

8. Hosohata K. Urinary vanin-1 as a novel biomarker for early detection of drug-induced acute kidney injury / K. Hosohata, H. Ando, A. Fujimura // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2012. – Vol. 3, № 341. – P. 656-662.
9. Ghuysen M.S. Les medicaments dangereux pour le rein / M.S. Ghuysen // Archives de pediatrie. – 2005. – № 12. – P. 728-730.

АНТИБІОТИКИ: ВІКОВІ АСПЕКТИ НЕФРОТОКСИЧНОСТІ

*В.Й. Мамчур, Н.В. Хомяк, В.І. Опрішко, О.В. Хомяк, К.О. Сквірська,
Л.І. Шпак, Л.Б. Бережна*

Резюме. У короткому огляді проаналізовані вікові аспекти нефротоксичності при антибіотикотерапії, головні її патофізіологічні механізми, способи діагностики, профілактики та корекції нефропатії.

Ключові слова: антибіотики, нефротоксичність, побічні ефекти.

ANTIBIOTICS: AGE-SPECIFIC ASPECTS OF NEPHROTOXICITY

*V.I. Mamchur, N.V. Khomyak, V.I. Opryshko, Ye.V. Khomyak, K.O. Skvirskaya,
L.I. Shpak, L.B. Berezhnaya*

Abstract. Age-specific aspects of nephrotoxicity with antibiotic therapy, its main pathophysiological mechanisms, methods of diagnosis, prevention and correction of nephropathy have been analyzed in a brief review.

Key words: antibiotics, nephrotoxicity, side effects.

SI “Medical Academy of Ukraine’s MHC” (Dnepropetrovsk)
Regional Hospital for Disabled Veterans of the Great Patriotic War (Dnepropetrovsk, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 155-157

Надійшла до редакції 10.08.2012 року

© В.И. Мамчур, Н.В. Хомяк, В.И. Опрышко, Е.В. Хомяк, К.А. Сквирская, Л.И. Шпак, Л.Б. Бережная, 2012

УДК 616.12-008.331.1:616-008.9

І.В. Мартинів, І.Г. Купновицька

ВПЛИВ ГОМОЦИСТЕЇНУ НА ПЕРЕБІГ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Резюме. У 144 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) II стадії (72 пацієнти з гіпертонічною хворобою (ГХ) і 72 хворих на симптоматичну артеріальну ренопаренхімну гіпертензію (САРГ)) вивчали взаємозв'язок між показниками артеріального тиску, рівнем мікроальбумінурії (МАУ), екскреції β_2 -мікроглобулінурії, показниками ліпідограми і рівнем гомоцистеїну в сироватці крові. Встановлено, що хворі на САРГ мають вищі рівні діастолічного артеріального тиску вночі, що призводить до вираженішої мікроальбумінурії і екскреції β_2 -мікроглобуліну із сечею. Пацієнтам з ГХ характерні

більш вищі рівні проатерогенних ліпопротеїнів і загального холестерину, а пацієнтам із САРГ – тригліцеридів. У більшості осіб відмічено підвищення рівня гомоцистеїну сироватки крові, причому вираженіше в пацієнтів із САРГ. Гомоцистеїн проявляє нефротоксичну дію, що призводить до швидшого і глибшого ураження функціонального апарату нирок і супроводжується більш агресивним перебігом АГ і раннім розвитком ускладнень.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, мікроглобулінурія, β_2 -мікроглобулінурія, гомоцистеїн.

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) на сьогоднішній день посідає одне з перших місць за розповсюдженістю, соціальною значимістю та розвитком ускладнень у світі та Україні зокрема. Доведеним є чіткий взаємозв'язок між високим рівнем артеріального тиску (АТ) та функціональним станом нирок, який має вигляд порочного кола – АГ є одним із найбільш вагомих факторів, які призводять до ураження функціонального апарату нирок і разом з тим будь-яке пошкодження нирок супроводжується підвищенням АТ [7].

Незважаючи на наявність великого арсеналу засобів, направлених на зниження АТ і запобігання негативному впливу на органи-мішені, у практичній медицині і надалі існує проблема адекватного лікування АГ. Тому постійно проводиться вивчення нових факторів ризику, а також розробляються шляхи їх корекції.

