



И.А. Дударь¹, Б.С. Шейман², О.И. Осадчая³,
А.М. Боярская³, А.А. Артеменко¹

¹ ГУ «Институт нефрологии АМН Украины», Киев

² ГУ «Институт токсикологии и экогигиены
МОЗ Украины», Киев

³ ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии
АМН Украины», Киев

Оценка функциональных возможностей факторов гуморальной детоксикации и антимикробной резистентности у больных с хронической болезнью почек III–IV стадии и заболеваниями печени при использовании препарата «Гепадиф®»

Ключевые слова

Хроническая болезнь почек, болезни печени, антитоксическая резистентность, функциональная активность фагоцитирующих клеток.

Хроническая болезнь почек (ХБП) определяется как повреждение почек или снижение их функции в течение трех месяцев или более независимо от диагноза. По данным крупных популяционных регистров, распространенность ХБП составляет не менее 10 %, достигая 20 % и более у отдельных категорий лиц (пожилые, пациенты с сахарным диабетом II типа). ХБП может иметь латентное течение на фоне доминирования гастроэнтерологической симптоматики [7]. Часто ХБП развивается на фоне аутоиммунных гепатитов, хронических вирусных гепатитов (НСV, HBV, HDV), хронических токсических гепатитов, первичного билиарного цирроза печени, болезни Коновалова – Вильсона [8, 9]. У лиц, страдающих различными заболеваниями печени, поражение почек установлено И.Е. Тареевой с соавт. (1983) в 10–20 % случаев. Патогенез поражения почек при заболеваниях печени сложен и недостаточно выяснен. По мнению большинства исследователей, существуют несколько основных патогенетических механизмов, которые могут при заболеваниях печени приводить к патологическим изменениям в почках. Это и гемодинамические нарушения, и прямое воздействие на почки различных метаболитов, антител, иммунных комплексов и др. Некоторые авторы опреде-

ленную роль отводят бактериальным эндотоксинам, особенно липополисахариду грамотрицательных, кишечных микробов, которые вызывают почечную вазоконстрикцию и создают благоприятные условия для внутрисосудистой коагуляции. Нарушение функции печени возникает и при первичных поражениях почек, однако исследования в данной области немногочисленны. Они указывают на возможность вторичных изменений в печени при влиянии повышенной концентрации в крови продуктов азотистого обмена, особенно при снижении функции почек, а также продуктов обмена микроорганизмов при микробно-воспалительных заболеваниях почек. Наиболее часто нарушения функций печени встречаются у больных пиелонефритом с хроническим течением, при котором вышеперечисленные факторы могут, по-видимому, воздействовать на печень одновременно. ХБП может также сопровождаться развитием хронического неспецифического реактивного гепатита. При поражении печени на фоне первичных заболеваний почек, по данным А.Ф. Блюгера с соавт. (1975), выявляют различные морфологические изменения в печеночной ткани в зависимости от выраженности и давности патологического процесса в почках: от дистрофии гепатоцитов и умеренной

реакции мезенхимы до дегенеративно-воспалительных процессов, которые приводят к грубой перестройке ее структуры.

В последнее время все большую актуальность приобретает проблема поражения почек и печени у больных с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом II типа. ХБП развивается параллельно с жировой болезнью печени. Существование сочетанной патологии ставит перед клиницистами следующие вопросы: как нефропротекторная терапия влияет на состояние печени и, наоборот, как гепатопротекторная терапия влияет на течение ХБП, которая зачастую определяет клиническую картину заболевания, длительность жизни и прогноз.

Снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин обуславливает задержку в крови азотистых шлаков, нарушение водно-электролитного баланса, кислотно-основного равновесия, другие нарушения гомеостаза, что приводит к существенным изменениям в организме. Накопление токсических продуктов вызывает значительное угнетение функциональной активности факторов природной антиоксидантной и антимикробной резистентности у данной категории больных. Это обуславливает развитие значительных осложнений течения заболевания.

