

МЕДИЧНІ НАУКИ

УДК 616.98-002.2:916.33-008.2]-161

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК З НАЯВНІСТЮ УРАЖЕНЬ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ДІЛЯНКИ ТА ХРОНІЧНОГО ПІСЛОНЕФРИТУ У ПОЄДНАННІ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Демчук О.В., Слободян Д.А., Піддубна А.А., Вівсянник В.В.

Буковинський державний медичний університет

Вінтоняк М.О.

Чернівецька обласна клінічна лікарня

DOI: <https://doi.org/10.32839/2304-5809/2018-12-64-12>

У статті розглядають дані літератури щодо теорії прогресування хворих на хронічну хворобу нирок з наявністю уражень гастродуоденальної ділянки та хронічного піелонефриту у поєднанні з метаболічним синдромом. Наведені методи лікування цих захворювань, адже це, окрім власне клінічної, є також соціально-економічна проблема.

Ключові слова: хронічний піелонефрит, хронічна хвороба нирок, вільнорадикальне окислення (ВРО), перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), ерозивно-виразкові ураження шлунка та дванадцятипалої кишки, ренальні простаноїди.

Постановка проблеми. В процесі життєдіяльності організм людини постійно взаємодіє з безліччю мікроорганізмів, внаслідок чого постійно відбувається відбір тих видів, які могли б колонізувати слизові оболонки (наприклад, шлунково-кишкового тракту або сечовидільної системи), використовуючи її як середовище перебування. У результаті даного відбору формується симбіоз між мікро- і макроорганізмами, які представляють нормальну мікрофлору організму людини [1].

Так, наприклад, на фоні Н. рулогії інфікування, відбувається зниження імуннозахисних властивостей організму, бо Н.рулогії чинить безліч системних ефектів, які викликають відповідні реакції з боку інших органів і систем, однією з яких є сечовивідна система, зокрема хронічна хвороба нирок.

ХХН є однією з найважливіших проблем сучасної нефрології. Термінальна ниркова недостатність (ТНН) потребує позаниркових методів очищення крові, згодом – трансплантації нирки, а ці методи лікування є дорогими і малодоступними в Україні (Пиріг Л.А., 2005). Важливість нефрологічної патології проявляється як в загальнономедичному, так і в соціально-економічному аспектах, оскільки, інвалідизуються хворі молодого, працездатного віку. Розповсюдженість цієї патології складає 350 випадків на 1 млн. дорослого населення.

Серед чинників швидкого розвитку і прогресування ХНН виділяють артеріальну гіпертензію (Никула Т.Д., 2005; Синяченко О.В., 2005; Мартинюк Л.П., 2005; Лапчинська І.І., 2005; Ruilore L.M., 2004), оксидативний стрес (Бакалюк О.Й., 2005; Власенко М.А., 2005), порушення ліпідного обміну (Семидоцька Ж.Д., 2003; Мойсеєнко В.О., 2005; Сиваш О.В., 2005), анемію (Murphy S.T., 2000; Jungers P., 2001; Schwab S., 2001, Дудар І.О., 2005).

Аналіз останніх досліджень і публікацій.

На сьогодні однією із основних теорій прогресування ниркових захворювань є стан хронічної ішемії, або пролонгованого стресу. Цей процес тісно пов'язаний із виснаженням системи антиоксидантного захисту (АОЗ) та активацією перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), що зумовлюють порушення білкового, електролітного та ліпідного обмінів. За звичайних умов функціонування клітин ПОЛ є нормальним фізіологічним процесом. В процесі ПОЛ утворюються проміжні продукти, які є джерелом синтезу і регенерації життєвонеобхідних біологічних речовин. Регуляція цих реакцій здійснюється системою АОЗ (Барабой В.А., 1997). У хворих з ТНН, що знаходяться на лікуванні програмним гемодіалізом, активність АОЗ знижена (Stenvinkel P., 2004).

