

УДК: 616.61:616.379-008.64-085:616.155.34

DOI: 10.15587/2313-8416.2016.61111

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ З УРАХУВАННЯМ ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІТИННИХ МЕХАНІЗМІВ ЗАПАЛЕННЯ

© Т. Д. Щербань

У хворих на діабетичну нефропатію в поєднанні з гіпертонічною хворобою активується нейтрофільна ланка клітинних механізмів запалення: зростає експресія адгезивних молекул, порушується киснезалежний метаболізм, посилюється активність та експресія клітинної індукцйбельної NO-синтази.

Комбінована терапія з використанням L-аргініну гідрохлориду сприяє зниженню напруженості досліджуваних систем регуляції і поліпшенню клінічного перебігу захворювання

Ключові слова: діабетична нефропатія, гіпертонічна хвороба, функціональний стан нейтрофілів, L-аргінін гідрохлорид

Aim. Optimization of the diabetic nephropathy (DN) treatment in association with hypertonic disease (HD) based on the study of neutrophil chain of pathogenic cellular mechanisms of these diseases development and the special features of its clinical course.

Materials and methods. There were complexly examined 86 patients with HD associated with DN and 30 patients with isolated HD. The control group was formed by 30 practically healthy persons. The activity of NO-synthases in neutrophils was detected by Green colorimetric methods using Griess reagent. The expression of ICAM-1 (CD54), CD11b-integrin and inducible NO-synthase on neutrophils was detected by the indirect immunocytochemical method. Oxygen-depending activity of neutrophils was assessed in NBT-test.

Results. Expression of adhesive molecules of CD54 and CD11b-integrin on neutrophils of peripheral blood essentially increases ($p < 0,001$) in patients with DN in association with HD comparing with isolated HD and the control group.

At associated pathology on the background of high oxygen-depending activity of neutrophils its functional reserve decreases that results in intensification of inflammatory processes in kidneys ($p < 0,001$).

In comorbid patients chronization of pathological process results in imbalance of NO-synthases system in neutrophils: on the background of decrease of activity of constituent NO-synthases the expression and activity of inducible NO-synthase increase ($p < 0,001$).

The use of L-arginine hydrochloride in the complex therapy of patients with DN associated with HD intensifies organoprotective effect of basal therapy, results in facilitation of the clinical course, decreases albuminuria, corrects the functional indices of neutrophils and diminishes imbalance in NO-synthases system.

Conclusions. In patients with DN in association with HD the neutrophil chain of cellular inflammation mechanisms are activated: expression of adhesive molecules grows, oxygen-depending metabolism is broken, expression and activity of cellular inducible NO-synthase are intensified.

Combined therapy with the use of L-arginine hydrochloride favors the decrease of tension of the studied systems of regulation and facilitation of the clinical course of disease

Keywords: diabetic nephropathy, hypertonic disease, functional state of neutrophils, L-arginine hydrochloride

1. Вступ

В останні роки проблеми артеріальної гіпертонії і цукрового діабету (ЦД), а також їх поєднання, привертають увагу великої кількості фахівців різного профілю (терапевтів, кардіологів, нефрологів, ендокринологів, хірургів та ін.). Актуальність цього питання обумовлена високою поширеністю цих захворювань та значним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень [1]. Гіпертонічна хвороба (ГХ) діагностується у 50–85 % хворих, що страждають на ЦД 2 типу. У той же час ризик розвитку ЦД у пацієнтів з ГХ в 2,5 рази вище, ніж в осіб з нормальним рівнем артеріального тиску [2].

У хворих на ЦД 2-го типу ГХ у 80 % випадків переважає розвиток цукрового діабету та є найважливішим фактором прогресування ниркової патології, який переважає за значимістю метаболічні фактори.

Прогресування патологічних процесів, обумовлених ГХ, та приєднання до них ЦД сприяє формуванню патологічних змін в нирках та розвитку діабетичної нефропатії (ДН), яка є однією з основних причин ХХН у пацієнтів з цукровим діабетом та найчастіше призводить до термінальних стадій ниркової недостатності [3, 4]. Питання перебігу ДН на тлі ГХ, ранньої діагностики їх ускладнень та оптимізації лікування залишаються актуальними та потребують подальшого дослідження. Не підлягає сумніву важливе значення клітинних механізмів запалення, зокрема їх нейтрофільної ланки, в патофізіологічних процесах, що протікають при розвитку й прогресуванні як ГХ, так і ДН. Встановлено участь нейтрофілів в пошкодженні β-клітин підшлункової залози, патогенезі мікрovasкулярних і нефротичних уражень, формуванні інсулінорезистентності [5, 6].

Проте особливості функціонального стану цих клітин у хворих на ГХ в поєднанні з ДН та під впливом патогенетичної терапії майже не досліджені.

2. Обґрунтування дослідження

Суттєве ускладнення проблеми поєданого перебігу ГХ та ДН полягає в тому, що субклінічні стадії ДН дуже часто розвиваються на фоні вже існуючої ГХ і безумовно мають свою специфіку, тому будь-які зусилля, направлені на пошук маркерів високого ризику ураження нирок у пацієнтів з поєднанням цих захворювань є оправданими та актуальними.

Відомо, що в прогресуванні поєданої патології має значення цілий комплекс метаболічних, судинних і гормональних порушень, які запускають каскад запальних, проліферативних і гемодинамічних змін у нирках та призводять до розвитку гломерулосклерозу й тубулоінтерстиціального фіброзу. Патогенетичні фактори впливають на морфофункціональний стан нирок та судин як безпосередньо, так і через лейкоцити крові, зокрема нейтрофіли, клітини які є основним джерелом киснезалежних вільних радикалів. Функціональні особливості нейтрофілів, обсяги клітинної інфільтрації, цито- та гістотоксичний потенціал обумовлюють їх принципову роль в клітинних механізмах запалення та визначають цей клітинний тип як дуже важливий об'єкт для досліджень розвитку та поєданого перебігу ГХ та ДН [5, 6]. Проте особливості функціонального стану цих клітин у хворих на ГХ в поєднанні з ДН та під впливом патогенетичної терапії майже не досліджені.

Не викликає сумніву, що вивчення розвитку васкуло- і нефропатій з позиції клітинних механізмів запалення може сприяти виявленню патогенезу коморбідного захворювання и дозволить підвищити ефективність його лікування.

3. Мета дослідження

Оптимізація лікування ДН в поєднанні з ГХ на основі вивчення нейтрофільної ланки патогенетичних клітинних механізмів розвитку цих захворювань та особливостей їх перебігу.

