

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАВЕРГАЛА В
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ПИЕЛОНЕФРИТОМ**

(методические рекомендации)

Ташкент – 2008

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

«СОГЛАСОВАНО»

Начальник отдела по координации
научно-исследовательской
деятельности МЗ РУз

_____ Даминов Б.Т.

" _____ " _____ 2008 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Начальник Главного Управления
науки и учебных заведений МЗ РУз,

_____ Ш.Э. Атаханов

" _____ " _____ 2008 г.

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАВЕРГАЛА В
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ПИЕЛОНЕФРИТОМ**

(методические рекомендации)

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
Основное учреждение: Ташкентская медицинская академия

Разработчики: Ташкентская медицинская академия

Составители: Зав. кафедрой внутренних болезней ТМА,
д.м.н., проф. Аляви А.Л.
Соискатель кафедры кафедры госпитальной и
факультетской терапии с курсом народной медицины
медико - педагогического факультета, внутренних болезней
стоматологического факультета Ташкентской Медицинской
Академии Кочовская И.В.
Руководитель отдела молекулярно-клеточной биохимии
ЦНИЛ ТМА к.м.н., с.н.с. Комарин А.С.

Рецензенты:

1. профессор кафедры клинической фармакологии ТМА, д.м.н. Мавлянов И.Р.
2. Профессор кафедры

Проблемная комиссия по «.....» от _____ протокол №__
Ученый Совет Ташкентской медицинской академии от __.__.__ протокол №__

Методические рекомендации предназначены для нефрологов, терапевтов, клинических фармакологов, магистров, ординаторов, студентов и широкого круга специалистов, занимающихся вопросами лечения больных хроническим пиелонефритом.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Лечение больных ХП до сих пор остается одной из актуальных проблем современной нефрологии (Мухин Н.А. и соавт., 2005; Смирнов А.В. и соавт., 2005; Мазо Е.Б. и соавт., 2007). Согласно статистическим данным, распространенность ХП составляет от 1 до 4 на 1000 населения (Тареев И.Е., 2000), а при патологоанатомических вскрытиях ХП обнаруживается у 8-20% умерших (Лопаткин Н.А., 1998; Вашурина Т.В. и соавт., 2007), что сочетается с поздней диагностикой, нередкими диагностическими ошибками и не всегда адекватно проводимой терапией (Давлатян А.А., 2004; Кучер А.Г., Каюков И.Г., 2005). Указанные факторы негативно отражаются на прогнозе заболевания, при котором возможно развитие хронической почечной недостаточности и нефрогенной артериальной гипертензии (Фомин В.В., 2008). ХП затрагивает практически все возрастные группы, но у женщин молодого (20-40 лет) возраста это заболевание выявляется в 4-5 раз чаще, чем у мужчин (Лопаткин Н.А., 2004). Особенность заболевания в том, что оно охватывает наиболее трудоспособный возраст среди мужчин и репродуктивный — среди женщин, что не только актуально для здравоохранения, но и имеет социально-экономическую значимость (Groothoff J.W. и соавт., 2005).

В числе причин недостаточной эффективности проводимого лечения больных с ХП особую роль играет неполное раскрытие основ патогенеза этого заболевания (Смирнов А.В. и соавт., 2004; Шулутко Б.И., Макаренко С.В., 2004; Litwin M., 2004). Особое место в механизмах повреждения почечной ткани отведено явлениям энергодефицита и снижению кислородообеспечения мембранных структур клеток паренхимы почек, приводящим к вовлечению в воспалительный процесс все новых участков и замещению их соединительной тканью с последующим развитием хронической почечной недостаточности, уремии и летальному исходу (Бреннер Б.М., 1999; Румянцев А. Ш., Гончарова Н. С., 2000; Перевезенцева Ю.Б., 2001).

В последние годы установлено, что важным фактором в развитии энергодефицита и гипоксии является снижение обеспечения тканей богатыми энергией соединениями АТФ, АДФ вследствие нарушения транспортной системы Г-6-ФДГ, 3,4-ДФГ в митохондриях (Лукьянова Л.Д., 2002, 2003, 2004), основными компонентами которой являются цитохромы С и b₅ (Герман С.В., 1999; Лукьянова Л.Д., 2004; Лукьянова Л.Д., Германова Э.Л., Лыско Л.И., 2007). Для коррекции мембранных нарушений, гипоксических состояний, функциональной активности цитохромов С и b₅, энергодефицита в настоящее время широко используются антиоксиданты и антигипоксанты, роль которых при развитии ХП до конца не раскрыта (Segeer S., Nelson P.J., Schlondorff D., 2000; Смирнов А.В. и соавт., 2005). Имеются противоречивые данные о фармакотерапевтической активности антиоксидантов, в том числе при назначении витаминов С и Е при лечении пациентов с ХП (Friedman A.N., 2001; Wada T., Yokoyama H., Kabayashi K., 2004). Большинство

исследователей придерживаются мнения о целесообразности назначения антигипоксантов, что связывают со способностью этих препаратов увеличивать утилизацию кислорода, экономить затраты АТФ, приравнивая эти средства к мощным антиоксидантам (Vaziri N.D., 2003).

Согласно данным литературных источников, основным принципом лечения больных ХП в настоящее время считается использование антибактериальной терапии с дополнительным включением иммунокорректоров и антиоксидантов. В то же время, антигипоксанты еще пока не нашли свое достойное место при лечении больных ХП, что указывает на перспективу дальнейших исследований и актуальность проблемы.

На основании анализа доступной литературы последних лет можно сделать вывод, что определение молекулярных медиаторов воспаления в моче и показателей кислородтранспортной активности эритроцитов у больных ХП может быть использовано для мониторинга активности воспалительного процесса и прогнозирования исхода заболевания. Выявление важной патогенетической роли отдельных молекулярных маркеров при ХП расширяет представление о механизме действия уже применяемых в традиционной терапии препаратов, что обосновывает включение адекватных средств коррекции выявленных метаболических нарушений. Нарушение электрон-транспортной и кислородтранспортной функции в эритроцитах, мембранодеструктивные процессы в почках указывают на необходимость включения в общепринятые схемы препаратов, обладающих антигипоксантным и антиоксидантным действием, что в перспективе может рассматриваться как самостоятельное терапевтическое направление в борьбе с прогрессированием и хронизацией ХП.

На фармацевтическом рынке Узбекистана в последние годы приобрел особую популярность препарат кавергал, используемый в качестве корректора гипоксических состояний при различных патологиях (Айзиков М.И., 1993; Сагатова Х.М., 2001; Пирназаров М.М. и соавт., 2005). Кавергал обладает выраженной антигипоксической и антиоксидантной активностью и мембранопротекторным действием (Абдуллаев С.Ф., Ризамухамедова М.З., Аvezниязов М.Х., 2005; Пирназаров М.М., Никишин А.Г., Гаффаров Б.Б., 2005; Сагатова Х.М., и соавт., 2005), повышает устойчивость организма к действию неблагоприятных факторов среды (Абдуллаев С.Ф., Иноятов Ф.Ш., 2003; Абдуллаев С.Ф., 2005; Атаханова Л.Э., 2005), потенцирует эффекты противовоспалительных и антибактериальных средств (Абдуллаев С.Ф., 2005; Абидов М. и соавт., 2005). Влияние кавергала на эффективность терапии и некоторые механизмы, лежащие в основе ишемического повреждения паренхимы почек при ХП практически не изучено. До сих пор не раскрыта роль нарушения системы цитохромов С и b₅ в механизмах формирования энергодефицита и гипоксического состояния. Не исследовано влияние кавергала на эти процессы не только в почках, но и в организме в целом.

Все вышеперечисленное послужило основанием к проведению настоящих клинических исследований. Раскрытие фундаментальных законов рассматриваемых вопросов позволяет с новых позиций обосновать

назначение кавергала в качестве адекватного средства коррекции выявленных функционально-метаболических нарушений у больных с ХП, что позволит повысить эффективность терапии, увеличить сроки ремиссии заболевания, избежать возможности развития тяжелых осложнений и неблагоприятного прогноза.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Целью работы было повышение эффективности терапии путем патогенетически обоснованного включения кавергала в комплексное лечение больных хроническим пиелонефритом.