За умов виснаження системи АОЗ, активація ПОЛ є одним із факторів, що веде до структурно-функціонального враження клітинної мембрани (КМ), спричиняючи дезорганізацію ліпідної фази біомембранних утворень, що в кінцевому результаті призводить до порушення внутрішньоклітинного гомеостазу (Горобець Н.М., 2005). У сироватці хворих на ТНН виявлено зростання рівня кінцевих продуктів реакції ПОЛ (Нікуліна Г.Г., 2005). До і після гемодіалізу вміст гідроперекисів у сироватці хворих достовірно утримується на вищому рівні відносно показників контролю. Відзначено, що в процесі екстракорпорального очищення крові дещо зменшується вміст гідроперекисів, проте повної нормалізації цього показника не відбувається, тобто згубна дія метаболітів ПОЛ на біоструктуру організму зберігається (Bayes V., 2004).

Порушення ліпідного обміну розглядаються як фактор ураження нефрона безпосередньо високими концентраціями ліпопротеїдів (Семидоцька Ж.Д., 2005). ЖК також грають ключову

роль у розвитку хронічних запальних процесів. Одночасно встановлено, що жирні кислоти (ЖК) та холестерин (Х) може проявляти як прооксидантні, так і антиоксидантні властивості (Титов В.Н., 2004). Отже, у хворих на ранніх стадіях ХНН необхідно вивчити не тільки ліпідний метаболізм, а також його зв'язок з процесами ПОЛ та АОЗ [5; 6].

При імуннозапальних хворобах нирок цитокини і хемокини, що синтезуються мезангіальними клітинами, модулюють експресію адгезивних молекул, які приймають участь в проникненні, активації і диференціації лейкоцитів у клубочках [3].

Запалення розвивається у відповідь на ушкодження і проникнення в тканину патогенів при участі цитокинів, які синтезуються в місці виникнення запального процесу в основному клітинами-макрофагами (що активізуються компонентами клітинної стінки патогенів), а також у результаті ушкодження тканин. Крім того, поєднані інфекційні процеси сприяють проникності ендотелію, підвищенню експресії адгезивних молекул і посиленню прокоагулянтної активності. При цьому спостерігається вихід низькомолекулярних медіаторів запалення – гістаміну, простагландинів та ін., які відповідальні за розвиток запалення [4].

Внаслідок дії системних ефектів хелікобактерної інфекції при поєднанні захворювань нирок виникають грубі зміни в стінках судин, капілярів, підвищується їхня проникність, в екстравазальному просторі нагромаджуються гліколізовані альбумін, нейтрофіли, імуноглобуліни, імунні комплекси, що призводить до змін в імунному гомеостазі, виникненню імунної аутоагресії з формуванням антитіл до клубочкової базальної мембрани [6; 7].

На сьогодні *H. pylori* розглядається як альтернативний агент, здатний не тільки безпосередньо спричинити місцеву запальну реакцію в слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки, а й опосередковано впливати на процеси системного запалення шляхом впливу на біохімічні ланки метаболізму [11].

Отже, потрапивши у шлунок, за допомогою високоактивного фермента уреазы, яка розщеплює ендogenous сечовину до аміаку і CO_2 , і створює навколо мікроба захисну «зону» лужних продуктів та білка-інгібітора секреції соляної кислоти, мікроорганізми долають шлунковий кислотний бар'єр. Глюкофосфатаза, яку продукує НР, руйнує захисний сульфомукополісахарид слизової оболонки, фосфоліпаза і протеаза порушують цілісність епітеліального шару. Колонізувавши СО антрального відділу шлунка, хелікобактери починають швидко розмножуватись та виділяють велику кількість ферментів каталази та алкогольдегідрогенази. Перекисні радикали та алкоголь, які утворюються в результаті цього, здатні захищати мікроб від фагоцитозу та пошкоджувати епітелій СОШ [1; 3].

Виразкова хвороба є однією з найпоширеніших патологій органів травлення – на неї страждає до 20% дорослого населення. Вже доведено, що *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) відіграє значну етіологічну і патогенетичну роль у розвитку більшості захворювань гастроуденальної ділянки, у тому числі у 98.8% випадків виразкової