4. Матеріали і методи дослідження

Комплексно обстежено 116 хворих на ДН та ГХ, що знаходилися на лікуванні у відділенні гіпертензії та захворювань нирок клініки ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України». Пацієнти з хронічним пієлонефритом, гематологічними, інфекційними, онкологічними захворюваннями в дослідження не залучались.

Верифікація ГХ виконана згідно Настанови та клінічного протоколу надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» від 2012 р. за наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. Стадію ХХН встановлювали згідно з класифікацією хронічних хвороб нирок, прийнятою на II Українському з'їзді нефрологів (м. Харків, 2005 р.). Діагноз і стадію ДН було встановлено відповідно до класифікації Mogensen С. Е. (1983 р.) на підставі загальноклінічних методів обстеження [7].

В залежності від діагнозу всі пацієнти були розподілені на групи. Пацієнти з встановленим діагнозом ГХ в поєднанні з ДН (n=86) склали основну групу спостереження. Для вивчення патогенетичних клітинних механізмів ураження нирок при коморбідних станах хворі на ГХ в поєднанні з ДН були розподілені на групи в залежності від ступеня ураження нирок. Так, в групу 1 включили 57 осіб з початковими доклінічними стадіями захворювання – ДН I–III стадій за Mogensen. Група 2 складалася з 29 хворих з вираженими клінічними проявами ураження нирок: протеїнурією та порушенням азотовидільної функції – ДН IV–V стадій. Обстежені пацієнти страждали на ГХ II стадії, 2-го та 3-го ступеню.

Групу порівняння (група 3) склали 30 хворих на ГХ II стадії, 2-го та 3-го ступеню без цукрового діабету. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, в яких при обстеженні не виявлено ознак захворювання.

Середній вік пацієнтів 1-ої групи становив (59,6±3,3) роки, 2-ої групи – (62,1±3,2) роки, а групи порівняння – (56,5±2,90) роки. Серед хворих всіх досліджуваних груп превалювали жінки над чоловіками. Обстежені пацієнти всіх груп є репрезентативними за статтю та віком.

Всі хворі приймали стандартну базову терапію (інгібітор АПФ периндоприл у дозі 5–10 мг/добу, антагоністи кальцію амлодипін в дозі 5–10 мг на добу в залежності від рівню артеріального тиску, статини (аторвастатин в дозі 10–20 мг) та цукрознижувальні препарати – при наявності ЦД.

В залежності від призначеного лікування хворі 1-ї групи були розподілені на наступні підгрупи:

– підгрупа 1А – хворі, які отримували базову терапію (n=29);

– підгрупа 1В – хворі, які отримували базову терапію в комбінації з донатором L-аргініну (n=28). Разом з базовою терапією протягом 2 неділей хворі приймали внутрішньовенно крапельно 100 мл розчину, що містить 4,2 г L-аргініну гідрохлориду з подальшим переходом на амбулаторний пероральний прийом препарату протягом 6 тижнів по 5 мл (1,0 г препарату) 3 рази на добу.

При оцінці однорідності груп пацієнтів у залежності від призначеного лікування не встановлено достовірних відмінностей між сформованими групами за статевими, віковими та клінічними ознаками (p>0,05).

У діагностичному процесі використовували стандартні методи опитування й обстеження хворих з урахуванням скарг хворого, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження, лабораторних і інструментальних досліджень.

У хворих розраховували ШКФ за формулою СКД – EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), в якій враховуються раса, стать, вік, креатинін сироватки.

Нейтрофіли виділяли з периферичної крові хворих і здорових осіб методом двоступеневого центрифугування. Активність NO-синтаз у нейтрофілах

досліджували за кількістю нітрит-аніона, який визначали в колориметричній реакції методом Гріна з використанням реактиву Гріса. Для визначення активності індукбельної NO-синтази (iNO-синтази) замість CaCl_2 в інкубаційну суміш додавали EDTA. Активність конститутивних NO-синтаз (cNO-синтаз) розраховували як різницю між активностями загальної NO-синтази та iNO-синтази [8]. Експресію iNO-синтази на нейтрофілах визначали непрямим імуноцитохімічним методом з використанням поліклональних антитіл до NO-синтаз виробництва ThermoScientific (США), згідно інструкції. Титр розведення 1:100.

Експресію молекул міжклітинної адгезії – ICAM-1 (CD54) та CD11b-субодиниці інтегрину (CD11b) на нейтрофілах оцінювали непрямим імуноцитохімічним методом з використанням моноклональних антитіл до антигенів CD54, CD11b (ТОВ «Сорбент», РФ), згідно інструкції.

Оцінювали киснезалежну мікробіцидну активність нейтрофілів в тесті відновлення ними нітросинього тетразолію до діформазану (НСТ-тест). НСТ-тест характеризує активність НАД(Ф)Н-оксидази і наявність «респіраторного вибуху» в нейтрофілах. Спонтанний НСТ-тест відображає вихідний стан даного показника, а індукований – потенційну здатність клітин активувати свою цитотоксичну функцію у відповідь на додатковий стимул. Індекс стимуляції розраховували за відношенням значень спонтанного НСТ-тесту до індукованого НСТ-тесту [9].

Для оцінки рівня мікроальбумінурії (МАУ) визначали концентрацію альбуміну у сечі імуноферментним методом з використанням тест-системи «Альбумін-ІФА» (ТОВ НВЛ «Гранум», Україна) згідно інструкції.

У сироватці крові визначали концентрації загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) і холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) ферментативним методом з використанням наборів реактивів фірми «Human» (Німеччина). Вміст холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) розраховували за формулою: $\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ} / 2,22$. Концентрацію холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) визначали по формулі: $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ХС ЛПДНЩ})$.

Аналіз результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми SPSS 21 для Windows XP. З метою математичної обробки даних використовували наступні методи: первинної описової статистики, t-критерій Стьюдента для залежних і незалежних вибірок. Для виявлення зв'язків між ознаками використовувався кореляційний аналіз. Кореляцію кількісних ознак оцінювали шляхом розрахунку коефіцієнта Пірсона, з подальшою оцінкою сили зв'язку за шкалою Чеддока.

5. Результати досліджень

При дослідженні ролі молекул адгезії нейтрофілів у розвитку нефропатії основна увага приділяється поверхневим молекулам міжклітинної адгезії –

ICAM-1,2,3 і VCAM-1). Найважливішими рецепторами для ICAM-1 є інтегрини (CD11\CD18-антигени), які беруть участь у хемотаксисі й фагоцитозі, індукції респіраторного вибуху та адгезії нейтрофілів до судинної стінки. Саме ці молекули розглядаються як основні кандидати на роль маркерів, що відображають процес активації взаємодії нейтрофілів з ендотеліальними клітинами [10].

