V. Polyachenko, V. M. Ponomarenko. — K., 2006. — 240 p.

3. Zelinskaya N.B. The status of provision of specialized care for children with endocrine pathology in Ukraine in 2010 [Electronic resource] / N.B. Zelinska, S.I. Ostashko, N.G. Rudenko // International Endocrinology Journal. — 2011. — No. 3 (35). — P. 19-26. — Access mode: http: / /endocrinology.mif.ua.com/archive/issue-17747/#rubruc-17755
4. Kozyarin I.P. Obesity as a disease of civilization / I.P. Kozyarin // Health of Ukraine. — 2005. — No. 5. — P. 127-129.
5. Kornatsky V.M. Problems of Society Health and Life Extension /V.M. Kornatsky. — K.: Fergus, 2006. — 136 p.
6. The problem of obesity in the WHO European Region and its solution / Ed. by F. Branca, H. Nikogosian, T. Lobstein. — WHO, 2009. — 408 p
7. Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview / B. Caballero // Epidemiol. Rev. — 2007. — Vol. 29. — P. 1–5.
8. Gillman M. A life course epidemiology to obesity / M. Gillman // A life course approach to chronic disease epidemiology / ed. by D. Kuh, Y. BenSclamo. — 2nd edition. — United Kingdom: Oxford University Press, 2004.
9. Hainer V. Obesity — epidemic of the 21st century: modern view on the problem / V. Hainer //Internal medicine. — 2009. — № 4 (16). — p. 28–33.
10. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004 / C. L. Ogden, M. D. Carroll, L. R. Curtin [et al.] // JAMA. — 2006. — Vol. 295. — P. 1549–1555.
11. The epidemiology of obesity / C. L. Ogden, S. Z. Yanovski, M. D. Carroll, K. M. Flegal // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 132. — P. 2087–2102.

*Впервые поступила в редакцию 05.04.2018 г.*
*Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*



*УДК: 616.36-004: 616.466 DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1319044*

## МЕТАБОЛІЗМ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ЕКСКРЕТОРНА ФУНКЦІЯ НИРОК У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАДІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

***Квасницька О.Б.***

## МЕТАБОЛИЗМ ОКСИДА АЗОТА И ЭКСКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

***Квасницкая О.Б.***

## METABOLISM OF NITRIC OXIDE AND EXCRETORAL FUNCTION OF KIDNEYS IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS DEPENDING FROM DISEASE STAGE

***Kvasnytska O.B.***

*Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна*
*Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukowina State Medical University", Chernivtsi, Ukraine,*
*olgakvas@rambler.ru*

**Резюме (Summary)**

Отримані результати свідчать, що у хворих на цироз печінки по мірі розвитку декомпенсації, при відсутності клінічних проявів системної вазодилятації, знижуються адаптивні реакції нирок за рахунок зниження клубочкової фільтрації при проведенні водного навантаження. При цьому рівень секреції NO ендотелієм ниркових судин не є ефективним вже на стадії субкомпенсації цирозу печінки, а при декомпенсації може бути обумовлений і зменшенням кількості діючих нефронів.

***Ключові слова**: цироз печінки, оксид азоту, екскреторна функція нирок*

Полученные результаты свидетельствуют, что у больных циррозом печени по мере развития декомпенсации, при отсутствии клинических проявлений системной вазодилатации, снижаются адаптивные реакции почек за счет снижения клубочковой фильтрации при проведении водной нагрузки. При этом уровень секреции NO эндотелием почечных сосудов не является эффективным уже на стадии субкомпенсации цирроза печени, а при декомпенсации может быть обусловлен и уменьшением количества действующих нефронов.

***Ключевые слова:** цирроз печени, оксид азота, экскреторная функция почек*

**Purpose of the work:** to study changes in the level of NO, the functional state of the kidneys in patients with cirrhosis (CP) depending from disease stage

**Material and methods:** 14 patients with subcompensated CP (SCP) and 17 patients with decompensated CP (DCP) toxic genesis at the age of 32 to 54 years old and 20 practically healthy individuals were examined. The functional status of the kidneys was estimated using the clearance method in the conditions of 12-hour night and 2-hour induced diuresis. The NO level was determined by concentration of its metabolites in blood and urine using a Gris reagent.

**Results of the study.** Changes in the function of the kidneys in spontaneous diuresis showed a slight increase in the concentration of creatinine blood ($p < 0.05$) in both groups of study with practically unaltered glomerular filtration (GF). At the same time, normal levels of metabolites of NO in the blood with an increase concentration and excretion in urine of NO ($p < 0.05$), more pronounced in patients with DCP, are observed. During water loading, GF was reduced by almost 3 times compared with the age norm ($p < 0.05$) in patients with DCP and less pronounced changes in patients with SCP ($p < 0.05$). The concentration of NO in plasma and urine in patients with SCP did not differ from control, and when decompensating the process, the concentration of NO plasma has a tendency to increase with it increase in urine in 2 times ($p < 0,05$). NO excretion was probably lower in all groups of patients, and when converted to 100 ml of GF, only with decompensation of the CP ($p < 0,05$).

