

**И.В. Мухин***Донецкий государственный  
медицинский университет***Ключевые слова:** системная  
энзимотерапия,  
экспериментальный  
подагрический  
гломерулонефрит.

## СИСТЕМНАЯ ЭНЗИМОТЕРАПИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОДАГРИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

**Резюме.** Поражение почек при подагре значительно ухудшает течение и прогноз заболевания. Существующие методы патогенетической терапии недостаточно эффективны. Представлены результаты применения различных методов лечения на выраженность морфологических и функциональных поражений почек при экспериментальном подагрическом гломерулонефрите.

### ВВЕДЕНИЕ

Подагра - одно из наиболее частых ревматических заболеваний. Распространенность ее среди населения Европы составляет от 0,1 до 0,7% (Мухин Н.А. и соавт., 1998). Патологию почек выявляют у  $1/3-3/4$  больных с первичной подагрой (Мухин Н.А. и соавт., 1997).

Нефропатия относится к наиболее частым висцеральным проявлениям подагры, а развивающаяся почечная недостаточность является основной причиной смерти больных (Синяченко О.В., Баринов Э.Ф., 1994). Злокачественное течение характерно для подагрического гломерулонефрита, особенно в сочетании с нефротическим синдромом, который приводит к быстрому развитию почечной недостаточности (Lee H. et al., 1999). Наиболее часто гломерулонефрит развивается при тяжелом течении суставного синдрома, реже мочевого синдром предшествует суставному, а у 10,1% больных на определенных этапах развития заболевания происходит трансформация нефропатии уrolитиазного или латентного типа в гломерулонефрит, даже при стабильном течении артрита, что следует рассматривать как прогностически негативный признак (Коваленко В.Н. и соавт., 1998). Чаще подагрический гломерулонефрит проявляется мочевым синдромом и значительно реже - нефротическим (6,8%) (Синяченко О.В., Баринов Э.Ф., 1994).

Морфологические изменения почек при подагре напоминают признаки первичного хронического гломерулонефрита. В 80% случаев при пункционной биопсии обнаруживают изменения, сходные с очаговым мезангиопролиферативным гломерулонефритом, а в 20% - мезангиокапиллярным (Синяченко О.В., Баринов Э.Ф., 1994). Поражение сосудов почек отмечают в 51-79% случаев, при этом преобладают склероз, особенно при наличии артериальной гипертензии, мукоидное и фибриноидное набухание (Ненашева Т.М., 1995).

В основе гломерулонефрита лежит дефицит энзимов, приводящий к накоплению мочевой кислоты в крови, отложению уратов в почках с последующим повреждением почечных структур и запуском процесса аутоиммунизации (Баринов Э.Ф., 1997; Futrakul P. et al., 1999).

Системная энзимотерапия основана на комплексном воздействии смесей гидролитических ферментов на ключевые звенья иммунвоспалительного процесса (Коваленко В.Н. и соавт., 1998; Веремеенко К.Н. и соавт., 2000). К группе энзимных препаратов относится ВОБЭНЗИМ, который обладает обезболивающим, противовоспалительным, иммуномодулирующим, противоотечным действием (Коваленко В.Н., 1997).

Лечение пациентов с подагрическим гломерулонефритом - сложная задача, поэтому целью исследования явилась апробация в эксперименте препарата ВОБЭНЗИМ и оценка его влияния на структурные и функциональные изменения почек по сравнению с общепринятым методом лечения.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперимент проведен на 50 беспородных крысах-самцах массой 180-200 г, распределенных на 5 групп (по 10 в каждой). Экспериментальную гиперурикемию у животных моделировали по методике Ю.И. Николенко (1990).

В 1-ю группу вошли интактные крысы (контроль).

Животным 2-й группы для нарушения пуринового обмена однократно вводили в корень хвоста полный адьювант Фрейнда, состоящий из БЦЖ (по 0,5 мг на 100 г массы животного), ланолина и вазелинового масла в соотношении 1:2, которые смешивали с раствором селезеночной ДНК крупного рогатого скота (1 мг на 100 г массы животного). Общий объем адьюванта составил 0,6 мл на 1 животное. В последующие 4 нед животных содержали на гиперпуриновой диете, состоящей из аутолизата пекарских дрожжей (источник пуринов), молибдата аммония (стимулятор ксантиноксидазы) и инозина (предшественник мочевой кислоты). Через 4 нед от начала кормления крыс депитировали под эфирным наркозом.

У крыс 3-й группы моделировали развитие заболевания, а с 5-й недели от начала эксперимента начинали внутрижелудочное (через специальный зонд) введение аллопуринола по 200 мг на 1 животное в сутки, растворенного в изотоническом растворе натрия хлорида. Введение препара-

та продолжали в течение 3 нед, после чего животных декапитировали под эфирным наркозом.

