

А.В. Іринчин

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРСПЕКТИВ ЗАСТОСУВАННЯ ІНДУКТОРІВ
ФІБРИНОЛІЗУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК
ПРИ ВТОРИННОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ПІЄЛОНЕФРИТІ, ГІДРОНЕФРОЗІ В ДІТЕЙ**

Кафедра дитячої хірургії (зав.-проф. Б.М. Боднар)
Буковинського державного медичного університету

Резюме. Проведено експериментальне вивчення застосування індукторів фібринолізу з метою профілактики порушення функції нирок при вторинному

обструктивному пієлонефриті, що виник на тлі гідронефрозу.

Ключові слова: вторинний обструктивний пієлонефрит, гідронефроз, фібриноліз.

Вступ. В останні роки, кількість дітей, хворих на інфекцію верхніх сечових шляхів значно збільшилась. За даними деяких авторів частота первинного пієлонефриту становить 39,7 %, а вторинного – 60,3 %

від усіх хворих на пієлонефрит дітей [4]. Загально-відомо, що при вторинному пієлонефриті розвиток інфекційного запалення проходить на тлі порушень уродинаміки – затримки відтоку сечі з ниркової миски

© А.В. Іринчин

та нирки або регургітації з нижніх сечових шляхів [2]. При вторинному обструктивному хронічному піелонефриті спостерігаються суттєві зміни екскреторної, іонорегульовальної і кислотовидільної функції нирок, що відбувається при збільшенні загального потенціалу гемокоагуляції, плазмового і тканинного протеолізу [3].

Мета дослідження. Вивчити в експерименті перспективи застосування індукторів фібринолізу з метою корекції порушень функції нирок при вторинному обструктивному піелонефриті, що виник на тлі гідронефрозу.

Матеріал і методи. Експериментальні дослідження виконані на 50 інфантильних щурах лінії Wistar із середньою масою тіла $0,113 \pm 0,022$ кг.

Враховуючи, що в патогенезі пошкодження нирок при вторинному піелонефриті в дітей мають значення не тільки порушення уродинаміки, що розвиваються внаслідок аномалій сечових шляхів, але й мікробний фактор, використовували власну модель вторинного хронічного піелонефриту. Експериментальний вторинний хронічний піелонефрит, гідронефроз моделювали шляхом підшивання сечовода до черевної стінки з його перегином на 45° та введенням у ниркову миску $0,001$ мг ендотоксину *Salmonella Typhimurium*. Як індуктор фібринолізу використовували нікотинову кислоту ($1,7\%$ - 1 мл), яку вводили внутрішньом'язово протягом 7 днів після моделювання в кількості $0,2$ мг/ $0,1$ кг маси. Тварини були розподілені на групи: I – ті, що отримували нікотинову кислоту (20 щурів); II – ті, що не отримували нікотинової кислоти (20 щурів), та групу контролю (10 щурів). Декапітацію всіх тварин виконували на 8 -му добу післяопераційного періоду, під ефірним наркозом, з дотриманням міжнародних принципів Гельсінської декларації про гуманне ставлення до тварин.

Експериментальні дослідження функціонального стану нирок виконані за умов водного діурезу.

Концентрацію калію і натрію в сечі та плазмі крові визначали методом фотометрії полум'я на "ФПЛ-1"; білка в сечі – сульфосаліциловим методом; креатиніну – реакцією з пікриновою кислотою з реєстрацією показників екстинції на фотоколориметрі "КФК-2" і спектрофотометрі "СФ-46". Визначення рН сечі проводили на мікробіоаналізаторі "Redelkys" (Угорщина), вміст кислот та аміаку сечі визначали титриметрично.

Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за кліренсом ендогенного креатиніну.

Для оцінки каналцевого транспорту натрію розраховували абсолютну та відносну реабсорбцію його. Здатність нирок концентрувати та розводити сечу оцінювали за концентраційним індексом натрію і концентраційним індексом ендогенного креатиніну. Для інтегральної оцінки транспорту натрію в нирках використовували показники екскреції та кліренсу натрію. Розраховували реабсорбцію води та екскрецію білка. Стандартизація показників функції нирок досягалася доведенням їх до одиниці маси тіла (кг) або об'єму клубочкового фільтрату (100 мл).

