolysaccharide upregulates angiotensin II expression in rat renal tubules: immunohistochemical and ELISA studies // Peptides.— 2005.— 26, N 11.— P. 2215 – 2221.

6. Garcia R., Enriquez de Salamanca A., Portoles M.T. Calcium and reactive oxygen species as messengers in endotoxin action on adrenocortical cells // Biochim Biophys Acta.— 1999.— 1454, N 1.— P. 1 – 10.
7. Kopnisky K.L., Sumners C., Chandler L.J. Cytokine— and rat astroglial cultures: differential modulation by angiotensin II // J. Neurochem.— 1997.— 68, N 3.— P. 935 – 944.
8. Kurtz A., Wagner C. Role of nitric oxide in the control of renin secretion // Am. J. Physiol. Renal. Physiol.— 1998.— 275, N 6.— P. F849 – F862.
9. Sanchez S., Martin M.J., Ortiz P. Et al. Role of prostaglandins and nitric oxide in gastric damage induced by metamizol in rats // Inflamm. Res.— 2002.— 51, N 8.— P. 386 – 392.
10. Wolf G., Ziyadeh F.N., Schroeder R., Stahl R.A. Angiotensin II inhibits inducible nitric oxide synthase in tubular MCT cells by a posttranscriptional mechanism // J. Am. Soc. Nephrol.— 1997.— 8, N 4.— P. 551 – 557.
11. Zager R.A., Johnson A.C., Hanson S.Y., Lund S. // Ischemic proximal tubular injury primes mice to endotoxin-induced TNF-alpha generation and systemic release // Am. J. Physiol. Renal. Physiol.— 2005.— 289, N 2.— P. F289 – F297.

Резюме

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ЕНДОТОКСИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

Кришталь М.В.

Показано, що утворення під впливом ліпополісахаридів в канальцевому епітелії активних радикалів кисню, у тому числі NO, і простагландина E₂ викликає порушення канальцевих процесів. Пошкодження структур нефрону активними кисневими радикалами в першу чергу порушує проксимальну реабсорбцію натрію, що по механізму канальцево-канальцевого балансу стимулює дистальну реабсорбцію натрію. Вживання інгібіторів синтезу ангиотензину II або блокаторів його рецепторів знімає спазм

клубочкових артеріол, підвищує швидкість клубочкової фільтрації, запобігає розвитку олігоанурії і зменшує пошкодження клубочків. При цьому пошкодження каналців і порушення їх функцій зменшується трохи, на що указує що значно посилюється за рахунок збільшення фільтрації і, можливо, часткової блокади біосинтезу альдостерону втрата натрію з сечею. Блокатори циклооксигенази, навпаки, покращують функцію каналців, підвищуючи реабсорбцію і знижуючи екскрецію натрію з сечею. Функція клубочків при цьому не поліпшується і швидкість клубочкової фільтрації не збільшується, що свідчить про роль NO в активації внутрішньониркової ренин-ангіотензинової системи. Сумісне вживання блокаторів циклооксигенази і NO-синтази, антиоксидантів і блокаторів утворення та/або дії ангіотензину II повинне стати основою патогенетичної терапії ендотоксичної нефропатії.

Summary

PATHOGENETIC MECHANISMS OF ENDOTOXIC NEPHROPATHY

Krishtal N.V.

It has been shown that formation under lipopolysaccharide influence in tubular epithelium active oxygen radicals, including

NO and prostaglandine E₂ causes infringement of tubular processes. Damage of nephron structures by active oxygen radicals first of all breaks sodium proximal reabsorbtion, that on the mechanism of tubular-tubular balance stimulates sodium distal reabsorbtion. Application of angiotensin II synthesis inhibitors or blockers of its receptors removes spasm of glomerular arterioles, accelerates glomerular velocity filtrations, prevents development of oligoanuria and reduces damage of glomeruli. Thus damage of tubular and infringement of their functions decreases insignificantly. Loss of sodium with urine specifies considerably amplifying due to increase in filtration and, probably, partial blockade of biosynthesis of aldosterone. Cyclooxygenase blockers, on the contrary, improve function of tubular raising reabsorbtion and reducing excretion of sodium with urine. Function of glomeruli thus does not improve and the velocity of glomerular filtrations does not increase, that testifies to the role of NO in the activation of intrarenal rennin angiotensive systems. Combined application of cyclooxygenase blockers and NO-synthetase, antioxidants and blockers formations and/or actions of angiotensin II should become a basis of pathogenic therapy of endotoxic nephropathy.

УДК 547.458.88.616-084:616.61-002.612.017.4:546.49

ПЕКТИНОПРОФІЛАКТИКА НЕФРОТОКСИЧНОЇ ДІЇ МАЛИХ ДОЗ РТУТІ

Козлов К.П., Губар І.В., Діденко М.М.

Інститут медицині праці АМН України, Київ

Серед хімічних речовин, що забруднюють різні об'єкти зовнішнього середовища, метали та їхні сполуки утворюють значну групу потенційних токсикантів, яка багато в чому визначає антропогенний вплив на екологічну структуру навколишнього середовища і на стан здоров'я людини. Така ситуація вимагає лікувальних і, особливо, профілактичних заходів, направлених на поліпшення чи збереження здоров'я людей. У зв'язку з екологічною небезпекою для населення України не викликає сумнівів пріоритет медико-біологічних досліджень, кінцевою метою яких є профілактика можливого негативного впливу хімічних та фізичних факторів навколишнього середо-

вища, виведення шкідливих речовин та нормалізація порушеного обміну речовин. актуальними є подальші клініко-експериментальні дослідження, кінцевою метою яких є підвищення ефективності індивідуальної профілактики професійної та екозалежної патології, що спричинена зокрема металами [1]. При цьому речовинам природного походження і препаратам, створеним на їхній основі, приділяється зростаюча увага, оскільки їх застосування дає змогу позбутися ряду істотних недоліків, що притаманні синтетичним протекторам, зокрема, токсичних властивостей і пов'язаного з ними обмеженого часу їх використання. Вельми важливим є той факт, що біоло-

гічно активні компоненти природних речовин, у т.ч. і рослинного походження, ближчі людському організму за своєю природою, легко включаються в процеси життєдіяльності, а відтак є біодоступнішими [2].

У підгострому експерименті вивчали дію хлориду ртуті (II) у різних дозах ($1/_{100}$ та $1/_{50}$ ЛД₅₀). Досліди були проведені на щурах з інтраперитонеальним введенням протягом 35 діб. Контрольна група одержувала фізіологічний розчин, дві інші групи – натщесерце водний розчин HgCl₂, після чого щурам однієї з цих груп разом з їжею давали буряковий пектин з розрахунку 0,2 г на добу. Досліджували зміну вмісту ртуті у нирках, морфологічні зміни, зміни маси органів, а також показники загальних та небілкових SH-груп.

Зміна відносної маси внутрішніх органів дослідних тварин є досить вагомим показником, порушення якого є одним із свідчень токсичного ураження організму та інтегрально відображає його функціональний стан [3]. Цей показник є достатньо стабільним і рекомендується як обов'язковий при вивченні дії хімічних агентів. Тому в ході даного експерименту, після закінчення чергового терміну досліджень, проводилось визначення маси внутрішніх органів лабораторних тварин та розраховувалась відносна маса цих органів. Результати досліджень маси органів показали, що хронічне внутрішньочеревне введення розчину хлориду ртуті (II) у дозі $1/_{100}$ та $1/_{50}$ LD₅₀ експериментальним тваринам спричинило розвиток змін відносної маси їх внутрішніх органів. Звертає на себе увагу той факт, що динаміка змін мала односпрямований характер з тенденцією до зниження порівняно з контрольною групою. Таке зниження маси нирок було менш вираженим у групі, що одержувала пектин.

Результати досліджень SH-груп показали, що при дії $1/_{100}$ ЛД₅₀ хлориду ртуті (II) спостерігалось підвищення як загальних, так і небілкових груп, тоді як на 5-й тиждень вміст загальних SH-груп достовірно знижувався (табл. 1). При дії $1/_{50}$ ЛД₅₀ хлориду ртуті (II) відбувалось достовірне

зниження вмісту як загальних так і небілкових SH-груп на другий тиждень, що можна пояснити найбільшим накопиченням металу саме у цей період, причому перш за все за рахунок небілкових груп. При дії пектину усі описані ефекти слабшали, хоча на п'ятий тиждень для загальних SH-груп ці значення були практично однаковими.

Отже, позитивний вплив пектину відзначався перш за все на вмісті небілкових SH-груп, при цьому найкращі результати досягались на другий тиждень експерименту. Такої дії не було виявлено для загальних SH-груп.

Аналізуючи вказані дані, слід не лише відзначити результати, пов'язані з ефективністю пектину, але й підкреслити, що зміни функціональних (реактивних) груп клітинних протеїнів (у даному разі сульфгідрильних) має місце й при вельми малих дозах введеної в організм ртуті. Це зайвий раз підкреслює концепцію токсичного впливу малих доз.

З плином досліду при дії $1/_{100}$ ЛД₅₀ HgCl₂ спостерігалось поступове зростання вмісту ртуті. Для групи, що одержувала пектин, теж було відзначене зростання з першого до другого тижня з подальшою стабілізацією, при цьому концентрація ртуті була нижчою, ніж у групи, яка не одержувала пектин. Деяка інша картина була одержана при дії ртуті в дозі $1/_{50}$ ЛД₅₀. У групи щурів, що одержували пектин, на другий тиждень спостерігалось різке підвищення вмісту ртуті, з подальшим зниженням на 5-й тиждень. Практично не відзначалось помітних ефектів пектину при дії ртуті у дозі $1/_{50}$ ЛД₅₀.

Патогістологічні дослідження показали, що у нирках при дії ртуті в дозі $1/_{100}$ ЛД₅₀ уже після двотижневого дослідження посилювалось повнокров'я синусоїдів органу та виз-

Таблиця 1.
Вміст SH-груп у тканині нирок, мкг/100 г тканини при дії хлориду ртуті (II) у дозі $1/_{50}$ та $1/_{100}$ ЛД₅₀ (M±m)

Групи тварин	$1/_{50}$ ЛД ₅₀		$1/_{100}$ ЛД ₅₀	
	загальні	небілкові	загальні	небілкові
1 тиждень контроль	54,03±2,94	23,32±1,45	54,03±2,94	23,32±1,45
1 тиждень HgCl ₂	67,08±5,57	28,14±2,63	51,14±0,84	22,38±1,03
1 тиждень HgCl ₂ + пектин	68,40±3,09	36,60±2,28	50,88±1,06	24,48±1,81
2 тижні HgCl ₂	40,44±1,64	18,78±0,89	65,36±4,89	22,80±0,70
2 тижні HgCl ₂ + пектин	48,12±2,38*	21,78±2,42	55,44±2,84	25,86±2,14
5 тижнів контроль	52,70±1,37	25,78±1,58	52,70±1,37	25,78±1,58
5 тижнів HgCl ₂	62,12±1,52	25,44±0,80	52,92±1,63	27,60±0,47
5 тижнів HgCl ₂ + пектин	59,64±2,09	29,16±1,79	45,72±1,29*	26,76±0,61

* – дані достовірні щодо групи, яка одержувала хлорид ртуті (II) (p<0,05).

Вміст ртуті у нирках щурів (мкг/г) при дії хлориду ртуті в дозі $1/100$ та $1/50$ ЛД₅₀ (M±m)

Терміни введення	Доза					
	$1/100$ ЛД ₅₀			$1/50$ ЛД ₅₀		
	Контроль	Ртуть	Ртуть + пектин	Контроль	Ртуть	Ртуть + пектин
1 тиждень	0,009±0,002	7,57 ±1,00	6,76 ±0,77	0,01±0,003	7,75 ±1,17	7,81 ±1,03
2 тижні	0,35±0,05	18,83±1,25	17,61±0,86	0,35±0,05	26,20±2,90	25,80±2,36
5 тижнів	0,39±0,05	20,34±3,07	18,07±0,96	0,39±0,05	17,93±1,38	17,57±0,68

началась наявність великих та дрібних крововиливів. В усі терміни експерименту спостерігались дистрофічні зміни епітелію проксимального та дистального відділів звивистих каналців, що виявлялось каламутним набуханням цитоплазми. Ступінь вираженості залежала від терміну спостереження. Якщо на початку експерименту вони мали переважно осередковий характер, то до кінця досліджу (5 тижнів) цей процес посилювався, що призводило до набухання багатьох клітин каналця, а це у свою чергу – до звуження його просвіту. З'являлись у достатній кількості клітини з гіперхромно забарвленим ядром, а також одиничні без'ядерні. Клубочки не змінювались. Додавання пектину спричиняло зменшення повнокров'я тканини і процеси в ній, на що вказувала наявність просвітів у більшості звивистих каналців.

У той же час при дії ртуті в дозі $1/50$ ЛД₅₀ змін з боку гемодинаміки не виявлено. Визначались осередкові дистрофічні зміни клітин проксимального та дистального відділів звивистих каналців. Вони характеризувались каламутним набуханням цитоплазми. Ядра клітин дрібні, частіше світлі, але до кінця експерименту збільшилось число гіперхромно забарвлених. У цей період виявлялись дрібні одиничні інфільтрати, що складались з лейкоцитів, лімфоцитів.

Одержані дані, коли при вищій дозі ($1/50$ ЛД₅₀) спостерігались менш виражені зміни, ніж при $1/100$ ЛД₅₀, ще раз підтверджують значимість впливу малих доз важких металів, у тому числі ртуті на функціональний стан організму, перебіг метаболічних процесів. Тут, можливо, дається взнаки та обставина що при дії вищих доз виникають і вираженіші, а тому й дєвіші компенсаторно-захисні реакції. У той же час при дії малих доз ці реакції проявляються помітно слабше.

Література

1. Кацнельсон Б.А., Дегтярева Т.Д., Привалова Л.И. Принципы биологической профилактики профес-сиональной и экологической обусловленной патологии от воздействия неорганических веществ. — Екатеринбург, 1999. -107 с.

Таблица 2. гически обусловленной патологии от воздействия неорганических веществ. — Екатеринбург, 1999. -107 с.

2. Bosscher D., Van Caillie-Bertrand M., Van Cauwenbergh R., Deelstra H. Availabilities of calcium, iron, and zinc from dairy infant formulas is affected by soluble dietary fibers and modified starch fractions // Nutrition. - 2003. -V. 19. № 7-8. -P. 641-645.

3. Трахтенберг И.М., Тимофиевская Л.А., Квятковская И.Я. Методы изучения хронического действия химических и биологических загрязнителей / Отв. ред. И.М.Трахтенберг.- Рига: Зинатне, 1987.- 172 с.

Резюме

ПЕКТИНОПРОФИЛАКТИКА НЕФРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МАЛЫХ ДОЗ РТУТИ

Козлов К.П., Губарь И.В., Диденко М.М.

Изучали нефропротекторное действие свекольного пектина при воздействии хлорида ртути (II) на крыс в дозах $1/100$ и $1/50$ ЛД₅₀ на протяжении 35 суток. Контрольная группа получала физраствор, две другие группы – натошак водный раствор HgCl₂, после чего крысам одной из этих групп вместе с едой давали свекольный пектин из расчета 0,2 г на сутки. Исследовали изменение содержания ртути в почках, морфологические изменения, изменения массы органов, а также показатели общих и небелковых SH-групп.

Resume

PECTIN PROPHYLAXIS FOR NEPHROTOXIC ACTION OF SMALL DOSES OF MERCURY

Kozlov K.P., Gubar I.V., Didenko M.M.

Studied nephroprotective action of beet pectin at influence of HgCl₂ on rats in doses $1/100$ and $1/50$ LD₅₀ during 35 days. The control bunch received physiological solution, two other bunches - on an empty stomach water solution of HgCl₂ then to one of these bunches together with meal yielded beet pectin at the rate of 0,2 g per day. Investigated change of the contents of Hg in kidney, morphological changes, changes of mass of organs, and also parameters of the common and not proteinaceous SH-groups.

УДК 615.065.616.61.002:599.323.4.061.62

КОРЕКЦІЇ ГЕНТАМІЦИНОВОЇ НЕФРОПАТІЇ ШЛЯХОМ ВВЕДЕННЯ БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ПРЕДУКТАЛУ У БІЛИХ ЩУРІВ

Владимирова М.П., Котюжинська С.Г., Корнеєнко Т.В., Кругман І.С.

Одеський державний медичний університет

Відомо, що антибіотики (АБ), зокрема гентаміцин (Г), викликають розвиток медикаментозних нефропатій [1,2,11,12,13,14], що обумовлено як їх токсичністю, так і переважним виведенням із організму нирками шляхом фільтрації та секреції [12,13,114]. Нами показано, що Г після внутрішньоочеревинного однократного введення у терапевтичній дозі викликає значну протеїнурію, що свідчить про ураження нирок, переважно проксимальних канальців, та одночасно суттєво знижує клубочкову фільтрацію (КФ) [3]. За результатами наших досліджень, у клініці домінують наслідки зменшення КФ, що відбувається за механізмом клубочково-канальцевого балансу [5,6], проявом чого є ретенційна азотемія аж до розвитку гострої ниркової недостатності [3]. Відомо, що АБ викликають недостатність мітохондрій, яка згідно генетичній класифікації мітохондріальних хвороб за D. De Vivo, 1993, відноситься до набутої (вторинної). Мітохондріальні порушення, які обумовлені порушенням їх структури або функції, призводять до енергетичної недостатності клітини та порушення трансепітеліального транспорту іонів і органічних речовин у нирках [6,8]. Ці результати дозволили нам припустити, що використання метаболітів циклу Кребса, здатних позитивно впливати на енергообмін у нирках [9,10], може зменшити ступінь ниркових порушень. Раніше з цією метою ми успішно використовували бурштинову кислоту (БК) при сулемовій нефропатії [4]. Це дало нам змогу припустити можливу ефективність використання БК для метаболічної корекції енергетичного обміну та функцій нирок при гентаміциновій нефропатії. Також, існують малочисленні дані за позитивний вплив предукталу (ПР) на функцію нирок за рахунок відновлення пулу енергетичних фосфатів [5,7]. Логічним було б припустити, що більш ефективним напрямком фармакотерапії гентаміцинової нефропатії є сумісне використання препаратів, які стабілізують синтез макроергів

(предуктал), з одночасним використанням речовин, та є енергетичним субстратом циклу Кребса мітохондрій (бурштинова кислота).

Метою дослідження було вивчення функціонального стану нирок білих щурів та механізмів порушення процесів КФ та після курсового (протягом семи днів) введення Г та ефективності використання БК та ПР для корекції токсичної нефропатії.

Методика

Експеримент проводили на нелінійних білих щурах-самцях масою 80-90 г за умов індукованого водного діурезу. Тваринам 1 серії дослідів (n=10) гентаміцин вводили внутрішньоочеревинно один раз на добу у дозі 10 мг/кг маси тіла, що відповідає терапевтичній дозі препарату [13, 17], впродовж 7 днів. Щурам 2 серії дослідів (n=10) впродовж 3 діб вводили БК, нейтралізовану 10% розчином NaOH, із розрахунку 0,14 ммоль/л [4, 6] підшкірно сумісно з предукталом у дозі 0,5 мг/100 г маси тіла внутрішньоочеревинно один раз на добу за умов індукованого водного діурезу та гентаміцин у дозі 10 мг/100 г маси тіла внутрішньоочеревинно однократно. Контрольній групі щурів (n=10) внутрішньоочеревинно вводили воду для ін'єкцій. Сечовидільну і екскреторну функцію нирок вивчали на 7 та 3 добу після введення тваринам у шлунок дистильованої води у кількості 5% від маси тіла за допомогою металевого зонда з подальшим збиранням сечі у метаболічних клітках на протязі 2 годин, після чого проводили декапітацію тварин під ефірним наркозом та забір крові. Визначали кількість отриманої сечі, концентрацію загального білка у сечі та креатинину плазми крові та сечі визначали на спектрофотометрі «СФ – 46».

Клубочкову фільтрацію розраховували за кліренсом ендогенного креатинину; також визначали екскрецію білка відносно екскреції креатинину і при розрахунку на 1 мл КФ. Поряд з цим визначали реабсорбцію і екскретуєму фракцію осмотично

Таблиця 1

Показники функції нирок у щурів 1 та 2 серій дослідів за умов індукованого водного діурезу, M±m

Вивчаємі показники	Контроль, n=10	Серія 1, n=10	Серія 2, n=10
Маса, г	87,00±2,00	83,00±1,53	83,00±1,53
Діурез, мл/2год	3,36±0,16	0,89±0,04 p<0,001	1,47±0,38 p ¹ <0,001
Діурез, мл/1год/100гр	1,92±0,09	0,54±0,03 p<0,001	0,88±0,04 p ¹ <0,001 p ² <0,001
Діурез,%	77,36±3,67	21,64±1,21 p<0,001	35,06±1,67 p ¹ <0,001 p ² <0,001
Концентрація білку, мг/мл	0,01±0,0007	0,52±0,007 p<0,001	0,12±0,009 p ¹ <0,001 p ² <0,001
Екскреція білку, г/год	0,02±0,01	0,28±0,02 p<0,001	0,11±0,01 p ¹ <0,001 p ² <0,001
Креатинин сечі, мкмоль/л	1135,90±31,25	934,25±19,46 p<0,001	2042,40±112,82 p ¹ <0,001 p ² <0,001
Екскреція креатинину, мкмоль/год	2,16±0,05	0,50±0,03 p<0,001	1,77±0,08 p ¹ <0,001 p ² <0,001
Ucr/Pcr	16,39±0,72	5,03±0,11 p<0,001	20,33±1,38 p ¹ <0,05 p ² <0,001

Примітка: p – показник достеменності серії 1 відносно контролю, p¹ показник достеменності серії 2 відносно контролю, p² показник достеменності серії 2 відносно серії 1, n – число спостережень.

Таблиця 2

Стан клубочкової фільтрації та удільної реабсорбції у щурів 1 та 2 серій дослідів за умов індукованого водного діурезу, M±m

Вивчаємі показники	Контроль, n=10	Серія 1, n=10	Серія 2, n=10
Кліренс креатинину, мкл/год	31,08±0,80	2,46±0,34 p<0,001	17,47±0,97 p ¹ <0,001 p ² <0,001
Кліренс креатинину, мкл/хв/100г	518,00±13,31	45,20±2,44 p<0,001	270,15±12,96 p ¹ <0,001 p ² <0,001
Креатинин плазми, мкмоль/л	69,80±1,37	185,10±1,13 p<0,01	101,60±3,24 p ¹ <0,001 p ² <0,001
Екскреція білку/екскреція креатинину, мг/мкмоль	0,01±0,001	0,56±0,02 p<0,001	0,06±0,006 p ¹ <0,001 p ² <0,001
Екскреція білку/КФ, мкмоль/ 1 мл КФ	(0,62±0,04)10 ⁻³	0,10±0,002 p<0,001	(6,14±0,69)10 ⁻³ p ¹ <0,001 p ² <0,001
Реабсорбція H ₂ O, %	93,79±0,29	80,08±0,43 p<0,001	94,90±0,37 p ¹ <0,05 p ² <0,001
Екскретуєма фракція H ₂ O, %	6,21±0,29	19,92±0,43 p<0,001	5,10±0,37 p ¹ <0,05 p ² <0,001

Примітка: p – показник достеменності серії 1 відносно контролю, p¹ показник достеменності серії 2 відносно контролю, p² показник достеменності серії 2 відносно серії 1, n – число спостережень.

вільної води [11]. Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерної програми „Exel 7.0». У таблицях ступінь достовірності вказана тільки для статистично вагомої різниці отриманих показників (p – не більше 0,05).

Результати дослідження

Проведені дослідження (табл. 1) показали достеменне (p<0,001) зменшення діурезу як у абсолютних та відносних величинах, так і при розрахунку на 100 г маси тіла у 3 рази порівняно з контролем у щурів 1 серії, а у 2 рази у тварин 2 серії. Між тим, дані показники достеменно значно покращувались у щурів, яким вводили БК та ПР, порівняно із тваринами, яким вводили Г. У сечі тварин при гентаміциновій нефропатії відмічено різке достеменне (p<0,001) підвищення концентрації білку (у 52 рази) та його екскреції (у 14 разів) відповідно до контролю. Слід відмітити, що вищенаведені показники у щурів 2 серії також залишались вищими (у 12 та 5,5 разів відповідно) порівняно з контролем, але суттєво зижувались (у 4 та 2,5 рази відповідно) порівняно зі щурами, яким вводили лише Г.

Цікавою була динаміка змін концентрації креатинину сечі, яка достеменно

($p < 0,001$) зменшувалась у щурів 1 серії та збільшувалась у щурів 2 серії. Аналогічні зміни спостерігались зі сторони концентраційного індексу креатинину (U_{cr}/P_{cr}), показники якого достеменно ($p < 0,001$) знижувались у щурів 1 серії та незначно, але достеменно ($p < 0,05$) збільшувались у щурів 2 серії дослідів, що свідчить за відповідне зменшення та збільшення реабсорбції на рівні дистальних звивистих каналців або збиральних трубочках. Екскреція креатинину менш вагомо знижувалась у тварин 2 серії порівняно з контролем, ніж у щурів 1 серії. У цілому, виявлені зміни показників екскреторної функції нирок свідчать за порушення ниркових процесів – КФ та каналцевої реабсорбції, менш виражені у щурів, яким вводили БК та ПР.

Подальше дослідження функціонального стану нирок (табл. 1.2) виявило різке достеменно ($p < 0,001$) зниження КФ за кліренсом ендogenous креатинину як у абсолютних величинах, так і при розрахунку на 100 г маси тіла у щурів обох груп порівняно з контролем. Це, в свою чергу, призвело до достеменного збільшення концентрації креатинину у плазмі крові. Але, слід відмітити, що у тварин, яким вводили БК та ПР спостерігалось менш вагоме збільшення даних показників, ніж у тварин, яким вводили Г впродовж 7 діб (у 2 і 1,5 рази у щурів 2 серії та 12 і 2,7 разів у щурів 1 серії).

Встановлено менш вагоме достеменно ($p < 0,001$) збільшення показників удільної протеїнурії при розрахунку екскреції білку на одиницю екскреції креатинину (у 6 разів) та на 1 мл КФ (у 10 разів) у тварин 2 серії порівняно з контролем ніж у щурів 1 серії (у 56 та 62 рази відповідно), що вказує на суттєве зменшення втрати білку кожним функціонуючим нефроном у щурів, яким вводили БК та ПР, і є доказом зменшення пошкодження епітелію проксимальних каналців, де проходить реабсорбція профільтрованого білку. Цікавим є той факт, що реабсорбція води незначно, але достеменно ($p < 0,05$) підвищувалась, а екскреція води знижувалась, що свідчить за нормалізацію виведення води із організму щурів 2 серії дослідів. Тоді як у щурів при гентаміциновій нефропатії відмічена протилежна тенденція щодо виведення води, що вказує на її затримку в організмі піддослідних тварин.

Висновок

Отримані результати щодо сумісної дії БК, як енергетичного субстрату, та ПР, як стабілізатора синтезу макроергів, в умовах пошкодження клітин нирок на прикладі гентаміцинової нефропатії свідчать про позитивний вплив даних препаратів на динаміку ниркових функцій в цілому, і, особливо, на стан реабсорбції у проксимальних каналцях, що виявляється у зменшенні показників протеїнурії із вторинною нормалізацією КФ, яка залежить від ступеня пошкодження нефрону, що призводить до зменшення азотемії та інших проявів гострої ниркової недостатності. Усе вищенаведене дає змогу рекомендувати для апробації використання БК та ПР для корекції порушених ниркових функцій у клінічній практиці при токсичних нефропатіях, індукованих гентаміцином, та, можливо, іншими антибіотиками.

Список літератури.

1. Берязняков И.Г. Клинико-фармакологическая характеристика аминогликозидов (лекция) // Клиническая антибиотикотерапия, -2002. — № 5(19). — С. 18-24.
2. О.П.Вікторов, В.У. Коваленко, І.О. Логінов, В.П. Яйченя Побічна дія антибіотиків аміноглікозидів: гентаміцин // Сучасні проблеми токсикології. — 2002. — №3. — С.72-76.
3. Владимірова М.П. Механізми пошкодження и компенсації почек при гентаміцинової нефропатії / Матер. наукової конф. „IV — читання ім. В.В. Підвисоцького»: Тези доп. — Одеса, 2005. — С.29.
4. Владимірова М.П., Топор О.А., Савицький І.В. Вплив бурштинової кислоти на енергетичний обмін нирок білих щурів при експериментальній сулемовій нефропатії // Клінічна та експериментальна патологія. IV національний конгрес патологістів України з міжнародною участю. — 2004.— ТIII, №2, Ч.2. — 364-368.
5. Возіанов О.Ф., Гоженко А.І., Федорук О.С. Гостра ниркова недостатність. — Одеса: Одес. Держ. мед. ун-т, 2003. — 376с.
6. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и

- процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Киев, 1987. – 37с.
7. Гоженко А.И., Федорук А.С. Влияние предуктала на развитие и течение острой почечной недостаточности // Нефрология. – 2000. – Т.4, №1. – С.67-71.
 8. Ершова С.А. Дисфункция митохондрий у детей (обзор литературы) // Нефрология и диализ. – 2003. — Т.5, №4. – С.344-353.
 9. Коваленко А., Белякова Н., Романцов М. и др. Фармакологическая активность янтарной кислоты и ее лекарственные формы // Врач. – 2000. — №4. – С.26-27.
 10. Олійник С.А. До механізму мембранотропної, антиоксидантної та антитоксичної дії натрію сукцинату // Современные проблемы токсикологии. – 2001. — №3. – С.24-26.
 11. Наточин Ю.В. Физиология почки: формулы и расчеты. – Ленинград: Наука, 1974. – 59 с.
 12. Потапова А.В., Дзгоева Ф.У., Кутырина И.М. и др. Тубулоинтерстициальные нарушения при нефротоксическом действии антибиотиков // Урология и нефрология. – 1995. — №3. – С.11-14.
 13. Appel G. B. Aminoglycoside nephrotoxicity // Am. J. Med. – 1990. – Vol. 88, №3. – P. 16-20.

14. Mingeot-Leclerq M., Tulkens P.M. Aminoglycosides: nephrotoxicity. Antimicrob. Agents Chemother. 1999; 43: 1003-1012.

Резюме

КОРРЕКЦИИ ГЕНТАМИЦИНОВОЙ НЕФРОПАТИИ У БЕЛЫХ КРЫС ПУТЕМ ВВЕДЕНИЯ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ И ПРЕДУКТАЛА

Владими́рова М.П., Котюжи́нская С.Г., Корнеенко Т.В., Кругман И.С.

Проведенные исследования дают возможность рекомендовать для апробации использование янтарной кислоты и предуктала для коррекции нарушенных почечных функций в клинической практике при токсических нефропатиях, индуцированных гентамицином, а, возможно, и другими антибиотиками.

Summary

CORRECTIONS OF GENTOMYCINE-INDUCED NEPHROPATHY AT WHITE RATS BY INTRODUCTION OF THE AMBER ACID AND PREDUCTAL

Vladimirova M.P., Kotuzhinskaya S.G., Korneenko T.V., Krugman I.S.

The researches carried out enable to recommend for the further study the use of amber acid and preductal with the aim to correct damaged renal functions in clinical practice at toxic nephropathies, induced by gentamycine, and, probably, the other antibiotics.

УДК 612.014.462.1.612.46:616.61.002:615.009:547.412.133

ОСМОРЕГУЛИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК ПРИ ТОКСИЧЕСКИХ НЕФРОПАТИЯХ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ЧЕТЫРЕХХЛОРИСТЫМ УГЛЕРОДОМ

Гончарова Л.В., Кузьменко И.А.

Одесский государственный медицинский университет

Физиологические механизмы гепатorenального взаимодействия являются важным звеном поддержания ионного, осмотического и волемиического гомеостаза организма человека и животных. Кроме того, данные экспериментальных исследований дают основание полагать, что параметры осмотического гомеостаза, во многом, допустимо рассматривать как результат закономерного распределения важнейших осмолитов (натрия, калия, хлора, остатка угольной кислоты и мочевины) во

внеклеточном и внутриклеточном секторах водного бассейна организма. Вместе с тем, особенность кровотока печени состоит в том, что в ее портальную вену непосредственно поступают органические и неорганические вещества, всасываемые в просвете кишечника, включая продукты ферментного распада углеводов и белков. Таким образом, логично допустить, что величина осмоляльности плазмы крови является важным фактором, оказывающим существенное влияние на функциональное

состояние печени. Исследования функции почек крыс, подвергшихся токсическому воздействию четыреххлористого углерода были проведены в условиях индуцированного диуреза с использованием 5% водной и осмотической (3% раствор хлорида натрия) нагрузок в соответствии с ранее описанной методикой (Берхин Е.Б., Иванов Ю.И., 1972).

Результаты исследований представленные в таблице 1 показали, что в условиях водной нагрузки у крыс экспериментальной группы, в сравнении с интактными животными, через 24 часа после подкожного введения CCl_4 зарегистрировано умеренное повышение креатинина и мочевины в плазме крови. В свою очередь, изучение деятельности почек в условиях водной нагрузки показало, что в группе животных, получивших CCl_4 , происходит достоверное увеличение концентрации белка в моче и его выделения почками на фоне недостоверных отличий значений диуреза. Кроме того, в экспериментальной группе животных установлено существенное повышение концентрации креатинина и осмолярности мочи, экскреции креатинина и ОАВ, в сравнении с интактными животными. Анализ деятельности почек с использованием клиренс-методов (табл.2) показал, что величина экскреции белка, стандартизированная

на 1 мл клубочкового фильтрата превышает аналогичный параметр в группе интактных животных. При этом, не найдено достоверных межгрупповых отличий значений стандартизированной экскреции ОАВ, а наиболее высокий уровень клиренса креатинина обнаружен в группе экспериментальных крыс. Таким образом, через 24 после введения CCl_4 регистрируются умеренные изменения почек, из которых, с

Таблица 1

Функциональное состояние почек крыс через сутки после введения CCl_4 в дозе 0,5 мл/100 г м. т. $M \pm m$

Показатели	Водная нагрузка, n=10	Осмотическая нагрузка, n=10
Объем диуреза, мл/час	1,93±0,16	0,82±0,07 p<0,01
Концентрация белка, мг/л	75±6	119±9 p<0,01
Экскреция белка, мг/час	0,146±0,012	0,097±0,008 p<0,01
Концентрация креатинина, мкмоль/л	1998±165	3796±316 p<0,01
Экскреция креатинина, мкмоль/час	3,87±0,32	3,12±0,26
Осмолярность мочи, мосмоль/кг H ₂ O	171±14	803±67 p<0,01
Осмолярность плазмы крови, мосмоль/кг H ₂ O	297±3	317±4 p<0,01
Экскреция ОАВ, мосмоль/час	0,33±0,03	0,65±0,05 p<0,01
Концентрация мочевины, ммоль/л	68,7±5,8	140,2±11,7 p<0,01
Экскреция мочевины, ммоль/час	0,13±0,01	0,11±0,01
Концентрация фосфатов, ммоль/л	6,11±0,50	13,31±1,15 p<0,01
Экскреция фосфатов, мкмоль/час	11,84±0,99	10,67±0,88

p – показатель достоверности межгрупповых отличий;
n – число наблюдений

Таблица 2

Функциональное состояние почек крыс через сутки после введения CCl_4 в дозе 0,5 мл/100 г м. т. Данные клиренс-метода. $M \pm m$

Показатели	Водная нагрузка n=10	Осмотическая нагрузка, n=10
Экскреция белка, мг/1 мл КФ	(4,69±0,39) × 10 ⁻³	(2,83±0,24) × 10 ⁻³ p<0,01
Экскреция ОАВ, мосмоль/1 мл КФ	(10,64±0,89) × 10 ⁻³	(20,33±1,97) × 10 ⁻³ p<0,01
Экскреция мочевины, мкмоль/1 мл КФ	4,24±0,35	3,52±0,29
Экскреция фосфатов, мкмоль/1 мл КФ	0,380±0,032	0,329±0,027
СКФ, мкл/мин	528±33	570±48

p – показатель достоверности межгрупповых отличий;
n – число наблюдений

нашей точки зрения, наибольшего внимания заслуживает усиление протеинурии. Вместе с тем, наиболее значимым является снижение скорости клубочковой фильтрации и резкое повышение экскреции ОАВ. Найденные изменения деятельности почек, полностью, согласуются с данными патоморфологических исследований реакции почек животных экспериментальной группы на водную нагрузку, при которых установлены отчетливые признаки повреждения нефрона, как на сосудисто-клубочковом, так и на канальцевом уровнях, которые затрагивают, как проксимальный, так и дистальный отделы.

Ранее нами показано, что в условиях токсического поражения проксимального канальца различного генеза у крыс, использование нагрузки 3% раствором хлорида натрия сопровождается отчетливым приростом канальцевых потерь ОАВ, белка и фосфатов (Гоженко А.И. Карчаускас В.Ю.(1), Доломатов С.И., 2002; Гоженко А.И., Карчаускас В.Ю. (2) и др., 2002).

По нашим данным, нагрузка 3% раствором хлорида натрия у животных, получавших CCl_4 , в сравнении с контрольной группой крыс, не оказывает существенного влияния на величину диуреза и экскреции ОАВ. В то же время, темпы выделения почками белка превышают контрольный уровень. В свою очередь, расчет стандартизированных значений экскреции белка и ОАВ подтверждают, что у крыс экспериментальной группы выделение почками белка и ОАВ в перерасчете на 1 мл клубочкового фильтрата выше, чем у интактных животных. При этом, скорость клубочковой фильтрации у крыс, получавших CCl_4 под влиянием осмотической нагрузки изменяется незначительно, в то время, как в контрольной группе нагрузка 3% раствором хлорида натрия, в сравнении с водной, вызывает отчетливое повышение данного показателя.

Суммируя проведенные наблюдения состояния осморегулирующей функции почек крыс, в условиях интоксикации четыреххлористым углеродом, можно отметить, что, независимо от вида нагрузки, резких изменений величин осмоляльности плазмы крови на фоне введения ксенобиотика не найдено. Умеренное повышение величины осмоляльности мочи и экскреции ОАВ, при

водной нагрузке, происходит на фоне незначительных межгрупповых отличий скорости мочеотделения и двукратного повышения концентрации креатинина в моче. Кроме того, значение стандартизированной на 1 мл клубочкового фильтрата экскреции ОАВ, по данным водной нагрузки, достоверно не отличаются у животных контрольной и экспериментальной групп. Использование в качестве нагрузочной пробы 3% раствора хлорида натрия свидетельствует о том, что способность почек крыс, получавших CCl_4 , к выведению из организма избыточных количеств ОАВ сохраняется, о чем свидетельствуют показатели осмоляльности плазмы крови и абсолютных величин экскреции ОАВ. Кроме того, уровень осмоляльности мочи, а следовательно эффективность ренальных механизмов к формированию концентрированной мочи сохраняется.

Результаты функциональных и морфологических исследований демонстрируют, что четыреххлористый углерод, наряду с гепатотоксическим эффектом, оказывает прямое повреждающее действие на сосудисто-клубочковый и канальцевый отделы нефрона. Однако, по данным функциональных пробы, признаков грубых нарушений деятельности почек не наблюдается. Тем не менее, следует обратить внимание, что в группе животных, получавших CCl_4 , солевая нагрузка не приводит к приросту клиренса креатинина. Способность почек млекопитающих к повышению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) под влиянием солевой (Гоженко А.И. и др., 2004) и белковой (Кучер А.Г. и др., 2004) нагрузок получила название почечного функционального резерва (ПФР). Количественным показателем ПФР является разность между исходными значениями клиренса креатинина (в нашем случае – водная нагрузка) и уровнями СКФ, стимулированной солевым раствором. Отсутствие ПФР, т.е. нулевой прирост СКФ, расценивается, как неблагоприятный ранний диагностический признак течения заболеваний почек (Возіанов О.Ф. та інші, 2003). Однако, снижению, или отсутствию ПФР в условиях экспериментальной почечной недостаточности, как правило, сопутствует резкое усиление почечных потерь белка, фосфатов и ОАВ действующими нефронами (Гоженко

А.И., Карчаускас В.Ю.(3) и др., 2004), чего не наблюдается у животных, подвергшихся воздействию четыреххлористого углерода. В то же время, эффективность осморегулирующей функции почек при осмотической нагрузке обеспечивается не за счет увеличения клубочковой фильтрации, а в результате снижения канальцевой реабсорбции. Следовательно, уменьшение ПФР компенсируется изменениями на канальцевом уровне регуляции.

Возможно, найденную особенность изменения функционального состояния почек при интоксикации CCl_4 , можно рассматривать как один из характерных признаков данной экспериментальной модели, который обусловлен, как структурно-функциональными изменениями паренхимы печени и почек, так и состоянием внутрипочечных гуморальных механизмов регуляции тубуло-гломерулярной обратной связи.

Литература

1. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена.-Барнаул.: Алтайское кн. изд., 1972.- 199 с.
2. Бобровкин Е.В. Метаболизм кальция и его регуляция в эксперименте со 120-суточной антиортостатической гипокинезией//Авиакосмич. и экологич. медицина.-1998.-№4.-С.56-57
3. Боголепова А.Е., Шахматова Е.И. Исследование роли простагландина E_2 в регуляции мочеобразования при салурезе, водном и осмотическом диурезах у крыс//Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова.-2004.-Т.90,№11.-С.1411-1416
4. Возианов О.Ф., Гоженко А.И., Федорук О.С. Гостра ниркова недостатність. - Одеса: Одес.держ.мед.ун-т, 2003. - 376 с.
5. Возианов А.Ф., Гоженко А.И., Федорук А.С. Период вторичной олигурии в течении острой почечной недостаточности//Нефрология.-2003.-Т.7,№ 3.-С.29-34
6. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Дис. д-ра мед. наук.-Черновцы,1987.-368 с.
7. Запорожан В.М., Гоженко А.И., Москаленко Т.Я., Доломатов С.И., Якименко Л.В.,

Амбросійчук О.В. Метод діагностики фетоплацентарної недостатності в жінок за екскрецією антипірину в умовах водно-солевого навантаження // Медична хімія. - 2002. - Т. 4, №1. - С. 5-8

8. Наточин Ю.В. Основы физиологии почки.-Ленинград.:Медицина,1982.-207с.
9. Наточин Ю.В. Некоторые принципы эволюции функций на клеточном, органном и организменном уровнях (на примере почки и водно-солевого гомеостаза)//Журнал общей биологии.-1988.-Т.49,№3.- С.291-303

Резюме

ОСМОРЕГУЛЮЮЧА ФУНКЦІЯ НИРОК ПРИ ТОКСИЧНИХ НЕФРОПАТІЯХ, ІНДУКОВАНИХ ЧОТИРЬОХХЛОРИСТИМ ВУГЛЕЦЕМ

Гончарова Л.В., Кузьменко І.А.

Результати функціональних і морфологічних досліджень демонструють, що чотирьоххлористий вуглець, разом з гепатотоксичним ефектом, має пряму ушкоджувальну дію на судинно-клубочковий і канальцевий відділи нефрону. Проте, за даними функціональних проб, ознак грубих порушень діяльності нирок не спостерігається. Зменшення ниркового функціонального резерву компенсується змінами на канальцевому рівні регуляції.

Можливо, знайдену особливість зміни функціонального стану нирок при інтоксикації CCl_4 , можна розглядати як одну з характерних ознак даної експериментальної моделі, яка обумовлений, як структурно-функціональними змінами паренхіми печінки і нирок, так і станом внутрішньониркових гуморальних механізмів регуляції тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку.

Summary

OSMOREGULATING FUNCTION OF KIDNEYS AT TOXIC NEPHROPATHIES CAUSED BY CARBON TETRACHLORIDE.

Goncharova L.V., Kuzmenko I.A.

The results of functional and morphological researches show that carbon tetrachloride, alongside with hepatotoxic effect has direct damaging effect on vascular-glomerular and tubular parts of nephron. However, according to functional tests, attributes of rough infringements of activity of

kidneys it is not observed. Reduction of renal functional reserve is compensated by changes on tubular level of regulation. Probably, the peculiarity of kidneys functional condition at intoxication with carbon tetrachloride, may be one of characteristic attributes of the given

experimental model caused by both parenchyma structurally functional changes of liver and kidneys, and condition intrarenal humoral mechanisms of regulation tubular-glomerular feedback.

УДК 616.61-002.546.131.48

О НЕФРОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТАХ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ ХЛОРИДА КАДМИЯ

Карчаускас В.Ю., Котюжинская С.Г.

Одесский государственный медицинский университет

Введение

Кадмий относится к широко распространенным ксенобиотикам и является одним из наиболее опасных токсических веществ. Установлено, что его ионы накапливаются в тканях почек, что во многом и обуславливает возникновение нефротоксических эффектов. Большинство исследователей придерживаются мнения о том, что индуцированная кадмием дисфункция канальцевого отдела нефрона является одним из основных патогенетических механизмов почечной недостаточности [1, 2]. Наряду с этим, имеются отдельные сообщения о том, что острые отравления дихлоридом кадмия сопровождаются не только повреждением канальцевого эпителия, но и отчетливым снижением скорости клубочковой фильтрации [3].

Выше изложенные положения явились основанием для изучения и анализа функционального состояния почек при кадмий-индуцированных повреждениях.

Материалы и методы

Токсическую нефропатию у белых крыс-самцов моделировали путем однократного введения хлорида кадмия животным внутрибрюшинно в дозе 0,1 мг/кг и 1,0 мг/кг массы тела [4]. Исследования функционального состояния почек крыс проводили на 2 сутки в условиях водной нагрузки (введение внутривенно 5% воды от массы тела). Мочу собирали в течение 1 ч, крыс декапитировали под легкой эфирной анестезией. Концентрацию креатинина определяли фотометрически на спектрофотометре СФ-46 в реакции с пикриновой

кислотой, концентрацию фосфатов, хлоридов, белка и кальция также фотометрическим методом, осмоляльность – криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США). Показатели функции почек рассчитывали с использованием формул [5]. Статистический анализ полученных данных с использованием компьютерного пакета программ «Excel» по критерию Стьюдента.

Результаты

Нами было установлено, что введение дихлорида кадмия (CdCl_2) в дозе 0,1 мг/кг массы тела сопровождается повышением уровня осмоляльности мочи и экскреции осмотически активных веществ (табл.1). Показатели концентрации креатинина в моче крыс исследуемой группы и его экскреции почками не имеют выраженных отличий в сравнении с контрольными показателями. В тоже время, в группе крыс, которым был введен кадмий, концентрация белка в моче и его экскреция в 4,5 раза выше, чем в контрольной группе животных. Важно подчеркнуть, что через 2 суток после введения CdCl_2 обнаружено снижение содержания в моче эндогенных нитритов до $3,2 \pm 0,5$ мкмоль/л против $8,4 \pm 1,2$ мкмоль/л в контрольной группе животных.

Динамика показателей функционального состояния почек крыс после введения CdCl_2 в дозе 1 мг/кг массы тела показала, что воздействие более высокой дозы не приводит к заметному изменению объема диуреза (табл. 2). Так же не найдено существенных межгрупповых отличий показателей осмоляльности мочи и выведения почками осмотически активных веществ. В тоже время отмечено уменьшение концен-

Таблица 1

Показатели деятельности почек крыс через 2 суток после введения CdCl₂ в дозе 0,1 мг/кг массы тела в условиях водной нагрузки, M±m

Исследуемые показатели	Контрольная группа, n=20	Экспериментальная группа, n=30
Диурез, мл	2,1±0,3	1,7±0,3
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H ₂ O	105±11	238±31*
Экскреция ОАВ, мосмоль/час	0,21±0,04	0,39±0,12*
Креатинин мочи, мкмоль/л	1157±144	1194±127
Экскреция креатинина, мкмоль/час	2,3±0,2	2,0±0,3
Белок мочи, мг/л	29±4	133±16*
Экскреция белка, мг/час	0,05±0,01	0,21±0,04*

Примечание: * – P < 0,01 – достоверность межгрупповых различий

Таблица 2

Показатели деятельности почек крыс через 2 суток после введения CdCl₂ в дозе 1,0 мг/кг массы тела в условиях водной нагрузки, M±m

Исследуемые показатели	Контрольная группа, n=20	Экспериментальная группа, n=25
Диурез, мл	1,7±0,2	1,7±0,4
Осмоляльность мочи, мосмоль/кгH ₂ O	127±13	123±14
Экскреция ОАВ, мосмоль/час	0,19±0,04	0,20±0,05
Креатинин мочи, мкмоль/л	1803±144	811±105*
Экскреция креатинина, мкмоль/час	3,01±0,29	1,36±0,32*
Белок мочи, мг/л	15±4	36±6*
Экскреция белка, мг/час	0,025±0,04	0,055±0,11*

Примечание: * – P < 0,01 – достоверность межгрупповых различий

трации креатинина в моче и его почечной экскреции на фоне усиления показателей протеинурии. Не выявлено заметных межгрупповых отличий значений экскреции неорганических фосфатов на фоне некоторого прироста экскреции кальция. Важно отметить, что в отличие от предыдущей серии экспериментов, в данной группе наблюдается заметное снижение параметров почечной экскреции не только эндогенных нитратов с 0,014±0,002 мкмоль/ч в контроле, до 0,007±0,003 мкмоль/ч в экспериментальной группе, но и нитритов – с 0,0032±0,0004 мкмоль/ч до 0,0017±0,0003 мкмоль/ч соответственно.

Следует отметить, что при увеличении дозы CdCl₂ регистрируется отчетливое понижение уровней клиренса креатинина. Кроме того, представленные расчетные величины динамики скорости клубочковой фильтрации демонстрируют не только падение клиренса креатинина, но и неспособность почки, подвергшейся воздействию ксенобиотика к реализации почечно-

го функционального резерва.

Выводы

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о развитии токсической нефропатии в результате действия соли кадмия в виде выраженных признаков повреждения канальцевого отдела нефрона – протеинурии и повышении почечных потерь осмотически активных веществ, а также имеет место снижение величины скорости клубочковой фильтрации и уменьшении экскреции эндогенных нитратов. Установлено, что введение соли кадмия сопровождается дозозависимыми нарушениями деятельности почек в острый период кадмие-

вой интоксикации организма, особенно степенью снижения клубочковой фильтрации.

Литература

1. Авцын А.П., Жаваронков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. – М.: Медицина, 1991. – 124 с.
2. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Дис...д-ра мед. наук. – Черновцы, 1987. – 368 с.
3. Гоженко А.И., Долوماتов С.И., Романив Л.В., Долوماتова Е.А., Карчаускас В.Ю. Значение возрастных особенностей в реакции почек крыс на однократное введение дихлорида кадмия // Буковинський медичний вісник. - 2003. - № 1-2. - С. 27-31.
4. Гоженко А.И., Войтенко А.М., Кухарчук А.Л. Методы изучения почек при токсич-

ко-гигиенических исследованиях / Методические рекомендации. – Одесса, 1991. – 23 с.

5. Наточин Ю.В. Физиология почки. Формулы и расчеты. – Ленинград: Наука, 1974. – 68 с.

Резюме

ПРО НЕФРОТОКСИЧНІ ВІДМІННОСТІ ДОЗ ХЛОРИДУ КАДМІЮ

Карчаускас В.Ю., Котюжинська С.Г.

Одержані дані свідчать про розвиток токсичної нефропатії в результаті дії солі кадмію у вигляді виражених ознак пошкодження канальцевого відділу нефрону – протеїнурії і підвищенні ниркових втрат осмотично-активних речовин. Також має місце зниження величини швидкості клубочкової фільтрації і зменшення екскреції ендогенних нітратів. Встановлено, що введення солі кадмію супроводжується дозозалежними

порушеннями діяльності нирок в гострий період кадмієвої інтоксикації організму, що особливо виражається в зниженні клубочкової фільтрації.

Summary

ABOUT NEPHROTOXIC DISTINCTIONS OF CADMIUM CHLORIDE DOSES

Karchauskas V. J., Kotuzhinskaya S. G.

The data obtained testify to the development of toxic nephropathy as a result of cadmium salt action as the expressed attributes of damage tubular department of nephron - proteinuria and increase of renal losses of osmotic - active substances. Decrease of glomerular velocity filtrations and reduction of endogen nitrates excretion also takes place. It has been established that introduction of cadmium salt is accompanied by dose-related infringements of kidneys activity during the acute period of cadmium intoxication of a body that is especially expressed in decrease of glomerular filtration.

УДК616.61.618.3-008.6:599.323.4

МОРФОЛОГІЧНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ У НИРКАХ ЩУРІВ З ТОКСИЧНОЮ НЕФРОПАТІЄЮ ПРИ ВАГІТНОСТІ

Слущенко О.М., Насібуллін Б.А., Вернидуб І.В.

Український НДІ медицини транспорту МОЗ України, м. Одеса

Вступ

При вагітності відбувається перебудова багатьох функціональних систем і особливо серцево-судинної та водно-сольового обміну. Відомо, що від функціонального стану нирок залежить в значній мірі водно-сольовий гомеостаз і розвиток вагітності [1,2]. Крім того, при вагітності часто спостерігається порушення функції нирок [3]. Разом з тим не відомо в якій мірі впливає вагітність на морфологічний та функціональний стан нирок при наявному захворюванні нирок. Також у літературі часто виникають питання про значення початкового стану нирок при розвитку нефропатії вагітних, особливо це відноситься до токсичних нефропатій. Ці питання мають клінічне значення, тому що не завжди можливо визначити стан нирок до вагітності. У зв'язку з цим є необхідність вивчення, як функціонального, так і морфологічного стану нирок

у експерименті на тваринах, у яких вагітність розвивається на тлі токсичної нефропатії. Таким чином, метою досліджень було вивчення впливу вагітності на перебіг токсичної нефропатії у експерименті.

Об'єкти та методи досліджень

Досліди проведені на 55 статевозрілих самках-щурах 4-5 місячного віку, вагою від 150 до 200 г. Тварин розподілили на 4 групи. Перша група – 15 самок-щурів, яким ввели одноразово, підшкірно $HgCl_2$ (0,4 мг/100 г маси тіла), друга група – 15 вагітних самок-щурів без введення $HgCl_2$. Третій групі самок, з введенням підшкірно $HgCl_2$ (0,4 мг/100 г маси тіла), підсаджували на три дні до загальних кліток щурів-самців, а потім спостерігали самок до 20-го дня і відбирали невагітних та вагітних тварин. Враховуючи час підсадки самців, вагітність,

яка розвивається у щурів, складала 16-20 днів. Четверта група — 5 самок-щурів була контрольною для порівняння. Функцію нирок вивчали у самок, у яких вагітність розвивалась на тлі введення сулеми. У всіх щурів вагітних та невагітних функцію нирок вивчали в умовах індукованого водного діурезу після попередньої стабілізації водно-сольового балансу на протязі декілька днів. Щурам металевим зондом вводили дистильовану воду в/ш (в дозі 5 мл /100 г маси тіла), потім тварин розміщували у спеціальні клітки та збирали сечу протягом 2 годин. Після чого під легкою ефірною анестезією проводили декапітацію тварин.

