

# Застосування засобів метаболічної терапії для корекції проявів ендотеліальної дисфункції у хворих на сечокам'яну хворобу

Є.А. Литвинець, Н.Т. Скоропад

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**Мета дослідження:** дослідити функціональний стан ендотелію судин у хворих на сечокам'яну хворобу (СКХ) та оцінити ефективність використання аргініну в корекції ендотеліальної дисфункції у цієї категорії хворих.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз концентрації ендотеліну-1 (ЕТ-1) у плазмі крові 60 хворих на СКХ (кальцій-оксалатний нефролітіаз).

**Результати.** У даних хворих рівень ЕТ-1 у сироватці крові був вірогідно вищим, ніж у здорових осіб. Такі зміни рівня ЕТ-1 свідчать про прояви ендотеліальної дисфункції у хворих на СКХ.

**Заключення.** Підвищений рівень ендотеліну-1 (ЕТ-1) у хворих на сечокам'яну хворобу (СКХ) та його наростання по мірі прогресування захворювання, можливо, є одним із провідних патогенетичних факторів виникнення та прогресування патологічного процесу в нирці і підтверджує доцільність застосування препаратів метаболічної дії у комплексній терапії. Використання препарату аргініну у комплексній терапії хворих на СКХ після проведення дистанційної літотрипсії дозволяє знизити рівень ЕТ-1 та попередити розвиток ускладнень.

**Ключові слова:** сечокам'яна хвороба, ендотелін-1, ендотеліальна дисфункція, аргінін.

Поширеність сечокам'яної хвороби (СКХ) в Україні посідає друге місце після інфекції сечових шляхів серед усіх урологічних захворювань і має тенденцію до зростання [3, 8]. Хворі становлять 30–45% усього контингенту урологічних стаціонарів. СКХ стабільно посідає друге місце у структурі причин смертності від урологічної патології [4, 6]. Усе це виправдовує пошук нових методів діагностики та лікування даного захворювання. Вивчення біохімічних маркерів СКХ має великий теоретичний та практичний інтерес у плані динамічного спостереження за лікуванням і одужанням хворих. Одним із можливих маркерів може виступати ендотелін-1 (ЕТ-1), який є фактором ендотеліальної дисфункції.

Ендотелій судин є єдиним органом, який регулює гемодинаміку і перфузію відповідно до потреби кожного органу або тканини. Основним механізмом впливу ендотелію є виділення ряду біологічно активних речовин [1, 2, 5]. Від адекватного функціонування ендотеліоцитів залежить тонус судин, атромбогенність судинної стінки, активність тромбоцитів і згортальної системи крові, запального, оксидантного процесів, а також структурна цілісність шарів судинної стінки і прояви атерогенезу [2]. У разі порушення функції або структури ендотелію різко міняється спектр біологічно активних речовин, що ним виділяється. Ендотелій починає секретувати агреганти, коагулянти, вазоконстриктори і стає ініціатором (або модулятором) багатьох патологічних процесів в організмі [1, 5].

Ендотеліальна дисфункція може бути найбільш ранньою ознакою у становленні багатьох захворювань [2]. Вона

може бути самостійною причиною порушення кровообігу в органі, оскільки часто провокує ангіоспазм або тромбоз судин [1]. Функція ендотелію регулюється монооксидом азоту (NO) [2, 10].

Отже, зменшення пошкодження, корекція і підтримка адекватного функціонування ендотелію є однією із найбільш актуальних задач сучасної терапії.

Одним з найбільш важливих похідних ендотелію є ендотелін (ЕТ). Це найпотужніший вазоконстриктор кров'яного русла, синтез якого посилюється при різних патологічних процесах. Оксид азоту та інші речовини, які продукуються ендотелієм, розширюють кровоносні судини, що приводить до стимулювання вироблення ЕТ. Крім вазоконстрикторної дії, ЕТ бере участь у регуляції росту клітин. Сьогодні відомо про існування 3 типів: ЕТ-1, ЕТ-2, ЕТ-3, які є продуктами трьох різних генів і мають виражені відмінності в структурі і вазоконстрикторній активності [2, 5, 9]. Після пошкодження тканини ендотелінова система реагує першою, різке підвищення рівня ЕТ-1 у плазмі є маркером активності процесу деструкції. ЕТ є діагностичними маркерами процесів інволюції, реорганізації і деструкції колагену і еластину сполучної тканини рубця [5].

Динаміка зміни концентрації ЕТ-1 у плазмі крові свідчить про зворотність метаболічних порушень, а також про діагностичну і прогностичну значущість визначення цього фактора відносно ризику розвитку ускладнень [2].