**Conclusions.** The adaptive reactions of the kidneys are reduced in the conditions of water loading in patients with CP and the development of decompensation At the same time, increasing the secretion of the vasodilating substance by the endothelium of the renal vessels is not effective already at the stage of subcompession of the CP, and at decompensation of the CP can also be due to a decrease the number of active nephrons.

***Key words:** cirrhosis, nitric oxide, excretory renal function*

За хронічних дифузних захворюваннях печінки, в першу чергу при цирозі печінки (ЦП), виникають виражені зміни системного кровообігу, які проявляються не тільки портальною гіпертензією (ПГ), але і розладами циркуляції в інших органах, що поглиблює перебіг запального процесу в печінці [1,2]. Патогенетичною основою ниркової дисфункції при ЦП є гемодинамічні зміни, які включають зниження ефективності циркулюючого об'єму крові, вісцеральну вазодилятацію та периферичну вазоконстрикцію, а також порушення прямих печінково-ниркових зв'язків [3,4].На ранніх стадіях захворювання нирки забезпечують адекватну органну регуляцію гемодинаміки за рахунок виділення власних вазодилятаторів. Суттєву роль при цьому відіграє ендотелійрелаксуючий фактор — оксид азоту (NO). В ендотеліальних, мезангіальних та епітеліальних клітинах нирок відбувається постійний синтез NO, який регулює ренальний кровотік і ниркову екскреторну функцію та відіграє істотну роль у регуляції нирками водно-сольового обміну [4,5].



**Мета дослідження:** вивчити зміни рівня NO, екскреторну функцію нирок у хворих на ЦП на різних етапах компенсації захворювання.

### Матеріал та методи

Обстежено 14 пацієнтів на субкомпенсований ЦП (стадія В за Чайлд-Пью) та 17 пацієнтів на декомпенсований ЦП (стадія С) токсичного ґенезу у віці від 32 до 54 років та 20 практично здорових осіб. Активність процесу відповідала мінімальній за активністю АлАТ та клінічними проявами. 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. Декомпенсація захворювання відбувалась переважно за рахунок прогресування ПГ. АТ у пацієнтів в середньому склав 125,4 ± 5,1/78 ± 3,9 мм.рт. ст Функціональний стан нирок оцінювали за допомогою кліренс-методу за умов 12-годинного нічного та 2-х годинного індукованого водного діурезу. Уніфікація умов дослідження при навантаженні стандартизує вплив на водно-сольовий гомеостаз організму та дозволяє досить точно вивчити функціональний стан нирок, виключаючи зовнішні впливи [6]. У дослідження не включались пацієнти з органічними ураженнями нирок в анамнезі та за наявності змін в загальному аналізі сечі. Рівень NO визначали за концентрацією його метаболітів в крові та сечі з використанням реактиву Гриса [7].

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 незначне його підвищення ($p > 0,05$). На фоні майже не зміненого стандартизованого діурезу у всіх групах встановлено вірогідне зменшення питомої ваги сечі у пацієнтів з декомпенсованим ЦП на 19 % (при нормі 1018 ± 1,52), що вказує на порушення концентраційної функції нирок і дисфункцію проксимального відділу нефрону. Разом з цим було виявлено підвищення зростання концентрації креатиніну в крові на 31 % порівняно із здоровими особами ($p < 0,05$) у хворих на субкомпенсований ЦП

та на 42 % у хворих на декомпенсований ЦП ($p < 0,05$) при близьких до норми показниках клубочкової фільтрації (КФ) і навіть з тенденцією до збільшення при декомпенсації процесу (144,51 ± 12,17мл/хв при нормі 132,7 ± 13,44 мл/хв), що можливо обумовлено наявністю гіпердинамічного типу кровообігу на даній стадії захворювання. Концентрація білка в сечі була близька до норми. Екскреція білка з сечею у всіх групах дослідження мала тенденцію до збільшення, особливо при перерахунку на 100 мл клубочкового фільтрату, але не досягала вірогідних значень, що вказує про вісутність грубих порушень процесу фільтрації. При цьому спостерігаються нормальні рівні метаболітів NO в крові, при підвищенні їх концентрації в сечі та екскреції ($p < 0,05$), більш виражене при декомпенсованому ЦП, особливо при перерахунку на кількість діючих нефронів ($p < 0,05$). Дані результати можуть свідчити про наявність компенсаторних можливостей нирок та про підвищенний синтез NO як судинним епітелієм, так і проксимальними канальцями, що направлено на зменшення реабсорбції води.