У плазмі крові та сечі визначали концентрацію креатиніну з пікриновою кислотою, у сечі також визначали білки з сульфосаліциловою кислотою, осмоляльність кріоскопічним методом. Розраховували екскрецію креатиніну, білку, концентраційний коефіцієнт креатиніну та швидкість клубочкової фільтрації за кліренсом креатиніну [4,5]. Результати досліджень функції нирок статистично обробляли за допомогою стандартної комп'ютерної програми «Ексел» та зводили у таблицю.

Морфологічні дослідження проводили на нирках, витягнутих зразу ж після декапітації. Нирки промивали охолодженим ізотонічним розчином хлориду натрію. Для

гістологічних досліджень вирізували центральну частину нирки. Матеріал фіксували в розчині Карнуа, проводили через спирти зростаючої концентрації і заливали в парафін по загальноприйнятій методиці. Потім готували мікротомні зрізи завтовшки 5-7 мкм, зрізи офарблювали гематоксиліном-еозіном, по Ван-Гизону проводили гістохімічну PAS-реакцію. Зрізи досліджували під світловим мікроскопом фірми «Лійка».

Результати та їх обговорення

Дослідження функції нирок у щурів, які підлягали сулемовій інтоксикації, надали наступні результати. При водному навантаженні у щурів з сулемової нефропатією на 20-й день діурез, екскреція креатиніну і нітриту зростають, збільшується протеїнурія в 2 рази (табл. 1). При сольовому навантаженні: зменшуються діурез, екскреція нітратів, екскреція креатиніну, ще більше збільшується протеїнурія. Проте найістотнішим порушенням є зниження кліренсу креатиніну, який у здорових щурів в цих умовах збільшується майже удвічі, а при сулемової нефропатії знижується. Але, найбільші зміни функціонального стану нирок знайдені нами у вагітних щурів з сулемової нефропатією. Так, при водному навантаженні виявлене зменшення діурезу, як в порівнянні з невагітними щурами здоровими, так і при сулемової нефропатії на фоні підвищеної протеїнурії, збільшенні концентрації креатиніну в плазмі крові і зниження нітритів і нітратів, екскреція яких, проте збільшувалася. Особливо порушувалося виведення креатиніну, що і зумовило зниження кліренсу креатиніну більш ніж в два рази, порівняно з невагітними щурами. Введення 3% розчину хлориду натрію вагітним щурам з сулемової нефропатією супроводжувалося подальшим зниженням діурезу, екскреції креатиніну, екскреції

Таблиця 1

Показники функції нирок на 20 день захворювання за умов водного навантаження і вагітності (M±m)

Досліджувані показники	Здорові щури n=10	Щури після введення сулеми через 20 діб n=10	Вагітні щури після введення сулеми через 20 діб n=10
Діурез, мл/год.	1,81±0,09	2,07±0,04	1,61±0,13
Екскреція білку, мг/год.	0,037±0,001	0,087±0,005	0,055±0,005
Екскреція креатиніну, мкмоль/год.	2,09±0,12	2,58±0,11	2,04±0,17
Концентрація нітритів, мкмоль/л	1,54±0,07	3,75±0,21	3,21±0,42
Екскреція нітритів, мкмоль/год.	(1,9±0,27)·10 ⁻³	(7,82±0,61)·10 ⁻³	(11,12±2,26)·10 ⁻³
Концентрація нітратів, мкмоль/л	8,46±0,35	6,59±0,27	10,87±1,23
Екскреція нітратів, мкмоль/год.	(16,7±0,53)·10 ⁻³	(13,83±0,84)·10 ⁻³	(16,21±2,01)·10 ⁻³
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв.	521±4	647±77	387±54

нітратів, концентрації нітриту і нітратів в плазмі крові на фоні протеїнурії. Швидкість клубочкової фільтрації була дещо вище, ніж при водному навантаженні, проте в 2,5 рази знижувалася в порівнянні з показниками в групі здорових невагітних щурів при сольовому навантаженні (табл.2).

При гістологічному обстеженні нирок вагітної самки щура на тлі введення сулеми було знайдено наступне. При водному навантаженні форма капілярних клубочків тільки сферична, а розміри збільшені. Одна група клубочків характеризується щільною упаковкою капілярних петель і невеликими розмірами, а інша група, ажурним розподілом петель і великими розмірами клубочка, в якій капіляри з високим ступенем кровонаповнення. Простір капсули Боумена розширений. Епітелій, що вистилає мембрану, місцями лізований, місцями звичного вигляду. Між петлями капілярів розташовуються яскраво еозінофільне, гіалінове включення.

Проксимальні канальці частиною зруйновані – в них збережена базальна мембрана, але епітелій повністю слущений і частково лізований (рис.). Разом з такими канальцями зустрічаються цілком збережені канальці, епітеліоцити яких мають вакуолі в цитоплазмі і канальці заповнені

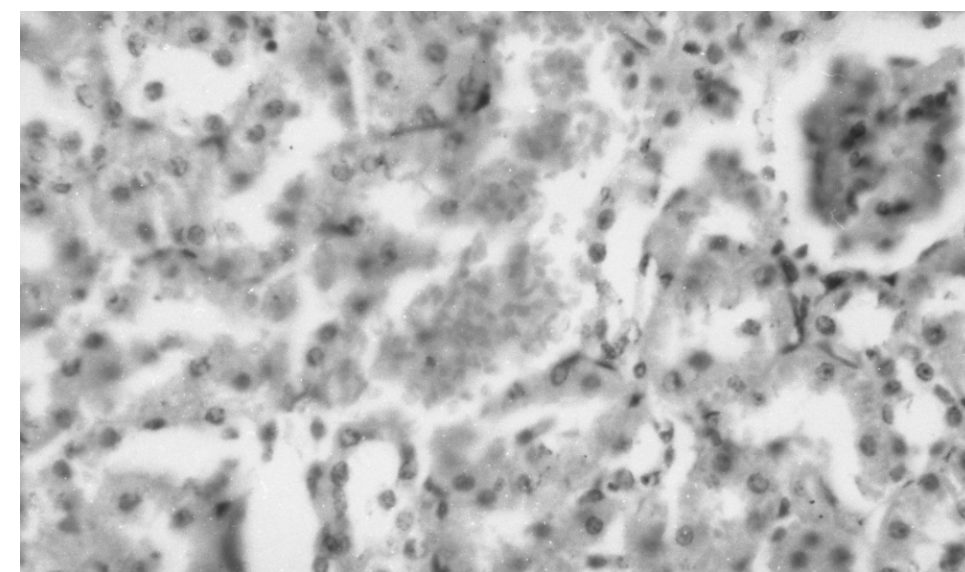


Рис. 1. Нирка щура через 20 днів після введення дихлориду ртуті. Розширення внутрішньониркових судин до стану лакун. Руйнування проксимальних канальців. Забарвлення: гематоксилін – еозин; збільшення: 40 × 10.

Показники функції нирок на 20 день захворювання за умов сольового навантаження і вагітності (M±m)

Таблиця 2

Досліджувані показники	Здорові щури n=10	Щури після введення сулеми через 20 діб n=10	Вагітні щури після введення сулеми через 20 діб, n=10
Діурез, мл/год.	2,29±0,03	1,84±0,10	1,40±0,16
Екскреція білку, мг/год.	0,073±0,003	0,097±0,012	0,078±0,006
Екскреція креатиніну, мкмоль/год.	3,21±0,06	2,56±0,11	1,72±0,25
Концентрація нітриту, мкмоль/л	2,52±0,02	3,14±0,48	4,05±0,34
Екскреція нітриту, мкмоль/год.	(5,9±0,23)·10 ⁻³	(5,90±0,67)·10 ⁻³	(5,6±0,93)·10 ⁻³
Концентрація нітратів, мкмоль/л	29,24±0,84	22,62±1,31	16,06±0,91
Екскреція нітратів, мкмоль/год.	(65,8±3,15)·10 ⁻³	(42,4±1,04)·10 ⁻³	(22,53±3,07)·10 ⁻³
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв.	966±3	544±67	433±86

ним епітелієм, але зустрічаються повністю інтактні канальці. У більшості канальців просвіт заповнений невеликою кількістю детриту. У епітеліоцитах дистальних канальців спостерігаються округлі ядра, вакуолі в цитоплазмі епітеліоцитів, інших патологічних змін не знайдено. Інтерстицій характеризується потовщенням сполучної тканини, деяким огрубленням волокон. Кількість фібробластів збільшена, у значній

їх частині ядра округлі, соковиті. Судини інтерстиція істотно розширені, повнокровні, місцями має місце діapedезний вихід еритроцитів. У глибоких шарах коркової речовини визначаються невеликі поля сполучнотканинних волокон. Проведення PAS-реакції виявило лізовані ділянки мембран капілярів.

Для сольового навантаження характерні мономорфність клубочків, з широкими петлями, ажурним малюнком, вираженим ступенем кровонаповнення. Також характерна відсутність проліферації мезангіальних клітин. Виражена деструкція епітелію проксимальних каналців, маючи на увазі загальний малюнок тканини. Крім того, необхідно відзначити, що подекуди дистальні каналці також піддаються деструкції. В той же час при водному навантаженні відмічається гіпертрофія петель клубочків, їх некрози. Для паріетальних епітеліоцитів характерна помірна гіпертрофія. Загальним для обох груп, є те, що клубочки разволокненні, часто дольчаті. Істотним фактом при функціональних навантаженнях є наявність вакуольної дистрофії проксимальних і дистальних каналців нирки, лізис каналцевого епітелію. Особливістю даної групи тварин слід рахувати зміни в інтерстиції, що характеризуються накопиченням фіброblastів, появою лімфоцитів, плазмоцитів в інфільтратах, розширенням кровеносних капілярів стромальної частини всього органу, з утворенням порожнин заповнених еритроцитами, а також поява колагенових відкладень. Гістохімічне дослідження (PAS-реакція) дозволило виявити патологію базальних мембран капсули у вигляді осередкового її лізису в контралатеральних відділах капсули. Також спостерігається її розшарування, утворення вакуолек, вузликів. Базальні мембрани петель клубочка містять відкладення PAS-позитивних депозитів на її поверхні. Спостерігається гіалінізація петель клубочка.

Таким чином, результати проведених досліджень показали в нирках здорових вагітних самок наявність ознак підвищеної, функціональної активності: збільшення розмірів ниркових тілець за рахунок збільшення розмірів капілярних клубочків, мономорфізм ниркових капілярних клубочків, гіпертрофія епітелію каналців, зміна ядер, повнокров'я судин. При вагіт-

ності на тлі введення сулеми виявляються деякі патологічні зміни: гіалін в клубочках, діapedези в інтерстиції, активація фіброblastів інтерстиція. При інтоксикації сулемою у вагітних щурів також виникають характерні зміни в клубочках і каналцях. Проте ці зміни не справляють враження значних. Очевидно також, що в цих випадках сприятливу дію має перебудова нирки, що залежить від вагітності, тобто поєднана дія на нирку фізіологічної вагітності і інтоксикацій викликає зміни характерні для інтоксикації, але в більш сприятливому варіанті, але водне і сольове навантаження супроводжуються гідропією ниркової тканини в цих умовах. Тобто, морфологічні та функціональні зміни в нирках при вагітності у щурів з токсичною нефропатією свідчать про більш сприятливий перебіг патології, але все ж отриманні данні свідчать про те, що на 20 день після введення дихлориду ртуті у невагітних та вагітних щурів виявляються ознаки порушення функції нирок, як збоку клубочків, так і збоку каналців, причому вони більш виражені у вагітних щурів

Висновки:

1. У щурів через 20 днів після введення дихлориду ртуті виявляються ознаки порушення функції та морфології нирок.
2. Вагітність на тлі сулемової нефропатії викликає додаткові порушення переважно функції, але не морфології нирок.

Література:

1. Запорожан В.Н., Гоженко А.И., Доломатов С.И. и др. Функциональное состояние почек у женщин при нормальном и патологическом течении беременности в условиях водно-солевой нагрузки. // Нефрология. – 2002. – Т.6, №1. – С. 71-74.
2. Запорожан В.Н., Слученко А.Н., Гоженко А.И. Особенности осморегулирующей функции почек при беременности у белых крыс. // Клінічна та експериментальна патологія – 2004. – №3(2). – С. 397— 400.
3. Запорожан В.Н., Гоженко А.И., Доломатов С.И., Якименко Л.В., Москаленко Т.Я., Амбросийчук Е.В., Доломатова Е.А. Функциональное состояние почек у женщин при нормальном и патологич-

- ческом течении беременности в условиях водно-солевой нагрузки // Нефрология. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 71-74.
4. Наточин Ю.В. Физиология почек. Формулы и расчёты. – Ленинград: Наука, 1974. – 68 с.
 5. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. – Барнаул, 1972. – 200 с.

Резюме

МОРФОЛОГІЧНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ У НИРКАХ ЩУРІВ З ТОКСИЧНОЮ НЕФРОПАТІЄЮ ПРИ ВАГІТНОСТІ

Слущенко О.М., Насібуллін Б.А., Вернидуб І.В.

В умовах водного та сольового навантаження були проведені дослідження морфологічних та функціональних змін у нирках щурів з сулемовою нефропатією при другій половині вагітності. Встановлено зниження діурезу та показників плазми крові на фоні підвищеної протеїнурії. При гістологічному обстеженні виявлені деякі патологічні зміни частин нефрону, але вони мають помірний варіант розвитку. Таким

чином, в нирках у вагітних щурів з токсичною нефропатією зміни свідчать про порушення переважно функції нирок без додаткових морфологічних пошкоджень.

Summary

MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF RAT'S KIDNEYS AGAINST A BACKGROUND OF TOXIC NEPHROPATHY DURING PREGNANCY

Sluchenko A.N., Nasibullin B.A., Vernidub I.V.

The research of morphological and functional changes of rat's kidneys were carried out in the conditions of water and saline loads in the second half of pregnancy against a background of toxic nephropathy. It was established decrease of diuresis and indicators of blood plasma against the background of high proteinuria. During histological research there were observed some pathological changes of nephron's parts, but they have the moderate variant of development. That is why changes of rat's kidneys show more injures of kidneys' function without additional morphological injures during pregnancy against a background of toxic nephropathy.

УДК 616.61-002:615.009.81.48.291

К ВОПРОСУ О НЕФРОТОКСИЧНОСТИ СВИНЦА, КАДМИЯ И РТУТИ У ЖИВОТНЫХ

(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ)

Андрусишина И.Н., Лампека Е.Г., Голуб И.А.

Институт медицины труда АМН Украины, г.Киев

Актуальность проблемы

Оценка последствий влияния экотоксикантов на здоровье населения при хроническом воздействии малых концентраций является сложной научно-практической задачей. Типичными экотоксикантами, присутствующими в окружающей среде крупных городов, являются соединения тяжелых металлов, среди которых приоритетными считаются свинец, кадмий и ртуть [1,3,10].

Так, хроническое поступление избыточных концентраций свинца, в первую очередь, приводит к поражению органов кроветворения (анемия), нервной (энцефа-

лопатия и нейропатия) и выделительной систем (нефропатия). Почки являются, наряду с пищеварительным трактом, основным органом выведения свинца (до 90% общего его содержания в организме) [1,3,9].

Избыточное хроническое поступление кадмия в организм может привести к анемии, поражению печени, кардиоопатии, эмфиземе легких, остеопорозу, деформации скелета, развитию гипертонии. Даже при фоновых концентрациях кадмия в окружающей среде, он накапливается, в первую очередь в почках и печени. При повышенном содержании кадмия в среде его

концентрации в почках клинически здоровых животных могут возрастать в сотни и десятки раз. Экскреция кадмия почками происходит медленно, поэтому определение концентрации кадмия в моче является диагностическим маркером воздействия металла [1, 8].

Хроническое поступление в живой организм малых концентраций ртути приводит к астено-вегетативному синдрому, тахикардии, гингивиту, протеинурии. Независимо от пути поступления ртути и ее формы, этот элемент накапливается в почках (до 90% общего ее содержания в организме). В основном ртуть кумулируется в эпителии почечных канальцев, поэтому одним из путей выведения является моча [1-3, 13].

Биологические эффекты токсического действия свинца, кадмия и ртути на организм человека и экспериментальных животных доказаны и установлена их высокая нефротоксичность. Однако, изучение зависимости доза-ответ, которая служит основой для установления показателей токсичности и необходима для характеристики развития заболеваний и, в частности, нарушений функции выделительной системы экспериментальных животных, изучены мало.

Материалы и методы

Данная работа посвящена исследованию особенностей накопления тяжелых металлов в крови, печени и почках белых крыс самцов при воздействии различных доз свинца, кадмия и ртути в подостром эксперименте.

Опыты были проведены на 120 нелинейных половозрелых крысах-самцах массой тела 150-250 г. Все животные находились на стандартном пищевом и водном рационе. Условия содержания (температура воздуха - 18-20°C, относительная влажность - 50-60%) стабильные. Эксперименты проводили в осенний период с октября по ноябрь. Количество животных в статистических группах составило 8 особей. В экспериментах по моделированию подострого воздействия свинца, кадмия и ртути все животные были разделены на 15 групп. Животным вводили следующие дозы тяжелых металлов: 1/50, 1/100, 1/150, 1/300 ЛД₅₀, при этом ЛД₅₀ свинца составило 250 мг/кг, кадмия - 3 мг/кг, ртути - 30

мг/кг. Определение содержания свинца, кадмия и ртути в органах экспериментальных животных проводилось методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии в пламени и методом "холодного пара" после влажной минерализации проб [4-7]. Полученные результаты обработаны математически с использованием компьютерной программы "Statistica."

Результаты исследования и их обсуждение

Уровень содержания свинца в крови (рис. 1.) экспериментальных животных при внутрибрюшинном введении 1/50, 1/100, 1/150 и 1/300 ЛД₅₀ ацетата свинца достоверно (Pd"0,05) возрастал по сравнению с контролем, что свидетельствует о накоплении металла в организме животных. Однако, следует отметить, что дозы 1/50 и 1/100 приводили к росту уровня содержания свинца в крови в 4,8 и 6,4 раза по сравнению с дозами 1/150 и 1/300 ЛД₅₀, где рост содержания металла составил 3,45 и 3,05 раз соответственно. Наблюдали накопление свинца в печени животных после 30-дневного введения металла во всех исследуемых опытных группах (рис. 2.). При этом наибольшие уровни выявлены при воздействии доз 1/50 и 1/100 ЛД₅₀, где уровни содержания свинца были в 5,78 и 5,36 раз больше контрольных значений. Эффективным было и выведение свинца почками (рис. 3.). Выявленные уровни содержания металла в почках при воздействии всех изучаемых доз были выше контрольных в 60,62 (1/50 ЛД₅₀), 26,52 (1/100 ЛД₅₀), 27,50 (1/150 ЛД₅₀), 15,20 (1/300 ЛД₅₀) раз по сравнению у уровнем содержания свинца в контрольной группе. Однако, критической можно считать дозу 1/50 ЛД₅₀, так как только при этой дозе был обнаружен наиболее высокий уровень содержания выводимого металла (62,44 ± 10,94 мкг/г). Сравнение уровней содержания накопленного свинца в печени и почках свидетельствует о нефротоксическом действии исследуемого металла, т.к. уровни в почках выше в 8,44 (при 1/50 ЛД₅₀), 3,42 (при 1/100 ЛД₅₀), 6,11 (при 1/150 ЛД₅₀) и 4,06 (при 1/300 ЛД₅₀) раз по сравнению с выявленными в эксперименте уровнями содержания свинца в печени.

Содержание кадмия в крови при внутрибрюшинном введении сульфата кадмия

в дозах 1/50, 1/100, 1/150 и 1/300 ЛД₅₀ представлено на рис. 1. Зависимость накопления металла от введенной дозы была нелинейна.

Выявлен значительный рост уровня содержания кадмия в печени (рис. 2.), который зависел от введенной дозы и имел линейный характер накопления металла. Динамика выведения кадмия почками (рис. 3.) также зависела от введенной дозы. Однако, уровень содержания кадмия в почках по сравнению с содержанием в печени был ниже в 1,25 (1/50 ЛД₅₀), 1,63 (при 1/100 ЛД₅₀), 1,63 (при 1/100 ЛД₅₀), 2,58 (при 1/150 ЛД₅₀) и 1,79 (при 1/300 ЛД₅₀), что свидетельствует о большем накоплении металла в печени.

Содержание ртути в крови при воздействии 1/150 и 1/300 ЛД₅₀ (см. рис. 1.) было достоверно больше контрольного значения, а при воздействии доз 1/50 и 1/100 не отличалось от уровня в контрольной группе. При этом наблюдали достоверный рост металла в печени (см. рис. 2.) при введении 1/50 и 1/100 ЛД₅₀ хлорида ртути по сравнению с уровнем содержания металла в контрольной группе. В то же время, выявленные уровни накопления металла в почках (см. рис. 3.) были больше зна-

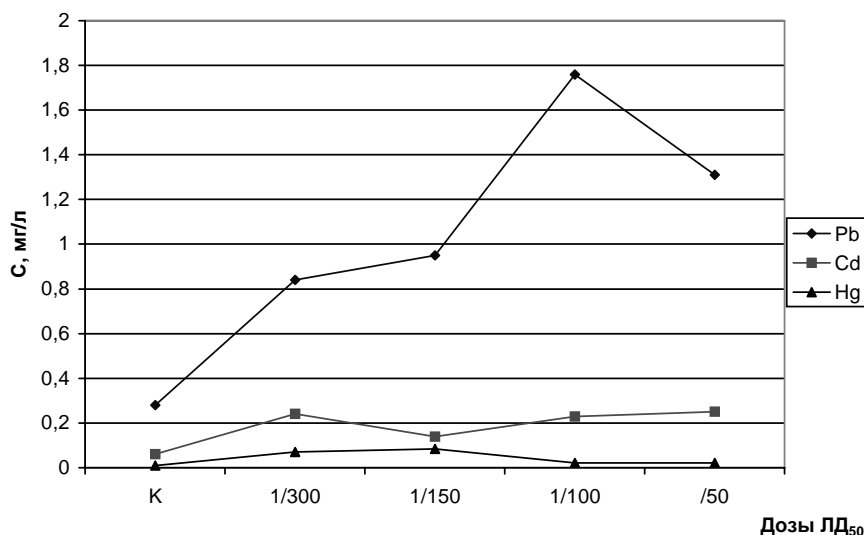


Рис. 1. Динамика накопления тяжелых металлов в крови белых крыс при внутрибрюшинном введении (30 введений) различных доз металлов

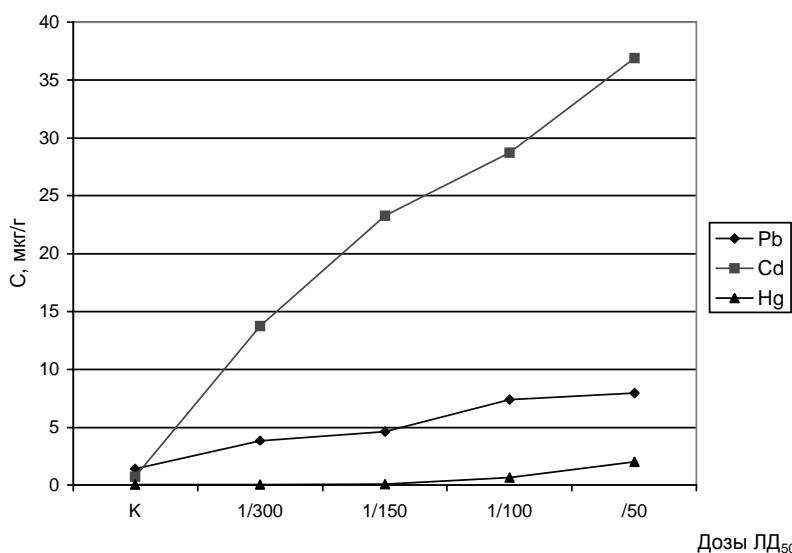


Рис. 2. Динамика накопления тяжелых металлов в печени белых крыс при внутрибрюшинном введении (30 введений) различных доз металлов

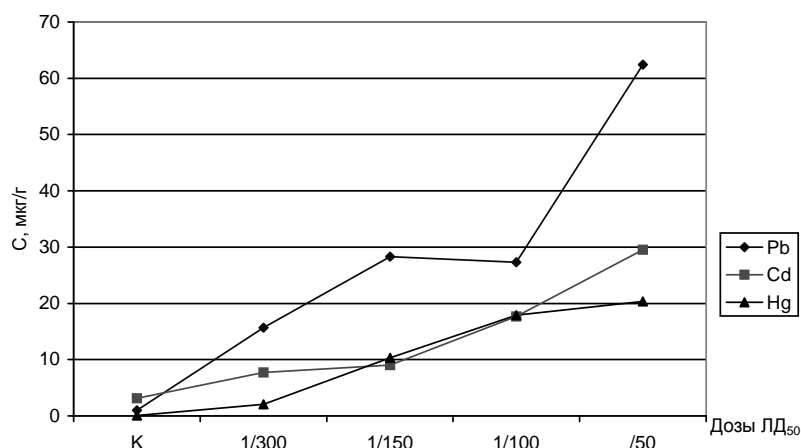


Рис. 3. Динамика накопления тяжелых металлов в почках при внутрибрюшинном введении (30 введений) различных доз металлов

чений в контрольной группе. При сравнении с уровнем содержания ртути в печени в 10,69, 28,46, 114,44 и 85 раз были выше содержания металлов в почках соответственно дозам 1/50, 1/100, 1/150 и 1/300 ЛД₅₀. Обнаруженный эффект большего накопления ртути в почках был больше уровней содержания свинца и кадмия.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что свинец в крови накапливается эффективнее и медленнее выводится из нее по сравнению с кадмием и ртутью, что подтверждает известный факт о том, что определение уровня содержания свинца в крови является надежным индикатором свинцовой интоксикации. Выявленные различия в накоплении исследованных тяжелых металлов в печени свидетельствуют о более эффективном росте содержания кадмия в печени экспериментальных животных по сравнению с накоплением свинца и ртути, что свидетельствует о гепатобилиарном поражении печени кадмием [11, 12]. Динамика накопления тяжелых металлов в почках характеризуется однонаправленностью изменения уровней их содержания в органе в зависимости от введенной дозы, что свидетельствует о большой нефротоксичности исследуемых металлов и этот факт согласуется с данными литературы [1-3, 9, 12, 14]. При этом обнаруженные высокие уровни содержания свинца и ртути в почках по сравнению с уровнем содержания металлов в печени свидетельствуют о том, что этот путь выведения является основным, несмотря на различия в уровнях вводимых ЛД₅₀ этих металлов. Таким образом, полученные данные согласуются с данными литературы о высокой нефротоксичности свинца, кадмия и ртути, а также о том, что свинец оказывает канцерогенное воздействие на выделительную систему [11].

Литература

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. -М.: Медицина, 1991. -496с.
2. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А., Скальная М.Г., Громова О.А. Иммунофармакология микроэлементов. - М. :Изд-во КМК, 2000-537 с.
3. Трахтенберг И.М., Колесников В.С., Луковенко В.П. Тяжелые металлы во внешней среде. Минск. :Наука і техника, 1994. -285 с.
4. Dobrovolsky L., Vitte P., Belashova I., Andrusishina I., Dudko I. Blood lead monitoring studies in Chernobyl region in 1992//Abstr. Symp."Trace element in Man and Animals"TEMA-8 (Dresden, May 16-21, 1993)-Dresden: Friedrich Schillir University, 1993. -P.140.
5. Duncan L. Clinical Analysis by Atomic Absorption Spectroscopy//Varian Thechtron PTY Ltd., Austrasia, 1976. - 146 P.
6. Дмитриева М.Т., Грановский Э.И. Методические рекомендации по спектральному определению тяжелых металлов в биологических материалах и объектах окружающей среды. М., 1986. -54 с.
7. Perkin Elmer Corporation: Analytical Methods for Atomic Absorption Spectrometers, Norwalk, Conn. 1975- 368 P.
8. Михалева Л.М. Кадмийзависимая патология человека//Арх.пат. - 1998т.50, вып.9. -с.81-85.
9. Котеленец А.И., Лапатина Т.В., Ушков А.А. Изучение биологических эффектов свинца при пероральном поступлении в организм в низких концентрациях./Тез. докл. II съезда токсикологов России, М., 2003. -с.142-143.
10. Хамитова Р.Я., Степанова Н.В. Изучение зависимости доза-ответ на воздействие тяжелых металлов./Тез. докл. II съезда токсикологов России, М., 2003. - с. 278
11. Воронин В.М. Канцерогенные вещества в окружающей среде (обзор)//Гиг и сан. М., 1993. -№9. -с.51-57.
12. Halatck T., Chmielnicka J., Stetkiewicz J. Biochemical indicators and critical concentration of cadmium for renal damage in rats//J. Trace Elem. Exp. Med. -1990. - v 3, №3. -P.179-192.
13. Gozhenko A.I., Shafran L.M., Bolshoy D.V., Pykhteeva E.G. Screening of different mercury compounds nephrotoxicity// Industrial Toxicology, 2005. - P. 21-25.
14. Skoczynska., Andrzejak R., Turczyn B. Urinary activity of tubular enzymes in rats poisoned simultaneously with lead and cadmium/Metal ions in Biology and medicine. 1998. -v.5. -P.661-665.

Резюме

**ДО ЗАПИТАННЯ ПРО
НЕФРОТОКСИЧНІСТЬ СВИНЦЮ, КАДМІЮ
ТА РТУТІ У ТВАРИН
(ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДАННІ)**

*Андрусішина І.Н., Лампека Е.Г.,
Голуб І.А.*

Вивчено накопичення свинцю, кадмію та ртуті у цільній крові, печенці та нирках білих щурів в умовах підгострої дії різних концентрацій металів. Виявлено, що свинець найбільш ефективно накопичується і утримується у крові, кадмій переважно накопичується у печінці. Нефротоксична дія, характерна для всіх елементів, що вивчались, однак найбільш виражена була для свинцю та ртуті.

Summary

**TO QUESTION ABOUT NEPHROTOXICITY
EFFECT OF LEAD, CADMIUM AND
MERCURY IN ANIMALS (EXPERIMENTAL
DATA)**

Andrusishina I.N., Lampeka E.G., Holub I.A.

In this work studying accumulation of lead, cadmium and mercury in blood, liver, kidneys in white rats against the background of administration of various doses of heavy metals. It was shown that lead the best accumulation in blood and cadmium - in liver. The content of heavy metal in kidneys characterization of nephrotoxicity action they. Biggest effect was demonstration on high level lead and mercury in kidneys.

УДК 612.6:616.61:615.9.81:599.323.4

**ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН В
НИРКАХ ЩУРІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ВПЛИВІ СВИНЦЮ**

Луговський С.П.¹, Комаров М.А.¹, Легкоступ Л.А.², Білько Т.О.²

¹ – ДП Український НДІ промислової медицини МОЗ, м. Кривий Ріг

² – НДІ медицини праці АМН України, м. Київ

З віком, як відомо чутливість, реактивність і резистентність тканин (органів, їх систем, організму в цілому) до дії екзогенних хімічних речовин, у тому числі важких металів, які є одними з глобальних і небезпечних забруднювачів навколишнього середовища змінюється. Н.М.Емануель [1] відмічає зменшення з віком надійності репаративних систем, В.В. Фролькіс [2] – обмеження здатності організму до адаптації. У зв'язку з цим, ефекти загально токсичної дії металів та прояви їх специфічної вибіркової токсичності мають братись до уваги, як при гігієнічній і токсикологічній оцінці, так і при подальшому гігієнічному нормуванні ксенобіотиків [3].

Метою дослідження було вивчення вікових особливостей морфофункціональних змін в нирках щурів в динаміці хронічного впливу на організм ацетату свинцю (Pb).

Експерименти проводили на щурах лінії Вістар віком 1,5 - 2 і 18 - 22 місяці (по 36 в кожній групі), яких утримували в стандартних умовах віварію на стандартному харчовому раціоні і вільним доступом до

водогінної води. Піддослідні щури 5 разів на тиждень отримували внутрішньоочередно ін'єкції водного розчину ацетату Pb в дозі 1,53 мг/кг, контрольні - ін'єкції фізіологічного розчину. Автоназію щурів проводили під гексеналовим наркозом шляхом їх декапітації через 4, 10 і 14 тижнів. Для гістологічних, гістоморфометричних і гістоензиматичних досліджень використовували заморожені у петролейному ефірі, охолодженим сухим льодом і фіксовані у 10% розчині формаліну шматочки нирок. На заморожених криостатних зрізах реакцією азосполучення з нафтолом виявляли активність кислоти і лужної фосфатази (КФ, ЛФ), а в реакції з НСТ – активність СДГ [4]. Гістологічні і морфометричні дослідження проводили на парафінових зрізах ниркової тканини, пофарбованих гематоксилін-еозинном, за методом ШИК-йодна кислота та MSB. Морфометрію проводили за допомогою окуляр-мікрометра і окулярної вставки з сіткою Автанділова Г.Г. [5] за загальноприйнятими методами. Отримані результати обробляли методами параметричної і непараметричної статистики, а дос-

товірність результатів визначали за t-критерієм Ст'юдента та критерію Вілкоксона Мана - Уїтні.

При морфологічному дослідженні і аналізі морфометричних даних було виявлено, що в нирках контрольних щурів при старінні розвивались зміни, які характеризувались збільшенням лінійних і об'ємних величин клубочкового і канальцевого апарату нирок, а також збільшенням питомого об'єму інтерстиціальної сполученої тканини. При цьому визначався гетерогенний характер змін канальцевого епітелію нирок. При старінні в нирках вірогідно ($P < 0,05$) збільшувалось співвідношення об'єму ниркових клубочків до інших структур коркового шару органу, переважно за рахунок збільшення пулу клубочків з великим об'ємом. При цьому у старих щурів виявляли проліферацію капілярів в окремих ниркових клубочках, або склероз, що було не характерно для щурів молодого віку. В канальцевому апараті нирок при старінні збільшувались питомі об'єми проксимальних і дистальних канальців, переважно за рахунок збільшення їх лінійних розмірів. При цьому в них визначали дистрофію окремих епітеліоцитів, яка супроводжувалась гіпертрофією інших. Також при старінні в канальцях спостерігали появу двоядерних клітин, питома вага яких, в окремих випадках досягала 18%. Такі зміни розцінювались як компенсаторні перебудови, що були направлені на підтримку порушеного при старінні гомеостазу. При старінні, на відміну від молодих щурів спостерігали збільшення об'ємної долі інтерстиціальної сполученої тканини, переважно за рахунок появи в ній грубих колагенових волокон. В окремих випадках відмічали значне потовщення ниркових капсул і базальних мембран гломерулярного апарату ниркових клубочків. В проксимальних канальцях старих щурів на відміну від молодих на апікальній поверхні нефротелію часто виявляли зниження активності ЛФ, яка є гістохімічним маркером щіткової облямівки. Такі зміни можуть свідчити про дистрофічні і навіть атрофічні зміни епітеліоцитів. При старінні в цитоплазмі епітеліоцитів переважно проксимальних канальців нирок зростала активність КФ, яка супроводжувалась збільшенням кількості і поліморфізмом гранул продукту реакції, що вказує на вікові особливості

морфофункціонального стану лізосомального апарату клітин. Дослідження СДГ у старих тварин, в порівнянні з молодими виявило загальне зниження її активності в проксимальних канальцях, яке супроводжувалось появою канальців з низькою активністю ферменту наряду з канальцями в яких відмічався досить високий рівень його активності.

В динаміці Рb-інтоксикації у молодих піддослідних щурів на відміну від контролю спостерігали виражену гетерогенність морфологічних змін клубочкового і канальцевого апарату, що характеризувалось збільшенням пулу ниркових капсул з великим об'ємом, в наслідок імовірно їх функціонального навантаження (збільшення ультрафільтрації). Про це також свідчило поступове зростання в динаміці Рb-інтоксикації показника об'єму просвітів ниркових капсул, який виявляв вірогідні зміни ($P < 0,05$) лише наприкінці експерименту. Зміни в клубочковому апараті нирок, імовірно були обумовлені змінами в канальцевому апараті, що підтверджено зростанням в динаміці інтоксикації показників співвідношення об'ємних величин клубочкового і канальцевого апарату нирок.

Найбільш виражених змін в динаміці Рb-інтоксикації зазнавали проксимальні канальці нирок. Просвіти їх при впливі Рb зменшувались, а лінійні розміри самих канальців – збільшувались, що було обумовлено набряком цитоплазми клітин і їх гіпертрофією. При цьому також виявляли дистрофію епітелію і, навіть атрофічно змінені клітини, що могло бути слідством метаболічних порушень, які виникали на тлі порушень кровообігу, переважно у судинах мікроциркуляторного русла. Серед змін, які розвивались у молодих щурів в динаміці Рb-інтоксикації, на відміну від контрольних слід відзначити зростання в проксимальних канальцях пулу двох ядерних клітин, що було характерним лише для старих тварин. При цьому в епітелії проксимальних канальців на початку експериментів виявлялась висока активність ЛФ, яка суттєво знижувалась в динаміці інтоксикації і висока активність КФ в цитоплазмі клітин всіх відділків канальцевого апарату в динаміці впливу Рb, що свідчить про активацію лізосомального апарату клітин, який забезпечує процеси метаболізації і елімінації Рb.

При оцінці СДГ в динаміці Pb- інтоксикації виявляли поступове зростання його активності, яке характеризувалось вираженням поліморфізмом гранул формазану і мозаїчним їх розташуванням в цитоплазмі окремих клітин. При цьому часто виявляли клітини як з надто високою, так і низькою активністю ферменту, що характеризує гетерогенність морфофункціональних змін нефротелію.

У старих піддослідних тварин, на відміну від контролю в динаміці Pb- інтоксикації спостерігали потовщення ниркових капсул і розширення їх просвітів. В гломерулярному апараті нирок відмічали проліферацію і повнокров'я капілярів, потовщення базальних мембран, а інколи навіть склероз окремих клубочків. Такі морфологічні зміни узгоджуються з результатами клінічних досліджень, які вказують на розвиток гіпертензивного синдрому у робітників Pb- виробництва. У старих тварин, так само як і у молодих при впливі Pb найбільш виражених змін зазнавали проксимальні канальці нирок, лінійні розміри яких збільшувались в динаміці інтоксикації. При цьому просвіти проксимальних канальців зменшувались, а дистальних – збільшувались. В них часто виявлялись ацидофільні гомогенні маси, які утворювались, імовірно, в наслідок порушень реабсорбції білку. Високий рівень гетерогенності морфологічних змін в структурах канальцевого апарату старих тварин під впливом Pb на відміну від контролю характеризувався більш вираженими дистрофічними і некротичними змінами епітелію проксимальних канальців, варіабельністю об'ємів їх цитоплазми і ядер, збільшенням пулу двох ядерних клітин і збільшенням об'ємної долі інтерстиціальної сполученої тканини в мозковій речовині нирок.

Дистрофічні зміни епітелію канальцевого апарату нирок старих щурів в динаміці Pb- інтоксикації супроводжувались зменшенням активності ЛФ на апікальній поверхні епітеліоцитів проксимальних канальців, збільшенням активності КФ в цих клітинах і пригніченням в ряді випадків активності СДГ, що імовірно було пов'язано з дистрофією щіточкової облямівки нефроцитів, активацією процесів аутофагоцитозу і деструкцією мітохондрій. При цьому стійке підвищення активності КФ спостер-

ігалось впродовж всього терміну Pb- інтоксикації. Що ж до активності ЛФ і СДГ то наприкінці дослідження їх активність збільшувалась близько ніж у 30% кількості канальців, що може свідчити про активацію пристосувальних і, відповідно компенсаторних реакцій нефротелію. Зміни активності СДГ при впливі Pb з характерним поліморфізмом гранул формазану в цитоплазмі проксимальних канальців молодих і старих тварин може бути розцінено, як характерна ознака дії Pb, в наслідок його високої тропності до функціонально-активних груп білків (ферментів), що розташовані на мембранах мітохондрій.

Таким чином отримані результати свідчать, що морфофункціональні зміни нирок у відповідь на вплив Pb обумовлені віковими анатомо-фізіологічними особливостями органу. При цьому саме структурно-функціональні зміни канальцевого апарату нирок при впливі Pb можуть визначати подальший характер розвитку патології, що напряму залежить від їх здатності до адаптаційних перебудов нефрону, які структурно забезпечують реакції пристосування організму до дії металу. При цьому особливості морфофункціональних змін проксимальних канальців нирок у молодих і старих щурів при впливі Pb можуть бути використані як критерії, що дають можливість визначати активність процесів детоксикації [6].

Література

1. Эммануэль Н.М. Антиоксиданты и увеличение продолжительности жизни // Физиол. журнал. – 1984.-Т30, №1.- С.1-8.
2. Фролькис В.В., Николаев В.Г., Богацкая Л.Н. и др. Энтеросорбция как метод увеличения продолжительности жизни старых животных // Физиол. журнал. – 1984.-Т30, №1.- С.30-39.
3. Трахтенберг І.М., Коршун М.М. Загальні та окремі передумови становлення вікової токсикології //Нариси вікової токсикології/ за редакцією І.М.Трахтенберга. – К.: „Авіцена”, 2005. – С 18-26.
4. Лорда З., Госсрау Р., Шибер Т. Гистохимия ферментов. Лабораторные методы: Пер. с. англ. – М.: «Мир», 1982. – 270 с.
5. Автандилов Г.Г. Медицинская морфо-

метрия. Руководство. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.

6. Jarrar B.M. Ultrastructural alterations in proximal tubule cells induced by lead // Pakistan J. of Biol. Sciences. – 2001. – Vol.10.-№4.-P-1281-1284.

Резюме

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПОЧКАХ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ СВИНЦА

*Луговский С.П., Комаров М.А.,
Легкоступ Л.А., Билько Т.О.*

Полученные результаты свидетельствуют, что морфофункциональные изменения почек в ответ на влияние Pb обусловлены возрастными анатомо-физиологическими особенностями органа. При этом именно структурно-функциональные изменения канальцевого аппарата почек при влиянии Pb могут определять последующий характер развития патологии, что напрямую зависит от их способности к адаптационным перестройкам нефрона, которые структурно обеспечивают реакции адаптации организма к действию металла. При этом особенности морфофункциональных изменений проксимальных ка-

нальцев почек у молодых и старых крыс при влиянии Pb могут быть использованы как критерии, которые дают возможность определять активность процессов детоксикации

Summary

AGE FEATURES OF MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN KIDNEYS OF RATS AT CHRONIC INFLUENCE OF LEAD

*Lugovskiy S.P., Komarov M.A.,
Legkostup L.A., Bilko T.O.*

The results obtained testify that morphofunctional changes of kidneys in reply to the influence of Pb are caused by age anatomical -and -physiological features of a body. Thus structurally functional changes of tubular apparatus of kidneys at Pb influence can determine the subsequent character of pathology development that directly depends on their ability to nephron adaptable reorganizations structurally providing reactions of adaptation of an organism to action of metal. Thus features of morphofunctional changes of proximal renal tubulas at young and old rats at the influence of Pb can be used as a criterion determining activity of detoxication.

60

УДК: 576.385:616(12+61+36):577.181.7

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ АДРИБЛАСТИНА

Пыхтеев Д.М., Холодкова Е.Л., Щербатюк А.Л., Козаненко О.

Одесский государственный медицинский университет, отдел патоморфологии

Введение

Здоровый организм обладает саморегулирующей системой гомеостаза. Основными механизмами регуляции этой системы при попадании ксенобиотиков являются процессы всасывания, утилизации и экскреции. Важнейшую роль в данных процессах играют почки, которые являются не только одним из основных органов детоксикации, но и принимают участие во всех метаболических процессах [1]. Эти разнообразные функции почки обеспечиваются ультрафильтрацией в клубочках, реабсорбцией и секрецией веществ в канальцах, синтезом новых биологически активных соединений в интерстиции. По-

этому изучение влияния лекарственных препаратов, обладающих, как правило, и рядом побочных эффектов, на микроструктуру почечной ткани является актуальным.

Одним из противоопухолевых антибиотиков, часто использующихся в онкологических клиниках является адрибластин. Особенностью его фармакологических свойств является быстрая проникаемость в клетки и взаимодействие с ДНК. При этом нарушается синтез нуклеиновых кислот, митотическая активность замедляется, повышается вероятность возникновения хромосомных aberrаций и иммуносупрессивных реакций. У экспериментальных животных адрибластин способен вызывать

разнообразные токсические эффекты: кардиотоксический эффект (кролики, крысы), атрофию яичек (крысы), миелосупрессию (все виды экспериментальных животных) [2, 3].

Целью данной работы явилось изучение морфологических особенностей почечной ткани мышей под действием адрибластина в динамике.

Материалы и методы

Эксперимент был проведен на 40 самцах мышей линии ICR массой 23-30 г, возраст: 5-6 мес. Весь период эксперимента животные находились в стандартных условиях вивария. Животные были разделены на 2 группы, одной из которых (контрольная группа – 10 животных) вводили физраствор в количестве 0,3 мл внутривнутрибрюшинно в дни, соответствующие срокам введения адрибластина экспериментальной группе. Животным II группы (экспериментальная, 30 животных), двукратно, с интервалом в 7 дней, в разовой дозе 1,0 мг/кг, внутривнутрибрюшинно был введен адрибластин. Выведение животных из эксперимента проводили на 10, 20, и 30-е сутки от момента последнего введения адрибластина путем дислокации шейных позвонков под легкой эфирной анестезией. День последней инъекции адрибластина считали нулевым днем эксперимента.

Почки фиксировали в 10% растворе забуференного формалина. Заливку в парафин проводили по общепринятой методике. Микротомные срезы толщиной 3-5 мкм, окрашивали гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону, проводили PAS-реакцию, серебрение по Джонсу-Моури, и исследовали с использованием светового микроскопа «Leica-DMLS» [4].

Результаты

Контрольная группа животных. При гистологическом исследовании почек контрольных животных обнаружено следующее. В корковом веществе отмечается преобладание почечных телец с клубочком капилляров сферической формы, очень редко с дольчатым строением клубочков. Клеточный состав телец представлен мезангиальными клетками, висцеральными эпителиоцитами, подоцитами, в отдельных случаях – эритроцитами. Мезангиальные клетки — с нормохромными округлыми

ядрами, со слабо оксифильной цитоплазмой. Подоциты — с нормохромными ядрами, характерной для них формы и оксифильной цитоплазмой. Parietalные эпителиоциты, выстилающие полость капсулы Шумлянско-Боумена, — с гиперхромными вытянутыми ядрами, выбухающими в просвет капсулы. Полость капсулы свободна от постороннего содержимого, щелевидна.

Проксимальные канальцы выстланы кубическим эпителием с однородной гомогенной оксифильной цитоплазмой, сочными округлыми ядрами и выраженной щеточной каймой. Большая часть просветов канальцев свободна от постороннего содержимого.

Дистальные канальцы выстланы кубическим уплощенным эпителием, с гомогенной эозинфильной цитоплазмой, с нормохромными округлыми ядрами. Люминальная часть канальцев свободна от постороннего содержимого.

Межуточная ткань представлена тонкими нежными оксифильными нитями коллагена, с небольшим количеством интерстициальных клеток. Ядра их гиперхромные, вытянутые, иногда округлой формы. Цитоплазма клеток – умеренно оксифильна.

При серебрении по Джонсу-Моури патологии мембран капсулы, кровеносных сосудов петель клубочка, проксимальных и дистальных канальцев не выявлено.

10-й день эксперимента. В почечной ткани животных II группы наблюдается мономорфность клубочков по размерам, в большинстве случаев клубочки гипертрофированы, отсутствует мочево пространство в капсуле. Клеточный состав клубочков представлен подоцитами, мезангиальными клетками, эндотелиоцитами капилляров клубочка, эритроцитами. Пролиферация клеток мезангия оценивается как слабая. Отмечается резко выраженное кровенаполнение петель клубочка, в отдельных случаях – утолщение базальной мембраны капилляров клубочка, иногда – гиалиноз капилляров. В некоторой части клубочков наблюдается некроз капиллярных петель. Эти изменения чаще всего наблюдаются в наружной части коркового вещества. Канальцевый эпителий проксимальной части представлен кубическим эпителием, с ро-

зовой цитоплазмой, крупными нормохромными ядрами, содержащими крупные немногочисленные ядрышки. Отмечается выраженность щеточной каемки описываемых эпителиоцитов. Наблюдаются единичные преципитаты белка в просвете канальцев. Дистальные отделы выстланы кубическим уплощенным эпителием, с нормохромными ядрами, содержащими мелкие единичные ядрышки, розовой мелкозернистой цитоплазмой. В этих отделах нефрона практически не наблюдается преципитатов в люминальной части. Интерстициальная соединительная ткань немного инфильтрирована небольшим количеством гистиоцитов и макрофагов. Однако, в межканальцевых пространствах наблюдается накопление эритроцитов.

20-й день эксперимента. На этом сроке отмечается полиморфизм размеров и строения капиллярных петель клубочка. В большинстве случаев определяется разветвленность петель, их дольчатость. Очагово – атрофия капиллярных петель клубочка. В большинстве клубочков базальная мембрана слегка утолщена, в отдельных клубочках имеет вид проволочных петель. Очень часто верифицируется гиалиноз капиллярных петель, а также – некроз петель клубочка. Мезангиальные клетки не пролиферируют, или их пролиферация выражена очень слабо. Пролиферации подоцитов не наблюдается. Степень кровенаполнения капилляров клубочка оценивается как умеренная. Эпителий проксимальных канальцев представлен кубическим эпителием, розовой гомогенной цитоплазмой, нормохромным ядром, содержащим среднего размера немногочисленные ядрышки. При микроскопическом изучении щеточная кайма эпителиоцитов не выражена. В отдельных местах канальцев определяется лизис ядер эпителия. Белковых преципитатов в люминальной части практически не определяется. В почечной ткани имеются очаги некроза эпителия проксимальных отделов нефрона. Дистальная часть выстлана кубическим уплощенным эпителием с розовой мелкозернистой цитоплазмой, в отдельных случаях с нормохромными ядрами, или гиперхромными, слегка пикнотическими ядрами. В некоторых случаях наблюдается вакуолизация цитоплазмы эпителиоцитов. В немногочисленных участках ткани почки

отмечается наличие преципитатов белка в просветах канальцев. Интерстициальная ткань практически без изменений, и реактивности межканальцевых клеток практически не наблюдается. Однако, в отдельных случаях, отмечается наличие мелких периваскулярных инфильтратов, представленных лимфоцитами, гистиоцитами, макрофагами. Кровеносные сосуды почки резко полнокровны, с деформированным суженным просветом. Эндотелиоциты уплощены, слегка выбухают в просвет сосуда. Ядра эндотелиоцитов овальной формы, базофильные, темные, расположены преимущественно центрально. Внутренняя эластическая мембрана спирализована, мышечный слой слегка дистрофичен. В адвентиции сосудов пучки коллагеновых волокон немного набухшие, встречаются фибробласты.

30-й день эксперимента. Наблюдается мономорфность в строении и форме капиллярных петель клубочков, отмечается их тотальная гипертрофия, с выраженными признаками гиалиноза и некроза петель. Мочевое пространство отсутствует. При этом базальная мембрана петель клубочка утолщена, в отдельных случаях между капсулой и капиллярами петель образуются спайки. Отмечается многоклеточность за счет сегментарной пролиферации мезангиальных клеток. В отдельных клубочках наблюдается пролиферация эпителия капсулы с образованием клеточных депозитов на ее внутренней стенке. Степень кровенаполнения петель клубочка оценивается как резко выраженная. В то же время эпителий проксимальных отделов нефрона находится в состоянии почти тотального некроза в корковом слое почки. В мозговом слое, на фоне некротизированных, присутствуют отдельные канальцы, выстланные кубическим эпителием с розовой гомогенной цитоплазмой, нормохромными ядрами, содержащими крупные ядрышки. Во всех отделах почки наблюдается умеренное утолщение базальных мембран канальцев. Эпителий дистальных отделов представлен кубическим уплощенным эпителием с розовой мелкозернистой цитоплазмой, нормохромными ядрами, мелкими немногочисленными ядрышками, единичными вакуолями в цитоплазме. Выявляется накопление преципитатов белка в про-

светах описываемых канальцев. Для этих отделов нефрона характерно набухание базальных мембран канальцев. Интерстициальная соединительная ткань в очагах некроза отечна, с признаками белкового пропитывания, в сохранившихся участках – ее набухание. Периваскулярные инфильтраты практически отсутствуют. Следует отметить, что кровеносные сосуды органа полнокровны, часто паретически расширены, со сглаженной внутренней эластической мембраной, а мышечный слой дистрофически изменен.

Обсуждение

Изменения в почечной ткани, вызванные действием адрибластина, носят выраженный динамический характер в плане ухудшения состояния структур почечной ткани. Если через 10 дней эксперимента наблюдаются признаки поражения преимущественно капиллярных петель клубочка в виде гиалиноза, некроза части капилляров, то к 20-му дню эти признаки прогрессируют, становятся более выраженными, приводя к атрофии клубочка. На 30-й день наблюдается пролиферация преимущественно мезангиальных клеток, увеличение мезангиального матрикса, с интерпорзией его в сторону периферии петель и мембранозных изменений, приводящих к сужению просвета капилляров, с гипертрофией клубочка, появлением клеточных депозитов на внутренней стенке капсулы, что приводит к уменьшению мочевого пространства, а следовательно, к ухудшению клубочковой фильтрации.

Локальное поражение проксимальных канальцев наружного слоя коркового вещества по мере увеличения срока от момента введения адрибластина захватывает все большее количество канальцев, приобретая диффузный характер. Для большинства проксимальных канальцев глубоких слоев коркового вещества характерны явления некроза, с пикнозом ядер, их лизисом. Цитоплазма канальцев подвержена зернистому распаду либо отсутствует, и пикнотические ядра свободно лежат в просветах канальцев. Просветы сохранившихся канальцев заполнены рыхлыми белковыми массами, глыбками и зернами белка.

Для дистальных отделов нефрона глубоких слоев коркового и наружных слоев мозгового вещества характерно менее

выраженное поражение эпителиальной выстилки канальцев. Даже в ранние сроки от момента введения адрибластина, большая часть дистальных отделов сохранена, или находится в состоянии зернисто-дистрофических изменений, вакуольной дегенерации, лизиса отдельных эпителиоцитов, пикноза ядер. По мере увеличения времени от момента введения адрибластина, эти изменения накапливаются, однако, не приобретают характер массового поражения всех канальцев.

В интерстициальной соединительной ткани вне зависимости от времени от момента введения адрибластина изменения представлены в виде единичных мелких периваскулярных инфильтратов, белкового пропитывания, слабо выраженной пролиферации межканальцевых клеток.

