© Коллектив авторов, 1999
УДК 616.15-02.79:616.61-008-085

М.В.Дударев, Л.Т.Пименов, Л.А.Пислегина, О.В.Стрелкова

КОРРЕКЦИЯ ПОЧЕЧНЫХ ДИСФУНКЦИЙ ТРОКСЕВАЗИНОМ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ГЕМОРРАГИЧЕСКУЮ ЛИХОРАДКУ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

V.V.Dudarev, L.T.Pimenov, L.A.Pislegina, O.V.Strelkova

CORRECTION OF RENAL DYSFUNCTIONS BY TROXEVASIN IN PATIENTS RECOVERING AFTER HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Кафедра внутренних болезней ФПК и ПП с курсом поликлинической терапии Ижевской государственной медицинской академии, поликлиника медико-санитарной части № 11 Управления здравоохранения, г. Ижевск, Удмуртия, Россия

РЕФЕРАТ

Цель исследования заключалась в обосновании и проведении лечебной коррекции ренальных дисфункций у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС) на поликлиническом этапе реабилитации препаратом «троксевазин».

Проведено обследование 123 реконвалесцентов с ГЛПС, включающее пробу с водной депривацией, определение клиренса мочевой кислоты (МК) и мочевую эскрецию β_2-микроглобулина (β_2-МГ); 58 пациентам проводилась курсовая терапия троксевазином. Исследование показало, что курсовое применение троксевазина у реконвалесцентов с ГЛПС оказывает достоверный положительный эффект на системную микрогемоциркуляцию, концентрационную способность почек и почечный транспорт МК. У леченных троксевазином установлено благоприятное влияние на динамику поясничных болей, полиурии, никтурии и АГ. Проведенное лечение не оказывает закономерного влияния на динамику скорости клубочковой фильтрации и канальцевую реабсорбцию (β_2-МГ).

Ключевые слова: ГЛПС, нефропатия, реабилитация, троксевазин.

ABSTRACT

The aim of this investigation is to find the methods of medical treatment of renal dysfunction in patients recovering from hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in an out-patient department.

An examination of 123 patients recovering after HFRS was performed. The investigation included the water deprivation test, determination of the uric acid clearance, and excretion of β_2-microglobuline. Treatment with troxevasin was given to 58 patients.

Troxevasin used in patients recovering from HFRS was found to have an authentic positive effect on systemic microcirculation, concentrating renal ability and renal transport of uric acid. In patients treated with troxevasin favourable effects were noted on low back pain, polyuria, nicturia, arterial hypertension. This treatment had no regular influence on the glomerular filtration rate and tubular reabsorbtion (β_2-microglobuline).

Key words: HFRS, nephropathy, rehabilitation, troxevasin.

ВВЕДЕНИЕ

Глубокие патологические изменения в почках, характерные для острого периода геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), имеют специальное значение в плане изучения их обратимости, клинического и трудового прогноза у перенесших это тяжелое заболевание [5, 7]. Однако, если на необходимость длительного диспансерного наблюдения за перенесшими ГЛПС указывают большинство исследователей, то вопросы обоснования фармакологической коррекции почечных дисфункций и вторичной медикаментозной профилактики почечной патологии у перенесших ГЛПС в настоящее время остаются не решенными. В литературе имеются лишь единичные и неоднозначные сообщения по этому крайне актуальному вопросу. На этапе диспансерного наблюдения реконвалесцентам тяжелой формы заболевания предлагается пролонгированное применение трентала [9] и дипиридамола [1].

Цель настоящего исследования заключалась в обосновании и проведении лечебной коррекции ренальных дисфункций у перенесших ГЛПС на поликлиническом этапе реабилитации препаратом «троксевазин».