При вивченні системи регуляції агрегатного стану крові як стабілізатор використовували $3,8\%$ -

ний розчин цитрату натрію ($1:9$). Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінювали за відсотком адгезивних тромбоцитів, а також за індексом спонтанної агрегації тромбоцитів. Загальний коагуляційний потенціал крові (час рекальцифікації плазми, протромбіновий і тромбіновий час, активований парціальний тромбoplastиновий час), рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III, концентрацію розчинних комплексів фібрин-мономера в крові та продуктів деградації фібрин/фібриногену в сечі, протеолітичну та фібринолітичну активності плазми та ниркової тканини визначали за допомогою реактивів фірми "Simko Ltd" (Україна) [4].

Результати дослідження та їх обговорення.

Призначення щурам із піелонефритом нікотинової кислоти покращувало екскреторну функцію нирок. Рівень водного діурезу збільшувався на $29,6\%$ відносно даних II групи, але залишався в $1,4$ раза меншим за контрольні показники. Концентрація калію в сечі та його екскреція достеменно не змінювалися і були відповідно у $2,5$ раза та в $3,6$ раза меншими за дані контролю. Нікотинова кислота сприяла зниженню ступеня ретенційної гіперазотемії: - рівень креатиніну в плазмі крові знижувався відносно даних II групи в $1,2$ раза, але на $29,9\%$ був вищим за показники контролю. Суттєво збільшувалася інтенсивність реабсорбції води (на $9,2\%$ відносно контрольного рівня і на $7,8\%$ щодо даних II групи). У порівнянні з показниками групи контролю концентраційний індекс ендогенного креатиніну зростав у $1,5$ раза і на $38,0\%$ був більшим за дані нелікованої групи щурів. Значно (у $5,8$ раза) знижувалася концентрація білка в сечі. Проте ступінь протеїнурії була в $7,6$ раза вищою за контрольний рівень, хоча відносно показників II групи стандартизована за одиницею швидкості клубочкової фільтрації, екскреція білка знижувалася у $2,2$ раза.

У I групі тварин концентрація натрію в сечі вірогідно не змінювалася, проте його екскреція зростала на $73,7\%$, що було зумовлено збільшенням діурезу. Нормалізувався плазмовий рівень натрію - у порівнянні з II групою, концентрація натрію в плазмі крові зростала в $1,3$ раза.

Абсолютна реабсорбція іонів натрію також збільшувалася, але не до контрольного рівня. Водночас відносна реабсорбція цього катіона знижувалася, що зумовлювало зростання кліренсу натрію. Кліренс безнатрієвої води збільшувався на $29,8\%$, але був нижчим за контрольні дані на $30,0\%$. Проте незважаючи на зменшення інтенсивності ниркового транспорту натрію, його екскреція, стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату, від контрольних даних не відрізнялася. Отже, нікотинова кислота не покращує стан іонорегульовальної функції нирок у щурів з піелонефритом.

Щодо кислотовидільної функції нирок, то під впливом нікотинової кислоти суттєво знижувався рН сечі (на $27,9\%$ відносно контрольних даних і на $15,9\%$ відносно показників нелікованих тварин). Водночас екскреція титрованих кислот у щурів I групи знижувалася в $6,1$ раза, але залишалася вищою за контрольний рівень у $2,3$ раза. Екскреція аміаку зменшувалася в $3,3$ раза та на $33,6\%$ перевищувала

показники контролю. При цьому амонійний коефіцієнт зростав у 1,8 раза і був меншим за контрольний рівень на 44,4%. Екскреція активних іонів водню вірогідно не змінювалася, а по відношенню до контрольних даних була значно (у 5,5 раза) більшою. Після стандартизації показників ниркового сечовиділення за об'ємом клубочкового фільтрату вищенаведені зміни зберігалися, що свідчить про справжню інтенсифікацію процесів ацидифікації сечі.

Нікотинова кислота практично не впливала на часові характеристики гемокоагуляційного потенціалу - час рекальцифікації плазми крові, протромбінний і тромбінний час залишалися нижчими за контрольні дані відповідно на 45,9, 47,2 та 52,5 % і не відрізнялися від аналогічних показників нелікованих тварин. Концентрація фібриногену в плазмі крові також не змінювалася і була вищою за контрольний рівень на 35,4 %. Активність антитромбіну III в порівнянні з даними нелікованих тварин вірогідно збільшувалася, проте на 16,7 % була меншою щодо контрольного рівня.

Нікотинова кислота практично не впливала на стан тромбоцитарно-судинного гемостазу - змін адгезивних тромбоцитів та індексу їх спонтанної агрегації не спостерігалось, хоча обидва показники дещо зменшувалися.