Изменения дуговых и междольковых артерий почки не имеют выраженной динамической зависимости от сроков после введения препарата. Они проявляются сразу и резко на 10-й день, и остаются выраженными в последующие сроки проведения исследования. Характерно резкое изменение гемодинамики органа, проявляющееся в нарушении микроциркуляции крови в виде стазовых явлений.

Наблюдаемые нами изменения на 30-й день исследования очень напоминают картину мембранозно — пролиферативного гломерулонефрита [5]. По всей видимости, имеет место первичное повреждение гломерулярной базальной мембраны исследуемым препаратом на начальном этапе, что дает толчок новому пути иммунной реакции, а именно аутоиммунному, т.е. элементам анти-гломерулярно-базально-мембранозно-антительного механизма.

Выводы

1. Адрибластин проявляет свое токсическое действие на ткань почки на ранних сроках исследования локальным поражением наружного слоя коркового вещества в виде некроза, гиалиноза, атрофии клубочков, нарушения гемодинамики органа.
2. По мере увеличения срока от момента введения адрибластина эти изменения продвигаются вглубь, приобретая более диффузный характер.
3. Поражения проксимальных отделов

нефрона гораздо более выражены, чем дистальных и нарастают с увеличением срока от момента введения препарата.

4. Исходом токсического действия адрибластина является поражение почек, развивающееся, предположительно, по механизму анти-гломерулярно-базально-мембранозно-антительного, приводящее к изменениям напоминающим мембранозно — пролиферативный гломерулонефрит.

Литература

1. Джеймс А. Шейман. Патология физиология почки. Пер. с англ. — 2-е изд., испр. - М.-СПб.: «Издательство БИНОМ» — «Невский Диалект», 2002. 206 с., ил.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т.2. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО «Издательство новая Волна», 2000. — 608 с.
3. Е.Л.Холодкова, Д.М.Пыхтеев, А.Л.Щербатюк. Создание у крыс патогенетически обоснованной модели кардиомиопатии. // Патология, 2005. — Т.2. — №.2. — С.76-78.
4. Микроскопическая техника: Руководство/Под ред. Д.С. Саркисова и Ю.Л. Перова. -М.: Медицина, 1996. -544 с.: ил.
5. Шулуток Б.И. Патология почек: (Клинико-морфологическое исследование). — Л.: Медицина, 1983. -296 с.: ил.

Резюме

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НИРКОВОЇ ТКАНИНИ МИШЕЙ В УМОВАХ ДІЇ АДРИБЛАСТИНУ

*Пихтеев Д.М., Холодкова О.Л.,
Щербатюк А.Л., Козаненко О.С.*

У роботі вивчалася дія антибіотика антрациклінового ряду на морфологічний стан ниркової тканини мишей в динаміці. Експеримент був проведений на самців білих мишей лінії ICR. Показано, що в результаті дії адрибластину в нирках розвиваються патологічні зміни, що поглиблю-

ються з часом. При цьому на ранніх термінах спостерігаються локальні пошкодження зовнішнього шару кіркової речовини нирки у вигляді некрозу, гіалінозу і атрофії клубочків, порушення гемодинаміки органу. По мірі збільшення терміну від початку експерименту зміни набувають більш дифузного характеру, захоплюючи, практично, всю площу кіркової речовини. Поразки проксимальних відділів нефрону набагато більш виражені, ніж дистальних, і нарастають із збільшенням терміну від моменту введення препарату. Результатом токсичної дії адрибластину є ураження нирок, що розвивається, імовірно, за механізмом анти-гломерулярно-базально-мембранозно-антитільного, що призводить до змін, які нагадують мембранозно-проліферативний гломерулонефрит.

Summary

MORPHOLOGICAL FEATURES OF KIDNEY TISSUE OF MICE IN THE CONDITIONS OF THE ADRIBLASTIN ACTION

*Pykhtyeyev D.M., Kholodkova O.L.,
Shcherbatyuk A.L., Kozanenko O.*

Action of antibiotic of antracycline row on the morphological state of kidney tissue of mice in a dynamics was studied in present work. The experiment was conducted on males of white mice of the ICR line. It is shown that as a result of action of adriblastin the pathological changes aggravated in time develop in kidneys. Thus, there are the local damages of external layer of cortex of kidney as necrosis, hyalinosis and atrophy of glomeruli, violation of hemodynamics of organ at early terms. As far as the increase of term from the beginning of experiment the changes gain more diffuse character, taking, practically, all area of cortical substance. The affection of proximal departments of nephron is much more expressed, than distal, and grow with the increase of term from a moment of preparation introduction. The defeat of kidneys, developing, is the end of toxic action of adriblastin, probably, on the mechanism of anti-glomerular-basal-membranous-antibody, causing changes reminding membranous — polyproliferative glomerulonephritis.

УДК 616.61-002:615.9:615.03

СОСТОЯНИЕ И РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОЧЕЧНОГО РЕЗЕРВА В КОМПЕНСАЦИИ НЕФРОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ИФОСФАМИДА

Трусова М.В.

В связи с тем, что многие цитостатики обладают нефротоксическим действием, каждый из новых препаратов исследуется в отношении влияния на паренхиму почек. Кроме того, для снижения нефротоксического действия цитостатиков, желательным является использование нефропротекторов.

Целью исследования было изучение токсического влияния цитостатика ифосфамида на паренхиму почек белых крыс в условиях его длительного введения и обоснование использования глутаргина для коррекции нефротоксических эффектов.

В ходе эксперимента было отмечено, что введение ифосфамида приводит к значительным структурно-функциональным нарушениям эпителия канальцевого отдела нефрона, клубочков и кровеносных сосудов почек, которые выражаются в снижении скорости клубочковой фильтрации, концентрационного индекса креатинина, увеличению показателей экскреции осмотически активных веществ.

В эксперимент отбирали беспородных белых крыс-самцов, с массой тела 100-120г. Животных делили на 2 группы. Крысам первой группы (n=14) на протяжении суток внутрибрюшинно вводили водный раствор ифосфамида (производство Германия) в дозе 5 мг/100г массы тела. Животным второй группы (n=12), через 5 часов после каждого введения ифосфамида внутрибрюшинно вводили водный раствор глутаргина (пр-во ФК «Здоров'я», Украина) в дозе 4 мг/100г массы тела. Животным контрольной группы (n=15) ежедневно вводили дистиллированную воду. Функциональное состояние почек животных было изучено в условиях индуцированного диуреза, в соответствии с разработанной методикой (3). С этой целью животным внутрибрюшинно вводили металлическим зондом воду, в объеме 5 % от массы тела и содержали для сбора мочи 2 часа в обменных клетках. Из эксперимента крыс выводили путем быстрой декапитации под лег-

кой эфирной анестезией. Собранную кровь стабилизировали гепарином, центрифугировали 15 мин при 3000 об. в мин., а полученную плазму крови отбирали для дальнейших исследований. В полученных образцах крови и мочи исследовали концентрацию креатинина фотометрическим методом в реакции с пикриновой кислотой на спектрофотометре СФ-46 (Россия), осмолярность – криоскопическим методом ЗДЗ (США). Концентрацию белка в моче определяли фотометрически в реакции с сульфосалициловой кислотой [5]. Расчетные параметры функции почек высчитывали в соответствии с общепринятыми формулами [1,2,7,9]. Показатели экскреции представлены в расчете на 100г массы тела животных. Статистический анализ полученных данных проводили с помощью стандартной компьютерной программы «Excel», достоверность межгрупповых отличий оценивали по общепринятой методике с использованием критерия Стьюдента.

По данным таблицы полученные результаты свидетельствуют о достоверном увеличении объема диуреза у животных 1 и 2 группы в сравнении с контролем соответственно. В то же время, показатели экскреции белка существенно не отличаются от аналогичных в группе контроля. У животных 1 группы, получавших ифосфамид отмечалось значительное уменьшение концентрации креатинина в моче по сравнению с контролем, а также показателей концентрационного индекса и клиренса креатинина. Кроме того, отмечалось повышение скорости выведения осмотически активных веществ почками крыс получавших ифосфамид. Внутрибрюшинное введение глутаргина животным второй группы, получавшим ифосфамид, способствовало нормализации концентрационного индекса креатинина в сравнении с 1 группой животных, осмолярности мочи, а также экскреции белка и осмотически активных веществ.

Таким образом, результаты прове-

Влияние глутаргина на функциональное состояние почек белых крыс в условиях длительного введения ифосфамида

Таблица

Исследуемые показатели	Контроль (n=15)	1 группа (n=14)	2 группа (n=12)
Диурез, мл/час/100 г м.т.	1,8±0,1	2,3±0,1 p<0,05	2,3±0,2 p<0,05
Белок мочи, мг/л	27±2	30±4	30±3
Экскреция белка, мг/час/100 г	0,041±0,003	0,068±0,007 p<0,01	0,067±0,005 p<0,01
Креатинин мочи, мкмоль/л	1549±29	1008±17 p<0,01	1159±21 p<0,01
Экскреция креатинина, мкмоль/час/100 г	2,9±0,2	2,3±0,3	2,3±0,3
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H ₂ O	102±4	96±7	103±5
Экскреция OAB, мосмоль/час/100 г	0,17±0,03	0,22±0,04	0,23±0,03
Концентрационный индекс креатинина	22,9±0,7	12,0±0,9 p<0,01	17,2±0,8 p<0,01
Клиренс креатинина, мкл/мин.	561±29	390±31 p<0,01	670±35 p<0,01
Экскреция белка на 1 мл клубочкового фильтрата, мг/мл	1,4±0,2 x10 ⁻³	2,5±0,4x10 ⁻³ p<0,01	1,7±0,5x10 ⁻³
Экскреция OAB на 1 мл клубочкового фильтрата, мосмоль/мл	5,1±0,5x10 ⁻³	8,1±1,2x10 ⁻³ p<0,01	5,8±0,9 x10 ⁻³

p – достоверность отличий в сравнении с контролем;
n – количество наблюдений

денных исследований подтвердили наличие нефротоксического влияния длительного введения ифосфамида, что согласуется с данными литературы [10-15]. В то же время глутаргин обладает нефропротекторными свойствами [4, 8], по нашим данным способствует нормализации деятельности почек животных, получавших ифосфамид и оказывает выраженный дезинтоксикационный эффект.

Литература

1. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена.-Барнаул.: Алтайское кн. изд.-1972.- 199 с.
2. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Дис... д-ра мед. наук.-Черновцы,1987.-368 с.
3. Гоженко А.И., Войтенко А.М., Кухарчук А.Л. и др. Методические указания «Методы изучения почек при токсиколого-гигиенических исследованиях».-Одесса.:ВНИИ гигиены водного транспорта МЗ СССР,1991.-23 с.
4. Меркулова Ю.В., Гомон О.Н., Чайка Л.А./

/Глутаргин – нові принципи фармакотерапії захворювань печінки: Зб. наук. праць наук.-практ. конф.-Харків, 2003.-С.7-9

5. Михеева А.И., Богодарова И.А. К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56. - Лабораторное дело.-1969.-№7.-С.441-442

6. Ратнер М.Я., Серов В.В., Томилина Н.А. Ренальные дисфункции.- Москва.: Медицина, 1977.-296 с.

7. Рябов С.И., Наточин Ю.В., Бондаренко Б.Б. Диагностика болезней почек.-Ленинград.-: Медицина, 1979.-256 с.

8. Хухлина О.С. Зміни показників сполучної тканини у хворих на сте-

атогепатит алкогольного та неалкогольного генезу та їх корекція глутаргіном// Лікарська справа.-2004.-№7.-С.25-28

9. Шюк О. Функциональное исследование почек.-Прага.:Авиценум,1981.-463с.
10. Berns J.S., Haghigat A., Staddon A., Cohen R.M., Schmidt R., Fisher S., Rudnick M.R., Tomaszewski J.E. Severe, irreversible renal failure after ifosfamide treatment. A clinicopathologic report of two patients.// Cancer.-1995.-V.76,N3.-P.497-500
11. Boddy A.V., English M., Pearson A.D., Idle J.R., Skinner R. Ifosfamide nephrotoxicity: limited influence of metabolism and mode of administration during repeated therapy in paediatrics.//Eur. J. Cancer.-1996.-V.32A,N7.-P.1179-1184
12. Bokemeyer C., Fels L.M., Dunn T., Voigt W., Gaedeke J., Schmoll H.J., Stolte H., Lentzen H. Silibinin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising cisplatin or ifosfamide anti-tumour activity.//Br. J. Cancer.-1996.-V.74,N12.-P.2036-2041
13. Nissim I., Weinberg J.M. Glycine attenuates Fanconi syndrome induced by maleate or ifosfamide in rats.//Kidney Int.-1996.-

- V.49,N3.-P.684-695
14. Prasad V.K., Lewis I.J., Aparicio S.R., Heney D., Hale J.P., Bailey C.C., Kinsey S.E. Progressive glomerular toxicity of ifosfamide in children.//Med. Pediatr. Oncol.-1996.-V.27,N3.-P.149-155
15. Rossi R., Godde A., Kleinebrand A., Rath B., Jurgens H. Concentrating capacity in ifosfamide-induced severe renal dysfunction.//Ren. Fail.-1995.-V.17,N5.-P.551-557

Резюме

СТАН І РОЛЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО НИРКОВОГО РЕЗЕРВУ В КОМПЕНСАЦІЇ НЕФРОТОКСИЧНИХ ЕФЕКТИВ ІФОСФАМІДУ

Трусова М.В.

Результати проведених досліджень підтвердили наявність нефротоксичного впливу тривалого введення іфосфаміду, що

узгоджується з даними літератури. В той же час глутаргін володіє нефропротекторними властивостями, сприяє нормалізації діяльності нирок тваринних, що отримували іфосфамід, і надає виражений дезінтоксикаційний ефект

Summary

CONDITION AND ROLE FUNCTIONAL RENAL RESERVE IN INDEMNIFICATION OF NEPHROTOXIC EFFECTS OF IPHOSPHOMIDE

Trusova M.V.

Results of the researches carried out have confirmed the presence of nephrotoxic influences of long introduction of iphosphamide, that coordinates to the data of the literature. At the same time glutargyn possesses nephroprotective properties, promotes normalization of activity of kidneys of the animals receiving iphosphamide, and renders expressed desintoxication effect.

УДК 616.61-008.64-085.254

ВПЛИВ ЛІПІНУ НА СТАН ФУНКЦІЇ НИРОК ПРИ НЕФРОТОКСИЧНІЙ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Федорук О.С., Владиченко К.А.

Кафедра анестезіології, реаніматології та урології Буковинського державного медичного університету

Вступ

Відомо, що ренальна форма ГНН розвивається як наслідок пошкодження ниркової паренхіми, що супроводжується зниженням інтенсивності канальцевої реабсорбції. Вторинно виникаючі порушення ниркової гемодинаміки призводять до падіння клубочкової фільтрації [1, 4]. Тому пошук препаратів, що можуть зменшувати пошкодження ниркової паренхіми є перспективним для терапії ренальної форми ГНН. Раніш в літературі було показано, що введення антиоксиданту токоферолу має позитивний вплив на розвиток експериментальної сулемової ГНН [3]. Це дає можливість висловити припущення, що інші препарати та речовини з антиоксидантними та мембраностабілізуючими властивостями можуть використовуватись для лікування ренальних форм ГНН [7, 8]. Для перевірки цього припущення нами проведені досліді що до впливу ліпіну на перебіг сулемової ГНН. В останні роки ліпін, завдяки своїм антиоксидантним, дезінтоксикаційним

та мембраностабілізуючим властивостям, з успіхом застосовується в комплексному лікуванні перитоніту [5, 6].

Мета та завдання дослідження

Провести аналіз впливу препарату "Ліпін" на перебіг експериментальної сулемової ГНН шляхом вивчення функціонального стану нирок білих щурів-самців в умовах індуцированого водного діурезу.

Матеріали та методи дослідження

Досліді проведено на 44 статевозрілих білих щурах-самцях вагою 120-140 г. Експериментальну сулемову ГНН викликали підшкірним введенням 1% водного розчину сулеми в дозі 5 мг/кг ваги щура (1 група). В роботі був використаний препарат Ліпін, який є природним фосфатіділхоліном та являє собою білий порошок, що добре суспензується у воді та сольових розчинах з утворенням ліпосом. Ліпін, який являється мембраностабілізатором та антиоксидантом, вводили щурам (2 група) внутрішньоочере-

винно 2 рази на добу після введення сулемив дозі 50 мг/кг маси тіла щура. Функцію нирок у всіх групах вивчали через 24 години після введення сулеми та ліпіну в умовах індукованого водного діурезу, що досягався введенням зондом в шлунок водопровідної води, підігрітої до 37°C, в дозі 5% маси тіла щура. Сечу збирали за 2 години після водного навантаження. Контролем служили інтактні щури. Концентрацію креатиніну в сечі визначали по Фоліну (Берхин Е.Б., Иванов Ю.И., 1972), в плазмі крові – за Поппером в модифікації А.К. Мерзона (1970); вміст білка в сечі - за кількісним сульфосаліциловим методом (А.И. Михеева, И.А. Богодарова, 1969); концентрацію натрію і калію в плазмі крові и в сечі - за методом полум'яної фотометрії на ФПЛ-1; аміак та кислоти, що титруються – за титрометричним методом. Показники діяльності нирок розраховували за формулами Ю.В. Наточина (1974) та А.І. Гоженко та співавт. (1991). Абсолютні величини показників діяльності нирок стандартизовані перерахунком на 0,1 кг маси тіла щура або на 100 мкл клубочкового фільтрата. Отримані дані статистично оброблені за методом Фішера – Стьюдента.

Результати досліджень, їх обговорення

Введення сулеми викликає типову форму нефротоксичної ГНН з характерною періодизацією. Так, в наших дослідках через 24 години після введення сулеми виявлено вірогідне зниження діурезу, як абсолютного, так і відносного, зростання концентрації креатиніну сечі внаслідок різкого (більш ніж в 5 разів) падіння швидкості клубочкової фільтрації, що закономірно призводило до ретенційної азотемії, судячи по зростанню концентрації креатиніну в плазмі. Разом з цим, виявляли зростання концентрації та екскреції білку, особливо стандартизованої до рівня клубочкової фільтрації, яка свідчила про втрати білку функціонуючими нефронами.

Виявляли порушення іонорегулюючої функції нирок - зменшення виділення калію та зростання екскреції натрію на фоні зниження фільтраційного заряду, що обумовлено, в першу чергу, порушенням його реабсорбції як абсолютної, так і відносної, що викликає зростання кліренсу натрію. При цьому особливо підвищувалась екскреторна фракція натрію. Паралельно з цим відмічали порушення транспорту натрію як в прокси-

мальному, так і в дистальному відділах нефрону, зменшення кліренсу безнатрійової води. Тобто, наведені вище факти свідчать про те, що введення сулеми викликає пошкодження нирок характерне для ГНН з порушенням як клубочкового так і канальцевого апарату нирок.

Введення щурам ліпіну викликає значний нефропротекторний ефект. Через 24 години після введення препарату у тварин збільшується діурез, значно зменшується концентрація креатиніну в сечі та при цьому вірогідно зростає швидкість клубочкової фільтрації, що закономірно призводить до зниження концентрації креатиніну в плазмі крові, тобто зменшення ретенційної азотемії. Зменшується також після введення ліпіну концентрація та екскреція білку, особливо стандартизована.

Одночасно з цим, має місце значна нормалізація іонорегулюючої функції нирок. Так, при концентрації натрію в сечі, що мало змінювалась, екскреція натрію остається високою, але стандартизована екскреція (на 100 мкл клубочкового фільтрату), тобто виділення діючими нефронами вірогідно зменшується на фоні різкого зростання фільтраційного заряду та абсолютної реабсорбції натрію. Збільшується також і відносна реабсорбція натрію. Підвищення кліренсу натрію обумовлене тим, що канальцевий транспорт натрію не відновлюється в повній мірі. Значна нормалізація виявлена також з боку транспорту натрію в проксимальних та дистальних канальцях. Проксимальна реабсорбція натрію зростає, особливо в абсолютних величинах. Поряд з цим, зростає також дистальний транспорт натрію. Це також викликає збільшення кліренсу безнатрійової води.

Тобто, наведені дані свідчать про те, що ліпін, як препарат з лецитинових ліпосом в значній мірі зменшує ступінь пошкодження нирок при сулемовій ГНН. Це зумовлене, на наш погляд, тим, що ліпін впливає на відновлення мембран клітин клубочків, і, особливо, канальців, і така мембраностабілізуюча дія оказує позитивний вплив на процеси відновлення в нирках після введення сулеми.

Але, з другого боку, наші дані свідчать проте, що ліпіну, впливаючи позитивно на перебіг ГНН, не в повній мірі нормалізує функцію нирок, так як на час проведення дослідів швидкість клубочкової фільтрації повністю не відновлювалась. Поряд з цим,

залищались значні порушення з боку канальцевих процесів, що видно як по даних протеїнурії, яка зберігається, так і, особливо, по тим порушенням транспорту натрію, які виявляються у щурів. Подальші досліді по вивченню ефективності використання ліпіну в експерименті, і, особливо, рекомендації цього препарату для використання в клініці повинні враховувати те, що при цьому повної нормалізації не виникає. Тому, використання такого препарату як ліпін може бути лише одним з фармакотерапевтичних підходів до лікування токсичних нефропатій.

Висновки

1. Введення щурам сулеми 5 мг/кг через 1 добу викликало виникнення нефротоксичної гострої недостатності олигуричного типу внаслідок пошкодження канальців з порушеннями процесів транспорту води та іонів та вторинного зниження швидкості клубочкової фільтрації з розвитком гіперазотемії.
2. Введення щурам ліпіну при ГНН оказує значний нефропротективний ефект з підвищенням швидкості клубочкової фільтрації та зменшенням канальцевих порушень.
3. Введення ліпіну не супроводжується повним відновленням клубочково-канальцевих процесів, що вимагає його комплексного використання в лікуванні нефротоксичних форм ГНН.

Література

1. Гоженко А.И. Некоторые общие закономерности формирования патологического процесса в почках // Мат. VIII Всесоюзной конференции по физиологии почек и водно-солевого обмена.- Харьков, 1989.- С.50.
2. Канус И.И. Влияние альфа-токоферола на показатели обмена липидов при экспериментальной острой почечной недостаточности / Регуляторно-приспособительные механизмы в норме и патологии. - Ленинград, 1986.- С.66-68.
3. Лукичев Б.Г., Федотова И.В. Острая почечная недостаточность: современное состояние проблемы // Нефрология. – 1999. – т. 3, № 1. – С. 20 – 38.
4. Синовец О.А. Лапшин Б.В., Руденко Ю.В. О перспективах использования липосом в медицинской практике // Врачеб. дело. – 1991. - № 6. – С. 16 – 19.

5. Стефанов А.В., Синовец О.А., Вовчук С.В. Применение липосом в лечении экспериментального перитонита // Тез. доп. респ. учеб.-метод. науч. конф. зав. каф. общей хирургии медвузов Украины. – Одесса, 1993. – С. 146 – 147.
6. Чабанов М.К., Левен П.И., Дош А.Я. и др. Фармакологические свойства липосом из природных фосфолипидов // Фармакология и научн-техн. прогрес. Тез. докл. 3-й всес. конф. – Ташкент, 1988. – с.407.
7. Ohta Y., Torii H., Yamasaki T. et al. Preventive action of vitamin E-containing liposomes on cataractogenesis in young adult rats fed a 25% galactose diet // J. Ocul. Pharmacol. Ther. – 1997. – V. 13, № 6. – P. 537 – 550.

Резюме

ВЛИЯНИЕ ЛИПИНА НА СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ НЕФРОТОКСИЧЕСКОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Федорук О.С., Владиченко К.А.

В опытах на 44 самцах белых крыс показано, что введение сулемы 5 мг/кг приводит через 1-2 суток к возникновению нефротоксической острой почечной недостаточности олигурического типа. Внутрив брюшинное введение липина в дозе 50 мг/кг при острой почечной недостаточности оказывает нефропротекторный эффект, в значительной степени нормализуя процессы канальцевого транспорта ионов и клубочковую фильтрацию.

Summary

THE INFLUENCE OF THE LIPIN DRUG ON THE STATE OF THE RENAL FUNCTION IN CASE OF NEPHROTOXIC ACUTE RENAL FAILURE

Fedoruk O.S., Vladychenko K.A.

In experiments on 44 male albino rats it was shown that the administration of bichloride of mercury in a dose of 5 mg/kg causes the onset of nephrotoxic acuterrenal failure (ARF) of the oligurie type in 1-2 days. Intraperitoneal lipin administration in a dose of 50 mg/kg in the presnrce of ARF exerts a nephroprotective effect, normalizing the processes of the tubular transport and glomerular filtration to a cosiderable extent. The positive influense of lipin on the functional state of the kidneys in case of ARF mfkes it possible to recommend lipin in a multimodality treatment of ARF nephrotoxic forms.

УДК 616-008.61:599.323.4.006.25:615.874.2.546.33

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРНАТРИЕВОЙ ДИЕТЫ

Гоженко А.И., Шпак В.С.

Одесский государственный медицинский университет

Введение

Известно, что величины концентраций ионов натрия и хлора в водных бассейнах организма млекопитающих являются физиологическими константами, значения которых колеблются в достаточно узких пределах. Наряду с темпами пищевого поступления хлорида натрия, почки играют наиболее важную роль в поддержании ионного и осмотического постоянства внутренней среды организма [9]. Установлено, что внутривенная инфузия животным растворов хлорида натрия, основного осмолита внеклеточной жидкости организма, приводит к отчетливому повышению уровня аргинин-вазопрессина в плазме крови, снижению системных показателей активности ренин-ангиотензиновой системы, и резкому усилению почечной экскреции ионов натрия [14, 19]. В то же время, хроническое поступление избыточных количеств натрия в организм является, в большей мере, негативным фактором, способствующим патологическим изменениям в системе кровообращения и ткани почек, вызывает дисрегуляторные сдвиги внутрипочечных и нейроэндокринных звеньев управления водно-солевым обменом [18]. Известно так же, что продолжительная гипернатриевая диета сопровождается структурно-функциональными изменениями в паренхиме почки, а так же усилением протеинурии [22]. Однако, патогенез ренальных дисфункций, индуцированных длительным потреблением избыточных количеств хлорида натрия изучен, все же, недостаточно. Целью работы было исследование адаптации неповрежденных почек белых крыс к хроническому гипернатриевому рациону.

Материалы и методы

В эксперимент брали крыс-самцов с массой тела 100-120 г. Животных путем случайного отбора разделяли на 5 групп. Деятельность почек крыс 1 группы (n=20) исследовали сразу после 2-дневного со-

держания на воде и зерне. Животных 2 (n=15), 3 (n=15) и 4 (n=15) групп на аналогичном рационе выдерживали 60, 90 и 100 суток. Крысам 5 (n=15), 6 (n=15) и 7 (n=15) группы воду заменяли 0,9% раствором хлорида натрия, а продолжительность экспозиции составляла 60, 90 и 100 суток соответственно. Функциональное состояние почек изучали в условиях индуцированного диуреза в соответствии с описанной в литературе методикой [1]. С этой целью животным внутрижелудочно вводили металлическим зондом воду в объеме 5 % от массы тела и помещали для сбора мочи на 2 часа в обменные клетки. Из эксперимента животных выводили путем декапитации под легкой эфирной анестезией. Собранную кровь стабилизировали гепарином, центрифугировали 15 мин при 3000 об/мин, а полученную плазму крови немедленно отбирали для дальнейших исследований.

В полученных образцах мочи и плазмы крови определяли концентрацию креатинина фотометрическим методом в реакции с пикриновой кислотой [12] на спектрофотометре СФ-46 (Россия), осмоляльность криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США), концентрацию нитритов и нитратов с использованием реактива Грисса [5] на СФ-46. Концентрацию белка в моче определяли фотометрически в реакции с сульфосалициловой кислотой [8].

Расчетные параметры деятельности почек вычисляли в соответствии описанными в литературе методами [1]. Показатели экскреции почками исследуемых веществ представлены в расчете на 100 г м.т. животных. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента по общепризнанной методике.

Результаты исследований и их обсуждение

Результаты анализа деятельности по-

чек животных в зависимости от продолжительности содержавшихся на зерне и воде (гипонатриевый рацион) представлены в таблице 1. Установлено, что в динамике

групп в сравнении с крысами 1 гр. Между тем, концентрация нитритов в моче имеет наиболее низкие показатели у крыс 1 гр., а у животных 2, 3 и 4 групп их содержание в

Таблица 1
Показатели деятельности почек интактных крыс в зависимости от возраста, в условиях гипонатриевого рациона

Исследуемые показатели	1 группа (n=20)	2 группа (n=15)	3 группа (n=15)	4 группа (n=15)
Масса тела, г	112±4	209±17	270±22	300±21
Диурез, мл/ч/100 г м.т.	1,9±2	1,6±0,2	1,6±0,1	1,7±0,2
Концентрация креатинина в моче, мкмоль/л	1110±24	1354±31 p<0,01	1642±29 p<0,01	1608±32 p<0,01
Экскреция креатинина, мкмоль/ч	2,1±0,1	2,2±0,2	2,9±0,2 p<0,01	2,7±0,2
Концентрация белка в моче, мг/л	12±1	29±2 p<0,01	32±3 p<0,01	31±3 p<0,01
Экскреция белка, мг/ч	0,022	0,046±0,005 p<0,01	0,054±0,006 p<0,01	0,052±0,004 p<0,01
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H ₂ O	121±7	89±5 p<0,01	90±4 p<0,01	89±3 p<0,01
Экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/ч	0,23±0,01	0,15±0,02 p<0,01	0,16±0,02 p<0,01	0,16±0,01 p<0,01
Концентрация нитритов в моче, мкмоль/л	1,2±0,2	2,6±0,3 p<0,01	1,8±0,2 p<0,05	2,4±0,1 p<0,01
Экскреция нитритов, мкмоль/ч	0,0020±0,0002	0,0040±0,0006 p<0,01	0,0031±0,0001 p<0,05	0,0029±0,0002 p<0,05
Концентрация нитратов в моче, мкмоль/л	12,3±0,2	7,3±0,4 p<0,01	6,4±0,2 p<0,01	7,1±0,3 p<0,01
Экскреция нитратов, мкмоль/ч	0,023±0,002	0,012±0,001 p<0,01	0,012±0,001 p<0,01	0,013±0,001 p<0,01
Клиренс креатинина, мкл/мин	532±19	509±34	572±23	580±17 p<0,05

n - число наблюдений;

p - показатель достоверности отличий в сравнении с 1 группой животных

наблюдения объем индуцированного диуреза изменяется незначительно. При этом, значения концентрации креатинина в моче достоверно повышаются, начиная с 60 суток экспозиции на гипонатриевом рационе. Однако, темпы выведения почками эндогенного креатинина достоверно увеличиваются только у крыс 3 гр. – на 90 сутки эксперимента. При этом, значительных межгрупповых отличий величин клиренса креатинина не наблюдается, некоторое повышение данного показателя в сравнении с 1 гр. регистрируется у крыс 3 и 4 групп, т.е на 90 и 100 сутки эксперимента. В то же время, минимальная величина концентрации белка в моче регистрируется у животных 1 гр., тогда, как во 2 гр. данный показатель возрастает более, чем в 2,5 раза и сохраняется на более высоком уровне на протяжении всего периода наблюдений. Отметим, что почечная экскреция белка у крыс так же повышается с возрастом. Исследования осморегулирующей функции почек показали, что значения осмоляльности мочи и экскреции почками осмотически активных веществ (ОАВ) заметно уменьшаются у крыс старших возрастных

моче и темпы выделения почками повышаются. Однако, концентрация нитратов в моче крыс старших возрастных групп снижается, так же как и показатели экскреции данных веществ.

Дальнейшие исследования показывают, что на 60 сутки экспозиции животных в условиях гипернатриевого рациона (табл. 2) величина объема диуреза существенно повышается в сравнении с крысами 2 гр. Найдено, что избыточное потребление натрия не оказывает существенного влияния на концентрацию креатинина в моче, однако, экскреция креатинина почками увеличивается у крыс 5 гр. Кроме того, на фоне незначительных отличий содержания белка в моче у крыс 2 и 5 гр., регистрируется отчетливое усиление протеинурии у животных 5 гр. Наряду с этим, замена воды раствором хлорида натрия сопровождается приростом почечных потерь ОАВ у крыс 5 группы, что проявляется в повышении осмоляльности мочи и более, чем 2-кратном повышении экскреции ОАВ. Установлено, что у крыс 5 гр., по сравнению с крысами 2 гр. снижаются показатели концентрации

Таблица 2

Влияние избыточного потребления хлорида натрия на показатели функционального состояния почек белых крыс

Исследуемые показатели	60 сутки эксперимента		90 сутки эксперимента		100 сутки эксперимента	
	2 группа (n=15)	5 группа (n=15)	3 группа (n=15)	6 группа (n=15)	4 группа (n=15)	7 группа (n=15)
Диурез, мл/ч/100 г м.т.	1,6±0,2	2,5±0,3 p<0,01	1,6±0,1	2,2±0,1 p<0,05	1,7±0,2	1,9±0,2
Концентрация креатинина в моче, мкмоль/л	1354±31	1413±29	1642±29	991±12 p<0,01	1608±32	1393±25 p<0,01
Экскреция креатинина, мкмоль/ч	2,2±0,2	3,5±0,4 p<0,01	2,9±0,2	2,2±0,2	2,7±0,2	2,0±0,2 p<0,05
Концентрация белка в моче, мг/л	29±2	32±2	32±3	41±2 p<0,05	31±3	40±2 p<0,05
Экскреция белка, мг/ч	0,046±0,005	0,076±0,005 p<0,01	0,054±0,006	0,088±0,003 p<0,01	0,052±0,004	0,076±0,002 p<0,01
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H ₂ O	89±5	155±9	90±4	199±12 p<0,01	89±3	81±7
Экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/ч	0,15±0,02	0,38±0,05 p<0,01	0,16±0,02	0,43±0,07 p<0,01	0,16±0,01	0,12±0,01
Концентрация нитритов в моче, мкмоль/л	2,6±0,3	1,3±0,2 p<0,01	1,8±0,2	1,4±0,01 p<0,05	2,4±0,1	2,1±0,2
Экскреция нитритов, мкмоль/ч	0,0040 ±0,0006	0,0029± 0,0004 p<0,05	0,0031 ±0,0001	0,0027± 0,0001	0,0029± 0,0002	0,0027± 0,0002
Концентрация нитратов в моче, мкмоль/л	7,3±0,4	10,4±0,2 p<0,01	6,4±0,2	17,1±0,03 p<0,01	7,1±0,3	6,8±0,2
Экскреция нитратов, мкмоль/ч	0,012±0,001	0,024±0,001 p<0,01	0,012±0,001	0,037±0,003 p<0,01	0,013±0,001	0,010±0,001
Клиренс креатинина, мкл/мин	509±34	651±21 p<0,01	572±23	538±18 p<0,01	580±17	507±14 p<0,01

n - число наблюдений;

p - показатель достоверности отличий в сравнении с адекватной по возрасту гипонатриевой группой животных

нитритов в моче и их экскреции. В то же время, у животных 5 гр. содержание нитратов в моче и темпы и выделения почками достоверно выше, чем при гипонатриевом рационе. Важно указать, что величина клиренса креатинина у крыс 5 гр. достоверно превышает аналогичный параметр для животных 2 гр. Результаты исследования деятельности почек животных на 90 сутки эксперимента свидетельствуют о том, что, судя по некоторым показателям, они сохраняют особенности, выявленные в предыдущей серии. В частности, объем диуреза у крыс 6 группы достоверно превышает аналогичный параметр животных в 3 гр. Повышенными остаются величины осмоляльности мочи и экскреции ОАВ у крыс 6 гр., а так же показатели выделения почками белка. На фоне гипернатриевого рациона констатировали умеренное снижение концентрации нитритов в моче и выведение их почками на фоне повышенных значений концентрации в моче нитратов и их экскреции почками. В то же время, концентрация креатинина в моче крыс 6 гр. существенно ниже, чем в 3 гр. Кроме того, возрастает концентрация белка в моче, а величина клиренса креатинина в 6 гр. крыс несколько ниже, чем у животных 3 гр. В свою очередь, через 100 суток экспозиции крыс на гипернатриевом рационе не най-

дено достоверных межгрупповых отличий объема диуреза. Однако, концентрация креатинина в моче несколько ниже у крыс 7 гр., а показатели темпов выделения креатинина почками не имеют выраженных межгрупповых отличий. У животных 7 гр. концентрация белка в моче, а так же экскреция белка достоверно возрастают по сравнению с животными 4 гр. При этом, осмоляльность мочи и экскреция почками ОАВ находятся на уровне 4 гр., так же, как и параметры характеризующие почечную экскрецию нитритов и нитратов. Между тем, регистрируется умеренное снижение величины клиренса креатинина у крыс 7 гр., в сравнении с животными 4 гр.

Приступая к обсуждению полученных данных, считаем важным подчеркнуть, что при рассмотрении эффектов хронического воздействия на организм различных факторов необходимо учитывать естественные процессы возрастных изменений в органах и тканях. По данным литературы, значения физиологических параметров функционального состояния почек в норме могут существенно изменяться с возрастом [2, 3]. Для нашей работы актуально, что различаются не только эффективность гомеостатических механизмов почек интактных крыс различных возрастных групп, но

выраженность их реакции на однократное введение раствора хлорида натрия [3]. Авторами показано, что наиболее высокая степень вовлеченности структур сосудисто-клубочкового аппарата и канальцевого отдела нефрона в формировании ответа почки на солевую нагрузку выявляется у животных, находившихся на завершающем этапе полового созревания – 3 месячные крысы с массой тела 100-120 г. Длительность эксперимента, с учетом продолжительности жизни белых крыс, составляет достаточно значимый отрезок времени [6]. Следовательно, обсуждение полученных данных, по нашему мнению, требует такого анализа результатов, который, с одной стороны, позволяет дифференцировать ренальные эффекты хронической гипернатриевой диеты. С другой стороны, указывает на закономерные возрастные изменения, затрагивающие деятельность почек животных. Таким образом, сведения о функциональном состоянии почек интактных животных разных возрастных групп, являются вполне логичным дополнением к результатам изучения адаптации ренальных механизмов к условиям хронического поступления избыточных количеств хлорида натрия в организм белых крыс. Полученные данные позволяют утверждать, что с возрастом деятельность почек животных претерпевает некоторые отчетливо регистрируемые изменения. В частности, установлено, что на фоне незначительных отличий показателей диуреза в старших возрастных группах (2, 3 и 4 гр.) наблюдается повышение концентрации креатинина в моче. Возможно, такая особенность указывает на более высокие темпы реабсорбции воды у животных данных групп в канальцевом отделе нефрона. Согласно данным литературы, завершение процесса полового созревания непосредственно отражается на состоянии почечного транспорта воды и осмотически активных веществ (ОАВ) усилением их обратного всасывания [17]. Правомочность такого положения подтверждается уменьшением осмоляльности мочи и скоростью выведения почками ОАВ у животных старших возрастных групп. Кроме того, регистрируемый прирост скорости клубочковой фильтрации у крыс 3 и 4 гр., в сравнении с животными 1 гр., становится возможным на фоне зрелости транспортных систем нефроцитов, что позволяет

избегать существенных почечных потерь воды и растворенных в ней веществ при достаточно высоких показателях их канальцевой загрузки [17]. Между тем, увеличение концентрации белка в моче крыс старших возрастных групп, а так же повышение экскреции белка, по мнению некоторых исследователей, может быть обусловлено не только негативными сдвигами структурно-функциональных параметров нефрона, но модуляцией активности некоторых гуморальных систем регуляции функций почек и сосудистого тонуса [21]. Рассматривая данный тезис, нельзя исключить, что выявленное у крыс старших возрастных групп снижение экскреции почками эндогенных нитратов может свидетельствовать о важности регуляторной роли молекулы оксида азота в регуляции деятельности почек на более ранних этапах онтогенеза [13,20]. Отметим только, что возрастные особенности регуляторной роли NO, скорее всего, затрагивают не только NO-синтазные, но и нитрит-редуктазные механизмы синтеза молекулы оксида азота [11], о чем свидетельствует нарастающее повышение почечной экскреции физиологически активного метаболита оксида азота – нитритов. В то же время, абсолютные значения экскреции белка у крыс старших возрастных групп не носят признаков патологической протеинурии [10]. Следовательно, совокупность приведенных выше аргументов позволяет согласиться с мнением о том, что регистрируемые почечные потери белка в старших возрастных группах, скорее всего, являются следствием перестройки внутрпочечных гуморальных механизмов ауторегуляции, а не патологических изменений базальной мембраны клубочка и эпителия проксимального сегмента нефрона [21].

Между тем, результаты исследования хронического воздействия гипернатриевой диеты на функциональное состояние почек крыс показывает стимулирующее влияние солевого раствора на такие важные параметры деятельности почек, как объем индуцированного диуреза и скорость клубочковой фильтрации в группах 5 и 6. В то время, как у крыс 7 гр. значения диуреза не имеют достоверных отличий в сравнении с адекватными по возрасту интактными животными 4 гр., а уровень клиренса

креатинина несколько снижается. При этом в 5 и 6 гр. зарегистрировано усиление выделения почками ОАВ, нитратов и белка. Напомним, что анализ функционального состояния почек проводился в условиях водной нагрузки, и поэтому прирост почечной экскреции ОАВ не связан с их поступлением в организм в составе нагрузочной жидкости. Кроме того, водная нагрузка, как правило, не вызывает прироста выведения почками эндогенных нитратов и не оказывает стимулирующего действия на значения клиренса креатинина [3, 4]. Следовательно, вполне логично предположить, что найденные особенности отражают устойчивые сдвиги деятельности почек животных, направленные на адаптацию организма к избыточному потреблению хлорида натрия. С нашей точки зрения, важно подчеркнуть, что выявленные изменения функционального состояния почек, по-видимому, обусловлены перестройкой активности нейрогуморальных механизмов регуляции водно-солевого обмена организма животных. В пользу такого мнения можно привести следующие аргументы. Во-первых, в формировании реакции почек на внутрижелудочное введение воды, как правило, существенная роль отводится срочным механизмам ответа на гиперволемию. Действительно, в литературе высказывается мнение о важности участия рефлекторных звеньев управления водно-солевым балансом в ответе почек на водную и водно-солевою нагрузку [4]. Во-вторых, более высокие значения выделения почками эндогенных нитратов у крыс 5 и 6 гр дают основание полагать, что активность системных гуморальных механизмов регуляции сосудистого тонуса [16] и внутрипочечной ауторегуляция [3, 4], под влиянием гипернатриевого рациона, претерпевает существенные изменения. По-видимому, модуляция избыточным потреблением натрия функционального состояния нейро-гуморального звена управления водно-солевого гомеостаза, а не прямой нефротоксический эффект соли натрия на паренхиму почки, обуславливает найденные сдвиги параметров ренальных функций. Напомним, что исследование деятельности почек животных всех групп проводилось с использованием водной нагрузки. Следовательно, регистрируемые особенности не зависят от вида нагрузочной пробы и являются

следствием адаптации органа к условиям эксперимента, т.е. отражают динамику устойчивых проявлений реакций организма и основного звена регуляции водно-солевого баланса - почек к гипернатриевому рациону. Как показывают полученные данные, основными составляющими адаптации ренальных функций в 5 и 6 гр. животных является повышение скорости клубочковой фильтрации с повышением экскреции ОАВ. По данным литературы, индуцированные однократным введением солевого раствора прирост клубочковой фильтрации и снижение канальцевой реабсорбции ОАВ у интактных крыс обеспечивают эффективное выведение из организма избытка жидкости и ОАВ [7]. В то же время, выпаивание животных раствором хлорида натрия в течение 90 и 100 суток сопровождается умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации, а выделение почками ОАВ достоверно не отличается от аналогичного параметра в 4 гр. Отметим, что во всех группах животных, содержащихся на гипернатриевом рационе, установлено достоверное повышение почечной экскреции белка. Возможно, продолжительное потребление солевого раствора все же негативно сказывается на функциональном состоянии почечной паренхимы. Патогенез данного явления может быть обусловлен тесной взаимосвязью канальцевого транспорта основного осмолита внеклеточной жидкости натрия и протеинов в проксимальном сегменте нефрона [15]. Наряду с этим, сообщается, что умеренное усиление протеинурии может вызвать активацию внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы и запустить последовательность событий, результатом которых является стимуляция склерозирования почечного интерстиция и ослабление гомеостатических функций органа [23].

Таким образом, анализ деятельности почек крыс в условиях хронического избыточного потребления хлорида натрия показывает, что адаптация функции почек к гипернатриевому рациону на более ранних сроках эксперимента (включая 2-х месячный период) проявляется в повышении скорости клубочковой фильтрации и усилении выведения почками ОАВ. Более длительное выпаивание крыс солевым раствором приводит к снижению скорости клубоч-

ковой фильтрации на фоне сохраняющейся повышенной экскреции ОАВ (3-х месячный отрезок) с дальнейшим падением почечной экскреции ОАВ и скорости клубочковой фильтрации (100 суток эксперимента).

Выводы

1. Полученные результаты дают основание утверждать, что при хроническом потреблении избыточных количеств хлорида натрия, включаются ренальные механизмы ауторегуляции, оказывающие неблагоприятное воздействие на деятельность почек.
2. Установлено, что найденные особенности деятельности почек в условиях хронического гипернатриевого рациона не связаны полностью с естественными возрастными изменениями деятельности почек, а обусловлены так же истощением резервных возможностей почечной паренхимы, на что указывает снижение скорости клубочковой фильтрации на заключительных временных отрезках эксперимента и устойчивое повышение экскреции белка в группах крыс, находящихся на гипернатриевом рационе.
3. Адаптация интактных почек к потреблению избыточных количеств хлорида натрия требует существенного напряжения резервных возможностей органа и при хроническом потреблении соли сопровождается снижением эффективности механизмов почечного клиренса избытка ОАВ.

Литература

1. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена.-Барнаул.: Алтайское кн. изд., 1972.- 199 с.
2. Гоженко А.И., Зубкова Л.П., Долوماتов С.И. Возвратные особенности регуляции минерального обмена у человека // Нефрология. - 2002. - Т. 6, № 3. - С. 60-63.
3. Гоженко А.И., Долوماتов С.И., Романив Л.В., Долوماتова Е.А. Возрастные особенности осморегулирующей функции почек белых крыс // Нефрология. - 2003. - Т. 7, № 2. - С. 82-85
4. Гоженко А.И., Долوماتов С.И., Шумилова П.А., Топор Е.А., Пятенко В.А., Ба-

дьян И.Ю. Влияние осмотических нагрузок на функциональное состояние почек здоровых людей // Нефрология. - 2004. - Т. 8, № 2. - С. 44-48

5. Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевская Т.В. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма//Клиническая и лабораторная диагностика.-1994.-№6.-С.19-20
6. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные, их разведение, содержание и использование в эксперименте.-Киев: Государственное медицинское издательство, 1962.-350 с.
7. Запорожан В.Н., Гоженко А.И., Долوماتов С.И., Долوماتова Е.А., Топор Е.А., Бадьян И.Ю. Ренальные механизмы поддержания осмотического гомеостаза при солевой нагрузке//Авиакосмическая и экологическая медицина. - 2004. - Т. 38, №5. - С. 58-59
8. Михеева А.И., Богодарова И.А. К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56//Лабораторное дело.-1969.-№7.-С.441-442
9. Наточин Ю.В. Основы физиологии почки.-Ленинград.:Медицина,1982.-207с.
10. Ратнер М.Я., Серов В.В., Томилина Н.А. Ренальные дисфункции.-Москва.:Медицина, 1977.-296 с.
11. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Каюшин Л.П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и нитритредуктазная активность гемсодержащих белков.// Вопросы медицинской химии.-1994.-Т.40, №6.-С.31-35
12. Рябов С.И., Наточин Ю.В., Бондаренко Б.Б. Диагностика болезней почек.-Ленинград.:Медицина,1979.-256 с.
13. Ballevre L., Solhaug M.J., Guignard J.P. Nitric oxide and the immature kidney.// Biol. Neonate.-1996.-V.70,N1.-P.1-14
14. Bie P., Sandgaard N. C. F. Determinants of the natriuresis after acute, slow sodium loading in conscious dogs//Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.-2000.-278,N1.-P. R1-R10
15. Gekle M., Serrano O. K., Drumm K., Mildenerberger S., Freudinger R., Gassner B., Jansen H. W., Christensen E. I. NHE3 serves as a molecular tool for cAMP-

- mediated regulation of receptor-mediated endocytosis//Am. J. Physiol. Renal. Physiol.-2002.-V.283,N3.-P.F549-F558
16. Kurtz A., Wagner, C. Role of nitric oxide in the control of renin secretion//Am. J. Physiol. Renal. Physiol.-1998.-V.275,N6.-P.F849-F862
17. Lorenz J.M., Kleinman L.I., Ahmed G., Markarian K. Phases of fluid and electrolyte homeostasis in the extremely low birth weight infant.//Pediatrics.-1995.-V.96,N3.-P.484-489
18. Oliverio M. I., Best Ch. F., Smithies O., Coffman Th. M. Regulation of Sodium Balance and Blood Pressure by the AT_{1A} Receptor for Angiotensin II//Hypertension.-2000.-V.35.-P.550-559
19. Sandgaard N. C. F., Andersen J. L., Bie P. Hormonal regulation of renal sodium and water excretion during normotensive sodium loading in conscious dogs//Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.-2000.-V.278,N1.-P.R11-R18
20. Solhaug M.J., Ballevre L.D., Guignard J.P., Granger J.P., Adelman R.D. Nitric oxide in the developing kidney.//Pediatr. Nephrol.-1996.-V.10,N4.-P529-539
21. Thompson M. M., Oyama T. T., Kelly F. J., Kennefick Th. M., Anderson Sh. Activity and responsiveness of the renin-angiotensin system in the aging rat//Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.-2000.-V.279, N5.-P.R1787-R1794
22. Yu H. C., Burrell L. M., Black M. J., Wu L. L., Dilley R. J., Cooper M. E., Johnston C. I. Salt Induces Myocardial and Renal Fibrosis in Normotensive and Hypertensive Rats//Circulation.-1998.-V.98.-P.2621-2628.
23. Wolf G., Schroeder R., Ziyadeh F. N., Stahl R. A.K. Albumin up-regulates the type II transforming growth factor-beta receptor in cultured proximal tubular cells// Kidney International.-2004.-V.66, №5.-P.1849-1858

Резюме

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРНАТРИЕВОЙ ДИЕТЫ

Гоженко А.И., Шпак В.С.

Целью работы было исследование адаптации неповрежденных почек белых крыс к хроническому гипернатриевому рациону. Установлено, что особенности деятельности почек в условиях хронического гипернатриевого рациона не связаны полностью с естественными возрастными изменениями деятельности почек, а обусловлены так же истощением резервных возможностей почечной паренхимы

Summary

FEATURES OF THE FUNCTION STATE OF WHITE RAT KIDNEYS IN THE CHRONIC HYPERSODIUM DIET

Gozhenko A.I., Shpak V.S.

The purpose of work was research of acclimatization of uninjured kidneys of white rats to a chronic hypersodium ration. It fixed, that features of activity of kidneys in conditions of a chronic hypersodium ration are not depended completely to natural age changes of activity of kidneys, and caused as by exhaustion of reserve opportunities of a renal parenchyma.

УДК 546.47.3.96:616.61.612.017.4

РОЛЬ МЕТАЛЛОТИОНЕИНА В РАЗВИТИИ ТОКСИЧЕСКИХ НЕФРОПАТИЙ

Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В.

Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса

Введение

Общеизвестно, что многие тяжёлые металлы, в особенности кадмий и ртуть, при попадании в организм способны вызывать токсические нефропатии. Несмотря на большое количество работ, посвященных

нефротоксичности тяжёлых металлов, роль металлотранспортных белков в механизмах возникновения токсических нефропатий по-прежнему не до конца выяснена.

Ранее показано [1, 2], что при поступлении в кровь металл сразу же связывает-

ся в более или менее прочные бионеорганические комплексы с молекулами белков, пептидов и т.д. Как правило, на первом этапе это связывание является низкоселективным, малопрочным и носит характер «скорой помощи». При этом большая часть ионов токсичных металлов связывается с внешними функциональными группами альбуминов, глобулинов, гемоглобина. Комплекс металл-белок транспортируется в печень (рис. 1).

В печени происходит перегруппировка с образованием комплексов тяжелых металлов со специфическими белками. Для кадмия, ртути, цинка таким белком служит металлотионеин [3].

Металлотионеин, обнаруженный приблизительно 45 лет назад, играет центральную роль в обмене и детоксикации тяжелых металлов и в управлении различными формами стресса. Это низкомолекулярный белок с молекулярной массой 6500 дальтон, характеризующийся высоким содержанием цистеина (около 30%) и отсутствием в молекуле ароматических аминокислот. Металлотионеин синтезируется преимущественно в печени, почках и ки-

шечнике [4].

Структурные исследования молекулы протеина методом ЯМР выявили 2 металлсвязывающих сайта: первый - высокоаффинен к цинку, второй - специфичен для меди (рис. 2). Ионы кадмия и ртути способны вытеснять цинк и медь из комплексов с металлотионеином [5].

Способность высокоселективно связывать определенный металл обеспечивается строением центра связывания. Как правило, в координацию вступают не только аминокислоты, находящиеся рядом в полипептидной цепи, но также и те аминокислоты, которые стерически сближены за счет вторичной и третичной структур белка. Прочность связывания иона металла с активным центром металлотионеина обусловлена не только высоким сродством элементов второй побочной подгруппы периодической системы с серой, но и совокупностью стерических и конформационных факторов. По этой причине константа устойчивости комплекса металл-металлотионеин весьма высока (для Hg $pK = 37-42$), и разрушение его возможно лишь при условии деструкции белкового лиганда.



Рис. 1. Транспорт тяжелых металлов в организме.

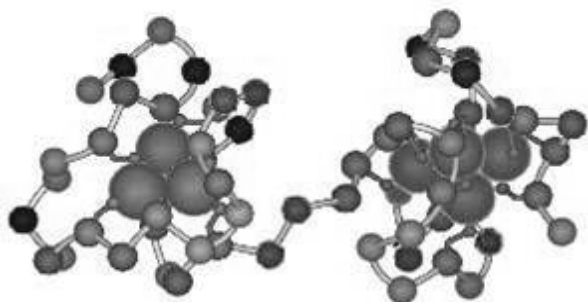


Рис. 2. Строение молекулы металлотионеина

Связанный в комплекс с металлотионеином металл (Cd, Hg) из печени переносится в почки, т.е. образование комплекса металл-металлотионеин играет гепатопротекторную роль. Однако, этот комплекс селективно накапливается в почках, вызывая их повреждение [6]. Есть основания полагать, что распад комплекса металл-металлотионеин происходит в лизосомах нефроэпителия [7]. При этом повышенные локальные концентрации металлов способны привести к повреждениям, не совместимым с нормальным функционированием клетки.