Потребують подальшого розроблення шляхи виявлення та медикаментозної корекції ендотеліальної дисфункції у даного контингенту хворих.

**Мета дослідження:** дослідити функціональний стан ендотелію судин у хворих на СКХ та оцінити ефективність використання аргініну в корекції ендотеліальної дисфункції у цієї категорії хворих.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження складалось з двох етапів. На першому етапі обстежено 60 хворих на СКХ (кальцій-оксалатний нефролітіаз) віком від 20 до 65 років (1-а основна група) і 2-а група – група контролю, в яку увійшли 25 здорових осіб аналогічного із хворими віку.

Дослідження проводили на базі урологічного відділення Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні та лабораторії мікроелементології Івано-Франківського національного медичного університету. Усі пацієнти обстежувалися після отримання інформаційної згоди у них відповідно до вимог GCP ІНС.

**Критерії включення хворих у дослідження:**

- встановлений діагноз СКХ;
- камінь в/з сечоводу або пієлоуретрального сегменту;
- вік пацієнтів – 18–70 років;
- згода пацієнта на проведення дослідження.

**Критерії виключення з дослідження:**

- вади розвитку сечовидільної системи;

Показники ендотеліну-1 у сироватці крові хворих на СКХ,  $M \pm m$ 

Показник	Група контролю, n=25	Основна група, n=60
ЕТ-1, фмоль/мл	0,21±0,04	3,86±0,62 p<0,001

Примітка: p – достовірність різниці показників хворих на СКХ та контрольною групою.

Динаміка показника вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові хворих на СКХ під впливом лікування, фмоль/мл ( $M \pm m$ )

Показник	Група контролю, n=25	Перша підгрупа, n=30		Друга підгрупа, n=30	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЕТ-1, фмоль/мл	0,21±0,04	3,85±0,64	2,98±0,54 p<0,05	3,87±0,65	0,98±0,08 p<0,001

Примітка: p – достовірність різниці показників хворих на СКХ до та після лікування.

– наявність супутньої патології, що не передбачена протоколом і може змінити фармакокінетику і фармакодинаміку препаратів, які застосовуватимуться у дослідженні, а також впливати на інтерпретацію даних;

– наявність у хворих нейропсихічної патології, яка може впливати на комплайнс між пацієнтом та лікарем;

– непереносимість пацієнтами препаратів, що застосовуватимуться у дослідженні;

– відмова пацієнтів від участі у дослідженні.

Поряд із вивченням даних анамнезу, об'єктивним оглядом хворі підлягали інструментальному та лабораторному обстеженню згідно з протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України № 1-1/152(п.а.2) від 06.03.2003 р. «Сечокам'яна хвороба, камені нирки».

Ендотелін-1 у плазмі крові визначали за допомогою набору фірми «Biomedica» для кількісного визначення ЕТ-1 шляхом імуноферментного аналізу до та після проведеного лікування. Нормальні значення ЕТ-1 у плазмі крові людини з антикоагулянтом ЕДТА – 0,0–0,25 фмоль/мл.

На другому етапі після проведення дистанційної літотрипсії каменя хворі основної групи були розподілені на дві підгрупи залежно від запропонованого їм лікування:

- перша підгрупа (30 хворих) отримували стандартну терапію згідно з протоколом;

- друга підгрупа (30 хворих) у комплексній терапії отримувала препарат аргінін 4,2% розчин по 100 мл внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу протягом 5 днів, потім аргінін per os по 15 мл 2 рази на добу ще 15 днів.

Отримані результати аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів ліцензійної програми «STATISTICA» StatSoft Inc. та Excel XP для Windows з використанням параметричних та непараметричних методів обчислення.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вихідні рівні ЕТ-1 у плазмі крові хворих на СКХ представлені у табл. 1.

У хворих на СКХ рівень ЕТ-1 у сироватці крові був вірогідно вищим ( $p < 0,001$ ), ніж у здорових осіб. Більше того, його значення залежало від локалізації та розмірів каменю. Так, якщо у здорових осіб концентрація ендотеліну становила  $0,21 \pm 0,04$  фмоль/мл, то при каменях сечоводу та пієлоуретрального сегменту нирки, які блокували нирку, даний показник був найвищим –  $3,86 \pm 0,62$  фмоль/мл.