У животных 4-й группы также моделировали развитие болезни, а с 5-й недели от начала эксперимента в течение 3 нед внутрижелудочно с помощью зонда вводили ВОБЭНЗИМ по 1 драже 3 раза в сутки, растворенный в изотоническом растворе натрия хлорида. Одно драже растирали в фарфоровой ступке в порошок, смешивали с изотоническим раствором натрия хлорида и вводили через специальный зонд трижды в день строго дозированно. Через 3 нед крыс декапитировали под эфирным наркозом.

В 5-й группе моделировали гиперурикемию, а с 5-й недели начинали введение аллопуринола и ВОБЭНЗИМА по аналогичной методике. Через 3 нед от начала лечения крыс декапитировали под эфирным наркозом.

Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, применяли ШИК-реакцию и световую микроскопию. В крови животных при помощи стандартных методик определяли уровень креатинина, мочевины и мочевой кислоты.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении гистологических препаратов почек животных 2-й группы отмечали резкое увеличение количества клеток в клубочке до 150 (в контрольной группе - до 100). В единичных нефронах выявляли очаговое увеличение мезангиального матрикса, вокруг многих клубочков (до 80%) - лимфогистиоцитарные инфильтраты. Базальные мембраны капилляров клубочков были неравномерно утолщены. Стенки артерий мелкого и среднего калибра утолщены и спазмированы с перивазальным отеком. Вблизи лоханки обнаруживали множественные лимфоцитарные инфильтраты; в интерстиции - кристаллы мононатриевого урата, окруженные лимфоцитами и гистиоцитами; в эпителии канальцев - выраженные дистрофические изменения в виде некроза групп клеток, а местами и групп канальцев. В просветах канальцев выявляли слущенные клетки, гиалиновые цилиндры и кристаллы мочевой кислоты в большом количестве.

При изучении препаратов ткани почек у животных 3-й группы оказалось, что клубочки содержат до 100 клеток (как в контроле). Очаговое увеличение мезангиального матрикса и неравномерное утолщение базальных мембран капилляров клубочков было аналогично таковым у животных 2-й группы. Отмечали перигломерулярные и перивазальные лимфоцитарные инфильтраты. Кристаллов уратов в интерстиции не было. Стенки арте-

рий мелкого и среднего калибра были утолщены, отмечен перивазальный отек. Спазм артерий был менее выраженным по сравнению с таковым у животных 2-й группы. В эпителии канальцев дистрофические изменения были менее выраженными, некротизированные клетки эпителия в просветах канальцев не обнаружены, в отличие от крыс 2-й группы. Выявляли единичные кристаллы мочевой кислоты и гиалиновые цилиндры.

Анализ результатов гистологического исследования почек у животных 4-й группы свидетельствовал, что перигломерулярные инфильтраты возникали значительно реже, а их размеры были существенно меньше, чем у крыс 2-й и 3-й групп. Количество клубочков с увеличенным мезангиальным матриксом было небольшим (до 25%). Капилляры 50% клубочков были утолщены. В остальных нефронах патологические изменения не обнаружены. Кристаллы уратов в интерстиции отсутствовали. Единичный лимфоцитарный инфильтрат небольших размеров выявлен под эпителием лоханки. Дистрофические изменения канальцев слабо выражены. Эпителиоциты - без признаков некроза. В просветах канальцев имелись единичные кристаллы мочевой кислоты и гиалиновые цилиндры.

При изучении препаратов почек животных 5-й группы структурные изменения клубочков и базальной мембраны выявлены только в 10-15% случаев. Единичные перигломерулярные инфильтраты состояли из 5-7 лимфоцитов. В межпочечной ткани кристаллы мононатриевого урата отсутствовали. Мелкие инфильтраты обнаруживали под эпителием лоханки. Отмечен некроз единичных эпителиоцитов канальцев. В просветах канальцев выявлены единичные слущенные клетки эпителия. Гиалиновых цилиндров и кристаллов мочевой кислоты не обнаружено.

По данным анализа биохимических показателей крови, уровень креатинина крови у всех крыс статистически достоверно превосходил таковой в контрольной группе, причем независимо от способа лечения он существенно не изменялся. Если у крыс 2-й группы (которых не лечили) уровень мочевины крови превышал таковой у здоровых животных, то при лечении аллопуринолом ее содержание в крови соответствовал показателю в контроле. В результате проведения системной энзимотерапии этот показатель статистически достоверно снижался и даже был меньше, чем у интактных крыс. Комбинированное лечение аллопуринолом и ВОБЭНЗИМОМ способствовало снижению концентрации мочевины по сравнению с таковой во 2-й группе.

