

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПОЛИВИТАМИНОВ, ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ, ЭНАЛАПРИЛА И ПРЕДНИЗОЛОНА НА ЗАВИСИМУЮ ОТ ЭНДОТЕЛИЯ ДИЛАТАЦИЮ СОСУДОВ У ДЕТЕЙ С ПИЕЛОНЕФРИТАМИ

К.У. Вильчук¹, к.м.н., доцент; Н.А. Максимович², к.м.н., доцент

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

² УО «Гродненский государственный медицинский университет»

У 80 детей обоего пола с пиелонефритами и с дисфункцией эндотелия в возрасте от 6,3 до 13,7 лет до и после лечения выполнен тест с реактивной гиперемией. Установлено, что приём пациентами в течение 2 недель аскорбиновой кислоты, антиоксиканса, азеликапса, ундевита, эналаприла и преднизолон (однократно в первые 72 часа от начала заболевания) корректируют дисфункцию эндотелия, а сочетанное применение антиоксиканса, эналаприла и преднизолон (однократно) повышает эндотелий-зависимую дилатацию сосудов до уровня, наблюдаемого у здоровых детей. Полученные результаты могут быть использованы в практической нефрологии.

Ключевые слова: дети, пиелонефрит, дисфункция, эндотелий, лечение.

80 children of both sexes aged from 6.3 to 13.7 suffering from pyelonephritis and endothelium dysfunction were performed the test with reactive hyperemia both before and after the treatment. It was found out that 2 weeks administration of ascorbic acid, asellicaps, enalapril and prednisolone (ones within 72 hours from the disease onset) influenced endothelium dysfunction, and combined treatment with antyoxycaps, enalapril and predinisolone (one time) increased the endothelium-dependent dilation to the level of healthy children. The results obtained may be used in practical nephrology.

Key words: children, pyelonephritis, dysfunction, endothelium, treatment.

Проблема микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей по-прежнему остается одной из наиболее актуальных [2]. Распространенность патологии почек у детей нашей республики не имеет тенденции к снижению и составляет в среднем 1,5% [3]. Предполагается, что это связано с высокой частотой трансформации острых форм пиелонефритов в хронические. Считают, что для снижения уровня хронизации заболеваний почек необходимы их своевременная диагностика и адекватное лечение [8]. Нет сомнения, что при лечении детей с пиелонефритом необходимы активное раннее антибактериальное лечение, индивидуальный подход при определении терапевтической тактики с учетом чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, возраста ребенка, особенностей его развития, перенесенных ранее заболеваний и характера течения заболевания, функционального состояния почек и эффективности проводимой ранее терапии. С другой стороны, есть основание полагать, что патогенез заболеваний мочевой системы изучен недостаточно [9]. Косвенные данные свидетельствуют, что неэффективность современных схем лечения острого пиелонефрита у детей связана с недоучетом в их патогенезе роли сосудистого компонента и, в частности, роли эндотелия сосудов. Предполагается, что дисфункция и десквамация эндотелия, развившиеся в условиях оксидативного стресса и гиперпродукции оксида азота макрофагами при остром пиелонефрите приводят к гипоперфузии почечной паренхимы, которая препятствует элиминации микрофлоры из очага воспаления, способствуя хронизации процесса. Следовательно, нужны препараты, направленные на предупреждение повреждения эндотелия либо повышающие его цитопротекторные свойства.

Список лекарственных средств с эндотелийпротекторным действием становится все длиннее. Показано, что благоприятный цитопротекторный эффект на функцию сосудистого эндотелия оказывают витамины (С, Е, А, фолиевая кислота, цианокобаламин) [11], препараты ры-

бьего жира, содержащие ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты – эйкозапентаеновую и декозагексаеновую [6, 7] и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – эналаприл и другие [12]. Последние подавляют образование ангиотензина II и уменьшают разрушение брадикинина, являющегося мощным стимулятором высвобождения NO эндотелием. В последнее время появились публикации, свидетельствующие о влиянии на систему L-аргинин-NO различных форм глюкокортикоидов (преднизолон и др.). Считают, что они ингибируют активность макрофагальной NO-синтазы и предупреждают развитие дисфункции эндотелия [10]. Педиатрических работ по данной проблеме нами не обнаружено.

Целью работы является оценка влияния поливитаминов, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, эналаприла и преднизолон на состояние эндотелий-зависимой дилатации сосудов у детей с пиелонефритами.

Материалы и методы исследований

В исследование включены 120 детей в возрасте от 8 до 17 лет: 80 детей с пиелонефритами, имевшие дисфункцию эндотелия и 40 практически здоровых детей (контрольная группа).

По результатам теста с реактивной гиперемией из детей с пиелонефритами были сформированы 8 подгрупп пациентов с пиелонефритами и с дисфункцией эндотелия: 1-я подгруппа (n=12) включала пациентов, получавших в течение 2-х недель традиционное стандартное лечение пиелонефрита. Стандартное лечение пиелонефрита базировалось на протоколах лечения, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

В следующие 7 опытных подгрупп вошли пациенты с дисфункцией эндотелия, которым на фоне традиционного лечения пиелонефрита в протокол лечения включали препараты с эндотелий-протекторным механизмом действия – аскорбиновую кислоту (2-я подгруппа, n=8); поливитаминовые препараты – «Ундевит» (ундевит) (3-я

подгруппа, n=10), «Антиоксикапс» (антиоксикапс) (4-я подгруппа, n=10); препарат рыбьего жира – «Азеликапс» (азеликапс) (5-я подгруппа, n=10); препарат, обладающий способностью повышать активность эндотелиальной NO-синтазы – эналаприл (6-я подгруппа, n=10); препарат, обладающий способностью снижать активность индуцибельной (макрофагальной) NO-синтазы – преднизолон (7-я подгруппа, n=10) и сочетание антиоксикапса, эналаприла и преднизолона (8-я подгруппа, n=10). Препараты назначали в средних возрастных терапевтических суточных дозах: аскорбиновую кислоту – 5 мг/кг массы тела в сутки; ундевит – 5 мг/кг массы тела в сутки (по содержанию аскорбиновой кислоты), но не более 4 драже в сутки; антиоксикапс – также 5 мг/кг массы тела в сутки (по содержанию аскорбиновой кислоты), но не более 3 капсул в сутки; азеликапс – по 1 капсуле на 10 кг массы тела в сутки; эналаприл – по 0,05 мг/кг массы тела и преднизолон – 0,25 мг/кг на 2–3 сутки от начала заболевания однократно. Сочетание препаратов антиоксикапс, эналаприл и преднизолон назначали в указанных выше дозах. В работе представлены результаты 2-недельной фармакологической коррекции ДЭ.

Группы и подгруппы обследованных детей не отличались между собой ($p>0,05$) по возрастному и массовому показателям. У всех больных детей в начале и в конце госпитализации изучены эндотелий-зависимая дилатация сосудов, основные показатели, характеризующие функциональное состояние почек и клиническое течение пиелонефрита.

Оценку продукции оксида азота эндотелием сосудов у всех детей в условиях реовазографического исследования пульсового кровотока предплечья осуществляли путем выполнения теста с реактивной гиперемией и пробы с нитроглицерином по общепринятой методике [5] в модификации [1, 4] на реоанализаторе (Реоанализатор 5А-

05, Украина). Выраженность зависимой от эндотелия дилатации сосудов в тесте с реактивной гиперемией определяли по степени максимального увеличения пульсового кровотока ($\square\text{ПК}_{\text{макс}}$) в предплечье в первые 2 минуты восстановления кровотока после 4-минутной окклюзии плечевой артерии. Окклюзия плечевой артерии достигалась путем наложения на плечо манжеты тонометра и повышения в ней давления на 50 мм рт. ст., превышающего зарегистрированные у обследуемого значения систолического артериального давления. В качестве контроля использовали оценку степени прироста кровотока в предплечье у детей в ответ на прием нитроглицерина (0,01 мг/кг), который характеризует состояние эндотелий-независимых или миогенных механизмов вазодилатации сосудов предплечья. Увеличение пульсового кровотока в предплечье менее 10% трактовали как снижение NO-синтазной активности эндотелия и констатировали наличие у пациентов дисфункции эндотелия. Данное заключение было правомочным при обнаружении увеличения пульсового кровотока в предплечье на 19% и больше после приема нитроглицерина, что свидетельствовало о сохранении гуанилатциклазного или эндотелий-независимого механизма дилатации сосудов [1, 4].

Полученные результаты обработаны статистически с использованием методов параметрической и непараметрической статистики: критериев Wilcoxon и Mann-Whitney, t-критерия Стьюдента при уровне значимости $p<0,05$ и представлены в виде средней величины и среднеквадратичного отклонения ($M\pm\text{STD}$).

Полученные результаты и их обсуждение

Анализ данных, приведенных на рисунке показывает, что максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье при выполнении теста с реактивной гиперемией у всех пациентов 1–8 опытных подгрупп до лечения был

