

СЕЛЕНОВМІСНІ ПРЕПАРАТИ В ЛІКУВАННІ ГЕМАТУРИЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

Стрижак В.В., Кишко М.М., Мушка Н.О.

Ужгородський держуніверситет

Гематурія - один із типових проявів імунзапальних нефропатій, особливо гломеруло-нефритів, залишається актуальною проблемою для клініцистів, патоморфологів та патофізіологів. Цей симптом є раннім і часто основним проявом хвороби. При виявленні понад 50 тис. еритроцитів в одному мл сечі за пробою Нечипоренко говорять про гематуричний компонент за умови сечового провідного синдрому. Не дивлячись на значну кількість наукових досліджень з питань патогенезу, клінічних особливостей та патогенетичного лікування гематурії при імуніопосередкованих нефропатіях, єдиної думки з цього приводу не існує. Величезна кількість публікацій з даної проблематики ставить більше запитань, аніж дає відповідей.

На сьогодні спірними є як доцільність виділення гематуричного гломерулонефриту в окрему форму захворювання, так і погляди стосовно місця виходу еритроцитів із судинного русла в сечу. Ряд авторів доводять гломерулярний механізм гематурії (через пошкоджену базальну мембрану клубочка), інші вказують на канальцевий генез останньої (із судин навколосанальцевої дивовижної сітки через пошкоджену стінку канальців) *цит. за [5, 8]*.

При дослідженні клініко-лабораторних кореляцій з'ясувалось, що гематурія того чи іншого ступеню спостерігається у хворих з усіма морфологічними формами гломерулонефритів, але як основна ознака частіше є проявом мезангіопротроліферативного морфологічного варіанту [24, 25, 39] та досить частого його підваріанту з депозитами IgG та IgA в мезангіальній речовині - IgA - нефропатії [25].

Механізми патогенезу гематурії, які на сьогодні обговорюються в літературі, поділяють на загальні та локальні [8]. Серед локальних виділяють місцеві судинні зміни (локальний мікротромбоваскуліт) [3, 6, 35], ураження гломерулярної базальної мембрани із збільшенням розмірів її пор [14, 26, 40], проліферація мезангію із змінами морфологічних особливостей та функції останнього [26, 40], тубуло-інтерстиціальні зміни [16, 25], зміни заряду та шарів базальної мембрани гломерул. Із загальних механізмів найбільша увага приділена змінам електричного заряду еритроцитів, порушенням структурних та функціональних характеристик еритроцитів [14] та генералізованій мікроангіопатії із залученням ниркових судин [7].

На сьогодні вважається, що патогенетично імунізапальні гломерулопатії зумовлені активацією чотирьох взаємозв'язаних біологічних систем, яка індукує процес запалення ниркових клубочків (імунної, комплементу, гемокоагуляційної та калікреїн-кінінової) *цит. за [8]*. Більшість ланок ме-

ханізмів гломерулопатій з гематурією реалізуються через пошкодження цілісності мембран із збільшенням розмірів їх пор та змінами поверхневого заряду, суттєву роль при яких відіграють вільнорадикальні процеси та перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), тісно пов'язані із запаленням та деструкцією цитомембран [15].

Виходячи з наведеного вище, на сьогодні з метою патогенетичного лікування гематурії при імуніопосередкованих нефропатіях рекомендуються до використання комбінації препаратів, що впливають на мембрани через корекцію процесів ПОЛ та стану антиоксидантної системи (АОС). Найбільшопрацьованою комбінацією є поєднане використання унітіолу (протягом місяця), димефосфону (протягом місяця), делягілу чи плаквенілу та альфа-токоферолу (впродовж 6-12 міс.) Наводяться дані, що така комбінація дозволяє добитись позитивних результатів у 70-75% випадків [9].

Вищенаведена комбінація використана нами для лікування 18 хворих на гломерулонефрит з сечовим синдромом та гематуричним компонентом. Протягом 12 міс. лікування, яке починали в стаціонарі та продовжували під систематичним диспансерним спостереженням в амбулаторних умовах, повної ремісії (тобто зниження рівня еритроцитів у сечі до норми при кількісному дослідженні організованого сечового осаду за пробою Нечипоренко) не вдалося досягнути в жодному випадку. Часткова ремісія (зниження кількості еритроцитів менше 50 тис. за Нечипоренко) досягнута у 11 (61,1%) із пролікованих хворих. Окрім того, при використанні вищенаведеної комбінації у 2 хворих розвинувся медикаментозно-алергічний дерматит, пов'язаний з використанням унітіолу. Наростання рівня активності в крові печінкових трансаміназ, яке ми пов'язували з гепатотоксичним ефектом амінохінолінових похідних, спостерігалось у 5 з пролікованих хворих.

Виходячи з недостатньої ефективності такої комбінації, відносної дороговизни останньої та багатьох побічних дій препаратів, які в певних випадках домінували над лікувальним ефектом, ми почали робити спроби пошуку нових комбінацій препаратів для лікування гематуричного компоненту при гломерулонефритах.

Впродовж останніх років на нашій кафедрі (госпітальної терапії УжДУ) ведеться дослідження синдрому пероксидації як фактору патогенезу цілої низки захворювань, а також метаболізму мікроелементу селену, як важливої складової частки АОС захисту організму людини.

Мікроелемент селен, який до недавнього часу вважався токсичним для організму людини елементом цит. за [4], на сьогодні визнаний життєво необхідним, есенціальним для людини елементом, з дефіцитом якого в організмі може розвинути ціла низка захворювань та патологічних станів [12]. Так, доведено, що селен володіє протизапальними, антипроліферативними, імуномодулюючими властивостями, антигістамінним, віростатичним та антибактеріальним ефектом [2, 10, 13, 37], захищає організм людини від токсичного впливу ряду хімічних сполук і важких металів, пом'ягшуючи їх негативний вплив на організм навіть за умов підвищеної концентрації останніх у крові [11, 12, 23, 30]. Всі вищепераховані фактори, як відомо, приймають пряму чи опосередковану участь в ураженні нирок.

На сьогодні в пізнанні біохімічної ролі селену досягнуто значного прогресу. Встановлено, що селеновмісні білки, виділені з тканин, володіють ферментативними та регуляторними функціями, беруть участь у детоксикації продуктів пероксидації, впливають на окислення жирних кислот, контролюють стан клітинного та гуморального імунітету [37, 38, 41].

Селен міститься в організмі людини в кількостях, що вираховуються мікрограмами, але фізіологічна роль його незвично значна. Добова потреба здорової людини в селені - мінімальна 50 мкг, оптимальна 200 мкг.

Даний мікроелемент входить до активного центру глутатіонпероксидази (ГП) тканин ссавців - ключового ферменту АОС захисту [36]. Основним місцем синтезу ГП плазми, за припущеннями ряду дослідників, є саме епітеліоцити проксимальних каналців нирок [18]. Крім цього, клітинний ізофермент ГП в клубочках виявлено в подоцитах та парієтальних епітеліоцитах, з чим пов'язують пригнічення нефроцитам протіокисні властивості [22]. Можна допустити, що саме із-за основного місця синтезу ГП в нирках, вивчаючи вміст селену в органах і тканинах людського організму, більшість дослідників виявили його найвищі концентрації саме в нирковій тканині [1].

З функціонуванням ГП тісно пов'язана дія вітаміну Е, тому адекватне забезпечення організму токоферолом знижує його потребу в селені (але не замінює останній). Синергізм альфа-токоферолу та селену зумовлений тим, що, будучи компонентом клітинних мембран, токоферол обриває ланцюг вільнорадикального окислення ліпідів, чим знижує рівень утворення їх гідропероксидів [29]. У той же час, ГП каталізує відновлення вже утворених форм гідропероксидів до нетоксичних форм.

В доступній нам літературі (завдяки мережі Інтернет) ми знайшли окремі повідомлення про стан метаболізму селену при ниркових захворюваннях. Так, доведено зниження рівня селену в крові, який корелював з активністю ГП у хворих з Балканською

ендемичною нефропатією [31, 32] та IgA-нефропатією [19], основним клінічним проявом якої часто буває саме рецидивуюча гематурія. Багато повідомлень про зниження рівня селену в крові та пов'язаний з ним прискорений розвиток атеросклерозу і підвищений рівень смертності від серцево-судинних ускладнень у хворих з хронічною нирковою недостатністю, яке спостерігалось незалежно, як у хворих на симптоматичному консервативному лікуванні, так і лікованих програмним гемодіалізом [20, 21, 27, 33]. Є дослідження про позитивний вплив дієтичного додатку селену на розвиток імуноопосередкованих нефропатій через зниження активації системи комплементу, особливо альтернативного шляху останньої [28]. У хворих з початковими проявами хронічної ниркової недостатності додаток селену до лікування сприяв покращенню швидкості клубочкової фільтрації [17]. Цікавими є результати експериментальних досліджень, в яких встановлено пригнічуючий вплив дієти з додаванням селену та вітаміну Е на прогресування гломерулонефриту через зниження мезангіальної проліферації [34].