хвороби дванадцятипалої кишки. З *H. pylori* також пов'язують рецидивуючий перебіг виразкової хвороби з поєднаною патологією. Наприклад, на тлі інфекції *H. pylori* відбувається зниження імуннозахисних властивостей організму, що спричиняє відповідні реакції з боку інших органів і систем, зокрема, сечовидільної системи. Так, в ініціації захворювань нирок у хворих з дуоденальною виразкою значну роль відіграють такі ендogenous чинники, як нагромадження недоокислених продуктів азотистого обміну, підвищення продукції хлористоводневої кислоти. Крім того, поєднання проникності ендотелію, експресії адгезивних молекул і посилення прокоагулянтної активності. При цьому спостерігається виділення медіаторів запалення – ренальних простагландинів (простагландини і тромбосани), арахідонової кислоти, гістаміну та брадикініну тощо. Тому в теперішній час особливий інтерес становить вивчення особливостей захворювань при поєднаній патології, зокрема з ХНН II-III ступеня та ерозивно-виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки [5].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. Необхідно визнати, що сьогодні проблема захворювань гастродуоденальної ділянки залишається однією з найбільш пріоритетних не тільки в галузі гастроентерології, але й для клінічної медицини в цілому. Відповідний стан речей обумовлюється низкою передумов. По-перше, виразкова хвороба (ВХ) та хронічний гастрит належать до патології, що традиційно має значне розповсюдження в популяції людей та тенденцію до зростання захворюваності (Л.Т. Мала, О.Я. Бабак, 2002; М.В. Голубчиков, 2000; Ю.О. Філіпов, З.М. Шмігель, Г.П. Котельнікова, 2001). Викликає занепокоєність високий рівень ускладнень кислотозалежних захворювань (J. Houghton et al., 2002), необхідно враховувати, що, окрім власної клінічної, є також соціально-економічна складова, пов'язана з необхідністю колосальних витрат державного бюджету на лікування та спостереження хворих з хронічним гастритом та ВХ (А.В. Підасев зі співавт., 2003).

Впродовж двох останніх десятиліть суттєво змінилися основні погляди на патогенез більшості захворювань гастродуоденальної ділянки. Обґрунтування етіологічної ролі *Helicobacter pylori* у їх виникненні знайшло своє відображення в стратегії лікування (G. Tytgat, 1995; А.С. Свинцицкий, Г.А. Соловьева, 2000). Хоча значна кількість питань залишається ще не вирішеними та потребують відповідних досліджень. Досить важливим є визначення морфо-функціональних особливостей стану гастродуоденальної ділянки та проведення аналізу його динаміки під впливом медикаментозної терапії, а саме, застосування антихелікобактерних схем та препаратів, що знижують кислотопродукцію шлунка та репаративний стан слизової оболонки шлунка та ДПК. Вважають, що відновлення гістологічної структури та функцій слизової оболонки є запорукою для забезпечення повноцінної тривалої ремісії патології гастродуоденальної ділянки, а в окремих випадках їх вилікування (Л.И. Аруин с соавт., 2002) [14].

Загальноприйнятою у діагностиці ВХ та хронічного гастриту є фіброезофагогастродуоденоскопія (ФЕГДС) з морфологічним дослідженням

біоптатів. Однак, існують певні недоліки цих методик, зокрема, суб'єктивність оцінки стану слизової оболонки гастроуденальної зони при ФЕГДС, довготривалість та трудомісткість морфологічного дослідження. Виходячи з цього, є необхідним пошук нових методів дослідження гастроуденальної ділянки та їхнього лікування. Дуже перспективною є спектрофотометрія, яка дозволяє визначитись з певними морфофункціональними розладами у слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), пов'язаними з особливостями її кровопостачання при хронічному запаленні.

Формулювання цілей статті (постановка завдання). Наведені дані свідчать, що удосконалення методичних підходів щодо поліпшення діагностики ВХ та хронічного гастриту, розробка адекватної тактики їх лікування є одним з провідних завдань сучасної медичної науки та практики. Таким чином, дана робота є актуальною та своєчасною.

Виклад основного матеріалу дослідження. Патогенетичне обґрунтування корекції лікування хворих на хронічну хворобу нирок II-III ступеня з наявністю уражень гастроуденальної ділянки. Відповідь слизової оболонки мисочок та чашечок нирок на патогенні властивості мікроорганізмів, як і при обсіменінні слизової оболонки шлунка Н. рулогі характеризується інфільтрацією клітинами плазми крові: прозапальними цитокінами, макрофагами, лімфоцитами, нейтрофілами та моноцитами. При цьому спостерігається виділення медіаторів запалення – ренальних простаноїдів (простагландинів, зокрема простагландину E_2 і тромбоксанів), арахідонової кислоти [15].