Велика увага в даний час приділяється рівню гомоцистеїну (ГЦ) сироватки крові. Для нормального функціонування організму є необхідний низький вміст цієї потенційно цитотоксичної амі-

нокислоти – <10 мкмоль/л. Близько 30% ГЦ знаходиться у вільному, не зв'язаному з білками стані. Ця вільна фракція легко фільтрується через базальну мембрану клубочків, 99,5 % її реабсорбується і підлягає перетворенню в клітинах каналців нирок [2]. Експериментально доведеним є прямий нефротоксичний вплив ГЦ на функціональний апарат нирок [7]. Крім того, у дослідженні Hoorn Study показано, що гіпергомоцистеїнемія є незалежною детермінантою розвитку мікроальбумінурії (МАУ) серед осіб, що не хворіють на цукровий діабет [8]. Але на сьогоднішній день достеменно не відомо патогенетичного взаємозв'язку між рівнем гомотеїну та функціональним станом нирок у хворих на АГ.

Мета дослідження. Вивчення впливу гіпергомоцистеїнемії на перебіг артеріальної гіпертензії, ураження нирок, а також її взаємозв'язок з іншими традиційними факторами ризику.

Матеріал і методи. Обстежено 144 хворих на АГ II стадії віком від 24 до 72 років (середній вік $55,6 \pm 1,34$ року), які проходили стаціонарне лікування у кардіологічному відділенні Центральної міської клінічної лікарні м. Івано-Франківська. Середня тривалість АГ становила $8,3 \pm 1,96$ року. Всі пацієнти до початку дослідження не отримували антигіпертензивної терапії. У дослідження не включали хворих на АГ III стадії, з вторинними АГ, окрім ренопаренхімною, із серцевою недостатністю II Б стадії, із систолічною дисфункцією лівого шлуночка, хронічною нирковою недостатністю III-IV ст., некомпенсованим цукровим діабетом, з ураженням печінки, онкологічними захворюваннями, психічними розладами, вагітних або матерів-годувальниць. Досліджувані особи були розподілені на дві групи пацієнтів: I – 72 хворих на АГ II стадії, а II – 72 пацієнти із симптоматичною артеріальною ренопаренхімною гіпертензією (CPAG) II стадії на тлі сечокам'яної хвороби. Крім того, обстежена група з 10 практично здорових осіб (ПЗ), відповідного віку та статі.

Всім пацієнтам проводили добове моніторування (ДМАТ) за допомогою апарата Cardiotens-01 («Meditech», Угорщина). Окрім загальноклінічних методів обстежень, всім особам імуноферментним методом визначали рівень ГЦ у плазмі крові за допомогою реактиву Axis-Shield (Великобританія), ліпідограму, рівень МАУ, β_2 -мікроглобулінурії (β_2 -МГ) у сироватці крові за допомогою реактивів ORGenTec GmbH (Німеччина). Оцінку функції нирок проводили шляхом визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) розрахунковим методом за допомогою формули Cockcroft-Gault (Cockcroft, Gault, 1976).

Результати досліджень обробляли статистично за допомогою програми Statistica 8,0 з обчислюванням середньої арифметичної похибки, використанням t-критерію Стьюдента та проведенням кореляційного аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення. За даними проведеного ДМАТ констатовано, що перебіг АГ у пацієнтів із CPAG має дещо інший

перебіг, аніж у хворих на АГ. Так, для них характерними є вищі рівні діастолічного тиску (ДАТ), особливо в пасивний період доби – $104,66 \pm 3,46$ мм рт.ст. супроти $81,13 \pm 2,28$ мм рт.ст. у хворих на АГ у цей же часовий інтервал ($p < 0,001$). Установлено також відмінність і в рівнях систолічного АТ (САТ). У пацієнтів із CPAG цей показник вищий вночі – $163,4 \pm 3,96$ мм рт.ст. супроти $155,33 \pm 4,02$ мм рт.ст. у хворих на АГ ($p < 0,05$). В активний період доби відмічено тенденцію до вищих рівнів САТ у пацієнтів I групи ($p > 0,05$).

Рівень креатиніну в сироватці крові достовірно вищий в обох досліджуваних групах ($p < 0,001$), але в пацієнтів з CPAG цей показник на $10,78$ % вищий ($p < 0,01$). Відповідно швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) менша – $72,20 \pm 1,41$ мл/хв супроти $76,96 \pm 1,34$ мл/хв у групі хворих з АГ ($p < 0,05$) і вірогідно менша в обох групах хворих, аніж у здорових ($p < 0,001$), що свідчить про більше ураження нирок у пацієнтів із CPAG.

