

УДК 616.611-002:616-092.4:616.75

# Использование антагонистов кальциевых каналов в лечении экспериментального хронического гломерулонефрита.

В.А. Цветков

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь.***Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, эксперимент, лечение.

**Н**а сегодняшний день хронический гломерулонефрит (ХрГН) представляет собой актуальную и социально значимую проблему современной медицины. Это связано с тем, что ХрГН является ведущей причиной формирования хронической почечной недостаточности, приводит к частой инвалидизации и смертности в молодом трудоспособном возрасте [8]. Одним из основных осложнений ХрГН, в основном определяющим тяжесть состояния и прогноз, является поражение сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия и сердечная недостаточность [2,5,7].

Основные принципы терапии включают в себя воздействие на процессы иммунного воспаления, коррекцию нарушений внутрипочечной и системной гемодинамики, гемостаза. Традиционная иммуносупрессивная терапия, предусматривающая использование в достаточно высоких дозах глюкокортикостероидов (ГКС) и

цитостатиков, имеет множество побочных эффектов. Также ухудшает системную и органную гемодинамику, что привело к ограничению показаний к её проведению в основном случаями ХрГН с нефротическим синдромом [4,8]. Таким образом, существует необходимость разработки новых методов лечения ХрГН, которые позволяют подавить иммуновоспалительные реакции при одновременной оптимизации системной и почечной гемодинамики. В настоящее время в терапии ХрГН основное внимание уделяется назначению антигипертензивных препаратов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [2,7,9]. В тоже время появилась новая группа антагонистов кальциевых каналов (АК) – дигидроперидиновых производных II поколения, имеющих мощный антигипертензивный эффект и не оказывающих негативного влияния на почечный кровоток [1,3,5].

Целью нашего исследования является изучение эффективности

метода терапии экспериментального хронического гломерулонефрита, включающего комбинированное назначение антагонистов кальция и глюкокортикостероидов.

## Материал и методы исследования

Для достижения цели данного исследования в экспериментальных условиях был смоделирован ХрГН на 30 белых крысах серии Вистар. Моделирование ХрГН осуществлялось подкожным введением нативного белка по 2 мл 2 раза в неделю на протяжении 4 месяцев. В последующие 2 месяца продолжалось введение нативного белка по 2 мл 1 раз в неделю, а также проводилось лечение. В соответствии с проводимой терапией крысы были разделены на 3 группы: I группа – контроль (иммунизация нативным белком без лечения), II – монотерапия ГКС – преднизолоном, подкожно в дозе 1 мг/кг 2 раза в неделю, III – ком-

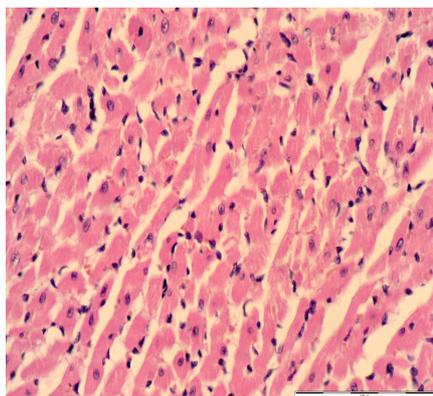


Рис. 1: Нормальная гистологическая картина картина сердца, окр. гематоксилин-эозин, ув. 10x90

бинированная терапия преднизолоном подкожно в уменьшенной дозе - 0,5 мг/кг 2 раза в неделю и дигидроперидиновый АКК - ни-

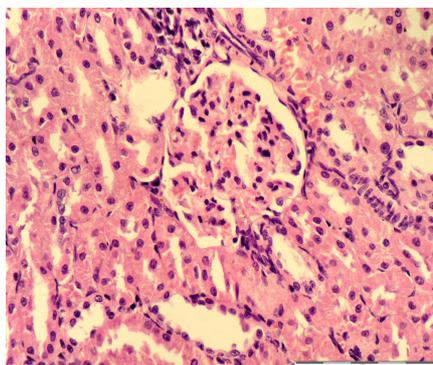


Рис. 4: Ткань почек I группа, окр. гематоксилин-эозин, ув. 10x90

федипин (Адалат инфузионный производство «Bayer» (Германия), в среднетерапевтической дозировке подкожно 2 раза в неделю. В качестве контроля использовалась группа контроля из 6 здоровых крыс, которым не проводилась иммунизация и лечение. Через 6 месяцев от начала эксперимента (2 месяца после начала лечения) крысы были декапитированы под эфирным наркозом. Из ткани почек и сердца были приготовлены гистологические препараты, окраска гематоксилин-эозин. Кроме того, у всех крыс по окончании эксперимента был произведен забор венозной крови с последующим определением содержания миелопероксидазы нейтрофилов,

% гранулоцитов, восстанавливавшихся нитросиний тетразолиевый (НСТ<sup>+</sup>-клетки) и определялся уровень циркулирующих иммунных комплексов по общепринятым методикам [6]. Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением критерия Стьюдента и непараметрических критериев.