В исследование включены 110 больных ХП (38 мужчин и 72 женщины) в активную фазу воспалительного процесса. Средний возраст больных составлял $36,8 \pm 7,9$ (16-45) лет, а длительность заболевания — от 2 до 6 ($3,2 \pm 0,4$) лет. Следует подчеркнуть, что основное количество (30,9%) пациентов поступало в стационар в возрасте 31-35 лет, при этом преобладали женщины (рис.1).

Одновременно в ходе исследований была выявлена устойчивая динамика увеличения частоты обращаемости и поступления в стационар пациентов с ХП (рис. 2), что еще раз подчеркивает актуальность изучаемой проблемы.

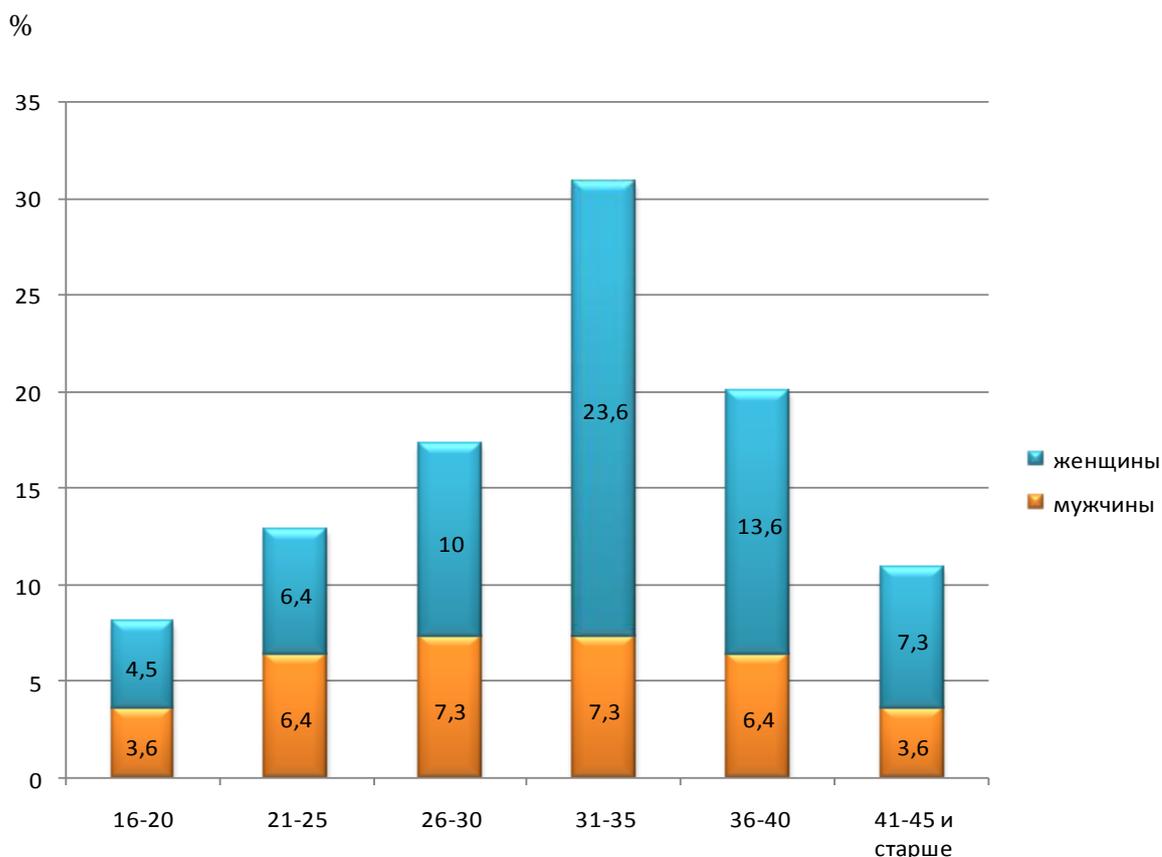


Рис. 1. Распределение больных ХП, поступивших в стационар по полу и возрасту

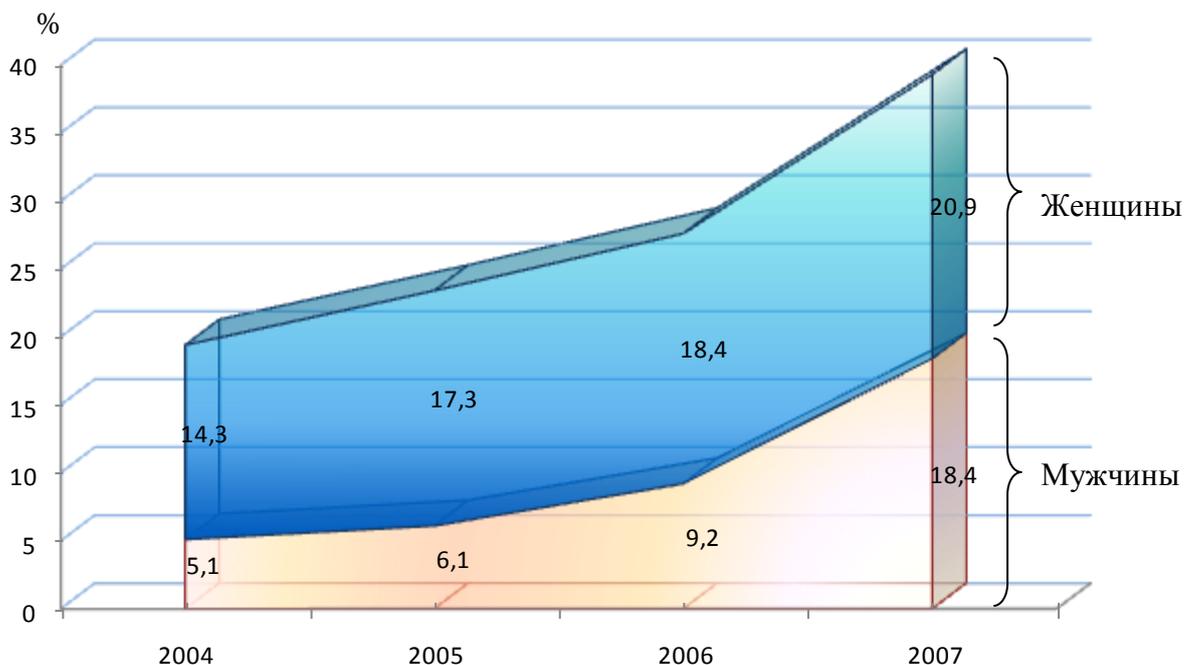


Рис. 2. Динамика обращаемости в стационар больных с диагнозом ХП

В ходе исследований было обнаружено, что женщины поступали в стационар чаще и в 2004 г соотношение мужчин и женщин составляло 2,8:1, в 2005г — 2,8:1, 2006г — 2:1 и в 2007г — 1,3:1. Такое соотношение поступающих в стационар мужчин и женщин практически совпадает с данными литературных источников. Диагноз ХП верифицировали согласно классификации Н.А. Лопаткина и соавт. с использованием методов клинической, лабораторной и инструментальной (рентген, УЗИ) диагностики.

В протокол обследования для установления диагноза и оценки эффективности лечения включали анамнестические данные, оценку параметров активности воспалительного процесса в почках (проба по Нечипоренко), параметров функциональной активности почек (объем клубочковой фильтрации — по клиренсу эндогенного креатинина, концентрационную способность — по пробе Зимницкого, азотвыделительную — по содержанию в моче креатинина и мочевины). Одновременно определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ), используя формулу, предложенную Coczofit D.W., Gault M.N. (1976), MDRD:

$$СКФ = \frac{(140 - \text{возраст}) \cdot \text{масса тела}}{\text{креатинин сывороточный}}, \quad \text{мл/мин}$$

Полученный результат у мужчин умножали на 1,23, а у женщин — на 1.

В исследование не включали пациентов с признаками хронической почечной недостаточности и гломерулонефритом.