Цель нашего исследования: изучение индуктивного синтеза металлотионеина при введении неорганических соединений кадмия и ртути, а также взаимосвязь между концентрациями металлотионеина и металлов-токсикантов в органах.

Материалы и методы

Экспериментальная часть исследования проведена на беспородных белых крысах массой 180-200 г в сериях острого, подострого и субхронического введения солей ртути и кадмия внутривентрикулярно в дозах 0,1 мг/кг (по металлу). В качестве материала для исследования отбирали кровь, почки, печень. Содержание металлов в тканях определяли методом ААС с электротермической атомизацией (для кадмия) [8] и методом «холодного пара» (для ртути) [9]. Содержание металлотионеинов (МТ) определяли по разработанному нами методу [10].

Результаты и их обсуждение

На рис. 3. представлены данные о накоплении металлов в ткани печени при ежедневном внутривентрикулярном введении солей кадмия и ртути в дозе 0,1 мг/кг (по металлу). Как видно из представленных данных, накопление кадмия в печени происходит значительно сильнее, чем ртути.

При этом накопление ртути в ткани печени практически не зависит от типа неорганического соединения.

В то же время, накопление ртути в почках происходит значительно сильнее, чем кадмия. Возможно именно особенности перераспределения тяжелых металлов, а также существование специфических лизосомальных механизмов разрушения комплексов кадмия и ртути с металлотионеином, реализующихся в клетках нефроэпителия проксимальных канальцев, способствует более быстрому выведению ртути из организма по сравнению с кадмием. Как следует из литературных данных, подтвержденных нашими собственными исследованиями [11], уже через 2 недели после острого отравления содержание ртути в крови практически не отличается от нормального, в то время, как после острого отравления кадмием повышенные уровни металла в крови регистрируются в течение многих месяцев.

Изучена индукция металлотионеинов в печени лабораторных животных при однократном введении эквимольных количеств хлоридов кадмия и ртути (26 ммоль/л). Животных выводили из эксперимента декапитацией под эфирным наркозом через 24 часа после в/ж введения солей. Измерение количества металлотионеина проводили кадмиевым методом, который был модифицирован нами [10]. При этом выяснено, что в этих условиях ртуть является более сильным индуктором металлотионеина, чем кадмий. Расхождения в литературных данных относительно способности кадмия и ртути индуцировать синтез металлотионеина [12, 13] связаны, по нашему мнению, с рядом причин:

1. различием методов определения МТн;
2. кинетическими факторами (максимальные концентрации МТн при индукции кадмием и ртутью достигаются в печени через разное время после введения).
3. различным связыванием ионов кадмия и ртути с молекулой МТн, как по стехиометрическому соотношению, так и по местам связывания.

Как описано в литературе, для возникновения токсической нефропатии достаточно однократного введения комплекса

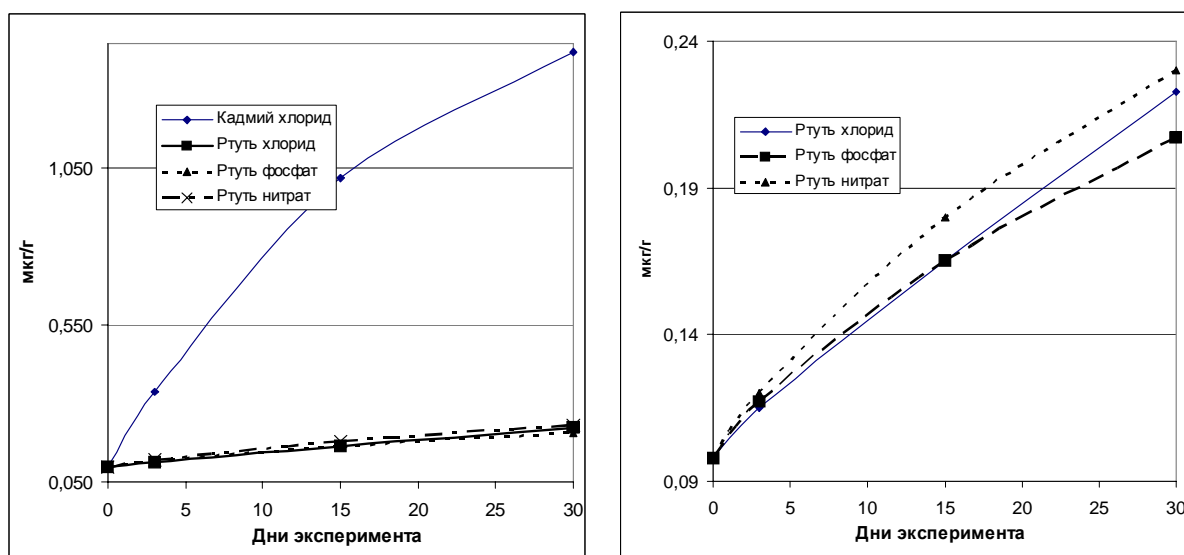


Рис. 3. Содержание металлов в ткани печени крыс при разных сроках экспозиции.

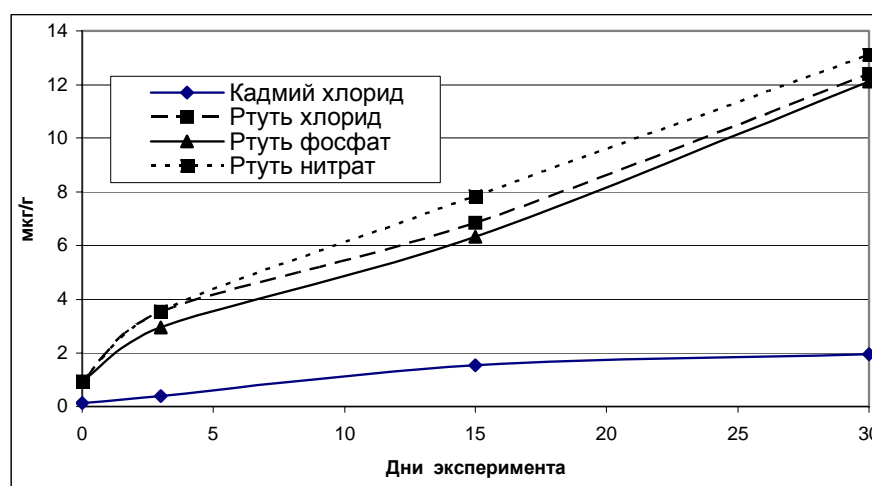


Рис. 4. Содержание металлов в ткани почек крыс при разных сроках суб-хронической затравки в дозе 0,1 мг/кг.

Cd-МТн по сравнению с 30-суточным введением неорганической соли кадмия [14, 15]. Исходя из химических свойств кадмия и ртути, констант устойчивости комплексных соединений с другими лигандами, содержащими серу, можно предположить, что прочность связывания и максимальное число связанных атомов на одну молекулу белка будет выше в случае ртути. Однако, эти вопросы не изучены, и требуют дополнительных исследований.

Выводы:

1. Специфические металлотранспортные белки — металлотионеины — играют решающую роль в накоплении, перераспределении и выведении кадмия и

ртути. Введение солей этих металлов вызывает индуктивный синтез металлотионеинов в печени.

2. Более быстрое выведение ртути может обеспечиваться преимущественным перераспределением комплекса Hg-МТ в почки, где существуют оптимальные условия для его распада в лизосомах.
3. Металлотионеин обеспечивает направленный транспорт ртути и кадмия в почки, что ведёт, с одной стороны, к увеличению элиминации тяжёлых металлов из организма, а с другой — к созданию в почечных канальцах повышенных концентраций Hg и Cd, что

обусловливает повреждение нефронов и создаёт условия для развития токсических нефропатий.

Литература

1. Foulkes EC. Metallothionein and glutathione as determinants of cellular retention and extrusion of Cd and Hg // *Life Sci.*, 1993. – Vol. 52. – P.1617–1620.
2. Большой Д.В., Пыхтеева Е.Г., Шафран Л.М. Тяжелые металлы – извечная проблема токсикологии // *Здоровье и окружающая среда: Сборник научных трудов к 75-летию НИИ санитарии и гигиены.* – Минск, 2002. – С. 116-121.
3. Kagi J.H.R. Overview of Metallothioneins // *Meth. Enzymol.*, 1991. – Vol. 205. – P. 613-626.
4. Lichtlen P., Schaffner W. Putting its fingers on stressful situations: the heavy metal-regulatory transcription factor MTF-1 // *Bioessays*, 2001. – Vol. 23. – No. 11. – P. 1010 - 1017.
5. Reeves PG, Rossow KL. Zinc-and/or cadmium-induced intestinal metallothionein and copper metabolism in adult rats // *J. Nutr. Biochem.*, 1996. – Vol. 7. – P. 128-134.
6. K.Nomiyama, H. Nomiyama, N. Kameda. Plasma cadmium-metallothionein, a biological exposure index for cadmium-induced renal dysfunction, based on the mechanism of its action // *Toxicology*, 1998. – Vol. 129. – No 2-3. – P. 157-168.
7. Л.М.Шафран, Д.В.Большой. «Эпителиальная болезнь» как морфофункциональная основа нефротоксичности ртути. // IV чтения им. В.В.Підвисоцького: Матеріали наукової конференції 26-27 мая 2005 г., г. Одеса. – С. 16-19.
8. МР 4096-86
9. МВ 10.1-115-2005 „Визначення вмісту ртуті в об'єктах навколишнього середовища і біологічних матеріалах”
10. Шафран Л.М., Большой Д.В. Пыхтеева Е.Г. Тимофеева С.В. Роль металлотионеинов в биомониторинге загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами // Сб.: “Гигиена населенных мест”.- К.: 2000.-Вып. 37. -С. 190-193.
11. Большой Д.В., Пыхтеева Е.Г. Трудности при определении содержания металлов в био-субстратах лиц, профессионально контактирующих с тяжелыми металлами. // *Актуальні проблеми гігієни праці, професійної патології і медичної екології Донбасу: Зб. статей.* – Донецьк: «Каштан», 2005. С. 298-301
12. S.K.Tandon, S.Singh, S.Prasad, N.Mathur. Hepatic and renal metallothionein induction by an oral equimolar dose of zinc, cadmium or mercury in mice // *Food and Chemical Toxicology*, 2005. - Vol. 39. - No. 6. - P. 571-577.
13. J.D.Park, Y.Liu, C.D.Klaassen. Protective effect of metallothionein against the toxicity of cadmium and other metals (1) // *Toxicology*, 2001. – Vol. 163. – No. 2-3. – P. 93-100.
14. M.Murakami, K. Cain, M. Webb. Cadmium-metallothionein-induced nephropathy: a morphological and autoradiographic study of cadmium distribution, the development of tubular damage and subsequent cell regeneration // *Journal of Applied Toxicology*, 1983. – Vol. 3. – No. 5. – P. 237-244.
15. Chan HM, Satoh M, Zalups RK, Cherian MG. Exogenous metallothionein and renal toxicity of cadmium and mercury in rats / *Toxicology*, 1992. – Vol. 76. – Iss. 1. – P. 15-26.

Резюме

РОЛЬ МЕТАЛОТИОНЕЇНА В РОЗВИТКУ ТОКСИЧНИХ НЕФРОПАТІЙ

Шафран Л.М., Пыхтеева О.Г., Большой Д.В.

У реалізації нефротоксичної дії важких металів важлива роль належить транспортним білкам. Ця роль показана на прикладі металотранспортного білка металотіонеїна. Металотіонеїн несе відповідальність як за гепатопротекторну, так і за нефротоксичну дію.

Summary

THE ROLE OF METALLOTHIONEIN IN DEVELOPMENT OF TOXIC NEPHROPATHIES

Shafran L.M., Pykhteeva E.G., Bolshoy D.V.

The role of transport proteins in realization of nephrotoxic action of heavy metals is high. This role is shown at the example of specific protein metallothionein transport. Metallothionein is responsible both for hepatoprotective and for nephrotoxic effects.

УДК 667.6:661.85:616.61-002.613.63

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОГО НЕФРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СВИНЕЦСОДЕРЖАЩИХ ЛКМ

Третьяков А.М., Тимошина Д.П., Третьякова Е.В.

Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса,

Комитет по вопросам гигиенического регламентирования МЗ Украины, г. Киев

Актуальность темы

Ежегодно в мире используется более 20 млн.т. лакокрасочной продукции, которая находит широкое применение в промышленности, строительстве, транспорте, в коммунальном хозяйстве [1]. В связи с широким применением этих композиций, лакокрасочные материалы (ЛКМ) привлекают к себе пристальное внимание гигиенистов. Это определяется не только занятостью в окрасочных работах большого количества рабочих, но и контактом с окрашенными поверхностями практически всего населения нашей планеты. В состав 1/6 части ЛКМ в качестве пигментов, наполнителей, стабилизаторов входят соединения таких тяжелых металлов, как свинец (Pb) [2, 3].

Свинец относится к веществам, обладающим относительно высокой прямой нефротоксической активностью. Попадание этого металла в организм даже в малых дозах может вызвать развитие как острых, так и хронических нефропатий. Регистрировались случаи хронической почечной недостаточности у лиц, постоянно контактирующих со свинецсодержащими веществами [4, 5].

В связи с вышеизложенным, **актуальным** в плане оценки возможного возникновения нефропатий на организм является комплексное изучение токсического действия свинца и свинецсодержащих ЛКМ.

Поэтому **целью** настоящей работы явилось исследование в хроническом эксперименте нефротоксического действия различных доз свинца, а также ряда лакокрасочных материалов, содержащих данный металл.

Материалы и методы исследования

В субхроническом эксперименте были использованы беспородные белые крысы массой 210-230 г., которым ежедневно внутривенно вводили ацетат свинца в дозе 1, 5, 50 мг/кг (по металлу) в течение 28 дней. Свинецсодержащие ЛКМ:

1. «Sigmarine multiprimer 37410» с содержанием Pb 1%; 2. «Элак» с содержанием Pb 7%; 3. «Hempatane Enemel 55109» с содержанием Pb 40% наносили перкутанно на выстриженный бок животного в соответствии с Методическими указаниями № 22-96 [6].

При проведении биохимических исследований в почках белых крыс определяли содержание малонового диальдегида (МДА), сульфгидрильных (-SH) и дисульфидных (-SS-) групп [7], активность глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР), кислой и щелочной фосфатазы (КФ, ЩФ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) [8]. В моче крыс исследовали содержание дельта-аминолевулиновой кислоты (δ-АЛК) [9], креатинина [8]. Количество белка в моче и тканях определяли по методу Лоури-Фолина [10], содержание свинца исследовали методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии с электротермической атомизацией на приборе ААС-3 (Carl Zeiss, Jena) с приставкой «Грфит-2М» с автоматическим дозатором и пламенным вариантом этого метода на приборе «Сатурн-3П» [11]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета стандартных компьютерных программ в Microsoft Excel [12].

Результаты исследований и их обсуждение

В механизме токсического действия свинца можно выделить несколько основных направлений. Свинец является наиболее известным тиоловым ядом, способным блокировать сульфгидрильные группы при попадании в организм даже в очень низких дозах. Как показали проведенные исследования, дозы 5 и 50 мг/кг вызывают снижение в почках содержания -SH групп на 5 и 21%, соответственно. Одновременно наблюдается увеличение количества -SS-связей на 21 и 39%, соответственно, по сравнению с контрольной группой (рис.1).

В механизме нефротоксического дей-

ствия важную роль играет способность тяжелых металлов инициировать процесс образования в клетках свободных радикалов, которые, в свою очередь, вызывают активацию перекисного окисления липидов. Изменение содержания МДА в зависимости от вводимой дозы Pb представлены на рис. 1. Существенное увеличение ТБК-активных продуктов в тканях почек наблюдается при введении 5 и 50 мг/кг на 119 и 163%, соответственно.

В защите организма от свободных радикалов ведущую роль играет специфическая глутатионовая антиоксидантная система (ГП, ГР) и связанная с ней глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа, восстанавливающая пул окисленных никотинамидфосфатных коферментов. Снижение антиоксидантной защиты организма связывают с понижением активности данных ферментов, что и наблюдается при в/ж введении свинца в дозе 50 мг/кг (рис. 2).

В развитии начальных патологических изменений в тканях почек одно из ведущих мест может занимать активация лизосомальных ферментов. Повышение активности кислой фосфатазы связано с накоплением в клетках нефроэпителия свинца и, вследствие этого, увеличением лабильности как лизосомальных, так и кле-

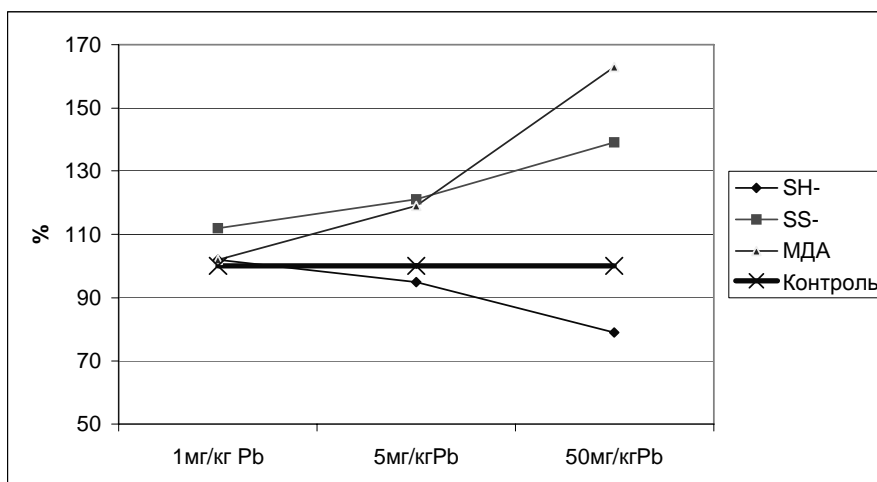


Рис. 1 Изменение содержания МДА, тиоловых и дисульфидных групп в почках крыс при хронической загрузке свинцом

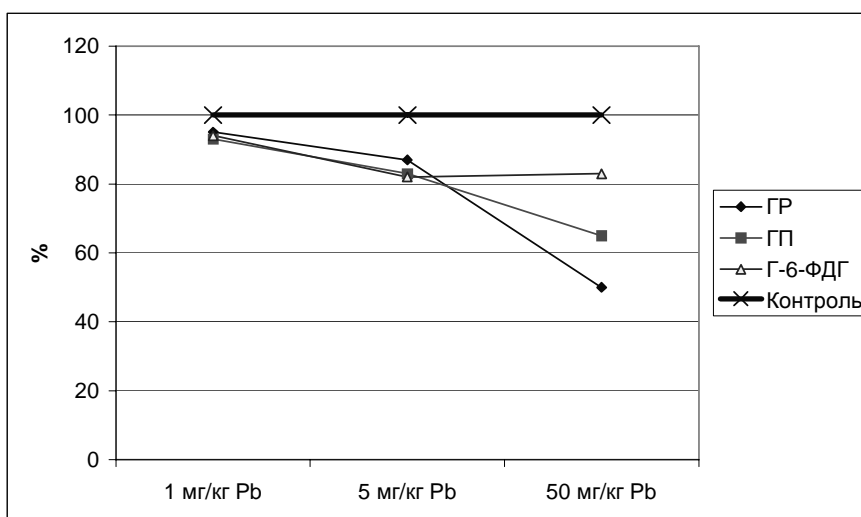


Рис. 2 Изменение активности ферментов ГАО-системы в почках крыс при хронической загрузке свинцом

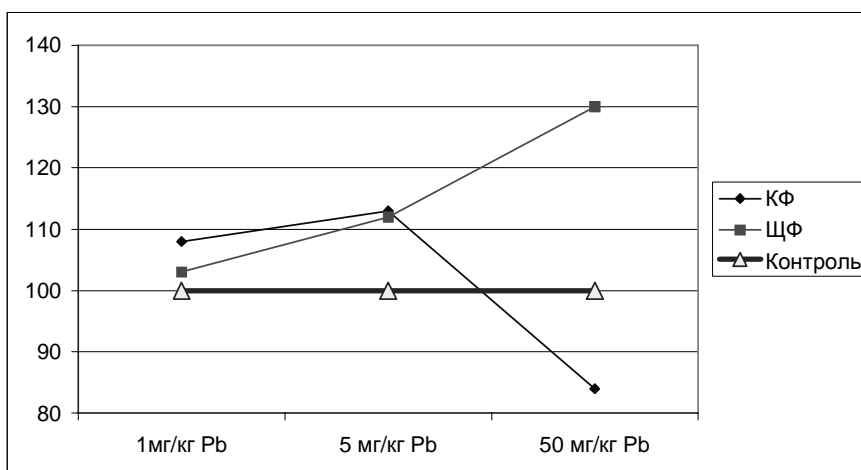


Рис. 3 Изменение активности кислой и щелочной фосфатазы в почках крыс при хронической загрузке свинцом

точных мембран. Это подтверждается увеличением активности как кислой, так и щелочной фосфатазы при введении дозы

5 мг/кг, а доза 50 мг/кг вызывает достоверное снижение активности КФ на 16% за счет ингибирования свинцом активности данного фермента (рис. 3).

Свободные ионы металлов в результате протеолизного расщепления в лизосомах нефроэпителия связываются с другими лигандами мембранных протеинов канальцевого эпителия, которые выступают в роли „буфера”. При концентрации металлов, превышающих пороговую, происходит пресыщение „буфера”, что ведет к связыванию металлом критических нуклеофильных группировок клетки и развитию цитотоксического эффекта. Поэтому содержание свинца в почках и моче подопытных животных отражает степень нагрузки организма данным токсикантом и является весьма информативным. Нефротоксическое действие развивается при достижении критической концентрации токсиканта в органе и, соответственно, в клетках. Как показали проведенные исследования, содержание свинца в почках увеличивается с повышением вводимых доз в 2, 4 и 5 раз соответственно. Одновременно повышается количество выводимого с мочой свинца (рис. 4)

Появление белка в моче – часто наиболее чувствительный признак токсического повреждения почек, а повышение выведения δ -АЛК с мочой является маркерным показателем развития свинцовой интоксикации. На рис. 5 представлены данные, показывающие увеличение экскреции с мочой креатинина, белка и дельта-аминолевулиновой

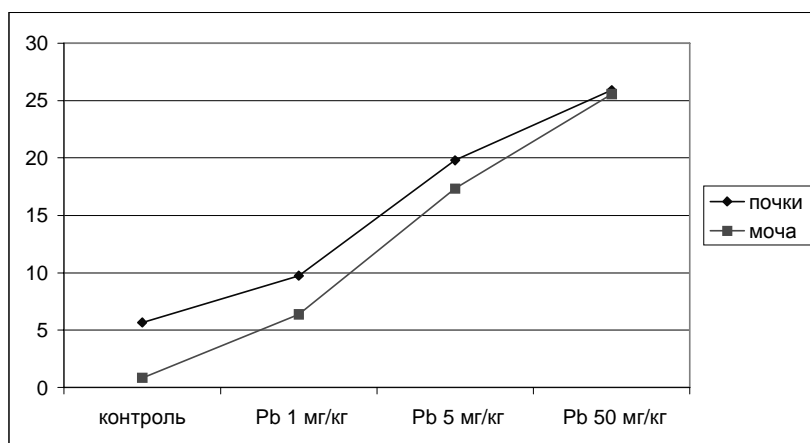


Рис 4. Изменение концентрации Pb в почках и моче крыс при хронической свинцовой интоксикации.

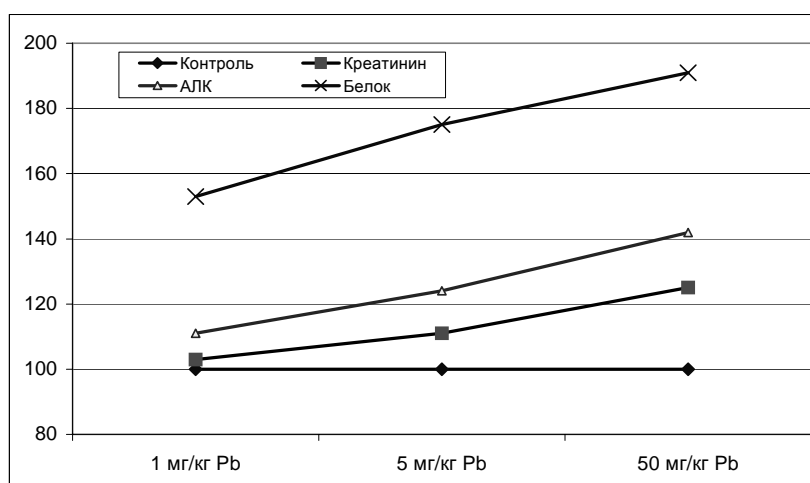


Рис. 5. Изменение содержания креатинина, белка и АЛК в моче крыс при хронической свинцовой затравке

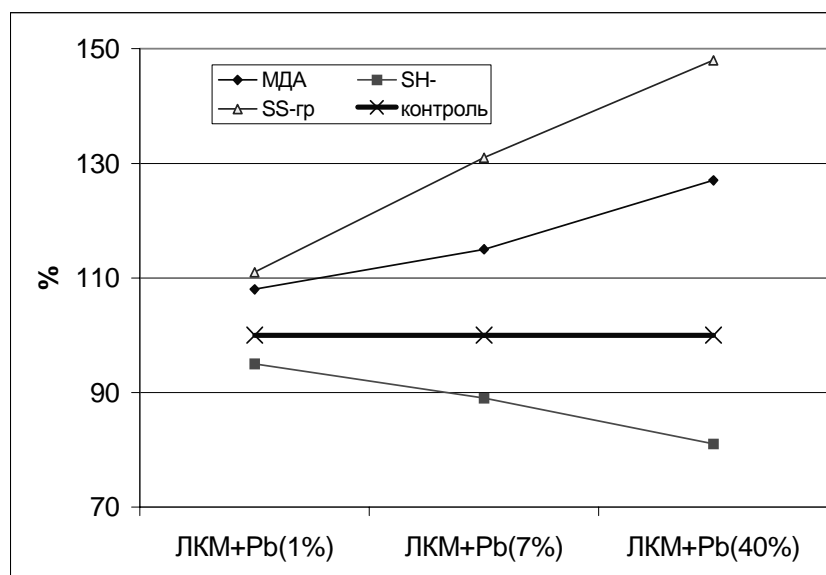


Рис. 6 Изменение содержания тиоловых, сульфгидрильных групп и МДА в почках крыс при перкутанном нанесении ЛКМ

кислоты. Особенно ярко эти изменения выражены у животных четвертой группы .

При перкутанном нанесении ЛКМ,

содержащих различные количества свинца, наблюдаются менее выраженные, чем при в/ж введении ацетата свинца, изменения в содержании МДА, тиоловых и сульфгидрильных групп, а также активности ГАОС. Однако при этом четко прослеживается однонаправленность этих изменений. Результаты исследований представлены на рис. 6 и рис. 7.

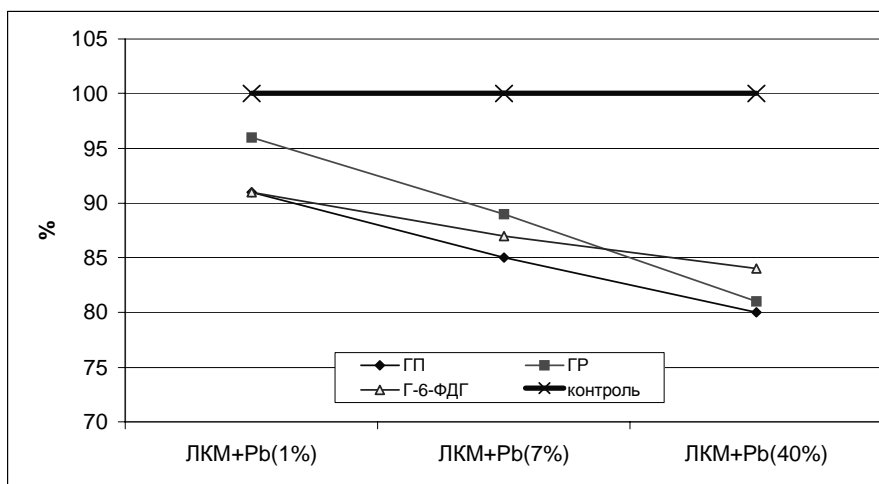


Рис.7 Изменение активности ферментов ГАО-системы в почках крыс при перкутанном нанесении ЛКМ.

Данные, представленные на рис. 8, позволяют предположить, что повышение содержания в моче креатинина, белка и "АЛК при нанесении ЛКМ, содержащих различные количества данного металла, вызвано именно данным нефротоксикантом.

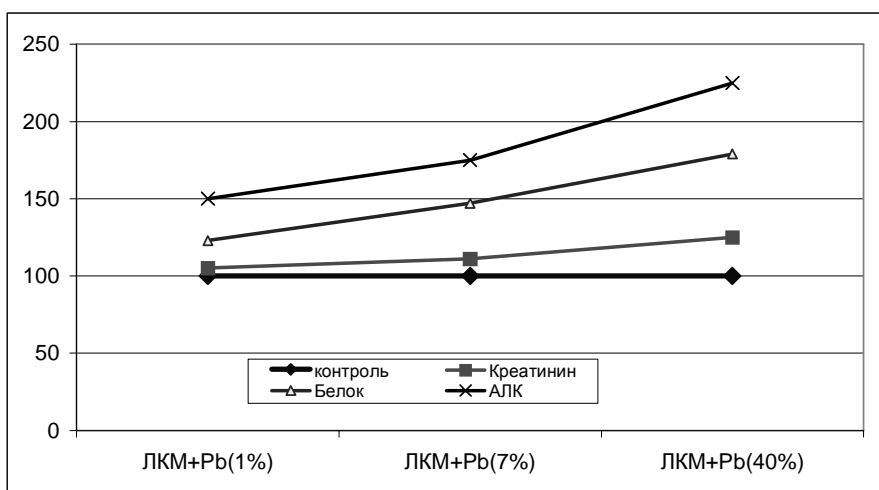


Рис.8. Изменение содержания креатинина, белка и АЛК в моче крыс при перкутанном нанесении ЛКМ.

При перкутанном нанесении животным ЛКМ, в тканях почек и экскретируемой моче наблюдаются также изменения концентрации свинца, носящие дозозависимый характер: с увеличением доли свинца в материале увеличивается содержание этого компонента краски в соответствующем органе и моче (рис. 9).

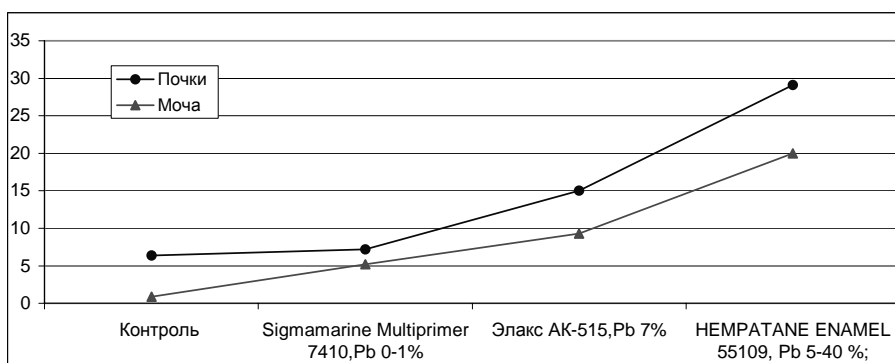


Рис. 9. Изменение концентрации свинца в моче и почках крыс при перкутанном нанесении ЛКМ

Все вышеизложенное позволяет сделать следующие **выводы**:

1. В силу функциональных и анатомических особенностей, почки являются органом-мишенью для действия как малых доз свинца, так и свинецсодержащих ЛКМ.
2. Нефротоксичность может быть обусловлена несколькими взаимосвязанными механизмами: усилением ПОЛ, снижением активности ферментов специализированной глутатионовой антиоксидантной системы, снижением ко-

- личества свободных тиоловых групп, активацией лизосомальных ферментов.
3. Содержание свинца в тканях почек и в моче при введении различных доз свинца и нанесении красок, содержащих различное количество Pb, отражает повышенную нагрузку организма данным нефротоксикантом.
 4. Увеличение содержания в моче подопытных животных “-АЛК, креатинина и белка, как при экспозиции свинцом, так и свинецсодержащими ЛКМ, также свидетельствует о возможном развитии нефротоксического действия за счет данного токсиканта.
 5. Биохимические показатели чутко реагируют на повышение содержания свинца в организме разного генеза и могут быть использованы для диагностики, прогнозирования течения отравления и оценки эффективности фармакокоррекции токсических нефропатий и других форм сатурнизма.

Литература

1. Indulski, J.A. Siczuk_Walczak, H. Szymczak, M. Wesoowski, W. Neurological and neurophysiological examinations of workers occupationally exposed to organic solvent mixtures used in the paint and varnish production // Int. J. Occup. Med. Environ. Health, 1996 – Vol. 9.- No. 3. – P. 235-244.
2. Третьяков А.М. К оценке гигиенических свойств лакокрасочных материалов транспортного назначения //Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2006. – № 1 (3). - С. 133-136.
3. Куценко С.А. Основы токсикологии. – СПб., 2002. - 720 с.
4. Трахтенберг И.М., Шафран Л.М. Тиоловые яды. – В кн.: Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – С. 111-175.
5. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Тубуло-інтерстиційний синдром. - Чернівці-Одеса, 2002. – 222 с.
6. Методические указания по комплексной токсиколого-гигиенической оценке и санитарному контролю за применением лакокрасочных и вспомогательных материалов на транспорте. - 06.06.96 г. № 22, т. 2. – К., 1996. – 86 с.
7. Веревкина И.В., Точилкин А.И., Попова Н.А. Колориметрический метод определения SH-групп и –S-S-связей в белках при помощи 5,5'-дитиобис (2-нитробензойной) кислоты. В кн.: Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н.Ореховича. - М. «Медицина», 1977. – С. 223-231.
8. Справочник по лабораторным методам исследования / Под ред. Л.А. Даниловой. – СПб.: Питер, 2003. – 736 с.
9. Методы исследования в профпатологии / Под ред. О.Г.Архиповой. – М.: Медицина, 1988. –С.134-136.
10. Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонсон К. Справочник биохимика. – М.: Мир, 1991. – С. 466.
11. Методические рекомендации по спектрохимическому определению тяжелых металлов в объектах окружающей среды, полимерах и биологическом материале от 14 апреля 1986г. - №4096-86. - Одесса-86. – 26 с.
12. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.

Резюме

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОГО НЕФРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СВИНЕЦСОДЕРЖАЩИХ ЛКМ

*Третьяков О.М., Тимошина Д.П.,
Третьякова О.В.*

Проведено експериментальні дослідження на білих щурах з вивченням широкого кола біохімічних показників, що віддзеркалюють вплив свинцю та свинецьвміщуючих фарб транспортного призначення на нирки. Встановлено деякі закономірності формування свинцевих нефропатій з розшифровкою патогенетичних механізмів токсичної дії цього типового шкідливого виробничого фактору та глобального екотоксиканту. Зроблено висновок, що біохімічні показники являються досить чутливими і специфічними біомаркерами при токсичних нефропатіях.

Summary

EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF PROBABLE NEPHROTOXIC EFFECTS OF PLUMBIFEROUS PAINTS

Tretiakov A.M., Timoshina D.P., Tretiakova E.V.

Experimental researches are carried out on white rats with studying the broad audience

of biochemical parameters which reflect influence of lead and lead-bearing paints of transport purpose for kidneys. It is made the conclusion, that biochemical parameters are sensitive enough and informative biomarkers at toxic nephropathies. They can be used with a view of diagnostics of poisonings, forecasting of probable consequences and their preventive maintenance.

Клинические исследования

Clinical researches

УДК 616.33-002.2-07: 579. 835. 12

К ВОПРОСУ О ВЫЯВЛЯЕМОСТИ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ – ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ И ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Макарова Г.В., Авраменко А.А.

Клиническая больница «Феофания», г. Киев

Проблемная лаборатория по вопросам хеликобактериоза, г. Николаев

86

Медико-социальная значимость хронического бронхита (ХБ) неоспорима, что связано с ростом заболеваемости, поздней диагностикой и лечением, развитием осложнений и высокой летальностью [11]. Так хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе: смертность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в популяции, что составляет около 4% в структуре общей смертности [1]. Хронический пиелонефрит (ХП) также является одним из распространённых заболеваний с тенденцией к омоложению, что делает эту патологию социально значимой [13]. Учитывая высокую распространённость и *Helicobacter pylori* (НР) в человеческой популяции [4] выжным является изучение взаимовлияния этих 3-х хронических патологических процессов на организм человека, что и стало поводом для нашей работы.

Материалы и методы.

Было комплексно обследовано 45 больных, у которых ХБ сочетался с ХП в возрасте от 14 до 42 лет со стажем заболевания ХБ — от 3-х до 17-ти лет, ХП – от 2-х до 11-ти лет. Мужчин было 31 человек, женщин – 14. Курящих пациентов было 28 человек со стажем курения от 1-го до 19-

ти лет при суточной дозе от 10 до 30 сигарет.

Комплексное обследование включало: внутрижелудочную рН-метрию (прибор ИКЖ-2, СКБ «МЭТ», г. Каменец-Подольский, Украина) по методике Чернобрового В.Н.[12], проведение эзофагогастродуоденоскопии (эндоскоп «UGI FP-7» фирмы «Фуджинон» (Япония); двойное тестирование на НР-инфекцию: тест на уреазную активность и микроскопирование окрашенных по Гимза мазков-отпечатков, (биопсийный материал брался из четырёх топографических зон: из средней трети антрального отдела и тела желудка по большой и малой кривизне)[2]; проведение бронхоскопии при помощи бронхоскопа РЕ фирмы «Фуджинон» (Япония); ультразвуковое обследование почек при помощи аппарата «Алока— 680» по общепринятой методике [8].

Последовательность обследования: больным, у которых уже было подтверждено при проведении бронхоскопии наличие ХБ, сначала проводилось ультразвуковое обследование почек, затем — рН-метрия, потом – эзофагогастродуоденоскопия с забором биопсийного материала для проведения тестирования на НР-инфекцию. Исследования проводились утром, натощак, через 12-14 часов после последнего приёма пищи.

Результаты исследований и их обсуждение.

При проведении ультразвукового обследования почек у всех больных в 100% случаев было подтверждено наличие хронического пиелонефрита в разной стадии активности процесса.

При проведении внутрижелудочной рН-метрии были получены следующие результаты: гиперацидность выраженная – у 1-го (2,2%), гиперацидность умеренная – у 1—го (2,2%), нормаацидность – у 3-х (6,7%), гипоацидность умеренная – у 15-ти (33,3%), гипоацидность выраженная – у 25-ти (55,6 %) больных.

При проведении эзофагогастродуоденоскопии у всех больных был подтверждён хронический гастрит в активной форме. У 14 (31,1%) пациентов была выявлена язва луковицы 12-ти перстной кишки в активной фазе (у 9-ти (20 %) – впервые); у 16 –ти (35,6 %) – рубцово-язвенная деформация луковицы 12-ти перстной кишки, что указывало на неоднократность обострения язвенной болезни 12-ти перстной кишки (ЯБ ДПК). В полости желудка в 100% случаев обнаруживалось большое скопление бронхиальной слизи – от 60 до 100 мл.

При проведении тестирования на НР-инфекцию в 100% случаев был подтверждён бактериальный тип гастрита – тип В. При анализе результатов по топографическим зонам во всех зонах в 100% случаев подтверждалось наличие активных форм НР при высокой степени обсеменения – (+++).

Данные результаты объяснимы с точки зрения процессов жизнедеятельности НР-инфекции, а также ситуации, которая складывается на слизистой желудка в результате наличия у больных сочетанной патологии – ХБ и ХП.

Все энергозатраты НР— инфекции сводятся к 3-м направлениям: 1. Энергозатраты на борьбу с иммунной системой. 2. Энергозатраты на нивелирование рН среды желудка под рН, наиболее благоприятной для НР. 3. Энергозатраты на процесс размножения [4].

Энергозатраты 1-го направления сводятся к постоянной продукции большого количества каталазы и супероксиддисмутазы для нейтрализации большого количе-

ства свободных радикалов, которые производят нейтрофилы для борьбы с НР [4,5].

Энергозатраты 2-го направления сводятся к продукции большого количества фермента уреазы, которая расщепляет мочевины до аммиака, нейтрализующего соляную кислоту. Данные энергозатраты необходимы для создания разницы между рН внутренней среды НР и внешней среды (разница соответствует 1,4, что является оптимальным для электрохимических процессов накопления энергии, необходимой для всех процессов жизнедеятельности НР) [9, 10]. Кроме того повышение рН внешней среды выше 4,0 блокирует активацию ферментов желудка – пепсина и гастриксина, которые, по всей видимости, оказывают повреждающее действие на НР [6]. Также НР-инфекция продуцирует большое количество цитотоксинов, оказывающих негативное воздействие на слизистую желудка (разрушение межклеточных связей, гипоксия и т.д.), что улучшает условия для жизнедеятельности НР [4].

Энергозатраты 3-го направления направлены на митоз НР-инфекции, т.е. – на размножение и увеличение бактериальной массы на слизистой желудка [4].

Все направления по энергозатратам – взаимосвязаны, поэтому изменения хотя бы одного неизбежно повлечёт изменения и других. В ситуации наличия сочетанной патологии – ХБ и ХП — на слизистой желудка создаются самые благоприятные условия для развития НР – инфекции. Учитывая взаимосвязь иммунной системы всего организма (теория единого иммунитета) наличие 2-х источников хронического воспаления ухудшают и иммунитет желудочно-кишечного тракта [7]. Постоянные забросы бронхиальной слизи, имеющей щелочную среду, в полость желудка, особенно в ночное время, резко снижают уровень кислотности, что было подтверждено нашими исследованиями [3]. Кроме того, ухудшение функции почек приводит к частичному выведению продуктов их жизнедеятельности, в которые входит и мочевины, через ЖКТ, в том числе и через желудок, где НР легко разлагает эндомочевину до токсичного газа – аммиака, который тоже защелачивает среду [4,13]. Снижение энергозатрат на борьбу с иммунной системой ЖКТ вследствие ухудшения иммунной си-

стемы всего организма и на нивелирование рН среды вследствие заброса бронхиальной слизи и поступление большого количества эндомочевины переключает большую часть энергии НР-инфекции на энергозатраты 3-го направления – на размножение, что подтверждается результатами наших исследований по определению концентрации НР по топографическим зонам. Рост массы НР-инфекции, с нашей точки зрения, замыкает патологический круг в организме, так как с ростом количества НР увеличивается и выброс цитотоксинов, что оказывает негативное влияние на все органы и системы организма в целом, и, в том числе, на почки и органы бронхо-легочной системы [4].

Выводы.

1. Наличие сочетанной патологии – ХБ и ХП – создают в организме благоприятный фон для развития и прогрессирования другой хронической патологии – хронического гастрита типа В.
2. При лечении сочетанной патологии – ХБ и ХП – необходимо обязательно проводить курс антихеликобактерной терапии.

Литература.

1. Авдеев С.Н. Обострение хронической обструктивной болезни лёгких: современные подходы к диагностике и лечению (обзор) // Терапевтический архив. – 2004. — № 11. – С.43-50.
2. Авраменко А.О. Напівпровідниковий інфрачервоний частотний лазер у комплексному лікуванні виразкової хвороби дванадцятипалої кишки// Одеський медичний журнал – 1998. — № 3. – С. 49-51.
3. Авраменко А.О. Вплив деяких екзогенних і ендогенних факторів на рівень кислотності і ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунка *Helicobacter pylori* // Одеський медичний журнал. – 1998. — № 6. – С.54-56.
4. Авраменко А.А., Гоженко А.И. Хеликобактериоз. – Одесса, 2004. – 324 с.
5. Ивашкин В.Т., Мегро Ф., Лапина Т.Н. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. Москва, Триада-Х, 1999. – 255с.
6. Косицкий Г.И. Физиология человека. – Москва, 1985. – 589 с.
7. Маев И.В., Гаджиева М.Г., Овчинникова Н.И. Иммуные нарушения при эрозивно-

язвенных поражениях слизистой оболочки гастродуоденальной зоны // Клиническая медицина. – 2004. — № 12. – С.4-9.

8. Митьков В.В., Медведев М.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. – М.: Видар, 1996. – Т. 1. – 335 с.
9. Мороз Г.З. *Helicobacter pylori* – ассоциированная патология желудка и двенадцатиперстной кишки // Лікування та діагностика. – 1999-2000. — № 4-1. – С.35-39.
10. Передерий В.Г. Язвенная болезнь или пептическая язва? – Киев, 1997.–158 с.
11. Постникова Л.Б., Алексеева О.П., Куйбышева Н.И. Особенности метаболизма противовоспалительного цитокина (интерлейкина – 1в) и оксидантной активности нейтрофилов при различных формах хронического бронхита // Терапевтический архив. – 2004. — № 3. – С.40-43.
12. Чернобровый В.Н. Клиническое применение индикатора кислотности желудка (методические рекомендации). — Винница, 1991. – С.3-12.
13. James A. Shayman *Renal Pathophysiology*. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1997.

Резюме

ДО ПИТАННЯ ПРО ВИЯВЛЕННЯ ГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ХВОРИХ ЗІ СУКУПНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ – ХРОНІЧНИМ БРОНХІТОМ ТА ХРОНІЧНИМ ПІЄЛОНЕФРИТОМ.

Макарова Г.В., Авраменко А.О.

Було комплексно обстежено 45 хворих зі сукупною патологією – хронічним бронхітом та хронічним пієлонефритом – на наявність гелікобактерної інфекції. В 100% випадків гелікобактерна інфекція була виявлена при високій концентрації – (+++).

Summary

ON IMPORTANCE OF THE PRESENCE OF HELICOBACTER INFECTION IN THE PATIENTS SUFFERING FROM THE CHRONIC BRONCHITIS AND CHRONIC PYELONEPHRITIS

Makarova G.V., Avramenko A.A.

45 patients suffering from the chronic bronchitis and chronic pyelonephritis underwent an all-round examination on the presence of helicobacter infection. The helicobacter infection has been revealed in 100% cases with high concentration – (+++).

УДК 613.13.616-009.86.616.61.002

РОЛЬ ВАЗОРЕГУЛЯТОРНИХ ТА ГЕМОДИНАМІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНИХ ХВОРОБ НИРОК

Мойсеєнко В.О., Біякова О.В., Пасько І.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Хронічний гломерулонефрит (ХГН) є одною з найбільш поширених нозологічних форм хронічної хвороби нирок (ХХН). Серед загальновідомих неімунних факторів прогресування ХГН, таких як підвищена активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), склероз інтратенальних судин, цитокіни, фактори росту, важливе значення мають вазорегуляторні та гемодинамічні порушення [1, 3]. Вазорегуляторні порушення реалізуються за рахунок дисбалансу між симпатичною та парасимпатичною системами. Дисбаланс нейрогуморальних систем проявляється в надмірному впливі на нирки симпатичної, РААС та ендотелінової систем [5, 6, 12].

Прогресування артеріальної гіпертензії (АГ) при ХХН відбувається за принципом так званого “хибного кола”, в якому підвищення активності гуморальних факторів відбувається у відповідь на генерацію патологічних аферентних імпульсів хворою ниркою вже на ранніх стадіях хронічної ниркової недостатності (ХНН) [9, 10]. При стійкій АГ змінюється механочутливість судинного ендотелію артеріальних судин, відбувається своєрідна адаптація, або “перемикання” артеріального барорефлексу, яке відбувається внаслідок порушеного його забезпечення на рівні ЦНС через розбалансованість симпатичних і парасимпатичних ефектів [2, 4, 12, 13].

Згідно концепції Б.М. Бреннера [1], порушення адаптаційних процесів саморегуляції клубочкового тиску при хронічних гломерулопатіях відбувається при підвищенні системного АТ, що веде до надмірного підвищення тиску в гломерулах. Клубочкова гіпертензія призводить до розтягнення капілярів клубочка, яка посилює проникність гломерулярної базальної мембрани для макромолекул білків, ліпідів та інших компонентів плазми з наступним їх відкладанням у мезангіумі, а також гіпертрофія інтактних нефронів, яка викликає зміни в гломерулярних капілярах і призводить до розвитку гломерулосклерозу.

Мета роботи – вивчити роль вазорегуляторних та гемодинамічних порушень у прогресуванні хронічних хвороб нирок.

В умовах нефрологічної клініки було обстежено 54 хворих на ХХН I-III стадій: ГН, з аннефротичною та нефротичною формами захворювання, з них жінок – 26 (48,14±6,8%) та чоловіків – 28 (51,85±6,8%), середній вік хворих – 47,2±9,2 років. Всі хворі мали АГ: 13 (24,2±5,8%) – м'яку, 21 (39,3±6,7%) – помірну, 20 (36,3±6,6%) – важку (за класифікацією ВООЗ, 1999). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб.

Стан вегетативної нервової системи оцінювали за допомогою комплексу неінвазивних методик, які включали таблиці-анкети (О.М. Вейн, 1998) та визначення варіабельності серцевого ритму за даними комп'ютерної кардіоінтервалографії в стані спокою та з використанням дихальної проби, психомоторного тесту (А.В. Писарук, 1996). Оцінювали потужність HF-, LF- та VLF-компонентів спектру серцевого ритму. Дослідження показників ехокардіографії (Ехо-КГ) проводили в В- та М-режимах за допомогою апарату Sonoline SL-1 (Siemens, Німеччина), оснащеного механічним секторальним сканером з частотою ультразвуку 3,5 МГц. Оцінювали основні параметри ехоморфології серця: товщину задньої стінки лівого шлуночка (Тд ЗСЛШ) і міжшлуночкової перетинки (Тд МШП) в період діастолі, кінцево-діастолічний (КДР) та кінцево-сistolічний (КСР) розміри ЛШ, кінцево-діастолічний (КДО) та кінцево-сistolічний (КСО) об'єми ЛШ, розмір лівого передсердя (ЛП), стан клапанного апарату. Розраховували фракцію викиду (ФВ) ЛШ та ударний об'єм (УО). Всім хворим проводилось вимірювання артеріального тиску (АТ) за методом Короткова. Частині хворих проведено добове моніторування АТ за допомогою апарату АВРМ-04 Meditech (Угорщина), що дає змогу проаналізувати середньодобові, денні та нічні цифри АТ [10].

При проведенні оцінки показників кар-

діоінтервалографії [7] в стані спокою та виконанні дихальної проби, психомоторного тесту в хворих на ХГН з АГ отримані наступні результати вегетативного впливу на серцево-судинну систему: у більшості обстежених – в 70,64±6,25% хворих виявлені ознаки симпатикотонії, у 11,68±4,41% – парасимпатикотонії, у 17,66±5,23% – стан еутонії. У в здорових осіб фазова структура серцевого ритму була такою: у 64,69±8,87% – еутонія, у 20,08±7,43% – парасимпатикотонія, у 15,21±6,66% – симпатикотонія.

При проведенні порівняльного аналізу показників кардіоінтервалографії у хворих на ХГН в залежності від стадій ХХН (табл. 1.) простежується тенденція до підвищення симпатичної активності з прогресуванням ХХН.

Водночас нами встановлений вплив нейрогуморальних факторів на механізми регуляції АТ. Останнє підтверджено на підставі вірогідного збільшення потужностей у діапазоні дуже низьких частот, які при м'якій та помірній АГ на 32-46% (P<0,05), а при важкій – на 53% (P<0,05) перевищували відповідний контрольний аналог.

Аналіз індивідуальних змін АТ при виконанні психомоторного тесту дозволив встановити два типи реакцій. Перший тип (нормореактивний) характеризувався збільшенням систолічного АТ менш ніж на 20 мм рт. ст., діастолічного АТ – менш ніж на 10 мм рт. ст. Такий тип спостерігався у 37 (68,51±6,37%) хворих та у 25 (83,33±6,92%) здорових осіб. Другий тип – гіперреактивний – характеризувався підвищенням АТ систолічного більш ніж на 20 мм рт. ст. та діастолічного більш ніж на 10 мм рт. ст. і був зареєстрований у 17 (31,48±6,37%) хворих та у 5 (16,66±6,91%) здорових.

Проведеним дослідженням виявлено порушення циркадних ритмів АТ у хворих на ХГН. Так, вже при м'якій та помірній АГ частка осіб із недостатнім зниженням АТ в нічні години (non-dipper) складала 26% за рівнем САТ і 31% за рівнем ДАТ. Перевагу

середніх нічних рівнів САТ (night-peaker) визначено у 32%, а ДАТ – у 27% таких хворих. Для важкої АГ характерно збільшення питомої ваги non-dipper, в той час як частка night-peaker залишалася на попередньому рівні, а саме – 30% за добовим індексом САТ та 34% за добовим індексом ДАТ, що узгоджується з даними літератури [10].

У ході досліджень вивчалися ехокардіографічні дані у хворих на ХГН з АГ на різних стадіях ХХН. За результатами нашого дослідження [8] у хворих на ХГН з синдромом АГ визначено порушення внутрішньосерцевої гемоциркуляції, які проявилися розширенням лівих камер серця, гемодинамічним перевантаженням ЛШ і наявністю передумов до виникнення чи прогресування серцевої недостатності. Критерій, за яким розподілили хворих для вивчення показників внутрішньосерцевої гемодинаміки була стадія ХХН та величина вихідного АТ. Ехокардіографічна характеристика структури і функції серця у хворих на ХГН в залежності від стадії ХХН та показники практично здорових осіб представлені в табл. 2.

Порівняння середніх величин ряду показників між групою практично здорових осіб та групами хворих на ХГН на стадії ХХН_I і ХХН_{II-III} виявило ряд істотних відмінностей. Найвища частота гіпертрофії ЛШ була виявлена в групі хворих з ХХН_{II-III} – у 11 (91,66%) обстежених. У хворих на стадії ХХН_I гіпертрофія ЛШ визначена у 16 (76,19%) осіб. Кореляційний аналіз між рівнем АТ та гіпертрофією ЛШ показав прямий помірний зв'язок як в хворих на стадії ХХН_I (r=+0,31, P<0,05), так і в хворих з ХХН_{II-III} (r=+0,43, P<0,05).

При порівнянні з групою практично здорових, у хворих на ХГН на стадії ХХН_{II-III}

Таблиця 1

Показники кардіоінтервалографії у хворих на ХГН в залежності від стадій ХХН (M±σ)

Показник кардіоінтервалографії	ХХН _I (n=26)	ХХН _{II} (n=17)	ХХН _{III} (n=11)
Потужність низькочастотної компоненти спектру (LF), %	16,15±6,37	14,76±6,69	15,45±6,39
Потужність дуже низькочастотної компоненти спектру (VLF), %	51,19±15,16	57,41±14,55	64,09±10,46
Потужність високочастотної компоненти спектру (HF), %	32,50±12,92	27,58±11,25	21,54±6,31
Симпато-вагальний індекс, LF/ HF	0,62±0,04	0,64±0,04	0,73±0,06

Таблиця 2 Ехо-КГ ступінь вираженості гіпертрофії ЛШ та ознаки систолічної і діастолічної дисфункції виявилися менш вираженими в хворих до настання ХНН, тому що у разі ХНН настає більш важке ураження серця: крім підвищеного судинного опору на міокард впливають анемія, уремічна інтоксикація, оксидативний стрес з порушенням ліпідного обміну. Тому актуальним залишається питання корекції вазорегуляторних та гемодинамічних порушень у хворих на ХНН.