Активність фактора Лаке-Лорана збільшувалася, що супроводжувалося зменшенням концентрації в плазмі крові розчинних комплексів фібрин-мономера на 12,0 % ($p < 0,02$; $n=20$) і зниженням плазмоземного рівня продуктів деградації фібрин/фібриногену на 23,1% ($p < 0,01$; $n=20$).

При застосуванні нікотинової кислоти сумарна фібринолітична активність плазми крові зростала відносно контролю на 51,4 % і була на 13,6 % вищою за дані нелікованих тварин. Відбувалася нормалізація неферментативного фібринолізу при збільшенні інтенсивності ензиматичного лізису фібрину у 2,3 та 9,2 раза відповідно. Потенційна активність плазміногена і Хагеман-залежний фібриноліз при цьому не змінювалися. Рівень антиплазмінів у плазмі крові зростав у порівнянні з контрольними величинами на 16,8 і 4,8 % щодо даних II групи. Сумарна фібринолітична активність кортикальної тканини нирок не відрізнялася від контролю і була у 2,4 раза більшою за рівень нелікованих шурів. Неферментативний фібриноліз знижувався на 46,3 % і відповідав контрольним даним. У 3,5 раза зростала ферментативна фібринолітична активність кіркової речовини нирок і не відрізнялася від контрольного рівня.

Після лікування шурів з піелонефритом спостерігалось значне зменшення деградації протеїнів у тканинах нирок. Так, лізис низькомолекулярних білків у шурів з піелонефритом у кірковій речовині знижувався у 2,4 раза, у медулярній тканині - в 1,9 раза, у нирковому сосочку - у 2,0 раза. Лізис високомолекулярних білків відповідно знижувався у 2,0 раза, на 41,1 та 35,8 %, а деградація колагену в кортикальній тканині нирок зменшувалася на 39,3 %, і була в 2,5 раза меншою за дані нелікованих шурів у медулярній тканині та в 1,8 раза - у нирковому сосочку.

Таким чином, під впливом нікотинової кислоти значно знижується інтенсивність необмеженого протеолізу у всіх ниркових шарах.

Подальші наші дослідження будуть направлені на вивчення впливу індукторів фібринолізу при їх безпосередньому інтрамисковому застосуванні, на тканину гідронепротичної нирки.

Висновки

1. У шурів з вторинним хронічним піелонефритом нікотинова кислота позитивно впливала на стан кислотовидільної функції нирок.
2. Нікотинова кислота не впливала на зміни первинного і коагуляційного гемостазу, але дещо знижувала внутрішньосудинне згортання крові в шурів із вторинним хронічним піелонефритом.
3. При експериментальному вторинному хронічному піелонефриті нікотинова кислота викликала активацію і перебудову структури плазмоземного і тканинного ниркового фібринолізу з переважанням ферментативної фібринолітичної активності.

Література

1. Боднар Б.М. Апендикулярний перитоніт у дітей, фактори, що погіршують його перебіг, та шляхи оптимізації комплексного лікування: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.09 / Національний мед. ун-т. ім. О.О. Богомольця. - К., 1998. - 32 с.
2. Возіанов О.Ф., Сеймівський Д.А., Бліхар В.Є. Уроджені вади сечових шляхів у дітей. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. - 218 с.
3. Люлько А.В., Терещенко А.В., Сеймівський Д.А. Нарушение уродинамики мочевыводящих путей у детей. - Днепропетровск: Пороги, 1995. - 375 с.
4. Майданик В.Г. Сучасні уявлення про мікробно-запальні захворювання сечової системи у дітей // Педиатрія, акушерство и гинекол.-1995.-№ 6.-С. 6-9.

EXPERIMENTAL RESEARCH OF PROSPECTS OF USING INDUCTORS OF FIBRINOLYSIS FOR PREVENTIVE MAINTENANCE OF RENAL MALFUNCTION IN SECONDARY OBSTRUCTIVE PYELONEPHRITIS, HYDRONEPHROSIS IN CHILDREN

A.V. Irynychin

Abstract. The author has carried out an experimental study of using fibrinolytic inducers for the purpose of preventing a renal disfunction in secondary obstructive pyelonephritis that has arisen against a back - ground of hydronephrosis.

Key words: secondary obstructive pyelonephritis, hydronephrosis, fibrinolysis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)