Согласно поставленной цели исследования проведены в двух сравниваемых группах. В основную (1 гр.) включены 56 больных ХП,

которым в схему комплексного традиционного лечения включали препарат кавергал по 0,3 г трижды в сутки в течение 8-10 дней. Выбранная доза препарата соответствует клиническим рекомендациям Уз КФТИ рег. №001-0,3 от 24.01.03 в качестве противоишемического средства и антиоксиданта. Кавергал представляет собой препарат растительного происхождения, разработанный в институте химии растительных веществ АН Руз, получаемый из коры дуба. Кавергал является новым биологическим высокоактивным препаратом катехоламинового ряда, обладающий антигипоксантами и антирадикальным фармакологическим эффектом. Применяемый в различных дозировках, кавергал практически не вызывает каких-либо побочных или токсических эффектов и он хорошо переносится больными в любом возрасте.

Во 2 группу были включены 54 пациента с ХП, которым назначалось традиционное комплексное лечение, в которое входили:

- антибиотики (макролиды, препараты хинолинового ряда);
- средства, улучшающие функциональное состояние почек и мочевыводящих путей, повышающие их резистентность к воспалению (нитроксалин);
- средства, влияющие на почечный кровоток и микроциркуляцию (трентал, курантил), а также улучшающие венозный отток (венорутин, троксевазин);
- нестероидные противовоспалительные средства (вольтарен, индометацин, аспирин);
- ингибиторы протеолитических ферментов (трасилол);
- препараты, влияющие на иммунные процессы (тималин, метилурацил);
- адаптогены (триовит);
- антигипоксантами (цитохром С) и/или актовегин.

Все исследования проведены в динамике — до лечения (при поступлении больных в стационар), а также на 4-5 и 10 сутки лечения.

Наряду с общеклиническими исследованиями (общий анализ крови, Нб, МтНб, общий анализ мочи, содержание в моче белка биуретовым методом, бактериурии аффинным тестом), проводили специальные биохимические исследования.

Из 110 отобранных для дальнейшего наблюдения у 88 (80,0%) отмечалась отчетливая клиническая симптоматика, характерная для ХП, а у 22 (20,0%) — латентное его течение, при котором симптомы были скрытыми. Однако во всех случаях наблюдается медленное прогрессирование патологического процесса, сопровождающееся обострениями при воздействии провоцирующих факторов. Из числа жалоб больных ХП при обострении воспалительного процесса следует выделить дизурию, которая была выявлена у 110 (100%) пациентов, выражающаяся учащением, а у 32 (29,1%) пациентов — болезненным мочеиспусканием и у 5 (4,5%) — чувством жжения в конце акта мочеиспускания. Кроме дизурических расстройств, 12 (10,9%) пациентов жаловались на жажду, 10 (9,1%) — на головную боль, что

следует связывать с нарастающей интоксикацией организма, свойственной хроническому воспалительному процессу. Повышение температуры наблюдалось у всех пациентов, при этом до 38⁰С температура поднималась у 89 (80,9%) пациентов, до 38-39⁰С — у 20 (1,2%) и до 39-41⁰С — у 1 (0,9%) больного. Повышение температуры при ХП — типичное явление и в большей степени ее выраженность, можно полагать, определялось активностью воспалительного процесса.

Наряду с повышением температуры все пациенты предъявляли жалобы на озноб. Характерным признаком при ХП является наличие боли в поясничной области. Так двусторонние боли выявлены у 108 (98,2%) пациентов и у 2 (1,8%) — односторонние. У 4 (3,6%) больных боли носили приступообразный характер по типу почечной колики. Как известно, боль в почках возникает вследствие растяжения почечной капсулы при воспалительном отеке почечной паренхимы.

Немаловажными критериями ХП являются слабость, чувство разбитости и снижение работоспособности. Эти симптомы были выявлены у 92 (83,6%) больных и были связаны с общей интоксикацией, характерной для любого длительно текущего воспалительного процесса. Типично для ХП снижение аппетита, которое отмечали 58 (52,7%) пациентов, тошнота, а иногда и рвота,

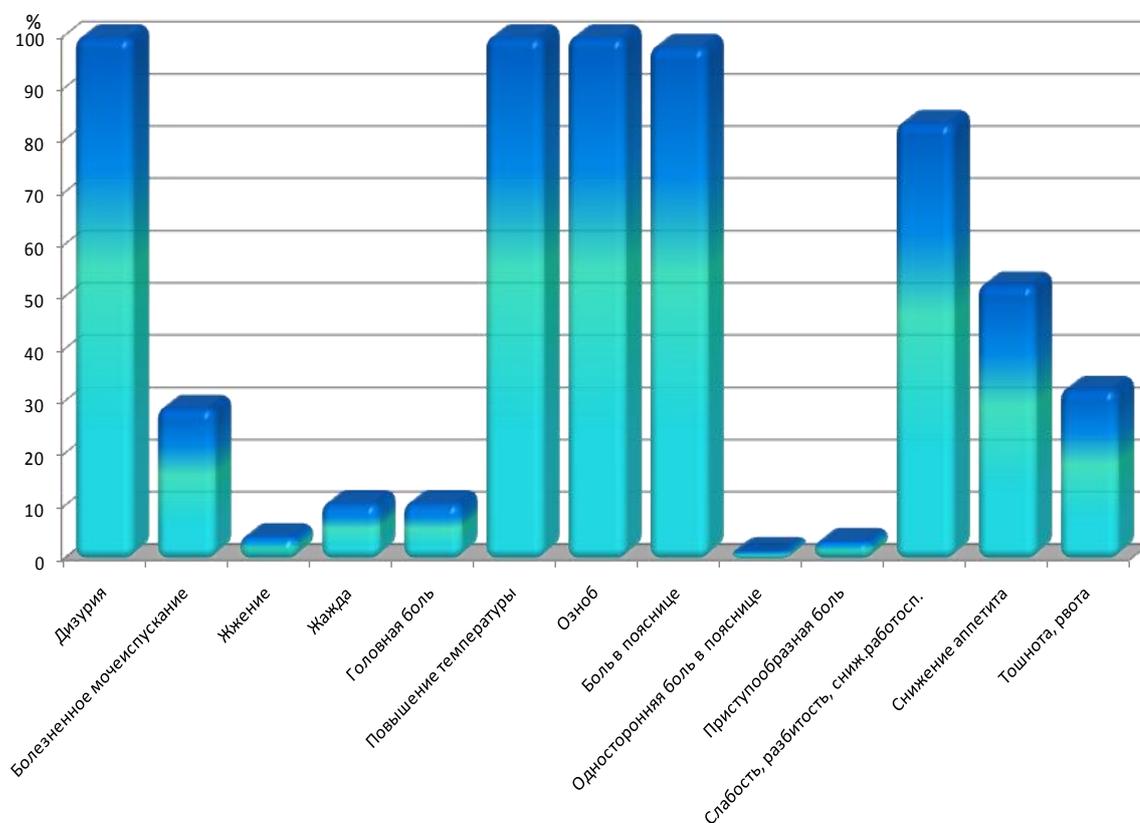


Рис. 3. Частота выявления отдельных симптомов у больных ХП при поступлении в стационар

отмеченные у 36 (32,7%) больных ХП. Следует подчеркнуть, что указанные выше симптомы начинают проявляться до развития уремии, а поэтому не могут объясняться с позиции возрастания в крови уровня содержания азотистых шлаков. На рисунке 3 приведены данные частоты выявления отдельных симптомов при различном течении ХП.

Важно указать на наличие зависимости клинической симптоматики от тяжести течения патологического процесса. У больных с более выраженными изменениями в чашечно-лоханочной системе количество жалоб было больше, чем у пациентов с менее выраженными (табл. 1).