Проведене нами дослідження експресії ICAM-1 (CD54) нейтрофілами у хворих на ДН в поєднанні з ГХ та у хворих на ізольовану ГХ показало суттєве зростання кількості CD54-позитивних клітин в порівнянні з групою контролю (рис. 1).

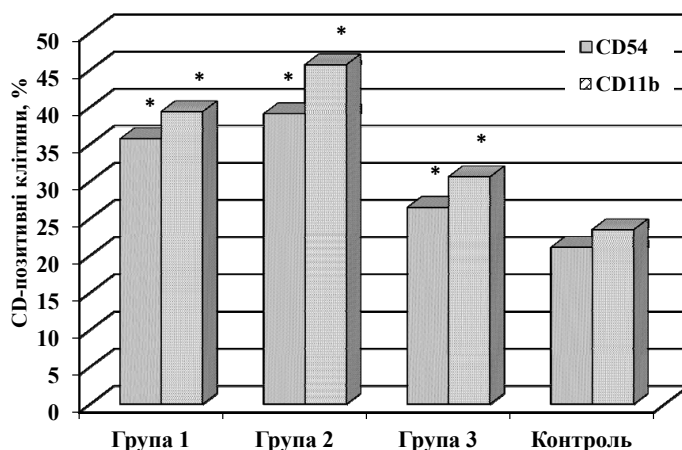


Рис. 1. Рівень експресії CD54 та CD11b-інтегрину на нейтрофілах периферичної крові хворих на ДН та здорових донорів: * – різниця між показниками у хворих та здорових статистично достовірна ($p < 0,05$)

В контрольній групі експресія CD54 становила $(21,1 \pm 0,3 \%)$, а в групі порівняння – $(26,5 \pm 0,3 \%)$ ($p < 0,05$).

При вивченні експресії міжклітинних молекул адгезії ICAM-1 (CD54) на нейтрофілах у хворих з поєднаною патологією в залежності від стадії ДН нами були отримані наступні результати: рівень CD54+клітин підвищувався вже на ранніх стадіях ДН (1 група) та перевищував контрольні значення майже в 1,7 разу і становив $(35,7 \pm 0,7 \%)$. При прогресуванні захворювання (2 група) спостерігалось більш виразне збільшення показника – до $(39,1 \pm 0,7 \%)$.

Кількість CD11b-позитивних нейтрофілів становила відповідно $(39,4 \pm 0,7 \%)$ у хворих на ДН I–III ст. – 1 група та більш ніж в 1,6 разу перевищувала контрольні значення ($p = 0,001$). У хворих на ДН з протейнурією (ДН IV-V ст.) рівень експресії CD11b зростав до $(45,7 \pm 0,7 \%)$ та був в майже в 2 рази більшим ніж в контрольній групі ($p = 0,001$). У хворих на ГХ також виявлено підвищення експресії рецепторів до адгезивних молекул нейтрофілами, однак ці порушення були менш демонстративними ніж при поєднаній патології. Відсоток антиген позитивних клітин у хворих на ГХ становив $(30,6 \pm 0,7 \%)$, а в контрольній групі – $(23,5 \pm 0,3 \%, p < 0,05)$.

Проведене нами вивчення метаболічної активності нейтрофілів з використанням нітросинього

тетразолію (НСТ-тест) показало, що при поєднаній патології порівняно з нормою відзначаються високі показники спонтанного НСТ-тесту (табл. 1).

Таблиця 1
Показники НСТ-тесту нейтрофілів

Показники	Групи			
	Контроль	Група 1	Група 2	Група 3
НСТ-тест спонтанний (%)	17,9±0,3	27,6±0,5*#	25,4±0,8*#	20,7±0,3*
НСТ-тест індукований (%)	42,5±0,3	37,5±0,2*	31,9±0,9*#	37,2±0,5*
Індекс стимуляції	2,35±0,25	1,56±0,19*#	1,29±0,17*#	1,71±0,11*

Примітка: * – вірогідно в порівнянні з контролем, $p < 0,05$; # – вірогідно в порівнянні з хворими на ГХ, $p < 0,05$

Нейтрофіли реалізують свої численні ефекти, вивільняючи комплекс різних агентів, які в певних умовах можуть, як приймати участь в захисних реакціях, так і ушкоджувати тканину нирки й порушувати її нормальну діяльність [11]. Одним з таких агентів є оксид азоту (NO). У свою чергу, NO бере активну участь у регуляції процесів інфільтрації, активації й диференціації самих нейтрофілів у гломерулах [12].

NO синтезується з L-аргініну при участі NO-синтази, ферменту, що має три основні ізоформи: дві конститутивні – нейрональна і ендотеліальна і одна індукбельна (іNO-синтаза). Саме з іNO-синтазою пов'язують цитотоксичну й патофізіологічну дію NO [12].

Результати нашого дослідження, виконаного на нейтрофілах хворих на ГХ та ДН, показали істотне зниження активності конститутивних форм NO-синтаз у цих клітинах на фоні зростання активності іNO-синтази (табл. 2).

Таблиця 2
Показники активності та експресії NO-синтаз в нейтрофілах

Показники	Групи			
	Контроль	Група 1	Група 2	Група 3
Активність сNO-синтази, пмоль/мг білка/хв.	49,8±0,6	38,6±0,4*#	35,1±0,8*#	39,9±0,7*
Активність іNO-синтази, пмоль/мг білка/хв.	11,1±0,4	25,7±0,4*#	34,1±0,9*#	18,3±0,4*
Експресія іNO-синтази, %	8,5±0,6	21,8±1,9*#	28,4±2,1*#	14,2±0,9*

Примітка: * – вірогідно в порівнянні з контролем, $p < 0,05$; # – вірогідно в порівнянні з хворими на ГХ (група 3), $p < 0,05$

На відміну від сNO-синтази, в усіх обстежених хворих в порівнянні з контролем суттєво зростала

активність іNO-синтази. У хворих з коморбідною патологією показники активності ферменту зростали майже в 2,3 рази – 1-а група, та більш ніж в 3 рази – 2-а група. У хворих на ізольовану ГХ активність іNO-синтази нейтрофілів перевищувала контрольні значення в 1,6 раз.

Дані щодо високої активності іNO-синтази узгоджуються з результатами дослідження експресії цього ферменту на нейтрофілах методом непрямой імуноцитохімії з використанням моноклональних антитіл до іNO-синтази (табл. 2). Кількість антигенпозитивних клітин зростала в усіх групах обстежених хворих в порівнянні з контролем. Найбільш виражена експресія іNO-синтази відзначалась в нейтрофілах хворих 2-ої групи та перевищувала контрольні значення більш ніж в 3,3 рази. В порівнянні з контролем відсоток антигенпозитивних клітин в 1-й групі був вищим в 2,6 рази, в групі порівняння – майже в 1,7 рази.

