

О.В. Пішак

Т.І. Сук

Буковинська державна медична академія, Чернівці

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Ключові слова:

ревматоїдний артрит, функціональний стан нирок, комплексне лікування, ферменти.

Резюме. Проведено дослідження функціонального стану нирок у 50 хворих на ревматоїдний артрит I та II ступеня активності запального процесу й аналіз динаміки змін під впливом комплексного лікування з використанням загальноприйнятих схем і за умов включення до нього ферментів.

Встановлено, що функціональний стан нирок у хворих на ревматоїдний артрит I та II ступеня активності запального процесу характеризується зниженням швидкості клубочкової фільтрації, канальцевої реабсорбції, порушенням транспорту електролітів і мікропротеїнемією та під впливом комплексного лікування з використанням ензимів зазнає позитивної динаміки, що супроводжується покращанням наведених показників.

Таким чином, комплексне лікування із застосуванням ферментних препаратів значно впливає на судинно-клубочковий апарат нефрону і нормалізує діяльність канальцевих транспортних систем натрію та води.

ВСТУП

У хворих на ревматоїдний артрит (РА) найбільш частим і тяжким серед інших системних проявів є ураження нирок, яке посідає особливе місце у зв'язку із значним впливом на прогноз і підходи до терапії (Балабанова Р.М., 1990; Brunner H.R., 1992; Пішак О.В., 1995; Мухин І.В., 2003). За даними різних авторів (Harper L. et al., 1997; Насонова В.А., 2001) ниркову патологію виявляють у 20–60% пацієнтів з РА. При обстеженні 94 хворих на РА С.В. Цибулько та співавтори (2001) виявили ураження нирок у 73,4% пацієнтів, з них у 17,0% — гломерулонефрит, у 5,3% — амілоїдоз, у 35,1% — тубулоінтерстиційні порушення, у 21,3% — хронічну ниркову недостатність. І.Е. Корочина та співавтори (1996) на основі даних ретроспективного аналізу 415 історій хвороб осіб, які лікувалися з приводу РА, виявили патологію нирок у 43,1%, з них у 66,5% — піелонефрит, у 30,2% — гломерулонефрит, у 3,3% — амілоїдоз.

Структура ревматоїдної нефропатії різноманітна і включає зміни, патогенетично пов'язані з самим захворюванням, і ятрогенні, зумовлені протиревматичною терапією із застосуванням різних лікарських засобів: нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), препаратів золота, D-пеніциламіну, сульфазалазину, циклоспорину (Nordin H., Pedersen L.M., 1996; Venturini C.M. et al., 1998; Тареева І.Е., Андросова С.О., 1999; Whelton A., 1999; Wali R.K., Henrich W.L., 2002). Автоімунне ураження нирок при РА підвищує їх чутливість до НПЗП та ризик розвитку нефропатії (Eras J., Perazella M.A., 2001; Jerkic M. et al., 2001). Порушення метаболізму арахідонової кислоти під впливом НПЗП зі зміною

окиснювального каскаду арахідонату в бік утворення лейкотрієнів лежить в основі органопатології РА, перш за все нирок. (Пішак О.В., 1995; Thatte L., Vaamonde C.A., 1996). Великого значення у формуванні гломерулярних і тубулоінтерстиціальних уражень надають імунним механізмам (Цибулько С.В. и соавт., 2001; Rocha J L., Fernandez-Alonso J., 2001), своєрідність яких у межах однієї патології здатна зумовлювати різноманітність форм ревматоїдної нефропатії, особливості клініки, різний ступінь функціональних порушень клубочкового і канальцевого апарату (Niederstadt C. et al., 1999; Harley C., Wagner S., 2003). Водночас РА може спричинити підклінічну ниркову дисфункцію з мікроальбумінурією, викликаною імуноскладним установленим гломерулонефритом і проміжним канальцевим фіброзом (Nordin H., Pedersen L.M., 1996; Пішак В.П. та співавт., 2002). Рідше діагностується вогнищевий і дифузно-проліферативний гломерулит. Н. Nordin і L.M. Pedersen (1996) вважають, що більшу частину патології нирок у пацієнтів з РА становлять васкулярні ураження. Крім гістологічних різновидів гломерулонефриту, може розвиватися піелонефрит, інтерстиційна (Jerkic M. et al., 2001) й медикаментозна (НПЗП-індукована, «золота» та ін.) нефропатія (Bennett W.M., Porter G.A., 1998; Mishimura M. et al., 1999; Сигидин Я.А., Лукина Г.В., 2002).