Ехокардіографічна характеристика структур і функцій серця в хворих на ХГН залежно від стадії ХХН

Показник	Практично здорові (n=25) M±m	Хворі з ХХН _I (n=21) M±m	Хворі з ХХН _{II-III} (n=12) M±m
КСР ЛШ, мм	32,63±0,70	32,52±0,82	34,16±2,15
КДР ЛШ, мм	50,51±1,32	50,52±0,88	53,25±1,98*
КСО ЛШ, мл	45,00±5,21	43,35±2,48	53,83±7,45*
КДО ЛШ, мл	123,00±7,43	122,18±4,89	139,77±12,14*
УО, мл	77,00±3,72	81,82±4,06	88,44±7,25*
ФВ ЛШ, %	65,00±2,74	66,82±1,70	64,74±3,24
ЛП, мм	28,00±1,22	36,42±0,91*	40,41±1,09*
Тд ЗСЛШ, мм	9,73±0,31	12,28±0,38*	13,58±0,62*
Тд МШП, мм	8,40±0,30	12,61±0,32*	13,50±0,57*

Примітка. * – P<0,05 – у порівнянні з контрольною групою.

виявилися достовірно збільшеними такі параметри ЛШ, як КДО, КСО, КДР. Так, показник КДО виявився збільшеним в середньому на 16,77 мл, КСО – на 8,83 мл, а КДР – на 2,74 мм (P<0,05). З боку показника КСР в цих хворих простежувалась тенденція до його збільшення. У 41,66% хворих з ХХН_{II-III} гіпертрофія ЛШ поєднувалась із збільшенням порожнини ЛШ.

Звертає на себе увагу вірогідне збільшення розміру ЛП у хворих як з ХХН_{II-III}, так і в хворих з ХХН_I, що можна розглядати як ознаку діастолічної дисфункції ЛШ. Прямий слабкий кореляційний зв'язок між розміром ЛП та рівнем АТ встановлений у хворих з ХХН_{II-III} (r=+0,27, P<0,05). Скоротлива функція серця за показником ФВ ЛШ була незмінною у хворих з ХХН_I, а в хворих з ХХН_{II-III} мала тенденцію до зниження.

Таким чином, результати проведеного дослідження вказують на важливу роль вазорегуляторних та гемодинамічних порушень у прогресуванні ХХН. Значна активація впливу нейрогуморальних чинників на підвищення АТ відбувається на ранніх стадіях ХХН і утримується на високому рівні, що сприяє прогресуванню останньої. Зв'язок між параметрами АТ та ВСР у хворих на ХГН вказує на важливу роль вегетативної нервової системи в регуляції гемодинаміки нефрологічних хворих. Так, виявлена залежність між величиною АТ і послабленням барорефлекторної регуляції з посиленням симпатичних впливів. За показниками

ЛІТЕРАТУРА

1. Бреннер Б.М. Механизмы прогрессирования болезней почек // Нефрология. – 1999. – Т. 3, № 4. – С. 23 - 27.
2. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, О.В. Воробьева и соавт. / Под ред. А.М. Вейна. – М.: Медицинское информационное агенство, 1998. – 752 с.
3. Дядык А.И. Почка и сердце, сердце и почка: аспекты лечения // Мистецтво лікування. – 2004. – № 2. – С. 36 - 40.
4. Зубенко И.В. Формы вегетативной регуляции у больных хроническим гломерулонефритом // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2003. – Т. 12, № 1. – С. 36 - 39.
5. Иванов Д.Д. Гиперактивность симпатической системы та ризик розвитку хронічної ниркової недостатності // Врачебная практика. – 2002. – № 2. – С. 26 - 30.
6. Кузьмин О.Б., Пугаева М.О. Нейрогуморальный дисбаланс как причина дисфункции почки при первичной гипертонии / Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 29 - 35.
7. Мойсеєнко В.О., Никула Т.Д., Біякова О.В., Парафенко О.І. Можливості кардіоінтервалографії у діагностиці та контролі за лікуванням порушень вегетативної регуляції серцево-судинної системи у хворих на хронічний гломерулонефрит

Вісник Харківського національного університету ім. В.Н.Каразіна. – 2005. – № 658. – Випуск 10. – С.84-89.

8. Мойсеєнко В.О., Никула Т.Д., Хомазюк В.А., Біякова О.В. Гемодинамічні порушення в хворих на хронічний гломеруло-нефрит та можливості їх корекції // Український журнал нефрології та діалізу. – 2005. – № 1. – С. 25-28.
9. Никула Т.Д. Хронічна ниркова недостатність. – Київ: Задруга, 2001. – 516 с.
10. Сіренко Ю.М, Граніч В.М, Радченко Г.Д. Значення добового моніторингу артеріального тиску для діагностики і лікування артеріальної гіпертензії // Серцево судинні захворювання. За ред. В.М. Коваленка та Н.І. Лутая – Київ: Здоров'я України. - 2005. – С. 142 - 149.
11. Bakris G.L. Hypertension and the progression of renal disease // Dialysis and Transplantation. – 2000. – Vol. 29, № 4. – P. 187 - 191.
12. Blankesteyn P.J. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease // Nephrology. Dialysis. Transplantation. – 2004. – Vol. 19, № 6. – P. 1354 - 1357.
13. Martinez M.M. Role of hypertension in the progression of chronic renal disease // Nephrology. Dialysis. Transplantation. – 2001. – Vol. 16, № 1. – P. 63 - 67.

Резюме

РОЛЬ ВАЗОРЕГУЛЯТОРНЫХ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ПРОГРЕССЕ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК

Мойсеєнко В.А., Біякова О.В., Пасько І.В.

Результаты проведенного исследования указывают на важную роль вазорегуляторных и гемодинамических нарушений в

прогрессе хронических болезней почек. Значительная активация влияния нейрогуморальных факторов на повышение артериального давления происходит на ранних стадиях хронических болезней почек и держится на высоком уровне, что способствует прогрессу последней. Связь между параметрами артериального давления и вазорегуляторной системы у больных хроническим гломерулонефритом указывает на важную роль вегетативной нервной системы в регуляции гемодинамики нефрологических больных. Вопрос коррекции вазорегуляторных и гемодинамических нарушений у больных хронической болезнью почек остается актуальным.

Summary

ROLE OF VASOREGULATORY AND HEMODYNAMIC INFRINGEMENTS IN THE PROGRESS OF RENAL CHRONIC DISEASES

Mojseenko V.A., Bijakova O.V., Pasko I.V.

Results of the research carried out has specified the important role of vasoregulatory and hemodynamic infringements in the progress of chronic kidneys diseases. Significant activation of neurohumoral factors influence on the increase of arterial pressure occurs at early stages of chronic kidneys diseases and keeps at a high level that promotes progress of the latter. The connection between parameters of arterial pressure and vasoregulatory system at chronic glomerulonephritis patients specifies the important role of vegetative nervous system in regulation of hemodynamic at nephrologic patients. The problem of correction of vasoregulatory and hemodynamic infringements at the patients with chronic of kidneys diseases remains urgent.

УДК 616.61.002:599.323.4.061.62

ТОКСИЧНІ НЕФРОПАТІЇ ТА МІКРОЕЛЕМЕНТИ

Никула Т.Д., Красюк І.В.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

Токсичні нефропатії становлять приблизно 1/5 частину всіх ниркових захворювань. Реєструється подальше збільшення випадків захворюваності у зв'язку із зростанням кількості патогенних чинників, а також збільшенням діагностичних можли-

востей [6]. Найчастіше токсичні нефропатії виникають унаслідок надходження в організм хімічних речовин, які застосовують у народному господарстві та побуті, у т.ч. металів та їх солей — свинець, ртуть та інших мікроелементів (МЕ) [3].

Зараз відомо біля 50 мінеральних елементів, які постійно присутні в організмі людини, 26 з них є життєво необхідними, 14 — віднесено до основних (залізо, мідь, цинк, кобальт, марганець, хром, селен, кремній, ванадій, олово, молібден, фтор, йод, нікель), названих МЕ, оскільки їх концентрація в організмі не перевищує 0,01% [13]. Згідно з сучасними уявленнями, виділяють 5 рівнів концентрації хімічних елементів, які мають певний вплив функціонування організму. Так, перший рівень характеризується «жорстким» дефіцитом, несумісним з життям. Другий – маргінальний дефіцит (граничний стан), що супроводжується різного ступеня недостатністю МЕ статусу в організмі та маніфестними проявами. Для третього рівня характерний оптимальний вміст МЕ в організмі та його нормальне функціонування. При четвертому рівні концентрації спостерігається маргінальне збільшення вмісту елементів, яке супроводжується розвитком маніфестних ознак токсикопатії – гіпермікроелементозом. Нарешті, п'ятий рівень – рівень «жорсткого» надлишку елементів, несумісного з життям [10].

Відомо, що надлишок МЕ в середовищі може призводити до їх більш-менш вираженого накопичення в організмі, причому це не завжди викликає клінічно виражені відповідні реакції. Кожен елемент має притаманний йому діапазон безпечної експозиції, який підтримує оптимальні тканинні концентрації та функції, а також токсичний діапазон, коли безпечну ступінь його експозиції перевищено [14].

Дані про механізм дії токсичних металів при нефропатіях досить різноманітні та суперечливі [22, 23, 28]. Впродовж тривалого часу пошкоджуюча дія токсичних металів розглядалась як порушення активності ферментних систем та складної ферментної сполученості. У світлі найновіших даних стає все зрозумілішим уявлення про те, що дія МЕ на організм в цілому здійснюється через рецепторний апарат деяких клітин та тканин, за рахунок зміни активності мембранозв'язаного ферменту – аденілатциклази, що регулює багато ланок внутріклітинного метаболізму [20].

Результати досліджень показують, що при нефропатіях поряд з порушенням інших обмінних процесів змінюється також обмін

МЕ. Особливе велике значення мають порушення обміну заліза, кобальту, міді та цинку в зв'язку з тим, що спектр біологічної їх дії охоплює такі життєвоважливі процеси як обмін речовин, проникність, імунитет, кровотворення, тканинне дихання, тобто процеси, що найбільш страждають при цих захворюваннях [12].

З огляду на сказане, порушення обміну цих МЕ може мати значення в розвитку деяких симптомів нефропатій. Враховуючи важливу біологічну роль заліза, міді та кобальту в процесі кровотворення, імовірно розвиток анемії в значній мірі пов'язаний з порушенням обміну цих МЕ [15]. Розлади обміну міді, кобальту і цинку мають відношення і до порушень білкового обміну при імунних нефропатіях. Концентрація цинку в сироватці крові позитивно корелює з рівнем клубочкової фільтрації, загального білка сироватки крові при уремії, і альбумінів при хронічному гломерулонефриті, з кількістю еритроцитів і вмістом гемоглобіну при ХНН. Збільшення вмісту міді в крові при імунних нефропатіях впливає на підвищення артеріального тиску [11].

При фонових концентраціях кадмію в навколишньому середовищі він накопичується в першу чергу в нирках виведення його з організму ускладнене [4]. Велике значення в патогенезі артеріальної гіпертензії надають змінам співвідношення концентрації цинку і кадмію в корковому шарі нирок (підвищення кадмій-цинкового коефіцієнта) [16]. Встановлено, що введення кадмія посилює реабсорбцію натрія в канальцях, в свою чергу це викликає підвищення рівню реніна в периферичній крові, в малих дозах підвищує, а в великих знижує відповідну реакцію судин на ангіотензин, адреналін та норадреналін. Ці ефекти кадмія попереджуються введенням цинку. Запропонований спосіб моделювання хронічної токсичної нефропатії шляхом введення розчину сульфату кадмію в шлунок дослідних тварин [1].

Відомо, що при хронічній нирковій недостатності в крові хворих підвищується концентрація токсичних МЕ (свинцю, кадмію, нікелю та ін.), а також спостерігається дисбаланс есенціальних МЕ (кобальту, міді, цинку та ін.), що негативно впливає на перебіг захворювання і збільшує ризик виникнення таких ускладнень, як уремічна анемія,

кардіоміопатія, які можуть стати безпосередньою причиною смерті хворого [27, 28]. Застосування сорбентів та еферентних методів у комплексній терапії нефропатій дозволяє знизити концентрацію токсичних МЕ.

Гемодіаліз широко застосовується в сучасній медицині для лікування хворих з хронічною нирковою недостатністю. Проходячи через діалізатор апарата «штучна нирка», кров хворого через напівпроникну мембрану звільняється від токсичних МЕ [2]. Але одночасно діалізні пацієнти мають більший ризик порушення балансу МЕ [7]. Походження цих порушень можна пояснити забрудненням діалізату МЕ, джерело якого є вода і адсорбційно — десорбційні процеси, що зустрічаються в матеріалах для проведення діалізу [17, 18]. Концентрації таких токсичних МЕ, як свинець, алюміній у плазмі гемодіалізних хворих можуть як початково так і внаслідок лікування бути збільшені. Внаслідок алюмінієвої інтоксикації, наприклад, можуть спостерігатися остеопатія, анемія, енцефалопатія і симптоми дизеквілібріум — синдрому в хворих, що лікуються гемодіалізом [19].

Для проведення гемодіалізу слід використовувати лише спеціально очищену воду. Водопровідна вода містить велику кількість речовин, які у цих хворих можуть викликати низку патологічних станів. Вимоги до якості води, в які входять гранично допустимі концентрації домішок МЕ, стандартизовано та викладено у відповідних настановах («Recommendation of the European Pharmacopoeia», «The Association for Advancement Medical Instrumentation» тощо).

Діагностика гіпермікроелементозів у діалізних хворих ускладнюється ще й тим, що низька концентрація у сироватці для більшості МЕ може поєднуватися з нормальним або підвищеним його вмістом у тканинах [21].

Досі судили про елімінацію МЕ в уремічних хворих при лікуванні гемодіалізом, визначаючи методом атомно-абсорбційної спектrophотометрії концентрації МЕ у крові до і після процедури гемодіалізу, до лікування і після курсу лікування гемодіалізом та розраховуючи різницю концентрації в крові кожної з цих речовин [24, 25].

З метою оптимізування корекції

мікроелементемії у хворих з термінальною ХНН, пролонгованою хронічним гемодіалізом, ми методом атомно-абсорбційної спектrophотометрії кількісно визначали елімінацію МЕ у діалізат з крові хворого за сеанс діалізу за вмістом цих речовин безпосередньо в усередненій репрезентативній пробі діалізату з апарата «штучна нирка» в кінці процедури в умовах безперервності та спонтанності відбору проби [9] за допомогою сконструйованого нами пробовідбірника плинної рідини [5], вираховували загальну кількість елімінованих МЕ в усьому об'ємі діалізувальної рідини, використаної за сеанс діалізу. Опрацьований нами спосіб точний, неінвазивний, до того ж дозволяє уникнути сторонніх впливів і додаткових ятрогенних крововтрат [8].

Література

1. Кокаев Р.И., Брин В.Б. Способ моделирования хронической токсической нефропатии: патент на изобретение Российской Федерации № 2253153 / Опубликовано в бюл. 27.05.2005 г.
2. Красюк І.В. Вплив хронічного гемодіалізу на вміст мікроелементів у крові хворих на хронічний гломерулонефрит // Актуальні питання нефрології: Збірник наукових праць, випуск 3.— Київ: Задруга, 1999.— С.74-79.
3. Магальяс В.Н. и др. Особенности токсических нефропатий, вызванных солями ртути, платины, кадмия, золота: Проблемы патологии в эксперименте и клинике.— Львов.— 1991.— Т. 13.— С. 47-48.
4. Николаев В.А., Лебеденко И.Ю. Токсикология кадмия, Проблемы стоматологии и нейростоматологии. М., 1999, №1. с.48-53.
5. Никула Т.Д. Пробовідбірник плинної рідини: Деклараційний патент України на винахід № 33710 А від 15.02.01 р. / Опубл.в бюл. № 1, 2001.
6. Никула Т.Д. Токсичні нефропатії: Клінічна нефрологія / за ред. Л.А. Пирого.— К.— Здоров'я, 2004.— С. 379-384.
7. Никула Т.Д., Красюк І.В., Красюк Е.К. Елімінація мікроелементів при лікуванні гемодіалізом // Укр. журн. нефрології та діалізу.— 2005.— № 3 (Додаток).— С. 32.

8. Никула Т.Д., Красюк І.В., Красюк Е.К. Клінічне значення визначення елімінації мікроелементів у хворих з хронічною нирковою недостатністю при лікуванні гемодіалізом // Актуальні проблеми нефрології: Збірник наукових праць (Вип. 11) / За ред. Т.Д. Никули / МОЗУ, НМУ.— Київ: Задруга, 2005. – С. 88-92.
9. Никула Т.Д., Красюк І.В., Красюк Е.К. Спосіб визначення елімінації мікроелементів при лікуванні гемодіалізом: Деклараційний патент на винахід України № 70243 А від 15.09.2004 р. / опубл. в бюл. № 9, 2004.
10. Общая патология гипомикроэлементозов /А.А. Жаворонков, Л.М. Михалева, Л.В. Кактурский и др. //Архив патологии.-1997. — № 2 .-С. 8-11.
11. Павлов С.Б. Нарушение обмена меди и цинка у больных хроническим пиелонефритом при развитии нефросклероза и почечной недостаточности. // Урология и нефрология. – 1998. — № 1. – С. 7-9.
12. Экопатология почек и индивидуальная чувствительность к солям тяжелых металлов /М. С.Игнатова, Е.А. Харина, В.А. Спицин и др. // Тер.архив. -1997.— №6. — С.44-49.
13. Bioavailability and interactions // Trace elements in human nutrition and health.- Geneva: WHO, 1996. — P. 28-39.
14. Cortes Toro E, Parr RM, Clements SA. Biological and environmental reference materials for trace elements, nuclides and organic microcontaminants.— Vienna: International Atomic Energy Agency, 1990.-128p
15. Fishbane S., Maesaca J.K. Iron management in end-stage renal disease // Am. J. Kidney. Dis. — 1996. — Vol. 26, N1. – P. 41-46.
16. Frus L., Peterson L., Efiting C. Reduced cadmium levels in human kidney cortex in Sweden // Environ. Health. Perspect. – 1998. – V. 106, № 4. – P. 175-178.
17. Huang JW, Hung KY, Lee SH — Trace elements in blood and dialysate among continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: a prospective, multicenter collaborative study // Dial. Transplant. — 2000. – V. 29. – P.62–8.
18. Krachler M., Wirnsberger G.H. Long-term changes of plasma trace element concentrations in chronic hemodialysis patients // Blood Purif.— 2000.— Vol. 18, N 2.— P. 138-143.
19. Kralj B, . Scancar J., Krizaj I. , Benedik M., Bukovec P., Milacic R. — Determination of high molecular mass Al species in serum and spent CAPD fluids of dialysis patients combining SEC and anion-exchange FPLC with ETAAS detection // J. Anal. At. Spectrom. – 2004. – V. 19.— P. 101-106.
20. Lead, cadmium and mercury // Trace elements in human nutrition and health.- Geneva: WHO, 1996. — P. 200-209.
21. Milacic R. and Benedik M. — Determination of trace elements in a large series of spent peritoneal dialysis fluids by atomic absorption spectrometry // J. Pharm. Biomed. Anal.-1999. – V. 18. – P. 1029-1035.
22. Rosello J., Gelpi E., Mutti A. Nephron target sites in chronic exposure to lead // Nephrol. Dial. Transplant.— 1994.-Vol. 9.— P.1740-1746.
23. Saito K., Sasaki T., Sato Y. Concentration of cadmium, manganese, lead, copper and zinc in the blood of Hokkaido residents / Dynamics of trace elements in human body and diseases / Ed.: K. Saito.— Sapporo: Hokkaido Univ. School Med., 1994 .— P. 1 — 8.
24. Scancar J., Milacic R., Benedik M., Bukovec P. Problems related to determination of trace elements in spent continuous ambulatory peritoneal dialysis fluids by electrothermal atomic absorption spectrometry // Clin. Chim. Acta. – 1999. – V. 283. – P. 139-150.
25. Scancar J., Milacic R., Benedik M., Krizaj I. Total metal concentrations in serum of dialysis patients and fractionation of Cu, Rb, Al, Fe and Zn in spent continuous ambulatory peritoneal dialysis fluids // Talanta. – 2003. – V. 59. – P. 355-364.
26. Tam VKK, Green J, Schwieger J. Nephrotic syndrome and renal insufficiency with lithium therapy // Am. J. Kidney. Dis. – 1996. — Vol. 27. – P. 715-720.
27. Tsukamoto Y., Iwanami S., Ishida O. Search for the unknown trace element abnormalities in uremia // Dynamics of

trace elements in human body and diseases / Ed.: K. Saito.— Sapporo: Hokkaido Univ. School Med., 1994 .- P.129-132.

28. Verberc M.M., Williams T.E., Verplanke A.J. Environmental lead and renal effects in children // Arch. Environ. Health.— 1996.-Vol. 51,N1.— P. 83-87.

Резюме

**ТОКСИЧЕСКИЕ НЕФРОПАТИИ И
МИКРОЭЛЕМЕНТЫ**

Никула Т.Д., Красюк И.В.

С целью оптимизации коррекции микроэlementозов у больных с терминальной хронической болезнью почек, пролонгированной хроническим гемодиализом, методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии количественно определяли элиминацию микроэлементов в диализат из крови больного за сеанс диализа. Отбор проводили из аппарата „искусственная почка“ в конце процедуры в условиях непрерывности и спонтанности отбора пробы с помощью сконструированного авторами пробоотборника текучей жидкости. Вычисляли общее количество элиминированных микроэлементов во всем объеме диализи-

рованной жидкости, использованной за сеанс диализа. Разработанный способ точный, неинвазивный, к тому же позволяет избежать посторонних влияний и дополнительных кровопотерь.

Summary

**TOXIC NEPHROPATHIAE AND
MICROELEMENTS**

Nikula T.D., Krasjuk I.V.

With the aim to optimize the correction of microelementoses at the patients with the terminal chronic kidneys diseases prolonged by a chronic hemodialysis, with nuclear-absorb spectrophotometria they have quantitatively determined microelements elimination in dialysate from the blood of a patient for a dialysis procedure. The selection has been carried out from „an artificial kidney “ at the end of procedure at conditions of a continuity and spontaneity of selection of samples with the help of a fluid liquid analyzer designed by the authors. They calculated the total amount of eliminated microelements in all dialyzed liquid used for dialysis procedure. The method developed is exact, non-invasive, besides it allows to avoid extraneous influences and additional lost of blood.

УДК 616.005.616.61-002

П'ЯТИРІЧНИЙ КЛІНІЧНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ІНТЕРСТИЦІАЛЬНОГО НЕФРИТУ. МЕХАНІЗМИ ХРОНІЗАЦІЇ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ.

Дудар І.О., Величко М.Б., Крот В.Ф., Гончар Ю.І., Мюнталь О.М.

Інститут нефрології АМН України, м. Київ

Інтерстиціальний нефрит (ІН) або тубуло-інтерстиціальна нефропатія—гетерогенна група неспецифічних уражень каналців і інтерстицію з наступним поширенням запального процесу на всі структури ниркової тканини інфекційного, алергічного та токсичного генезу, що характеризується гострим або хронічним перебігом. ІН найчастіше характеризується транзиторним перебігом, обумовленим насамперед ураженням тубуло-інтерстиціальної тканини внаслідок гіпоксії та набряку інтерстицію.

Однак у деяких хворих перебіг захворювання може мати затяжний характер зі зменшенням маси функціонуючих каналців та виникненням вогнищ склерозу, некрозу та розвитком хронічної ниркової

недостатності. Загальна частота ІН становить 0,7 на 100000 населення. За даними найбільших аутопсійних виборок гострий ІН виявляли у 1,7%, хронічний ІН — у 0,2 %. Як правило, гострий ІН є основною причиною «невідомої ниркової недостатності» із збереженням діурезом та нормальними розмірами нирок. Захворювання нирок з ураженням виключно каналців та інтерстицію становить 20—40 % випадків ХНН та 10-25 % —ГНН. Етіологія, патогенетичні механізми розвитку та тактика лікування ще остаточно визначення. Саме тому вивчення питань етіології, перебігу, механізмів зворотнього розвитку та прогресування актуальні і на сьогоднішній день.

Метою нашої роботи було визначен-

ня етіологічних чинників, особливостей перебігу, коморбідних станів та розвитку інтерстиціального нефриту за даними п'ятирічного спостереження пацієнтів, які лікувалися у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу.

Аналізувалися хворі на гостру тубуло-інтерстиціальну нефропатію, які були госпіталізовані в Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу, що є клінічною базою Інституту нефрології, за період 2000-2005 року.

Діагноз гострий інтерстиціальний нефрит (тубуло-інтерстиціальна нефропатія) був попередньо верифікований, а надалі підтверджений у 52 пацієнтів. Вік хворих становив $37 \pm 5,38$ роки. Жінок було — 24, чоловіків — 28. Чоловіки та жінки хворіють на гострий ІН однаково часто незалежно від віку.

Аналіз етіологічних чинників показав, що гострий інтерстиціальний нефрит виник внаслідок дії багатьох чинників: у 17 хворих (33 ± 7 %) на фоні або безпосередньо після інфекційних захворювань (ГРВІ, грип, гострий тонзиліт) при мінімальному застосуванні лікарських засобів, у 14 (27 ± 6 %) пацієнтів після отруєння алкоголем, хімікатами, після харчових токсикоінфекцій, у 5 пацієнтів (10 ± 4 %) внаслідок токсико-алергічної дії антибактеріальних препаратів, нестероїдних протизапальних препаратів, у 2 пацієнтів (4 ± 3 %) після вживання анаболічних стероїдів, у 3-х (6 ± 3 %) на фоні метаболічних порушень (підвищення концентрації у крові уратів, оксалатів, кальцію) без/з іншими клінічними проявами подагри, у 11 (21 ± 6 %) хворих невідомої етіології. У 3 хворих інтерстиціальний нефрит невідомої етіології розвинувся на фоні вроджених аномалій структури нирки. Слід зазначити, що як правило, гострий інтерстиціальний нефрит є основною причиною «невідомої ниркової недостатності» зі збереженням діурезом та нормальними розмірами нирок.

Ми провели порівняння ступеню пошкодження нирок з етіологічним фактором, що дало нам змогу виділити дві групи хворих: 1 група (25 хворих) у яких відмічена швидка токсична дія етіологічного фактору (інфекція, отруєння алкоголем, хімікатами, харчові токсикоінфекції), при цьому захворювання дебютувало через 2-3 дні після дії етіологічного чинника, спостерігався більш

токсичний пошкоджуючий вплив на функцію нирок зі зниженням ШКФ < 29 мл/хв/ $1,73$ м² з/без анурії, 2 група (27 хворих) у яких розвиток клінічної симптоматики відмічено через 15-20 днів після дії етіологічного фактора з початковим зниженням ШКФ < 60 мл/хв/ $1,73$ м², чинником токсичної дії вважали прийом антибактеріальних препаратів, дію нестероїдних протизапальних засобів, вживання анаболічних стероїдів).

Всі хворі поступили у відділення зі скаргами на нудоту, слабкість, біль у попереку, зниження апетиту, головний біль, нудоту. У 12 пацієнтів спостерігалася блювота, у 28 хворих (54 ± 7 %) спостерігалася підвищення температури тіла у межах субфебрилітету, свербіння шкіри у 7 хворих (13 ± 5 %), висипка у вигляді макул або папул у 12 хворих (26 ± 6 %), артралгії у 10 хворих (19 ± 6 %). Класична триада: лихоманка, еозінофілія та порушення функції нирок констатовано у 48 ± 7 % хворих. Невеликі набряки відмічені у 8 хворих та були невеликими.

Відмічено наступні варіанти клінічного перебігу гострого інтерстиціального нефриту:

- розгорнута форма — лихоманка, еозінофілія, наявність/відсутність анемії, підвищена креатинінемія, підвищення артеріального тиску, гіпоізостенурія з тривалістю 3-4 місяці; в аналізах сечі сечовий синдром з/без гематурії. Нормалізація АТ настає на 1 тижні, креатинінемії — на 2-4 тижні, аналізів сечі та концентраційної функції нирок через 4-5 місяців констатована у 10 хворих (19 ± 6 %);
- «банальна» форма гострої ниркової недостатності – інтерстиціальний нефрит з анурією та ростом креатинінемії відповідно тривалості анурії констатована у 11 (21 ± 6 %) хворих;
- «абортивна» форма (анурії немає, рано з'являються поліурія, азотемія невисока, короткочасна) констатована у 20 (39 ± 7 %) хворих;
- «вогнищева» форма зі стертою симптоматикою (гіперкреатинінемія відсутня, падіння ШКФ у межах 40 мл/хв, швидко з'являється поліурія, зменшена відносна густина сечі) констатована у

11 хворих (21±6 %).

Лабораторні прояви гострого інтерстиціального нефриту характеризувалися підвищенням рівня креатиніну та сечовини у всіх хворих, зменшенням ШКФ до 40±5,8 мл/хв/1,73 м² у 37 хворих, в межах 27±3,2 мл/хв/1,73 м² у 19 хворих. У всіх хворих спостерігались зміни в аналізах сечі в межах сечового синдрому: протеїнурія до 0,5 г/добу, лейкоцитурія у 43 хворих (81±5 %), гематурія у 40 хворих (77±6 %), у 7 хворих макрогематурія), у 50 хворих (96±3 %) гіпоізостенурія. Бактеріурія констатована у 5 хворих, анемія у 21 хворого. Рівень артеріального тиску був в межах норми у 20 хворих, у 14 пацієнтів спостерігалася гіпотонія, у 13 хворих — підвищення артеріального тиску до 160/100 мм. рт. ст, у 8 хворих — спостерігалася більш істотне підвищення артеріального тиску.

Аналізувався перебіг захворювання впродовж 2-5 років. У більшості хворих (n=34, 65±7 %) захворювання закінчилося повною клініко-лабораторною ремісією, після 3 років спостереження вона була розцінена як виздоровлення. Серед цих хворих більшість була із 1 групи (захворювання дебютувало через 2-3 дні після дії етіологічного чинника).

У 12 хворих (23±6 %) захворювання набуло хронічного перебігу з повним відновленням азотовидільної функції нирок впродовж перших 6 місяців захворювання, показники ШКФ залишалися в межах 60-90 мл/хв/1,73 м², спостерігалися стабільні зміни в сечі та залізо-еритропоетиндефіцитна анемія у 5 хворих. При подальшому спостереженні у 2 хворих на фоні метаболічних зрушень (підвищення концентрації у крові уратів) спостерігали повторні порушення функціональної здатності нирок з повним її відновленням.

У 4 хворих (8±4 %) функціональна здатність нирок не відновилася, ШКФ залишилася 37±5,4 мл/хв/1,73 м² і захворювання набуло персистуючого перебігу.

У 2 хворих спостерігався прогресуючий перебіг захворювання, що потребувало застосування програмного гемодіалізу.

Нами більш детально проведено аналіз факторів ризику хронізації та несприятливого перебігу гострого інтерстиціального нефриту у всіх 18 хворих (11 чоловіків). Вивчення анамнезу та коморбідних станів показало, що 5 пацієнтів хворіли на гіпертонічну хворобу, 2 хворих — на ішемічну хворобу

серця, 5 пацієнтів курили більше 20 цигарок на добу, у 3 хворих констатована вроджена аномалія структури нирки, у 2 жінок в анамнезі була нефропатія вагітних з набряковим синдромом та протеїнурією, у 2 хворих спостерігалася ожиріння, у 4 хворих — гепатит В (у двох) та С (у двох). Інші коморбідні стани: патологія шлунка, кишківника, підшлункової залози не впливала на перебіг гострого інтерстиціального нефриту.

Таким чином, дані нашого аналізу свідчать, що інтерстиціальний нефрит (тубуло-інтерстиціальна нефропатія) є серйозним захворюванням, яке може бути наслідком багатьох причин, має різний перебіг, а у більше 30% пацієнтів має несприятливий перебіг: формується хронічне захворювання нирок. Приймаючи до уваги фактори, які можуть сприяти прогресуючому перебігу захворювання, доцільно, разом з лікуванням проводити роз'яснювальну роботу.

Література.

1. М.О.Колесник, Степанова Н.М., Дудар І.О.Тубуло-інтерстиціальний нефрит: діагностика та лікування Мистецтво лікування.-№ 2.-2004.— С. 14-18
2. Heptinstall R.H. Interstitial nephritis. // Pathology of the kidney.-Boston.-Toronto-London: Little, Brown a. Company.-1992.-V.2.-P.1315-1368.
3. Luber AD., Maa L, Lam M. Risk factors for amphotericin B-induced nephrotoxicity / J. Antimicrob. Chemother.-1999.-N.43.-P267-271.

Резюме

ПЯТИЛЕТНИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО НЕФРИТА. МЕХАНИЗМЫ ХРОНИЗАЦИИ И ПРОГРЕССА.

Дудар И.О., Величко М.Б., Крот В.Ф., Гончар Ю.И., Мюнталь О.М.

Данные проведенного анализа свидетельствуют, что интерстициальный нефрит (тубуло-интерстициальная нефропатия) является серьезным заболеванием, которое может быть следствием многих причин и имеет разное течение. У более чем 30% пациентов формируется хроническое заболевание почек. Принимая к сведению факторы, которые могут способствовать прогрессирующему ходу заболевания, целесообразно вместе с лечением проводить разъяснительную работу.

Summary

THE FIVE YEARS' CLINICAL ANALYSIS OF INTERSTITIAL NEPHRITIS. MECHANISMS OF CHRONIZATION AND PROGRESS.

*Dudar I. O., Velichko M.B., Krot V.F.,
Gonchar Yu.I., Mjuntal O.M.*

The data of the analysis carried out testify that interstitial nephritis (tubular

interstitial nephropathy) is a serious disease which can be consequence of many reasons and has different course. At more than 30 % of patients chronic disease of kidneys is formed. Taking into account factors which can promote a progressing course of the disease it is expediently, together with treatment to carry out an explanatory work.

УДК 616.575.191:616.61-002.78

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОДАГРИЧЕСКОЙ (ГИПЕРУРИКЕМИЧЕСКОЙ) НЕФРОПАТИИ

Ермолаева М.В., Астахова Н.Ю., Синяченко О.В., Лаушкина Е.М.

Донецкий государственный медицинский университет

Совершенствование методов диагностики и лечения подагры остается очень актуальной задачей. Нефропатия относится к наиболее частым висцеральным проявлениям болезни. Фактически подагра ассоциируется всегда не только с поражением суставов, а и почек. Нарушения почечных функций при специальных исследованиях можно обнаружить даже без явных клинических признаков нефропатии, а развивающаяся почечная недостаточность наиболее неблагоприятна в прогностическом отношении и является основной причиной смерти больных. За последние годы течение подагрической нефропатии изменилось, а патогенез ее рассматривается с позиции нарушений пуринового обмена и системы иммунитета.

Оценить роль иммунных нарушений, провоспалительных цитокинов и простагландинов в патогенезе различных клинко-лабораторных вариантов поражения почек у больных подагрой стало целью данного исследования.

Под наблюдением находились 127 больных подагрой в возрасте от 18 до 67 лет (в среднем $48,8 \pm 0,75$ лет). Среди этих пациентов было 116 (91,3%) мужчин и 11 (8,7%) женщин. Длительность заболевания составляла от 1 года до 36 лет (в среднем $10,0 \pm 0,66$ лет). Интермиттирующий артрит установлен в 29,9% наблюдений, хронический – в 70,1%, легкое, среднетяжелое и тяжелое течение патологического процесса – соответственно в 11,0%, 50,4% и

38,6% случаях. Периферические тофусы обнаружены у 54,3% больных, костные – в 6,7%. У 84,3% пациентов констатирована гиперурикемия (у мужчин >420 мкмоль/л и у женщин >360 мкмоль/л), у 51,2% – гиперурикозурия (>800 мг/сут), причем метаболический тип гиперурикемии имел место в 57,5% наблюдений, почечный – в 9,5%, смешанный – в 33,1%.

Уролитиазный тип подагрической нефропатии установлен у 37,8% больных, протеинурический – у 9,5%, латентный – у 52,8%. Почечная недостаточность I ст. констатирована в 16,5% наблюдений, II ст. – в 3,2%, III ст. – в 1,6%. У 3,2% пациентов имел место нефротический синдром. На предыдущих этапах почечные колики наблюдались в 20,5% случаев, отхождение с мочой конкрементов – в 13,4%.

У 92,9% больных первым признаком болезни был суставной криз (в 64,6% случаев I плюснефалангового сустава, в 21,3% - голеностопного, в 7,9% - коленного, в 6,3% - лучезапястного), а у 7,1% – почечная колика. Сужение суставной щели установлено в 55,9% наблюдений, изменения хряща – в 43,3%, остеокистоз – в 39,4%, узурация поверхностей костей – в 30,7%, эпифизарный остеопороз – в 15,8%, кальцификаты – в 13,4%, остеолиз – в 2,4%.

В сыворотке крови определяли уровни интерлейкина (IL) 1b, туморонекротического фактора а (TNFa), простагландинов (Pg) E2 и F2a. Использовали ридер "PR2100 Sanofi diagnostic pasteur" (Франция), набо-

ри “Amercham” (Великобритания) и “ProCon” (Россия). Кроме того, исследовали показатели циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), иммуноглобулинов (Ig) G, M, A, мочевой кислоты (МК), оксипуринола (ОП) и креатинина с подсчетов их клиренсов (анализаторы “Cone-Progress”, Финляндия и “Vitalab-Flexor”, Голландия), оценивали число сенсibilизированных лимфоцитов к почечному антигену (СЛП), а также активность ферментов пуринового обмена – ксантиноксидазы (КО), аденозиндезаминазы (АДА) и 5-нуклеотидазы (5-НТ) спектрофотометрическим методом (“СФ-46”, Россия). Высчитывали почечные клиренсы МК ($K_{МК}$) и креатинина ($K_{кр}$). Электрокардиографическое и эхокардиографическое исследования выполняли соответственно на аппаратах “Fukuda Denshi Cardimax-FX326” (Япония) и “SSA-270A-Toshiba” (Япония). Ультразвуковое исследование почек проводили на сонографе “SSD1100-Aloka” (Япония), радиоренографию – на аппарате “Gamma” (Венгрия).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена на компьютере с помощью корреляционного, одно- и многофакторного дисперсионного анализа (программы “Microsoft Excel” и “Statistica”). Выполнен анализ дисперсии, оценены средние значения, их ошибки, коэффициенты корреляции, критерии Стьюдента, Уилкоксона-Рао, Хи-квадрат и достоверность статистических показателей (p).

Общее состояние иммунитета и уровень провоспалительных цитокинов при подагрической нефропатии зависели от наличия гиперурикемии (соответственно $p=0,013$ и $p=0,033$). Необходимо отметить, что пол больных оказывал влияние на уровень ЦИК и IL1b ($p=0,038$ и $p=0,019$), наличие периферических тофусов – на содержание ЦИК и IgG ($p=0,046$ и $p=0,046$), течение артрита – на показатели IL1b ($p=0,002$), гиперурикемия – на концентрацию IgG ($p=0,002$), IgM ($p<0,001$) и СЛП ($p=0,048$), гиперурикурия – на IgG-емию ($p=0,016$).

При тяжелом течении подагры, по сравнению с остальными пациентами, уровень IL1b был выше в 2,1 раза ($p=0,004$), составляя $252,9 \pm 42,34$ пг/мл. Если в случаях периферических тофусов

концентрации IgG и ЦИК соответственно составили $13,3 \pm 0,49$ г/л и $62,0 \pm 5,39$ г/л, то без «подагрических шишек» – меньше на 12,8% ($p<0,001$) и 25,2% ($p<0,001$). У больных с гиперурикемией содержание в крови IgG было большим на 42,4% ($p<0,001$), а у лиц с гиперурикурией – на 12,8% ($p=0,045$). Показатели IgM-емии также отличали пациентов с гиперурикемией и без таковой (соответственно $2,1 \pm 0,12$ г/л и $1,1 \pm 0,11$ г/л; $p=0,001$), тогда как число сенсibilизированных к почечному антигену лимфоцитов в этих группах оказалось практически одинаковым (соответственно $2,8 \pm 0,17$ Г/л и $2,5 \pm 0,16$ Г/л).

На уровень урикемии оказывала влияние концентрация IgA в крови ($p<0,001$), при этом от МК крови зависело содержание IgG ($p<0,001$). Показатели урикемии прямо коррелировали с IgG ($p=0,026$) и IgA ($p=0,040$), а обратно – с P_gE2 ($p=0,019$). С последним параметром достоверная дисперсия отсутствовала.

Нужно отметить, что уровень IgM в крови прямо коррелировал с содержанием ОП ($p=0,029$), который определяется функцией почек и дозой применяемого ингибитора КО аллопуринола. Мы считаем, что при показателях IgM-емии более 1,8 г/л ($>M+3m$ больных) у больных с подагрической нефропатией доза аллопуринола должна контролироваться исследованием ОП в крови.

На уровень ЦИК и P_gF2a оказывала влияние активность КО (соответственно $p<0,001$ и $p=0,003$), на СЛП и IL1b – АДА ($p=0,001$ и $p<0,001$). Обнаружена прямая корреляционная связь активности КО с концентрацией ЦИК ($p=0,014$) и P_gF2a ($p=0,019$), а активности АДА – с показателями СЛП ($p=0,041$) и IL1b ($p=0,028$). В этой связи можно сделать следующие заключения: 1) урикодепрессоры (ингибитор КО аллопуринол, ингибитор фосфорибозилпирофосфата оротовая кислота) показаны больным при увеличении уровня ЦИК в крови более 62 г/л ($>M+3m$ больных); 2) при повышении СЛП более 3,2 Г/л и IL1b более 239 пг/мл показано назначение ингибиторов АДА (нитразепам, мепробамат). Фермент пуринового обмена 5-НТ взаимосвязан с уровнем провоспалительных простагландинов, что

подтверждают прямые корреляционные связи с содержанием P_gE2 ($p=0,003$) и P_gF2a ($p<0,001$). При этом 5-НТ определяет концентрацию P_gF2a ($p<0,001$), а активность данного фермента зависит от P_gE2 ($p=0,015$).

Тип подагрической нефропатии оказывал влияние на общий иммунный статус больных ($p=0,002$). Зависимость отдельных параметров от варианта поражения почек оказалась несущественной. При этом уровень сенсibilизированных к почечному антигену лимфоцитов четко воздействовал на формирование типа нефропатии ($p=0,001$). При латентной форме поражения почек показатели в крови IgG составили $12,5\pm 0,61$ г/л, IgA – $2,1\pm 0,08$ г/л, IgM – $1,7\pm 0,16$ г/л, ЦИК – $54,3\pm 4,04$ г/л, СЛП – $2,6\pm 0,19$ Г/л, IL1b – $154,3\pm 26,48$ пг/мл, TNFa – $318,4\pm 52,52$ пг/мл, P_gE2 – $3,8\pm 0,28$ нг/мл, P_gF2a – $15,6\pm 0,89$ нг/мл. Параметры у больных с уролитиазным типом оказались примерно такими же. Что касается протеинурического типа, то при нем возрастал уровень IgM до $2,6\pm 0,18$ г/л и СЛП до $4,2\pm 0,27$ Г/л. Эти значения отличались от аналогичных и у больных с латентным вариантом поражения почек (соответственно $p=0,003$ и $p<0,001$), и с уролитиазным ($p=0,009$ и $p<0,001$). Учитывая наибольшую тяжесть почечной патологии при протеинурическом типе можно сделать заключение, что показатели IgM в крови более 2,2 г/л (>M+3m больных) и СЛП более 3,2 Г/л относятся к прогнозно-негативным критериям в отношении течения заболевания.

На общее состояние иммунитета развитие почечной недостаточности оказывало слабое влияние, хотя от этого фактора течения подагрической нефропатии зависели концентрация в крови ЦИК ($p=0,048$) и число СЛП ($p<0,001$). Не установлено связи со снижением функции почек уровней IgG, IgA, IgM, IL1b, TNFa, P_gE2, P_gF2a. Показатели ЦИК у больных с сохраненной и сниженной функцией почек оказались одинаковыми, составляя соответственно $53,0\pm 2,97$ г/л и $55,2\pm 7,65$ г/л, тогда как число СЛП при почечной недостаточности было на 38,5% большим ($p=0,001$), составляя $2,6\pm 0,15$ Г/л и $3,6\pm 0,31$ Г/л.

Нарушения только секреторной

функции канальцев почек на состояние иммунитета больных подагрической нефропатией влияли незначительно, независимо от того, что изменения были односторонними или двухсторонними. Однако следует отметить зависимость содержания СЛП и IL1b от секреторной тубулярной дисфункции (соответственно $p=0,036$ и $p=0,032$).

Обнаружена обратная корреляционная связь между скоростью клубочковой фильтрации и содержанием IgM в крови ($p=0,036$). Этот факт еще раз отражает неблагоприятное течение подагрической нефропатии у лиц с гипер-IgM-емией. Не исключается патогенетическое значение отложений иммунных комплексов, содержащий IgM, в тканях почек, на что указывает и корреляция ЦИК в крови с клиренсом натрия ($p=0,049$). Гипотетически у больных подагрой с высоким уровнем ЦИК было бы показанным использование салуретиков, но механизм действия последних способствует развитию гиперурикемии за счет усиления реабсорбции МК в канальцах почек.

Необходимо отметить, что уровень провоспалительных простагландинов в крови по данным экскреторной урографии и реносонографии зависел от наличия у больных вторичного пиелонефрита ($p=0,046$), причем сказанное касалось и P_gE2 ($p<0,001$), и P_gF2a ($p<0,001$). Анализ дисперсии показал, что пиелонефрит воздействует также на число СЛП ($p=0,002$).

Таким образом, в патогенезе подагрической нефропатии участвуют иммунные нарушения с активацией провоспалительных цитокинов (IL1b, TNFa) и простагландинов (P_gE2, P_gF2a), которые связаны с течением артрита, клинико-лабораторным типом патологии почек и их функциональным состоянием, наличием вторичного пиелонефрита и периферических тофусов, а показатели коррелируют с уровнями МК и ОП в крови, активностью КО, АДА и 5-НТ. Представленные данные позволяют внедрить в клиническую практику принципиально новые подходы к лечению больных, с использованием ингибиторов цитокинов и эйкозаноидов (например, некоторых антиагрегантов), а также иммуномодулирующих средств.

Резюме

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПОДАГРИЧНОЇ (ГИПЕРУРИКЕМІЧНОЇ) НЕФРОПАТІЇ

Ермолаєва М.В., Астахова Н.Ю., Синяченко О.В., Лаушкина Е.М.

Показано, що в патогенезі подагричної нефропатії беруть участь імунні порушення з активацією прозапальних цитокінів (IL1b, TNFa) і простагландинів (PgE2, PgF2a), які пов'язані з перебігом артриту, клініко-лабораторним типом патології нирок і їх функціональним станом, наявністю вторинного пієлонефриту і периферичних тофусов, а показники корелюють з рівнями сечової кислоти і оксипуринолу в крові, активністю ксантиноксидази, аденозиндезамінази і 5-нуклеотидази. Представлені дані дозволяють упровадити в клінічну практику принципово нові підходи до лікування хворих, з використанням інгібіторів цитокінів і зйкозаноїдів (наприклад, деяких антиагрегантів), а також імуномодуючих засобів.

Summary

PATHOGENETIC ASPECTS OF GOUTY (HYPERURICEMIC) NEPHROPATHY.

Ermolaeva M.V., Astahova N.J., Sinyachenko O.V., Laushkina E.M.

It is shown that in pathogenesis of gouty nephropathy immune infringements with activation proinflammatory cytokines (IL1-beta, TNF-alfa) and prostaglandines (PgE2, PgF2a) which are connected with the course of arthritis, clinical-laboratory type of renal pathology and their functional condition, presence of a secondary pyelonephritis and peripheral tophysis and parameters correlate with levels of uric acid and oxipurinol in blood, activity of xantioxydase, adenosyndeiminase and 5-nucleotidase. The data submitted allow to introduce in clinical practice essentially new approaches to the treatment of patients with the use cytokines inhibitors and eukozanoides (for example, some antiagregants), and immunomodulating remedies.

УДК 616.12-008.331.1

ОСОБЛИВОСТІ ДІЯЛЬНОСТІ НИРОК ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ЗА УМОВ НАВАНТАЖЕННЯ СОЛЬОВИМ РОЗЧИНОМ

Свірський О.О., Пшевлоцька В.Г., Панов Б.В., Топор О.А.

*Одеський державний медичний університет,
Український науково-дослідний інститут медицини транспорту*

Вступ

Гомеостатична функція нирок безпосередньо впливає на стан судинного тону-су, забезпечуючи сталість іонного, осмотичного, волемічного та кислотно-лужного балансу водних секторів організму [5]. При цьому, перебіг есенціальної гіпертензії у людини супроводжується закономірними змінами діяльності нирок, включаючи перебудову каналцевого транспорту осмотично активних речовин, а також внутрішньо-ниркових гуморальних механізмів ауторегуляції [9]. Відомо, що ниркам належить важлива роль в організмі у процесах синтезу та біотрансформації важливих регуляторів судинного тону-су – молекул оксиду азоту та ангіотензину-II [13, 17] і що ре-нальні механізми адаптації до підвищеного артеріального тиску є також важливою ланкою хронізації гемодинамічних патологічних зрушень [11, 15]. Таким чином, хоч

діяльність нирок за умов гіпертонічної хвороби (ГХ) є вторинною щодо перебудови системного кровообігу, але й до патогенезу захворювання залучена безпосередньо.

Мета і завдання дослідження

Метою роботи було вивчення функціонального стану нирок у вперше виявлених пацієнтів з есенціальною гіпертензією, а завданням – 1) дослідження особливостей реакції нирок у хворих на ГХ у відповідь на водне навантаження і навантаження розчином хлориду натрію та 2) дослідження стану ниркового транспорту ендогенних нітратів і нітритів у первинно виявлених хворих на есенціальну гіпертензію.

Пацієнти і методи дослідження

Відбирали пацієнтів незалежно від статі з первинно виявленою есенціальною гіпертензією віку 35-40 років (n=10). Показники артеріального тиску (АТ) в групі хворих на ГХ в середньому склали 160±7/

100±3 мм рт. ст. В контрольну групу відбирали практично здорових осіб віку 30-45 років з АТ 130±2/80±4 мм рт.ст. (n=17). Всього було обстежено 27 осіб, серед яких – 5 жіночої статі і 22 – чоловічої. Дослідження функції нирок проводили у відповідності з методикою, рекомендованою МОЗ України [1]: вранці, натще пацієнт випивав порцію води в об'ємі 0,5% від маси тіла і після одногодного спокійного сидіння спорожнявав сечовий міхур для дослідження сечі. Зразу ж у кожній обстежуваній особі збирали зразки крові пункцією ліктьової вени. Кров стабілізували гепарином і 15 хв. центрифугували при 3000 об/хв. В отриманих зразках плазми крові і сечі визначали величину осмоляльності криоскопічним методом на осмометрі (3D3, США), концентрацію креатиніну, загального кальцію, нітритів і нітратів [3] фотометричним методом на спектрофотометрі СФ-46 (Росія). В сечі також визначали концентрацію білку реакцією з сульфосаліциловою кислотою [4]. Через 24 години після водного навантаження виконували навантажувальну пробу 0,5% розчином хлориду натрію в об'ємі 0,5% від маси тіла за таким же протоколом, як і при водному навантаженні. Статистичний аналіз отриманих даних проводили методикою з використанням критерію Ст'юдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Як свідчать отримані результати досліджень (табл.), навантаження сольовим розчином у групі практично здорових осіб, у порівнянні з водним навантаженням, призводить до зниження об'єму діурезу, до зростання значень осмоляльності сечі, а також до підвищення концентрації креатиніну та ендогенних нітратів у сечі. Водночас у тій же групі здорових осіб в тому ж досліді навантаження сольовим розчином показники видалення нирками білку, креатиніну, осмотично активних речовин (ОАР), нітритів і нітратів істотно не змінювались. В той же час, при навантаженні розчином хлориду натрію групи хворих на ГХ, у порівнянні з водним навантаженням, не відбувається зменшення об'єму діурезу, а, навпаки, рівні останнього вдвічі перевищують однойменні показники осіб контрольної групи. При цьому зазначимо, що концентрація білку в сечі та його екскреція у хворих на ГХ є істотно вищими, ніж у групі

нормотензивних осіб.

Вважаємо за важливе підкреслити, що у відповідь на навантаження сольовим розчином у групі хворих на ГХ реєструється помірне зменшення темпів видалення нирками білку. Окрім цього, різновид рідинного навантаження організму в групі осіб з підвищеним АТ, на відміну від контрольної групи, не впливає суттєво на показники осмоляльності сечі і екскреції нирками ОАР. Також не виявлено статистично значимих змін показників осмоляльності плазми крові хворих на ГХ за умов навантаження сольовим розчином, а в групі нормотензивних осіб використання розчину хлориду натрію супроводжується помірним підвищенням осмоляльності плазми крові. Аналіз екскреції нирками нітритів (NO²⁻) і нітратів (NO³⁻) ендогенного походження показав, що у хворих на ГХ темпи видалення нирками NO²⁻ і NO³⁻ зростають у порівнянні з контролем. Застосуванням же у пацієнтів з есенціальною гіпертензією сольового розчину констатовано підвищення втрат нирками як кінцевих продуктів окислення молекули оксиду азоту – NO³⁻, так і NO²⁻ – фізіологічно активних метаболітів NO [8] на тлі зменшення рівня NO²⁻ та зростання концентрації NO³⁻ в плазмі крові.

Таким чином, власні дослідження дозволяють стверджувати про наявність певних закономірних особливостей реакції нирок первинно виявлених хворих на есенціальну гіпертензію у відповідь на водне і водно-сольове навантаження. Зокрема, відзначимо, що в даній групі, в порівнянні з групою нормотензивних осіб, зареєстровані максимальні значення діурезу, а також збільшення екскреції нирками білку і ОАР на тлі відносно низьких величин осмоляльності сечі і концентрації креатиніну в сечі.