В умовах запалення та оксидантного стресу і, як наслідок, при постійній стимуляції синтезу оксиду азоту іNO-синтазою відбувається поступове виснаження субстрату (L-аргініну) для утворення необхідних рівнів оксиду азоту [13]. Ми дослідили можливість використання з метою корекції дефіциту NO у хворих на ДН та ГХ (підгрупа 1В) препарату, який містить в собі безпосередній субстрат для синтезу NO – L-аргініну гідрохлориду та крім того має антиоксидантну та гепатопротекторну дію [14].

Використання L-аргініну гідрохлориду в комбінованій терапії суттєво знижувало кількість нейтрофілів, що інтенсивно синтезували та накопичували активні радикали кисню (спонтанний НСТ-тест) – на 26 % та приводило до незначного, але вірогідного підвищення стимуляції нейтрофілів трипсином (індукований НСТ-тест) – майже на 7 %, що свідчить про збільшення резервних можливостей клітин та відновлення їх мікробіцидної реактивності. Більш очевидним для оцінки позитивного впливу препарату на функціональний резерв нейтрофілів є зростання індексу стимуляції – майже на 38 % ($p < 0,001$).

Як показали результати нашого дослідження (табл. 3), лікування хворих на ГХ в поєднанні з ДН із застосуванням L-аргініну гідрохлориду (група 1В) привело до вірогідного зниження експресії ICAM – на 29 %, ($p < 0,001$) і CD11b – на 34 %, ($p < 0,001$) та зменшення агрегаційної здатності нейтрофілів – на 25 %, ($p < 0,001$).

Характерним проявом покращення функціонального стану нейтрофілів під впливом комбінованої терапії з використанням L-аргініну гідрохлориду є суттєве зменшення дисбалансу системи NO-синтаз в цих клітинах. Використання комбінованої терапії на тлі зменшення активності іNO-синтази – на 41 %, ($p < 0,001$) приводило до підвищення активності сNO-синтази – майже на 25 %, ($p < 0,001$), тобто сприяло перерозподілу активностей у системі NO-синтаз зі зрушенням у бік сNO-синтаз (табл. 3).

Диференційована оцінка результатів лікування в підгрупах 1А (базова терапія) та 1В (комбінована терапія) показала вірогідно більш високу ефек-

тивність комбінованої з L-аргініном гідрохлоридом терапії стосовно впливу на підвищення резервних можливостей нейтрофілів, на зменшення адгезивності нейтрофілів і на корекцію дисбалансу системи NO-синтаз ($p < 0,001$).

Результати дослідження впливу терапії зі застосуванням L-аргініну гідрохлориду на основні клініко-лабораторні показники перебігу поєднаної патології представлені в табл. 4.

Як показали результати дослідження, стандартна базова терапія приводила до зменшення САТ та ДАТ в обох досліджуваних підгрупах. Зокрема, додаткове призначення тівортину приводило до зниження як САТ – на 25 %, так і ДАТ – на 19 %. Комбінація з L-аргініном гідрохлоридом позитивно впливала на функцію нирок: у пацієнтів групи ІС відзначали збільшення ШКФ майже на 9 % ($p > 0,05$), зниження рівня креатиніну в крові на 5 % ($p > 0,05$) та МАУ на 40 % ($p = 0,001$), (табл. 4).

Вплив лікування зі застосуванням L-аргініну гідрохлориду на адгезивні властивості нейтрофілів та стан NO-синтаз ($M \pm m$)

Показник	Базова терапія		Комбінована терапія	
	До лікування, n=29	Після лікування, n=29	До лікування, n=28	Після лікування, n=28
Експресія ICAM, %	35,21±0,98	31,83±0,93	33,86±0,88	24,11±0,54*
Експресія CD11b, %	38,10±1,14	33,93±1,02*	38,89±1,14	25,86±0,51*
Активність сNO-синтази, пмоль/мг білка/хв.	38,09±0,61	39,66±0,55	32,19±0,71	40,18±0,63*
Активність іNO-синтази, пмоль/мг білка/хв.	26,13±0,59	18,58±0,34*	25,72±0,41	15,18±0,31*
Експресія іNO-синтази, %	22,29±0,68	16,13±0,65*	25,72±0,68	11,89±0,45*

Примітка: * – вірогідно в порівнянні з показниками до лікування, $p < 0,05$

Вплив лікування зі застосуванням L-аргініну гідрохлориду на клініко-лабораторні показники ($M \pm m$)

Показник	Базова терапія		Комбінована терапія	
	До лікування, n=29	Після лікування, n=29	До лікування, n=28	Після лікування (n=28)
МАУ, мг/ммоль	143,28±12,13	105,17±10,15*	138,21±11,5	82,50±9,52*
Креатинін	86,96±3,41	83,93±3,36*	82,00±3,07	78,21±1,89*
ШКФ, мл/хв.	71,65±3,29	74,06±3,31*	73,53±3,13	80,64±3,26*
САТ, мм.рт.ст.	180,00±2,11	138,62±1,91*	176,25±2,10	132,50±1,25*
ДАТ, мм.рт.ст.	105,51±1,81	89,65±1,18*	106,96±1,89	86,61±0,86*
ЗХС, ммоль/л	5,30±0,15	5,04±0,14	5,29±0,16	5,02±0,14
ТГ, ммоль/л	2,05±0,16	1,79±0,13	2,12±0,14	1,95±0,12
ЛПНЩ, ммоль/л	2,95±0,14	2,64±0,13	2,76±0,16	2,48±0,13
ЛПВЩ, ммоль/л	0,99±0,03	1,18±0,04	1,03±0,04	1,13±0,03

Примітка: * – вірогідно в порівнянні з показниками до лікування, $p < 0,05$

Диференційована оцінка результатів лікування показала вірогідно більш високу ефективність комбінованої терапії зі застосуванням L-аргініну гідрохлориду стосовно функціонального стану нирок за рахунок зниження рівню МАУ. Крім того, при застосуванні даного препарату спостерігалось більш виражене зростання ШКФ та зниження рівнів креатиніну, проте різниця була не достовірною. Статистично значущих відмінностей між групами в показниках зниження САТ і ДАТ та змін ліпідного обміну не виявлено.