На сьогоднішній день МАУ є найбільш надійним доклінічним критерієм пошкодження ниркових клубочків і маркером максимальної ймовірності розвитку хронічної серцевої недостатності, гострого інфаркту міокарда та інсульту у хворих на АГ [3]. У нашому дослідженні виявлено вірогідно вищі рівні МАУ порівняно зі здоровими ($p < 0,001$) – у $3,35$ разів в осіб I групи і в $6,62$ разів в II групі. Очевидно, що в пацієнтів II групи МАУ була вищою на $67,7$ %, аніж у хворих на АГ ($p < 0,01$) і становила $74,3 \pm 11,7$ мг/добу. При проведенні кореляційного аналізу виявлено вірогідний зв'язок між рівнем САТ та МАУ, який виразніший у пацієнтів з АГ ($r = 0,47$, $p < 0,001$ та $r = 0,36$, $p < 0,01$). Між рівнем ДАТ та МАУ сильніший кореляційний зв'язок був виявлений, навпаки, у хворих на CPAG ($r = 0,22$, $p > 0,05$ і $r = 0,12$, $p > 0,05$ відповідно). Тривала та виражена вазоконстрикція судин ниркових клубочків погіршує функцію нирок, що супроводжується зростанням екскреції МАУ із сечею, а також пояснює вищі рівні ДАТ у цих пацієнтів, аніж у пацієнтів з АГ. У хворих на АГ виявлено кореляційний зворотний зв'язок між рівнем МАУ та ШКФ ($r = 0,28$, $p < 0,05$), у пацієнтів із CPAG цей зв'язок слабший ($r = 0,19$, $p > 0,05$).

Очевидно, підвищена екскреція МАУ є наслідком порушення міжклітинної взаємодії в капілярних петлях ниркових клубочків, пов'язаної з глобальною дисфункцією гломерулярних ендотеліоцитів [3, 6].

β_2 -МГ – є одним із маркерів порушення функції каналцевого апарату нирок. Підвищений рівень β_2 -МГ реєструвався в $63,3$ % пацієнтів з АГ і у $86,7$ % осіб II групи і становив відповідно $0,897 \pm 0,218$ мкг/мл і $2,45 \pm 0,58$ мкг/мл ($p < 0,001$). Отже, рівень β_2 -МГ був вищим у $2,7$ разів у хворих на CPAG, аніж у хворих на АГ ($p < 0,001$), що свідчить про значиміше ураження і каналцевого апарату нирок, оскільки на рівень добової екскреції β_2 -МГ при АГ більший вплив має порушення внутрішньониркової, аніж центральної гемодина-

міки [1]. У пацієнтів I групи встановлено позитивний кореляційний взаємозв'язок між рівнями САТ і ДАТ та β_2 -МГ – ($r=0,73$, $p<0,001$ і $r=0,47$, $p<0,05$) відповідно. Для хворих на САРГ такий взаємозв'язок характерний лише для САТ ($r=0,64$, $p<0,01$). Механізмами формування надлишкової екскреції β_2 -МГ може бути надлишкова фільтрація даного білка через гломерулярний фільтр, що перевищує допустимий бар'єр його реабсорбції епітелієм проксимальних канальців, а також порушення зворотного захвату β_2 -МГ канальцями нирок внаслідок патологічних змін внутрішньониркової гемодинаміки, і в тому ж числі в навколочанальцевих капілярах і тонуса еферентних артеріол. Імовірно є нефротоксичний ефект «профільтрованого» альбуміну на тубулоінтерстиціальну тканину з подальшим формуванням інтерстиціального фіброзу. Власне, ці механізми формують ураження канальцевого апарату нирок, що поряд із порушенням клубочкової фільтрації призводить до формування і прогресування гіпертензивної нефропатії [1, 5].