Простаноїди відіграють важливу роль в детермінації структурно-функціонального стану структур нирок і шлунка. В останні роки з'явилися нові факти відносно спектру продуктів метаболізму арахідонової кислоти і роль її міночних похідних у визначенні індивідуальності сегментів нефронів, а також відомості про експресію ліпооксигеназних продуктів і рецепторів до них в структурах нирок. Продукція ейкозаноїдів в структурах нирок і їх роль в реалізації адаптаційних, компенсаторно-приспосувальних

процесів в нирках, а також в порушенні функціонування органа і розвитку хронічних нефропатій, зокрема ХХН у поєднанні з пієлонефритом [9].

Загальним попередником синтезу ейкозаноїдів являється арахідонова кислота, присутня в мембранах клітин в естерифікованій формі. Її вивільнення із фосфоліпідів мембран є одним із ключових швидко-лімітуючих процесів, визначаючий багатоступеневий синтез різних ейкозаноїдів, і визначається при стимуляції ключових ферментів: фосфоліпази С і A_2 (FLA_2 і FLA_2). Важливою умовою вивільнення АК є рецептор – опосередкований транспорт в клітину Са, який викликає транслокацію FLA_2 в клітинну мембрану. Активність FLA_2 підвищується під дією FLA_2 -активуючого фермента стимулюючим рядом медіаторів запалення.

Сильним стимулятором, активуючим каскад АК, являється окислювальний стрес прозапальних цитокінів, ангіотензин II, ендотелін 1, фактор активації тромбоцитів (ФАТ), брадікінін та інші. Однак, спектр метаболітів АК досить широкий, і вибіркова продукція того або іншого медіатора залежить від експресії ферментів метаболізму АК, внутрішньоклітинних месенджерних систем відповідальних за активність того або іншого шляху метаболізму АК.

Ключовими ферментами, приймаючими естафету в каскаді продукції метаболітів АК, являються циклооксигенази (ЦОГ) відповідальні за утворення простаноїдів та ліпоксигенази (ЛОГ), а також за синтез лейкотрієнів (ЛТ). Одним із розгалужень ліпоксигеназного шляху являється система синтезу ліпоксинів, роль в розрішенні запалення і патогенезі хронізації запалення являється предметом активних досліджень і дискусій. Крім того, важливу роль в запаленні відіграють ферменти цитохром Р 450 монооксигенази і гідролази, відповідальні за утворення двох видів продуктів епоксиейкотрієнів (ЕЕТ) і гідроксиейкозатрієнів (ГЕТЕ).

Таким чином, сітка ейкотрієнів в нирках включає 4 види метаболітів:

1. Простаноїди (простагландини і тромбоксани); які є також медіаторами запалення при ерозивно-виразкових ураженнях шлунка та ДПК, що є спільним при хронічній хворобі нирок та (пієлонефриті).

2. Похідні цитохромів: ЕЕТ і ГЕТЕ.

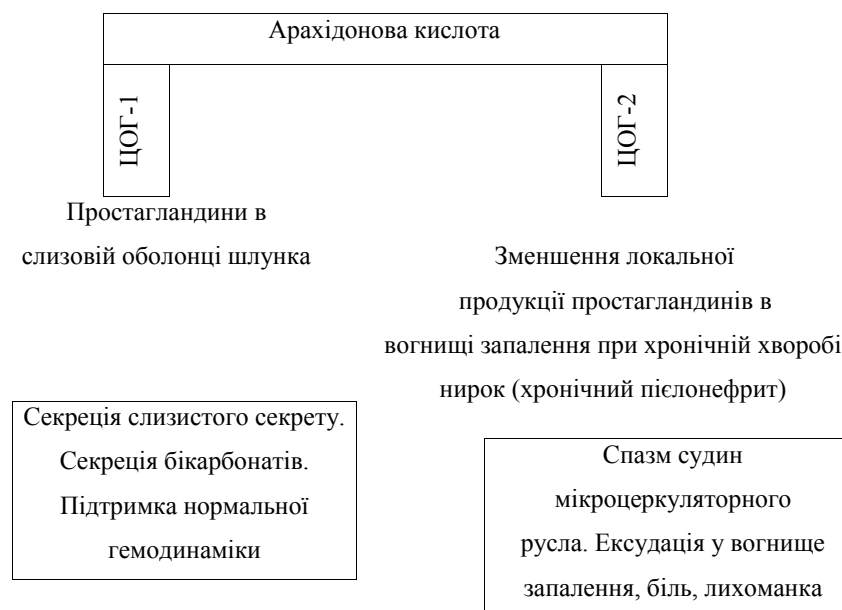
3. Лейкотрієни.

