

УДК 616.61-085.254-092.9

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ В НЕФРОЛОГИИ

Проф. Т. И. ЕРМОЛЕНКО, проф. Л. Т. КИРИЧЕК, доц. Э. В. КАРНАУХ,  
канд. мед. наук Д. А. ГОРДИЙЧУК, Ю. Н. ОНАШКО

*Харьковский национальный медицинский университет, Украина*

**Рассмотрены патогенетические возможности лекарственной терапии при острой почечной недостаточности на основе антиоксидантной активности антигипоксанта натриевой соли поли-(2,5-дигидроксифенилен)-4-тиосульфокислоты сравнительно с фитопротектором хофитолом в эксперименте.**

*Ключевые слова: нефрология, патогенетическая фармакотерапия, многостороннее действие, поли-(2,5-дигидроксифенилен)-4-тиосульфат натрия, хофитол.*

Актуальная проблема современной медицины — острое поражение почек клинически характеризуется быстрой потерей их гомеостатических функций, склонностью к хронизации, отрицательным влиянием на качество и продолжительность жизни больных, а также распространенностью среди населения старше 20 лет в разных регионах мира (8,0–35,5%) [1, 2].

Согласно современной классификации тяжести течения синдрома острая патология почек развивается внезапно в виде нарушения баланса жидкости, электролитов и кислотно-щелочного равновесия в связи с уменьшением клиренса белоксодержащих веществ и снижением скорости их клубочковой фильтрации. Тяжесть данной патологии в соответствии с предложенной шкалой (пять стадий) отражает нарастание клинических признаков на протяжении 12–24 ч, после чего

она приобретает хроническое течение. Отсутствие в этот период эффективного лечения приводит к развитию терминальной стадии почечной недостаточности, при которой медицинская помощь достигается только благодаря специальным техническим средствам, обеспечивающим проведение перитонеального диализа или гемодиализа. Современная фармакопротекция почек состоит главным образом в применении препаратов диуретического действия, которые в зависимости от механизма мочегонного эффекта не всегда облегчают состояние почек, а могут даже его ухудшить, повышая нагрузку на выделительную функцию.

Развитие острой почечной недостаточности предупреждается достижением адекватной гидратации, поддержанием почечного кровообращения, ограничением влияния нефротоксинов, заместительной почечной и нефропротекторной

терапией. Последняя содержит лекарственные препараты, влияющие на общие патологические процессы, которые лежат в основе различных заболеваний, в том числе и почечных: воспаления, ишемии ткани, окислительного стресса. Реальные возможности в этом плане дает и учет механизмов повреждения почек, что особенно важно для понимания патогенетической терапии.

Почки особенно чувствительны к ишемии и действию токсинов с последующей вазоконстрикцией, эндотелиальной дисфункцией, активацией воспалительных реакций, нарушением ренин-ангиотензин-альдостероновой и адренергической ауторегуляции. Это сочетается с возможной гибелью эпителия канальцев почек, где в связи с реабсорбцией концентрируются многие вещества, превышая порог токсичности, и снижением скорости клубочковой фильтрации, обусловленным также десквамацией эпителия базальной мембраны канальцев почек [3].

К повреждению нефроэпителия имеют отношение и многие биохимические процессы внутриклеточной локализации: истощение запасов АТФ, повышение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ , активация фосфолипазы, протеаз и эндонуклеаз, повреждение митохондрий с потерей цитохрома С и повышением проницаемости плазматической и митохондриальной мембран. Это ведет к отеку эндоплазматического ретикулума, разрушению цитоскелета, скоплению ядерного хроматина. Как следствие, снижается синтез белка, затрудняется активный транспорт ионов натрия и других веществ, стимулируются воспалительные и вазоактивные медиаторы, процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и иммунной защиты.