На підставі отриманих результатів можна висунути припущення, що приріст ренальних втрат ОАР і рідини у хворих значною мірою обумовлений зменшенням ефективності транспорту речовин в тих сегментах нефрона, які розташовані в медулярній зоні нирки, тобто, в тих відділах канальця, яким належить ключова роль у механізмах формування концентрованої сечі. Оскільки відомо, що здатність нирок людини до формування концентрованої сечі може зменшуватись уже в дебюті ГХ [11], Cowley A. W. et al. констатують, що на

Таблиця

Діяльність нирок хворих на есенціальну гіпертензію за даними водного навантаження та навантаження розчином хлориду натрію. $\bar{M} \pm m$

Показаники	Водне навантаження		Навантаження сольовим розчином	
	Хворі n=10	Контроль n=17	Хворі n=10	Контроль n=17
Діурез, мл/г/70 кг м.т.	253±12	175±7 p<0,01	248±19	111±5 p<0,01
Білок сечі, мг/л	37±4	12±2 p<0,01	18±3	16±2
Екскреція білка, мг/г	8,3±0,7	1,9±0,2 p<0,01	4,1±0,2	1,8±0,1 p<0,01
Креатинін сечі, ммоль/л	6,5±0,9	7,8±0,5	5,9±0,7	15±0,8 p<0,01
Екскреція креатиніну, ммоль/г	1,1±0,3	1,4±0,1	1,5±0,3	1,8±0,2
Осмоляльність сечі, мосмоль/кг H ₂ O	411±19	406±17	449±28	683±15 p<0,01
Екскреція ОАР, мосмоль/г	104±5	77±4 p<0,01	111±7	78±3 p<0,01
Нітрити сечі, мкмоль/л	1,9±0,3	0,8±0,1 p<0,01	2,8±0,3	1,3±0,1 p<0,01
Екскреція нітритів, мкмоль/г	0,46±0,02	0,14±0,01 p<0,01	0,70±0,05	0,12±0,01 p<0,01
Нітрати сечі, мкмоль/л	51,3±1,1	43,5±0,7 p<0,05	63,2±1,5	54,7±1,0 p<0,05
Екскреція нітратів, мкмоль/г	12,7±0,7	6,9±0,3 p<0,01	15,2±0,6	6,7±0,5 p<0,01
Кальцій сечі, ммоль/л	1,47±0,08	2,20±0,05 p<0,01	1,59±0,06	2,29±0,04 p<0,01
Екскреція кальцію, ммоль/г	0,37±0,05	0,35±0,02	0,37±0,04	0,26±0,02
Осмоляльність плазми крові, мосмоль/кг H ₂ O	300±1	293±1 p<0,01	302±2	299±1
Нітрити плазми крові, мкмоль/л	2,4±0,2	4,1±0,2 p<0,01	1,4±0,3	4,5±0,2 p<0,01
Нітрати плазми крові, мкмоль/л	12,5±0,5	5,6±0,3 p<0,01	14,6±0,6	5,9±0,2 p<0,01
Креатинін плазми крові, мкмоль/л	116±7	53±3 p<0,01	98±4	61±2 p<0,01

n-кількість спостережень;

p-показник вірогідності відмінностей у порівнянні з групою хворих на есенціальну гіпертензію.

початковій фазі захворювання не відбувається патологічних зрушень структурно-функціональних параметрів паренхіми нирок і вважають, що така перебудова діяльності органу є адаптивною з проявом підсилення впливу низки гуморальних регуляторів судинного тонусу і водно-сольового обміну (оксиду азоту, похідних арахідонової кислоти, атріального натрійуретичного пептиду, аргінін-вазопресину), без суттєвих коливань параметрів клубочкової фільтрації і ниркової гемодинаміки.

Результатами ж власних досліджень доведено зростання концентрації креатиніну плазми крові у групі первинно виявле-

ності PAC [16].

Аналізуючи дані літератури і результати власних досліджень, можна дійти висновку, що зміни діяльності нирок у первинно виявлених хворих на ГХ проявляють помірні ознаки патології органу як на судинно-клубочковому, так і на каналцевому рівнях. Окрім цього, співставлення реакції нирок нормо- і гіпертензивних осіб на водне і водно-сольове навантаження дає змогу зробити припущення про особливості стану гуморальних механізмів регуляції функції нирок. Зокрема, зменшення протеїнурії у хворих на АГ за умов навантаження розчином хлориду натрію є, можливо, на-

них хворих на есенціальну гіпертензію, що є надійним маркером зниження клубочкової фільтрації [10]. Окрім цього поділяємо точку зору, що посилення протеїнурії у осіб даної групи є несприятливим прогностичним чинником і може свідчити про залучення нирок до патологічного процесу [7]. Дослідниками показана важлива роль ренін-ангіотензинової системи (РАС) в посиленні протеїнурії за умов експериментальної патології нирок [6], де шляхом пригнічення РАС блокаторами ангіотензин-І-перетворюючого ферменту, а також і селективними блокаторами до рецепторів ангіотензину-ІІ [12] виявлено покращення обмінної функції нирок зі зменшенням протеїнурії. З іншого боку, в літературі є повідомлення, що надходження надлишку хлориду натрію до організму призводить до зниження актив-

слідком пригнічення PАС. Поряд із цим, динаміка видалення нирками ендogenous NO²⁻ та NO³⁻ за умов дотримання методики проведення функціонального тесту [1] досить об'єктивно відображує рівень системної продукції оксиду азоту [2].

З орієнтиром на відоме, що нітрит-аніон є фізіологічно важливою молекулою, яка використовується в ресинтезі NO [8], абсолютні показники ниркових втрат NO²⁻ на тлі зменшення концентрації нітритів в плазмі крові можна розглядати як ознаку послаблення канальцевої реабсорбції сполуки [18]. З іншого боку, молекула оксиду азоту безпосередньо приймає участь в регуляції системного тону судин і функціонального стану ниркової паренхіми [14]. Тому ми й вважаємо, що дослідження видалення нирками ендogenous нітратів і нітритів має самостійне діагностичне значення.

Висновки

1. У первинно виявлених пацієнтів з есенціальною гіпертонією, за умов навантаження водою і розчином хлориду натрію, закономірно порушується діяльність нирок, що проявляється протеїнурією, зростанням видалення нирками рідини та осмотично активних речовин.
2. У хворих на есенціальну гіпертонію екскреція нирками ендogenous нітритів і нітратів вища, ніж у нормотензивних осіб.

Список літератури

1. Гоженко А.І., Долوماتов С.І., Лобанов О.К., Котюжинська С.Г. Спосіб діагностики сечового синдрому за Гоженко. – Информ.лист № 250-2002.
2. Гоженко А.І. Роль оксиду азоту в молекулярно-клітинних механізмах функції нирок // Український біохімічний журнал. – 2002. – Т. 74, № 4а. – С. 96.
3. Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевская Т.В. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма // Клиническая и лабораторная диагностика. - 1994. - №6. - С.19-20.
4. Михеева А.И., Богодарова И.А. К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56. - Лабораторное дело. - 1969. - №7. - С. 441-442.
5. Наточин Ю.В. Основы физиологии поч-

ки. - Л.: Медицина, 1982. – 207 с.

6. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Тубуло-інтерстиціальний синдром. - Чернівці: Медакадемія, 2002. – 221 с.
7. Ратнер М.Я., Серов В.В., Томилина Н.А. Ренальные дисфункции. - М.: Медицина, 1977. – 289 с.
8. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. М.: Наука, 1998. – 156 с.
9. Серов В.В., Пальцев М.А. Почка и артериальная гипертензия (морфофункциональный анализ). – М.: Медицина, 1993. – 256 с.
10. Шюк О. Функциональное исследование почек. -Прага.: Авиценум, 1981. – 463 с.
11. Cowley A. W., Mattson D. L., Lu Sh., Roman R. J. The Renal Medulla and Hypertension // *Hypertension*. – 1995. – V.25. – P.663-673.
12. Crowe A. V., Howse M., Vinjamuri S. et al. The antiproteinuric effect of losartan is systemic blood pressure dependent // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2003. – V.18, N10. – P. 2160-2164.
13. Ingerter C., Grima M., Coquard C., Barthelmebs M., Imbs J.-L. Effects of dietary salt changes on renal renin-angiotensin system in rats // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2002. – V.283, N5. – F995-F1002.
14. Kurtz A., Wagner C. Role of nitric oxide in the control of renin secretion // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 1998. – V. 275, N 6. – F849-F862.
15. Ollerstam A., Pittner J., Persson A. E., Thorup C. Increased Blood Pressure in Rats after Long-Term Inhibition of the Neuronal Isoform of Nitric Oxide Synthase // *J. Clin. Invest.* – 1997. – V.99, N 9. – P.2212-2218.
16. Skott O. Renin. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2002. – V. 282, N 4. – R937-R939.
17. Susic D., Varagic J., Frohlich E. D. Isolated Systolic Hypertension in Elderly WKY Is Reversed With L-Arginine and ACE Inhibition // *Hypertension*. – 2001. – V. 38. – P.1422-1429.
18. Zeballos G.A., Bernstein R.D., Thompson C.I., Forfia P.R. Pharmacodynamics of

Plasma Nitrate/Nitrite as an Indication of Nitric Oxide Formation in Conscious Dogs // Circulation. – 1995. – V. 91, N 12. – P.2982-2988.

Резюме

ОСОБЕННОСТИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПОЧЕК БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В УСЛОВИЯХ НАГРУЗКИ СОЛЕВЫМ РАСТВОРОМ

Свирский О.О., Пшевлотская В.Г., Панов Б.В., Топор О.А.

Целью работы было изучение функционального состояния почек у первичных пациентов с эссенциальной гипертензией в условиях индуцируемого диуреза, а также исследования особенностей выведения почками эндогенных нитритов и нитратов у больных гипертонической болезнью. При условиях индуцируемого диуреза обследовано 10 пациентов с первично выявленной эссенциальной гипертензией 35-40-летнего возраста. Контролем выбрано 17 практически здоровых нормотензивных лиц такого же возраста. Установлено, что у первично выявленных пациентов с эссенциальной гипертензией в условиях нагрузки водой и 0,5% раствором хлорида натрия происходит закономерный рост выведения почками жидкости, осмотически активных веществ и белка. Показано, что у больных эссенциальной гипертензией экскреция

почками эндогенных нитритов и нитратов выше, чем у нормотензивных лиц.

Summary

FEATURES OF PATIENTS WITH THE ARTERIAL HYPERTENSION KIDNEYS ACTIVITY AT THE CONDITIONS OF SALT SOLUTION LOADING

Svirskij O.O., Pshevlotskaja V.G., Panov B.V., Topor O.A.

The aim of the work presented is to study functional condition of primary patients with kidneys essential hypertension at conditions of induced diuresis, as well as researches of the features of removing by kidneys endogenous nitrites and nitrates at patients with hypertension. Under the conditions of induced diuresis 10 patients with primarily revealed essential hypertension aged 35-40-years old have been surveyed. By the control they have chosen practically healthy 17 normotensive persons of the same age. It has been established that at primarily revealed patients with essential hypertension at the conditions of aqueous loading and 0,5 % solution of sodium chloride occur natural growth of removing by kidneys of a liquid, osmotically active substances and protein. It is shown that at the patients with essential hypertension excretion by kidneys of endogenous nitrites and nitrates is higher, than at normotensive persons.

106

УДК 616-071:616.61

МЕЖФАЗНАЯ ТЕНЗИОРЕОМЕТРИЯ МОЧИ - НОВЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК

Синяченко О.В.

Донецкий государственный медицинский университет

В состав мочи человека входят многие низко- и высокомолекулярные поверхностно-активные вещества, которые способны адсорбироваться на жидких границах раздела фаз и изменять поверхностное (межфазное) натяжение (ПН), ускорять или замедлять процессы переноса вещества и энергии через биологические мембраны. На самом высоком уровне биологической организации поверхностно-активные (сурфактантные) свойства обеспечиваются мембранными межмолекулярными взаимосвязями,

обусловленными гидрофобными силами. Известны десятки методов изучения ПН, которые основаны на прямом измерении капиллярных сил, действующих на искривленные жидкие поверхности (методы Дю-Нуи, Вильгельми, капиллярного поднятия, статической и динамической капли и др.), анализе формы жидкой поверхности (методы осциллирующей и суживающейся струи, формы капли или пузырька) или разности давлений над искривленной поверхностью (метод максимального давления в пузырьке, растущей

капли и т.д.). Перечисленные методы отличаются диапазоном измеряемых времен существования межфазной поверхности (так называемого «времени жизни»), скоростью и степенью деформации поверхности в процессе измерений, точностью и воспроизводимостью результатов.

В наибольшей степени для анализа мочи удовлетворяют предъявляемым требованиям тензиометры, основанные на методе максимального давления в пузырьке. Тензиометр «MPT-Lauda» (Германия) позволяет получать кривую динамического ПН в диапазоне времен от 0,001 до 100 сек. с воспроизводимостью не менее 0,2%. Процедуры калибровки, тестирования, измерений и расчетов в MPT полностью автоматизированы. Информация о полученных результатах измерений представляется на экране компьютера и может быть записана в виде, удобном для последующего хранения, обработки, передачи в информационные сети и т.д. Разделение интервала между пузырьками на так называемое «мертвое время» и период «жизни поверхности» основано на существовании критической точки зависимости давления от расхода воздуха. В этой точке происходит переход от пузырькового режима истечения газа из капилляра к струйному. Метод можно использовать для измерения динамических натяжений очень вязких биологических жидкостей ($>150 \text{ мНм}^{-2}$). Результаты исследований мочи представляются в виде тензиограмм (кривых зависимости ПН от времени), на которых компьютер определяет точки, соответствующие $t=0,01 \text{ сек}$ (σ_1), $t=1 \text{ сек}$ (σ_2) и $t=100 \text{ сек}$ (σ_3). Кроме того, подсчитывается угол наклона кривой (λ) в координатах ПН $t^{-1/2}$.

Для определения ПН на границах жидкость-газ или жидкость-жидкость используется метод висящей капли. Одним из основных его преимуществ для исследования мочи человека является простое и удобное термостатирование пробы, широкий диапазон измерений времени жизни капли ($>10000 \text{ сек.}$), что дополняет возможности метода максимального давления в пузырьке (MPT), перекрывая область длинных времен. Комбинация

двух методов дает доступный для исследований временной интервал от 0,001 до 10000 сек. Дополнительным преимуществом метода висящей капли является возможность изучения дилатационных реологических (механических) характеристик адсорбционных слоев путем скачкообразного или гармонического изменения площади капли и последующего анализа изменения ПН и фазового угла (угла между амплитудными значениями деформации). Быстрое расширение капли может привести к увеличению ПН, если адсорбционный монослой обладает вязкостью и эластичностью. Вязкоэластичность включает в себя эластичную часть, определяемую только обратимыми процессами в монослое, и вязкую, связанную с потерей энергии на любые релаксационные процессы на границе раздела или вблизи межфазной границы. В наших исследованиях мы использовали стрессовую деформацию расширения поверхности и поэтому определяли суммарный модуль вязкоэластичности (ϵ). После расширения капли ПН мочи медленно релаксирует (возвращается к своему первоначальному значению). Закон изменения ПН после стрессовой деформации с высокой точностью описывается экспоненциальным уравнением. Время релаксации (τ) характеризует способность монослоя восстанавливать первоначальное состояние.

Хронический гломерулонефрит характеризуется повышением ϵ мочи и показателей ПН в зоне коротких и средних времен существования поверхности на фоне снижения статического (равновесного) ПН и соотношения углов наклона кривых тензиореограмм, на что закономерно влияют нефротический синдром и снижение функции почек. Морфологический вариант заболевания имеет свои особенности изменений параметров межфазной тензиореометрии мочи, причем тяжесть тубулоинтерстициальных изменений отражает критерий степени нарушений динамического ПН, а сосудов – соотношение равновесного ПН мочи и крови.

При системной красной волчанке наблюдаются снижения σ_2 и λ мочи. Физико-химическое состояние данной био-

логической жидкости зависит от характера течения заболевания и тесно связано со степенью активности патологического процесса. Параметры динамических межфазных тензиореограмм определяют такие признаки болезни, как суставной, кожный и мышечный синдромы, капилляриты пальцев рук, церебральный васкулит и алопеция, а также поражение почек, сердца (миокардит, перикардит), легких (пневмонит) и селезенки. Показатели межфазных тензиореограмм при волчаночном гломерулонефрите зависят от наличия нефротического синдрома и почечной недостаточности, а снижение σ_2 мочи является прогнознегативным критерием течения почечной патологии. На состояние адсорбционных межфазных тензиореограмм мочи при люпус-нефрите оказывают свое влияние многие белковые, небелковые азотистые, липидные и неорганические соединения в биологической жидкости, обладающие сурфактантными и поверхностно-инактивными свойствами.

При хронической нефропатии у больных системной склеродермией параметры межфазной активности зависят от тяжести почечной патологии. Дисперсионный анализ показывает, что имеет место влияние склеродермической нефропатии на показатели σ_2 мочи. При развитии изменений со стороны почек увеличиваются σ_1 и σ_2 на фоне уменьшения τ . Нарушения физико-химических свойств мочи при системной склеродермии обнаруживаются в 3,5 раза чаще, чем изменения клинических анализов данной биологической жидкости. Показатели равновесного ПН обратно коррелируют с вязкоэластичными свойствами мочи. Общее физико-химическое состояние жидкости зависит от пола больных, который оказывает влияние на ε мочи. Равновесная межфазная активность прямо коррелирует с уровнями среднего артериального давления, лейкоцитурии и эритроцитурии, τ мочи обратно соотносится с показателями общей протеинурии и фибронектинурии, мало связано с уровнем β_2 -микроглобулинурии. На равновесное ПН мочи оказывают влияние концентрации калия и фосфора в данной биологической

жидкости. Вязкоэластичные свойства обратно соотносятся с клиренсами калия и натрия. В большей степени с состоянием азото- и электролитовывделительной функции почек связано τ , о чем свидетельствуют корреляционные связи с показателями в крови креатинина, мочевины, мочевой кислоты, клиренсами натрия, магния, хлора и фосфора. Существует зависимость функционального состояния почек от σ_4 , ε и τ мочи. Вязкоэластичные свойства оказывают влияние на состояние почечного плазмотока. Между τ и почечным сосудистым сопротивлением обнаруживаются обратные корреляционные связи. На физико-химические свойства мочи воздействуют величины канальцевой секреции и почечного плазмотока.

У больных ревматоидным артритом также наблюдаются нарушения динамического ПН, вязкоэластичности и релаксации мочи, что зависит от формы нефропатии (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, амилоидоз почек), ее тяжести и длительности течения, общей степени активности патологического процесса, нефрогемодинамики, уровней протеинурии и β_2 -микроглобулинурии. Нефропатия при реактивном хламидий-индуцированном артрите проявляется изменениями ε мочи, что коррелирует с показателями фибронектинурии, β_2 -микроглобулинурии, нитридурии (стойкие метаболиты оксида азота), величинами почечного плазмотока, сосудистого сопротивления и объема канальцевой секреции. От концентрации низко- и высокомолекулярных белков в моче зависит физико-химическое состояние данной биологической жидкости у больных подагрической нефропатией, что проявляется увеличением параметров динамического ПН и снижением релаксационных свойств.

Гломерулонефрит при геморрагическом васкулите вызывает изменения таких биофизических свойств мочи, как ПН в зоне коротких часов существования поверхности, ε и τ , что по данным межфазной тензиореометрии позволяет прогнозировать течение патологического процесса, определяется наличием нефротического синдрома, почечной недо-

статочности и артериальной гипертензии, коррелирует с уровнями белков мочи, клиренсовыми тестами и показателями нефрогемодинамики.

Сахарный диабет характеризуется снижением ПН в области средних и длинных времен «жизни» поверхности, а также λ тензиограмм мочи. Без поражения почек наблюдается уменьшение σ_2 и σ_3 , тогда как развитие манифестной диабетической нефропатии проявляется снижением σ_1 мочи. Если появление хронического пиелонефрита у больных сахарным диабетом характеризуется значительным повышением ПН мочи, то без сахарного диабета σ_2 существенно снижается. Для нефротического синдрома и почечной недостаточности свойственно уменьшение σ_2 и σ_3 , а отличие между этими признаками болезни характеризуется λ . На эти показатели оказывает свое существенное влияние σ_1 сыворотки крови. Степень нарушений углеводного обмена и уровень натрийурии влияют на σ_1 мочи, концентрации калий- и магнийурии – на σ_4 .

Таким образом, физико-химическое состояние мочи у больных с различной почечной патологией зависит от множества факторов, но решающее влияние оказывают разнообразие веществ, обладающие как сурфактантными, так и поверхностно-инактивными свойствами. Межфазная тензиореометрия мочи во многом зависит от клинического течения болезни, наличия нефротического синдрома и почечной недостаточности, степени поражения клубочков, канальцев, стромы и сосудов. В процессе успешной медикаментозной терапии болезней почек и проведения эфферентных методов лечения (плазмафереза, гемосорбции, ультрафильтрации, диализа), лазеро- и ультрафиолетового облучения крови, а также после трансплантации почки показатели динамических межфазных тензиограмм нередко восстанавливаются, а значит дают возможность контролировать ход осуществляемых лечебных мероприятий.

Резюме

МІЖФАЗНА ТЕНЗИОРЕОМЕТРІЯ СЕЧІ - НОВИЙ МЕТОД ДІАГНОСТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ НИРОК

Синяченко О.В.

Показано, що фізико-хімічні властивості сечі у хворих з різною нирковою патологією залежать від безлічі чинників, але вирішальний вплив надають різноманітні речовини, що володіють як сурфактантними, так і поверхнево-інактивними властивостями. Міжфазна тензиореометрія сечі багато в чому залежить від клінічного перебігу хвороби, наявності нефротичного синдрому і ниркової недостатності, ступеня ураження клубочків, канальців, стромы і судин. В процесі успішної медикаментозної терапії хвороб нирок і проведення ефферентних методів лікування (плазмаферезу, гемосорбції, ультрафільтрації, діалізу), лазеро- і ультрафіолетового опроміювання крові, а також після трансплантації нирки показники динамічних міжфазних тензиограмм нерідко відновлюються, а значить дають можливість контролювати хід здійснюваних лікувальних заходів.

Summary

INTERPHASE TENSIOREOMETRIA OF URINE - A NEW METHOD OF KIDNEYS DISEASES DIAGNOSTICS

Sinyachenko O.V.

It is shown that physical and chemical condition of urine at patients with various renal pathology depends on the variety of factors but the key influence is rendered with the various substances possessing surfactant and superficial - inactive properties. Interphase tensiometry of urine in many respects depends on clinical course of disease, presence of nephrotic syndrome and renal insufficiency, a degree of glomeruli, tubules, stroma and vessels defeat. During successful medicamentous therapy of renal diseases and carrying out of efferent methods of treatment (plasmoferesis, hemisorbtion, ultrafiltrations, dialysis), lasero-and a ultra-violet irradiation of blood, and also after transplantation of a kidney the parameters of dynamic interphase tensiogrammes are quite often restored, so enable to supervise a course of carried out medical actions.

УДК 616.61-008.64:611.61-018

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ В НИРКАХ ПРИ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Федорук О.С., Владиченко К.А., Жуков В.А.

*Кафедра анестезіології, реаніматології та урології
Буковинського державного медичного університету*

На даний час продовжується вивчення впливу ішемії на тканину нирок при різноманітних захворюваннях не тільки з боку патофізіологічних механізмів, але і гістологічних та морфологічних змін, які виникають при даному стані.

Так, гістологічно при світловій мікроскопії ниркові клубочки при ішемічній гострій нирковій недостатності (ГНН) виглядають інтактними. В подальшому у проксимальних канальцях (ПК) виявляється вогнищевий некроз епітелію, висота щітчастої облямівки звичайно знижена, на окремих ділянках вона повністю відсутня, що дає привід помилково розпізнавати їх як дистальні. Надглядається відшарування епітелію від базальної мембрани. Просвіт ПК звичайно не заповнений, їх діаметр не перевищує норму, в той час як дистальні канальці звичайно розширені, в них містяться гіалінові та гранулярні циліндри або пігмент у хворих з гемолізом і рабдоміолізом [1,3]. При експериментальній ішемічній ГНН некротизується незначна частина епітелію ПК, проміжне число клітин знаходиться у стані апоптозу (фрагментація ДНК ендонуклеазами), а основна маса пошкоджується сублетально, залишається життєздатною і в подальшому заміщує втрачений епітелій. Якщо біопсія нирки виконана не в перші дні після розвитку ГНН, ці пошкодженні клітини можуть виглядати нормальними [2,5].

Чи зазнають клітини некрозу або апоптозу, чи залишаються непошкодженими - залежить від їх забезпечення АТФ. При зменшенні запасів АТФ менше 15% від початкового рівня - розвивається некроз. У своїх дослідженнях W.Lieberthal та співавт. (1998) з'ясували, що при ступені дефіциту АТФ від 25 до 70% виникає апоптоз, який зберігається підсиленням до 4 місяців після ішемічного пошкодження [9].

У родину ендонуклеаз (протеази клітинної смерті, капсази) входять інтерлейкін 1-в-конвертуючий ензим (IKE) та інші ферменти. G.Kaushal і співавт. (1999) вста-

новили, що після ішемії в тканині нирок посилена експресія капсази-1, IKE, капсази-2 (Nedd 2), капсази-3 (СНН32) та капсази-6 (Mch 2). Bonventre I. (1993) довів, що одразу після відновлення кровообігу в тканині починається проліферація життєздатних клітин (яка досягає максимальних проявів на 2-3 добу від початку реперфузії) та їх міграція, після якої поновлюється цілісність епітеліального покриву [7]. Shimizu A. та Yamanka N. (1998) продовживши ці дослідження з'ясували, що персистуючий апоптоз посилює репараційний процес. Сприяють стабілізації елементів цитоскелету теплові шоківі протеїни 25, 70 і 72, експресія яких в тканині нирок досягає максимуму в перші часи після відновлення кровотоку [6].

Первинна патологія, яка викликала ГНН, надає певні властивості морфологічній картині ураження нирок. У хворих з гепатorenальним синдромом, додатково до картини гострого тубулярного некрозу, знаходять зелено-блакитні кристали лейцину, пофарбовані жовцю циліндри, оточені поліморфно-ядерними лейкоцитами, вакуолізацію з жовчними пігментами в цитоплазмі епітелію ПК, який зберігся [1,10]. При нефротичному синдромі, який розвинувся на фоні мінімальних клінічних змін, незважаючи на клініку ГНН, гістологічні зміни широко варіюють від нормальної гістологічної картини до гострого тубулярного некрозу [8,14].

Про ГНН внаслідок інтерстиційного нефриту (найчастіше медикаментозного генезу), в інтерстиції виявляють інфільтрати, які складаються з великих та малих лімфоцитів і еозинофілів. Епітелій канальців ділянками зберігає нормальну структуру, в інших ділянках знаходять зміни, характерні для гострого тубулярного некрозу. У зонах значної інфільтрації виявляють повну обтурацію канальців епітеліальними клітинами, а в канальцях, які збереглися – дезінтеграцію базальних мембран із втратою білково-

го каналцевого ультрафільтрату [16, 18, 25].

Раніше рахували, що до ішемічного пошкодження найбільш чутливі ПК, однак M.Brezic та співавт. (1984) та S.Rosen та співав. (1992) довели, що зовнішня смужка внутрішньої медули, яка і в фізіологічних умовах функціонує на межі гіпоксії (отримує до 10% ниркового кровотоку), зазнає значного ушкодження при порушенні кровообігу нирок. В цій ділянці розташовано висхідне коліно петлі Генле, в якому в нормі реабсорбується до 20 % натрію, що фільтрується в нирках. Якщо потреба в енергії, необхідній для транспорту іонів, перестає відповідати надходженню кисню, гіпоксія може поглибитись і, як наслідок, розвиваються морфологічні зміни [4, 5, 17].

Доведено, що апікальні та базолатеральні мембрани клітин ПК різні в функціональному і морфологічному відношенні, забезпечують полярність клітин, яка підтримується актином. Достатньо жорсткий цитоскелет необхідний для гомеостатичної функції цього відділу нефрону: ділянки апікальної мембрани кожні 10 хвилин утворюють ендоплазматичні вирости, які мають рідинну та абсорбтивну фази, під час яких відбувається поглинення речовин або видалення макромолекул із гломерулярного ультрафільтрату. На базальній мембрані розташована Na-K-АТФаза, яка відіграє ключову роль в процесах реабсорбції [20, 21].

При експериментальній ішемії вже через 5-10 хвилин після перетискання ниркової артерії порушується структура доменів апікальної та базолатеральної мембран, що супроводжується транслокацією Na-K-АТФази на апікальну мембрану, а лейцинамінопептидази – на базальну. Дислокація Na-K-АТФази призводить до порушення реабсорбції натрію та інших речовин, транспорт яких споріднено з натрієм [23]. Виникає саме така ситуація, коли клітини, які вдаються морфологічно нормальними, не в змозі підтримувати рідинно-електролітний баланс. Строки відновлення цитоскелету та полярності клітини залежать від тривалості ішемії. При 15-хвилинному припиненні ниркового кровообігу для цього потрібна 1 доба, а при 50-хвилинній ішемії – багато днів [4, 19, 28]. Van de Water B. та співав. (1994) довели, що деякі нефротоксини, а саме S-кон'югати L-

цистеїну, пошкоджуючи F-актин цитоскелету, викликають відторгнення клітин ПК і в кінцевому результаті не тільки порушують важливі клітинні структури, а і ставлять під питання нормальне функціонування даного відділу нефрону. При нефротоксичній ГНН відторгненні клітини можуть обтурувати просвіт каналців і скрізь ділянки розриву тубулярної базальної мембрани відбувається втрата ультрафільтрату. Ці порушення за механізмом зворотної тубулогломерулярної взаємодії викликають спазм ниркових судин і зниження швидкості клубочкової фільтрації [12-14, 24].

Виявлено, що обтурація каналців відбувається відторгненим, але життєздатним епітелієм, який завдяки взаємодії інтегринів із специфічним мембранним рецептором налипає до плазматичних клітинних мембран [22]. Введення в ниркову артерію щурів (після періоду ішемії) синтетичного пептиду, який блокує цю взаємодію, попереджує обструкцію каналців і подальше зниження клубочкової фільтрації. У 1987 р. Olsen I. та Solen A. у своїх дослідженнях довели, що втрата ультрафільтрату скрізь пошкоджені стінки каналців, відповідальна не більш ніж за 5% зниження функції нирок при гострому тубулярному некрозі, тоді як зменшення висоти щіткової облямівки проксимальних каналців та площі базолатеральних мембран корелюють з максимумом функціональних розладів при ГНН [18-20].

За результатами досліджень А.І.Гоженко, В.П.Пішака, Ю.Є.Рогового (2001-2004), ушкодження ПК спостерігається при численних захворюваннях нирок. Доведено, що висока чутливість ПК до пошкоджуючих факторів обумовлена: розташуванням їх переважно у кірковій речовині нирок у ділянках з високим парціальним тиском кисню, високою чутливістю до ішемії, активацією пероксидного окиснення ліпідів, вмістом великої кількості лізосом, лабілізація яких за умов розвитку патології сечовидної системи може викликати його ушкодження [4-6]. Аналогічні результати отримано в експерименті при моделюванні сулемової нефропатії, гломерулонефриту типу Ліндермана-Магузі, гемічної гіпоксії, ішемії з подальшою реперфузією, сальмонельозного ендотоксикозу, високобілкового навантаження нирок шляхом введення в черевну порожнину бичачого сироватково-

го та яєчного альбумінів, жовчного перитоніту [7-8]. Дослідження показали, що для усіх моделей ГНН були характерні однакові зміни функціонального стану нирок: зниження діурезу, зростання концентрації креатиніну та сечовини в плазмі крові, зниження швидкості клубочкової фільтрації, зростання екскреції білка, значне зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію, збільшення вміст малонового альдегіду у кірковій речовині нирок [2, 3].

Моделювання різних патологічних станів з ушкодженням нирок виявило, що зміни структурно-функціонального стану нирок і патофізіологічний механізм ушкодження однаковий для різної патології нирок. Ушкодження нирок сприяє навантаженню на енергозалежні механізми, які діють в нефроні. Це призводить до зниження енергозалежної проксимальної реабсорбції іонів натрію із загрозою втрати цього електроліту з сечею. Зростання постачання Na^+ до macula densa дистального відділу нефрону викликає активацію внутрішньониркової ренин-ангіотензинової системи із спазмом приносячої артеріоли за механізмом тубулогломерулярного зворотного зв'язку. Дані зміни призводять до ішемії кіркової речовини нирок із активацією реакції пероксидного окиснення ліпідів. Як наслідок, збільшується вміст малонового альдегіду в кірковій речовині нирок. Пошкодження проксимального відділу нефрону обумовлює порушення реабсорбції білка з розвитком протеїнурії. Зниження клубочкової фільтрації зумовлює ретенційну азотемію, зростання креатиніну в плазмі крові [3-5].

Аналіз експериментальних та клінічних досліджень щодо ушкодження нирок різними патологічними чинниками, узагальнення цих даних може слугувати підґрунтям для розробки та впровадження в клінічну практику нових методів профілактики та лікування захворювань, які супроводжуються нирковою недостатністю.

Література

1. Возіанов О.Ф., Федорук О.С., Гоженко А.І. Гостра ниркова недостатність. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т., 2003. – 376 с.
2. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис. докт. мед. наук. - Киев, 1987. - 35 с.
3. Гоженко А.І., Роговий Ю.Є., Федорук О.С. “Приховане” ушкодження проксимального відділу нефрону // Одес. мед. ж. – 2001. – №5. – С. 16-19.
4. Пішак В.П., Білоокий В.В., Роговий Ю.Є. Вплив введення стерильної жовчі в очеревинну порожнину на функціональний стан нирок // Бук. мед. вісник. – 2004. – Т.8, №3. – С. 172-176.
5. Пішак В.П., Білоокий В.В., Роговий Ю.Є. Універсальність ушкодження проксимального каналця при захворюваннях нирок // Бук. мед. вісник. – 2005. – Т.4, №1. – С. 72-76.
6. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Роль катепсину Д кіркової речовини нирок у пригніченні проксимальної реабсорбції іонів натрію за умов масивної протеїнурії // Укр. мед. Альманах. – 2000. – Т.3, №1. – С. 135-138.
7. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Тубуло-інтерстеційний синдром. – Чернівці: Медакадемія, 2002. – 221с.
8. Пішак В.П., Роговий Ю.Є., Дікал. М.В. та ін. Біохімічні аспекти дисрегенерації за умов розвитку тубуло-інтерстеційного синдрому // Бук. мед. вісник. – 2005. – Т.4, №1. – С. 201-203.
9. Роговий Ю.Є., Бойко О.В., Філіпова Л.О. Функціонально-структурна характеристика сегментів нефрону // Фізіол. ж. – 2003. – Т.49, №6. – С. 94-100.
10. Wojakowski K., Abramczyk P., Wojakowska M. et al. Fucoidan improves the renal blood flow in the early stage of renal ischemia/reperfusion injury in the rat // J. Physiol. Pharmacol. - 2001. - V. 52, N 1. - P. 137-143.
11. Debbagh A., Dassouli B., Hafiani M. et al. Acute renal insufficiency due to hydronephrosis // Ann. Urol. - 2001. - V. 35, N 1. - P. 26-29.
12. Jorres A., Frei U. Acute kidney failure // Internist. - 2001. - V.42, N3. - P. 379-388.
13. Khanna N., Nguyen H. Reversible acute renal failure in association with bilateral ureteral obstruction and hydronephrosis in pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2001. - V.184, N2. - P. 239-240.
14. Kim S.J., Lim Y.T., Kim B.S. et al. Mechanism of reduced GFR in rabbits

- with ischemic acute renal failure // *Ren. Fail.* - 2000. - V.22, N2. - P. 129-141.
15. Knotek M., Esson M., Gengaro P. et al. Desensitization of soluble guanylate cyclase in renal cortex during endotoxemia in mice // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2000. - V. 11, N 11. - P. 2133-2137.
 16. Kooman J.P., Barendregt J.N., van der Sande F.M. et al. Acute pyelonephritis: a cause of acute renal failure? // *Neth. J. Med.* - 2000. - V.57, N5. - P. 185-189.
 17. Lalau J.D. Metformin retention independent of renal failure in intestinal occlusion // *Diabetes Metab.* - 2001. - V.27, N1. - P. 24-28.
 18. Lins R.L., Elseviers M., Daelemans R., De Broe M.E. Problems in the development, validation and adaptation of prognostic models for acute renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2001. - V.16, N6. - P. 1098-1101.
 19. Mashiach E., Sela S., Weinstein T. et al. Mesna: a novel renoprotective antioxidant in ischaemic acute renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2001. - V.16, N3. - P. 542-551.
 20. Melnikov V.Y., Ecker T., Fantuzzi G. et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure // *J. Clin. Invest.* - 2001. - V.107, N9. - P. 1145-1152.
 21. Okusa M.D., Linden J., Huang L. et al. Adenosine receptor-mediated inhibition of renal injury and neutrophil adhesion // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* - 2000. - V.279, N5. - P. 809-818.
 22. Perazella M.A. COX-2 inhibitors and the kidney // *Hosp. Pract.* - 2001. - V.36, N3. - P. 43-55.
 23. Rabb H., Chamoun F., Hotchkiss J. Molecular mechanisms underlying combined kidney-lung dysfunction during acute renal failure // *Contrib. Nephrol.* - 2001. - V. 3, N 132. - P. 41-52.
 24. Rabb H., Wang Z., Postler G., Soleimani M. Possible molecular basis for changes in potassium handling in acute renal failure // *Am. J. Kidney Dis.* - 2000. - V. 35, N 5. - P. 871-877.
 25. Rabkin R., Fervenza F., Tsao T. et al. Hepatocyte growth factor receptor in acute tubular necrosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2001. - V. 12, N 3. - P. 531-540.
 26. Romano G., Giagu P., Favret G., Bartoli E. Effect of endothelin 1 on proximal reabsorption and tubuloglomerular feedback // *Kidney Blood Press. Res.* - 2000. - V. 23, N 6. - P. 360-365.
 27. Sheridan A.M., Bonventre J.V. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* - 2000. - V. 9, N 4. - P. 427-434.
 28. Sheridan A.M., Bonventre J.V. Pathophysiology of ischemic acute renal failure // *Contrib. Nephrol.* - 2001. - V. 3, N 132. - P. 7-21.

Резюме

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Федорук О.С., Владиченко К.А., Жуков В.А.

Проведен обзор литературы об особенностях структурно-функционального состояния почек при урологической патологии, которая сопровождается почечной недостаточностью. Показаны характерные структурно-функциональные изменения, которые возникают в результате ишемического повреждения ткани почек при почечной недостаточности. Результаты могут служить основой для разработки мероприятий предупреждения нарушения функции почек при почечной недостаточности, в том числе урологического генезиса.

Summary

STRUCTURAL – FUNCTIONAL CHANGES IN THE KIDNEYS IN RENAL FAILURE

Fedoruk O.S., Vladychenko K.A., Zhukov V.A.

The authors have carried out a bibliographical review pertaining the specific characteristics of the structural – functional condition of the kidneys in the case of urologic pathology accompanied by renal failure. Characteristic structural – functional changes, arising due to ischemic damage of the renal tissue in case of renal failure have been demonstrated. The results may serve as a basis for elaborating measures of preventing renal dysfunctions in renal failure, including those of urologic genesis.

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 небіволол (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 каліємії. 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 цефалоспорины IV поколения цефепим. Приводимые в таблице антибиотики применялись как в монотерапии так и в комбинациях.

Обоснованием применения цефалоспоринов IV поколения цефепима является высокая чувствительность микробиологической флоры как Грам (+) так и Грам (-) к этому антибиотику, а также его относительно не высокая стоимость.

На рисунке, приводимом выше, мы приводим микробиологический мониторинг этого антибиотика к флоре высеваемой в нашей клинике.

Дозирование антибактериальных препаратов проводилось в основном в «диализной» дозировке т.е. 1/2 дозы суточной, в тяжелых случаях протекания инфекции дозировку увеличивали до 3/4 суточной дозы.

Таким образом, исходя из практики последних лет, одним из самых широко применяемых антибиотиков в практике лечения инфекции у больных с острой почечной недостаточностью и СПС является цефепим и клиндомицин.

Однако, цефалоспорины IV поколения начали превалировать при выборе назначения антибиотиков учитывая их широкий спектр действия, низкую нефротоксичность, а также применяемую фармакоэкономику.

Литература

1. Неймарк А.И., Неймарк И.И., Калинин А.П. Эфферентная терапия при хирургическом и урологическом заболеваниях. – Красноярск., 1991.-С.152-156.
2. Подготовка и проведение эфферентных методов лечения / Метод.пособие для врачей под ред. Ю.М.Лопухина // Эфферентная терапия. – 1996. – Т.2, №4.-С.3-35.
3. Рудаков А.В. Цефалоспорины IV поколения в терапии тяжелых госпитальных инфекций: фармакоэкономические ас-

Таблица
Антибиотики, применяемые при лечении больных

	Название антибиотиков	Количество больных
1	Имипенем	2
2	Меропенем	3
3	Цефепим	19
4	Цефтазидим	19
5	Цефоперазон	2
6	Клиндомицин	13

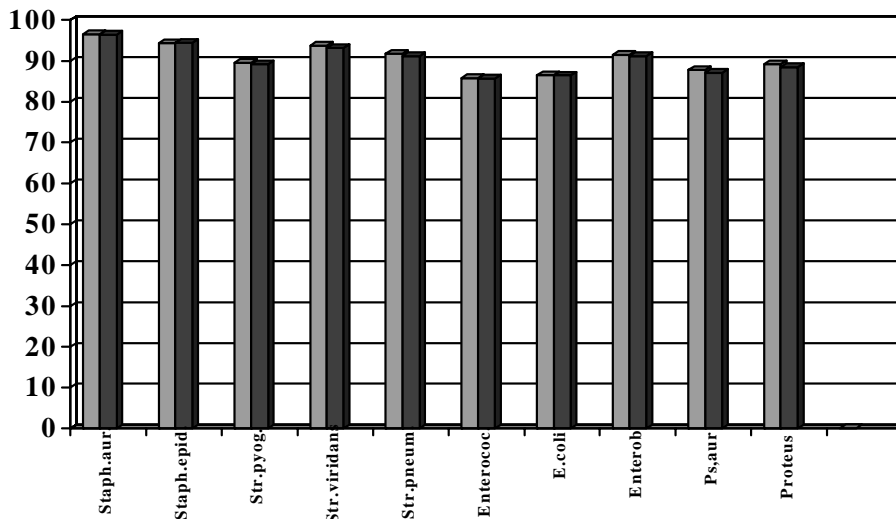


Рис. 1. Чувствительность к цефепиму (максипиму) различных штаммов, выделенных в 2003, 2005 г.

пекты. Антибиотики и химиотер. 2001; 9:33-39.

4. Руднов В.А. Выбор режимов антибактериальной терапии при нозокомиальных инфекциях в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Ibid; 3-5.
5. Фомина И.П. Опыт применения в России цефалоспоринов IV поколения цефепима (Максипима) при лечении у больных с тяжелыми инфекциями. Там же; 9:45-47
6. Яковлев В.П. Применение цефепима для лечения больных с тяжелыми госпитальными инфекциями. Там же; 1999; 11:37-43.
7. Яковлев С.В. Когда нужны цефалоспорины четвертого поколения? Там же; 1999; 11:4-6.
8. Яковлев С.В. Оптимизация эмпирической антибактериальной терапии жизнеугрожающих госпитальных инфекций. Cons Med 2002; экстра выпуск: 14-17
9. Protsenko D., Yakovlev S., Gelfand B., et al. Antibiotic cycling in ICU: results of 1.5-year experience. 14th Eur Congr Clin Microb Infect Dis. Prague, 2004; Abstr P751

10. Romashov O., Yakovlev S., Siborenko S. et al. Clinical effectiveness of cefepime in case of third-generation cephalosporins treatment failure in nosocomial infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. 14th Eur Congr Clin Microb Infect Dis. Prague, 2004; Abstr P751

Резюме

ГОСТРА НИРКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ І ОСОБЛИВОСТІ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

Харченко Л.А., Якуб А.А., Іванчинов І.Г.

Проведений аналіз лікування 26 хворих з синдромом позиційного стискання у відділенні екстракорпоральної детоксикації лікарні №3 м. Києва.

Виходячи з практики останніх років, одним з самих широко вживаних антибіотиків в практиці лікування інфекції у хворих з гострою нирковою недостатністю і синдромом позиційного стискання є цефепим і кліндомицин.

Проте, цефалоспорини IV покоління

почали превалювати при виборі призначення антибіотиків враховуючи їх широкий спектр дії низьку нефротоксичність, а також вживану фармако-економіку.

Summary

ACUTE RENAL INSUFFICIENCY AND SOME FEATURES OF THERAPY WITH ANTIBIOTICS

Harchenko L.A., Yacub A.A., Ivanchinov I.G.

The analysis of treatment of 26 patients with syndrome of compression (SC) in the unit of extracorporeal detoxication of hospitals №3 (Kiev) is carried out.

Proceeding from practice of last years one of the most widely used antibiotics in practice of treatment of an infection at patients with acute renal insufficiency and syndrome of positional compression is cefepime and clindomycine.

However, cefalosporines of IV generations prevail at a choice of antibiotics prescribed, taking into account their wide spectrum of action, low nephrotoxicity and also used pharmacological economy.

УДК: 614.2:616.61/63 - 002

ПРОГРАМА КЛІНІКО-ОРГАНІЗАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ, СПРЯМОВАНИХ НА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ

Шіфріс І.М.

Інститут нефрології АМН України, Київ.

Міська поліклініка № 2, м. Вінниця

Введення.

Щорічне зростання кількості хворих на інфекції сечової системи (ІСС), зменшення рівня захворюваності на фоні зростання поширеності, випередження темпу зменшення диспансеризації темпу зменшення госпіталізації, низький рівень санітарно-освітньої роботи серед населення свідчать не тільки про не відповідність сучасним вимогам якості надання медичної допомоги хворим із зазначеною патологією а й вказують шляхи, які сприятимуть зміні ситуації на краще [2, 3, 5].

Об'єкти. Інфекції сечової системи.

Контингенти. Дорослі амбулаторні пацієнти.

Методи дослідження. Описове моделювання.

Результати та обговорення

В реалізації основної мети завдання провідне місце належить розробці її широкому впровадженню в практику системи організаційних та лікувально-діагностичних заходів, основаних на чітких стандартах та алгоритмах, як ключової ланки реформування медичної допомоги. Використання алгоритмів і стандартів обумовлює необхідність покращення якості лікування конкретного хворого на інфекції сечової системи, а також зменшення вартості діагностики та лікування за рахунок уніфікації діагностичних і лікувальних маніпуляцій.

Стандарти та алгоритми – складові єдиного технологічного процесу, що передбачає використання найбільш ефективних й економічних методів діагностики й ліку-

вання з врахуванням всіх відомих індивідуальних особливостей пацієнта, перебігу захворювання, кадрових, матеріально-технічних та інших можливостей медичних закладів. Обов'язковою умовою є також можливість інтерпретації їх лікарем-користувачем в кожній конкретній ситуації.

На наведених вище принципах ґрунтується розроблена структурована система клініко-організаційних заходів по оптимізації медичної допомоги хворим на інфекції сечової системи в амбулаторних умовах, що є особливо важливим в умовах реформування первинної медико-санітарної допомоги на засадах загальної практики – сімейної медицини, коли найраціональніший варіант надання медичної допомоги й найоптимальніший маршрут просування пацієнта в системі медичного обслуговування буде визначати лише сімейний лікар, що має забезпечити економічно доцільну та медично ефективну діяльність всієї первинної ланки системи охорони здоров'я. На підставі досвіду надання допомоги хворим на інфекції сечової системи, даних літератури та керуючись Наказом МОЗ України від 23.02.2001р. № 72 «Про затвердження окремих документів з питань сімейної медицини», була розроблена система клініко-організаційних заходів, спрямованих на підвищення ефективності комплексу методів профілактики, ранньої діагностики та оптимізації обрання маршруту, за яким хворий може своєчасно отримати найбільш повну та кваліфіковану допомогу в умовах існуючої системи надання медичної допомоги зазначеним контингентам хворих. [1, 3, 7]

Для підвищення результативності діяльності лікаря загальної практики/сімейного лікаря необхідним є чітке визначення меж його компетенції та стандартизація медичної практики за допомогою застосування клінічних алгоритмів з використанням принципів доказової медицини й досвіду практики. Саме ця складова роботи первинної медико-санітарної допомоги стала підґрунтям для складення алгоритму координації медичних маршрутів пацієнтів з наявністю змін у загальному аналізі сечі, який представлений на мал. 1.

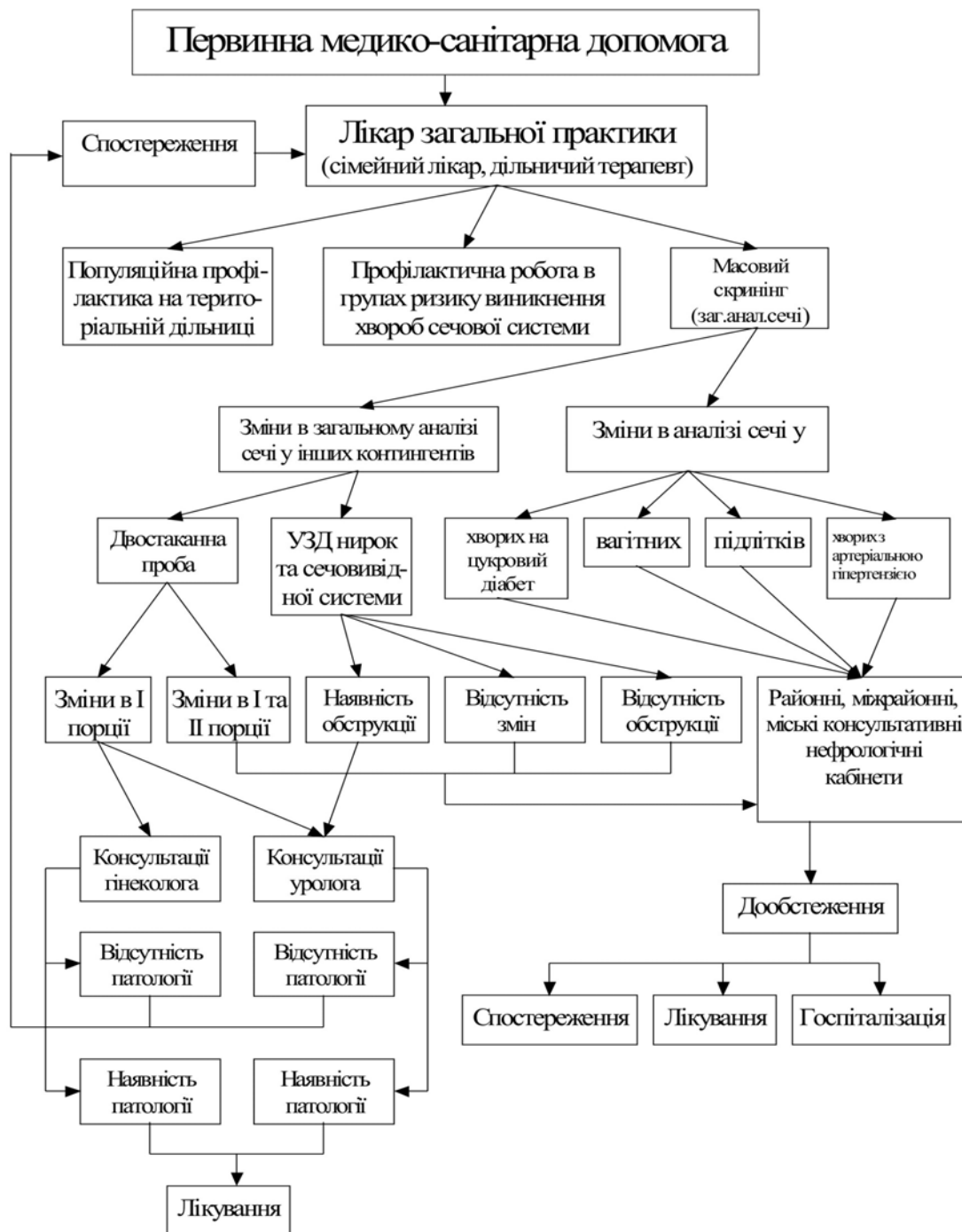
Першочерговими завданнями лікаря загальної практики є проведення заходів

первинної та вторинної профілактики на територіальній дільниці [4, 7].

Зважаючи на те, що темою поглибленого дослідження було покращення надання медичної допомоги хворим на інфекції нирок та сечовивідних шляхів на амбулаторному етапі було складено алгоритм діагностики та лікування хворих із зазначеною патологією. Він є провідним в системі заходів щодо оптимізації спеціалізованої допомоги визначеній категорії хворих і представлений на мал. 2. З метою можливості широкого використання в загальній практиці, передбачене застосування тих із загальноклінічних та лабораторних методів діагностики, що є достатньо доступними, інформативними, економічними і використовуються в лікувальних закладах всіх рівнів. Термін виконання комплексу зазначених діагностичних заходів, обсяг яких достатній для прийняття відповідальних рішень, рекомендовано намагатись реалізувати впродовж 3 – 5 годин з моменту звернення хворого.

Вузловим моментом діагностики на етапі первинної ланки є диференціація між ускладненою та неускладненою інфекцією сечової системи. Топічна діагностика та подальша тактика і стратегія ведення хворого з ускладненою ІСС визначаються лікарем-нефрологом.

