

моноцитов в периферической крови (ПК) в УЛНА острого йодного периода, страдающих СД 2 типа, дают основание предположить возможность участия аутоиммунных процессов в течении заболевания. Определенный умеренный лейкоцитоз за счет увеличения количества сегментоядерных гранулоцитов в ПК пациентов I группы обусловлен, вероятно, наличием осложнений течения СД 2 типа.

Ключевые слова: гуморальный иммунитет, периферическая кровь, сахарный диабет 2 типа, Чернобыльская катастрофа

Summary

HUMORAL IMMUNITY AND PERIPHERAL BLOOD INDICATORS IN THE CLEAN-UP WORKERS OF THE CHORNOBYL ACCIDENT

Dombrovska N.S.

The study involved 134 clean-up workers of the Chernobyl accident of the acute iodine period exposed to ionizing radiation at a young age (18-35 y/o) in the range of irradiation doses of 10–510 mSv. Among them — 67 people suffering from diabetes mellitus (DM) type 2 (group I)

and 67 — without this disease (group II). Analysis of the humoral immunity assessment in terms of major classes of immunoglobulins levels indicates balance of the antibodies production and no difference in patients of both groups observation. Significant increase of fine circulating immune complexes (CIC) in serum and the number of monocytes in peripheral blood (PB) of the clean-up workers of acute iodine period suffering from type 2 diabetes, suggests providing the autoimmune processes opportunity to participate in the disease. Designated moderate leukocytosis by increasing the number of segmented granulocytes in PB patients of group I is due, probably, to the presence of complications of type 2 diabetes.

Keywords: humoral immunity, peripheral blood, type 2 diabetes, the Chernobyl accident

*Впервые поступила в редакцию 14.04.2016 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК:616.36-004:616.61]-085

МОЖЛИВОСТІ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ РЕНАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ДЕКОМПЕНСОВАНИЙ ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

Квасницька О.Б., Гоженко А.І.*

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

**Український НДІ медицини транспорту МОЗ України*

olgakvas@rambler.ru

Результати дослідження показали, що у хворих на декомпенсований цироз печінки відбувається порушення функціонального стану нирок за рахунок порушення клубочкової фільтрації і, в меншій мірі, процесів реабсорбції в проксимальних канальцях, що чітко проявляється при проведенні водного навантаження.

Використання малих доз ІАПФ лізиноприлу (2,5 мг) в комплексній терапії декомпенсованого ЦП може сприяти профілактиці розвитку гепаторенального синдрому за рахунок зменшення активності внутрішньо ниркової РАС.

Ключові слова: цироз печінки, ренальна дисфункція, лізиноприл

Вступ

Одним з найбільш важких ускладнень цирозу печінки (ЦП) є виникнення поліорганної недостатності, в тому числі і гепаторенального синдрому (ГРС), який формується приблизно у 18 % пацієнтів з декомпенсацією ЦП на першого році захворювання і у 39 % через 5 років [1,2,3]. Розвиток ГРС є несприятливим прогностичним фактором і навіть при інтенсивному лікуванні виживання пацієнтів з ГРС -2 типу складає всього 20-30 % протягом року, тому перспективним є пошук шляхів профілактики його виникнення [3,4]. Патогетичною основою ниркової дисфункції є зниження ниркового кровотоку, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), екскреторної функції нирок при нормальній здатності до канальцевої реабсорбції внаслідок гемодинамічних змін характерних для ЦП, а також порушення прямих печінково-ниркових зв'язків. Гемодинамічні зміни включають зниження ефективності циркулюючого об'єму крові, вісцеральну вазодилатацію та ниркову вазоконстрикцію [3,4,5]. Ступінь порушення функції нирок залежить також від стадії портальної гіпертензії та печінково-клітинної недостатності [2,5]. У виникненні гемодинамічних порушень при ЦП та розвитку ниркової недостатності має значення активації ренін-ангіотензинової системи (РАС) [1,3,4]. Механізми взаємодії системної та локальної РАС ще повністю не з'ясовано, але саме на ефекті блокади тканинної РАС базується позитивний нефропротекторний ефект інгібіторів АПФ при різних захворюваннях [6].

Мета дослідження: вивчити зміни функціонального стану нирок у хворих на декомпенсований ЦП та провести їх корекцію з використанням інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) тривалої дії лізиноприлу.