6. Обговорення результатів

Результати, отримані нами при імуноцитохімічному дослідженні, свідчать про суттєве зростання експресії на нейтрофілах як молекул міжклітинної адгезії ICAM-1, так рецепторної субодиниці інтегрину CD11b у хворих з коморбідною патологією в залежності від стадії ДН ($p = 0,001$). У хворих на ізольовану ГХ також відзначали зростання експресії досліджуваних адгезивних молекул в порівнянні з контролем, проте воно було не настільки вираженим.

Результати кореляційного аналізу досліджуваних показників показали, що підвищення адгезії нейтрофілів корелює з погіршенням функції нирок. Найбільш високі значення показників кореляції відзначаються на доклінічних стадіях ДН. Так у хворих на ГХ в поєднанні з ДН І-ІІІ ст. показники кореляції експресії CD54 та CD11b зі ШКФ становлять $r = -0,834$ та $r = -0,857$ ($p = 0,001$), а з рівнем МАУ – $r = +0,894$ та $r = +0,844$ ($p = 0,001$), відповідно. Отже у хворих на ДН виявлено суттєве зростання адгезивних властивостей нейтрофілів та їх залежність від функціонального стану нирок.

Отримані нами результати свідчать, що певне зростання адгезії нейтрофілів має місце і при ГХ та може сприяти виникненню і розвитку ускладнень ЦД, зокрема ДН, у коморбідних пацієнтів.

Питання про пускові механізми, які приводять до початку посилення експресії адгезинів на нейтрофілах залишається дискусійним. Не викликає сумніву той факт, що ключову роль у запуску й підтримці властивих ДН патологічних проявів відіграє підвищений рівень глюкози крові. Продукти неферментативного глюкозування, зв'язуючись із рецепторами, що виявляються на лейкоцитах, ендотеліальних, мезангіальних клітинах, стимулюють продукцію фактора некрозу пухлин- α та інтерлейкіна-1 [15]. Цитокіни викликають посилення експресії адгезивних молекул на цих клітинах. Подібні реакції усередині судин дрібного й великого калібру в умовах метаболічних,

гемодинамічних і реологічних зрушень приводять до того, що адгезивні молекули експресуються одними клітинами, зв'язуються зі своїми контррецепторами на інших клітинах. Така взаємодія клітин сприяє їх локальному нагромадженню, розвитку стазу й тромбозу в судинах, що, в свою чергу, може приводити до поліорганных порушень. Крім того, патогенетичні функції нейтрофілів можуть також стимулюватись протеїнурією та уремією.

Нейтрофіли є важливим ендogenousним джерелом активних форм кисню та можуть за рахунок цього сприяти активації вільнорадикальних процесів (окисний стрес). Будучи винятково захисною реакцією організму у фізіологічних умовах, респіраторний вибух нейтрофілів здатний при вираженому запальному процесі викликати загибель навколишніх здорових клітин, пригнічувати антиоксидантні механізми захисту навколишніх тканин і тим самим сприяти переходу запалення в хронічну форму.

Аналіз результатів дослідження киснезалежного метаболізму нейтрофілів з використанням НСТ-тесту виявив зростання кількості нейтрофілів здатних інтенсивно синтезувати та накопичувати активні радикали кисню в умовах патології. Найбільша кількість діформазанпозитивних нейтрофілів відзначалась у хворих на ГХ у поєднанні з ДН. Проте і у хворих на ізольовану ГХ показники спонтанного НСТ-тесту вірогідно перевищували контрольні значення ($p < 0,05$). Оскільки нейтрофіли є важливим ендogenousним джерелом киснезалежних вільних радикалів, то в умовах хронічної активації, а саме запалення, ці клітини сприяють розвитку окисного стресу та можуть негативно впливати як на ендотелій судин, так і на клітинні елементи нирок. При поєднанні ГХ з ДН спектр патогенних впливів на нейтрофіли розширюється за рахунок гіперглікемії та мікроальбумінурії, а їх внесок в порушення антиоксидантного захисту зростає.

Слід відзначити, що у хворих з клінічними стадіями ДН киснезалежний метаболізм нейтрофілів суттєво не зростає. Показники спонтанного НСТ-тесту вірогідно не відрізнялись у пацієнтів 1-ої та 2-ої груп, що можна пояснити виснаженням функціональної активності клітин в умовах тривалої гіперглікемії та протеїнурії.

Зниження резервних можливостей нейтрофілів у хворих на ГХ та ДН підтверджується і нашими результатами, отриманими при стимуляції нейтрофілів трипсином (індукований НСТ-тест). Відповідь нейтрофілів на додаткову стимуляцію у хворих цієї категорії була значно знижена в порівнянні з контролем. Підрахунок індексу стимуляції також свідчив про значне виснаження функціональних резервів нейтрофілів при ДН, найбільш виражене при ДН IV-V ст. в порівнянні з пацієнтами з ДН I-III ст., хворими тільки на ГХ та здоровими особами.

Показано, що розвиток як ГХ, так і ДН супроводжується зниженням вмісту в плазмі крові стабільних метаболітів оксиду азоту нітритів/нітратів [11]. Разом з тим при цих захворюваннях

відзначається суттєве зростання пероксинітритів – S-нітрозотіолів. Пероксинітрити на відміну від оксиду азоту мають потужну вазоконстрикторну і цитотоксичну дію, тому підвищення їх вмісту в крові є несприятливим чинником та свідчить про порушення метаболізму оксиду азоту. З огляду на це при патологічних станах вирішального значення для подальшого метаболізму оксиду азоту набуває співвідношення активності та вмісту ферментів відповідальних за синтез оксиду азоту.

Аналіз результатів нашого дослідження, виконаного на нейтрофілах хворих на ГХ та ДН, показали істотне зниження активності конститутивних форм NO-синтази у цих клітинах на фоні зростання активності iNO-синтази.

Висока активність iNO-синтази корелювала з показниками функції нирок. У хворих з коморбідною патологією відзначався зворотний кореляційний зв'язок активності ферменту з ШКФ на доклінічних та клінічних стадіях ДН ($r = -0,923$; $p = 0,001$) та ($r = -0,571$; $p = 0,001$), відповідно та позитивний зв'язок з рівнями МАУ та протеїнурії ($r = +0,860$; $p = 0,001$) та ($r = +0,586$; $p = 0,001$), відповідно.

Слід зазначити, що, як правило, при патологічних станах активність різних ізоформ NO-синтази змінюється не односпрямовано, а самі зміни не завжди приводять до однозначних наслідків. Так, конститутивні ізоформи ферменту залучені в процеси ниркової гемодинаміки, а їх дисфункція може викликати інтрагломерулярну гіпертонію [16]. Індуцибельна NO-синтаза синтезується лише після стимуляції медіаторами запалення і є сильним модулятором його прогресування. Показано, що висока тубулоінтерстиціальна експресія iNO-синтази у хворих нефритами прямо співвідноситься зі ступенем нейтрофільної інфільтрації стромы й ураження каналців, а також з рівнем продукції цитокінів у цих тканинах [16].