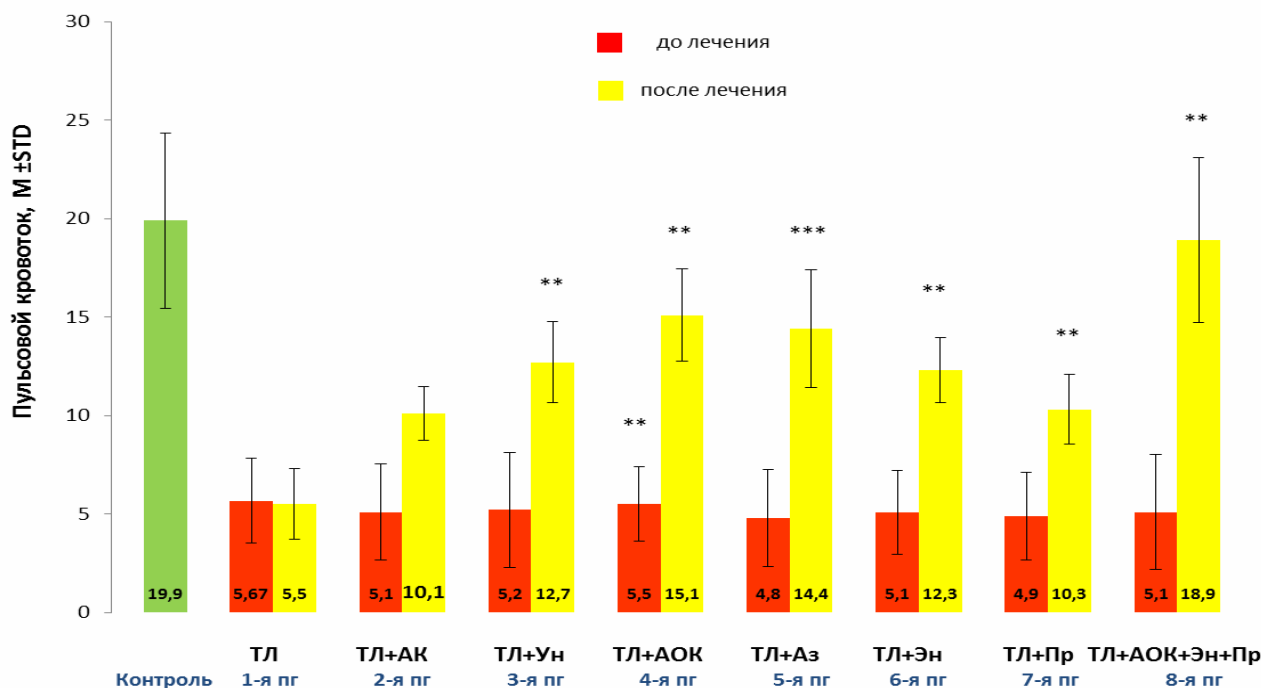


Рисунок – Изменение максимального пульсового кровотока в предплечье при выполнении теста с реактивной гиперемией у детей с пиелонефритами, имеющих дисфункцию эндотелия на фоне различных способов ее коррекции
*, **, *** – различия показателей до и после лечения для критерия Вилкоксона с вероятностью ошибки $p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,001$, соответственно.

Условные обозначения: ТЛ – традиционное лечение; АК – аскорбиновая кислота; Ун – ундевит; АОК – антиоксикапс; Аз – азеликапс; Эн – эналаприл; Пр – преднизолон; ПГ – подгруппа.

достоверно ниже, чем в группе здоровых детей ($19,9 \pm 4,46\%$, $p < 0,05$).

Стандартное лечение пиелонефрита у детей 1 подгруппы ($n=12$) не приводило к повышению эндотелий-зависимой дилатации сосудов. Максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье при выполнении теста с реактивной гиперемией до лечения у них составил $5,7 \pm 2,15\%$, а после лечения – $5,5 \pm 1,78\%$ ($p > 0,05$). Следовательно, на фоне двухнедельного стандартного лечения NO-синтазная активность эндотелия у детей с пиелонефритом осталась патологически сниженной ($p < 0,05$).

Прием аскорбиновой кислоты (на фоне стандартного лечения) в течение двух недель детьми 2-й подгруппы приводил к увеличению максимального пульсового кровотока до $10,1 \pm 1,36\%$ (исходные данные – $5,1 \pm 2,42\%$, $p < 0,05$).

У детей с пиелонефритами 3-й подгруппы в начале лечения ундевитом максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье составил $5,2 \pm 2,94\%$, а в конце лечения увеличился до $12,7 \pm 2,06\%$ ($p < 0,01$).

Максимальный прирост пульсового кровотока до лечения антиоксикапсом (4-я подгруппа) составил $5,5 \pm 1,9\%$, а в конце лечения также увеличился до $15,1 \pm 2,33\%$ ($p < 0,01$).

Установлено, что двухнедельный прием азеликапса детьми с пиелонефритами (5-я подгруппа, рисунок) также приводил к увеличению прироста максимального пульсового кровотока в предплечье с $4,8 \pm 2,46\%$ до $14,4 \pm 3,00\%$ ($p < 0,001$).

У детей с пиелонефритами 6 подгруппы, получавших эналаприл (наряду со стандартным лечением), максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье до лечения составил $5,1 \pm 2,13\%$, а в конце лечения – $12,3 \pm 1,64\%$ ($p < 0,01$).