При оцінці ліпідного спектра крові виявлено, що всі показники ліпідограми були вірогідно вищими в обох групах пацієнтів порівняно з ПЗ ($p<0,001$). Але в пацієнтів з ЕГ рівень загального холестерину (ЗХ) був на 14,1 % вищим, ніж у хворих на САРГ ($p<0,01$). Аналогічно відмічено на 17,3 % вищий рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у цих же пацієнтів ($p<0,01$). Рівень тригліцеридів (ТГ) був вищим у 1,63 раза у хворих на САРГ. Рівні ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) суттєво не відрізнялися в обох групах досліджуваних, але були практично в 1,5 раза нижчими порівняно з практично здоровими особами. Отже, пацієнтам з ЕГ властиві виражені порушення ліпідного спектра крові (окрім рівня тригліцеридів) порівняно з хворими на САРГ. А значно вищий ризик серцево-судинних ускладнень характерний є для пацієнтів із дисфункцією нирок [7].

У переважної більшості пацієнтів з АГ визначено підвищений рівень ГЦ сироватки крові. Так, нормальний рівень ГЦ (<10 мкмоль/л) мали лише 7 % хворих на ЕГ. Серед хворих на САРГ таких не виявлено. У пацієнтів із САРГ рівень ГЦ у сироватці крові був вірогідно вищим, ніж у хворих на ЕГ – $19,96\pm 0,58$ супроти $16,73\pm 0,49$ мкмоль/л ($p<0,01$). При проведенні кореляційного аналізу у хворих на САРГ встановлено пряму кореляцію між рівнем ГЦ та САТ ($r=0,42$, $p<0,01$), рівнем ТГ ($r=0,55$, $p<0,01$). У пацієнтів обох груп рівень ГЦ прямо корелював з рівнем ЗХ ($r=0,36$, $p<0,01$ і $r=0,47$, $p<0,01$) відповідно та з рівнем ЛПНЩ ($r=0,42$, $p<0,01$, $r=0,57$, $p<0,01$). Цікавим є виявлений прямий кореляційний середньої сили зв'язок між МАУ і ЗХ у хворих на ЕГ ($r=0,65$, $p<0,001$). У пацієнтів із САРГ цей зв'язок значно слабший ($r=0,28$, $p<0,05$). І навпаки, у цих осіб виявлені позитивні кореляційні зв'язки між рівнем МАУ та ГЦ ($r=0,45$, $p<0,01$), між рівнем β_2 -МГ та ГЦ ($r=0,56$, $p<0,01$), у той час як для

пацієнтів з ЕГ він був значно слабшим. Очевидно, гіпергомоцистеїнемія володіє не тільки токсичною дією на ендотелій судин (ниркових зокрема) [8, 9, 10], але й у сукупності з атерогенними фракціями ліпідів проявляє синергічний проатеросклеротичний вплив. Тому, у пацієнтів із САРГ перебіг АГ є агресивніший, і зі зниженням функції нирок різко зростає кількість кардіоваскулярних подій.

Висновки

1. У хворих на артеріальну гіпертензію з патологією нирок має місце агресивніший перебіг хвороби як щодо рівнів систолічного артеріального тиску і діастолічного артеріального тиску, особливо в нічний період, так і з боку функціонального стану нирок.

2. Хворим на гіпертонічну хворобу притаманні вищі рівні загального холестерину та проатерогенних фракцій ліпопротеїнів, а в пацієнтів із симптоматичною артеріальною ренопаренхімною гіпертензією виявлено вищі рівні тригліцеридів при практично однакових рівнях антисклеротичних ліпопротеїнів високої щільності в обох групах пацієнтів.

3. Більшість хворих на артеріальну гіпертензію мають підвищений рівень гомоцистеїну в сироватці крові. У пацієнтів із симптоматичною артеріальною ренопаренхімною гіпертензією рівень гомоцистеїну практично на 25 % вищий, ніж у хворих на гіпертонічну хворобу, що прямо корелює з тяжкістю перебігу захворювання, здійснює нефротоксичний вплив, який проявляється зростанням мікроальбумінурії, збільшенням екскреції β_2 -мікроглобулінів.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується пошук нових методик лікування, які б ефективно знижували рівень гомоцистеїну в пацієнтів із гіпертонічною хворобою.