Вплив різних комплексів лікування із включенням ензимів у пацієнтів з патологією нирок — в центрі уваги дослідників впродовж майже 10 років (Швед Н.І., Мартинюк Л.І., 1997; Bennet W.M., 1997; Синяченко О.В. и соавт., 1999). Водночас перебіг ревматичних захворювань і тривале застосу-

вання лікарських засобів дуже часто призводять до порушення функціонального стану з боку травного тракту, гепатобіліарної системи й нирок, що потребує розробки нових патогенетично обґрунтованих схем лікування з помітними протизапальними та імуномодулювальними властивостями, з мінімальною кількістю побічних ефектів. Все це спонукало нас дослідити вплив ферментних препаратів у хворих на РА з порушенням функції нирок.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основу дослідження становили 25 здорових осіб (контроль) і 50 хворих на РА, яких розподілили на дві групи: група порівняння (33 пацієнти), які отримували стандартну терапію (СТ) та основна група (17 осіб), яким СТ поєднували з ензимами. За активністю РА у групі порівняння I ступінь діагностовано у 15 хворих (45,5%), II — у 18 (54,5%), а в основній — у 8 (47,1%) і 9 (52,9%) відповідно.

Дослідження функціонального стану нирок проводили за допомогою кліренс-методу оцінки судинно-клубочкового і канальцевого відділу нефрону в умовах спонтанного 20-годинного діурезу (Шюк О., 1981). Концентрацію калію та натрію в сечі визначали методом фотометрії полум'я на «ФПЛ-1», креатиніну в плазмі крові та сечі — за реакцією з пікриновою кислотою з реєстрацією показників екстинції на фотокалориметрі «КФК-2» і спектрофотометрі «СФ-46» (Берхин Е.Б., Иванов Ю.А., 1972). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за кліренсом ендogenous креатиніну (Рябов С.И. и соавт., 1979; Рябов С.И., Наточин Ю.В., 1997). Здатність нирок концентрувати та розбавляти сечу оцінювали за концентраційним коефіцієнтом натрію і концентраційним індексом ендogenous креатиніну. Для оцінки транспорту натрію в нирках використовували показники екскреції натрію та його кліренсу. Стандартизація показників досягалася доведенням до одиниці маси тіла чи швидкості клубочкової фільтрації. Концентрацію білка в сечі визначали за методом А.І. Міхеевої, І.І. Богодарової (1969).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після застосування СТ у хворих на РА I ступеня активності через 6 міс спостереження показники діурезу мали тенденцію до зниження, а через 18 міс — перевищували контрольні показники в 1,6 разу, за умов включення ензимів уже через 6 міс досягав показників здорових осіб (контролю), а через 18 міс в 1,3 разу був нижчим за вихідні дані. Міжгрупова різниця ($p < 0,001$) через 12 і 18 міс становила відповідно 186,40 та 270,70 мл/12 год. У пацієнтів групи порівняння концентрація калію вірогідно знижувалася впродовж усього періоду спостереження і наприкінці лікування в 2,1 разу була нижчою за контроль, при цьому через 18 міс екскреція його в 1,6 разу відрізнялася від вихідних даних і в 1,5 разу від контролю. Водночас реабсорбція води не суттєво, але вірогідно знижувалася з $99,12 \pm 0,08$ до $98,76 \pm 0,09$, проти $99,42 \pm 0,05\%$ у контролі. У хворих основної групи вже через 6 міс

відзначали тенденцію до підвищення концентрації калію і до кінця лікування рівень цього електроліту сягав контрольних показників, вірогідно перевищуючи вихідні величини на $9,12$ ммоль/л за незмінної екскреції його впродовж усього періоду лікування. Реабсорбція води підвищилася з $99,09 \pm 0,12$ до $99,40 \pm 0,04\%$ і через 6 міс не відрізнялася від такої у здорових.