Матеріал та методи

Обстежено 19 хворих на декомпенсований ЦП (клас С за Child-Pugh) токсичної етіології (дія алкоголю, пестицидів, лікарських засобів) мінімальної активності

у віці від 35 до 56 років з тривалістю захворювання від 3 до 7 років. Діагноз встановлювали на підставі Наказу МОЗ України за №271 від 13.06.2005 (Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на цироз печінки) за загальноприйнятими клінічними, лабораторними, біохімічними, інструментальними методами дослідження. Ступінь активності захворювання визначали на підставі клінічних даних та за активністю АлАТ, яка не перевищувала норму більше ніж в 3 рази. Декомпенсація захворювання відбувалась переважно за рахунок портальної гіпертензії III стадії, так як прояви печінкової енцефалопатії спостерігались тільки у 3-х пацієнтів. АТ у середньому був $125,2 \pm 2,7/78 \pm 1,4$ мм.рт.ст.

Функціональний стан нирок вивчали з використанням кліренс-методу за умов 12-годинного спонтанного нічного та індукованого 2-годинного діурезу [7]. У дослідження не включались пацієнти з органічними ураженнями нирок в анамнезі та за наявності виражених змін у загальному аналізі сечі (протеїнурія, циліндрурія, еритроцитурія).

Контрольну групу склали 18 практично здорових осіб, відповідного віку. Дослідження проведено у відповідності до Гельсінської декларації 1975 р. і її переглянутого варіанта 1983 р.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм Statistica for Windows 6.0 (Stat Soft inc., США). Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали за 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження функціонального стану нирок за умов спонтанного 12-годинного нічного діурезу показали незначні відхилення в їх функціонуванні. На фоні майже не зміненого стандартизованого діурезу відмічалось вірогідне зменшення питомої ваги сечі, що вказує на дисфункцію проксимального відділу нефрону. Разом з цим було виявлено зростання концентрації

креатиніну в крові на 42 % порівняно з контролем ($75,20 \pm 5,91$; $p < 0,05$) при близьких до норми показниках ШКФ ($144,51 \pm 12,17$ мл/хв), що можливо обумовлено наявністю гіпердинамічного типу кровообігу на даній стадії захворювання. На відсутність грубих порушень фільтрації вказує незначне збільшення екскреції білка, в тому числі і при перерахунку на 100 мл клубочкового фільтрату ($p > 0,05$). Зміни іонорегулюючої функції нирок характеризувались тенденцією до зниження екскреції натрію на фоні зменшення концентрації даного іону в плазмі крові на 9 % ($p < 0,05$), що, можливо, відбувається за рахунок його затримки в міжклітинному просторі та в асцитичній рідині. Одночасно була виявлена гіпокаліємія ($p < 0,05$) з середньою концентрацією калію в крові $3,29 \pm 0,19$ ммоль/л.

Результати дослідження вказують на невідповідність між незначними порушеннями функції нирок, в першу чергу, змінами фільтрації, та наявністю у пацієнтів вираженого асцити. 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 за рахунок різкого зменшення ШКФ до $37,4 \pm 7,2$ мл/хв ($p < 0,05$). Процес реабсорбції води порушувався в меншій мірі і зменшувався на 10 % порівняно з нормою ($p < 0,05$). Зниження екскреції натрію з сечею більше ніж в 2 рази ($p < 0,05$) відбувалось переважно за рахунок зниження ШКФ, так як відносна реабсорбція натрію майже не змінювалась. Вірогідно зменшувалась і екскреція калію. Виникнення даних порушень у відповідь на навантаження невеликими об'ємами води, які виникають за рахунок зменшення ШКФ, вказують на функціональні зміни, що може бути наслідком внутрішньониркового спазму за рахунок активації внутрішньотканинної PAC.

При проведенні лікування всі пацієнти були поділені на дві групи: в одній призначалось стандартне лікування ЦП (14 чоловік, контрольна група), а в другій (15

чоловік, основна група) додатково призначався препарат Диротон (лізиноприл) в дозі 2,5 мг 1 раз на добу протягом 21 дня. Ефективність лікування оцінювали за наступними критеріями: самопочуття та загальний стан хворого, дані клініко-лабораторних та інструментальних обстежень. У порівнянні зі стандартним лікуванням пацієнти основної групи відмічали більш раннє покращення самопочуття, зменшення здуття живота та відчуття переповнення в епігастральній ділянці, швидше зникали набряки гомілок та нормалізувався діурез. У хворих основної групи в кінці лікування відмічалось зменшення діаметру портальної вени у 39 % випадків, в порівнянні з контрольною групою, де ці зміни спостерігались тільки в 11 %.

У пацієнтів, які отримували лізиноприл зросла середня лінійна швидкість кровотоку у ворітній вені на 8 % ($p < 0,05$), а об'ємна швидкість руху крові на 5 % ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю.