Можна припустити, що хронізація патологічного процесу в нирках призводить до дисбалансу системи NO-синтаз в нейтрофілах. Останнє нашло підтвердження в результатах нашого дослідження експресії iNO-синтази в цих клітинах.

Аналіз результатів дослідження експресії iNO-синтази показав, що найбільш виражена експресія ферменту відзначалась в нейтрофілах хворих на ГХ в поєднанні з ДН та залежала від функціонального стану нирок.

Експресія iNO-синтази, асоційованої з імункомпетентними клітинами, може зумовлювати здатність NO виступати як фізіологічний регулятор або ж токсичний агент. Гранулоцитарний NO, що має вільнорадикальну природу, опосередковує свої ефекти через утворення активних форм при взаємодії із супероксидним аніон-радикалом або синглетним киснем. У результаті дії активних метаболітів NO розвивається нітрозуючий стрес, що призводить разом з оксидативним стресом до ушкодження мембран клітин-мішеней, у тому числі клітин нирок та ендотелію, і посилення патологічних [16, 17]

За даними літератури плазма хворих на ДН містить значно вищі рівні S-нітрозотіола, ніж плазма здорових, що може бути пов'язано зі стимуляцією мезангіальних клітин і активацією iNO-синтази на етапі ранніх ушкоджень при ДН, яка призводить до різкого, токсичного підвищення NO в нирках. Крім того, рівні S-нітрозотіола в плазмі негативно корелюють з рівнем нітриту і показниками антиоксидантної системи крові.

З урахуванням вищевикладеного можна зробити висновок, що надзвичай висока активність iNO-синтази та зростання експресії ферменту не дозволяють адекватно утилізувати NO і надлишок такої продукції NO може пошкоджувати клітини нирок та судин.

За даними останніх досліджень близько 90 % бактерицидного потенціалу нейтрофілів обумовлено синтезом ними активних кисневих метаболітів, до яких належить і NO. Як зазначалось субстратом для синтезу NO в організмі є L-аргінін, вміст якого у хворих на ДН значно знижений, можливо у зв'язку з ефектом споживання.

Постійний синтез незначної кількості NO для підтримання фізіологічних функцій клітин відбувається під впливом конститутивних NO-синтаз [18]. Індукційна NO-синтаза експресується під впливом бактеріальних токсинів, медіаторів запалення, ендотеліальних прооксидантів [18]. Як відзначалось вище, постійна стимуляція iNO-синтази призводить до поступового виснаження субстрату (L-аргініну) для утворення необхідних рівнів оксиду азоту. Внаслідок цього знижується інтенсивність утворення NO і, відповідно, знижується бактерицидний потенціал фагоцитуючих клітин, нейтрофілів зокрема. Очевидно, що застосування методів корекції дефіциту NO в умовах недостатньої кількості субстрату недоцільне, а також може супроводжуватися виникненням побічних ефектів та загостренням захворювання. Ми визначали можливість використання з метою корекції дефіциту NO у хворих на ДН та ГХ L-аргініну гідрохлориду – препарату, який містить в собі безпосередній субстрат для синтезу оксиду азоту – L-аргінін та крім того має антиоксидантну та гепатопротекторну дію.

Аналіз результатів нашого дослідження показав, що лікування хворих на ДН в поєднанні з ГХ із застосуванням L-аргініну гідрохлориду сприяє зниженню експресії як CD54 ($p < 0,001$), так і CD11b ($p < 0,001$) та зменшує агрегаційну здатність нейтрофілів ($p < 0,001$).

Використання L-аргініну гідрохлориду в комбінованій терапії призводило до змін метаболічної активності нейтрофілів. Під впливом препарату суттєво знижувалась кількість нейтрофілів, що інтенсивно синтезували та накопичували активні радикали кисню (спонтанний НСТ-тест). Разом з тим зростала реактивність клітин у відповідь на стимуляцію трипсином (індукований НСТ-тест), що свідчить про збільшення резервних можливостей нейтрофілів та відновлення їх мікробіцидності активності.

Характерним проявом покращення функціонального стану нейтрофілів під впливом комбінова-

ної терапії з використанням L-аргініну гідрохлориду є суттєве зменшення дисбалансу системи NO-синтаз в цих клітинах. Як показали результати нашого дослідження, використання комбінованої терапії на тлі зменшення активності iNO-синтази ($p < 0,001$) приводило до підвищення активності cNO-синтази ($p < 0,001$), тобто сприяло перерозподілу активностей у системі NO-синтаз зі зрушенням у бік конститутивних ізоформ ферменту.

Слід відзначити, що з оксидом азоту пов'язана значна кількість ефектів нейтрофілів. Зокрема показано, що адгезія нейтрофілів активується при утворенні супероксидів і може пригнічуватися оксидом азоту [14]. Вищезазначене обумовлює використання L-аргініну гідрохлориду для корекції адгезивних та агрегаційних властивостей нейтрофілів.

Диференційована оцінка результатів лікування показала вірогідно більш високу ефективність комбінованої терапії зі застосуванням L-аргініну гідрохлориду стосовно функціонального стану нирок за рахунок більш ефективного зниження МАУ ($p < 0,05$). Статистично значущих відмінностей між групами в показниках зниження САТ і ДАТ та змін ліпідного обміну не виявлено.

Як ДН, так і ГХ, а тим більше їх поєднання призводять до тривалого перенапруження системи L-аргінін/NO зі зниженням біодоступності оксиду азоту, що відіграє критичну роль у прогресуванні захворювань нирок та стабілізації гіпертензії. Комбінована терапія сприяє зниженню напруженості досліджуваних систем регуляції і поліпшенню клінічного перебігу захворювання. Отже, застосування донаторів L-аргініну у пацієнтів з ДН та ГХ є патогенетично обґрунтованим і сприяє покращенню функціонального стану нирок.

7. Висновки

1. У розвитку та прогресуванні ДН у хворих на ГХ важливе значення мають клітинні механізми запалення, а саме їх нейтрофільна ланка: суттєво зростає експресія адгезивних молекул CD54 і CD11b-інтегрину на нейтрофілах периферичної крові ($p < 0,001$), що сприяє порушенню клітинної кооперації при цих захворюваннях.

2. У хворих на ДН у поєднанні з ГХ на фоні високої киснезалежної активності нейтрофілів знижується їх функціональний резерв, що призводить до посилення деструктивних та запальних процесів в нирках.