Независимо от причины острой почечной недостаточности, ишемическое и токсическое поражение почек характеризуется общими механизмами, которые приводят к острому тубулярному некрозу, в то время как специфические, этиологически зависимые проявления нивелируются по мере развития синдрома. На передний план выступает кислородное голодание, нарушение энергетического обмена и реперфузионный синдром, патогенетической основой которого является «кислородный парадокс» — несоответствие между активностью ПОЛ и уровнем тканевого дыхания, что сопровождается накоплением свободных радикалов и повреждением клеточных мембран [4]. Это существенно ограничивает свойственную почкам способность к самовосстановлению. Нарушение части структуры базальной мембраны делает невозможным полное восстановление функциональной целостности нефрона даже при благоприятном прогнозе для жизни пациента. Поэтому такое первичное повреждение почек чревато впоследствии прогрессированием почечной патологии в виде стойкого повышения артериального давления, осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, анемией и даже когнитивными расстройствами. Провоцирующую роль при этом играют

факторы риска, влияющие на этиопатогенез заболеваний (возраст, пол, генетические факторы) и способствующие развитию патологии (сопутствующие заболевания, инфекции, гипертензия, дислипидемия, курение, метаболический синдром, неконтролируемый прием нефротоксических лекарств). Во избежание влияния факторов риска и для сохранения жизни пациентов эффективна только заместительная терапия в техническом (гемодиализ) или хирургическом (пересадка почки) варианте. Учитывая их высокую стоимость, сложность выполнения и большое количество нуждающихся в них больных, актуальным является поиск и создание новых эффективных лекарственных препаратов нефропротекторного действия, совершенствование лекарственных методов лечения острой нефропатии [5].

Современные представления о нефропротекции объединяет целый комплекс разных мер, включая не только лекарственную терапию, но и диету, организацию образа жизни, направленных на первичную профилактику заболеваний почек, замедляющих их прогрессирование и отдаленных сроков необходимости проведения заместительной терапии. Нефропротекция предусматривает также ограничение действия нефротоксических факторов, в том числе и лекарственных средств, опасных почечными осложнениями.

Для достижения лекарственной защиты почек в соответствии с преобладанием клинической выраженности их состояния можно использовать препараты с антигипертензивным, диуретическим, гипоазотемическим, гиполипидемическим, гипогликемическим, противовоспалительным, антимикробным и другими видами фармакологического действия или их комбинации. Отсутствие даже в международной классификации отдельной фармакологической группы нефропротекторов и ограниченность сведений о лечебно-профилактической нефропротекции в доказательной фармакотерапии подчеркивают перспективность поиска и направляют его по пути неспецифического политропного метаболического эффекта, способного противодействовать гипоксии и ишемии, влиять на почечный кровоток, на энергообеспечение функциональной активности висцеральных систем, в том числе и почек, процессы свободнорадикального перекисного окисления липидов, воспаления, аллергии и иммунозащитных реакций [6].

Среди перечисленных фармакологических эффектов рациональное сочетание, восстанавливающее гомеостаз организма, возможно у препаратов с антигипоксической активностью, за счет которой достигается политропная фармакодинамика. Относительно новым, но уже тщательно изученным на всех этапах исследования и разрешенным для медицинского применения препаратом является натриевая соль поли-(2,5-дигидроксифенилен)-4-тиосульфокислоты (ПДТ- $\text{Na}$ ) [7].

ПДТ- $\text{Na}$  относится к группе антигипоксантов, снижает потребление кислорода организмом и в то

же время в условиях гипоксии повышает интенсивность тканевого дыхания, особенно в органах с высоким уровнем обмена веществ (головной мозг, сердечная мышца, печень). Препарат активизирует окисление сукцината в митохондриях и снижает их чувствительность к недостатку кислорода, препятствует повреждающему действию активных форм кислорода и ионов кальция. Антигипоксическая активность ПДТ-На фактически связана с ее антиоксидантным эффектом, обусловленным наличием в структуре полифенольного убихинонового компонента, электронно-акцепторные свойства которого способствуют быстрому окислению накопившихся эквивалентов восстановленного НАДФ. Антиоксидантное действие ксенобиотика проявляется благодаря тиосульфатной группировке, стимулирующей разрушение продуктов ПОЛ, а антирадикальная активность зависит от присутствия в его структуре полимеризованного фенольного комплекса, препятствующего развитию реакции свободнорадикального окисления и образованию перекисей липидов. Особенностью антиоксидантного действия ПДТ-На является ее способность нормализовать ПОЛ как при повышенных, так и пониженных его показателях. Это расширяет возможности практического применения данного антигипоксанта не только при заболеваниях, связанных с гипоксией и окислительным стрессом, но и при других видах нарушения окислительного равновесия.