Вышеизложенное побудило нас изучить эффективность применения препарата «Гепадиф®» у больных ХБП III–IV стадии (скорость клубочковой фильтрации — 15–60 мл/(мин · 1,73 м²) с сопутствующей патологией печени. «Гепадиф®» — комплексный гепатопротектор, оказывающий мощное детоксикационное действие и стимулирующий регенерацию гепатоцитов за счет входящих в его состав компонентов: карнитина ортата и антиоксидантной фракции печеночного экстракта, а также витаминов группы В. Данный препарат стимулирует функцию печени, оказывает положительное влияние на процессы метаболизма, в частности, жиров, обладает определенным иммуномодулирующим действием. На сегодня показано, что «Гепадиф®» оказывает влияние на активность фиброзообразования, уменьшает индекс фиброза, оптимизирует скоростные показатели внутривисцеральной гемодинамики, нормализует продукцию фиброзостимулирующих цитокинов. В большом обзоре [2] было показано, что у пациентов с ХБП часто возникающий дефицит карнитина может быть связан с прогрессированием ХБП и сердечно-сосудистой патологии.

Цель работы — изучить эффективность применения препарата «Гепадиф®» относительно сохранения функциональных возможностей факторов гуморальной детоксикации и антимикробной ре-

зистентности у больных с ХБП III–IV стадии и сопутствующими заболеваниями печени.

Материалы и методы

В работе использованы результаты обследования 30 больных с ХБП III–IV стадии и сопутствующими заболеваниями печени. Из них основную группу составили 21 человек, группу сравнения — 9 (с ХБП III–IV стадии и сопутствующими заболеваниями печени, в комплексном лечении которых гепатопротекторы не назначали). Больным основной группы в сочетании с общепринятой комплексной терапией назначали препарат «Гепадиф®». Назначение данного препарата осуществляли в соответствии с инструкцией производителя. Препарат вводили внутривенно. Результаты лечения оценивали до и спустя 10 дней лечения. Параллельно больным назначали препараты для коррекции АД с обязательным включением блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, были сделаны рекомендации по диете и водно-солевому обмену. Целевое АД составляло 130/80 мм рт. ст.

Всем больным проводили изучение содержания молекул средней массы (МСМ), продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), эффективной концентрации альбумина (ЭКА), функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в НСТ-тесте, количества нейтрофильных гранулоцитов с апоптотическими изменениями [1, 3–6].

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что ЭКА была сниженной на 42,60 % относительно показателей здоровых лиц (табл. 1). В течение дальнейших исследований она оставалась достоверно ниже, чем у здоровых лиц, однако превышала исходный показатель на 24,32 % ($p < 0,05$).

Полученные результаты исследования показали, что у больных основной группы накопление МСМ наблюдалось на протяжении всего периода исследований. Отмечено значительное повышение содержания гидрофобной фракции МСМ, которое в 1,19 раза превышало показатель здоровых лиц ($p < 0,05$). Гидрофобная фракция находится в плазме крови в практически полностью связанном состоянии в виде комплексов с альбуминами и липопротеинами низкой плотности. Именно гидрофобные токсины (гидрофобные продукты деградации белка) обладают наиболее значительными токсическими свойствами, так как очень быстро связываются с мембранами клеток крови и внутриклеточными

Таблиця 1. Показатели эндогенной интоксикации у больных с ХБП (M ± m)

Показатель	Основная группа (n = 21)		Группа сравнения (n = 9)		Здоровые (n = 10)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
МСМ, ед. опт. плотности	0,67 ± 0,02*	0,59 ± 0,05*	0,68 ± 0,04*	0,65 ± 0,03*	0,56 ± 0,06
Гидрофильная фракция МСМ, ед. опт. плотности	0,25 ± 0,07*	0,22 ± 0,07*	0,25 ± 0,04*	0,23 ± 0,05*	0,19 ± 0,03
Гидрофобная фракция МСМ, ед. опт. плотности	0,42 ± 0,02*	0,37 ± 0,03*	0,43 ± 0,02*	0,42 ± 0,04*	0,37 ± 0,04
ЭКА, г/л	28,33 ± 1,22*	35,22 ± 2,12**	28,12 ± 1,57*	33,17 ± 1,67**	40,4 ± 3,70
K _{МСМ/ЕКА}	23,63 ± 1,22	16,75 ± 0,89	24,18 ± 1,14	19,69 ± 1,19	13,86 ± 1,55