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клинико-функциональное обследование 123 мужчин — реконвалесцентов среднетяжелой и тяжелой форм ГЛПС. Диагноз ГЛПС во всех случаях был подтвержден серологически. Пациенты 1-й клинической (контрольной) группы (65 человек) после выписки из клинического стационара находились на традиционном, принятом в нашем регионе, диспансерном наблюдении. Во 2-ю клиническую (основную) группу лечения были включены 58 человек. Реконвалесцентам, составившим основную группу, после выписки из стационара в течение 2 мес проводили терапию препаратом «троксевазин» (внутрь 600 мг/сут). В динамике наблюдения пациентам проводили пробы Реберга—Тареева и Зимницкого. О состоянии кальцевого транспорта судили по данным анализа экскретируемой фракции (EF) β_2-микроглобулина (β_2-МГ) и расчета почечного клиренса мочевой кислоты (МК). Для оценки осморегулирующей функции почек выполняли пробу с 18-часовым периодом водной депривации и последующим расчетом значений максимальной осмолярности мочи ($U_{osm\ max}$) и реабсорбции осмотически свободной воды ($T^c_{H_2O}$) [3]. Микроциркуляцию изучали методом конъюнктивальной биомикроскопии. Учитывая тот факт, что в старших возрастных группах частота выявления некоторых признаков микроциркуляторных нарушений, по сравнению с лицами более молодого возраста, значительно возрастает, при анализе материала мы разделили обследуемых пациентов на две возрастные группы: до 40 лет и старше 40 лет. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием критерия t Стьюдента на ПЭВМ IBM PC AT.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе пациентов, прошедших курс лечения троксевазином, реже, чем при повторном, спустя 2 мес, обследовании в контрольной группе, отмечались жалобы на боли в поясничной области и фланках живота (в 28±6 и 42±6% случаев, соответственно, 0,1>p>0,05). В группе лечения отмечено уменьшение, по сравнению с исходными данными, частоты выявления артериальной гипертонии (АГ) (в 38±6 и 18±5% случаев, соответственно, p<0,05); в контрольной группе аналогичные изменения носили недостоверный характер.

В табл. 1 представлены результаты проведенного в динамике исследования системной микроциркуляции у реконвалесцентов сравниваемых групп. У реконвалесцентов обеих групп при 1-м обследовании выявлялись достоверно более высокие, по сравнению со здоровыми, значения общего общего и парциальных конъюнктивальных индексов (КИ). При повторном обследовании в группах сравнения отмечено достоверное уменьшение средних значений ОКИ. Однако снижение ОКИ у принимавших троксевазин было значительно более выраженным. У пациентов основной группы средние величины индексов сосудистых ($КИ_1$), внутрисосудистых ($КИ_3$) и периваскулярных изменений ($КИ_2$) уменьшаются в большей степени по сравнению с показателями в контрольной группе: значения $КИ_1$ и $КИ_3$ в группе пациентов, принимавших троксевазин, через 2 мес после выписки из стационара были достоверно ниже

Таблица 1

Значения конъюнктивальных индексов у реконвалесцентов сравниваемых групп

Сравниваемые параметры	Здоровые	Контрольная группа		Основная группа		p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}	p_{1-4}	p_{1-5}	p_{2-4}	p_{4-5}	p_{3-5}
	n=15 n=15	После выписки n=25 n=18	Через 2 мес n=25 n=25	После выписки n=20 n=16	Через 2 мес n=20 n=16								
$КИ_1$:													
<40 лет	1,3±0,1	3,9±0,2	3,3±0,2	3,9±0,3	2,5±0,1	***	***	*	***	***	НД	***	**
>40 лет	2,1±0,2***	5,2±0,2***	4,2±0,2**	5,3±0,4**	3,1±0,2**	***	***	**	***	**	НД	***	***
$КИ_2$:													
<40 лет	0	0,8±0,2	0,5±0,1	0,8±0,3	0,4±0,5	***	***	НД	*	НД	НД	НД	НД
>40 лет	0,5±0,1***	1,8±0,2***	0,8±0,1*	1,9±0,3*	0,6±0,3	***	*	***	***	НД	НД	**	НД
$КИ_3$:													
<40 лет	0,3±0,1	4,9±0,2	4,0±0,2	5,0±0,3	2,0±0,2	***	***	**	***	***	НД	***	***
>40 лет	1,4±0,2***	5,6±0,4	4,3±0,2	5,9±0,4	2,6±0,1*	***	***	**	***	***	НД	***	***
ОКИ:													
<40 лет	1,7±0,2	9,6±0,4	7,8±0,4	9,7±0,6	5,0±0,3	***	***	***	***	***	НД	***	***
>40 лет	3,9±0,4***	12,7±0,4***	9,3±0,4**	13,0±0,5***	6,4±0,5*	***	***	***	***	**	НД	***	***

Примечание. В числителе указано количество обследованных пациентов в возрасте до 40 лет, в знаменателе — старше 40. Звездочки — достоверность различий (* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001). Здесь и табл. 2, 3: НД - различия недостоверны.