## Результаты и обсуждение

При морфологическом исследовании полученных препаратов установлено, что у всех особей в каждой группе имелись следующие типичные морфологические изменения:

Так в I группе (контроль, иммунизация без лечения) - при световой микроскопии препаратов почек отмечаются глобальные диффузные повреждения почечной ткани. Клубочки многоклеточные за счёт выраженной пролиферации мезангиальных клеток, пролиферации и набухания эндотелиальных клеток. Проллиферация мезангиальных клеток сочетается с увеличением мезангиального матрикса с картиной центрилобулярного утолщения, что вызывает смещение к периферии долек и компрессию капилляров. Объём цитоплазмы мезангиальных клеток увеличен, наблюдаются участки уплотнения гломерулярной базальной мембраны. В некоторых участках отмечается множество сморщенных и гиалинозированных клубочков с неразличимыми сосудистыми петлями, кое-где отёк капсулы Боумена, встречаются клубочки «лапчатого» строения. Имеет место очаговая периваскулярная и перикапсулярная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация. Наблюдается выраженное полнокровие сосудов, иногда периваскулярный отёк, также фиброэластоз артерий, плазматическое пропитывание и гиалиноз артериол, местами периваскулярный склероз. Петли Генле полнокровны, утолщены

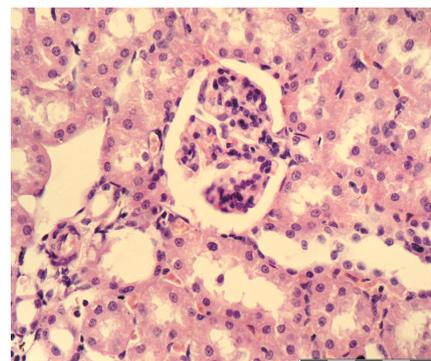


Рис. 2: Нормальная гистологическая почек, окр. гематоксилин-эозин, ув. 10x90

(рис.3). Таким образом, наблюдается гистологическая картина хронического пролиферативного гломерулонефрита. При микроскопии препаратов сердца отмечается диффузная рыхлая гистио-

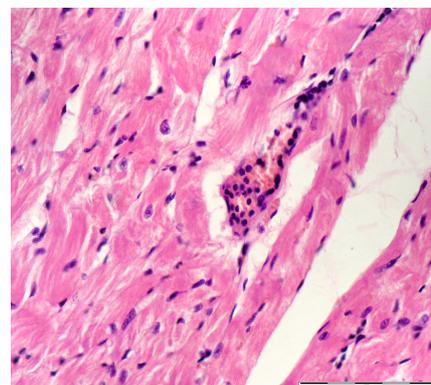


Рис. 3: Ткань сердца I группа, окр. гематоксилин-эозин, ув. 10x90

лимфоцитарная инфильтрация с примесью плазмоцитов, также очаговая гипертрофия кардиомиоцитов и субэндокардиальные участки мукоидного набухания. В перикарде выявлена очаговая эозинофильная инфильтрация. В периваскулярных участках видна выраженная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация - признаки васкулита (рис.4).

Во II группе (пролеченные монотерапией преднизолоном) - по сравнению с препаратами почек I группы можно говорить об уменьшении распространённости и выраженности гломерулярного повреждения. Изменения носят фокальный характер, сохраняется многоклеточность клубочков за

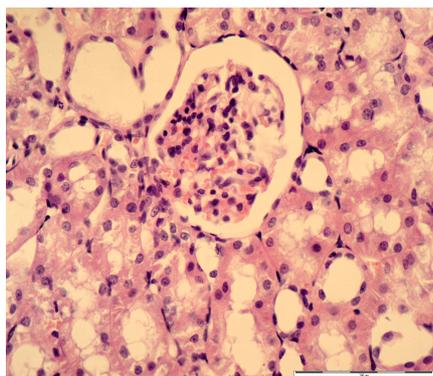


Рис. 5: Ткань почек II группа, окр. гематоксилин-эозин, ув. 10x90

счёт пролиферации и набухания эндотелиальных клеток. Проллиферация и увеличение цитоплазмы мезангиальных клеток не выражены. Отмечается уменьшение лимфо-гистиоцитарной ин-