Всі вищенаведені дані дозволили нам зробити припущення про можливу ефективність поєданого використання мікроелементу селену та вітаміну Е в патогенетичному лікуванні гематуричного гломерулонефриту, як засобів, що володіють вираженими мембраностабілізуючими властивостями.

Під нашим спостереженням знаходилось 27 хворих на гломерулонефрит з сечовим синдромом та гематуричним компонентом, діагноз у яких обґрунтовано відповідними анамнестично-клініко-лабораторними критеріями (в групу не включались хворі з повністю не виключеними урологічними причинами гематурії.) Поряд з відповідними дієтично-режимними рекомендаціями дані хворі добровільно приймали по 200 мкг селеноліків за добу у вигляді селенометионіну та селеніту натрію (виходячи з оптимальної потреби здорової людини в селені). 11 хворих поряд з цим приймали по 100 мг за добу альфа-токоферолу.

Оцінюючи ступінь еритроцитурії в динаміці лікування, ми виявили наступні зміни. У 14 хворих ще до закінчення тритижневого курсу лікування в стаціонарі відмічено часткову ремісію гематуричного компоненту. Впродовж 6-8 місяців підтримуючої терапії в амбулаторних умовах у 18 хворих досягнуто повної ремісії, у 9 - часткової ремісії гематуричного компоненту. Отже, позитивний вплив селеновмісних препаратів на вираженість гематурії очевидний. Позитивна динаміка спостерігалась як у хворих, лікованих виключно селеноліками, так і у хворих, для лікування яких поряд із препаратами селену використовували вітамін Е, однак в останньому випадку позитивні зміни наставали швидше, що свідчить про доцільність поєданого використання селеноліків з токоферолом для лікування гематурич-

них гломерулонефритів. За час спостереження якихось ускладнень, побічних дій чи ознак непереносимості препаратів не відмічено в жодному випадку.

Вищенаведена комбінація дозволили досягти ремісії і в 6 хворих, які раніше тривало неефективно лікувались іншими препаратами. При оцінці впливу поєданого використання вищезгаданої комбінації на ліпідний спектр крові, відмічено незначне зниження рівня холестерину та суттєве зниження рівня

найбільш атерогенних фракцій - бета- та пребета-ліпопротеїдів.