4. Ліпоксини.

Ренальні простаноїди (простагландини і тромбоксани) беруть участь в регуляції ниркової геодинаміки, тубулярного транспорту іонів, а також секреції реніну. Крім того, вони можуть бути медіаторами запалення при дії пошкоджуючих факторів (прозапальних факторів, токсичних змін при ХХН).

В нирках експресуються дві форми циклооксигеназ (ЦОГ):

1. структурну (ЦОГ-1) – синтезується в організмі постійно при нормальних умовах і забезпечує



продукцію простагландинів PgE_2 , PI_2 , покращуючи захисні властивості слизової оболонки ШКТ. PgE_2 збільшує секрецію слизистого гелю і бікарбонатів, пригнічує секрецію соляної кислоти. PgI_2 підтримує оптимальний рівень гемодинаміки в мікроциркуляторному руслі, нормалізує стан мембран лаброцитів і лізосом, регулює функцію епітелія судин, активує проліферацію клітин в процесах нормальної регенерації і пригнічує продукцію вільних радикалів і ферментів нейтрофілами.

2. індуковану (ЦОГ-2) – у великій кількості продукується при запаленні. Вона забезпечує синтез прозапальних простагландинів, викликає характерні його ознаки – спазм судин мікроциркуляторного русла, ексудацію у вогнище запалення, біль і лихоманку [10].

При призначенні антибіотикотерапій при хронічному пієлонефриті викликають подразнюючу дію на слизову оболонку ШКТ, викликають зменшення утворення простагландинів і ЦОГ-2. Що має прямопропорційний взаємозв'язок між ерозивно-виразковими ураженнями шлунка та ДПК у хворих на хронічну хворобу нирок. [7].

Висновки з даного дослідження. Отже, до етіологічних чинників та патогенетичних механізмів розвитку ВХ можна віднести інфікування гастро-дуоденальної системи *Helicobacter pylori* (Харченко Н.В., 1998; Передерий В.Г., 1999), нерегулярне та неякісне харчування, важка фізична праця, контакт з ксенобіотиками (Бурмак Ю.Г., 1996), вплив радіації (Пасієшвілі Л.М., 1998),

стрес (Амосова К.М., 1999), генетична схильність (Ohtaka Y., 1997), стаття (Орловський В.Ф., 1995), вік (Пархоменко Л.К. та ін., 2000), імунні (Рерич Р.П., Шевчук М.Г., 1992), метаболічні (Коломосець М.Ю. та ін., 1999) та мікроциркуляторні порушення (Павлова Н.І., 1990), місцевої резистентності гастродуоденальної системи (Решетілов Ю.І. та ін., 2000). Обговорюється питання про роль порушень гомеостазу поверхнево активних речовин шлункового соку (Губергриц Н.Б. та ін., 1999; Синяченко О.В. та ін., 1999). До теперішнього часу не аналізувалася роль цих чинників у виникненні при ВХ множинних пептичних виразок (МПВ), вивчення яких обмежувалося питаннями епідеміології та аналізом проявів захворювання (Зарецький М.М. та ін., 1995; Werdmuller В.Ф., 1997). Застосовані в лікуванні ВХ препаратів, рекомендованих I і II Маастрихтським консенсусом традиційно використовуються при лікуванні ВХ з МПВ. Разом з тим, розповсюдженість у них деструктивних процесів, повільний темп видужання, неповне у частині випадків загоєння виразок після лікування, часті рецидиви припускають необхідність пошуку більш ефективних методів лікування. До перспективних засобів терапії ВХ можна віднести використання у комплексному лікуванні препаратом ребаміпіду, здатного регулювати стан неспецифічної реактивності організму, а також володіючого протизапальною дією. Раніше це лікування хворих на ВХ з МПВ не використовувалось [1; 5].