Примечание. * Достоверно по отношению к показателям здоровых лиц (p < 0,05);

** достоверно по отношению к исходным показателям (p < 0,05).

белками, изменяя их структуру, повышая проницаемость мембран, ингибируя ферментную активность. Этот процесс происходит на фоне значительного снижения токсинсвязывающей способности альбумина. Данные токсины оказывают существенное влияние на функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов (НГ) и моноцитов (М), которое проявляется развитием декомпенсации функции НГ и М и неспособностью фагоцитирующих клеток сформировать адекватный функциональный ответ на микробные антигены. Вследствие угнетения активности внутриклеточных микробицидных ферментов НГ и М и нарушения процессов фагоцитоза данные клеточные структуры впоследствии сами становятся источником вторичной интоксикации в более поздние сроки болезни. Согласно полученным результатам коэффициент интоксикации КМСМ/ЕКА у обследованных больных был повышен в первый срок исследования в 1,70 раза по отношению к показателям здоровых лиц. Это свидетельствует о высоком уровне эндогенной интоксикации у больных данной категории. При изучении этого показателя зафиксировано его снижение по отношению к исходным величинам на 41,07 %.

В контрольной группе после лечения установлено повышение коэффициента интоксикации относительно показателей основной группы на 11,58 %, что свидетельствует о значительной выраженности эндогенной интоксикации, связанной с уменьшением ЭКА и более выраженным накоплением в сыворотке крови МСМ, чем у больных основной группы.

Проведенные исследования показали, что у больных с ХБП III–IV стадии и сопутствующими заболеваниями печени до лечения концентрация продуктов ПОЛ (E₂₂₀ (диеновые конъюгаты) и E₄₀₀ (основания Шиффа)) была повышена в 2,4 (p < 0,05) и 2,9 (p < 0,05) раза соответственно. Концентрация ЦИК превышала показатели здоровых лиц в 1,5 раза (p < 0,05) (табл. 2).

В результате применения в лечении больных комплексной терапии с использованием исследуемого препарата выявлена тенденция к снижению содержания продуктов ПОЛ в сыворотке крови по отношению к исходным значениям: E₂₂₀ на 87,14 % (p < 0,05) и E₄₀₀ на 70,58 % (p < 0,05). Было отмечено значительное снижение содержания ЦИК по отношению к исходным значениям (на 56,42 %, p < 0,05).

Таблиця 2. Содержание продуктов перекисного окисления липидов и циркулирующих иммунных комплексов у больных с ХБП (M ± m)

Показатель	Основная группа (n = 21)		Группа сравнения (n = 9)		Здоровые (n = 10)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
E ₂₂₀ , усл. ед.	1,95 ± 0,27*	1,04 ± 0,17**	1,97 ± 0,22*	1,56 ± 0,15*	0,80 ± 0,10
E ₄₀₀ , усл. ед.	0,029 ± 0,003*	0,017 ± 0,002*	0,030 ± 0,004*	0,025 ± 0,001*	0,01 ± 0,003
ЦИК, ед. опт. плотности	37,15 ± 1,14*	23,75 ± 0,97**	39,22 ± 1,17*	27,56 ± 1,04**	12,60 ± 2,71

Примечание. * Достоверно по отношению к показателям здоровых лиц (p < 0,05);

** достоверно по отношению к исходным показателям (p < 0,05).

При длительной циркуляции аутоантигенов в организме при данных заболеваниях создаются условия для постоянного формирования и накопления ЦИК и продуктов ПОЛ в организме и дальнейшего поражения органов и тканей-мишеней. Данные процессы являются причиной формирования значительной антигенемии, что обуславливает токсическое повреждение факторов антимикробной резистентности. Такие тенденции способствуют формированию осложнений течения болезни и развитию инфекционных осложнений у больных данной категории.