Результати спостереження дозволяють рекомендувати використання препаратів, що містять селен в комплексі з препаратами токоферолу в лікуванні гематуричних гломерулонефритів. Подальше вивчення метаболізму селену, його участі в патогенетичних механізмах, впливу на ефективність лікування та прогресування гломерулонефритів вважаємо доцільним та перспективним.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. Селен. (Совместное издание программы ООН по окружающей среде Международной организации труда и ВОЗ).-Женева, 1989.-270 с.
2. Голенева А.Ф., Прохорова Т.С., Недугов А.Н. и др. Синтез и биологическая активность селеноорганических соединений. В кн.: Естественные науки-здравоохранению: Тезисы докладов.-Перьм, 1989.-С.61.
3. Грицюк А.И., Амосова Е.Н., Грицюк И.А. Практическая гемостазиология. -К.: Здоровья, 1994.-256 с.
4. Гусарова Н.К., Кузнецова З.З., Потапов В.А. и др. //Хим.-фарм. журнал.- 1984.-т.18.-№1.-С.26-28.
5. Дудар І.О. // Врacheб. Дело.-1991.-№4.-С.21-26.
6. Иванов Е.П. Руководство по гомеостазиологии.-Минск: Беларусь, 1991.- 300 с.
7. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.И. Иммуногенез, гемостаз, неспецифическая резистентность организма.- М.: Медицина, 1993.-320 с.
8. Лапчинська І.І. // Лік. справа.-1997.-№6.-С.22-27.
9. Нефрологія./Л.А.Пиріг, О.І.Дядик, Ж.Д.Семідоцька та ін: За ред. Л.А.Пирога.-К.: Здоров'я, 1995.-321 с.
10. Селен і ревматоїдний артрит.// Врache.-1992.-№ 8.-С.35.
11. Строчкова Л.С.//Успехи современной биологии.-1990.-т.110.-№4.-С.101-117.
12. Таболин В.И., Дешкина М.Ф., Демин В.Ф. и др.//Педиатрия.-1983.-№11.-С.76-78.
13. Тагдиси Д.Г., Гусейнова Л.М., Алиев С.Д. и др. О значении дефицита или избытка лития и селена при иммунопатологических процессах. В кн.: Микроэлементозы человека: Материалы всесоюзного симпозиума.-М., 1989.-С.280-281.
14. Тареев Е.М. //Нефрология: Руководство для врачей/Под ред. И.Е.Тареевой.-М.: Медицина, 1995.-С.5-20.
15. Тареева И.Е. //Тер. Арх.-1996.-№6.-С.5-10.
16. Шулушко Б.И. Болезни печени и почек.-СПб.: Издательство РЕНКОР, 1995.-480 с.
17. Ademuyiwa O., Ngaha E.O., Ubah F.O.//J.Trace Elem. Electr. Health Dis.-1990.-4;3-P.157-161.
18. Avissar N., Ornt D.B., Yagil Y. Et al.//там же.-1993.-7;4-P.242-244.
19. Bellisola G., Guidi G.C., Cingue J. Et al.//Kidney int.-1996.-50;3.-P.1032-1043.
20. Bonomini M., Forster S., Manfrini V. Et al.//Nephron.-1996.-72;2.-P.197-204.
21. Bonomini V., Albertazzi A.//Artif.Organs.-1995.-19;5.-P.443-448.
22. Conz P.A., Bevilagua P.A., La Grega G. Et al.// Chung. Hua. Hsueh. Tsa. Clin.-1993.-73;11.-P.645-646.
23. Diplak A.T., Watkins W.J., Heurson M.//Annls. Clin. Res.-1986.-v.18.-P.55-60.
24. Fairley K.F., Birch D.F.//Kidney Int.-1992.-v.21.-P.105-108.
25. Fairley K.F., Birch D.F.//Kidney Int.-1993.-v.44.-P.9-12.
26. Froom P., Banbassat J. Microscopic hematuria: significance and selection bias//XIII th. Int. Congr. Of Nephrol.-Jerusalem.- June 13-18.-1993.-P.566.
27. Girelli D., Olivieri O., Stanzial A.M. et al. //Clin. Sci.-1993.-84;6.- P.611-617.
28. Hou J.C., Jiand Z.Y., On Z.F.//Clin. Sci.-1993.-84;6.- P.624-631.
29. Leibovitz B., Hu M.-L., Tappel A.E.//J.Nutr.-1990.-120;1.-P.97-104.
30. Magos L., Clarkson T., Sparrow S.//Arch.Toxic.-1987.-v.60.-P.422-426.
31. Maksimovic Z.J.//Kidney Int.-1991.-40;34.-S.12-14.
32. Mihailovic M., Lindberg P., Jovanovic J.//Biol.Trace.Elem.Res.-1992.-v.33.- P.129-133.
33. Milly K., Wit L., Diskin C., Tulley R.//Nephron.-1992.-61;2.-P.139-144.
34. Nath K.A., Salahudeen A.K., Clark E.C. et al.//Kidney Int.-1992.-42;38.-P.109-113.
35. Praga M., Toledo T.//Kidney Int. - 1995.-42;1.- P.275.
36. Rotruck J.E., Pope A.L., Ganther H.E. et al.//Science.-1973.-v.179.-P.588-590.
37. Spallholz J.E. Selenium and glutathione peroxidase: Essential nutrient and antioxidant component of the immune system//Antioxidant and immune Funct: Agr.and Food Chem. Div. Amer. Cem. Soc. Symp.(Los Angeles, Calif., 1988).-New-York; London, 1990.-P.145-158.
38. Stadtman T.C.//Ann. Rev. Biochem.-1980.-v.49.-P.93-110.
39. Valentin S.M., Daha M.R., Van L.A.//Meth.J.Med.-1994.-v.27.-P.340-349.
40. Vaziri N.D.//Nephron.-1991.-v.127.-P.1234-1239.
41. Wendel A.//Phosph., sulfur and silicon and relat. Elem.-1992.-67;1-4.-P.405-415.

РЕЗЮМЕ

Селенсодержащие препараты в лечении гематурического гломерулонефрита (обзор литературы и собственные наблюдения)

Стрижак В.В., Кишко Н.М., Мушка Н.О.

В статье приведен анализ обзора литературы относительно роли микроэлемента селена в патогенезе гломерулонефритов с гематурией. На основании собственных наблюдений показана целесообразность использования селенсодержащих препаратов в качестве средств патогенетической терапии гематурического компонента при гломерулонефритах.

SUMMARY

Selenium-containing medicines in treatment of hematurical glomerulonephritis (summarising the literature and personal observations)

V.V.Stryzhak, N.M.Kyshko, N.O.Mushka

The analysis of the literature summary about the role of Selenium microelement in the pathogenesis of glomerulonephritis with hematuria is done in present article. The expediency of the usage of selen containing medicines as the remedy for pathogenetic therapy of hematurical component at the glomerulonephritis is shown on the basis of personal observations.