Відомо, що головним стимулом утворення та секреції ЕТ є ішемія або гострий стрес. ЕТ, будучи потужним

констриктором кров'яного русла і запальним пептидом, викликає збільшення кількості Т-лімфоцитів у тканинах і органах, що в свою чергу приваблює інші імунокомпетентні клітини, зокрема макрофаги, які продукують фактори, що стимулюють деструкцію запалення вогнища. Це призводить до несприятливого прогнозу для нормальної репарації [2, 7].

Деякими авторами доведено, що макрофаги можуть диференціюватися у дві субпопуляції: перші здатні знищувати пухлинні клітини, другі – посилювати їхній ріст [5]. Перші характеризують як клітини з вираженими ефекторними властивостями, здатні брати участь у захисті і проти мікроорганізмів, і проти малігнізованих клітин. Вони активно продукують різні біологічно активні речовини, у тому числі NO. Його надмірна кількість у поєднанні із супероксидами зумовлює утворення пероксинітрида, який порушує функцію гемоглобіну і викликає гіпоксію, що погіршує процеси регенерації тканини [2].

Оскільки ЕТ діє переважно місцево, можна припустити, що підвищення утворення і надходження його в кров може бути причиною виникнення та поглиблення тяжкості перебігу захворювання. Відомо, що за високої концентрації ЕТ-1 відбувається його взаємодія зі специфічним рецептором ЕТ-1А, який експресується на клітинах гладеньких м'язів судин, наслідком чого є вазоспазм. У випадку низької концентрації ЕТ-1 утворюється лігандрецепторний комплекс ЕТ-1 + ЕТ-1В і розвивається ендотеліальна вазодилатація. Тому можна припустити, що ішемія тканини нирки пов'язана з вазоконстрикцією, яка виникає у разі підвищення концентрації ЕТ-1, і є такою, що порушує процеси, які забезпечують репаративну регенерацію. Виявлене підвищення концентрації ЕТ-1 у 18,4 рази (до  $3,86 \pm 0,62$  фмоль/мл) у ранній терапевтичний період у хворих на СКХ свідчить, що підвищення рівня ЕТ-1 може мати прогностичне та діагностичне значення для визначення тактики у процесі лікування.

Отже, такі зміни рівня ЕТ-1 свідчать про прояви ендотеліальної дисфункції у хворих на СКХ. Підвищений рівень ЕТ-1 у хворих на СКХ та його наростання по мірі прогресування захворювання, можливо, є одним із провідних патогенетичних факторів виникнення та прогресування патологічного процесу в нирці.

Аналіз отриманих даних після проведеного лікування свідчить, що у хворих першої підгрупи залишаються високі показники ЕТ-1, тобто є прояви ендотеліальної дисфункції, у даних пацієнтів можливий розвиток ускладнень на тлі ішемії паренхіми нирки. У пацієнтів другої підгрупи, які в комплексі

сній терапії отримували препарат аргінін, рівень ET-1 суттєво знизився і наблизився до показників групи контролю.

Застосування у лікуванні хворих на СКХ засобів метаболічної корекції – аргініну – за запропонованою нами схемою більш позитивно впливає на динаміку ендотеліальної дисфункції, що дозволяє проводити ефективнішу індивідуалізовану терапію. Зменшення синтезу ET у даній категорії хворих при застосуванні запропонованої схеми лікування дозволяє зменшити прояви основних клінічних симптомів захворювання.

Отже, фармакологічні властивості аргініну дозволяють опосередковано впливати на корекцію ендотеліальної дисфункції за наявності СКХ.

### Применение средств метаболической терапии для коррекции проявлений эндотелиальной дисфункции у больных мочекаменной болезнью Е.А. Литвинец, Н.Т. Скоропад

**Цель исследования:** исследовать функциональное состояние эндотелия сосудов у больных мочекаменной болезнью (МКБ) и оценить эффективность использования аргинина в коррекции эндотелиальной дисфункции у данной категории больных.

**Материалы и методы.** Проведен анализ концентрации эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови 60 больных МКБ (кальций-оксалатный нефролитиаз).

**Результаты.** У больных МКБ уровень ЭТ-1 в сыворотке крови был достоверно выше, чем у здоровых лиц. Такие изменения уровня ЭТ-1 свидетельствуют о проявлениях эндотелиальной дисфункции у больных МКБ.

**Заключение.** Повышенный уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) у больных мочекаменной болезнью (МКБ) и его нарастание по мере прогрессирования заболевания, возможно, является одним из ведущих патогенетических факторов возникновения и прогрессирования патологического процесса в почке и подтверждает целесообразность применения препаратов метаболического действия в комплексной терапии. Использование препарата аргинина в комплексной терапии больных МКБ после проведения дистанционной литотрипсии позволяет снизить уровень ЭТ-1 и предупредить развитие осложнений.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, эндотелин-1, эндотелиальная дисфункция, аргинин.