Таблица 2

Динамика показателей функционального состояния почек у реконвалесцентов сравниваемых групп

Сравниваемые параметры	Здоровые	Контрольная группа		Основная группа		p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}	p_{1-4}	p_{1-5}	p_{2-4}	p_{4-5}	p_{3-5}
		После выписки	Через 2 мес	После выписки	Через 2 мес								
СКФ, мл/(мин×1,73 м²)	n=20 111,55± ±5,12	n=50 88,66± ±4,13	n=38 119,28± ±8,84	n=24 92,06± ±7,26	n=24 116,73± ±8,97	**	НД	**	*	НД	НД	*	НД
$ОПМ_{max}$	n=10 1022,50± ±1,15	n=28 1009,07± ±0,37	n=28 1013,86± ±0,87	n=16 1009,57± ±0,73	n=16 1016,69± ±1,10	***	***	***	***	***	НД	***	#
МД, мл/мин	n=20 0,65± ±0,06	n=50 1,59± ±0,06	n=38 1,36± ±0,06	n=24 1,52± ±0,13	n=24 0,86± ±0,09	***	***	***	***	НД	НД	***	***
TR_{H_2O}, %	n=20 99,42± ±0,08	n=50 98,18± ±0,08	n=38 98,91± ±0,07	n=24 98,30± ±0,09	n=24 99,19± ±0,08	***	***	***	***	*	НД	***	**
$U_{osm\ max}$, мосм/л	n=20 1117,54± ±34,63	n=29 656,92± ±26,29	n=36 915,14± ±23,77	n=20 707,11± ±20,96	n=20 1008,74± ±24,43	***	***	***	***	*	НД	***	*
$T^c_{H_2O}$, мл/мин	n=20 1,52± ±0,07	n=29 1,16± ±0,07	n=36 1,24± ±0,06	n=20 1,15± ±0,08	n=20 1,49± ±0,09	***	**	НД	***	НД	НД	**	*
$C_{мк}$, мл/(мин×1,73 м²)	n=18 9,33± ±0,13	n=21 6,37± ±0,62	n=32 6,63± ±0,66	n=20 7,07± ±0,80	n=20 9,57± ±0,92	***	***	НД	*	НД		*	*
МК крови, ммоль/л	n=18 0,218± ±0,036	n=21 0,393± ±0,037	n=32 0,354± ±0,023	n=20 0,409± ±0,035	n=20 0,318± ±0,034	**	**	НД	***	*	НД	#	НД
EF β_2–МГ×10^{-4}	n=12 8,21± ±2,70	n=23 26,09± ±3,91	n=30 30,62± ±4,17	—	n=18 24,61± ±6,12	**	**	НД	—	*	—	—	НД

Примечание. # 0,1>p>0,05; * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; (—) — исследование не проводилось.

по сравнению с контролем. Значения $КИ_2$ у пациентов основной группы, по данным повторного обследования, достоверно не отличались от таковых у здоровых лиц.

Результаты исследования функционального состояния почек представлены в табл. 2. Видно, что как в контрольной, так и в основной группах через 2 мес после выписки из стационара отмечается достоверное увеличение исходно сниженной СКФ. При этом средние значения СКФ в обеих группах по прошествии 2 мес достоверно не отличались ни от показателей практически здоровых лиц, ни между собой.