Кроме того, у больных со вторичными иммунодефицитами при хроническом астматоидном бронхите или хронических рецидивирующих пневмониях различного генеза ПДТ-На проявляла и иммуностимулирующие свойства. Способствуя нормализации агрегационных свойств тромбоцитов крови, она уменьшала внутриклеточную вирусемию. При специальном исследовании было установлено, что на фоне 7–10-дневного лечения ПДТ-На у больных нормализуется абсолютное содержание Т- и В-лимфоцитов, соотношение хелпер/супрессор и количество иммуноглобулинов IgG, IgE, IgM [8].

Все описанные фармакологические свойства ПДТ-На способствуют повышению физической и умственной работоспособности, выносливости организма в любых экстремальных условиях и предупреждению тканевой гипоксии при тяжелых травмах, хирургических вмешательствах, массивных кровопотерях, обширных ожогах, в составе комплексной терапии при хронических бронхолегочных заболеваниях, сердечной недостаточности, гепатолиенальном синдроме.

Нефропротекторное действие ПДТ-На описано нами [9] на основании выявленного в модельных опытах эффекта в виде восстановления диуреза, содержания в крови и моче креатинина и мочевины, показателей канальцевой реабсорбции при острой почечной недостаточности разного генеза, воспроизведенной в виде моделей глицероловой, этиленгликолевой и гентамициновой нефропа-

тии. Механизм ее нефропротекторного действия заключается в избирательном антиоксидантном влиянии на почки, защите канальцевого эпителия и восстановлении фильтрационно-выделительной функции за счет общего антиоксидантного эффекта на основании антигипоксической и антиоксидантной активности препарата [10].

По большинству показателей эта активность превышает эффекты препарата сравнения, которым служил хофитол — фитопрепарат с клинически доказанным диуретическим и гипозотемическим эффектами. Активным компонентом хофитола является сухой водный экстракт из листьев артишока полевого (*Cynara scolymus*). Фармакологические свойства обусловлены действием комплекса биологически активных веществ, входящих в его состав: инулина, фенолкарбоновых кислот в пересчете на цинарин, каротина, витаминов группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>) и аскорбиновой кислоты. Все они нормализуют обменные процессы в организме, повышают способность гепатоцитов вырабатывать ферменты, участвующие в обмене липидов, холестерина, их метаболизма на уровне кетонных тел, т. е. снижающие интенсивность процессов ПОЛ и способствующие окислительному равновесию в организме. Это обеспечивает его антиоксидантное действие по отношению к нитросоединениям, солям тяжелых металлов и алкалоидам, которые обезвреживаются в печени и выделяются почками. Дезинтоксикационный эффект хофитола на экспериментальных моделях острой почечной недостаточности сопровождается, по нашим данным, в основном восстановлением диуреза. Белок- и азотвыделительная функция почек несколько повышается, но по сравнению с интактным контролем остается статистически ослабленной, т. е. препарат сравнения значительно уступает ПДТ-На своей нефропротекторной активностью, что может быть объективно связано с менее выраженным антиоксидантным эффектом у препарата растительного происхождения по сравнению с синтетическим.

Таким образом, из данных литературы и результатов собственных наблюдений за эффективностью синтетического и растительного антигипоксанта в условиях модельной патологии почек следует, что антигипоксическое действие лекарственных средств, обусловленное антиоксидантным механизмом, может проявить нефропротекторное влияние и обеспечить патогенетическую защиту в лечении острой почечной недостаточности. Защитный эффект таких препаратов определяется многосторонней фармакодинамикой, показанной при почечной патологии, и, в первую очередь, мембраностабилизирующей активностью, приводящей к восстановлению структурного потенциала канальцевой части нефрона. Не менее важной для почечной протекции является и их антиоксидантное действие, направленное на продукты ПОЛ, количество которых в связи с восстановлением окислительного равновесия уменьшается. На этом фоне улучшение тканевого дыхания почечной

паренхимы и восстановление кровоснабжения почек в связи с прямым антигипоксическим действием препаратов будет способствовать защите их выделительной функции и ее чувствительности к процессам саморегуляции. Это, в свою очередь,

послужит профилактикой сердечно-сосудистых, гемических, психических и других вторичных нарушений, которая при исключении известных факторов риска существенно сохранит жизни и трудоспособность такой категории больных.