Таблица

Показатели биохимического исследования крови экспериментальных животных (M±m)

Показатель	Группа животных				
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Креатинин (мкмоль/л)	41,0±2,47	63,2±4,22 <sup>1</sup>	52,6±0,29 <sup>1,2</sup>	50,1±6,23 <sup>1,2</sup>	50,3±3,45 <sup>1,2</sup>
Мочевина (ммоль/л)	4,7±0,95	5,9±0,21 <sup>1</sup>	5,3±0,33	3,2±0,15 <sup>1,2</sup>	4,5±0,54 <sup>2</sup>
Мочевая кислота (ммоль/л)	100,5±5,01	690,2±8,19 <sup>1</sup>	220,6±10,02 <sup>1,2</sup>	200,4±180,03 <sup>1,2</sup>	120,9±140,10 <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Различия с аналогичными показателями в 1-й группе статистически достоверны (p<0,05); <sup>2</sup> различия с аналогичными показателями во 2-й группе статистически достоверны (p<0,05).

При гиперурикемии без лечения (2-я группа) концентрация мочевой кислоты в крови значительно превышала таковую у здоровых животных. Способ лечения крыс 3-й и 4-й групп в равной степени способствовал снижению уровня мочевой кислоты в крови по сравнению с таковой 1-й и 2-й групп. Следует подчеркнуть, что только при сочетании аллопуринола и ВОБЭНЗИМА существенно снижалась концентрация мочевой кислоты.

Описанная методика дает возможность воспроизвести в эксперименте поражение почек, возникающее при мезангиопролиферативном гломерулонефрите с тубулоинтерстициальным компонентом у человека. Применение аллопуринола приводило к снижению степени поражения интерстициальной ткани, тогда как проведение системной энзимотерапии способствовало снижению степени повреждения гломерулярного аппарата. В результате комбинированной терапии не только значительно уменьшались признаки поражения клубочкового аппарата, исчезал интерстициальный компонент гломерулонефрита, но и нормализовался уровень мочевой кислоты в крови.

Таким образом, проведение системной энзимотерапии при подагрическом гломерулонефрите способствует снижению степени повреждения почечных структур и улучшению пуринового обмена, что дает основания рассматривать предложенный метод как один из способов патогенетической терапии заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Баринев Э.Ф.** (1997) Почечные механизмы регуляции уровня мочевой кислоты при подагре. Патол. физиология и эксперим. терапия, 4: 40–45.
- Веремеенко КН, Дрсенко ВЕ, Кизим АИ, Терзов АИ** (2000) О механизмах лечебного действия системной энзимотерапии. Лік. справа, 2: 3–11.
- Коваленко В.Н.** (1997) Обоснование и клиническое применение системной энзимотерапии. Врачеб. практика, 2: 59–64.
- Коваленко В.Н., Синяченко О.В., Игнатенко Г.А. и др.** (1998) Системная энзимотерапия подагры. Укр. кардіол. журн., 1: 53–56.
- Мухин Н.А., Балкаров И.М., Лебедева М.В. и др.** (1997) Уратная нефропатия - от бессимптомной гиперурикозурии до хронического гемодиализа. Нефрология, 3: 7–10.
- Мухин Н.А., Балкаров И.М., Лебедева М.В.** (1998) Подагра - старые и новые проблемы. Рос. мед. журн., 4: 18–23.
- Ненашева Т.М.** (1995) Подагрические висцеропатии. Воен.-мед. журн., 2: 30–32.

**Николенко Ю.И.** (1990) Фагоцитарная функция нейтрофилов и перитонеальных макрофагов при гиперурикемии в эксперименте. Иммунология, 5: 74–75.

**Синяченко О.В., Баринев Э.Ф.** (1994) Подагра. Донеччина, Донецк, 246 с.

**Futrakul P., Yenrudl S., Futrakul N. et al.** (1999) Tubular function and tubulointerstitial disease. Am. J. Kidney. Dis, 5: 886–891.

**Lee H., Munshi C., Graeff R.** (1999) Structures and activities of cyclic ADP-ribose, NAADP and their metabolic enzymes. Mol. Cell. Biochem., 193(1–2): 89–98.

#### СИСТЕМНА ЕНЗИМОТЕРАПІЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОДАГРИЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ

*I.V. Mukhin*

**Резюме.** Ураження нирок при подагрі значно погіршує перебіг і прогноз захворювання. Існуючі методи патогенетичної терапії недостатньо ефективні. Наведено результати застосування різних методів лікування на вираженість морфологічних і функціональних уражень нирок при експериментальному подагричному гломерулонефриті.

**Ключові слова:** системна ензимотерапія, експериментальний подагричний гломерулонефрит.

#### SYSTEMIC ENZYMOTHERAPY EXPERIMENTAL GOUT GLOMERULONEPHRITIS

*I.V. Mukhin*

**Summary.** The defeat of kidneys at a gout considerably degrades current and forecast of disease. The existing methods of pathogenetic therapy are insufficiently effective. The results of influencing of different treatment on the morphological and functional signs of a defeat of kidneys are introduced at experimental gout glomerulonephritis.

**Key words:** systemic enzymotherapy, experimental gout glomerulonephritis.

#### Адрес для переписки:

Мухин Игорь Витальевич  
83003, Донецк, просп. Ильича, 16  
Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького