

І. А. Гончаренко, Ф. І. Костєв, М. І. Ухаль

КОМПЛЕКСНА ЕНЗИМОДІАГНОСТИКА ТА ЕНЗИМОТЕРАПІЯ ЗАКРИТИХ ТРАВМ НИРОК

Одеський державний медичний університет

Закриті травми нирок посідають одне з провідних місць серед ушкоджень органів сечостатевої системи [1]. Порушення цілісності ниркової паренхіми, судин і приниркової жирової клітковини при закритій травмі нирок є пусковим механізмом до розвитку ранніх і пізніх ускладнень, клінічна вираженість яких визначає ступінь тяжкості стану хворих [2].

Незважаючи на інформативність багатьох сучасних методів діагностики травм нирок, дотепер актуальним завданням залишається питання про точну деталізацію ступеня тяжкості ушкодження нирок.

Ферментативні тести, що відображають стан обмінних процесів на молекулярному рівні, могли б знайти своє місце при ушкодженні тканини нирок, коли інші методи діагностики неефективні [3; 4].

Одним з головних завдань лікування хворих із закритою травмою нирки є зниження рівня ускладнень і ефективне відновлення функції структурних елементів органа в скорочені терміни [5]. Літературні посилання на високу частоту закритої травми нирок, особливо в результаті широкого застосування екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії, а також низька ефективність традиційних методів лікування ушкодженого органа є підставою до пошуку і розробки нових комплексних методів консервативної терапії хворих з даною патологією.

Метою нашої роботи було обґрунтування комплексної терапії та вдосконалення методу діагностики ефективності лікування хворих із закритою

травмою нирок різного походження.

Матеріали та методи дослідження

З метою вибору адекватного методу комплексного консервативного лікування хворих із закритим ушкодженням нирок легкого ступеня тяжкості нами були проведені експериментальні морфологічні дослідження на щурах лінії Вістар із дозованою травмою в кількості 75 особин (патент на винахід України № 32235А).

Травмуючій дії піддавалися обидві нирки кожної з 75 лабораторних тварин (білих щурів лінії Вістар масою 180,0 г), що були розподілені на три рівноцінні групи. Перша група (25 тварин) служила контролем. На другий день після нанесення травми тварини другої групи (25 тварин) розміщувалися у лікувальному бароапараті БЛКС-3-01. Режим проведення одного сеансу гіпербаричної оксигенації (ГБО) був таким: тиск кисню — 1,5 атм, тривалість сеансу — 60 хв, експозиція при 1,5 атм — 40 хв, кількість проведених сеансів — 5. З другого дня після травмування одночасно з початком проведення сеансів ГБО у тварин третьої групи (25 тварин) до щоденного корму додавали препарат II генерації системної ензимотерапії (СЕТ) флогензим із розрахунку 1,2 мг препарату тричі на день (добова доза 3,6 мг поліферментного препарату, протягом місяця). Після завершення серії сеансів ГБО лабораторних тварин виводили з досліду за допомогою концентрованої ефірної суміші у терміни 7, 14, 21, 29 та 57 днів

після нанесення закритої травми нирки (по 5 щурів у кожний із контрольних термінів). У ці ж терміни було проведено патоморфологічне дослідження паренхіми нирок і параренальної клітковини, видалених у лабораторних тварин.

Надалі дослідження були проведені у 65 хворих, вік яких коливався від 20 до 69 років. Серед обстежених чоловіків було 50, а жінок — 15. Після надходження в клініку хворих із побутовою травмою нирок на підставі скарг, анамнезу, клініко-лабораторних і рентгенологічних даних (оглядової і екскреторної урографії, комп'ютерної томографії), даних УЗ-дослідження і РРГ в усіх було діагностовано забите місце нирок. Наявність травми нирок у подальшому підтверджувалася присутністю маркерних ферментів ушкодження в сечі при здійсненні біохімічних досліджень.

Хворі з закритою травмою нирок, отриманою побутовим шляхом, були розподілені на 3 групи залежно від методів застосованого лікування.

Першу групу хворих становили 22 пацієнти, що одержували традиційну терапію, застосовувану в повсякденній практиці та характерну для ушкоджень нирок, зв'язану з їх забитим місцем у побутових умовах. Друга група хворих із закритою травмою нирок у складі 24 пацієнтів одержувала ту ж комплексну терапію з включенням до неї курсу сеансів ГБО. У третю групу ввійшли 19 хворих із закритими ушкодженнями нирок, яким застосовували традиційну терапію, а в комплексі з застосуванням сеансів



ГБО призначали препарат системної ензимотерапії — вобензим.

Контролем ефективності лікування служила група із 18 осіб — здорових донорів. Вік їх коливався від 25 до 45 років, чоловіків було — 8, жінок — 10.

Перша група хворих одержувала лікування, що включає традиційну протизапальну терапію (свічки метилурацилові по 1 шт. 2 рази на добу — 7–10 днів), антибіотикотерапію (цефазолін 1,0 г внутрішньом'язово двічі на добу — 7 днів або цефтріаксон по 1,0 г внутрішньом'язово 1 раз на добу — 7 днів, а потім переходили на таблетовані форми фторхінолонів ще на 7–10 днів), спазмолітики з анальгетиками (ношпа 2,0 мл + анальгін 50%-й — 2,0 мл внутрішньом'язово, двічі на добу 5–7 днів), гемостатики (дицинон по 2,0 мл внутрішньом'язово, двічі на добу — 8–10 днів).

У другій групі хворих на фоні традиційної терапії на другу добу після перенесеної закритої травми нирки призначали гіпербаричну оксигенацію, що проводили в одномісному лікувальному бароапараті БЛКС-3-01, газове середовище — кисень. Режим проведення сеансу ГБО: тиск кисню — 1,5 атм, тривалість сеансу — 60 хв, експозиція — 40 хв, частота сеансу — один раз на добу, всього 5 сеансів на курс.

Для третьої групи хворих, поряд із призначенням традиційної терапії разом із проведенням сеансів ГБО (методика описана вище), у посттравматичному періоді додавали поліферментний препарат пролонгованої дії — вобензим (по 5 драже 3 рази на добу протягом 30 днів) з метою поліпшення мікроциркуляції та прискорення елімінації змінених і некротизованих у результаті травми клітин ниркової тканини.

Критерієм ефективності лікування став комплекс біохімічних досліджень у хворих трьох груп, який включав вивчення

активності маркерних ферментів ушкодження нирок — нейтральної α -глюкозидази та N-ацетил β -D-гексозамінідази [6]. Для дослідження використовували сироватку крові та сечу хворих усіх груп, взяття проб у яких здійснювали у терміни: у 1-шу добу після перенесеного ушкодження нирки (до сеансів ГБО і призначення препарату вобензиму), на 7-му добу (після проведення 5 сеансів ГБО і початку прийому вобензиму), 14-ту і 30-ту добу в динаміці.

Результати дослідження та їх обговорення

У терміни 7, 14, 21, 29 та 57 днів після нанесення закритої травми нирки експериментальним тваринам було проведено патоморфологічне дослідження паренхіми нирок і паранефральної клітковини. Явних макроскопічних змін у нирках і паранефрії не виявлено.

При гістологічному дослідженні мікропрепаратів контрольної групи (I група) були виявлені зміни значно виражених гемодинамічних розладів у судинах мікроциркуляторного русла (МЦР) і дистрофічні (некроз епітелію звивистих каналців нирок та інтерстиціальних елементів із накопиченням в інтракапілярному та тубулярному МЦР дрібнозернистих мас білка, зерен глікокаліксу у вигляді дрібних та значних за розміром гранул осміофільного матеріалу). У терміни 14, 21 і 29 днів виявлена незначна тенденція до відновлення структурно-функціональних елементів паренхіми. Так, у кірковому шарі нирок відзначено великі, що зливаються між собою, ділянки некротичного нефрозу, осередково виражене повнокров'я судин МЦР аж до стазу в них; у кірковому і мозковому шарах нирок кров у просвіті каналців, набряк строми нирок, більш виражений у кірковому шарі (рис. 1).

Лише у термін 57 днів спостерігається поступове знижен-

ня ступеня виразності патоморфологічних процесів.

Трохи відмінною виявлялася гістологічна картина мікропрепаратів II групи спостережень. Застосування у лікуванні закритої травми нирок гіпербаричної оксигенації робить помірно позитивну дію на ступінь виразності патоморфологічних процесів у тканині нирок. Так, якщо у термін спостереження 7 днів виявлені великі ділянки некротичного нефрозу, виражені гемодинамічні розлади в судинах МЦР, то у наступних термінах спостережень (14, 21, 29, 57 днів) відбувається поступове зниження ступеня виразності та поширеності цих процесів. Осередок некротичного нефрозу зменшується у своїх розмірах, однак він наявний протягом усього терміну спостереження, переважає білкова дистрофія епітелію звивистих каналців, гемодинамічні розлади стають поступово менш вираженими.

Морфологічні зміни, що спостерігалися при вивченні мікропрепаратів 25 лабораторних тварин III групи (із використанням у лікуванні препарату флогензиму у поєднанні з ГБО) мали виразні відмінності порівняно з гістологічними даними, що спостерігалися в групах I та II.

Протягом усіх термінів спостереження виявлені лише гемодинамічні розлади різного ступеня виразності, що поєднувалися з білковою дистрофією епітелію звивистих каналців. При цьому рівень виразності згаданих процесів знижувався зі збільшенням тривалості термінів спостереження.

Таким чином, встановлено, що використання препарату системної ензимотерапії флогензиму у поєднанні з гіпербаричною оксигенацією безпосередньо після відтворення експериментальної закритої травми нирки легкого ступеня тяжкості, за даними патоморфологічних досліджень, приводить до значного зниження виразності та розповсюженості не-



кротичного нефрозу, проявів запальної реакції, гемодинамічних розладів у судинах МЦР, що попереджує розвиток дифузного інтерстиційного фіброзу, фокальної кальцифікації та надлишкового утворення склеротичної тканини в нирковій паренхімі та паранефральної клітковині.

Відзначений нами виразний оптимізуючий вплив системної ензимотерапії у поєднанні з гіпербаричною оксигенацією на характер перебігу посттравматичних запальних, гемодинамічних і дистрофічних процесів запобігає розвитку некробіотичних змін у тканинах нирки, обумовлює доцільність застосування цього методу лікування в клінічній практиці.

Порівняльна оцінка характеру перебігу посттравматичного періоду у хворих першої, другої та третьої груп дозволила відзначити, що при застосуванні в комплексному лікуванні гіпербаричної оксигенації та препарату СЕТ — вобензиму (третья група) — у хворих в ранньому періоді після перенесеного ушкодження нирки відзначалося значне поліпшення самопочуття і відсутність болювих відчуттів у поперековій ділянці на боці ураження, а також не спостерігалось ніяких побічних ефектів.

За даними лабораторних досліджень, у першу добу після побутової закритої травми макрогематурія спостерігалась в першій групі у 20 з 22 (90,9 %), у другій — у 21 з 24 (87,5%), а в третій — у 17 з 19 (89,5 %) хворих. У той же самий час рН сечі в усіх групах хворих коливалася від 5,2 до 6,0. У результаті виконаних УЗ-досліджень у ті ж терміни було виявлено, що у хворих першої групи субкапсулярна гематома траплялася у 7 з 22 (31,8 %), у хворих другої групи у 8 з 24 (33,3 %), а у хворих третьої групи — у 5 з 19 (26,3 %). В інших пацієнтів усіх груп відмічено збільшення розмірів нирок за рахунок венозного стазу і набряку парен-

хіми. Гематом у заочеревинному просторі не виявлено у жодного хворого.

На 7-му добу у трьох групах хворих гематоми не збільшувалися, тимчасом як розміри нирок залишалися збільшеними у більшій мірі в першій групі у 10 (45,5 %) хворих, у другій групі — у 7 (29,2 %) осіб, а в третій групі — лише у 3 (15,8 %) пацієнтів. За даними радіонуклідної ренографії, секреторно-екскреторна функція нирки на боці ушкодження була значно знижена в першій і другій групах хворих, тимчасом як у третій групі пригнічення функції мало досить помірний характер. Макрогематурія була відсутня у хворих усіх груп, тимчасом як мікрогематурія виявлялася в 100 % спостережень.

На 14-ту добу досліджень зміни вищевказаних показників венозного стазу і набряку нирок, гематурії і рН сечі значно не змінювалися в першій і другій групах хворих, а в третій групі намітилася різко позитивна динаміка, що виражалася в зникненні мікрогематурії у 72 % випадках, зменшення набряку паренхіми нирки при УЗ-дослідженні у 78 % спостережень і зміні рН сечі від 6,0 до 6,4 у 80 % спостережень.

На 30-ту добу лікування, за даними УЗД, субкапсулярної гематоми нирок не спостерігалось у жодного хворого в усіх групах, а розміри нирки відновилися до нормальних величин. Тоді ж, за результатами ізотопної ренографії, помірно зниження функції травмованої нирки залишалось у 12 хворих (54,5 %) першої групи, у 8 осіб (33,3 %) другої групи, а в пацієнтів третьої групи лише у 2 (10,5 %). Мікрогематурія виявлена у 10 хворих (45,5 %) першої групи, у 5 (20,8 %) другої групи, а у хворих третьої групи такої не відзначалося. рН сечі коливалася від 6,0 до 7,0 у хворих усіх груп.

Як контроль ефективності лікування нами також вивчалась активність ферментів у

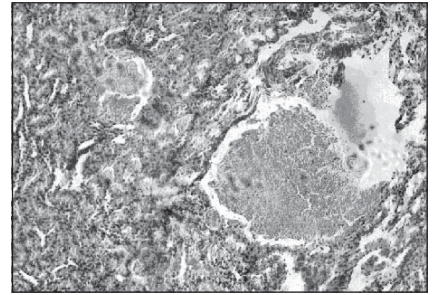


Рис. 1. Некротичний нефроз, різко виражене повнокров'я судин кіркового шару нирки. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 90$

динаміці, що є маркерами ушкодження нирок у хворих трьох груп. Результати проведеного нами дослідження активності нейтральної α -глюкозидази та лізосомального ферменту N-ацетил β -D-гексозамінідази в крові хворих показало, що суттєвих змін цих ферментів протягом усіх термінів досліджень не виявляється.

Істотно інша картина активності нейтральної α -глюкозидази та лізосомального ферменту N-ацетил β -D-гексозамінідази спостерігалась в сечі (рис. 2–3).

Із наведених на рис. 2–3 даних видно, що у групі хворих із традиційним лікуванням активність ферментів нейтральної α -глюкозидази та лізосомальної N-ацетил β -D-гексозамінідази мала лише тенденцію до нормалізації на 30-ту добу спостереження порівняно з вихідними даними на початку лікування. При застосуванні ГБО (2-га група) активність досліджуваних ферментів на 30-ту добу значно знижувалась порівняно з вихідними даними на початку лікування. У третій групі, де застосовували ГБО+СЕТ, активність нейтральної α -глюкозидази та лізосомальної N-ацетил β -D-гексозамінідази істотно зменшувалась вже на 14-ту добу від початку лікування та практично нормалізувалася на 30-ту добу порівняно з вихідними даними на початку лікування.

Отримані результати дозволяють зробити висновок, що в ході ушкодження (яке включає



нмоль/с.л

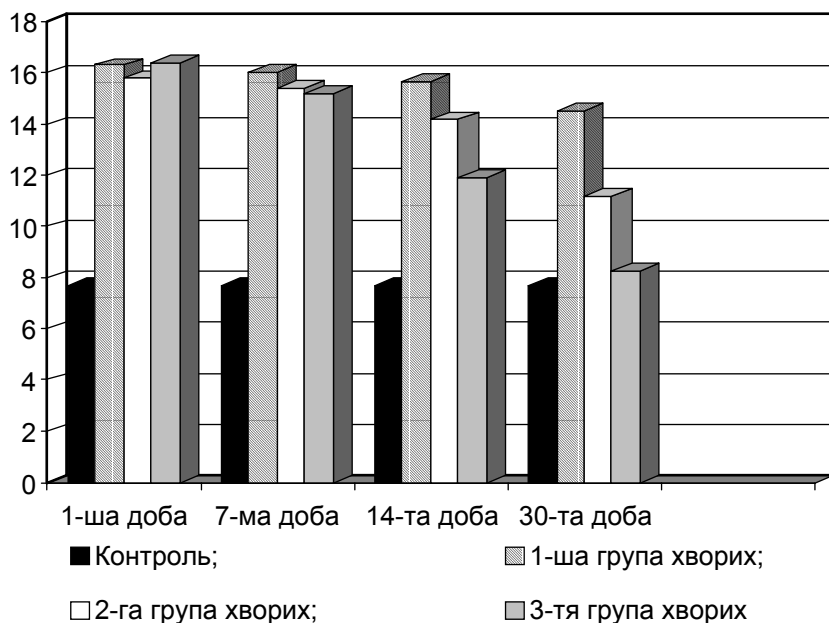


Рис. 2. Зміна активності нейтральної α -глюкозидази у сечі при використанні різних методів лікування

нмоль/с.л

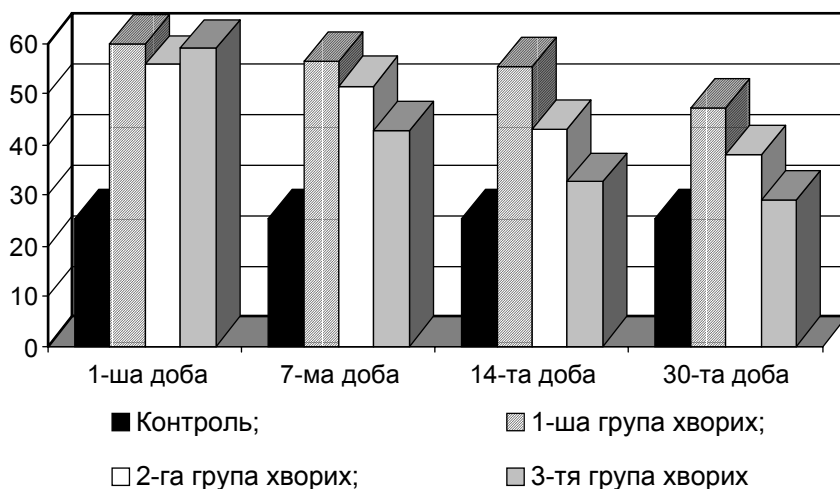


Рис. 3. Зміна активності N-ацетил β -D-гексозамінідази у сечі при використанні різних методів лікування

закриту побутову травму нирки) розвиваються глибокі структурні та функціональні зміни, що виражається в гіперферментурії, гематурії і змінах рН сечі.

На підставі порівняльного аналізу отриманих даних нами встановлено, що підвищення активності маркерних ферментів ушкодження нейтральної α -глюкозидази та N-ацетил β -D-гексозамінідази в сечі відбувається після ушкодження нирок легкого ступеня при закритій травмі, отриманій побутовим шляхом.

Результати проведених на-

ми біохімічних досліджень свідчать про те, що комплексне лікування хворих із закритою травмою нирок з використанням ГБО разом із вобензимом має більш виражений вплив, який нормалізує показники активності ферментів — нейтральної α -глюкозидази та N-ацетил β -D-гексозамінідази в сечі, — що носять органоспецифічний характер при травмах, а також сприяє більш швидкому відновленню функції органа в ранньому посттравматичному періоді. Так, до 7–14-ї доби після перенесеної

закритої травми активність ферментів у сечі стабілізувалася на значеннях, близьких до нормальних.

Використання менш інвазивних і в достатньому ступені інформативних методів діагностики (визначення активності маркерних ферментів ушкодження — нейтральної α -глюкозидази та N-ацетил β -D-гексозамінідази в сечі), що характеризують глибину і виразність закритої травми з погляду найбільш значущих у функціональному відношенні ниркових структур, дозволяє проводити в достатньому обсязі необхідну лікувальну, а згодом і профілактичну терапію, спрямовану на попередження пізніх ускладнень.

Висновки

1. При закритій побутовій травмі нирок легкого ступеня тяжкості ферменти нейтральна α -глюкозидаза та N-ацетил β -D-гексозамінідаза, що є маркерними для структурних елементів нефрону, підвищуються в сечі хворих на 210, 225 % відповідно і не змінюються в сироватці крові.

2. При закритій дозованій експериментальній травмі нирок легкого ступеня тяжкості морфологічні зміни відбуваються як у кірковому шарі нирок, так і в мозковому шарі, про що свідчать структурні та функціональні зміни каналцевого апарату нирки.

3. Традиційні методи лабораторних, рентгенологічних та функціональних досліджень не достатньо відображають динаміку змін у нирках при закритій травмі легкого ступеня тяжкості, тому потребують доповнення дослідженнями маркерних ферментів тканинного ушкодження.

4. При експериментальній травмі нирок і в клінічних умовах доведена більш висока ефективність комплексного лікування хворих засобами системної ензимотерапії у поєднанні з гіпербаричною оксигенацією.



5. Маркерні ферменти — нейтральна α -глюкозидаза та N-ацетил β -D-гексозамінідаза — адекватно відображають динаміку ефективності лікування хворих із закритою побутовою травмою нирок і можуть служити критерієм стану нирки в разі травми на всіх етапах лікування, а також свідчити про видужання хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Возіанов О. Ф., Люлько О. В.* Атлас-посібник з урології: У 3 т. — 2-ге вид., перероб. та доп. — Дніпропетровськ: РВА «Дніпро-VAL», 2001. — Т. 2. — 674 с.
2. *Люлько А. В., Романенко А. Е., Серняк П. С.* Повреждение органов мочеполовой системы. — К.: Здоров'я, 1981. — 256 с.
3. *Намазова О. С.* Исследование ферментов мочи в диагностике по-

ражений почек // Педиатрия. — 1996. — № 3. — С. 83-86.

4. *Окунев Д. Ю.* Клиническая значимость определения активности ферментов в моче при заболеваниях почек: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1992.

5. *Руководство по урологии: В 3 т.* / Под ред. Н. А. Лопаткина. — М.: Медицина, 1998. — Т. 3. — 672 с.

6. *Лавренова Т. П.* Определение активности ферментов мочи при поражениях почек // Лаб. дело. — 1986. — № 7. — С. 430-432.

УДК 616.441-002:097-07

О. А. Гончарова

ДОЗОЗАЛЕЖНИЙ ЕФЕКТ L-ТИРОКСИНУ НА ГУМОРАЛЬНИЙ ІМУНІТЕТ У ЖІНОК З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

Харківська медична академія післядипломної освіти

Автоімунний тиреоїдит (АІТ) є органоспецифічним автоімунним захворюванням [1; 2], лікування якого зводиться до корекції зниженої функції щитоподібної залози [3]. Сьогодні немає патогенетичної терапії при АІТ, а практично єдиним препаратом, що використовується для медикаментозної терапії, є L-тироксин. Літературні дані про його вплив на автоімунний процес у щитоподібній залозі суперечливі: деякі автори вказують на відсутність яких-небудь ефектів такого впливу [3; 4], інші визнають, що в результаті безупинного прийому цього препарату приблизно через 4 міс відбувається зниження рівнів антитиреоїдних антитіл (АТ) [5; 6]. У літературі не конкретизовано дані про вплив L-тироксину на рівні АТ до тиреоглобуліну (ТГ) і мікросомального антигену (МА), а, отже, і на їхнє співвідношення. Наведені дані послужили підставою до дослідження динаміки АТ, а також їх співвідношення на фоні тривалого безупинного (6 міс і більше) прийому L-тироксину, у тому числі з урахуванням добової дози пре-

парату. З огляду на переважно більшу частоту АІТ у жінок, що пов'язано з дією гормональних факторів [7–9], вони і склали групу дослідження.

Мета дослідження — визначити вплив L-тироксину на рівні АТ до ТГ і МА, а також на їх співвідношення при тривалому прийомі препарату з урахуванням його добової дози.

Матеріали та методи дослідження

У 79 жінок з АІТ віком від 14 до 72 років за допомогою імуноферментного методу на апараті АІФ-Ц-01С досліджено рівні АТ до ТГ і до МА, а також їх співвідношення до прийому і через 6–24 міс прийому L-тироксину. Вивчено також особливості динаміки цих показників з урахуванням дози препарату: перша група — менше 100 мкг, а друга група — більше 100 мкг на добу.

Результати дослідження та їх обговорення

На фоні терапії L-тироксином зниження рівня АТ до ТГ через 6 міс і більше визначалося в 50 (63,29 %) хворих, а АТ до МА

— вірогідно рідше — у 35 хворих (44,3 %), $P < 0,02$. У решти хворих рівні АТ або не змінилися, або навіть підвищилися. Аналіз частоти зниження рівнів антитиреоїдних АТ залежно від добової дози L-тироксину (табл. 1) показав, що при його дозі менше 100 мкг/добу показники АТ до ТГ знижувалися вірогідно частіше ($P < 0,02$) порівняно з АТ до МА, при цьому рівні останніх на фоні терапії в 62,71 % хворих підвищилися. Тим же часом у групі хворих, що одержували L-тироксин дозою 100 мкг/добу і більше, зниження показника АТ до ТГ спостерігалось на 13,5 % частіше, ніж при меншій дозі препарату, а зниження АТ до МА було вірогідно частішим, ніж у групі порівняння ($P < 0,02$). Середньостатистичний рівень АТ до ТГ на фоні прийому L-тироксину знизився на 13,5 %, а АТ до МА підвищився на 9,4 %, внаслідок чого індекс співвідношення АТ до ТГ/АТ до МА залишився приблизно на тому ж рівні — вище одиниці (табл. 2).

Вивчено дозозалежний вплив L-тироксину на показники гуморального антитиреоїдного