#### Список литературы

1. *Рябов С. И.* Нефрология. Руководство для врачей / С. И. Рябов.— Т. 2: Почечная недостаточность.— СПб.: СпецЛит, 2013.— 232 с.
2. Качество жизни больных на различных стадиях хронической болезни почек / И. А. Васильева, В. А. Добронравов, И. Ю. Панина [и др.] // Нефрология.— 2013.— Т. 17, № 2.— С. 60–66.
3. Основные положения фильтрационно-реабсорбционно-секреторной теории образования мочи в обеспечении гомеостаза организма [Электронный ресурс].— Режим доступа: [http://studopedia.ru/6\\_155831\\_soderzhanie-zanyatiya.html](http://studopedia.ru/6_155831_soderzhanie-zanyatiya.html)
4. *Барабой В. А.* Фізіологія, біохімія і психологія стресу / В. А. Барабой, О. Г. Резников.— К.: Інтерсервіс, 2013.— 314 с.
5. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report / A. S. Levey, P. E. de Jong, J. Coresh. [et al.] // *Kidney int.*— 2011.— Vol. 80 (1).— P. 17–28.
6. *Николаев А. Ю.* Возможности и перспективы нефропротекторной стратегии / А. Ю. Николаев // *Терапевтический архив.*— 2012.— № 6.— С. 77–80.
7. *Смирнов В. С.* Гипоксен / В. С. Смирнов, М. К. Кузьмич.— СПб.; М.: ФАРМиндекс, 2001.— 102 с.
8. Гипоксен — иммуномодулятор нового поколения / В. С. Смирнов, М. К. Кузьмич, Е. И. Маевский, Ю. А. Глухарев // *Сб. тр. 4-го конгр. РААКИ «Современные проблемы аллергологии, иммунологии, иммунофармакологии».*— М., 2001.— Т. 2.— С. 395.
9. Experimental Study of Nephroprotective Properties of Sodium Poly-(2,5-Dihydroxyphenylene)-4-Thiosulfate Acid // *Pharmac. Sci. Rev. Res.*— 2016.— Vol. 37 (1), № 33.— P. 180–184.
10. К механизму нефропротекторного действия натриевой соли поли-2,5-дигидроксифенилен-1-тиосульфокислоты / Т. И. Ермоленко, Д. А. Гордийчук, Э. В. Карнаух [и др.] // *Експериментальна і клінічна медицина.*— 2016.— № 1 (70).— С. 12–14.

### ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ В НЕФРОЛОГІЇ

Т. І. ЄРМОЛЕНКО, Л. Т. КИРИЧОК, Е. В. КАРНАУХ, Д. О. ГОРДІЙЧУК, Ю. М. ОНАШКО

**Розглянуто патогенетичні можливості лікарської терапії при гострій нирковій недостатності на основі антиоксидантної активності антигіпоксанта натрієвої солі полі-(2,5-дигідроксифенілен)-4-тіосульфокислоти порівняно з фітопротектором хофітолом в експерименті.**

*Ключові слова:* нефрологія, патогенетична фармакотерапія, багатобічна дія, полі-(2,5-дигідроксифенілен)-4-тіосульфат натрію, хофітол.

### PATHOGENIC SUBSTANTIATION OF PHARMACOTHERAPY IN NEPHROLOGY

T. I. YERMOLENKO, L. T. KYRYCHOK, E. V. KARNAUKH, D. O. HORDIICHUK, Yu. M. ONASHKO

**The opportunity of drugs pathogenetic therapy for acute renal failure based on the antioxidant activity of antihypoxant sodium poly-(2,5-dihydroxyphenylene)-4-thiosulfate acid in comparison to herbal agent hofitol was investigated in experiment.**

*Key words:* nephrology, pathogenetic pharmacotherapy, multilateral action, sodium poly-(2,5-dihydroxyphenylene)-4-thiosulfate acid, hofitol.

Поступила 12.04.2016