Показники ШКФ у пацієнтів, які лікувалися СТ (група порівняння), поступово знижувалися впродовж усього курсу лікування. Так, через 3 та 6 міс відзначали їх невірогідне зниження до $112,50 \pm 3,48$ і $102,50 \pm 1,97$ відповідно проти $118,10 \pm 4,72$ мл/хв, а через 18 міс — вірогідне зниження на $24,80$ мл/хв, що було нижче за контроль на $33,60$ мл/хв.

За цих умов рівень протеїнури залишався вищим від показників донорів у 3,1–3,4 разу і через 18 міс становив $105,00 \pm 7,79$ мг/г креатиніну за 12 год.

У хворих, яким до комплексного лікування додавали ензими (основна група), ШКФ мала тенденцію до зростання і вже через 3 міс не відрізнялася від контролю. Міжгрупова різниця через 6, 12 і 18 міс становила $21,50$ і $30,69$, $36,50$ мл/хв відповідно.

Стандартизована екскреція білка вірогідно ($p < 0,05$ – $0,001$) знижувалася і через 12 міс досягала показників здорових осіб, а через 18 міс була майже вдвічі нижчою. При цьому вже через 3 міс спостереження рівень протеїнури був вірогідно нижчим в основній групі.

Показники, що характеризують транспорт натрію у хворих на РА I ступеня активності за СТ характеризувалися такими змінами: концентрація цього електроліту в сечі знижувалася впродовж 1 року, а наприкінці лікування не відрізнялася від вихідного рівня. Кліренс натрію через 6 міс досягав показників здорових осіб, а через 18 міс вірогідно перевищував контроль. Екскретована фракція електроліту зростала і в кінці спостереження вдвічі перевищувала показники донорів за одночасного зменшення фільтраційного заряду на $1,95$ – $2,76$ одиниць порівняно з вихідними результатами, при цьому через 18 міс цей показник становив $13,60 \pm 0,19$ проти $17,97 \pm 0,27$ ммоль/хв у контролі.

За умов застосування ферментів через 3 міс лікування концентрація натрію в сечі мала тенденцію до зростання, досягала рівня здорових і перевищувала показники хворих групи порівняння на 6,6%. Через 6 міс цей показник низився і був вірогідно нижчим за контроль на 7,8%, а наприкінці спостереження підвищувався і досягав рівня контролю. Міжгрупова різниця через 12 і 18 міс становила відповідно 8,1 та 6,1%. Кліренс натрію поступово знижувався, досягаючи показників здорових із 3-го місяця, при цьому через 12 і 18 міс був вірогідно вищим у хворих групи порівняння на 18,0 та 33,7% відповідно. Подібна динаміка відбувалася з екскретованою фракцією цього електроліту. Фільтраційний заряд натрію до лікування був меншим від показників контролю на 7,7%, досягаючи їх уже через 3 міс.

Впродовж наступних 3 міс спостерігали тенденцію до незначного зниження з подальшим зростанням до $18,22 \pm 0,46$ ммоль/хв наприкінці лікування. Міжгрупова різниця цього показника порівняно із групою порівняння через 6, 12 і 18 міс становила відповідно 2,97, 4,00 і 4,62 мл/хв.