Динамика изменения содержания продуктов ПОЛ и ЦИК свидетельствует о значительных детоксикационных возможностях препарата «Гепадиф®», что обуславливает снижение риска развития вторичных осложнений у больных основной группы.

У больных группы сравнения установлена тенденция к снижению показателей содержания ПОЛ и ЦИК после проведенного лечения, однако они соответственно на 50,0 %, 47,0 % и 15,9 % превышали показатели основной группы.

В результате проведенных исследований установлено, что у больных с ХБП III–IV стадии и сопутствующими заболеваниями печени имеет место повышение активности НГ в НСТ-тесте относительно показателей здоровых лиц. Дополнительная стимуляция НГ липополисахаридом клеточной стенки *E. coli* приводила к снижению показателей активности НГ в НСТ-тесте, данные показатели были ниже ($p < 0,05$) показателей спонтанной реакции (табл. 3).

При этом на фоне повышения активности фагоцитирующих клеток в спонтанном НСТ-тесте у больных основной группы дополнительная стимуляция приводила к менее выраженному угнетению функциональной активности фагоцитирующих клеток. Применение препарата «Гепадиф®» способствовало сохранению данных тенденций во все сроки исследования. Следствием

этого была возможность сохранения активности антимикробной резистентности на субкомпенсированном уровне, а также адекватного реагирования в реакциях презентации антигенов для Т- и В-лимфоцитов у больных основной группы.

Установлена пропорциональная зависимость между декомпенсацией функции НГ и повышением количества НГ с апоптозными изменениями. При этом у больных основной группы отмечена тенденция к снижению этих показателей относительно исходных, однако они превышали аналогичные показатели группы здоровых лиц.

По нашему мнению, такая динамика показателей функциональной активности НГ указывает на то, что эндогенная интоксикация, которая сопровождает ХБП III–IV стадии с сопутствующими заболеваниями печени, обуславливает угнетение функциональной активности НГ, а также способствует ускорению процессов апоптоза. Применение препарата «Гепадиф®» способствует снижению антигенной нагрузки на НГ при сохранении функциональной активности данных клеток на субкомпенсированном уровне.

При изучении показателей активности НГ у больных группы сравнения отмечено снижение значений спонтанной реакции после лечения и показателей функциональной активности НГ в индуцированном тесте по отношению к исходным показателям ($p < 0,05$). Это свидетельствует о функциональной несостоятельности данных клеток. Установлено значительное повышение количества клеток с апоптозными изменениями во все сроки исследования.

Выводы

Таким образом, в результате проведенных исследований нами установлено, что применение препарата «Гепадиф®»:

1. Способствует сохранению функционирования систем естественной детоксикации на субкомпенсированном уровне — снижению содер-

Таблица 3. Показатели активности нейтрофильных гранулоцитов в НСТ-тесте у больных с ХБП ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа (n = 21)		Группа сравнения (n = 9)		Здоровые (n = 10)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Спонтанный НСТ-тест, %	45,02 ± 1,04*	17,22 ± 1,00**	44,09 ± 1,12*	36,54 ± 1,05**	11,57 ± 0,34
Индукцированный НСТ-тест, %	4,07 ± 0,15*	8,45 ± 0,37**	4,11 ± 0,12*	7,67 ± 0,45**	12,33 ± 0,47
Коэффициент стимуляции	-40,95	-9,23	-39,98	-28,87	+0,76
Количество апоптозов, %	15,22 ± 0,54	10,27 ± 0,39**	15,20 ± 0,43	26,22 ± 0,47**	0

Примечание. * Достоверно по отношению к показателям здоровых лиц ($p < 0,05$);

** достоверно по отношению к исходным показателям ($p < 0,05$).

жання МСМ, продуктів ПОЛ і ЦИК, що свідчить про можливість детоксикаційних можливостей.

2. Способує збереженню функціонування фагоцитуючих клітин на субкомпенсованому рівні, що обумовлює НГ адекватно

участи в підтримці антимікробної резистентності і процесах презентації антигенів еффе́кторам клітинного зв'язу імунітету.