Таблица 1

Соотношение клинических, рентгенологических и ультразвуковых критериев у больных ХП

Клинические	Рентгенологические	Ультразвуковые
Периодически возникающие боли тупого характера в области поясницы, редкие дизурические проявления	Нормальное строение ЧЛС, симметричное расположение	Небольшое расширение почечной лоханки, контуры чашечек четкие, паренхима однородная
Боли различной интенсивности в поясничной области, рецидивы дизурии, субфебрилитет	Неровность контуров почек, умеренная асимметрия в размерах, небольшая деформация ЧЛС	Размеры почек уменьшены, контуры их неровные, ЧЛС деформирована
Общее недомогание, слабость, тошнота, редкая рвота, боли внизу живота и в поясничной области, дизурия, гипертермия	Неровность контуров теней почек, уменьшение размеров, асимметрия. Деформация ЧЛС	Размеры почек уменьшены, контуры неровные, ЧЛС деформирована, дилатация лоханки, паренхима неоднородная, имеются участки утолщений

В меньшем числе случаев обнаруживались другие возбудители: *Proteus aeruginosa* — у 8 (7,3%), *Streptococcus faecalis* — у 8 (7,3%), *Klebsiella pneumonia* и *Enterobacter spp.* — у 7 (6,4%), *Acinetobacter spp.* и *Pseudomonas aeruginosa* — у 4 (3,6%), прочие — у 25 (2,7%) больных ХП.

Следует подчеркнуть, что в условиях исследований было указано на включение пациентов, имеющих гематогенный (первичный) путь поражения почек. Поэтому определенный интерес представляло выявление этиологического фактора у пациентов с ХП. У 38 (100%) мужчин развитие ХП в большей степени было связано с переохлаждениями и простудой, в том числе хронической пневмонией, которая была выявлена у 11 (28,9%) пациентов, бронхит перенесли 9 (23,7%), трахеиты и ларингиты — 4 (10,5%) и 5 (13,1%), хронический тонзиллит был выявлен у 3 (7,9%), заболевания органов желудочно-кишечного тракта были отмечены у 6 (15,8%), язвенная болезнь желудка — у 2 (5,3%), хронический гепатит — у 1 (2,6%), гепато-холецистит — у 3 (7,9%).

У 13 (37,5%) из 72 женщин, взятых в исследование, в анамнезе был выявлен пиелонефрит беременных, у 12 (30,5%) — заболевания желудочно-кишечного тракта, у 11 (26,2%) — заболевания органов дыхания, у 10 (13,9%) — хронический тонзиллит, у 9 (12,5%) — перенесенный мастит, у 8 (11,1%) — цистит, у 5 (6,9%) — уретрит, у 3 (4,2%) — вульвовагинит, у 1 (1,4%) — фибромиома матки (рис. 4).

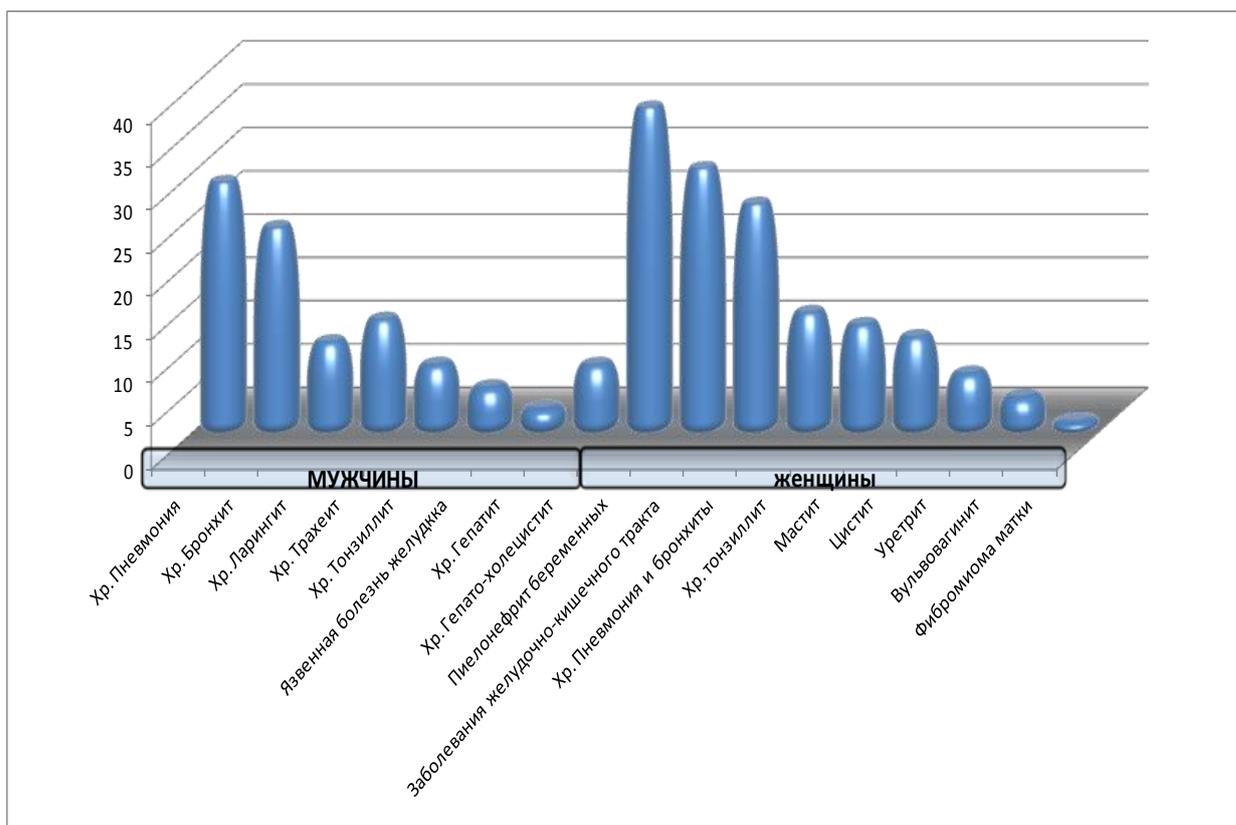


Рис. 4. Этиологические факторы развития ХП у мужчин и женщин

Следовательно, полученные результаты исследований указывают на то, что при гематогенном пути развития ХП превалирует фактор снижения реактивности организма, обусловленный перенесенными воспалительными процессами в различных органах.

Недостаточность иммунологической реактивности организма, следует полагать, увеличивает восприимчивость организма к инфекции, даже слабовирулентных ее штаммов.

Вместе с тем, как показывают исследования последних лет, важным фактором устойчивости тканей почек к инфекции является поддержание устойчивого баланса между механизмами вазоконстрикции и вазодилатации, обеспечивающих надежную защиту от процессов ишемии и гипоксии в тканях почек. В целях подтверждения и уточнения диагноза ХП, как указано в разделе материалов и методов исследований, мы провели исследования по изучению функции почек.

В настоящее время установлено, что при развитии полиорганной и полисистемной недостаточности в организме накапливаются продукты нарушенного обмена — эндотоксины, которые способствуют повреждению мембран клеток эритроцитов и внутренних органов, усугубляя не только патологический процесс в почках, но и состояние всего организма в целом.

К эндотоксинам относятся продукты естественного обмена, накапливающиеся в организме в высоких концентрациях, активированные ферменты, среднемолекулярные вещества различной природы, переменные продукты, неоднородные по составу ингредиенты нежизнеспособных тканей, компоненты комплемента, бактериальные токсины, СМП — промежуточные продукты протеолиза, накапливающиеся в организме при угнетении естественных механизмов детоксикации и нарушении обмена веществ (Джеймс А. Шейман, 1999). Существует прямая зависимость между степенью эндогенной интоксикации и концентрацией СМП в крови, зависящая от степени тяжести ХП (Голод Е.А., Кирпатовский В.И., 2006).

В связи с вышеизложенным исследование функции почек и показателей эндогенной интоксикации важно для прогнозирования течения ХП и оценки эффективности проводимого лечения. В связи с этим в наших исследованиях изучалась азотвыделительная функция почек (по уровню креатинина в крови и моче), концентрационная способность почек (по пробе Зимницкого), наличие воспалительного процесса в почках (анализ мочи по Нечипоренко). Степень поражения мембранных структур клеток в почках оценивали по уровню содержания в моче СМП, активности ферментов ХЭ, АлАТ, АсАТ, ГГТ, ЩФ, интенсивности ХЛ и накопления МДА. Оценку полученных данных проводили по средним показателям, полученным у 110 больных. Как показали результаты исследований, у больных ХП отмечалась лейкоцитурия, при которой содержание лейкоцитов превышало $25 \cdot 10^3$ мл⁻¹, высокое содержание «активных» лейкоцитов — от 30 до 55%, при плотности (удельный вес) мочи составлявшем 0,019-0,018, увеличение содержания в моче СМП, достигавшее 0,154 г/л.

Клинико-лабораторные и биохимические показатели у больных ХП до лечения, $M \pm m$

Показатель	Контрольная группа, n=20	Показатель в среднем, n=110	1 гр., n=56	2 гр., n=54
Уровень АД:				
САД, мм.рт.ст.	115,8±0,50	110,6±0,84*	110,3±0,83*	110,9±0,85*
ДАД, мм.рт.ст.	68,7±2,12	70,4±0,52*	70,3±0,52*	70,6±0,68*
Лейкоцитурия, $>25 \cdot 10^3$ мл ⁻¹	—	110	56	54
Бактериурия, $>10^5$ КОЕ/мл	—	110	56	54
Активные лейкоциты, $>30\%$	—	110	56	54
Белок, г/л	0,033±0,003	0,039±0,04	0,0039±0,004	0,039±0,005
Креатинин мочи, мкмоль/сут	13,6±0,81	14,8±0,72	14,7±0,63	14,9±0,70
Креатинин крови, мкмоль/л	67,89±3,65	70,6±5,53	71,2±5,10	70,0±4,80
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	266,5±13,18	273,8±12,66	272,5±12,81	275,1±11,93
СКФ, мл/мин	99,6±5,12	109,6±2,14	109,9±1,95	109,3±2,67
Удельный вес мочи, г/л	1,025±0,101	1,018±0,111	1,0180±0,110	1,018±0,120
СОЭ, мм/ч	13,6±0,08	24,6±0,80*	24,3±0,92*	24,9±0,75*

Примечание: * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем

При этом показатель СКФ находился в пределах нормы (109,6±2,14 мл/мин), потери белка составляли 0,09±0,001 г/сут, уровень креатинина в моче 14,8±0,93 ммоль/сут, в крови — 70,63±1,32 ммоль/л, содержание в крови мочевой кислоты — 272,5±2,17 ммоль/л (табл.2).

При анализе полученных результатов биохимических исследований

было выявлено, что содержание в моче белка превышало контрольные величины на 18,2% ($P < 0,05$), креатинина мочи — на 8,8% ($P > 0,05$), креатинина крови — на 4,1% ($P > 0,05$), мочевой кислоты в крови — на 2,7% ($P > 0,05$), СКФ — на 10,0% ($P > 0,05$), удельный вес мочи был ниже контрольного уровня на 0,68% ($P > 0,05$). У 33 (30%) больных ХП уровень АД был в пределах контроля, а у 77 пациентов уровень САД составлял 170-180 мм.рт.ст., а ДАД — 95-110 мм.рт.ст., что отразилось на показателе стандартной ошибки среднеарифметического (m). Наличие бактериурии, лейкоцитурии, высокие показатели числа «активных» лейкоцитов, увеличение СОЭ может свидетельствовать о том, что в воспалительный процесс вовлекается не только ЧЛС, но и сама паренхима почек.

Как видно из полученных данных, на фоне воспалительного процесса в почках функциональная их активность остается сохранной, о чем свидетельствует нахождение показателей СКФ, концентрационной и сорбционной способности, а также уровня белка, мочевины, креатинина крови и мочи в пределах контрольных значений. Следовательно, у больных с ХП может наблюдаться обострение воспалительного процесса без видимых клинических его проявлений, что может быть одной из причин несвоевременной диагностики и скрытого течения заболевания.

В последние годы информативными диагностическими маркерами воспалительного процесса принято считать показатели ПОЛ, содержание токсичных СМП и ферментов почечной ткани, экскретируемых с мочой (Кухтевич А.В., Гордовская Н.Б., 1997; Голованов С.А., 2001).

Определение содержания этих соединений в моче относится к числу доступных неинвазивных методов исследований. Имеются сведения о возможности использования этих методов в целях раннего выявления повреждения органов на уровне процессов, происходящих в клетках, что важно в процессе дифференциальной диагностики и прогнозировании исходов заболевания. Необходимость проведения такого диагностикума у больных ХП обусловлена отсутствием явных признаков обострения воспалительного процесса в почках и, как показывает анализ литературы последних лет, интересом в научных и практических исследованиях. Перспективным для энзимодиагностики является определение активности ферментов в моче больных.

При этом особый интерес представляет изучение активности таких ферментов, как ЩФ, γ -ГГТ, ХЭ, АлАТ, АсАТ, которые в основном локализованы в эпителии проксимального отдела нефрона и, что самое важное, являются внутриклеточными энзимами. Известно, что такие ферменты, как ЩФ и γ -ГГТ локализованы в цитоплазматической мембране щеточной каемки тубулярного эпителия проксимальных канальцев. Наличие этих энзимов моче следует рассматривать как качественный и количественный критерий повреждения клеток проксимальных канальцев. Также известно, что такие ферменты, как АлАТ и АсАТ локализуются в клеточном цитозоле, причем АлАТ в большей степени определяется в митохондриях нефротелия. Активация высвобождения этих энзимов во

внеклеточное пространство указывает на наличие глубоких повреждений цитоплазматических мембран тубулярного эпителия с процессами выхода в просвет канальцев компонентов цитозоля.

Для изучения состояния гломерулярного фильтра почек в настоящее время используется определение активности ХЭ в моче, что связано с тем, что в норме он содержится в крови человека, но не выделяется с мочой (Голованов С.А. и соавт., 1998; Бреннер Б.М., 1999).

Немаловажное значение имеет также и определение состояния процессов ПОЛ. Активация свободнорадикальных процессов сопровождается течением практически всех патологических процессов, в том числе и воспаления, являясь одним из главных патогенетических звеньев развития клеточной альтерации. Результатом таких нарушений является повреждение клеточных мембран, образование первичных (ХЛ) и вторичных (МДА) продуктов ПОЛ. С интенсификацией ПОЛ связана также и деградация белковых структур клеток, изменение метаболической активности ферментных систем, изменения в ДНК, развитие клеточных функциональных расстройств, так или иначе модулирующих клиническое течение заболевания. Динамика изменения содержания в моче СМП может отражать активность воспалительного процесса в почечной паренхиме, а увеличение их содержания в крови — степень развивающейся эндотоксемии. Все вышеизложенное послужило основанием для проведения исследования изменения этих показателей в моче больных ХП.

Результаты исследований показали, что в моче больных ХП до лечения наблюдается ферментурия, проявляющаяся увеличением активности АлАТ в среднем по сравнению с данными в контроле в 2,42 раза, АсАТ — в 2,63 раз, γ -ГГТ и ЩФ — в 1,99 и 1,95 раз (табл. 3). Наряду с этим, уровень содержания МДА в моче этих больных был выше показателей контрольной группы в 2,05 раз, ХЛ — в 1,84 раз, СМП — в 3,78 раз. Выявленные сдвиги биохимических показателей в моче отражают состояние клеточных мембран нефротелия.

В настоящее время в литературе имеется достаточное количество убедительных данных, указывающих на то, что ХП сопровождается развитием генерализованной гипоксии, играющей ключевую роль в снижении функциональной активности почек даже у лиц без первичной почечной патологии. Ключевая роль в этом процессе нарушениям функций эритроцитов. Необходимо отметить, что роль нарушений мембран эритроцитов у больных ХП до конца не выяснена, что определило одну из задач наших исследований.

Основными у больных с ХП были жалобы на субфебрилитет, озноб, дизурия, боль в поясничной области, слабость, а при лабораторной диагностике — наличие воспалительного процесса в почках и мочевыводящих путях, оцениваемых по пробе Нечипоренко, по уровню бактериурии, лейкоцитурии, активных лейкоцитов и СОЭ.