Програма інформаційно-просвітницької діяльності, як складова системи, наведена на мал.3. і головна мета її полягає в необхідності усвідомлення узгодженості дій, спрямованих на раннє виявлення інфекцій сечової системи. При розробці інформаційних заходів виходили з даних, отриманих в ході соціологічного дослідження серед хворих з зазначеною патологією. Переважна кількість респондентів виявила потребу в отриманні кваліфікованих порад щодо ефективних профілактичних заходів при безпосередньому спілкуванні з лікарем [6]. На цьому етапі значне місце приділяється лікарям загальної практики/сімейним лікарям, від належного проведення ними заходів профілактики та своєчасного спрямування хворих з ІСС до нефролога в багатьох випадках залежить кінцевий результат. Це обумовлює необхідність проведення серед них комплексу організаційних заходів, направлених на удосконалення знань про етіопатогенез, діагностику та

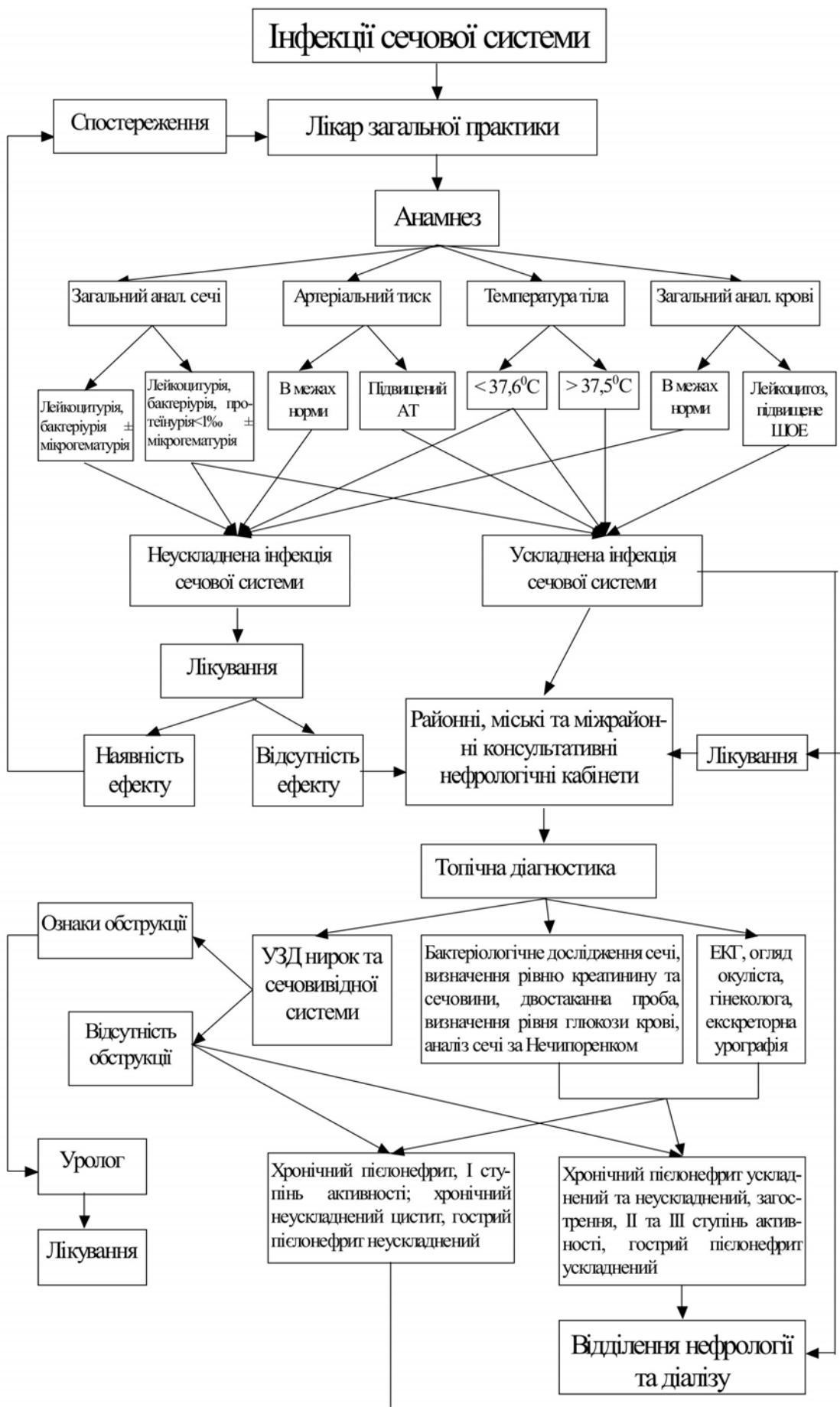


Мал.1. Алгоритм маршрутизації потоку хворих з наявністю змін в загальному аналізі сечі.

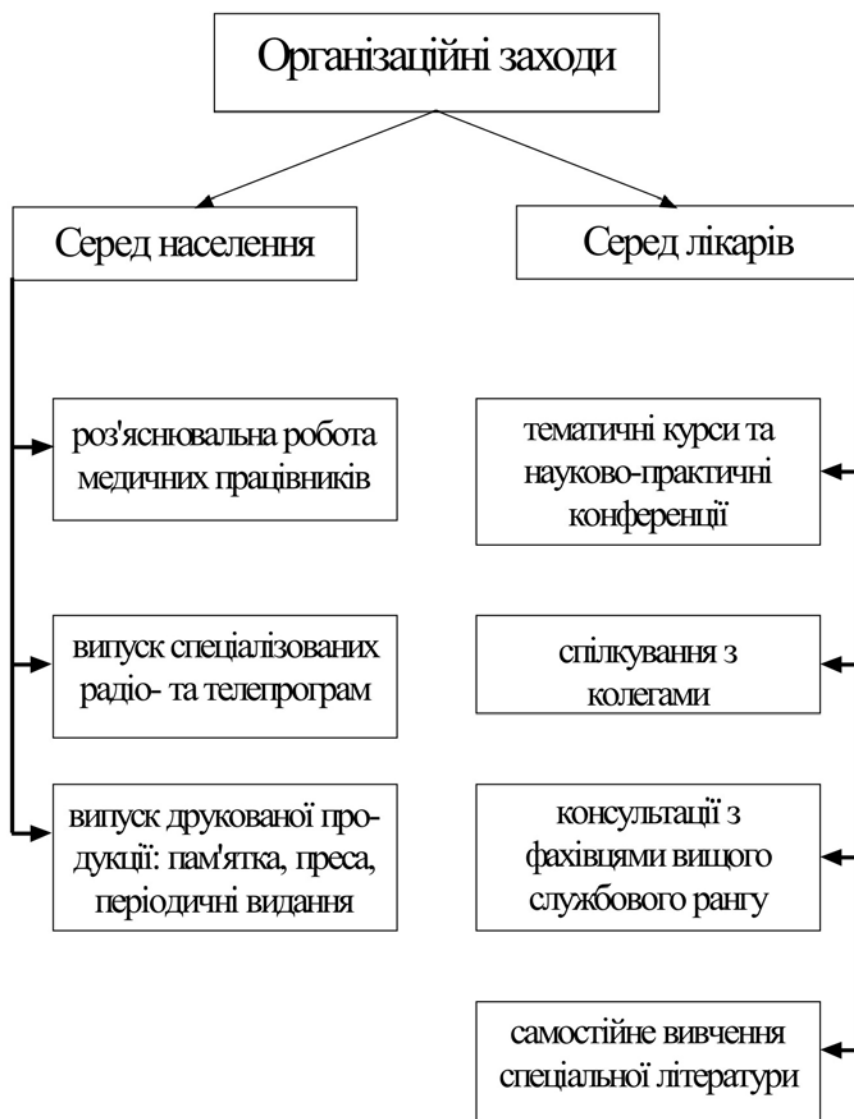
лікування ІСС, врегулювання суб'єктивно-етичних відносин між лікарями та пацієнтом і лікарем, вироблення мотивації до просвітницької діяльності з пацієнтами 3 групи ризику на ІСС3 .

Попереднє визначення результативності розробленої системи клініко-організаційних заходів проводилось на базі міської поліклініки №2 міста Вінниці, структурним підрозділом якої є міський нефро-

логічний кабінет, протягом другого півріччя 2005 року. Порівняння показників медико-статистичної звітності проводилось з аналогічним періодом 2004 року. Завдяки впровадженню комплексу запропонованих заходів кількість відвідувань хворих на ІСС в нефрологічному кабінеті за період, який підлягав вивченню, збільшилась на 10,6 %, кількість випадків тимчасової непрацездатності зменшилось в 2,6 рази (П півріччя



Мал.2. Алгоритм діагностики та лікування ІСС в амбулаторних умовах.



Мал.3. Програма інформаційно-просвітницької діяльності

2005 року – 23 випадки, П півріччя 2004 року – 61 випадок), кількість днів тимчасової непрацездатності зменшилось на 269 днів (П півріччя 2005 року – 223 дні, П півріччя 2004 року – 429 днів), що склало 62,7%.

Висновки:

- Основою оптимізації якості надання медичної допомоги хворим на ІСС в умовах реформування первинної медико-санітарної допомоги на засадах загальної практики – сімейної медицини є розробка та впровадження в практику комплексу клініко-організаційних заходів, оснований на чітких стандартах та алгоритмах, провідним з яких є запропонований алгоритм діагностики та лікування зазначених контингентів;

- маршрутизація потоку хворих базується на поетапному виконанні заходів первинної і вторинної профілактики та спрямована на забезпечення необхідного рівня медичної допомоги згідно розробленим стандартам та алгоритмам;

- організаційні заходи передбачають проведення на всіх етапах програм інформаційно-просвітницької діяльності.

Література:

1. Дядык А.И., Колесник Н.А . Инфекции почек и мочевыводящих путей. –Донецк: КП «Регион», 2004, — 400с.
2. Колесник М.О. Специализована допомога хворим нефрологічного профілю та шляхи її удосконалення //Актуальні проблеми нефрології: Зб. наук. праць. – (Вип.9). – Київ: Задруга, 2003. – С.38-46.
3. Колесник М.О., Сайдакова Н.О., Специализована медична допомога дорослим хворим нефрологічного профілю в Україні за 2004 рік // Український журнал нефрології та діалізу. – 2005. – №2. – С.26-32.

4. Лисенко Г., Хіміон Л. Профілактичні програми в практиці сімейного лікаря. // Ліки України. – 2005.-№ 1. – С. 5 – 8.
5. Шіфріс І.М. Поширеність та захворюваність на інфекції нирок та сечовивідних шляхів //Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2003. – Т.7. – №2. — С.756-758.
6. Шіфріс І.М. Роль соціологічного дослідження в оцінці стану медичної допомоги хворим на інфекції нирок та сечовивідних шляхів //Вісник Вінницького

державного медичного університету. – 2005. – Т.9. – №1. — С.172-174

7. Наказ МОЗ України від 23.02.2001р. № 72 «Про затвердження окремих документів з питань сімейної медицини».

Резюме

ПРОГРАММА КЛИНИКО-ОРГАНИЗАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ БОЛЬНЫМ С ИНФЕКЦИЯМИ МОЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ

Шифрис И.М.

В статье представлена комплексная программа клинико-организационных мероприятий, направленных на повышение эффективности оказания медицинской по-

мощи больным с инфекциями мочевой системы в условиях реформирования медицинской отрасли.

Summary

THE PROGRAM OF THE CLINICAL & ORGANIZATIONAL FACILITIES FOCUSED ON THE INCREASE OF EFFICIENCY OF PROVIDING MEDICAL CARE TO THE PATIENTS WITH THE INFECTIONS OF THE URINARY TRACTS IN THE CONDITIONS

Shifris I.M.

The complex program of the clinical & organizational facilities focused on the increase of efficiency of providing medical care to the patients with the infections of the urinary tracts in the conditions of reformation of health care system is presented in the article.

УДК 616.61-008.64:616-099

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗА ГОСТРИХ ОТРУЄНЬ

Федорук О.С., Владиченко К.А.

Кафедра анестезіології, реаніматології та урології Буковинського державного медичного університету

Вступ

Відомо, що нирки досить часто уражуються при токсичних впливах на організм людини. В літературі широко описані нефропатії, що виникають під впливом нефротоксичних речовин. В останні роки, інтенсифікація хімічного виробництва, погіршення екологічних умов проживання людини, вживання великої кількості нових лікарських препаратів призвели до значного зростання частоти виникнення ГНН токсичного генезу як під впливом речовин або ліків, що мають прямий негативний вплив на паренхіму нирок, так і тих, що не мають прямої нефротоксичної дії. При цьому, враження нирок з супутніми порушеннями гомеостазу організму часто закінчується летальністю. Тому вивчення причин та особливостей розвитку ГНН за гострих отруєнь є актуальним.

Мета та завдання дослідження

Вивчити особливості розвитку, перебігу, та діагностики ГНН за гострих отруєнь шляхом ретроспективного аналізу клініко-

лабораторних показників.

Матеріали і методи

Проведений ретроспективний аналіз 41 випадка ГНН при гострих отруєннях (хімічними сполуками; етиленгліколем - 3 хворих, сурогатами алкоголю - 2, угарним газом - 2, нітритом натрію - 1, ртутью - 1, мідним купоросом - 1, нітророзчинником - 1, інсектицидом - 2, сірчаною кислотою - 1, уксусною кислотою - 1, діхлоретаном - 3, хлорофосом - 2, діхлофосом - 2, фосфамідом - 1, невідомою отрутою - 2; лікарськими препаратами: еленіумом - 2, нозепамом - 1, туберкуліном - 1, левоміцетином - 1, ріфампіцином - 2, зонтемом - 1, неуплтілом -1, атропіноподібною речовиною - 1, предіаном - 1, невідомими ліками - 1; отрутами рослинного походження: грибами - 4). З 41 хворого було 27 чоловіків і 14 жінок. Померло – 21 хворий, одужало – 20 хворих (3 жінки). В контрольна група - 35 здорових людей. Вивчали динаміку загальноклінічних показників - артеріального тиску, частоти пульсу, температури тіла, добово-

го діурезу; біохімічних показників крові: концентрації сечовини, креатиніну, білірубіну, цукру, загального білку; концентрації натрію, калію, кальцію та хлору плазми крові; протромбінового індексу, часу рекальцифікації, толерантності плазми до гепарину, фібриногену А, гематокриту та показників загального аналізу сечі (густини сечі, концентрації білку та цукру в сечі, кількості лейкоцитів, еритроцитів). Всі параметри обраховані за методом Фішера-Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Діагноз гострої ниркової недостатності ставився на основі типових змін діурезу (олігурія, анурія, поліурія) та їх характерної періодизації, ретенційної азотемії (підвищення рівня креатиніну та сечовини), якісних змін сечі (протеїнурія, гіпоізостенурія).

При аналізі величини добового діурезу - одного з основних показників, які використовуються для характеристики періодизації процесу та функції нирок, після класичного періоду поліурії (3 хворих) або анурії (2 хворих) ми визначили наявність другого періоду олігурії (вторинна олігурія), що характеризувався добовим діурезом до 500 мл, порівняною недовгочасністю, значним потягненням перебігу ГНН, абсолютною летальністю.

Таким чином, в перебігу ГНН при гострих отруєннях виділяли 5 періодів: початковий ($2,76 \pm 0,42$ доби), олігурії ($2,18 \pm 0,40$ доби), анурії ($3,50 \pm 0,70$ доби), поліурії ($7,57 \pm 1,45$ доби) та вторинної олігурії ($1,75 \pm 0,75$ доби). У хворих, що померли початковий період спостерігався у всіх (21 хворий), олігурія – у 11 хворих, анурія - у 8, поліурія – у 6, вторинна олігурія – у 5 хворих. В початковому періоді ГНН померло 2 хворих, в періоді олігурії – 6 хворих, при ознаках анурії – 4, при поліурії – 3 і в періоді вторинної олігурії – 5 хворих. У хворих, що одужали спостерігали початковий період у всіх (20 хворих), олігурію – у 5 хворих, анурію – у 2, поліурію - у 12 хворих. Вторинної олігурії у хворих, що одужали, не було.

Початковий період характеризувався стабільним (в порівнянні з контролем) діурезом, але вірогідним підвищенням артеріального тиску (як систолічного, так і діас-

толічного), тахікардією, невірогідним підвищенням концентрації глюкози в крові. вдвічі підвищувалась концентрація білірубіну (в рівній мірі за рахунок як прямого, так і непрямого). Найважливішим, на нашу думку, було зафіксоване підвищення в 1,5 рази сечовини і в два рази концентрації креатиніну плазми. Відмічена гіпокаліємія, гіпонатріємія, тенденція до зниження концентрацій кальцію та хлору в плазмі крові.

Період олігурії характеризувався наростанням клінічної симптоматики отруєння, важким загальним станом хворих на фоні прогресивного зменшення діурезу, артеріальної гіпертензії, тахікардії, значного вірогідного підвищення концентрації сечовини та креатиніну, подальшого зростання концентрації білірубіну плазми. Аналіз показників іонограми показав деяке зниження концентрації натрію та калію плазми і помірну але вірогідну гіпокальціємію та гіпохлоремію.

Період анурії супроводжувався подальшим погіршенням стану хворих, посиленням проявів інтоксикаційного синдрому, подальшим зростанням креатинінемії та урікемії. Фіксувались гіпопротеїнемія, помірна вірогідна гіперглікемія, гіпербілірубінемія, але, разом з тим, нормалізується концентрація калію плазми (з тенденцією до гіперкаліємії), ще більш виражена гіпохлоремія.

Розвиток поліурії закономірно призводить до зниження гіперазотемії та, завдяки цьому, до значного покращення стану хворих, однак навіть на висоті діурезу концентрація креатиніну і сечовини плазми збільшені співвідносно в 4 і 3 рази вище контрольних показників, знову з'являється гіперглікемія, гіпокаліємія, гіперкальціємія, зберігаються низькі цифри концентрації натрію в плазмі. Нормалізація концентрації загального білку є, на нашу думку, результатом гемоконцентрації внаслідок великої втрати води з сечею. Цікавим є підвищення при поліурії величини артеріального тиску, що може бути наслідком активації ренін-ангіотензінової системи, як захистного механізму для попередження втрати критичної для організму маси позаклітинної рідини та іонів (особливо натрію) з ультрафільтратом.

Вищеописаний механізм, можливо, лежить в основі переходу поліурії в період

Таблиця 1

Характеристика змін деяких клінічних та біохімічних та показників загального аналізу сечі в різні періоди гострої ниркової недостатності за гострих отруєнь

($x \pm Sx$)

Група хворих	Діурез, мл за 24 год.	АД систол., мм. рт. ст.	АД диастол., мм. рт. ст.	Щільність сечі, од.	Концентрація білку в сечі, г/л	Конц. сечовини плазми, ммоль/л	Конц. креатиніну плазми, мкмоль/л
Контроль, n=35	1422,86±36,97	113,43±1,93	72,29±1,64	1018,63±0,67	-	5,39±0,17	70,59±2,60
Початковий період ГНН, n=21, 1 група	1370,00±63,70	130,28±4,35 p<0,001	79,91±2,53 p<0,02	1012,80±1,03 p<0,001	0,03±0,01	9,44±0,48 p<0,001	150,95±15,68 p<0,001
Перший період олігурії, n=17, 2 група	347,06±35,47 p<0,001 p1<0,001	125,29±8,82	69,41±3,69 p1<0,05	1012,36±0,64 p<0,001	0,94±0,20	22,81±3,00 p<0,001 p1<0,001	471,73±90,89 p<0,001 p1<0,01
Період анурії, n=10, 3 група	4,00±2,20 p<0,001 p2<0,001	118,00±9,52	74,00±4,00	1009,50±0,50 p<0,001 p2<0,01	1,34±0,30	28,00±4,20 p<0,001	756,11±123,33 p<0,001
Період поліурії, n=14, 4 група	3621,40±401,9 p<0,001 p3<0,001	126,78±5,13 p<0,02	83,00±3,25	1012,56±2,04 p<0,01	0,05±0,01	15,31±2,68 p<0,001 p3<0,02	270,32±65,23 p<0,001 p3<0,01
Період вторинної олігурії, n=5, 5 група	387,50±65,74 p<0,001 p4<0,001	140,00±8,16 p<0,01	80,00±4,08	1007,30±1,25 p<0,001 p4<0,05	0,05±0,01	29,12±5,12 p<0,001 p4<0,05	639,50±122,36 p<0,001 p4<0,02

Примітка: p - ступінь вірогідності різниць вивчаємих показників в порівнянні з контролем; p_n - ступінь вірогідності різниць вивчаємих показників в порівнянні з відповідною групою хворих; n - число спостережень.

Таблиця 2

Характеристика деяких біохімічних показників та іонограми плазми крові при гострій нирковій недостатності за гострих отруєнь ($x \pm Sx$)

Група хворих	Загальний білок плазми, г/л	Цукор крові, ммоль/л	Загальний білірубін плазми, мкмоль/л	K ⁺ плазми, ммоль/л	Na ⁺ плазми, ммоль/л	Ca ²⁺ плазми, ммоль/л	Cl ⁻ плазми, ммоль/л
Контроль, n = 35	76,59±0,90	5,13±0,11	17,54±0,33	4,17±0,06	138,67±0,90	2,27±0,03	99,11±0,56
Початковий період ГНН, n = 21, 1 група	72,93±1,94	7,10±0,91	32,15±10,83	3,63±0,10 p<0,001	133,92±1,37p<0,01	2,18±0,12	96,78±1,28
Перший період олігурії, n = 17, 2 група	70,68±2,02 p<0,02	6,17±0,42 p<0,05	37,87±8,29p<0,05	3,74±0,21	136,70±2,77	2,15±0,05 p<0,05	96,57±0,99 p<0,05
Період анурії, n = 10, 3 група	66,06±1,81 p<0,001	5,98±0,35 p<0,05	30,69±9,48	4,34±0,33	133,26±2,49 p<0,05	2,28±0,02	93,88±3,47
Період поліурії, n = 14, 4 група	74,42±2,23 p3<0,01	6,49±0,59 p<0,05	24,29±4,39	3,35±0,15 p<0,001 p3<0,02	135,10±1,81	2,38±0,04	96,00±0,92 p<0,01
Період вторинної олігурії, n = 5, 5 група	66,66±3,24 p<0,01	6,33±0,47 p<0,02	50,43±8,61p<0,001 p4<0,02	3,22±0,10 p<0,001	131,00±0,72 p<0,001	2,51±0,16	99,00±0,71 p4<0,02

Примітка: p - ступінь вірогідності різниць вивчаємих показників в порівнянні з контролем; p_n - ступінь вірогідності різниць вивчаємих показників в порівнянні з відповідною групою хворих; n - число спостережень.

Зміни загального аналізу сечі в різні періоди показали, що вірогідно низька питома вага сечі та спостерігається у всіх періодах, досягаючи найнижчого рівня при розвитку вторинної олігурії. Треба підкреслити, що низька питома вага сечі при вторинній олігурії на фоні низьких цифр діурезу є підтвердженням прогресування як пошкодження епітелію ниркових каналців так і розладів клубочкової фільтрації. Фіксували підвищену концентрацію білку в сечі максимально при анурії, але екскреція білку була найвищою при поліурії і досить значною в початковому періоді.

Таким чином, ГНН при гострих отруєннях розвивається за типовими періодами та характеризується гіперкреатинемією, гіперурікемією, значними розладами іонного гомеостазу, супроводжується супутніми враженнями печінки у переважній більшості випадків. Однак зафіксовані певні відмінності розвитку ГНН, як то період вторинної олігурії, раніше описаний в літературі при ГНН за гострого пієлонефриту, панкреатиту, сечокам'яної хвороби, перитоніту (О.С. Федорук, 1998, 1999), розвиток якого був прогностично несприятливим для хворих. У 6 хворих, що одужали спостерігали неолігуричну форму ГНН. А у 7 одужавших хворих взагалі не спостерігали стадії олігурії, анурії та вторинної олігурії, окрім початкового періоду та поліурії.

Зафіксовані зміни гомеостазу в

вторинної олігурії, який по клінічним проявам був найбільш важким при ГНН, характеризувався абсолютною летальністю. Швидко наростає гіперазотемія (до рівня показників, що спостерігались при анурії), гіпербілірубінемія, мінімального рівня (серед всіх періодів) досягає концентрація загального білку, натрію та калію плазми, ще більше гіперкальціємія.

організмі у початковому періоді (гіперкреатиніємія, гіперуріємія, протеїнурія, гіпокаліємія та гіпонатріємія) на фоні нормальних цифр добового діурезу дозволяють стверджувати, що при ГНН за гострих отруєнь первинним в патогенезі є пошкодження ниркової паренхіми внаслідок впливу нефротоксичних речовин (протеїнурія, гіпонатріємія, гіпокаліємія), що викликає активацію ренін-ангіотензинової системи по механізмі тубуло-гломерулярного зворотнього зв'язку (А.І. Гоженко, 1987) і вторинне зниження швидкості клубочкової фільтрації, показником чого може служити гіперкреатиніємія.

Поліурія, що розвивається є, з одного боку, результатом помірного відновлення клубочкової фільтрації і, з другого боку, зниження інтенсивності канальцевої реабсорбції, так як діурез значно перевищує контрольні цифри, але концентрація креатиніну всеж залишається в 4 рази вищою, ніж в контрольній групі. Гіпонатріємія, що спостерігається, є наслідком втрати натрію з сечею, так як реабсорбція натрію при ГНН завжди значно знижена (О.Л. Кухарчук, 1995).

Те, що вторинна олігурія в більшості випадків розвивалась після поліурії наводить на думку, що втрата великої кількості електролітів з сечею (теж саме виникає і на початку розвитку поліурії) може бути причиною вторинного артеріолоспазму, зниження швидкості клубочкової фільтрації, підвищення ретенційної азотемії та розвитку вторинної олігурії.

Висновки.

1. Особливістю розвитку ГНН за гострих отруєнь є розвиток вторинної олігурії після поліурії та анурії, що характеризується найбільш важкою клінічною симптоматикою та абсолютною летальністю.
2. Ознаки порушення функціонального стану нирок (гіперкреатиніємія, протеїнурія) проявляються вже у початковому періоді, що дозволяє рахувати їх критеріями розвитку нефротоксичної ГНН.
3. В основі патогенезу є розлади канальцевих процесів транспорту з вторинним порушенням клубочкової фільтрації.

4. Відсутність періодів олігурій, анурії в перебігу нефротоксичних форм ГНН та неолігуричний характер ГНН є прогностично сприятливим і, в переважній кількості випадків, закінчується одужанням.

Резюме

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ

Федорук О.С., Владиченко К.А.

Проведен клинко-лабораторный анализ 41 случая острой почечной недостаточности (ОПН) в результате острого отравления. Показана характерная периодизация хода ОПН (начальный период, олигурия, анурия, полиурия), особенности клиники, динамики диуреза и биохимических показателей в каждом периоде. Впервые описанный второй период олигурии, как прогностически неблагоприятный. В основе патогенеза ОПН при острых отравлениях лежат торможения скорости клубочковой фильтрации и интенсивности канальцевой реабсорбции, что сопровождается значительными нарушениями гомеостаза организма. Гиперкреатининемия и протеинурия является наиболее ранними признаками ОПН.

Summary

CLINICO-LABORATORY PECULIARITIES OF RENAL FAILURE DUE ACUTE POISONINGS.

Fedoruk O.S., Vladychenko K.A.

A clinico-laboratory analysis of 41 cases of acute renal failure (ARF) due to acute poisoning has been performed. A distinctive division into periods of the ARF course (the snstsf period, oliguria, anuria, polyuria), clinical peculiarities, diuresis dynamics and its biochemical indices during each period have been demonstrated. For the first time the second period of oliguria is described as prognostically unfavourable in case of ARF caused by acute poisonings. Inhibition of the rate of glomerular filtration and the intensity of tubular reabsorption accompanied by considerable disorders of human homeostasis underlie ARF pathogenesis. Hypercreatininemia and proteinuria are the earliest signs of ARF.

УДК: 616.61-089.843-07.

ХВОРОБИ ПЕРЕСАДЖЕНОЇ НИРКИ ТА ШЛЯХИ ЇХ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ*Шуляк О.В., Пасічник С.М.*

У літературі відмічають, що незважаючи на майже півсторічну історію пересадки нирки та успіхи в її здійсненні і вдосконаленні залишається загроза і післяопераційних ускладнень, і смерті. Особливо проблематичною є пересадка нирки в дітей. Сповідують про досвід 166 пересадок нирки 143 хворим в середньому віці 13 років (від 1 до 19 років). Нирки взяті від 63 донорів і 103 трупів. Пересадку нирки супроводжували реконструкцією сечових шляхів. Імуносупресію проводили до 1984р. азатіоприном і преднізолоном, а пізніше — циклоспорином і преднізолоном. Післяопераційні урологічні ускладнення наступили в 51(30,7 %) хворого, причому частіше в дівчаток. Ускладнення полягали в некрозах стінки сечоводу (від просочування сечі або обструкції), повторному інфікуванні сечових шляхів (*E.Coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*), пієлонефриті, рідше зустрічались тазовий лімфостаз із скопиченням вільної лімфи, тазовий абсцес, гематома, інфікування водянки яєчка, камні сечового міхура, стеноз ниркової артерії з його наслідками, гідронефроз, розрив пересадженої нирки. Частота ускладнень, що розвиваються майже в третини хворих, робить пересадку нирки в дітей ризиковою операцією. Різноманітність і різнопричинність можливих ускладнень затруднюють їх надійне попередження. Вибір методу лікування ускладнень, що розвинулись представляє важку проблему [27].

Гостру недостатність пересадженої нирки, переважно за рахунок гострого некрозу каналців, відмічають у 30-6 % випадків. Вивчали вплив кондиціонування донорів на найближчі і віддалені функціональні результати 88 пересадок трупної нирки, звертаючи увагу на розвиток гострого некрозу каналців трансплантату. Відмітили, що хороші результати при пересадці нирки отримані в тих випадках, коли час холодової ішемії нирки був на 7 годин менше. Навпаки, тривала холодова ішемія збільшувала післяопераційний некроз каналців, від якого 2 хворих померли. Част-

іше відмічали й інфекційні ускладнення. Оптимальною тривалістю холодової ішемії вважають 17 годин. При такому терміні у 80% випадків забезпечувалося швидке функціональне включення пересадженої нирки. Тривале охолодження нирки створює несприятливі умови при післяопераційному лікуванні, наприклад, обумовлює підвищену чутливість до циклоспорину [16].

Незважаючи на успіхи в пересадці нирки частина трансплантатів залишається первинно нефункціонуючими, або перестає функціонувати відразу після пересадки. Первинне нефункціонування обумовлено перш за все імунологічними факторами, тобто дотрансплантаційними гемотрансфузіями або попередньою трансплантацією. Для з'ясування питання про ступінь відсутності функцій у клінічно первинно нефункціонуючій нирці провели дослідження видільної здатності 24 таких нирок, які пересаджені від трупів і потребують постійного гемодіалізу. З'ясували, що тільки 4 (16,7%) нирки повністю не функціонували. Решта нирок у деякій мірі зберігали видільну функцію. Причини зупинки функції різноманітні, вони обумовлені нерозпізнаними реакціями відторгнення. Пересаджувані нирки були або імунологічно пошкоджені ще до операції, або це пошкодження розвинулось швидко після пересадки [12].

Досліджували 74 хворих після трансплантації нирки (ТН), в яких не було ознак відторгнення. Хворі отримували циклоспорин або азатіопрін у комбінації із стероїдною терапією. Рівень креатиніну в сироватці крові визначали до трансплантації нирки і далі кожних 24 години, причому швидкість відновлення функції нирки визначали як взаємовідношення між величиною кліренсу креатиніну і часом, який пройшов з моменту початку функціонування ТН. У 56 хворих проведена трансплантація трупної нирки. З них 24 отримували азатіопрін і 32 — циклоспорин. ТН від живого донора-родича виконана у 18 хворих, з них 14 отримували азатіопрін і 4 — циклоспорин, тобто в цілому азатіопрін отримували

38 і циклоспорин — 36 хворих. Суттєвої різниці між обома групами за більшістю клінічних показників не було. В групі з 57 хворих із стрімким відновленням функції ТН (виділення сечі більше 1 л на день і падіння рівню креатиніну в плазмі) відмічено, що гломерулярна фільтрація за даними кліренсу креатиніну швидше відновлювалася після ТН від живого донора, ніж від трупа, при імунотерапії азатіоприном цей показник становив $15,2 + 2$ мл/хв в день е першій і $7 + 1$ мл/хв в день в другій підгрупі. При терапії циклоспорином цей показник відповідно складав $14 + 3$ і $6 + 1$ мл/хв в день. У 17 хворих, які отримали ТН від трупа, відмічено сповільнене відновлення функції нирки, причому при використанні циклоспорину гломерулярна функція дорівнювала $4 + 2$, а при імунотерапії азатіоприном — $6 + 1$ мл/хв на день. Відмічено, що функція ТН після курсу терапії азатіоприном була краща, ніж при використанні циклоспорину, особливо в тих, хто отримав нирку від живого донора [10].

Японські дослідники відзначають загальнопризнаність частого порушення кровообігу в нирковому трансплантаті внаслідок його відторгнення, гострого некрозу канальців після пересадки, тромбозу артерій або вен. Цим визначається важливість об'єктивної оцінки кровообігу в пересаджених нирці. Провели таку оцінку, використовуючи спарений сканер Допплера і лінійний сканер. Обстежили 32 хворих 11-50 років (18 жінок і 14 чоловіків) з пересадженою ниркою (17 нирок від трупів і 15 від донорів). Оцінку кровотоку проводили в трьох областях: коло воріт нирки, в мозковому і корковому шарах. Кровоток у власне паренхіматозному, корковому відділі більш за все відображував кровообіг у трансплантаті і ступінь повноцінності його. Помітне погіршення кровообігу в паренхімі спостерігали лише при епізодах реакції відторгнення. Цим методом виявляли відторгнення в хворих з ниркою пересадженою від трупа і при гострому некрозі канальців. Подовження деяких показників у сканограмах також відображувало погіршення кровотоку в трансплантаті [5].

Вказують, що незважаючи на успіхи в хірургії, імунології і медикаментозному лікуванні хворих з пересадженою ниркою, відторгнення органу залишається головною

із невирішених проблем трансплантації. Ведуться пошуки нетравматичних і в той же час чутливих методів, що дозволяють діагностувати відторгнення вже на ранніх етапах. До цього часу апробовані сонографія і сцинтиграфія; діагностичні можливості методу ядерно-магнітного резонансу і сама його доречність залишаються під питанням [15].

Для дослідження трансплантованої нирки і своєчасного розпізнавання можливих ускладнень (реакція відторгнення, гострий тубулярний некроз та інш.) використовували метод ядерно-магнітної терапії (ЯМТ) при 1.5 Т у варіанті спин — це з побудовою зображення по величині показника T1, що дозволяє добре диференціювати корковий і мозковий шари нирки і судити про стан ТН. При гострому відторгненні ТН зникає ознака диференціації обох шарів нирки, часто не виявляються тіні судин медулярної зони. Діагностика хронічного відторгнення можлива при обліку зменшення об'єму ТН і редукції її судинної сітки. При гострому тубулярному некрозі картина ТН за даними ЯМТ може бути нормальною, в таких випадках допомагає перфузійна сцинтиграфія. Роль посилення зображення при ЯМР ще не зрозуміла. Діагностика нефротоксичної дії циклоспорину до цього часу важка і потребує уточнення величин показників релаксації T1 і T2 ТН, що ймовірно за допомогою ЯМ-спектроскопії. Метод ЯМТ дозволяє виявити такі ускладнення після ТН як кровотеча, лімфоцелі, уринома і абсцес [8].

Незважаючи на застосування таких нових лікарських препаратів як антимоцитоглобін (АТГ) і циклоспорин А, частина пересаджених нирок підлягає відторгненню. Гістологічно розрізняють судинний (з проліферативними артерітами трансплантату) і інтерстиціальний шляхи відторгнення трансплантату, а також змішану форму. Тип відторгнення визначають по біопсії. Судиннообумовлене відторгнення запобігають імуносупресією, комбінуючи азатіоприн і преднізолон, а інтерстиціально обумовлене лікують АТГ. В 15 хворих проведено лікування судинного відторгнення пересадженої нирки плазмаферезом (ПФ) — відділення від плазми і повернення хворому крові. На протязі 6 тижнів провели 46 циклів ПФ. У 4 хворих відторгнення куповано, а в 6 з

реакцією відторгнення змішаного типу АТГ було успішним тільки після ПФ. В 4 людей лікування не дало результатів, в 1 хворого не отримано гістологічних даних. Раннє примінення ПФ розцінюють як перспективне, хоча і визнають неповну ясність механізму лікувальної дії ПФ [11].

Аналіз 302 випадків спонтанного розриву ниркового трансплантату, який виникає після пересадки трупної нирки хворим з 1986 по 1988рр. , показав, що із введенням терапії циклоспорином частота цих розривів могла би значно скоротитися. Тому особливе значення надається відторгненню як етіологічному фактору розриву ниркового аллографтного трансплантату. При порівняльному аналізі даних встановлено, що кількість відторгнень по відношенню до приживлення органів збільшилось (41% проти 68%). Особливе значення має важливість проведення інтенсивної і ефективної імуносупресивної терапії в ранньому посттрансплантаційному періоді [21].

З метою узагальнення даних, отриманих багатьма дослідницькими групами, для максимальної об'єктивності сумарних даних використовували математичну модель пропорційної випадковості Кокса (1972). Оброблені дані за 10 років про 287 пересадок нирок. Враховували (як суттєво впливаючі на приживлення трансплантату) наступні фактори: використання циклоспоринолу, тип донора, повноцінність зв'язку лейкоцитарних антигенів А і В, долю реактивних антитіл проти панельних клітин і нефросклероз як первинне захворювання нирок. Вияснили, що при пересадці від живого донора циклоспорин не діє на приживлення трансплантату. Передопераційні трансфузії крові, тривалість холодової ішемії, група крові донора мали лише первинне значення. На прогнозі вони не відбивалися. На прогноз виживання хворого суттєво впливали його вік, лікування циклоспорином, зв'язок лейкоцитарних антигенів А і В, а також нефросклероз. Прийшли до висновку, що застосований метод є цінним і для досліджень на невеликій кількості хворих [17].

Звичайно наявність урологічних ускладнень після пересадки нирки вважається поганим прогнозом для функції трансплантату, а часто і життя самого хворого

[20,27]. Важливим фактором, що діє на кількість подібних ускладнень, є режим імуносупресії в пацієнтів після трансплантації нирки [21,23]. Зниження кількості урологічних ускладнень в цієї категорії хворих пов'язують із зменшенням базисної імуносупресії, особливо у вигляді кортикостероїдів [14].

Уявляється доцільною і зручною для клініциста наступна класифікація урологічних ускладнень, які можуть виникнути після пересадки нирки [14].

I. Сечові нориці:

1. Неспроможність міхурно-сечоводного анастомозу або швів сечового міхура;
2. Некроз сечовода.

II. Обструктивні ускладнення:

1. Стеноз міхурно-сечоводного анастомозу;
2. Структура сечоводу;
3. Оклюзія просвіту сечоводу яким-небудь утворенням (згустком крові, конкрементом, інородним тілом та інш.);
4. Стиснення сечоводу зовні (лімфоцеле, гематомою, абсцесом, пухлиною та інш.).

III. Каміні пересадженої нирки

Деякі автори вважають найбільш обґрунтованим з точки зору етіології та патогенезу розділення ускладнень на зв'язані з міхурно-сечоводним анастомозом і з сечоводом трансплантату [18].

Більшість ранніх ускладнень урологічного характеру після пересадки нирки складають сечові нориці, в той час як пізні ускладнення представлені в основному обструктивним типом. До 95% урологічних ускладнень, що виникають після трансплантації нирки, представляють структури сечоводу пересадженої нирки і сечові нориці [18]. Близько 33% ускладнень пов'язано із сечовим міхуром і міхурно-сечоводним анастомозом, а приблизно 65% — безпосередньо з сечоводом трансплантату [14].

Сечові нориці відмічаються в 1,3-17% хворих після пересадки нирки [1,3] складаючи половину або більше усіх урологічних ускладнень трансплантації. Смертність серед пацієнтів з сечовими норицями досягає 30-50%. Більшість випадків сечових нориць виникає в результаті недостатності анастомозу сечоводу з сечовим міхуром

або некрозу сечоводу трансплантату. На першому тижні після пересадки нирки сечова нориця частіше обумовлена негерметичністю анастомозу сечоводу з сечовим міхуром. До 60-70% первинних сечових нориць ви-никає в дистальному відділі сечоводу, що пов'язано з ішемічним некрозом його стінки [16].

Обструктивні ускладнення спостерігаються в 0,8-20% хворих після пересадки нирки [13,25]. Деякі автори відмічають, що кількість обструктивних ускладнень збільшується в пізньому післяопераційному періоді (Walzer et al., 1983; Dreikorn, 1992), причому обструкція локалізована в області дистального відділу сечоводу або в області міхурно-сечоводного анастомозу майже в 65% випадків [25].

Найчастіше причиною обструкції сечоводу пересадженої нирки є його структура [13]. Це ускладнення може розвиватися на протязі різних термінів після операції — від 3 місяців до 3,5 років, іноді навіть і через 5 років [13,25]. Вважається, що технічні причини в більшості випадків не відповідають за ви-никнення пізніх ускладнень трансплантації нирки, так як в основному обструкції локалізуються вище міхурно-сечоводного анастомозу [13]. Крім того, кількість подібних ускладнень практично не змінюється на протязі багатьох років, що також свідчить про менший вплив хірургічної техніки на їх виникнення. Частіше всього розвиток структури, як і некроз сечоводу трансплантату, обумовлений ішемією його стінки [13].

Рідше спостерігаються обструктивні ускладнення, пов'язані із технічними помилками при виконанні. Найбільш часта причина їх виникнення — звуження міхурно-сечоводного анастомозу або неправильне положення сечоводу, його перекут, перегин навколо круглої зв'язки матки або сім'яного канатику [19]. Іноді спостерігається оклюзія сечових шляхів тромбом або просто виникає набряк в області анастомозу. Недостатній гемостаз, особливо по відношенню до судин дистального відділу сечоводу трансплантату, може привести до кровотечі і компресії внутріміхурної частини сечоводу. Можливо стиснення сечоводу гематомою або лімфоцелю [13].

Описані випадки функціональної обструкції сечоводу пересадженої нирки, які

спостерігаються тільки при наповненні сечового міхура і виникають при перегині сечоводу в ділянці анастомозу з практично повним перекриттям його прохідності в цей момент. Основна причина цього явища — імплантація сечоводу в найбільш рухому частину стінки сечового міхура. В літературі також відмічені випадки обструкції сечоводу трансплантату, які пов'язані із первинною пухлиною або метастазами пухлини [9,25].

Незважаючи на успіхи трансплантаційної техніки в урології післяопераційні ускладнення на сечових шляхах складають 30%. 95% урологічних ускладнень приходять на обструктивну уропатію і так зване просочування сечі. Після пересадки нирки ці ускладнення можуть бути пов'язані з некрозом пересадженого сечоводу. Проведено 1109 трансплантацій нирки, в 16 (1,5%) хворих розвинулось омертвіння алотрансплантату сечоводу. Раннє розпізнавання цього ускладнення досягається методом сонографічного контролю. Діагностика накопичення сечі навколо сечоводу (уриноми) можлива при сцинтиграфії. Антеградна пієлографія, будучи відносно травматичною процедурою, дозволяє уточнити недостатність пересадженої нирки, уриному і гідронефроз, тому її використання є оправданим. Некроз пересадженого сечоводу частіше захоплює його дистальну частину, рідше — примискову або весь сечовід. При такому ускладненні для попередження загибелі трансплантату або навіть смерті хворого необхідно прийняття невідкладних мір, як правило, у формі накладання черезшкірної стоми [6].

Згідно досвіду французьких трансплантологів, з 330 хворих, яким була трансплантована нирка, в 13 (3,9%) чоловік спостерігався розвиток обструкції сечоводу на ранніх термінах після операції в результаті склерозуючого процесу. Як правило стеноз сечоводу клінічно не проявлявся, крім випадків анурії. Тільки ЕУ, що дозволяє виявити розширення порожнин нирки, і лабораторні дослідження, які вказують на зниження функції пересадженої нирки, давали можливість встановити правильний діагноз. Лікування подібних структур виконувалося хірургічним шляхом з незначними післяопераційними ускладненнями і без летальних завершень. За 18 місяців спостережень

були втрачені із-за структур сечоводу 3 пересаджених нирки [13].

Бельгійськими вченими описано досвід застосування вторинного пієлопієлоанастомозу (ППА) в 3 хворих з нирковим трансплантатом, в яких розвинувся некроз або стеноз сечоводу. Фістули з донорського сечоводу знайдені на 12, 19 і 30 день після трансплантації. Тривало існуючі уремія і анемія, звичні для реципієнтів нирки, потреба в високих дозах стероїдів в післяопераційному періоді і відносна судинна недостатність дистального алотрансплантату сечоводу є факторами, які обумовлюють урологічні проблеми. Хворим встановлювали доопераційні перкутанні нефростоми для корекції септицемії і дренажу. Кінцеву операцію по встановленню ППА виконували після стабілізації функції нирок. Підкреслюють, що застосування вторинного ППА є корисним методом при ускладненнях з сечоводами після пересадки нирки. Перевагами ППА вважають по-перше збереження анатомічної і функціональної цілості власного екскреторного тракту до миски, по-друге, відсутність імунологічних ускладнень на рівні сечових шляхів. Недоліком операції по встановленню ППА є відсутність здорового сечоводу на цій стороні для вторинного відновлення. Враховуючи, що вторинні пластичні операції виконані в далеко не ідеальних умовах, з затіканням сечі і інфекцією, досвід оцінено як дуже добрий [26].

Торкаючись лікування урологічних ускладнень після пересадки алонирки, сучасна точка зору передбачає черезшкірні оперативні втручання як найбільш безпечні, ніж всі інші хірургічні операції на пересаженій нирці [4].

Debruyne et al (1988) було проведено 846 пересадок нирки (ПН) з застосуванням трансвезикальної імплантації сечоводу за методом кінець-в-бік в сечовий міхур без використання антирефлюксної операційної техніки. Крім того 22 ПН були виконані в 22 хворих з відведенням сечі. Вивчені частота і типи урологічних ускладнень в цих 868 послідовно прооперованих хворих. Найбільш частими ускладненнями після ПН були екстравазація сечі і обструкція сечоводу. Значна екстравазація сечі в місці анастомозу виявлена в 17 (1,9%) хворих. Ліквідацію ускладнень виконували шляхом

відкритих хірургічних втручань. Методом вибору була пілоуретеростомія (накладання анастомозу між мискою пересаженої нирки і власним сечоводом). В 33 (3,8%) хворих після ПН було знайдено значне звуження сечоводу, 28 з них потребували відкритого хірургічного втручання, 5 отримали черезшкірну ендouroлогічну терапію (4 провели розширення стріктури сечоводу, 1 — черезшкірне видалення каменя). Післяопераційна летальність була низькою: померло 3 (6%) чоловік: 2 з них від септицемії, яка була викликана екстравазацією сечі, 1 — від емболії легеневої артерії після розриву сечоводу на ділянці обструкції. Збереженість трансплантатів через 2 роки після операції у хворих з ускладненнями в найближчому післяопераційному періоді склала 69,2% для хворих з екстравазацією сечі і 82,4% для хворих з обструкцією сечоводу [7].

Каменеутворення в хворих з пересаженою ниркою є доволі рідким по відношенню до інших ускладнень або захворювань пілятрансплантаційного періоду. Однак клініка сечокам'яної хвороби в цих хворих значно спотворена відсутністю ниркових колік, можливістю розвитку анурії і т.д. Помилки в діагностиці можуть закінчитися трагічно.

Камені трансплантату — рідке ускладнення, яке спостерігається в 0,05-5% реципієнтів після пересадки нирки [9]. Етіологія утворення каменів у пацієнтів з пересаженою ниркою може відрізнитися від причин, що пояснюють виникнення сечокам'яної хвороби в хворих урологічного профілю.

Багато авторів в якості основних причин утворення каменів в пересаженій нирці виділяють наступні: гіперпаратиреоз, хронічна інфекція сечових шляхів, яка особливо супроводжується міхурно-сечоводним рефлюксом, різні обмінні порушення (оксалоз, каналцевий ацидоз, гіперкальциурія та ін.), ускладнення, які приводять до порушення відтоку сечі, використання шовного матеріалу, який не розсмоктується. Найбільш серйозні наслідки сечокам'яної хвороби пересаженої нирки пов'язані із обструкцією каменем сечових шляхів, що приводить до їх розширення і втрати функції трансплантату [25].

Хоча в літературі і описані рідкі випад-

ки утворення конкремента в трансплантаті після пересадки нирки, ця обставина не знімає гостроти проблеми лікування. Зазвичай застосовується літотомія або черезшкірне видалення каменя з нирки, комбінуючи його з дистанційною літотрипсією [4,22].

У Київському НДІ урології і нефрології накопичено позитивний досвід по приміненню літолitiчного розчину «оксоліт» для висхідного літолізу і метафілактичної перфузії нирки при сечокислому літіазі [2].

Результати лікування ускладнень після пересадки нирки в основному залежать від термінів виконання і адекватності коригуючих втручань, які широко застосовуються при лікуванні цих ускладнень трансплантації нирки. Основною перевагою черезшкірних оперативних втручань перед відкритими операціями є їх мала травматичність і менший ризик розвитку інфекції, що має особливе значення для хворих з хронічною нирковою недостатністю та імуносупресією [4,25]

Проблемою великої практичної важливості є лікування гострого і хронічного пієлонефриту пересащеної нирки. Це зв'язано з рядом причин : з тим, що лікування проводиться на фоні імунідепресивної терапії, яка знижує ефективність антибактеріальної терапії. Крім того в цих хворих рядом авторів відмічено швидкий розвиток стійкості мікрофлори сечі до антибіотиків і хіміопрепаратів [1,3,7,9,19,22,27].

Крім перерахованих урологічних ускладнень хворих з пересащеною ниркою переслідують різноманітні захворювання всіх життєвоважливих органів і систем — зі сторони дихальних органів, шлунково-кишкового тракту, системи крові, нервової і ендокринної системи, серцево-судинних органів, порушення водно-електролітного, вітамінного балансу, обміну речовин. Крім поліморфних проявів реакції відторгнення трансплантату, що спостерігається практично у всіх хворих, у них зареєстровано великий спектр частих і різноманітних ускладнень і захворювань : пієлонефрит трансплантату — в 50-100% хворих; артеріальна гіпертонія — в 30-67%; захворювання шлунково-кишкового тракту; різні інфекційні ускладнення — в 70-97%; синдром Іценко-Кушинга — в 45-82%; порушення фосфорно-кальцієвого обміну і пошкод-

ження кісткової системи — 25-65%; стероїдний діабет — в 30-64; різні форми кардіопатій і ураження легенів — в 25-39%; психічні порушення — в 12-28%; гіперпаратиреоз — в 5-24%; міопатія — в 7-12% [1,3,4,7,9,11,16,19,20,22,23,27].

Незважаючи на те, що максимальна тривалість життя хворих після алотрансплантації збільшується, на жаль, відомо, що поки що з року в рік із збільшенням термінів віддаленого періоду після операції пересадки нирки зменшується відсоток виживання цих хворих. Постійне прогресування і незворотність нефросклерозу, ураження клубочків нирки, як наслідок прояву тканинної несумісності, відбивається на погіршенні функції трансплантату і обмінних процесів, зменшенні ефективності, особливо протизапального лікування, що в цілому знижує працездатність і зменшує тривалість життя хворих після алотрансплантації нирки. Труднощі, що виникають для реабілітації цих хворих у віддалені терміни після операції, особливо при порушенні стабілізації доз постійно проводимої імунідепресивної терапії, лікування різноманітних ускладнень, супутніх захворювань, побічної дії проводимої медикаментозної терапії очевидні.

Таким чином, дані літератури свідчать, що навіть в ідеально благоприємних випадках хворі після алотрансплантації нирки постійно повинні знаходитися під спеціальним медичним спостереженням центрів пересадки нирки. Для ліквідації багаточисленних ускладнень і захворювань реципієнтів після алотрансплантації нирки слід використовувати всі доступні види лікування, в тому числі і санаторно-курортне.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баран Е.Я. Диспансеризация и лечение больных после пересадки почки: (Метод. Рек.) / МЗ УССР; Киевский НИИ урологии и нефрологии.— К.— 1982.— 27 с.
2. Возианов А.Ф., Дзюрак В.С., Черненко В.В. Литиаз при почечном литиазе пересаженной почки// Урология и нефрология.-1994.-№2.— С. 50-51.
3. Розенталь Р.Л. Лечение хронической почечной недостаточности.— Рига, 1984.— С. 136-212.

4. Уренков С.Б., Перлин Д.В. Чрескожные оперативные вмешательства и дистанционная литотрипсия в лечении урологических осложнений у больных после пересадки почки // Урология и нефрология.— 1995.-№4.-С.45-50.
5. Akiyama T., Ishii T., Nishioka T. Renal transplant blood flow evaluation by ultrasonic duplex scanning// Acta urol. jap.— 1988.— 34, № 10.— P. 1733-1739.
6. Cullmann H.J. Necrosis of the allograft ureter — Evaluation of different examination methods in early diagnosis // Urol.int.-1990.— 45, №3.— P.164-169.
7. Debruyne F.M.J. — Surgical treatment of urologic complications in kidney transplantation//Wld J. Urol.-1988.— 6, №2.-P. 75-77.
8. Dewey Von Ch., Luning M. Magnentreantomographie von Nierentransplantaten— Stand der diagnostischen Möglichkeiten// Z. Urol. Nephrol.— 1988.— 81, №11.-P.665-670.
9. Dreikorn K. Problems of the distal ureter in renal transplantation// Urol. int.— 1992.— 49.— P.76-89.
10. Dumler F. Effect of cyclosporine on the rate of renal function recovery after renal transplantation/ Henry Ford Hosp. med. J.— 1989.— 37, №1.-P. 24-27.
11. Eismann R., Konert J., Langkopf B. Erfahrungen mit der Plasmapherese in der Behandlung der vascularen Rejektion nach Nierentransplantation// Z. Urol. Nephrol.— 1989.-23, №1.— P.9-12.
12. Groth J., Strobelt V., Bursche M., Kaden J. Physiologische Leistungen klinisch functionsloser Nierentransplantate// Z. Urol. Nephrol.— 1989.-82, №10.— P.527-529.
13. Heritier Ph., Guerin C., Levigne F. Les stenoses ureterales en transplantation renale// Ann. Urol.— 1990.-24, №1.-P. 9-15.
14. Jacobsen A. Terminal kidney failure uremia care and kidney transplantation// Nord. Medic.— 1994.— 19, №12.-P.321-323.
15. Kaiser W.A., Kraub U., Heidler R., Braun J., Zietler E. Diagnostik von Nierentransplantatabstossungen// Dtsch. med. Wschr.— 1988.— 113, №47.— P.1830-1836.
16. Konigsrainer A., Ofner D., Wieser Ch. Einflub von Spederkonditionierung und perioperativem Management des Empfangers auf die Initial— und Spatfunktion nach Nierentransplantation// Wien. klin. Wschr.— 1989.— 101, №23.- P. 828-832.
17. Madrenas J., Newman S., McGregor J.R. An alternative approach for statistical analysis of kidney transplant data: Multivariate analysis of single-center experience// Amer.J.Kidney Dis.-1988.-12, №6.— P.524-530.
18. Mundy A.R., Podesta M.I., Bewick M. The urological complications of 1000 renal transplants// Brit. J. Urol.— 1981.— 53.- P. 397-402.
19. Murphy B.G. Increased renal allograft thrombosis in CAPD patients// Dial. Transplant.— 1994.-9, № 8.-P. 1166-1169.
20. Mutze S. Xenon computerized tomography of kidney transplant// Akt. Radiol.— 1994.— 4, №5.-P.243-245.
21. Oesterwitz H., Strobelt V., May G., Horlbeck R. Die spontane Nierentransplantatruptur— Eionfluss des immunsuppressiven Therapieregimes auf die Rupturfrequenz// Z. Urol. Nephrol.— 1990.— 83, № 4.— P.157-163.
22. Reinberg Y., Bumgardner G.L., Aliabadi H. Pyelolithotomy of a renal transplant // J. Urol.— 1990.— 143.-P.1087-1092.
23. Rigotti P., Di Landro D., Ferrareso M. Trapianto renale. Primo anno di esperienza di un nuovo centro// Minerva Urol. Nephrol.— 1990.— 42, № 2.— P.137-141.
24. Sagalowsky A.I., Ransler C.W., Peters P.C. Urologic complications in 505 renal transplants with early catheter removal// J. Urol. — 1983.— 129.-P.929-932.
25. Stern S.C. Renal allograft dysfunction due to vesicoureteric obstruction// Nephrol. Dial. Transplant.— 1994.-9, № 8.— P.1188-1190.
26. Witters G., Baert L. Secondary pyelopyelic anastomosis in renal transplant patients // Urology.— 1990.— 36, № 2.- P. 183-185.
27. Zaontz M.R., Hatch D.A., Firlit C.F.