У хворих на РА II ступеня активності до початку лікування виявляли більш глибокі зміни функціонального стану нирок, які погіршувалися за СТ впродовж усього періоду спостереження і потребували додаткового застосування лікарських засобів, спрямованих на покращання цих показників. Так, діурез зростав впродовж 18 міс і вірогідно ($p < 0,001$) перевищував вихідні та контрольні показники на 128,00 і 376,20 мл/12 год відповідно. Тоді як у пацієнтів основної групи протягом всього курсу лікування відзначали поступове зниження діурезу з $755,10 \pm 73,33$ до $562,20$ мл/12 год, що відповідало рівню здорових осіб.

Концентрація калію в сечі у хворих групи порівняння за 18 міс знижувалася майже вдвічі, що супроводжувалося вірогідним ($p < 0,005$) зниженням його екскреції на 61,6%. Різниця з контролем становила 46,0 і 72,6% відповідно. Водночас знижувалися показники реабсорбції води з $99,05 \pm 0,07$ до $98,51 \pm 0,09\%$, що свідчить про глибокі зрушення транспорту цього електроліту протягом всього нефрону.

В основній групі концентрація калію в сечі поступово наближалася до рівня контролю за сталої його екскреції впродовж усього курсу лікування. Міжгрупова різниця цих показників через 18 міс досягала 20,64 і 2,35 ммоль/12 год відповідно. Реабсорбція води зросла на 0,42% і не відрізнялася від контролю.

Зміни ШКФ у пацієнтів групи порівняння характеризувалися вірогідним зниженням з 8,1% через 3 міс до 25,6% через 18 міс і відрізнялися від такої в контролі на 33,4%. Стандартизована екскреція білка мала тенденцію до зниження, але майже не відрізнялася від вихідних показників упродовж усього періоду спостереження, що свідчить про значні зміни з боку судинно-клубочкового апарату нирок.

У хворих основної групи ШКФ підвищилася на 8,2–16,8% і наприкінці спостереження сягала контрольних величин. Міжгрупова різниця становила через 3 міс 12,00, через 6 — 22,90, через 12 — 30,33 і через 18 — 41,23 мл/хв ($p < 0,05$ – $0,001$).

За цих умов рівень протеїнурії суттєво ($p < 0,001$) знижувався і досягав показників здорових осіб. Так, стандартизована екскреція білка до лікування становила $125,40 \pm 10,02$, а наприкінці — $29,28 \pm 2,55$, проти $33,77 \pm 2,54$ мг/г креатиніну за 12 год у контролі.

Динаміка змін транспорту натрію у хворих на РА II ступеня групи порівняння характеризувалася достовірним зниженням концентрації в сечі через 6 міс лікування на 4,9% з подальшим поступовим його зростанням до вихідних показників і через

18 міс була менша за результати донорів на 14,3%. Водночас підвищувалися кліренс та екскретована фракція цього електроліту на 4,6–15,7 і 14,4–54,6% відповідно, (що перевищувало контроль на 56,3 та 138,1% за умов зниження фільтраційного заряду на 8,8–27,1%) і становили наприкінці спостереження $12,10 \pm 0,24$ проти $17,97 \pm 0,27$ ммоль/хв у здорових.

У пацієнтів основної групи впродовж 6 міс концентрація натрію в сечі вірогідно знизилася на 5,8% і в подальшому зросла, досягнувши норми через 12 і 18 міс ($151,60 \pm 1,99$ проти $154,80 \pm 1,58$ ммоль/л у контролі), при цьому була вищою за показники групи порівняння на 4,2 і 5,1% відповідно ($p < 0,05$).

Зміни кліренсу цього електроліту характеризувалися зниженням його до таких у контролі вже через 3 міс за вірогідною міжгруповою різницею впродовж усього періоду спостереження. Подібну динаміку виявлено з боку екскретованої фракції натрію, яка за 18 міс зменшилася на 34,6% ($p < 0,05$) і не відрізнялася від контролю та була нижча в 2,2 разу від результатів групи порівняння ($p < 0,001$). Водночас фільтраційний заряд збільшився з $15,31 \pm 0,91$ до $17,61 \pm 0,39$ ммоль/хв (проти $17,97 \pm 0,27$ — у контролі).