Список літератури:

1. Авраменко А.А. Хеликобактериоз: монографія / Авраменко А.А., Гоженко А.И. – Одеса: Фотосинтетика, 2004. – 326 с.
2. Голод Е.А. Роль кислородных радикалов в нарушениях метаболизма в почках больных острым и хроническим пиелонефритом / Голод Е.А., Кирпатовский В.И. // Патолог. физиология и эксперим. терапия. – 2006. – № 1. – С. 23-27.
3. Дубініна О.Ю. Окиснювальний стрес і окиснювальна модифікація білків // Медична хімія. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 5-12.
4. Беляков Н.А. Антиоксидантная активность биологических жидкостей человека: методология и клиническое значение / Беляков Н.А., Семеско С.Г. // Эфферентная терапия. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 5-21.
5. Мойсеєнко В.О. Гастроентерологічні розлади при вторинних нефропатіях // Актуальні проблеми нефрології / За ред. Т.Д. Никули. – К.: Задруга, 2001. – Вип. 6. – С. 236-238.
6. Рудиченко Е.В. Нарушения липидного обмена системы перекисного окисления у больных с хроническим пиелонефритом / Рудиченко Е.В., Антонок М.В., Гвозденко Т.А. // Клиническая медицина. – 2006. – Т. 84, № 5. – С. 54-58.
7. Резолюція 2-го з'їзду нефрологів України (Харків, 24 вересня 2005 року) // Український журнал нефрології та діалізу. – 2005. – № 4. – С. 2-5.
8. Лукичев Б.Г. Выведение уремиических токсинов через желудочно-кишечный тракт / Лукичев Б.Г., Панина И.Ю. // Нефрология. – 2001. – Т. 5, № 2. – С. 7-12.
9. Никула Т.Д. Хронічна ниркова недостатність. – К.: Задруга, 2001. – 516 с.
10. Annuk M., Fellstrom B., Akerblom O. et al. Oxidative stress markers in pre-uremic patients // Clin. Nephrol. – 2005. – Vol. 56, № 4. – P. 308-314.
11. Dean Roger T., Fu Schanlin, Stroker R.D.M. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation // Biochem.j. – 1997. – № 1(324). – P. 1-18.
12. Gerardi G., Usberti M., Martini G. et al. Plasma total antioxidant capacity in hemodialyzed patients and its relationships to other biomarkers of oxidative stress and lipid peroxidation // Clin. Chem. Lab. Med. – 2004. – Vol. 40, № 2. – P. 104-110.
13. Gunstone F.D. Fatty acids and lipid chemistry. – London: Blackie Academic and Professional, 1996. 252 p.
14. Jan Galle. Oxidative stress in chronic renal failure // Nephrol. Dialysis Transplant. – 2005. – Vol. 16, № 11. – P. 2135-2137.
15. Therond P., Bonnefont-Rousselot D., Davit-Spraul A. et al. Biomarkers of oxidative stress: an analytical approach // Curr. Opin. Nutr. Metab. Care. – 2004. – Vol. 3, № 5. – P. 373-384.

Демчук О.В., Слободян Д.А., Поддубная А.А., Вивсянник В.В.

Буковинский государственный медицинский университет

Винтоняк М.А.

Черновицкая областная клиническая больница

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК С НАЛИЧИЕМ ПОРАЖЕНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОГО УЧАСТКА И ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Аннотация

В статье рассматриваются данные литературы по теории прогрессирования больных хронической болезнью почек с наличием поражений гастродуоденальной участка и хронического пиелонефрита в сочетании с метаболическим синдромом. Приведенные методы лечения этих заболеваний, ведь это, кроме собственно клинической, также социально-экономическая проблема.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, хроническая болезнь почек, свободнорадикальное окисление (СРО), перекисное окисление липидов (ПОЛ), эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, ренальные прогестаны.

Demchuk O.V., Slobodian D.A., Piddubna A.A., Vivsiannyk V.V.

Bukovinian State Medical University

Vintonyak M.A.

Chernivtsi Regional Clinical Hospital

TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC DISEASE KIDNEYS OF THE PRESENCE OF LESIONS GASTRODUODENAL AREAS AND CHRONIC PYLONEPHRITIS IN COMBINATION WITH METABOLIC SYNDROME

Summary

The article deals with literature data on the theory of progression of patients with chronic kidney disease with the presence of lesions of the gastroduodenal region and chronic pyelonephritis in association with metabolic syndrome. The methods of treating these diseases are presented, because this, apart from actually clinical, also has a socio-economic problem.

Keywords: chronic pyelonephritis, chronic kidney disease, free radical oxidation, peroxide lipid oxidation, erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum, renal prostanoids.