3. Целесообразно в комплексному лікуванні ХБП ІІІ–ІІІІ стадії і супутніх захворювань печінки.

Список літератури

1. Волчегорський І.А., Налімов А.Г., Яровинський Б.Г., Лившиц Р.І. Сопоставлення різних підходів до визначення перекисного окислення ліпідів в гептан-ізопропанових екстрактах крові // Вопр. мед. хімії.— 1989.— Т. 35, № 1.— С. 127–131.
2. Дудар І.О., Красюк Е.К., Артеменко А.А. Карнітин та перспективи його застосування в лікуванні хронічної хвороби нирок // Укр. журн. нефрол. та діалізу.— 2008.— № 4 (20).— С.11–17.
3. Імунологія: Практикум / Під ред. Е.У. Пастер.— К.: Вьща, 1989.— 304 с.
4. Лабораторні методи дослідження в клініці: Справочник / Під ред. В.В. Меньшикова.— М.: Медицина, 1987.— 368 с.
5. Матвеев С.Б., Спиридонова Т.Г., Кличникова Е.В. і др. Критерії оцінки ендогенної інтоксикації при ожоговій травмі // Клініч. і лаб. діагностика.— 2003.— № 10.— С. 3–5.
6. Николайчук В.В., Мочен В.М., Кирковський М.В. Спосіб визначення середніх молекул // Лаб. дело.— 1997.— № 2.— С. 13–18.
7. Galossi A., Guarisco R., Bells L. et al. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection // J. Gastrointest. Liver Dis.— 2007.— Vol. 16.— P. 65–73.
8. Yali Cao, Youkang Zhang, Suxia Wang, and Wanzhong Zou. Detection of the hepatitis C virus antigen in kidney tissue from infected patients with various glomerulonephritis // Nephrol. Dial. Transplant.— 2009.— Vol. 24 (9).— P. 2745–2751.
9. Yali Cao, Youkang Zhang, Suxia Wang. Simultaneous occurrence of hepatitis C virus-associated glomerulonephritis and AL amyloidosis // Nephrol. Dial. Transplant.— 2009.— Vol. 24 (9).— P. 2943–2945.

І.А. Дудар, Б.С. Шейман, О.І. Осадча, А.М. Боярська, А.А. Артеменко

Оцінка функціональних можливостей чинників гуморальної детоксикації та антимікробної резистентності у хворих з хронічною хворобою нирок ІІІ–ІІІІ стадії та захворюваннями печінки при застосуванні препарату «Гепадиф®»

Проведено оцінку функціональних можливостей чинників гуморальної детоксикації та антимікробної резистентності у хворих з хронічною хворобою нирок ІІІ–ІІІІ стадії та захворюваннями печінки при застосуванні препарату «Гепадиф®». Установлено, що використання досліджуваного препарату в цій категорії хворих сприяє збереженню активності гуморальних чинників антиоксидантної і неспецифічної резистентності на субкомпенсованому рівні, що зумовлює зниження частоти інфекційних ускладнень у хворих з хронічною хворобою печінки.

I.A. Dudar, B.S. Sheiman, O.I. Osadchaya, A.M. Boyarskaya, A.A. Artemenko

The assessment of functional possibilities of the indices of humoral detoxication and antimicrobial resistance in patients with chronic renal disease of the III–IV stages and liver diseases during the use of Hepadif® preparation

The assessment has been held for the functional possibilities of the indices of humoral detoxication and antimicrobial resistance in patients with chronic renal disease of the III–IV stages and hepatic diseases during the use of *Hepadif*® preparation. It has been established that the use of the investigational drug by this group of patients promoted the preserving of activity of the indices of humoral detoxication and non-specific resistance on the sub-compensatory level that stipulated reduction of the rate of infectious complications in patients with chronic liver disease.

Контактна інформація

Дудар Ірина Олексіївна, д. мед. н., ст. наук. співр.
02125, м. Київ, вул. П. Запорожця, 26. Тел. (44) 512-64-74

Стаття надійшла до редакції 19 жовтня 2010 р.