Биохимические показатели мочи у больных ХП до лечения, $M \pm m$

Показатель	Контрольная группа, n=20	Показатель в среднем, n=110	1 гр., n=56	2 гр., n=54
АлАТ, ед/л	2,80±0,26	6,78±0,46*	6,75±0,50*	6,81±0,42*
АсАТ, ед/л	2,73±0,21	7,18±0,52*	7,10±0,48*	7,26±0,56*
γ-ГГТ, ед/л	3,97±0,25	7,92±0,57*	7,99±0,55*	7,85±0,60*
ЩФ, ед/л	0,89±0,06	1,74±0,05*	1,73±0,06*	1,75±0,05*
ХЭ, ед/л	60,84±5,10	61,70±4,83	62,80±5,27	60,60±5,40
МДА, мкмоль/л	5,73±0,42	11,77±1,02*	11,54±0,91*	12,01±,13*
ХЛ, имп/с	31,65±2,14	58,38±3,86*	58,95±4,18*	57,81±3,55*
СМП, г/л	1,50±0,09	5,67±0,26*	5,64±0,17*	5,70±0,21*

* — $P < 0,05$ по сравнению с контролем

Первой группе (1 гр.), состоявшей из 56 пациентов с ХП в составе комплексной терапии назначали кавергал, второй группе (2 гр.), включавшей 54 пациента с аналогичным диагнозом проводили только традиционное лечение. Клиническую оценку эффективности терапии проводили в динамике до 10 суток лечения. При восстановлении основных клинико-лабораторных параметров до нормальных величин пациентов выписывали под амбулаторное наблюдение.

Анализ клинических наблюдений показал, что у пациентов 1 гр. Нормализация температуры тела наблюдалась в пределах 2,8±0,5 суток, а у больных 2 гр. — 4,6±0,6 суток, разница в периоде восстановления температуры тела до нормальных значений составила 1,8±0,6 ($P < 0,05$) суток.

В эти же сроки исследования исчезли явления озноба, улучшилось общее состояние. У пациентов 1 гр. Боли в поясничной области исчезли через 4,5±0,4 суток, а во 2-ой гр. — через 7,7±0,6 суток, то есть на 3,2±0,4 суток позже. Бактериурия у пациентов 1 гр. Исчезла через 5,3±0,3 суток, 2 гр. — через 6,8±0,5 суток, лейкоцитурия — через 6,8±0,4 и 9,9±0,5 суток, соответственно, и различие в сроках исчезновения указанных симптомов составило 1,5±0,3 ($P < 0,01$) и 3,1±0,7 суток.

Несмотря на то, что показатель СОЭ в обеих группах не доходил до контрольных значений, у пациентов 2 гр. он был ниже на 22,3%. Показатели

гемограммы (Hb, ЦП, количество лейкоцитов) у пациентов 1 гр. восстановились на $7,3 \pm 0,7$ сутки, в то время, как у пациентов 2 гр. — на $8,8 \pm 0,9$ сутки. Как показатель клинического выздоровления, исчезновение общей слабости к 10 суткам исследования был отмечен у 9 (16,7%) пациентов 2 гр. и 26 (46,6%) — 1 гр.

Длительность лечения в стационаре у больных 1 гр. составила $7,6 \pm 0,7$ суток, а у пациентов 2 гр. — $11,9 \pm 0,8$ ($P < 0,02$) суток, то есть у пациентов 1 гр. выздоровление наступило на 3,3 суток раньше, что имеет важное экономическое значение для стационара и большое значение для пациентов.

Чтобы оценить на сколько повысилась эффективность лечения при дополнительном включении в схему терапии препарата кавергал мы использовали общеизвестную формулу расчета коэффициента эффективности:

$$КЭ = \frac{T_1}{T_2} \cdot 100, \%$$

где T — продолжительность лечения пациентов 1 группы, T2 — продолжительность лечения пациентов 2 группы.

Так, КЭ по показателю снижения температуры тела у пациентов 1 гр. оказался выше на 24,3%, исчезновения болей в поясничной области — на 26,2%, исчезновению бактериурии — на 12,4%, лейкоцитурии — на 18,6%, снижению показателя СОЭ — на 22,3%, восстановлению показателей гемограммы — на 9,3%, общей слабости — на 22,0%. В целом КЭ у пациентов 1 гр. оказался выше такового у больных 2 гр. на 20,6% (табл. 4).

Таким образом, проведенные исследования показали, что дополнительное назначение в курс лечения препарата кавергал повышает эффективность лечения на 20,6% ($P < 0,01$).

Среди возможных причин повышения эффективности лечения, можно полагать, было улучшение метаболических процессов в почках. Чтобы доказать выдвигаемое предположение, мы провели исследования по изучению влияния кавергала на метаболические процессы тубулоинтерстициальной системы.

Проведенные исследования показали, что у больных ХП 1 гр. показатели АлАТ, АсАТ, ГГТ, ЩФ и ХЭ восстановились к 7 суткам лечения. Вместе с тем, уровень СМП, активность процессов ПОЛ (МДА и ХЛ) все еще превышали контрольные показатели на 28,6, 27,9 и 15,9%, а полное восстановление изучаемых параметров наступило на 10 сутки лечения (рис. 5).

Восстановление изучаемых показателей у пациентов 2 гр. происходило медленнее и на 7 сутки базисной терапии параметры АлАТ, АсАТ, ГГТ, ЩФ и ХЭ превышали контрольные величины на 70,7, 87,2, 48,4, 60,7 и 16,0%, а параметры МДА, ХЛ и СМП — на 41,9, 51,8 и 97,1 (рис. 6). К 10 суткам лечения такие показатели, как ЩФ, МДА и ХЛ у пациентов 2 гр. превышали уровень контрольных значений на 18,0, 19,0 и 22,3%, соответственно. Следовательно, полученные результаты указывают на преимущества в использовании кавергала в составе традиционного лечения больных ХП.

Таблица 4.

Показатель КЭ у больных 1 гр. по сравнению со 2 гр. больных ХП, оцениваемой по клиническим критериям

Клинические критерии	%	P
1) Сокращение сроков исчезновения гипертермии	24,3	>0,05
2) Сокращение сроков исчезновения болей в поясничной области	26,2	<0,001
3) Сокращение сроков исчезновения бактериурии	12,4	<0,01
4) Сокращение сроков исчезновения лейкоцитурии	18,6	<0,001
5) Сокращение сроков нормализации СОЭ	22,3	<0,01
6) Сокращение сроков нормализации гемограммы	9,3	>0,05
7) Сокращение сроков исчезновения симптома общей слабости	29,7	—
7) Сокращение продолжительности лечения	22	<0,02
M±m	20,6±2,43	<0,001