3. У хворих з поєднаним перебігом ГХ та ДН хронізація патологічного процесу в нирках призводить до дисбалансу системи NO-синтаз в нейтрофілах: на фоні зменшення активності конститутивних NO-синтаз зростає активність та експресія індукційної NO-синтази; надзвичай висока активність iNOS та зростання експресії ферменту не дозволяють адекватно утилізувати NO, що сприяє пошкодженню клітини нирок та судин.

4. Застосування в комплексній терапії хворих на ДН в поєднанні з ГХ L-аргініну гідрохлори-

ду посилює органопротекторну дію базової терапії, призводить до поліпшення клінічного перебігу захворювання, зменшення албумінурії, коригує функціональні показники нейтрофілів та зменшує дисбаланс в системі NO-синтаз.

Література

1. Горбась, І. М. Епідеміологічна ситуація щодо серцево-судинних захворювань в Україні: 30-річне моніторування [Текст] / І. М. Горбась // Український кардіологічний журнал. – 2013. – № 6. – С. 23–27.
2. Маньковський, Б. Н. Распространенность невыявленного сахарного диабета 2 типа и предиабета в Украине: результаты эпидемиологического исследования «ДИАПАЗОН» [Текст] / Б. Н. Маньковський // Диабет Ожирение Метаболический синдром. – 2014. – Т. 5. – С. 70–75.
3. Дедов, І. І. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [Текст] / І. І. Дедов, М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2015. – № 18 (1S). – С. 11–17.
4. Van Buren, P. N. Current update in the management of diabetic nephropathy [Text] / P. N. Van Buren, R. Toto // Current Diabetes Reviews. – 2013. – Vol. 9, Issue 1. – P. 62–77. doi: 10.2174/157339913804143207
5. Кратнов, А. Е. Внутриклеточный метаболизм нейтрофилов и риск развития сахарного диабета 2 типа у больных с метаболическим синдромом [Текст] / А. Е. Кратнов, Е. Н. Лопатникова, А. А. Кратнов // Сахарный диабет. – 2012. – № 2. – С. 13–16.
6. Zarbock, A. Mechanisms and Consequences of Neutrophil Interaction with the Endothelium [Text] / A. Zarbock, K. Ley // The American Journal of Pathology. – 2008. – Vol. 172, Issue 1. – P. 1–7. doi: 10.2353/ajpath.2008.070502
7. Mogensen, C. E. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy [Text] / C. E. Mogensen // BMJ. – 1983. – Vol. 285, Issue 6343. – P. 685–688. doi: 10.1136/bmj.285.6343.685
8. Selter, M. Widespread tissue distribution, species distribution and changes in activity of Ca²⁺-dependent and Ca²⁺-independent nitric oxide synthases [Text] / M. Salter, R. G. Knowles, S. Moncada // FEBS Lett. – 1991. – Vol. 291, Issue 1. – P. 145–149. doi: 10.1016/0014-5793(91)81123-p
9. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник [Текст] / под ред. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
10. Lomakina, E. B. Adhesion Between Human Neutrophils and Immobilized Endothelial Ligand Vascular Cell Adhesion Molecule 1: Divalent Ion Effects [Text] / E. B. Lomakina, R. E. Waugh // Biophysical Journal. – 2009. – Vol. 96, Issue 1. – P. 276–284. doi: 10.1016/j.bpj.2008.10.001
11. Capellini, V. K. Diabetes and vascular disease: basic concepts of nitric oxide physiology, endothelial dysfunction, oxidative stress and therapeutic possibilities [Text] / V. K. Capellini, A. C. Celotto, C. F. Baldo, V. C. Olivon, F. Viaro, A. J. Rodrigues, P. R. B. Evora // Current Vascular Pharmacology. – 2010. – Vol. 8, Issue 4. – P. 526–544. doi: 10.2174/157016110791330834
12. Chatterjee, A. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation [Text] / A. Chatterjee, J. D. Catravas // Vascular Pharmacology. – 2008. – Vol. 49, Issue 4–6. – P. 134–140. doi: 10.1016/j.vph.2008.06.008
13. Das, U. N. L-arginine, NO and asymmetrical dimethylarginine in hypertension and type 2 diabetes [Text] / U. N. Das // Frontiers in Bioscience. – 2011. – Vol. 16, Issue 1. – P. 13. doi: 10.2741/3672
14. Бабушкина, А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины [Текст] / А. В. Бабушкина // Український медичний часопис. – 2009. – Т. 6, № 74. – С. 45–49.
15. Nunes, S. The role of inflammation in diabetic cardiomyopathy [Text] / S. Nunes, E. Soares, F. C. Pereira, F. Reis // International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research. – 2012. – Vol. 4. – P. 59–73. doi: 10.2147/ijicmr.s21679
16. Baylis, C. Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease [Text] / C. Baylis // AJP: Renal Physiology. – 2007. – Vol. 294, Issue 1. – P. F1–F9. doi: 10.1152/ajprenal.00424.2007
17. Haviarova, Z. Expression of Constitutive Nitric Oxide Synthase Isoforms in Varicose Vein Wall; Preliminary Results [Text] / Z. Haviarová, A. Janegová, P. Janega, Š. Durdík, P. Kováč, V. Štvrtinová, P. Mráz // International Journal of Vascular Medicine. – 2011. – Vol. 2011. – P. 1–6. doi: 10.1155/2011/204723
18. Mitsuke, Y. Nitric oxide synthase activity in peripheral polymorphonuclear leukocytes in patients with congestive heart failure [Text] / Y. Mitsuke, J.-D. Lee, H. Shimizu, H. Uzui, H. Iwasaki, T. Ueda // The American Journal of Cardiology. – 2011. – Vol. 87, Issue 2. – P. 183–187. doi: 10.1016/s0002-9149(00)01313-8