Література

1. Коркушко О.В. Клінічно-діагностичне та прогностичне значення гіпербета-2-мікроглобулінурії у процесі формування нефропатії при гіпертонічній хворобі / О.В. Коркушко, Р.Л. Кулич // Acta Medica Lviv. – 2008, додаток 1. – № XIV. – С. 95-102.
2. Мурашко Н.К. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сосудистых событий / Н.К. Мурашко, П.П. Кравчун // Здоров'я України. – 2009. – № 6 (211). – С. 66-67.
3. Мухин Н.А. Микроальбуминурия – универсальный маркер неблагоприятного прогноза / Н.А. Мухин, В.В. Фомин, С.В. Моисеев // Клини. мед. – 2008. – № 11. – С. 4-9.
4. Мухин І.В. Гомоцистеїн при кардіоваскулярній патології, асоційованій і не асоційованій з хронічною нирковою недостатністю / І.В. Мухин, І.М. Родін // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 1. – С. 67-71.
5. Поливода С.Н. Клинико-диагностическое значение β_2 -микроглобулинурии как доклинического маркера гипертензивной нефропатии /

- С.Н. Поливода, А.А. Черепок, Р.Л. Кулинич // Укр. кардіол. ж. – 2006. – № 2. – С. 64-68.
6. Радченко Г.Д. Особливості ураження нирок та серця у хворих з есенціальною та ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією / Г.Д. Радченко, В.М. Граніч, Г.В. Пономарьова // Укр. кардіол. ж. – 2005. – № 1. – С. 49-53.
7. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія / Юрій Миколайович Сіренко. – Донецьк: Издательський дом «Заславський», 2010. – 384 с.
8. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients / F.Mallamaci, C.Zoccali, G. Tripepi [et al.] // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 61. – P. 609-614.
9. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion / H. Refsum [et al.] // *Clinical chemistry.* – 2004. – Vol. 50, № 1. – P. 3-32.
10. Sunder-Plassmann G. Approaching the End of the Homocysteine Hype? / G. Sunder-Plassmann, W.C. Winkelmayr, M. Fudinger // *Am. J. of Kidney Disease* – 2008. – Vol. 51, № 4). – P. 549-553.

ВЛИЯНИЕ ГОМОЦИСТЕИНА НА ТЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

И.В. Мартынив, И.Г. Купновицкая

Резюме. У 144 больных на артериальную гипертензию II стадии (72 пациента с гипертонической болезнью (ГБ) и 72 больных на симптоматическую артериальную ренопаренхимную гипертензию, САРГ) изучали взаимосвязь между показателями артериального давления, уровнем микроальбуминурии, экскреции β_2 -микроглобулинурии, показателями липидограммы и уровнем гомоцистеина в сыворотке крови. Установлено, что больные с САРГ имеют более высокие уровни диастолического артериального давления ночью, что приводит к более высоким уровням микроальбуминурии и экскреции β_2 -микроглобулина с мочой. Для пациентов с ГБ характерны более высокие уровни проатерогенных липопротеинов и общего холестерина, а для пациентов с САРГ – триглицеридов. У большинства больных отмечено повышение уровня гомоцистеина сыворотки крови, причем выше у пациентов с САРГ. Гомоцистеин проявляет нефротоксическое действие, что приводит к более быстрому и глубокому поражению функционального аппарата почек и сопровождается более агрессивным протеканием артериальной гипертензии и ранним развитием осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, микроглобулинурия, β_2 -микроглобулинурия, гомоцистеин.

THE EFFECT OF HOMOCYSTEINE ON THE COURSE OF ARTERIAL HYPERTENSION

I.V. Martyniv, I.H. Kupnovyts'ka

Abstract: In 144 patients with stage II hypertension (72 patients with essential hypertension (EH) and 72 patients with symptomatic arterial renoparenchymal hypertension (SARH)) a relationship between the blood pressure indices, the level of microalbuminuria, urinary β_2 -microglobulinuria, indicators of the lipid profile and the blood serum level of homocysteine has been studied. It has been found out that patients with SARH have higher levels of diastolic blood pressure at night, which leads to more elevated levels of microalbuminuria and the levels of β_2 -microglobulin in the urine. Patients with EH are characterized with higher levels of proatherogenic lipoproteins and total cholesterol, and patients with SARH - by higher levels of triglycerides. The majority of patients had an elevated level of homocysteine in the blood serum, it being more evident in patients with SARH. Homocysteine exhibits a nephrotoxic effect, which leads to a more rapid and deeper affection of the functional apparatus of the kidneys and is accompanied with a more aggressive AH course and an early development of complications.

Key words: arterial hypertension, microglobulinuria, β_2 -microglobulinuria, homocysteine.

National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 157-160

Надійшла до редакції 08.08.2012 року