### ВИСНОВКИ

Підвищення рівня ендотеліну-1 (ЕТ-1) свідчить про прояви ендотеліальної дисфункції у хворих на сечокам'яну хворобу (СКХ). Концентрація у плазмі крові ЕТ-1 даних пацієнтів збільшується вже на ранніх стадіях формування захворювання. Підвищений рівень ЕТ-1 у хворих на СКХ та його наростання по мірі прогресування захворювання, можливо є одним із провідних патогенетичних факторів виникнення та прогресування патологічного процесу в нирці і підтверджує доцільність застосування препаратів метаболічної дії у комплексній терапії. Використання препарату аргініну у комплексній терапії хворих на СКХ після проведення дистанційної літотрипсії дозволяє знизити рівень ЕТ-1 та попередити розвиток ускладнень.

### Applying of metabolic therapy for correction of endothelial dysfunction manifestations in patients with urolithiasis Ye.A. Litvinets, N.T. Skoropad

**The objective:** of the study was to investigate the functional state of vascular endothelium in patients with urolithiasis and to evaluate the effectiveness of using arginine in endothelial dysfunction correction in this category of patients.

**Materials and methods.** An analysis of the concentration of endothelin-1 (ET-1) in the blood serum of 60 patients with urolithiasis (calcium-oxalate nephrolithiasis) has been performed.

**Results.** Endothelin-1 levels in serum in patients with urolithiasis, were significantly higher than in healthy subjects. Such changes in the concentration of endothelin-1 indicate endothelial dysfunction in patients with urolithiasis.

**Conclusion.** The elevated level of ET-1 in patients with urolithiasis and its increase with the progression of the disease may be one of the leading pathogenetic factors of the occurrence and progression of pathology in the kidney and confirms the expediency of the use of drugs with metabolic action in complex therapy. The use of arginine in the complex therapy in patients with stone kidney disease after stone removal can reduce the level of ET-1 and prevent the development of complications.

**Key words:** urolithiasis, endothelin-1, endothelial dysfunction, arginine.

### Сведения об авторах

**Литвинец Евгений Антонович** – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 52-82-42

**Скоропад Назар Тарасович** – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 52-82-42

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрагамовим О.О. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця / О.О. Абрагамовим, А.Ф. Файник, О.В. Недай // Укр. кардіол. журн. – 2007. – С. 81–87.
2. Ватулин Н.Т. Эндотелины и результаты многоцентрового КОРСАР-СН / Н.Т. Ватулин, Н.В. Калинкина, А.Л. Демидова // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 1. – С. 101–105.
3. Возианов А.Ф. Атлас: руководство по урологии: в 3 т. / А.Ф. Возианов, А.В. Люлько. – Днепропетровск: РИА «Днепр-VAL», 2001. – 1905 с.
4. Дзеранов Н.К. Мочекаменная болезнь. Клинические рекомендации / Н.К. Дзеранов, Н.А. Лопаткин. – М.: Оврелей, 2007. – 296 с.
5. Климова Е.М. Динаміка рівня ендотеліну-1 і розвиток післяопераційних ускладнень у хворих, що прооперовані з приводу колоректального раку / Климова Е.М., Кордон Т.И., Грома В.Г. // Онкологія. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 247–250.
6. Мочекаменная болезнь: этиопатогенез, диагностика, лечение и метафилактика: пособие / В.И. Воцула [и др.]; под. общ. ред. В.И. Воцулы. – Минск: Зималето, 2010. – 220 с.
7. Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении мочекаменной болезни / Э.К. Яненко, Д.С. Меринов, О.В. Константинова [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2012. – № 3. – С. 19–24.
8. Черненко В.В. Підвищення ефективності реабілітації у хворих на сечокам'яну хворобу після проведення літотрипсії / В.В. Черненко, Д.В. Черненко // Урологія. – 2015. – № 4. – С. 14–20.
9. Borysewicz-Sańczyk H. Urolithiasis risk factors in obese and overweight children / H. Borysewicz-Sańczyk, T. Porowski, A. Hryniewicz // Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. – 2012. – Vol. 18, № 2. – P. 53–57.
10. Knoll T. Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis / T. Knoll // Eur. Urol. Suppl. – 2010. – Vol. 9. – P. 802 – 806.

Статья поступила в редакцию 21.06.2018