Звертає на себе увагу певна невідповідність між клінічною наявністю набряково-асцитичного синдрома та незначними порушеннями функції нирок. Вивчення екскреторної функції нирок за умов водного навантаження дозволило виявити більш суттєві зміни в роботі нирок. При проведенні водного навантаженя діурез зростав тільки при субкомпенсованому ЦП і знаходився в межах контрольних величин (норма 257,5 ± 28,5 мл), при декомпенсації був знижений як загальний, так і відносний діурез ($p < 0,05$). Встановлено різке зменшення майже в 3 рази в порівнянні з віковою нормою КФ ($p < 0,05$) при декомпенсації ЦП та меньш виражені зміни при субкомпенсованому ЦП — в 2,5 рази ($p < 0,05$). Підвищення концентрації креатиніну в крові та зниження його екскреції з сечею більше ніж в 1,5 рази ($p < 0,05$) відбувалось переважно за рахунок зниження КФ та корелювало зі ступенем декомпенсації. У пацієнтів на субкомпенсований ЦП встановлено збільшення екскреції білка діючими нефронами в 2 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$). При декомпенсації ЦП екскреція білка діючими нефронами мала тенденцію до збільшення на фоні зниження його екскреції в 2 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$), що свідчить про суттєву дисфункцію нефронів. За умов водного навантаження концентрація NO в плазмі та сечі у пацієнтів на субкомпенсований ЦП не відрізнялась від контролю, а при декомпенсації процесу концентрація NO плазми мала тенденцію до підвищення при збільшенні її в сечі в 2 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$). Екскреція NO вірогідно знижувалась у всіх групах хворих, а при перерахунку на 100 мл клубочкового фільтрату, тільки при декомпенсації ЦП ($p < 0,05$). Отримані результати можуть свідчити, що при ЦП за умов роботи нирок в напруженому режимі зменшується синтез вазодилятуючої субстанції ендотелієм ниркових судин, що і обумовлює різке зниження КФ, при цьому порушення секреції NO при декомпенсації ЦП, може виникати і за рахунок зменшення кількості діючих нефронів.



**Висновки**

1. Порушення екскреторної функції нирок у хворих на цироз печінки має функціональний характер і чітко проявляються при проведенні водного навантаження зниженням рівня клубочкової фільтрації.
2. Важлива роль у виникненні ренальної дисфункції у хворих на цироз печінки належить дисбалансу між вазоконстрикторними та вазодилятуючими факторами (недостатньою активністю NO в ренальних структу-

рах), що при декомпенсації захворювання можливо викликане зменшенням кількості діючих нефронів.

**Література**


1. Balasubramaniyan Vairappan Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress / Vairappan Balasubramaniyan // World J Hepatol.- 2015.- Vol. 7 (3).- P. 443-459.
2. Yasuko Iwakiri Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis — Current status and future directions/ Iwakiri Yasuko, Shah Vijay, Rockey Don C./ / Journal of Hepatology.- 2014.- Vol. 61.- P. 912–924.
3. Angelo Zambam de Mattos. Hepatorenal syndrome: current concepts related to diagnosis and management / Angelo Alves de Mattos, Nahum Mendez-Sanchez // Annals of Hepatolog. — 2016. — Vol.15 (4). — P. 474 — 481.
4. Cansel Turkay Nitric oxide and renal functions in liver cirrhosis / Cansel Turkay, Ozlem Yonem, Osman Arikan // Turk J. Gastroenterol.- 2004.- Vol.15 (2).- P. 73-76.
5. Mount P. F. Nitric oxide in the kidney: functions and regulation of synthesis / P. F. Mount, D. A. Power//Acta Physiol.- 2006.- 187.- P. 433–446
6. Квасницька О.Б. Роль ренальної дисфункції в розвитку порушень водно-електролітного балансу у хворих на хронічний гепатит / О.Б. Квасницька, А.І. Гоженко // Актуальні проблеми транспортної медицини. -2007. — № 3 (9). -С. 94-98.
7. Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевская Т.В. Универсальный метод определения нитратов в биосредахорганизма // Клиническая и лабораторная диагностика.- 1994.№6.-С.19-20.




**References**


1. Balasubramaniyan Vairappan. 2015, “Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress”, World J Hepatol, Vol. 7 (3), pp. 443-459.
2. Yasuko Iwakiri, Vijay Shah, Don C. Rockey. 2014, “Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis — Current status and future directions”, J. of Hepatology, Vol. 61, pp. 912–924.
3. Angelo Alves de Mattos, Nahum Mendez-Sanchez 2016, «Hepatorenal syndrome: current concepts related to diagnosis and management», Annals of Hepatolog, Vol.15 (4), pp. 474 — 481.
4. Cansel Turkay, Ozlem Yonem, Osman Arikan,2004,” Nitric oxide and renal functions in liver cirrhosis”, Turk J. Gastroenterol, Vol.15 (2), pp. 73-76.
5. Mount P. F., Power P. F., 2006, “Nitric oxide in the kidney: functions and regulation of synthesis”, Acta Physiol., Vol.187, pp. 433–446.
6. Kvasnytska O.B., Gozhenko A.I. 2007, “ The role of the renal dysfunction in development of breach of water electrolitic balance in patients with chronic hepatites”, Actual problems of transport medicine, No 3 (9), pp.94 — 98 (in Ukrainian).
7. Emchenko N. L, Tsyganenko O.I, Kovalevskaya T.V, 1994, “Universal method for determination of nitrates in the organism’s biosenses”, Clinical and laboratory diagnostics, №6, pp.19-20 (in Russian).


*Впервые поступила в редакцию 25.02.2018 г.*
*Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*