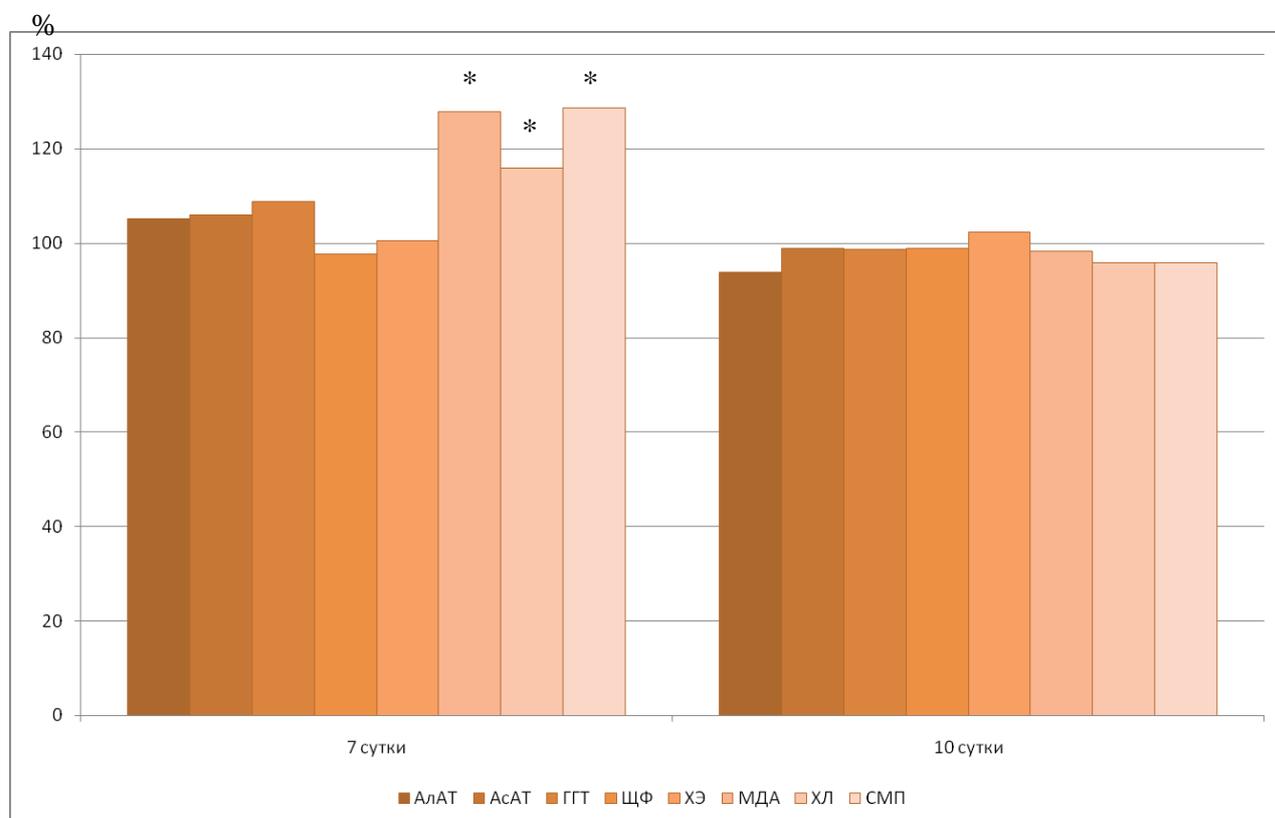


Рис. 5. Динамика изменения показателей ферментурии, эндогенной интоксикации и интенсивности ПОЛ в моче больных ХП 1 гр. Примечание. * — P<0,05 по сравнению с контролем

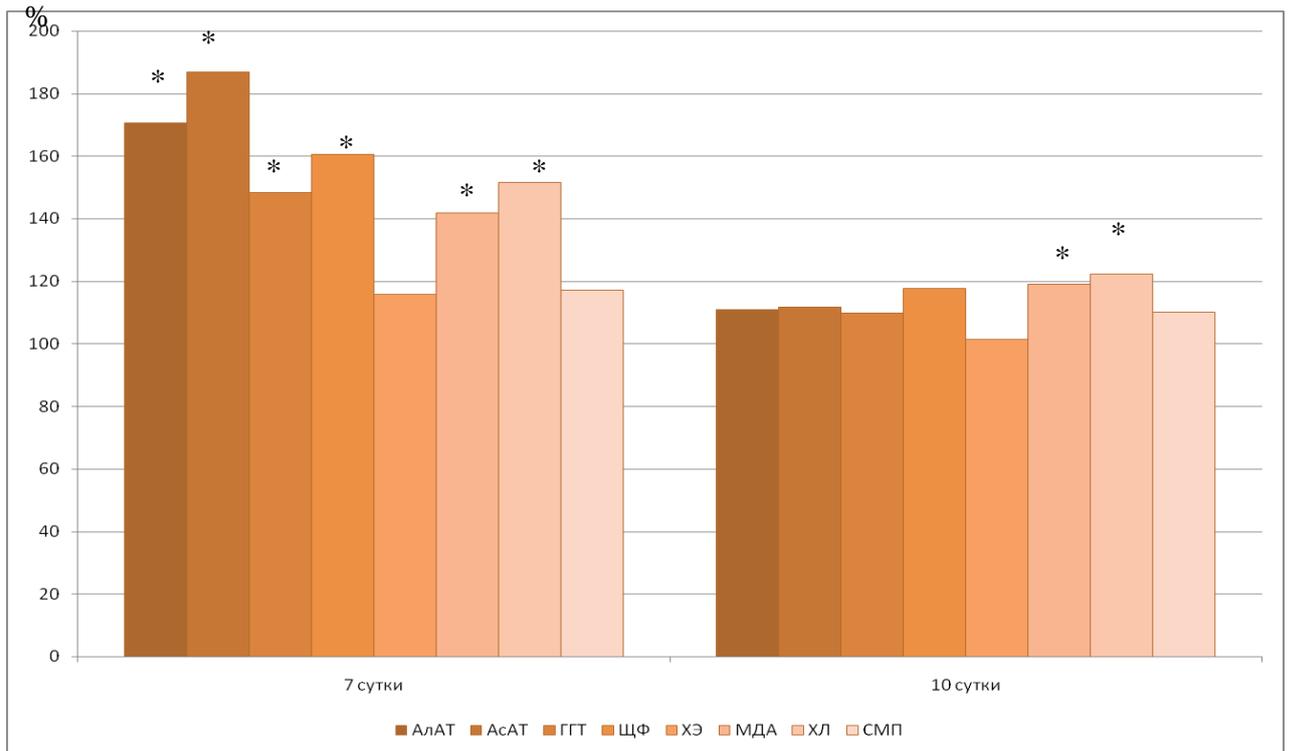


Рис. 6. Динамика изменения показателей ферментурии, эндогенной интоксикации и интенсивности ПОЛ в моче больных ХП 2 гр. Примечание. * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем

Таблица 5

Динамика изменения показателей ферментурии, эндогенной интоксикации и интенсивности ПОЛ в моче больных ХП на 7 и 10 сутки лечения

Показатель	Контроль, n=20	1 гр., n=56		2 гр., n=54	
		7 сутки	10 сутки	7 сутки	10 сутки
АлАТ, ед/л	2,80±0,26	2,95±0,22Δ	2,63±0,22 Δ	4,78±0,35 *	3,11±0,20
АсАТ, ед/л	2,73±0,21	2,91±0,16Δ	2,70±0,19	5,11±0,29 *	3,05±0,17
ГГТ, ед/л	3,97±0,25	4,32±0,39Δ	3,92±0,36	5,89±0,38 *	4,24±0,21
ЩФ, ед/л	0,89±0,06	0,87±0,008Δ	0,88±0,07 Δ	1,43±0,29 *	1,05±0,73 *
ХЭ, ед/л	60,84±5,10	61,15±5,18Δ	62,33±5,87	70,60±5,42*	61,73±5,08*
МДА, мкмоль/л	5,73±0,42	7,33±0,46Δ	5,64±0,40 Δ	8,13±0,70*	6,82±0,58 *
ХЛ, имп/с	31,65±2,14	36,68±2,79Δ	30,15±2,26Δ	48,06±3,95 *	38,70±2,29*
СМП, г/л	1,46±0,007	1,81±0,05	1,40±0,05 Δ	1,71±0,08 *	1,61±0,06 *

Примечание. * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем, Δ — $P < 0,05$ по сравнению с данными 2 гр. в соответствующем сроке

При этом видно, что большинство исследуемых параметров, характеризующих состояние канальцевого эпителия почек восстанавливается до контрольных величин на 3 суток раньше, чем при общепринятой базисной терапии. У больных 1 гр. раньше, чем у пациентов из 2 гр. отмечалось восстановление таких показателей как АлАТ, АсАТ, ГГТ, ЩФ и ХЭ (табл. 5). Высокий уровень ЩФ, МДА и ХЛ в моче может свидетельствовать о недостаточной эффективности проводимого лечения пациентов 2 гр. и возможности хронизации воспалительного процесса. В числе возможных причин более высокой эффективности лечения пациентов 1 гр. могло быть включение в схему терапии антигипоксанта кавергала, оказывающего позитивный эффект не только на мембраны канальцевого эпителия, но и функцию эритроцитов. В целях доказательства выдвигаемой гипотезы в отдельной серии исследований мы изучили активность ферментов электрон-транспортной системы эритроцитов в сравниваемых группах больных ХП.

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что дополнительное включение в схему традиционной терапии больных ХП препарата кавергал позволяет на 3 суток раньше снизить показатели, характеризующие процессы мембранолиза и цитолиза в чашечно-лоханочной системе и паренхиме почек, восстановить электрон-транспортную и кислородтранспортную функцию эритроцитов, что может служить важным фактором ускорения регресса воспалительного процесса в почках, улучшения и более раннего наступления клинического выздоровления больных ХП.