ВИСНОВКИ

В цілому вплив комплексного лікування за умов включення ферментів на функціональний стан нирок сприяє нормалізації ШКФ, зниженню екскреції білка, підвищенню канальцевої реабсорбції, покращанню іонного гомеостазу у пацієнтів з РА як I, так і II ступеня активності.

Таким чином, зазначений комплекс лікування суттєво впливає на судинно-клубочковий апарат нефрону та нормалізує діяльність канальцевих транспортних систем натрію та води.

ЛІТЕРАТУРА

- Балабанова Р.М.** (1990) Ревматоидный артрит с системными проявлениями (клиника, лечение, прогноз): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 57 с.
- Берхин Е.Б., Иванов Ю.И.** (1972) Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. Барнаул, 199 с.
- Корочина И.Э., Дорошенко Ю.А., Прядкина С.В.** (1996) Ревматоидный артрит: поражение почек и остеопороз. Что общего? Акт. проблемы нефрологии: Матер. I Пленума правл. науч. об-ва нефрологов. Оренбург, с. 48.
- Мухин И.В., Игнатенко Г.А., Николенко В.Ю.** (2003) Изменение почечного функционального резерва под влиянием системной энзимотерапии у больных хроническим гломерулонефритом. Нефрология, 7(2): 38–40.
- Насонова В.А.** (2001) Ненаркотические анальгетики, неспецифические противовоспалительные препараты и почки. В кн.: Успехи нефрологии, с. 201–208.
- Сигидин Я.А., Лукина Г.В.** (2002) Препараты золота в терапии ревматоидного артрита. Consilium medicum, 4(8): 7–11.
- Пішак О.В.** (1995) Особливості порушень гастродуоденальної, гепатобіліарної системи і нирок при ревматоїдному артриті і патогенетичні способи їх корекції. Дисс. ... канд. мед. наук, Чернівці, 262 с.
- Пішак В.П., Роговий Ю.Є., Мислицький В.Ф. та ін.** (2001) Взаємозв'язок вмісту оксипроліну, активності сукцинатдегідрогенази

в кірковій речовині з функцією нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому. Одес. мед. журн., 6: 30–33.

Рябов С.И., Наточин Ю.В., Бондаренко В.Б. (1979) Диагностика болезней почек. Медицина, Ленинград, 254 с.

Рябов С.И., Наточин Ю.В. (1997) Функциональная нефрология. Лань, СПб., 304 с.

Сняченко О.В., Мухин И.В., Евтушенко И.С. (1999) Влияние системной энзимотерапии хронического гломерулонефрита на функцию почек. Врачеб. практика, 2–3: 35–39.

Тареева И.Е., Андросова С.О. (1999) Влияние ненаркотических анальгетиков и НПВП на почки. Терапевт. архив, 6: 17–22.

Цыбулько С.В., Баранов А.А., Коршунов Н.И. и др. (2001) Клинико-иммунологические аспекты поражения почек при ревматоидном артрите. Клин. медицина, 7: 52–57.

Швед Н.И., Мартинюк Л.И. (1997) Клинико-лабораторная оценка эффективности вобэнзима у больных хроническим пиелонефритом. Врачеб. практика, 4: 38–42.

Шюк О. (1981) Функциональное исследование почек. Авиценум, Прага, 344 с.

Bennet W.M. (1997) Drug nephrotoxicity: an overview. Ren. Fail., 19(2): 221–224.

Bennett W.M., Porter G.A. (1998) Analgesic nephropathy and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in renal patients: new insight. Journal of Nephrology, 11(2): 70–75.

Brunner H.R. (1992) ACE inhibitors in renal disease. Kidney int., 42: 463–479.

Eras J., Perazella M.A. (2001) NSAIDs and the kidney revisited: are selective cyclooxygenase-2 inhibitors safe. Am. J. Med. Sci., 321(3): 181–190.