Как следует из табл. 2, в первые дни после окончания госпитального этапа в обеих группах реконвалесцентов с ГЛПС отмечались признаки нарушения концентрационной способности почек. В исходном периоде средние значения максимальной относительной плотности мочи ($ОПМ_{max}$) в обеих группах наблюдения имели достоверно более низкие значения в сравнении с нормой: значения указанных показателей реконвалесцентов контрольной и основной группы достоверно не отличались друг от друга. Данные повторного обследования позволяют констатировать достоверное увеличение сравниваемых значений в обеих группах. Значения исследуемого показателя у пациентов, леченных троксевазином, были с тенденцией к большему различию, чем в контрольной группе; $ОПМ_{max} \geqslant 1018$ в группе лечения имели место у 43±13% обследованных, а в контрольной — только у 14±8% (0,1>p>0,05). Никтурия в группе лечения по прошествии 2 мес наблюдения встречались реже, чем в контрольной (12±8 и 32±10%, соответственно, 0,1>p>0,05). Для оценки влияния терапии на состояние почечной регуляции экскреции воды сравнивали средние значения показателей канальцевой реабсорбции воды (TR_{H_2O}) и минутного диуреза (МД) в контрольной и основной группе. К моменту выписки из стационара значения параметров достоверно отличались от таковых у здоровых лиц (см.табл. 2). При повторном обследовании у пациентов обеих групп произошло достоверное увеличение TR_{H_2O} и снижение МД. При этом TR_{H_2O} в основной группе было достоверно выше, чем в контрольной, а МД — достоверно ниже (среднее значение МД в группе лечения по прошествии 2 мес не отличалось от такового у здоровых). При повторном обследовании в группе лечения реже, по сравнению с контро-

лем, отмечалась полиурия (в 12±6 и 32±8% случаев, соответственно, 0,1>p>0,05).

Из табл. 2 видно, что к концу 2-го месяца наблюдения в обеих группах происходит достоверное увеличение исходно сниженных средних значений $U_{osm\ max}$. При этом, хотя и сохранялись достоверные отличия параметров осмотического гомеостаза в обеих группах пациентов в сравнении со здоровыми, среднее значение $U_{osm\ max}$ в группе лечения было выше такового у лиц контрольной группы. Влияние терапии на состояние реабсорбции осмотически свободной воды проявляется более демонстративно: $T^c_{H_2O}$ в контрольной группе через 2 мес увеличивается незначительно, оставаясь достоверно ниже такового у здоровых лиц. В группе лечения этот показатель возрастает в большей степени, превышая таковой в контрольной группе и не отличался от $T^c_{H_2O}$ у здоровых лиц.

Результаты исследования канальцевого транспорта МК (см. табл. 2) показали, что сразу после окончания госпитального этапа у пациентов обеих групп значения клиренса МК ($C_{МК}$) были существенно ниже, чем у здоровых лиц. По данным 2-го обследования в группе лечения отмечено увеличение среднего значения $C_{МК}$. Полученная величина $C_{МК}$ оказалась явно выше таковой в контроле, не отличаясь от аналогичного показателя в группе здоровых лиц. Кроме того, у реконвалесцентов контрольной группы на момент выписки из стационара и через 2 мес наблюдения, наряду со снижением значения $C_{МК}$, установлена повышенная, по сравнению со здоровыми лицами, концентрация МК в крови. Более того у ряда пациентов контрольной группы при 1-м и 2-м обследовании выявлялась гиперурикемия (концентрация МК в крови больше 420 мкмоль/л); в динамике наблюдения в данной группе не отмечено уменьшения числа пациентов с гиперурикемией через 2 мес по сравнению с результатами 1-го обследования (43±11 и 24±8%, p>0,1). У пациентов группы лечения при 1-м обследовании также отмечены более высокие, по сравнению со здоровыми лицами, значения уремии. По данным 2-го обследования, средняя концентрация МК в крови по-прежнему была выше, чем у здоровых. Однако в группе лечения, в отличие от контрольной, в динамике определяется тенденция к снижению средней уремии. Более того, в группе лечения, спустя 2 мес, реже, чем при 1-м обследовании, регистрировалась истинная гиперурикемия (40±11 и 15±8%, соответственно, 0,1>p>0,05).

Проведено также исследование мочевой экскреции β_2-МГ. У реконвалесцентов контрольной и основной группы в оба периода наблюдения обнаружены достоверно более высокие средние значения EF β_2-МГ по сравнению с показателем у здоровых (см.табл. 2). При этом различия значений показателей в сравниваемых группах оказались статистически не значимыми.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечебное применение троксевазина на этапе постгоспитальной реабилитации перенесших ГЛПС обосновано следующим. Во-первых, это данные литературы о решающей роли глубоких микроциркуляторных расстройств (преимущественно в венозно-капиллярном русле) в генезе поражения почек при ГЛПС [6]; во-вторых, известное положительное влияние троксевазина на систему микрогемоциркуляции, состояние уродинамики верхних мочевыводящих путей, противовоспалительное и антиоксидантное действие флавоноидов [2, 10, 11]; и наконец, успешное использование троксевазина как препарата патогенетической терапии при хроническом пиелонефрите [4].