Выраженный позитивный эффект кавергала, направленный на коррекцию нарушенных процессов в мембранах клеток, снижение активности процессов протеолиза, восстановление активности ферментов электрон-транспортной системы и кислородтранспортной функции эритроцитов позволяет с новых патогенетических позиций рекомендовать этот новый отечественный препарат в качестве адекватного антигипоксантного и антиоксидантного средства при включении в схему традиционной общепринятой терапии больных ХП.

ВЫВОДЫ

— В структуре почечной патологии сохраняется устойчивая тенденция к росту обращаемости больных ХП в стационар: с 19,4% в 2004 году до 33,3% — в 2007. В 80% случаев выявляется отчетливая клиническая симптоматика, характерная для ХП и у 20% — наблюдается латентное течение заболевания. ХП преимущественно болеют женщины и соотношение мужчин к женщинам составляет 1:2,5. Возраст больных ХП охватывает от 16 до 45 лет. Распространенности ХП способствует ранее перенесенный острый пиелонефрит, патология беременности (гестоз, преэклампсия, пиелонефрит беременных), инфекционные заболевания, неудовлетворительные результаты лечения.

— Выраженность клинических симптомов ХП (высокая температура тела, головная боль, болевой синдром в поясничной области, тошнота, рвота, общее недомогание, слабость, положительные результаты теста по Нечипоренко — лейкоцитурия, бактериурия, сопровождающиеся лейкоцитозом, повышением СОЭ, нарушением функции гломерулярного и тубулярного аппарата, а также интерстиция почек, что характеризуется увеличением активности щелочной фосфатазы, превышающей контрольные значения на 95%, γ -глутамиламинотрансферазы — на 99%, аланинаминотрансферазы — на 142%, аспартатаминотрансферазы — на 163%, интенсификацией процессов перекисного окисления липидов — увеличением уровня хемиллюминесценции и содержания малонового диальдегида — на 84 и 105%, увеличением содержания в моче среднемолекулярных пептидов — на 278%.

— Кавергал способствует более выраженному и раннему снижению симптомов заболевания, повышению на 20,6% эффективности проводимого лечения, на 3,3 суток более раннему наступлению ремиссии.

— Использование в динамике методов контроля изменения показателей ферментурии (ЩФ, ГГТ, АлАТ, АсАТ и ХЭ), интенсивности процессов ПОЛ (МДА, ХЛ), протеолиза (СМП) при использовании кавергала позволяют отследить его антигипоксантный и антиоксидантный эффект, предопределить продолжительность лечения и дальнейший прогноз.

7. Повышение эффективности лечения при воздействии препарата кавергал опосредуется через механизмы восстановления параметров, характеризующих мембранодеструктивные процессы в почках (ферментурии, эндотоксемии, липопероксидации), что с патогенетических позиций обосновывает целесообразность его включения в схему традиционного лечения больных ХП.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В патогенезе развития и прогрессирования ХП как неспецифического воспалительного процесса особая роль отводится процессам мембранолиза, увеличению уровня эндотоксемии, что еще на ранних этапах может сопровождаться ферментурией, интенсификацией ПОЛ, появлением в моче токсичных среднемолекулярных пептидов.

2. С целью ранней диагностики и определения степени активности хронического воспалительного процесса в почках, эффективности лечения, наряду с обычными клинико-лабораторными тестами следует определять комплекс биохимических показателей, характеризующих мембранодеструктивные процессы в почках (ЩФ, ГГТ, АлАТ, АсАТ и ХЭ) уровень липопероксидации (МДА, ХЛ) и эндогенной интоксикации (СМП).

3. При наличии ферментурии, высокой интенсивности процессов перекисного окисления липидов и высоком уровне токсичных среднемолекулярных пептидов в моче комплексное лечение больных в периоде обострения ХП следует дополнять включением антиоксиданта и антигипоксанта кавергала, путем его назначения внутрь по 0,3 г трижды в день в течение 8-10 суток. Высокая терапевтическая эффективность

кавергала в составе комплексной терапии больных ХП в значительной мере зависит от соблюдения схемы лечения и соблюдения режима дозирования этого препарата.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов И.А. Пиелонефрит. В кн.: Нефрология под ред. Тареевой И.Е.- Медицина, М., 2000.-С.383-399.
2. Бреннер Б.М. Механизмы прогрессирования болезней почек // Нефрология.-1999.-№4.-С.23-27.
3. Голод Е.А., Кирпатовский В.И. Роль кислородных радикалов в нарушениях метаболизма в почках больных острым и хроническим пиелонефритом // Пат. физиол. и эксперим. тер.-2006.-№1.-С.23-27.
4. Джеймс А. Шейман Патология почки // Пер. с англ., 2-е изд. испр. М.: СПб: И-во «Бином», Невский диалект.-1999.-206с.
5. Диагностическое значение показателей ферментурии, перекисного окисления липидов и экскреция среднемолекулярных токсинов при хроническом пиелонефрите / Голованов С.А., Яненко Э.К., Ходырева Л.А. и др. // Урология.-2001.-№6.-С.3-6.
6. Ишемическая болезнь почек / Мухин Н.А., Козловская Л.В., Кутырина И.М. и др. // Терапевт. арх.-2004.-№6.-С.39-46.
7. Кузнецова О.П., Воробьев П.А., Яковлев С.В. Инфекция мочевыводящих путей (часть I) // Рус. мед. журн.-1997.-Т.5, №1.-С.35-41.
8. Кузнецова О.П., Воробьев П.А., Яковлев С.В. Инфекция мочевыводящих путей (часть II) // Рус. мед. журн.-1997.-Т.5, №2.-С.28-33.
9. Кухтевич А.В., Гордовская Н.Б. Пиелонефрит // Рус. мед. журн.-1997.-Т.5. №23.-С.34-39.
10. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии.-М., 1998.-Т.2.-С.334-347.
11. Перевезенцева Ю.Б. Апоптоз и его роль в патогенезе заболеваний почек // Нефрология.-2001.-№4.-С.17-28.
12. Сигитова О.Н., Максудова А.Н., Мясоутова И. Тесты дестабилизации мембран в аспекте прогрессирования хронического пиелонефрита // Терапевт. арх.-2000.-№6.-С.26-30.
13. Скорость клубочковой фильтрации — показатель функционального состояния эндотелия на ранних стадиях развития хронической болезни почек / Смирнов А.В., Петрищев Н.Н., Панина И.Ю. и др. // Терапевт. арх.-2007.-№6.- Тареев И.Е. (ред.) Нефрология; Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000.-315с.
14. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н. Пиелонефриты.- Спб.: СПбМАПО Медиа пресс, 1996.-239с.
15. Урология: Учеб. / Н.А. Лопаткин, А.Г. Пугачев, О.И. Аполихин и др. // Под ред. Н.А. Лопаткина.-5-е изд. пререработ. и допол.-М.: ГЭОТАР-МЭД.-2004.-250с.
16. Хусанов А.А. Влияние антиоксиданта кавергала на показатели перекисного окисления липидов у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом // Матер. XI Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство» (19-23

апр. 2004), Москва.-2004.-С.386-387.

17. Шулутко Б.И., Макаренко С.В. Тубулоинтерстициальные воспалительные заболевания почек // Нефрология.-2004.-Т.8, №1.-С.89-97.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ — аланинаминотрансфераза
АОС — антиоксидантная система
АсАТ — аспартатаминотрансфераза
АФК — активные формы кислорода
МДА — малоновый диальдегид
ПОЛ — перекисное окисление липидов
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СМП — среднемолекулярные пептиды
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СРО — свободнорадикальное окисление
ХЛ — хемилюминесценция
ХЭ — холинэстераза
ЩФ — щелочная фосфатаза

"УТВЕРЖДАЮ"

" " _____

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Методические
рекомендации _____

Предложено: _____

Источник
информации _____

Где и когда внедрено _____

Общее количество наблюдений _____

Результаты наблюдений за период с _____ по _____
положительные (кол-во наблюдений) _____
неопределенные (кол-во наблюдений) _____
отрицательные (кол-во наблюдений) _____

Эффект внедрения (конкретизация стадии болезни, определение
эффективности терапии, др.
показатели) _____

Замечания,
предложения _____

Дата _____ подпись ответственного исполнителя: _____