References

1. Gorbas', I. M. (2013). Epidemiologichna sytuacija shhodo sercevo-sudynnyh zahvorjuvan' v Ukraini: 30-richne monitoruvannya. Ukrai'ns'kyj kardiologichnyj zhurnal, 6, 23–27.
2. Man'kovskij, B. N. (2014). Rasprostranennost' nevyjavlennogo saharnogo diabeta 2 tipa i prediabeta v Ukraine: rezul'taty jepidemiologicheskogo issledovanija «DIAPAZON». Diabet Ozhirenie Metabolicheskij sindrom, 5, 70–75.
3. Dedov, I. I., Shestakova, M. V. (2015). Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'nym saharnym diabetom. Saharnyj diabet, 18 (1S), 11–17.
4. Noel Van Buren, P., Toto, R. (2013). Current Update in the Management of Diabetic Nephropathy. Current Diabetes Reviews, 9 (1), 62–77. doi: 10.2174/157339913804143207
5. Kratnov, A. E., Lopatnikova, E. N., Kratnov, A. A. (2012). Vnutrikletochnyj metabolizm nejtrofilov i risk razvitija saharnogo diabeta 2 tipa u bol'nyh s metabolicheskim sindromom. Saharnyj diabet, 2, 13–16.
6. Zarbock, A., Ley, K. (2008). Mechanisms and Consequences of Neutrophil Interaction with the Endothelium. The American Journal of Pathology, 172 (1), 1–7. doi: 10.2353/ajpath.2008.070502
7. Mogensen, C. E. (1982). Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. BMJ, 285 (6343), 685–688. doi: 10.1136/bmj.285.6343.685
8. Salter, M., Knowles, R. G., Moncada, S. (1991). Widespread tissue distribution, species distribution and changes in activity of Ca²⁺-dependent and Ca²⁺-independent nitric oxide synthases. FEBS Letters, 291 (1), 145–149. doi: 10.1016/0014-5793(91)81123-p
9. Men'shikov, V. V. (Ed.) (1987). Laboratornye metody issledovanija v klinike: Spravochnik. Moscow: Medicina, 368.
10. Lomakina, E. B., Waugh, R. E. (2009). Adhesion Between Human Neutrophils and Immobilized Endothelial Ligand

Vascular Cell Adhesion Molecule 1: Divalent Ion Effects. *Biophysical Journal*, 96 (1), 276–284. doi: 10.1016/j.bpj.2008.10.001

11. Capellini, V. K., Celotto, A. C., Baldo, C. F., Olivon, V. C., Viaro, F., Rodrigues, A. J., Evora, P. R. B. (2010). Diabetes and Vascular Disease: Basic Concepts of Nitric Oxide Physiology, Endothelial Dysfunction, Oxidative Stress and Therapeutic Possibilities. *Current Vascular Pharmacology*, 8 (4), 526–544. doi: 10.2174/157016110791330834

12. Chatterjee, A., Catravas, J. D. (2008). Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascular Pharmacology*, 49 (4-6), 134–140. doi: 10.1016/j.vph.2008.06.008

13. Das, U. N. (2011). L-arginine, NO and asymmetrical dimethylarginine in hypertension and type 2 diabetes. *Frontiers in Bioscience*, 16 (1), 13. doi: 10.2741/3672

14. Babushkina, A. V. (2009). L-arginin s tochki zrenija dokazatel'noj medicyny. *Ukrains'kij medichnij chasopis*, 6 (74), 45–49.

15. Nunes, S., Soares, E., Pereira, F. C., Reis, F. (2012). The role of inflammation in diabetic cardiomyopathy. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*, 4, 59–73. doi: 10.2147/ijicmr.s21679

16. Baylis, C. (2007). Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease. *AJP: Renal Physiology*, 294 (1), F1–F9. doi: 10.1152/ajprenal.00424.2007

17. Haviarová, Z., Janegová, A., Janega, P., Durdík, Š., Kováč, P., Štvrtinová, V., Mráz, P. (2011). Expression of Constitutive Nitric Oxide Synthase Isoforms in Varicose Vein Wall; Preliminary Results. *International Journal of Vascular Medicine*, 2011, 1–6. doi: 10.1155/2011/204723

18. Mitsuke, Y., Lee, J.-D., Shimizu, H., Uzui, H., Iwasaki, H., Ueda, T. (2001). Nitric oxide synthase activity in peripheral polymorphonuclear leukocytes in patients with chronic congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology*, 87 (2), 183–187. doi: 10.1016/s0002-9149(00)01313-8

Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Топчій І. І.

Дата надходження рукопису 15.01.2016

Щербань Тетяна Дмитрівна, молодший науковий співробітник відділу нефрології, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», пр. Постишева, 2-а, м. Харків, Україна, 61039

E-mail: Doctortany19@mail.ru

УДК 616.98.-053.2-08-07

DOI: 10.15587/2313-8416.2016.61176

ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ СХЕМ ЕРАДИКАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ В ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ХЕЛІКОБАКТЕР-АСОЦІЙОВАНУ ПАТОЛОГІЮ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

© Т. В. Сорокман, С. В. Сокольник, О.-М. В. Попелюк, В. Г. Остапчук, О. В. Макарова, Л. В. Швигар

Встановлено, що найбільш ефективною схемою антихелікобактерної терапії в дітей із патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту є застосування інгібітора протонної помпи, кларитроміцину та ніфурателю впродовж 10 днів (ерадикація 90 %, зниження відносного ризику рецидиву становить 0,44 (ДІ: 0,17–5,45), а кількість хворих, що необхідно пролікувати для досягнення одного позитивного результату – 3,3 (ДІ: 1,13–12,28))

Ключові слова: діти, *Helicobacter pylori*, патологія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, лікування

*Despite the progress achieved in the eradication of *H. pylori*, the emergence of resistant strains of microorganism requires the search for new medications and treatment regimens.*

Methods. *The study involved 160 children aged 8–18 years with disorders of the upper gastrointestinal tract associated with *Helicobacter*. Mucosal biopsies were used for detection of *H. Pylori*, *CagA* antigen and antibodies to *CagA* antigen were tested in stool before the treatment and 4–6 weeks after the treatment (eradication control). Children were divided into eight groups according to the schemes of *Helicobacter* therapy. The processing of the results was performed using data analysis package Microsoft Office Excel (2003). The difference of indices between the groups was determined using Student's *t* criteria and considered to be significant at $p < 0.05$.*

Results. *It was figured out that in children who took proton pump inhibitors, clarithromycin and nifuratel during 7 and 10 days in anti-*Helicobacter* therapy was the fastest regression of the main clinical manifestations of the disease was observed ($p < 0.05$). The highest effect of eradication was achieved in patients taking proton pump inhibitor, clarithromycin and nifuratel within 10 days (90 %, decrease of relative risk of recurrence is 0.44 (CI: 0.17–5.45), and the number of patients who should receive treatment to achieve one positive result – 3.3 (CI: 1.13–12.28).*

Conclusions.

*1. Different efficiency of *Helicobacter* therapy in children with *Helicobacter*-associated pathologies of the upper gastrointestinal tract was determined.*

*2. Eradication of *H. pylori* was observed in 80% of children in third, sixth and seventh groups. The most effective scheme of anti-*Helicobacter* therapy in children was the use of proton pump inhibitor, clarithromycin and nifuratel within 10 days (90 % eradication)*

Keywords: children, *Helicobacter pylori*, pathology of the superior portions of gastro-intestinal tract, treatment