Оцінка функціонального стану нирок за умов спонтанного діурезу на фоні лікування показала відсутність суттєвих змін з боку ШКФ в обох групах: відмічалось незначне зниження КФ, але в межах нормальних величин. Використання лізиноприлу викликало зниження екскреції білка ($p < 0,05$), як показника пошкодження клубочків нирок. При цьому екскреція білка була вірогідно найбільш низька як загальна, так і на 100 мл КФ (табл.1). З боку іонорегулюючої функції нирок встановлено вірогідне збільшення концентрації калію в плазмі при зниженні його екскреції з сечею. У меншій мірі змінювалось виділення натрію, але на фоні прийому лізиноприлу нормалізувалась його концентрація в плазмі крові.

Враховуючи, що найбільш значущі порушення функції нирок та явища ГРС проявляються у хворих за умов навантажень, нами була вивчена функція нирок при водному навантаженні на фоні прийому лізиноприлу. Призначення ІАПФ призводило до збільшення величин діурезу за 2 години, як стандартизованого, так і відносного, зниження рівня креатиніну

плазми за рахунок підвищення ШКФ. Паралельно відмічалось зменшення концентрації білка в сечі та в меншому ступені екскреції білка. Виділення білка на 100 мл КФ зменшувалось в 1,5 рази порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$) та досягало показників у здорових осіб, що свідчить про зменшення ураження діючих нефронів. Зміни іонорегулюючої функції нирок полягали в тенденції до збільшення екскреції натрію та калію. Зміни виділення натрію відбувались при зменшенні відносної реабсорбції натрію на фоні зростання фільтраційного заряду та абсолютної реабсорбції натрію.

Таким чином, включення до комплексної терапії лізиноприлу в дозі 2,5 мг на добу позитивно впливає на функціональний стан нирок при декомпенсованому ЦП та відкриває певні перспективи в профілактиці та лікуванні ГРС при даній патології.

Висновки

1. Включення в комплексну терапію лізиноприлу здійснювало позитивний ефект як на клінічні прояви захворювання (покращення загального стану, зменшення набряків та проявів портальної гіпертензії), так і на функціональний стан нирок переважно за рахунок впливу на процеси фільтрації.
2. Позитивний вплив лізиноприлу на функцію нирок у хворих на декомпенсований ЦП виявляється як за умов спонтанного діурезу, так і за умов водного навантаження, що вказує на

Таблиця 1

Характеристика змін деяких показників функції нирок у хворих на декомпенсований цироз печінки токсичного генезу в умовах спонтанного діурезу в динаміці лікування (M±m)

Показники, що вивчались	Практично здорові особи	Хворі			
		Контрольна група		Основна група	
Діурез, мл за 12 год	627,92±85,41	612,19±72,98	681,76±109,80	734,05±91,67	688,79±24,54
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв	132,71±13,44	126,82±16,95	98,17±22,84	144,51±24,17	129,86±13,31
Екскреція білка, мг / 100 мл клубочкового фільтрату	0,370±0,159	0,757±0,143	0,711±0,196	0,672±0,122	0,297±0,054 $p_1 < 0,05$
Екскреція натрію, ммоль/12год	1,29±0,35	0,69±0,14	0,93±0,31	0,97±0,38	0,92±0,23
Екскреція калію ммоль/12 год	0,33±0,04	0,27±0,04	0,63±0,11 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$	0,34±0,06	0,18±0,04 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$
Концентрація калію в плазмі крові, ммоль/л	4,42±0,36	3,41±0,15 $p < 0,05$	3,27±0,21 $p < 0,01$	3,24±0,19 $p < 0,05$	4,12±0,16 $p_1 < 0,001$
Концентрація натрію в плазмі крові, ммоль/л	144,36±1,26	134,70±2,84 $p < 0,05$	131,52±4,61 $p < 0,05$	129,89±2,07 $p < 0,001$	143,25±4,33 $p_1 < 0,05$

Примітки: p- вірогідність відмінностей у порівнянні з групою здорових осіб; p_1 - вірогідність відмінностей показників до і після лікування у хворих однієї групи.

підвищення адаптивної функції нирок при включенні в лікування ІАПФ.

3. Використання малих доз ІАПФ лізиноприлу (2,5 мг) в комплексній терапії декомпенсованого ЦП може сприяти профілактиці розвитку гепаторенального синдрому за рахунок зменшення активності внутрішньо ниркової РАС.