Urological complications in pediatric renal transplantation: Management and prevention // J. Urol.— 1988.— 140, №5.- P. 1123-1128.

РЕЗЮМЕ

БОЛЕЗНИ ПЕРЕСАЖЕНОЙ ПОЧКИ И ПУТИ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Шуляк А.В., Пасечник С.Н.

Постоянное прогрессирование и необратимость нефросклероза, поражение клубочков почки, как следствие проявления тканевой несовместимости, проявляется в ухудшении функции трансплантата і обменных процессов, уменьшении эффективности, особенно противовоспалительного лечения, что в целом снижает трудоспособность и уменьшает продолжительность жизни пациентов после аллотрансплантации почки. Для ликвидации и профилактики многочисленных осложнений і заболеваемости у реципиентов после аллотрансплантации почки необходимо использовать все

доступные виды лечения, в том числе и санаторно-курортное.

SUMMARY

TRANSPLANTATED KIDNEY DISEASES AND THEIR PROPHYLAXIS AND TREATMENT

Shulyak O. , Pasichnyk S.

The constant progression and noninversion of nephrosclerosis, affection of renal glomerulus as a consequence of tissues incompatibility, results in decreasing of transplantate function and metabolism, in reduction of effectiveness, especially of antiinflammatory treatment, that all leads to decrease of ability to work and reduces length of patients life after kidney allotransplantation. It is necessary to use all kinds of treatment, including health resorts rehabilitation in patients following kidney allotransplantation for liquidation and prophylaxis of numerous complications and diseases.

УДК: 616.36-004:616-099+616.61

ЗНАЧЕННЯ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ПОРУШЕННІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК У ХВОРИХ НА ТОКСИЧНИЙ ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

Квасницька О.Б.

*Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці
кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб*

Вступ

У зв'язку з незадовільною екологічною ситуацією, широким використанням хімічних сполук в побуті та на виробництві, надмірним вживанням алкоголю, неконтрольованим прийомом медикаментів останнім часом констатується зростання ролі токсичного фактору в розвитку захворювань внутрішніх органів. При цьому основний удар на себе приймають органи, які безпосередньо приймають участь у знешкодженні та елімінації токсичних речовин — печінка та нирки. Ураження цих органів може мати мультифакторний характер і відбуватись як за рахунок прямої токсичної дії, так і опосередковано за рахунок порушення гомеостазу з виникненням вторинних ушкоджень.

В гострих випадках при дії отрут, які володіють нефро— та гепатотоксичною дією, розвивається або одночасне ураження печінки та нирок (гостра печінково-ниркова недостатність), або на ранніх етапах, переважає ураження печінки (жирова дистрофія печінки, гострий токсичний гепатит) з подальшим розвитком гострої ниркової недостатності, тубулоінтерстиціальних нефропатій. При тривалій дії токсичних речовин ураження печінки характеризуються розвитком хронічного токсичного гепатиту з формуванням цирозу печінки (ЦП), а нирок – розвитком хронічної тубулоінтерстиційної нефропатії [6,8].

Слід враховувати, що прогресування печінкової недостатності може також

призводить до ураження нирок, яке в клініці має назву гепаторенальний синдром (ГРС), що проявляється різким зниженням клубочкової фільтрації. Механізм цього синдрому залишається досить не розкритим, але одну з важливих ролей при цьому відводять ендотоксикозу [7,8]. Найбільш значна кількість ендотоксинів накопичується при декомпенсації захворювання та розвитку ЦП. В першу чергу, розвиток ендотоксикозу, особливо токсичного генезу, обумовлений зниженням дезінтокуючої функції печінки. Потужним джерелом ендотоксикозу є підвищена активність протеолітичних ферментів з накопиченням продуктів протеолізу з різною молекулярною масою, продукти вільнорадикального окиснення біополімерів, продукти життєдіяльності патологічної мікрофлори кишечника. Накопичення ендотоксинів у хворих на ЦП негативно впливає на функціонування інших систем та органів, особливо нирок, які безпосередньо відповідають за виділення токсичних речовин.

Метою нашого дослідження було вивчити основні показники екскреторної, іонорегулюючої функції нирок та їх взаємозв'язок з показниками ендотоксикозу у хворих на токсичний ЦП.

Матеріал і методи

Для реалізації мети було обстежено 18 хворих на декомпенсований ЦП токсичного генезу з мінімальною активністю у віці від 42 до 53 років. ЦП виник впродовж 3-7 років на фоні токсичного гепатиту, який був викликаний дією фосфорорганічних пестицидів (дихлофос, карбофос), дихлоретаном, сурогатами алкоголю, лікарськими засобами-еленіумом, нозепамом.

Діагноз верифікували на підставі загальноприйнятих клінічних, лабораторних, біохімічних та інструментальних методів дослідження. Серед клінічних проявів астеновегетативний синдром спостерігався в 100% випадків, диспептичний — в 53,2%; свербіж шкіри — в 24,19%, а набряково-асцитичний синдром — у 93% хворих. Ступінь активності захворювання визначали на підставі клінічних даних та за активністю АлАТ, яка не перевищувала норму більше ніж в 2 рази (в середньому

була $0,91 \pm 0,04$ мкмоль/гхмл). При морфологічному дослідженні печінки (5 хворих) виявлено ознаки жирової дистрофії, інфільтрація лімфоцитами та лейкоцитами, несправжні часточки та фіброз навколо центральної вени. Декомпенсація захворювання відбувалась переважно за рахунок портальної гіпертензії III стадії, печінкова недостатність в більшості випадків відповідала II ступеню.

Стан ендотоксикозу оцінювали за рівнем в крові середньомолекулярних пептидів (СМП) двох фракцій: СМП 280 та СМП 254 по методиці М.І. Габріелян (1984)[3]. Функціональний стан нирок вивчали з використанням кліренс-методу за умов 12-годинного спонтанного нічного діурезу та індукованого 2-годинного діурезу. Навантаження проводили дистильованою водою в об'ємі 0,5% від маси тіла [2].

В дослідження не включались пацієнти з органічним ураженням нирок та при наявності виражених змін в загальному аналізі сечі (протеїнурія, циліндрурія, еритроцитурія).

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми Statistika for Windows 5.1.

Результати дослідження та їх обговорення.

Інтегральним показником синдрому ендогенної інтоксикації вважають вміст СМП, які відносяться до пептидних компонентів з молекулярною масою 50-5000 Д, що утворюються в процесі протеолізу в ушкодженій тканині, а також в самій плазмі при попаданні в кров протеолітичних ферментів. Звертає на себе увагу різний спектральний склад СМП, котрі утворюються, що свідчить про різну природу СМП та їх роль в порушенні гомеостазу. Так, при прямій стимуляції плазматичних систем обмеженого протеолізу переважають СМП 280; а при стимуляції пероксидних процесів та імуногенезу — СМП 254 [1,3].

В результаті проведених досліджень було встановлено підвищення в крові рівня фракції СМП 254 в 1,14 рази

($p < 0,001$) та фракції СМП 280 в 1,18 рази ($p < 0,001$) в порівнянні з показниками у здорових осіб. Співвідношення СМП 280/254 збільшується в порівнянні з нормою у хворих на декомпенсований ЦП за рахунок збільшення фракції СМП 280 (накопичення ароматичних амінокислот). При цьому інтенсивність ендотоксикозу позитивно корелювала з клініко-лабораторними показниками цитолітичного та мезенхімально-запального синдрому.

Дослідження функціонального стану нирок за умов спонтанного нічного діурезу показали незначні відхилення в їх функціонуванні: на фоні майже незміненого стандартизованого діурезу відмічається вірогідне зменшення питомої ваги сечі, що вказує на порушення концентраційної функції нирок. Було встановлено зростання концентрації креатиніну в крові на 42% порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$) при близьких до норми показниках клубочкової фільтрації (КФ). Остання навіть мала тенденцією до зростання ($144,51 \pm 12,17$ мл/хв), що можливо обумовлено наявністю гіпердинамічного типу кровообігу на даній стадії захворювання. Екскреція білка з сечею мала тенденцію до збільшення, особливо при перерахунку на 100 мл клубочкового фільтрату, але не досягала вірогідних значень. Порушення іонорегулюючої функції нирок характеризувалось тенденцією до зниження екскреції натрію на фоні вірогідного зменшення концентрації даного іону в плазмі крові, що, можливо, відбувається за рахунок його затримки в міжклітинному просторі та в асцитичній рідині. Дослідження інкреторної функції нирок виявило вірогідне зростання урокіназної активності сечі та екскреції активної урокінази в 1,4 рази ($p < 0,05$). Такі зміни можна розцінювати як адаптивну реакцію нирок на порушення ниркової гемодинаміки.

Проведення проби з водним навантаженням дозволило виявити більш суттєві зміни функціонального стану нирок. Виявлено зменшення стандартизованого діурезу майже в 3 рази в порівнянні з віковою нормою та збільшення концентрації креатиніну в плазмі крові ($p < 0,05$), яке відбувалось за рахунок різкого зменшення КФ до $37,4 \pm 7,2$ мл/хв

($p < 0,05$). Процес реабсорбції води порушувався в меншій мірі, остання зменшувалась на 10% порівняно з нормою ($p < 0,05$). Зниження екскреції натрію з сечею більше ніж в 2 рази ($p < 0,05$) відбувалась переважно за рахунок зниження КФ, бо відносна реабсорбція натрію майже не змінювалась.

Виявлені порушення функціонального стану нирок вказують на початкові прояви ГРС, в патогенезі якого суттєва роль належить спазму аферентної артеріоли. Останнє підтверджується різким зменшенням показників КФ при проведенні водного навантаження, яке виникає впродовж короткого проміжку часу. Однією з причин даних змін може бути вазоспастична дія ендотоксинів на аферентну артеріолу, про що свідчить наявність кореляційних зв'язків між рівнем в крові СМП 280 та креатиніну сечі ($r = -0,90$; $p < 0,05$), концентраційним коефіцієнтом креатиніну ($r = -0,88$; $p < 0,05$) та екскрецією активної урокінази ($r = 0,71$; $p < 0,05$).

Така роль СМП на функціонування нирок може пояснюватись неоднорідністю її фракції, тому що до СМП відносять не тільки продукти катаболізму білків, а і біологічно активні речовини, що утворились шляхом обмеженого протеолізу: глюкагон, інсулін, нуклеотиди, гормони, брадикінін, ангіотензін та інші, які здатні призводити до гемодинамічних порушень [1,4].

При дії токсичних факторів на нирку характерно в більшості випадків першочергове ураження проксимального відділу нефрону [5]. Наші дослідження показали негативний вплив ендотоксинів на канальці нефронів, про що свідчить наявність кореляційного зв'язку між рівнем в крові СМП 280 та відносною реабсорбцією води ($r = -0,92$; $p < 0,05$).

Висновки

Таким чином, у хворих на декомпенсований токсичний ЦП розвиток синдрому ендогенної інтоксикації супроводжується накопиченням в крові СМП 254 та СМП 280 з переважанням останньої фракції. Порушення функції нирок у даній категорії хворих мають функціональний характер і чітко проявляються при проведенні водного навантаження. Зміни екск-

реторної та іонорегулюючої функції нирок обумовлені переважно зниженням клубочкової фільтрації, що виникає внаслідок негативного впливу токсинів на аферентну артеріолу та в меншій мірі пошкодження канальців нефрону.

Література.

1. Бакалюк О.Й., Панчишин Н.Я., Дзига С.В. Синдром ендогенної інтоксикації, механізм виникнення, методи ідентифікації // Вісн. наукових досліджень.— 2000.-№1.— С.11-13.
2. Гоженко А.И., Куксань Н.И., Гоженко Е.А. Методика определения почечного функционального резерва у человека // Нефрология.-2001. -Т.5, №4. — С.70-73.
3. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму / Андрейчин М.А., Бех М.Д., Дем'яненко В.К. та інш. Методичні рекомендації.— К.: МОЗ України, 1998. — 31 с.
4. Нагоев Б.С., Габрилович М.И., Кимова И.А. Молекулы средней массы плазмы при вирусных гепатитах // Терапевт. арх.— 1998.— №11.— С.26-27.
5. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Тубуло-інтерстиційний синдром.- Чернівці: Медакадемія, 2002.-221 с.
6. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей : Пер. с англ.— М.:Гэотар медицина,1999. — 860 с.
7. Gines P., Arroeo V. Hepatorenal Syndrome // J. Am. Soc. Nephrol. — 1999. -Vol.10. — P.1833-1839.
8. Strom E.H., Gudat F., Mihatsch M.J. Renal changes in liver diseases // Tidsskr. Nor Laegetoren. — 1994. - Vol.114., N 2. — P.166-168.

Summary

THE ROLE OF THE SYNDROME OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN A DISTURBANCE OF THE FUNCTIONAL CONDITION OF THE KIDNEYS IN PATIENTS WITH TOXIC CIRRHOSIS OF THE LIVER

Kvasnytska O.B.

Changes of the renal functional conditional in patients with toxic decompensated liver cirrhosis in the absence of primary damage of the kidneys against a background of endotoxycosis are manifested through a decrease of the glomerular filtration and an insignificant diminution of absorption. The changes in question may arise due to the action of toxins on the afferent arteriole and in a lesser degree, on the proximal portion of the nephron.

Резюме

ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В НАРУШЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ТОКСИЧНЫМ ЦИРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Квасницька О.Б.

У больных декомпенсированным токсичным ЦП развитие синдрома эндогенной интоксикации сопровождается накоплением в крови СМП 254 и СМП 280 с преобладанием последней фракции. Нарушения функции почек у данной категории больных имеют функциональный характер и четко проявляются при проведении водной нагрузки. Изменения экскреторной и ионорегулирующей функции почек обусловлены преимущественно снижением клубочковой фильтрации, которое возникает в результате негативного влияния токсинов на аферентную артериолу и в меньшей мере в результате повреждения канальцев нефрона.

УДК: 616.61-089.841-04

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЇ РЕЗЕКЦІЇ (ТУРП) ТА ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЇ ВАПОРИЗАЦІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ (ТУВП) В ЛІКУВАННІ ІНФРАВЕЗІКАЛЬНОЇ ОБСТРУКЦІЇ ПРИ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ (РПЗ)

Шуляк О.В., Пасічник С.М.

Львівський національний медичний університет

Вступ: На сьогодні рак передміхурової залози (РПЗ) - визнаний однією з головних медичних проблем чоловічого населення. РПЗ служить причиною 9 % всіх летальних випадків, внаслідок захворювання РПЗ серед чоловіків. [1] В більшості країн світу відомий високий темп росту захворюваності на РПЗ. За частотою зустрічаємості серед всіх новоутворів у чоловіків літнього і старечого віку у високорозвинутих країнах Північної Америки та Європи ця пухлина займає 1 – 2 місце [6, 7] В країнах Європейського союзу кількість нових випадків в 2000 році складала 186 766 нових випадків РПЗ та більш ніж 81 353 чоловіків померло від цієї хвороби [9, 10]. Відповідно до досліджень деяких авторів [12] у 75% чоловічого населення у віці 80 років та старше буде розвиватись гістологічний РПЗ, 30 – 40 % 50 – річних чоловіків вражаються цією хворобою, і тільки у 8% вона діагностується. [14] З огляду на загальносвітову тенденцію до збільшення тривалості життя, слід очікувати зростання захворюваності і смертності від цього захворювання. [15]

У багатьох пацієнтів з різними стадіями РПЗ до моменту їх звернення в медичні заклади спостерігаються чітко виражені ознаки інфравезикальної обструкції, аж до виникнення гострої або хронічної затримки сечі. На сьогоднішній день для лікування інфравезикальної обструкції зумовленої РПЗ використовують майже всі методи специфічної дії. Такими методами є: оперативний, гормональний та променевий, кожен з яких має свої покази та проти покази. Частині хворих з ціллю усунення виснажливих симптомів проводиться періодична катетеризація сечового міхура або використання постійного катетера типу Фолей, в рідких випадках встановлюються уретральні стенти, разом з тим деяким пацієнтам внаслідок наявності певних протипоказів (стриктури уретри, розрив уретри та ін.) проводиться встановлення надлонової епіцистостоми з метою усунення обструк-

тивних явищ.

В нашому дослідженні ми хотіли зупинитись на хірургічному, а саме малоінвазивному методі лікування – трансуретральній резекції ПЗ (ТУРП). Останнім часом літературні дані доповнюються дослідженнями про лікування категорії пацієнтів з гострою затримкою сечі хворих на РПЗ з можливістю ліквідації інфравезикальної обструкції та відновлення природнього акту сечовипускання при допомозі ТУР, та модифікації цього методу – трансуретральної вапоризації передміхурової залози ПЗ [2, 3]. Методика ТУВП була вперше представлена на загал фірмою "CIRCON-ACMI" в 1994 році. Багато чисельні клінічні дослідження підтверджують, що ТУВП має суттєві переваги перед стандартною ТУР передміхурової залози. .

Метою нашого дослідження було вивчити результати трансуретральної резекції передміхурової залози та трансуретральної вапоризації у пацієнтів з ГЗС хворих на РПЗ.

Матеріали і методи: ТУРП проводили під спинномозковою анестезією. Пацієнтам вводився резектоскоп в сечовий міхур. Для ТУВП застосовували теж обладнання, що й для ТУРП, за виключенням електродів. Для іригації використовували постійне введення дистильованої води, інколи гліцину або розчину глюкози. Ми проводили спочатку вапоризацію середньої долі від шийки до сім'яного горбика. Потім - бокових долей ПЗ від шийки до сім'яного горбика послідовними рухами йдучи спочатку проти годинникової стрілки від 11 до 7 години, а потім за годинниковою стрілкою від 1 до 5 години, поки не усували необхідного об'єму враженої раковим процесом патологічно зміненої тканини ПЗ. Підрівнюючими рухами завершували вапоризацію з метою досягнути бажаного розміру і форми порожнини. Резекцію проводили до перехресних волокон хірургічної капсули. Наприкінці операції вводився постійний уретральний катетер 20-22 Ch, балон якого роздували в залежності від об'єму та

форми післяопераційної порожнини. При необхідності проводили тракцію та іригацію катетера сечового міхура фізіологічним розчином.

Описано велика кількість методик вапоризації ПЗ: ТУВП, які включають в себе унілатеральну і білатеральну вапоризацію на 4 та\або 8 годинах [4, 11], 2 та 10 годинах або на 6 годині [5, 8], 5 та\або 7 годинах [13, 16, 17], з або без вапоризації простатичної тканини.

Перед ТУВП проводилась стандартна уретроцистоскопія. Пацієнтам під спинномозковою анестезією вводився резектоскоп в сечовий міхур і процедура тривала при постійному введенні іригаційної рідини. Нами використовувалась ТУВП на 5, 7 та 12 годинах розрізами, які починались на 1,5-2,0 см. нижче вічок сечоводів і проходили крізь тканину передміхурової залози до капсули. Наприкінці операції вводився постійний уретральний трьохходовий катетер 20-22 Ch. При необхідності проводили тракцію катетера та іригацію сечового міхура фізіологічним розчином.

ТУРП було виконано у 99 пацієнтів з РПЗ. Середній вік пацієнтів - 64,36±4,65 р. Середній об'єм передміхурової залози у пацієнтів складав - 60,1±8,1 см. куб. У 47 пацієнтів була гостра затримка сечовипускання.

ТУВП було виконано у 48 пацієнтів з ГЗС хворих на РПЗ. Середній вік пацієнтів складав 59,13±7,20 р. Середній об'єм передміхурової залози - 65,1±5,9 см. куб.

Хірургічне втручання проводилось із застосуванням резектоскопу Wolf і Storz із спеціальними електродами. Електродіатермія застосовувалась в операційному режимі.

Ефект хірургічного лікування оцінювався через 1, 4, 12 тижнів та 12 місяців після операції.

Критерії ефективності: 1) Інтраопераційна крововтрата; 2) Тривалість операції; 3) Тривалість постопераційної катетеризації; 4) Гематокрит; 5) Кількість залишкової сечі (КЗС); 6) IPSS; 7) Максимальна об'ємна швидкість потоку сечі (Q max); 8) Частота інтра-, та післяопераційних ускладнень;

Результати:

Результати досліджень наведені в табл. 1-3 та на рисунки.

Таблиця 1.

Операція	Інтраопераційна крововтрата	Середня тривалість операції	Середня тривалість післяопераційної катетеризації
ТУРП	158,6 мл.	48,6 хв.	49,4±7,8 год.
ТУВП	75,3 мл.	56,0 хв.	21,6±5,8 год.

Таблиця 2.

Гематокрит у пацієнтів даної групи:

Операція	До операції	Через 24 год. після операції
ТУРП	44,25±3,42 мл/дл	40,99±4,8 мл/дл
ТУВП	44,12±3,55 мл/дл	42,91±3,8 мл/дл

Таблиця 3.

Порівняльна характеристика ускладнень ТУРП (99 хворих) і ТУВП (48 хворих)

Ускладнення	ТУРП (%)	ТУВП (%)
Гематурія помірної інтенсивності	25 (25,2 %)	4 (8,3 %)
Інфекції сечових шляхів	11 (11,1 %)	5 (10,41 %)
Гострий орхоепідидиміт	1 (1,01 %)	1 (2,08 %)
Ретроградна еякуляція	78 (78,7 %)	20 (41,6 %)
ТУР-синдром	1 (1,01 %)	-
Стриктуря уретри	1 (1,01 %)	-
Склероз шийки сечового міхура	-	1 (2,08 %)
Нетримання сечі	1 (1,01 %)	-

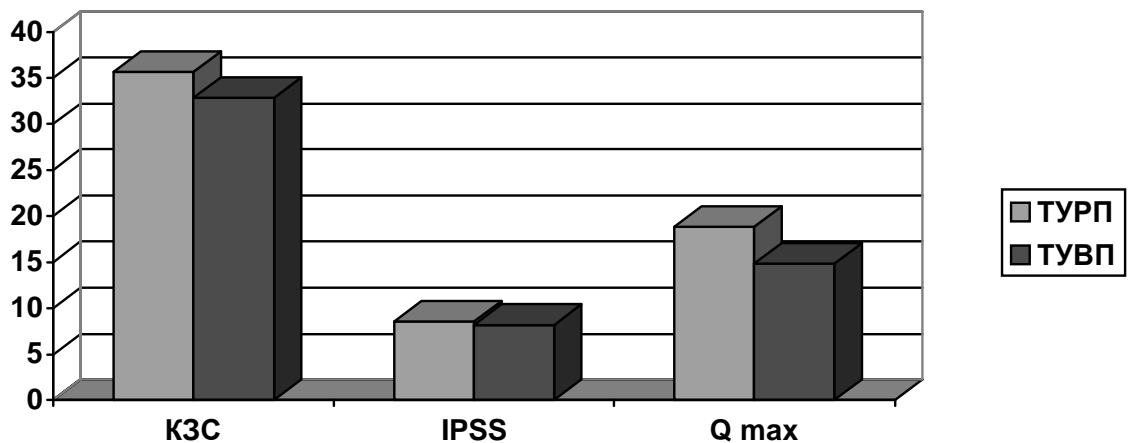
Висновки:

Результати наших досліджень (99 пацієнтів після ТУРП, та 48 пацієнтів після ТУВП) підтверджують ефективність ТУВП і ТУРП у пацієнтів з РПЗ. ТУВП - модифікація ТУРП, які характеризуються дуже простою технікою оперативного втручання і простим навчанням. Ризик ТУВП та ТУРП є незначний: мінімальні інтраопераційні та післяопераційні ускладнення, а при ТУВП - малий час оперативного втручання, відсутність кровотечі, виключення розвитку ТУР - синдрому

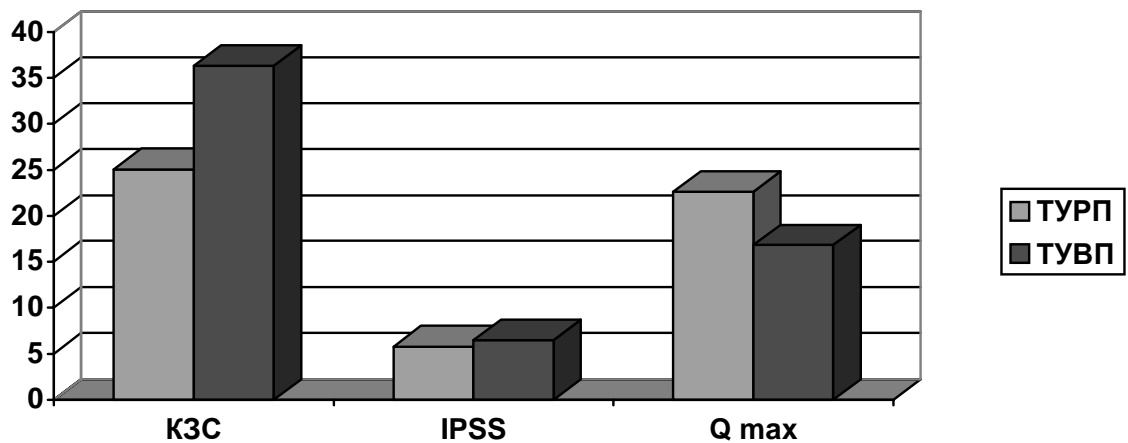
Література

- G.Aus (chairman), C.Abbou, M.Bolla, A.Heidenreich, H – P Schmid, van Poppel, J.Wolff, F.Zattoni „Guidelines on prostate cancer” Eur Urol 2001; 40 (2): 97-101
- Рак простати./А.С. Переверзев, М.И. Коган. – Харьков „Факт”, 2004. – 188 – 191с.

Через 1 місяць після операції:



Через 3 місяці після операції:



Через 12 місяців після операції:

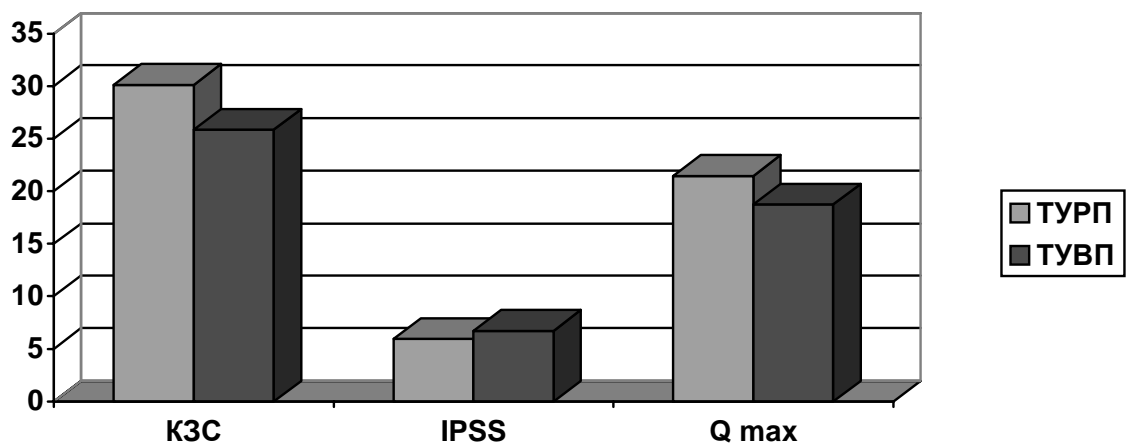


Рис. 1. Порівняння показників через різні терміни після ТУРП і ТУВП.

3. Аденома передміхурової залози./ А.С. Переверзев, Н.Ф.Сергиенко. – Киев, 1998. 145 – 166 с.
4. Delaere KPJ, Debruyne FMJ, Moonen WA. Extended bladder neck incision for outflow obstruction in male patients. Br J Urol 1983; 55; 225-8.
5. Edwards L, Powell C. An objective comparison of transurethral resection and bladder neck incision in treatment of prostatic hypertrophy. J Urol 1982; 128; 325-7.
6. Е.С.Губанов, М.Б. Пряничникова Современные гипотезы этиологии и патогенеза рака предстательной железы. Урология, 2004, №5 с.72 -74
7. Borre M., Nerstrom B., Overgaard J. “The natural history of prostate carcinoma based on a Danish population treated with no intent to cure. Cancer 1997; 80: 917 – 28.
8. Jenkins JD, Allen NH. Bladder neck incision - a treatment for retention with overflow in the absence of adenoma. Br J Urol 1978; 50; 395-7.
9. Watanabe M., Nakajama T., Shiraishi T. et al. Comparative studies of prostate cancer in Japan versus United States. A review// Urol. Oncol. – 2000. – Vol. 5 – P. 274 – 283.
10. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. Globocan 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide vision 1, 0 IARC Cancer base №5 Lyon IARC Press, 2001
11. Kelly MJ, Roscamp D, Leach GE. Transurethral incision of the prostate: a preoperative and postoperative analysis of symptoms and urodynamic findings. J Urol 1989; 142; 1507-9.
12. Carter H.B., et al. Estimation of prostatic growth using serial prostate – specific antigen measurements in men with and without prostate disease. Cancer res. 1992;52(12):3323 – 8
13. Mobb GE, Moisey CU. Long-term follow-up of unilateral bladder neck incision. Br J Urol 1988; 62; 160-2.
14. Carter H.B., et al. Estimation of prostatic growth using serial prostate – specific antigen measurements in men with and without prostate disease. Cancer res. 1992;52(12):3323 – 8
15. О.Ф.Возіанов, С.П. Пасечніков Рак передміхурової залози: стан проблеми у світі і Україні Урологія, 2003, №2 с.91-92
16. Orandi A. Transurethral incision of prostate. J. Urol.1973; 110; 229-31.
17. Orandi A. Transurethral incision of prostate (TUIP) - 646 cases in 15 years- a chronological appraisal. Br J Urol 1985; 57; 703-7.

Резюме

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ (ТУРП) И ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ ИНЦИЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ТУВП) В ЛЕЧЕНИИ ИНФРАВЕЗИКАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РПЖ).

Шуляк А.В., Пасечник С.М.

Результаты наших исследований (99 пациентов после ТУРП и 48 пациентов после ТУВП) подтверждают эффективность ТУРП и ТУВП у пациентов с РПЖ. ТУВП - это модификация ТУРП, которая характеризуется простой техникой оперативного вмешательства и простым обучением. ТУВП показана молодым пациентам с небольшими размерами предстательной железы при наличии незначительной гипертрофии боковых долей, без или с обструкцией в шейке мочевого пузыря. Риск ТУРП и ТУВП незначительный: минимальные интраоперационные и послеоперационные осложнения, а при ТУВП небольшая продолжительность оперативного вмешательства, отсутствие кровотечения и ТУР – синдрома.

Summary

ANALYSIS OF RESULTS OF TRANSURETHRAL RESECTION (TURP) AND TRANSURETHRAL INCISION OF PROSTATE (TUIP) IN CANCER OF PROSTATE (CP) TREATMENT.

Shulyak A.V., Pasichnyk S.M.

Results of our investigation confirm (99 patients after TURP and 28 patients after TUIP) the effectiveness of TURP and TUIP in patients with CP. Transurethral electroincision of prostate (TUIP) is modification of TURP, which characterized by simple technique and method of education. TUIP is indicated in “young patients” with small sizes of prostate and in presence of not significant hypertrophy of lateral lobes, and with or without obstruction in bladder neck. Risk of TURP and TUIP is not significant: minimal intra- and postoperative complications and in the cases of TUIP - a short operative time, without bleeding and TUR syndrome.

ДО ВИХОДУ З ДРУКУ МОНОГРАФІЇ В.О.ЛІСОБЕЯ «ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАБОТНИКОВ ТРАНСПОРТА»

Наприкінці 2005 року вийшла з друку монографія заступника директора з наукової праці Українського науково-дослідного інституту медицини транспорту, доктора медичних наук Лісобєя Володимира Олександровича. Зазначена праця є значною подією у галузі наукової дисципліни «Соціальна гігієна та організація охорони здоров'я».

Автор поставив перед собою надзвичайно чітке завдання, яке відповідає класичним методичним підходам згаданої наукової спеціальності: здійснити соціально-гігієнічне дослідження закономірностей формування здоров'я працівників транспорту під впливом специфічних умов праці та особливостей медико-санітарного забезпечення.

При сьогоденному бажанні чиновників від медичної науки бути провідниками запозиченої закордонної термінології та ще й не завжди достеменно перекладеної і, начебто, вперше впровадженої, монографія В.О. Лісобєя є безумовним доказом того, що вітчизняні дослідження завжди базувались на принципах тої самої «доказової медицини», а соціальна гігієна без неї взагалі не існувала.

Проаналізувавши матеріали захворюваності працівників морських портів, на основних залізницях і провідних аеропортах, на пасажирських і вантажних автомобільних підприємствах України автор дослідив основні причини, які визначають стан здоров'я працівників транс-

портного комплексу основних професій. Глибокий науковий соціально-гігієнічний аналіз зібраного матеріалу дозволив автору обґрунтувати комплекс заходів щодо покращення стану здоров'я транспортних робітників. Практична цінність одержаних результатів дослідження полягає в тому, що саме вони сьогодні складають наукову основу діяльності працівників санітарно-епідеміологічної служби на водному, залізничному та авіаційному транспорті. Завдяки цим матеріалам галузеві профспілки транспортних робочих мають можливість ефективно протистояти своїм роботодавцям.

Автор обґрунтував необхідність застосування принципово нового медико-статистичного показника для визначення обсягів внесків роботодавців до системи медичного страхування, які залежать від умов праці і особливостей в формуванні хронічної захворюваності та ризику інвалідизації працівників транспорту.

Монографія В.О. Лісобєя є не тільки сучасним довідником для наукових та практикуючих лікарів лікувально-профілактичної та санітарно-епідеміологічних служб, організаторів охорони здоров'я але і своєрідним навчальним посібником для керівників закладів з медичного страхування, працівників проектно-конструкторських установ, профспілкових організацій транспорту.

Д. мед. н., проф. В.О.Колоденко

Новости медицины и транспорта

News of medicine and transport

Оценка медицинских и экологических последствий Чернобыльской аварии.

Медицинские последствия.

Лучевая болезнь была выявлена у 134 человек из тех, кто был на аварийном блоке в первые сутки. Из них 28 погибли в течение нескольких месяцев после аварии, 19 умерли от разных причин в течение последующих 19 лет.

За прошедшие 20 лет зафиксировано 112 смертельных случаев в результате заболевания лейкозом среди ликвидаторов (из 187 000 человек). Вероятно, из этого числа 55 случаев могли быть индуцированы чернобыльской радиацией;

За период 1992-2000 гг. в Беларуси, России и Украине было выявлено около 4000 случаев рака щитовидной железы у детей и подростков. Часть из них связана с радиационным облучением. Выживаемость после операции - 99%: из всех прооперированных детей на сегодняшний день спустя 20 лет умерло 9 пациентов.

Увеличения количества случаев других онкологических заболеваний среди ликвидаторов по сравнению с другими группами населения зафиксировано не было.

Подтверждений мутагенного воздействия чернобыльской радиации на человека зафиксировано не было. Данный вывод подтверждается и результатами постоянного наблюдения как за пострадавшими в Хиросиме и Нагасаки, а так и за их потомками (наблюдения ведутся в течении 57 лет). Превышения генетических отклонений относительно среднестатистических данных по стране зафиксировано не было.

Многолетний стресс, которому оказались подвержены и население, и ликвидаторы; заметно более низкий, чем на незагрязненных территориях, уровень жизни; информационная накачка "ужасами аварии" со стороны СМИ привели к тому, что многие показатели заболеваемости и здоровья населения и ликвидаторов ухудшились. Речь идет в первую очередь о гипертонических и сердечно-сосудистых заболеваниях (заболеваниях, никоим образом не

связанных с радиационным воздействием и сопровождающих любую другую крупную аварию или природную катастрофу).

В отношении здоровья преобладающего большинства затронутого аварией населения преобладают благоприятные (нормальные) перспективы.

Выводы

Спустя 20 лет после аварии можно зафиксировать следующее: многочисленные предположения и прогнозы относительно сверхмасштабности последствий радиационного воздействия аварии на практике подтверждены не были. Количество погибших в России в результате аварии составляет чуть более 100 человек (47 от лучевой болезни, 9 - от рака щитовидной железы и, предположительно, 55 - от лейкозов). Предположительное количество пострадавших в результате радиационного воздействия насчитывает немногим более 4000 человек. Абсолютное большинство из них - это дети и подростки, получившие рак щитовидной железы и в последствии благополучно излечившиеся от этой болезни (процент излечиваемости 99%, количество смертельных случаев - 9). Стоит отметить, что и эта цифра могла бы быть значительно меньшей в случае, если бы своевременно появился запрет употреблять в пищу молоко и свежие овощи на территориях, наиболее пострадавших в результате аварии. Сегодня можно утверждать следующее: последствия от социальных проблем, нищеты и психологической травмы от аварии в разы превышают последствия от радиоактивного воздействия.

Экологические последствия

В Чернобыле произошел беспрецедентно большой выброс радионуклидов в атмосферу, на этом основании аварию на ЧАЭС считают самой тяжелой техногенной аварией в человеческой истории.

На сегодня почти повсеместно, за исключением наиболее загрязненных территорий, мощность дозы возвратилась к фоновому уровню, бывшему до аварии.

Последствия облучения для расти-

тельного и животного мира были заметными на расстоянии до нескольких десятков километров от места выброса и только в зоне отчуждения. За пределами зоны отчуждения каких-либо тяжелых последствий для биоты отмечено не было.

Через несколько лет произошло восстановление жизнеспособности биоты в зоне отчуждения. Восстановлению также способствовало приостановление хозяйственной деятельности человека. Нынешние экологические условия в зоне отчуждения оказывают позитивное влияние на биоту.

Генетические эффекты радиации, наблюдавшиеся у растений и животных в зоне отчуждения и за ее пределами в течение первых лет после аварии, пока не имеют доказанных пагубных биологических последствий.

Ряд новостей, описывающих негативные последствия в зоне отчуждения, оказались обычными фикциями сродни нагнетанию истерии относительно радиационного воздействия на здоровье людей. Так, информация о массовом падеже скота сразу после аварии на поверку оказалось маскировкой забоя коров и телят в ряде сел по причине ряда проблем экономического характера (на дворе был непростой 1986 год).

Выводы

Экосистема достаточно спокойно перенесла аварию на ЧАЭС. За исключением редких эпизодов (самым ярким из которых продолжает оставаться порыжевший лес в примыкающей к станции зоне) других крупных последствий отмечено не было.

Источник: доклад ИБРАЭ РАН "Медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС. Аналитический обзор экспертных материалов за 20 лет, прошедших после аварии". Москва, 2006 год (*Regions.ru*)

Молитвы за здоровье оперируемых оказались бесполезными

Исследование, проведенное для изучения возможного влияния молитв на выздоровление людей, перенесших операцию на сердце, показало, что никакой пользы

от них нет, сообщает Reuters.

Более того, именно среди пациентов, знавших о возносимых за их выздоровление молитвах, количество жалоб на послеоперационные осложнения оказалось наивысшим.

В ходе исследования более 1800 больных были разделены на три группы примерно по 600 человек. Тем, кто вошел в первую группу, сообщили, что за них будут молиться. За вторую группу молитвы также возносились, однако ей было сказано, что за нее могут молиться с вероятностью в 50 процентов. То же самое сказали третьей группе, но просить Бога о скорейшем их выздоровлении никто не стал.

Молитвы, читаемые членами двух католических и одной протестантской религиозной общины в монастырях и церквях, начинались в день операции и продолжались в течение следующих двух недель.

Получившиеся результаты оказались печальными для христиан. Жалобы на послеоперационные осложнения озвучили 51 процент пациентов из группы, за которую не молились, 52 процента тех, за кого молились, но кто не был в этом уверен, и 59 процентов прооперированных, знающих, что о их выздоровлении молятся.

Авторы исследования, однако, не стали делать далеко идущих выводов, заявив, что, возможно, на его результаты повлиял тот факт, что молящиеся не были как-либо связаны с больными. По мнению исследователей, проделанная работа никак не подрывает широко распространенную веру в то, что молитвы близких родственников помогают восстанавливаться от болезней.

Источник: Reuters, 30.03.2006; Lenta.ru, 22.12.2005

X-фактор и другое секретное генетическое оружие женщин

В нескончаемой битве полов природа наградила женщин преимуществом. Дамы имеют две копии мощной X хромосомы, тогда как мужчины могут располагать относительно слабой Y хромосомой.

Генетические исследования показали, что именно эта сильная сторона слабого пола дает женщинам преимущество в сопротивляемости к болезням и дарует долгожительство. Даже внутриутробно по-

гибает гораздо больше мужчин, чем женщин – отмечает профессор генетики из Бостонского университета Barbara Migeon.

Среднестатистическая женщина живет почти на 10 лет дольше мужчин, что связано с дублированием X – хромосомы, которая существенно повышает надежность генетической системы. Если в одной из X хромосом имеется смертельная мутация, то это не мешает выживанию организма. Другими словами клетки женского организма более устойчивы к вредоносным мутациям. Однако наличие дополнительной X хромосомы имеет и отрицательные последствия. Благодаря дополнительной X хромосомам женщины более подвержены аутоиммунным заболеваниям, таким как ревматизм, системная красная волчанка и другие. Женская иммунная система чаще путает свои и чужие ткани и склонна к атаковать своих.

Согласно данным журнала Molecular Brain Research, различия между мозгом мужчины и женщины обусловлены 54 генами и формируются задолго до рождения индивидуума и формирования его половых органов. Из них только 18 генов присутствуют в больших количествах в мужском мозгу, а 36 обнаруживаются в больших количествах головном мозге прекрасного пола. Авторы считают, что такие генетические отличия объясняют, почему женщины более четко выражают свои чувства.

Высказывается предположение, что, отчетливые гендерные особенности строения головного мозга могут быть использованы для дифференциации мужчин и женщин в том случае, если индивидуум рождается с неправильно сформированными внутренними и наружными половыми органами. У 1 из 3,000 младенцев настолько неправильно сформированы половые органы, что нельзя с уверенностью отличить мальчика от девочки.

В мире с такими аномалиями рождается 3 миллиона людей ежегодно. Доктора считают, что со временем при помощи генетических подходов к строению мозга можно объяснить происхождение гомосексуализма.

Источник: Medafarm.ru

Малоежки живут дольше

Низкокалорийное питание может способствовать увеличению продолжительности жизни, сообщает Journal of the American Medical Association.

Ученые из Университета Луизианы выяснили, что диета с низким содержанием калорий приводит к снижению температуры тела и уровня инсулина в крови – факторов, являющихся биологическими маркерами продолжительности жизни.

“Существует множество свидетельств того, что ограничение калорийности пищи увеличивает максимальную продолжительность жизни у некоторых видов животных. Что касается людей, то у них соответствующих доказательств пока не получено”, – сообщил руководитель исследования Эрик Равуссин (Eric Ravussin).

В исследовании, продолжавшемся 6 месяцев, приняли участие 48 добровольцев, имеющих избыточную массу тела, но не страдающих ожирением. Ученые распределили участников по четырем группам, различающихся по калорийности рациона и степени физической нагрузки. Добровольцы, включенные в контрольную группу, питались в соответствии с рекомендованными нормами потребления калорий; во второй группе калорийность рациона была снижена на 25%; в третьей группе – калорийность рациона была снижена на 12,5%, а расход калорий увеличен на 12,5% (с помощью дополнительной физической нагрузки); участники из четвертой группы потребляли 890 ккал в день, с последующим увеличением калорийности рациона до уровня, при котором масса тела была на 15% ниже исходных значений.

Через 6 месяцев после начала исследования участники из контрольной группы в среднем потеряли 1% от первоначального веса. Добровольцы из второй и третьей групп потеряли примерно 10% массы, а участники, сидевшие на диете с самым низким содержанием калорий, в среднем избавились от 14% массы.

У всех участников, потреблявших сниженное количество калорий, отмечалось также уменьшение уровня инсулина в крови и снижение температуры тела по сравнению с первоначальными показателями. Кроме того, в этих группах было выявлено

меньшее число повреждений ДНК - ошибок, возникающих при делении клетки.

По свидетельству исследователей, все эти показатели являются известными маркерами продолжительности жизни. “В исследованиях, проведенных на животных и людях, было показано, что особи с более низкой температурой тела, как правило, живут дольше; это утверждение верно также в случае особей с более низким уровнем инсулина в крови”, - сообщил Равуссин. Относительно повреждений ДНК, возникающих под действием различных неблагоприятных факторов, существует популярная теория, объясняющая процесс старения увеличением числа подобных повреждений, информировал исследователь.

Окончательные доказательства взаимосвязи между калорийностью питания и продолжительностью жизни будут получены после завершения долговременных клинических испытаний, резюмировали ученые.

Источник: MedMedia.Ru

Революция в пробирке

Американские ученые заявляют о революции в медицине. Они научились выращивать жизненно важные органы человека в лаборатории. Первые испытания технологии, которая, возможно, придет на смену донорской трансплантации и искусственным органам, оказались успешными.

Технология американских ученых на практике воспроизводит самые смелые прогнозы футурологов от медицины. Специалисты из США смогли вырастить в лабораторных условиях полноценный человеческий орган. В данном случае это мочевого пузыря. В качестве материала были использованы клетки самих пациентов, нуждающихся в пересадке.

“Путем биопсии можно взять кусочек ткани, а спустя два месяца ее количество умножится в несколько раз, - объясняет директор института регенеративной медицины Энтони Атала. - Исходный материал и особые вещества мы кладем в специальную форму, оставляем в специальном лабораторном инкубаторе и через несколько недель получаем готовый орган, кото-

рый уже можно пересаживать”.

Первую трансплантацию провели еще в конце 90-х. Операцию по пересадке мочевого пузыря сделали семи пациентам. Результаты оправдали ожидания ученых, и сейчас специалисты разрабатывают методы создания еще 20-ти органов - среди них сердце, печень, кровеносные сосуды и поджелудочная железа. Прежде чем эта технология станет обычной практикой, понадобятся годы исследований, но уже сейчас ясно, что в институте регенеративной медицины произвели революцию в области замены жизненно важных органов.

Это реальная замена существующим технологиям, которые не всегда проявляют себя с лучшей стороны. Восстановление тканей при помощи стволовых клеток в некоторых случаях приводит к раку. Донорская трансплантация имеет немало нюансов.

“Используя клетки пациентов, например, мы решаем проблему отторжения, которая возникает при донорской трансплантации”, - говорит Энтони Атала.

Кроме того, число реципиентов сегодня ниже, чем число пациентов, которые нуждаются в пересадке. Технология американских ученых этих недостатков не имеет. Она позволяет за два месяца вырастить такое количество клеток, что хватит на целое футбольное поле.

Источник: Вести.ru

Музыку Баха могут запретить

Из-за директивы, принятой Еврокомиссия, может быть введен запрет на концертное исполнение музыки Баха.

Она запрещает использоваться электрические механизмы, если они содержат в своем составе более 1 десятой процента свинца. В результате демонтажу подлежат все органы в соборах и концертных залах стран-членов ЕС.

Действие документа начнется в июле этого года. Таким образом любители музыки рискуют оказаться перед перспективой ездить в Россию или США для того, чтобы послушать музыку Баха.

Источник: Yoki.Ru



**Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту МОЗ України**
**Український науково-дослідний інститут
пожежної безпеки МНС України**
Наукове товариство токсикологів України

Вельмишановні колеги!

Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України, Український науково-дослідний інститут пожежної безпеки МНС України, Наукове товариство токсикологів України

запрошують вас взяти участь у Симпозіумі «ТОКСИКОЛОГІЯ ГОРІННЯ В СИСТЕМІ БЕЗПЕКИ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ ЛЮДИНИ».

Симпозіум відбудеться 25-27 жовтня 2006 року в м. Одесі на базі Українського науково-дослідного інституту медицини транспорту МОЗ України.

Основні наукові напрями:

- Теоретичні основи токсикології горіння;
- Фізика і хімія процесів горіння;
- Хіміко-аналітичні аспекти токсикології горіння;
- Проблема маломасштабних випробувань матеріалів на токсичність продуктів горіння;
- Особливості оцінки токсичності продуктів горіння електротехнічної і кабельної продукції;
- Антипірени у проблемі токсичності продуктів горіння;
- Розрахункові методи у токсикології горіння;
- Проблема токсичних продуктів горіння під час знищення і утилізації відходів;
- Клінічні аспекти токсикології горіння;
- Нормативно-методичне забезпечення, запитання стандартизації в токсикології горіння, гармонізація національних документів з міжнародними стандартами і нормативними документами (ISO, МЕС, ІМО).

Планується проведення пленарних, секційних засідань і постерної сесії. **Найменування секцій:**

- Біологічні, медичні і психологічні аспекти токсикології горіння;
- Фізико-хімічні, технологічні, технічні аспекти токсикології горіння.

Мови роботи симпозіуму:

російська, українська, англійська.

Регламент роботи Симпозіуму:

- пленарні доповіді — до 20 хв.
- секційні доповіді — до 10 хв.

Доповідачам **буде надана можливість зробити презентації за допомогою мультимедійних проекторів та використовувати для доповідей проектори для прозорих слайдів (до формату А-4).**

Матеріали Симпозіуму **будуть надруковані у спеціальному випуску журналу «Актуальные проблемы транспортной медицины».**

Матеріали для друкування **приймаються українською, російською та англійською мовами обсягом до 10 сторінок комп'ютерного тексту на дискеті 3,5" або на CD-диску. Можливе надання матеріалів електронною поштою.**

Оформлення статті: код УДК, назва, прізвище і ініціали авторів, організація, в котрій була виконана робота. Реферат (обсягом до 250 слів) англійською і російською/українською мовами після тексту статті.

Лист формату А4, відступи по 2,0 см (всі), основний шрифт Times New Roman 14 розміру, міжрядковий інтервал полуторний, вирівнювання – по ширині.

Код УДК курсивом, ліворуч. Назва статті – великими літерами, не курсивом, по центру. прізвище і ініціали авторів, назва організації – шрифтом Times New Roman 14 розміру, курсивом, по центру. Ініціали після прізвища.

Структура статті: вступ; об'єкти, контингенти, методи дослідження; результати і їх обговорення; висновки; список літератури (по порядку згадування). Заголовки структурних частин виносяться на окрему строку, ліворуч.

Строк подачі матеріалів до 01.07.2006 р.

Організаційний внесок – **100 грн.**

(Реквізити: **ДП УкрНДІ МТ МОЗ України**, Р/р № 26001665205711 в ООФ АКБ УСБ у м. Одесі

МФО 328016

Код ЕДРПОУ 01898233

(Оплата за консультаційно-інформаційне забезпечення)

Тези доповідей і заявки на участь (Прізвище, ім'я та по батькові повністю, місце роботи або навчання, посада, вчена ступінь, вчене звання, поштова адреса, телефон, електронна адреса) направляти в секретаріат оргкомітету симпозиуму за адресою:

65039, вул. Канатна, 92, Одеса, Україна; E-mail: med_trans@paco.net, medtrans2@rambler.ru, unii_mt@farlep.net. Контактні телефони: (048)728-14-51, 728-01-47, факс 728-14-52.

Реєстраційну карту **необхідно направити до секретаріату Симпозиуму до 15 червня 2006 р.** Просимо, при заповненні карти **вказати умови проживання в готелі та супроводжуваних осіб (для бронювання місць).** Можливо направляти заявки електронною поштою.

Оргкомітет

РЕЄСТРАЦІЙНА КАРТА

УЧАСНИКА СИМПОЗИУМУ «ТОКСИКОЛОГІЯ ГОРІННЯ
В СИСТЕМІ БЕЗПЕКИ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ ЛЮДИНИ»,
ОДЕСА, 25-27 ЖОВТНЯ 2006 Р.

1. Прізвище, ім'я та по-батькові (повністю) _____
2. Назва організації, посада _____
3. Вчена ступінь, звання _____
4. Поштова адреса та e-mail для листування _____
5. Контактний телефон _____ факс _____
6. Вкажіть варіанти участі у Симпозиумі:

- усна доповідь;
- стендова доповідь.

Проживання у готелі:

- окремий номер;
- місто у номері на двох;
- готель не потрібен.

Дата _____ **Підпис** _____

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал «Актуальные проблемы транспортной медицины» публикует статьи, содержащие новые теоретические и экспериментальные данные, результаты научных исследований, связанные со здоровьем работников транспортной отрасли, воздействием транспорта на окружающую среду и здоровье населения, а также обзорные статьи, рецензии, краткие сообщения.

1. К публикации принимаются статьи на русском, украинском и английском языках.

Объём оригинальных статей до 15 страниц стандартного компьютерного набора, обзорных - до 20 страниц, включая список литературы, кратких сообщений - до 5 страниц.

2. Оформление статьи: код УДК, название, фамилия и инициалы авторов, организация, в которой была выполнена работа. Реферат на английском и русском языках объемом до 250 слов после текста статьи.

Лист формата А4, поля по 2,0 см (все), основной шрифт Times New Roman 14 размера, полуторный интервал, отформатирован по ширине, первая строка — отступ 1 см.

Код УДК курсивом, прижат к левому краю. Название статьи — заглавными буквами, полужирным шрифтом Times New Roman 14 размера, не курсивом, по центру. Фамилии, инициалы авторов и название организации — шрифтом Times New Roman 14 размера, курсивом, полужирным, по центру. Инициалы располагаются после фамилии.

3. Структура статьи: введение; объекты, контингенты, методы исследования; результаты и их обсуждение; вы-

воды; список цитируемой литературы (в порядке упоминания). Заголовки структурных частей выносятся на отдельную строку, к левому краю, полужирным шрифтом.

4. Список цитируемой литературы должен быть оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ 7.1-84. «БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ДОКУМЕНТА. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ И ПРАВИЛА СОСТАВЛЕНИЯ.», все сокращения должны отвечать требованиям ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові у бібліографічному описі. Загальні вимоги та правила».

5. Если статья, присланная для публикации, содержит материалы диссертационной работы, к ней должна прилагаться рецензия профильного специалиста.

6. Рукописи принимаются на рассмотрение редколлегии в электронном виде в формате документов Microsoft Word (*.doc, *.rtf). Рисунки, фотографии, схемы, графики могут быть встроены в текст статьи либо прилагаться в виде отдельных файлов растровой или векторной графики. Убедительная просьба не формировать рисунки из отдельных фреймов и текстовых блоков. Графические объекты в растровом формате должны иметь разрешение, достаточное для передачи всех значимых деталей изображения. Иллюстрации должны иметь сквозную нумерацию и подписи. Таблицы и диаграммы желательно сохранять в формате Microsoft Excel.

7. Данные в таблицах, тексте и иллюстрациях не должны дублировать друг друга (а тем более друг другу противоречить).