Как следует из представленного материала, в группе пациентов, прошедших курс лечения троксевазином, реже, чем в контроле, отмечались жалобы на боли в поясничной области и фланках живота, что можно объяснить противовоспалительным эффектом препарата, а также улучшением процессов венозного оттока из почки и интерстициального транспорта жидкости, вследствие чего уменьшался отек почечной ткани (и растяжение капсулы органа). Внимания заслуживает и тот факт, что после лечения троксевазином отмечено уменьшение, по сравнению с исходными данными, частоты выявления АГ; указанное обстоятельство согласуется с данными о положительном эффекте веноактивных препаратов в терапии АГ [8]. По-видимому, улучшение системной и почечной микроциркуляции, венозного оттока из органа (в связи с чем уменьшались явления отека почечного интерстиция) оказывало положительное влияние на функцию противоточно-поворотно-множительной системы. Вероятно, вследствие этого в группе лечения параметры концентрационной способности почек были лучше. Исследование состояния проксимального канальцевого транспорта показало, что у пациентов, прошедших лечение, увеличивается исходно сниженный клиренс мочевой кислоты и, вероятно, как следствие этого — снижалась уремия, уменьшалось число лиц с гиперурикемией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Комплексный клинико-функциональный анализ состояния почек у переболевших ГЛПС в динамике 2-месячного диспансерного наблюдения указывает на определенную стойкость

исходных нарушений на всем протяжении нефрона на фоне выраженных расстройств системной микрогемоциркуляции.

2. Курсовое применение троксевазина оказывает достоверное положительное действие на системную микрогемоциркуляцию, концентрационную способность почек и почечный транспорт мочевой кислоты. У леченных троксевазином установлено благоприятное влияние на динамику поясничных болей, полиурии, никтурии и АГ. Проведенное лечение не оказывает закономерного влияния на динамику скорости клубочковой фильтрации и канальцевую реабсорбцию β_2-МГ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гермаш Е.И., Тимохов В.С., Загидуллин Ш.З. и др. Патогенетическая терапия больных с тяжелой формой геморрагической лихорадки и острой почечной недостаточностью // Тер.арх.—1997.—№ 11.—С. 26—30.

2. Консервативная терапия больных хроническим пиелонефритом //Методические рекомендации (составители Ю.А.Пытель, И.И.Золотарев).—М., 1985.—24 с.

3. Кутырина И.М. Оценка функционального состояния почек // Нефрология: Руководство для врачей. В 2 т. Т.1 / Ред. И.Е.Тареева.—М.: Медицина, 1995.—С. 173—195.

4. Майданник В.Г. Возможности патогенетической терапии пиелонефрита // Врач.дело.—1996.—№ 3—4.—С. 13—18.

5. Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным сондромом.—Хабаровск, 1994.—302 с.

6. Сиротин Б.З., Федорченко Ю.Л., Давыдович И.М. Вопросы патогенеза и патогенетической терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Тер.арх.—1995.—№ 11.—С. 30—33.

7. Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., Камилов Ф.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан.—Уфа: Отделение медицинских наук Академии наук РБ, Башкирский государственный медицинский университет, 1995.—242 с.

8. Хлынова О.В., Медина Т.Г., Блинова В.А. Венопротекторы в терапии артериальной гипертонии // 4—й Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез.докл.—М., 1997.—С. 137.

9. Хунафина Д.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (клинико—патогенетические аспекты): Автореф. дис. д—ра. ...мед. наук.—СПб., 1995—37 с.

10. Damon M. Effect of chronic treatment with a purified flavonoid fraction on inflammatory granuloma in the rat. Study of prostaglandin E_2 and $F_{2\text{-alpha}}$ and tromboxane B_2 release and histological changes // Arzneimitt—Forsch.—1987.—Vol. 37.—P. 1053—1149.

11. Jutean N., Bakri F., Pomies J.P. et al. The human saphenous vein in pharmacology: effect of a new micronized flawonoidic fraction (Daflon 500 mg) on norepinephrine induced contraction // Itn. Angiology.—1995.—Vol. 14.—P. 8—14.

Поступила в редакцию 05.10.98 г.