У детей с пиелонефритами 7-й подгруппы максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье в начале лечения составил $4,9 \pm 2,23\%$, а в конце лечения на фоне однократного приема преднизолона (в первые 3-е суток от начала заболевания) – $10,3 \pm 1,77\%$ ($p < 0,01$).

У детей с пиелонефритами 8-й подгруппы (рисунок) максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье на первых 2-х минутах после окклюзии до лечения антиоксикапсом, эналаприлом и преднизолоном (однократный прием) составил $5,1 \pm 2,92\%$, а в конце лечения – $18,9 \pm 4,2\%$ ($p < 0,005$).

Максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье после лечения у детей 8-й подгруппы был выше, чем у детей 1-й, 2-й, 3-й, 6-й и 7-й подгрупп, получавших стандартное лечение (1-я подгруппа) или на фоне стандартного лечения пиелонефрита – аскорбиновую кислоту, ундевит, эналаприл или преднизолон ($p < 0,05$).

Несмотря на то, что у пациентов 2–7 подгрупп после лечения наступило статистически значимое увеличение прироста максимального пульсового кровотока в предплечье, однако ни в одной из них (по сравнению с контролем) не наступило полное восстановление зависимой от эндотелия дилатации сосудов ($p < 0,001$).

Только в подгруппе детей, получавших на фоне стандартного лечения пиелонефрита антиоксикапс в сочета-

нии с низкими дозами эналаприла и с однократным приемом (в первые три дня заболевания) преднизолона, наступило полное восстановление зависимой от эндотелия дилатации сосудов, в результате чего максимальный прирост пульсового кровотока в предплечья у пациентов данной подгруппы ($18,9 \pm 4,2\%$) не отличался от его значения в группе здоровых детей ($19,9 \pm 4,46\%$, $p > 0,05$).

Заключение

Впервые установлено, что применение пациентами с пиелонефритами аскорбиновой кислоты, антиоксикапса, азеликапса, ундевита, эналаприла (в течение 2 недель) и однократный прием преднизолона (в первые 72 часа от начала заболевания) корригирует дисфункцию эндотелия.

Доказано, что сочетанное применение антиоксикапса, эналаприла и преднизолона детьми с пиелонефритами и с дисфункцией эндотелия на фоне стандартного лечения приводит к нормализации NO-синтетазной активности эндотелия и к полному восстановлению сниженной эндотелий-зависимой дилатации сосудов у данной категории детей.

Литература

1. Вильчук, К.У. Функциональные пробы, при меняемые в диагностике дисфункции эндотелия / К.У. Вильчук, Н.А. Максимович, Н.Е. Максимович // Методические рекомендации МЗ РБ. – Гродно. – 2001. – 19 с.
2. Основы нефрологии детского возраста / А.Ф. Возианов [и др.]. – Киев: Книга плюс, 2002. – С. 133-135.
3. Здравоохранение в Республике Беларусь. Официальный статистический сборник за 2007 г. / О.С. Капра нова [и др.]. – Минск: ГУ РНМБ, 2008. – 300 с.
4. Максимович, Н.А. Диагностика, коррекция и профилактика дисфункции эндотелия у детей с расстройствами вегетативной нервной системы / Н.А. Максимович. – Гродно: ГрГМУ, 2010. – 212 с.
5. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celemajer [et al.] // Lancet. – 1992. – V. 340. – P. 1111-1115.
6. Engler, M. Cardioprotective effects of omega-3 fatty acids in fish and fish oils / M. Engler // Lipid Nurse Task Force Bull. – 2000. – V. 6. – P. 1-4.
7. Goode, G.K. Dietary supplementation with marine fish oil improves in vitro small artery endothelial function in hypercholesterolemic patients: a double-blind placebo-controlled study / G.K. Goode, S. Garcia, A.M. Heagerty // Circulation. – 1997. – V. 96. – P. 2802-2807.
8. The effects of oxidative stress in urinary tract infection / E.B. Kurutas [et al.] // Mediators Inflamm. – 2005. – V.4. – P. 242-244.
9. Pathogenesis of urinary tract infection: an update / R.H. Mak [et al.] // Curr. Opin. Pediatr. – 2006. – V. 18(2). – P.148-152.
10. The role of nitric oxide in endothelial cell damage and its inhibition by glucocorticoids / R.M. Palmer [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 1992. – V. 105. – P. 11-12.
11. Vitamins reverse endothelial dysfunction through regulation of eNOS and NAD(P)H oxidase activities / S. Ulker [et al.] // Hypertension. – 2003. – V. 41. – P. 534-539.
12. Vanhoutte, P.M. Endothelial dysfunction and inhibition of converting enzyme / P.M. Vanhoutte // Eur. Heart J. – 1998. – V. 19. – P. J7-J15.

Поступила 09.12.2011