Niederstadt C., Happ T., Tatsis E., Schnabel A., Steinhoff J. (1999) Glomerular and tubular proteinuria as markers of nephropathy in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford), 38(1): 28–33.

Harley C., Wagner S. (2003) The prevalence of cardiorenal risk factors in patients prescribed nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Data from managed care. Clin. Ther., 25(1): 139–149.

Harper L., Cockwell P., Howie A.J. (1997) Focal segmental necrotizing glomerulonephritis in rheumatoid arthritis. Quart. J. Med., 90: 125–132.

Jerkic M., Vojvodic S., Lopez-Novoa J.M. (2001) The mechanism of increased renal susceptibility to toxic substances in the elderly. Part I. The role of increased vasoconstriction. Int. Urol. Nephrol., 32(4): 539–547.

Nordin H., Pedersen L.M. (1996) Kidney function problems in rheumatoid arthritis. Ugeskr Laeger., 158(22): 3137–3140.

Mishimura M., Uzu T., Inenaga T., Kimura G. (1999) Membranous nephropathy induced by treatment with amproxicam, a nonsteroidal antiinflammatory drug. Nephron, 83(3): 272–273.

Rocha J.L., Fernandez-Alonso J. (2001) Acute tubulointerstitial nephritis associated with the selective COX-2 enzyme inhibitor, rofecoxib. Lancet, 16(357): 1946–1947.

Thatte L., Vaamonde C.A. (1996) Drug-induced nephrotoxicity: the crucial role of risk factors. Postgrad. Med., 100(6): 83–91.

Venturini C.M., Isakson P., Needleman P. (1998) Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced renal failure: a brief review of the role of cyclo-oxygenase isoforms. Curr Opin Nephrol. Hypertens., 7(1): 79–82.

Wali R.K., Henrich W.L. (2002) Recent developments in toxic nephropathy. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens., 11(2): 155–163.

Whelton A. (1999) Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. Am. J. Med., 31((106(5B))): 13–24.

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

О.В. Пишак, Т.И. Сук

Резюме. Проведено исследование функционального состояния почек у 50 больных ревма-

тоидным артритом I и II степени активности воспалительного процесса и анализ динамики изменений под влиянием комплексного лечения с использованием общепринятых схем и при условии подключения к нему ферментов.

Установлено, что функциональное состояние почек у больных ревматоидным артритом I и II степени активности воспалительного процесса характеризуется снижением скорости клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции, нарушением транспорта электролитов, микропротеинурией и под влиянием комплексного лечения с использованием энзимов подвергается положительной динамике, сопровождаемой улучшением указанных показателей.

Таким образом, комплексное лечение с применением ферментных препаратов существенно влияет на сосудисто-клубочковый аппарат нефрона и нормализует действие транспортных систем натрия и воды.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, функциональное состояние почек, комплексное лечение, ферменты.

THE INFLUENCE OF COMPLEX TREATMENT THAT AFFECT FUNCTIONAL CONDITION OF KIDNEYS OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

O.V. Pishak, T.I. Suk

Summary. There was made investigation of the functional condition of kidneys of 50 patients with rheumatoid arthritis with the I and II degree of activity of inflammation process and analysis of the dynamic changes under influence of complex treatment using most common schemes and including of ferments.

There was determined that changes of the functional condition of kidneys of patients with the I and II degree of activity of inflammation process are characterized with decreasing of the speed of glomerular filtration, canalicular reabsorption, infringement in transportation of electrolytes and microproteinemia and under influence of complex treatment using enzymes effect positively on the dynamics that is followed with the improving of the indicated data.

Thus, complex treatment with the use of enzyme drugs effect better on complex glomerulovascular device of nephron and normalization of the activity of the canalicular transportation system of sodium and water.

Key words: rheumatoid arthritis, functional condition of kidneys, complex treatment, enzymes.

Адреса для листування:

Пишак Ольга Василівна
58000, Чернівці, пл. Театральна, 2
Буковинська державна медична академія