Література

1. Абрагамович О.О. Гепаторенальний синдром: особливості патогенезу, діагностики, клінічного перебігу та лікування. / О.О. Абрагамович, М.О. Абрагамович // Львівський медичний часопис. -2011.- Т.17, № 2.-С.107-113.
2. Angeli P. Current limits and future challenges in management of renal dysfunction in patients with cirrhosis: report from the International Club of Ascites/ P. Angeli, A Sanyal, S. Moller [et al.] // Liver International. -2013.-Vol.33(1).-P. 16-23.
3. Venkat D. Hepatorenal syndrome. / D. Venkat, K.K. Venkat // South Med J. -2010. — Vol. 103, (Is. 7). — P. 654-661.
4. Salerno F. Diagnosis, treatment and survival of patients with hepatorenal syndrome: A survey

- on daily medical practice / F. Salerno, M. Cazzaniga, M. Merli// J.Hepatology.-2011.- Vol.55(6).- P.1241-1248.
5. Relationship between urinary fractional excretion of sodium and life prognosis in liver cirrhosis patients / N. Ohashi, N. Tsuji, Y. Naito [et al.] / Hepatology Research.-2013.- Vol.43 (11).- P.1156-1162.
 6. Ruilope L.M. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade and renal protection: angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers? / L.M. Ruilope //Acta Diabetol.-2005 – Vol.42.- P.33-41.
 7. Квасницька О.Б. Стан функціонального ниркового резерву, як ранній діагностичний критерій гепаторенального синдрому у хворих на цирроз печінки / О.Б.Квасницька, А.И. Гоженко // Актуальні проблеми транспортної медицини- 2015.- Т.2,№3.- С.70-73.

References

1. Abrahamovych O.O., Abrahamovych M.O. 2011, "The pathogenesis, diagnosis, clinical course, and treatment of hepatorenal syndrome", **Acta Medica Leopoliensia**, Vol.17, No 2, pp. 107-113 (in Ukrainian).
2. Angeli P., Sanyal A, Moller S.et al. 2013, "Current limits and future challenges in management of renal dysfunction in patients with cirrhosis:report from the International Club of Ascites", *Liver International*,Vol.33, No1, pp. 16-23.
3. Venkat D., Venkat K.K. 2010," Hepatorenal syndrome", *South Med J.*, Vol. 103, No 7, pp. 654-661.
4. Salerno F., Cazzaniga M., Merli M. 2011," Diagnosis, treatment and survival of patients with hepatorenal syndrome: A survey on daily medical practice", *J.Hepatology*,Vol.55, No 6, pp.1241-1248.
5. Ohashi N., Tsuji N., Naito Y. et al. 2013, "Relationship between urinary fractional excretion of sodium and life prognosis in liver cirrhosis patients", *Hepatology Research*, Vol.43, No 11, pp.1156-1162.
6. Ruilope L.M. 2005, "Renin-angiotensin-aldosterone system blockade and renal protection: angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers?",*Acta Diabetol*,Vol 42, pp. 33-41.
7. Kvasnytska O.B., Gozhenko A.I. 2015, " Functional renal reserve condition as an early diagnostic criterion of hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis", *Actual problems of transport medicine*, Vol.2, No3, pp.70-73 (in Ukrainian).

Резюме

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ РЕНАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Квасницька О.Б., Гоженко А.И.

Результаты исследования показали, что у больных с декомпенсированным циррозом печени наблюдается нарушение функционального состояния почек за счет нарушения фильтрации и, в меньшей мере, процессов реабсорбции в проксимальных канальцах, что четко проявляется при проведении водной нагрузки. Использование маленьких доз ИАПФ лизиноприла (2,5) в комплексной терапии декомпенсированного ЦП может способствовать профилактике развития гепаторенального синдрома за счет уменьшения активности внутрипочечной РАС.

Ключевые слова: цирроз печени, ренальная дисфункция, лизиноприл

Summary

POSSIBILITY OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED LIVER CIRRHOSIS

Kvasnytska O. B, Gozhenko A.I.

Results of our research have demonstrated the impairment of renal functional condition in patients with decompensated liver cirrhosis mostly caused by glomerular filtration changes and to minor extend by modification of tubular reabsorption in proximal renal tubules. It is clearly manifested after water loading. The use of small doses of ACE inhibitor lisinopril (2.5 mg) in the treatment of decompensated liver cirrhosis may contribute to the prevention of hepatorenal syndrome by reducing the activity of the kidney renin-angiotensin system

Key words: liver cirrhosis, renal dysfunction, lisinopril

*Впервые поступила в редакцию 18.04.2016 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*