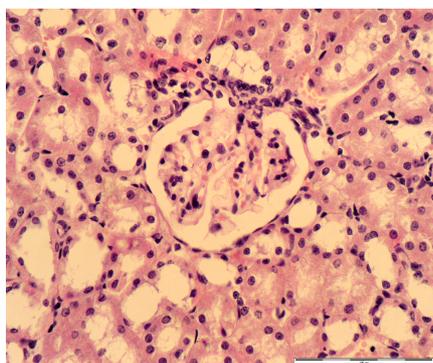


Рис. 8: Ткань почек III группа, окр. гематоксилин-эозин, ув. 10x90

фильтрации. Значительно уменьшилось количество сморщенных клубочков. Практически не наблюдаются явления гиалиноза артерий, плазматического пропитывания и периваскулярного отёка (рис.5). Таким образом, можно судить об уменьшении патоморфологических изменений почечной ткани по сравнению с группой контроля. В сравнении с I группой значительно уменьшилась воспалительная инфильтрация миокарда, однако сохраняется

очаговая гипертрофия кардиомиоцитов. Участки мукоидного набухания менее выражены, нет эозинофильной инфильтрации перикарда. Также менее выражена периваскулярная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация (рис.6).

В III группе (пролеченные комбинацией преднизолона и нифедепина) – при микроскопии почек изменения клубочков сегментарны и незначительно выражены. Проллиферация мезангиальных и эндотелиальных клеток не выражена. Сморщенные клубочки не наблюдаются. Количество лейкоцитов по сравнению с группой здоровых незначительно увеличено. Отмечается некоторое полнокровие сосудов, периваскулярного отёка нет, достоверных данных о гистологических изменениях сосудистой стенки не выявлено (рис.7). Таким образом, при световой микроскопии в данной группе отмечается наименьшая выраженность патологических изменений почечной ткани. В ткани сердца воспалительная инфильтрация сохраняется на уровне II группы, но уменьшилась выраженность лимфо-гистиоцитарной инфильтрации в периваскулярной зоне мелких сосудов. Участки мукоидного набухания не наблюдаются. Также менее выражена гипертрофия кардиомиоцитов (рис.8). То есть изменения сердца в данной группе также были незначительными по сравнению с другими группами.

При изучении уровня миелопероксидазы клеток и НСТ<sup>+</sup>-нейтрофилов оказалось, что в I группе данные значительно превышают норму (p<0,05). Во II и III группах эти значения снижаются до уровня, достоверно не отличающегося от контрольных величин (Табл.1).

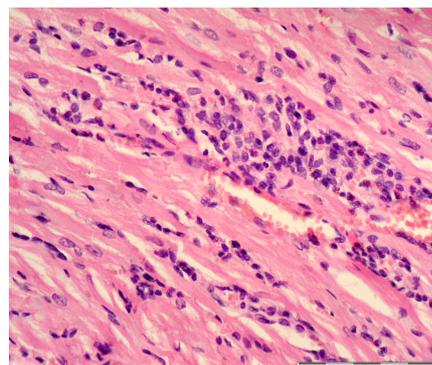


Рис. 6: Ткань сердца II группа, окр. гематоксилин-эозин, ув. 10x90

Таким образом, преднизолон в дозе 1 мг/кг и комбинация преднизолона в дозе 0,5 мг/кг с нифедепином в одинаковой степени уменьшает воспалительный процесс. Анализ уровня ЦИК – одних

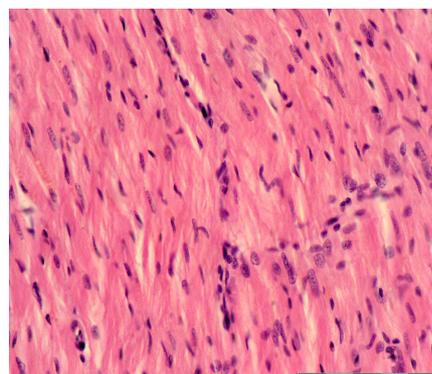


Рис. 7: Ткань сердца III группа, окр. гематоксилин-эозин, ув. 10x90

из важнейших факторов патогенеза гломерулонефрита свидетельствует, что только комбинированная терапия с использованием АК и ГКС позволяет нормализовать этот показатель (Табл.1). То есть возможно, что АК способны подавлять воспалительный процесс и уменьшать уровень ЦИК, важнейших звеньев патогенеза ХрГН

Табл. 1

Показатели миелопероксидазы нейтрофилов, НСТ<sup>+</sup>-клеток и ЦИК

Показатель	I группа (без лечения) n=10	II группа (преднизолон 1мг/кг) n=10	III группа (нифедепин + преднизолон 0,5 мг/кг) n=10	Контроль (здоровые) n=6
миелопероксидаза, усл. ед.	2,84±0,21	2,33±0,19 *	2,48±0,20 *	2,51±0,22
% НСТ <sup>+</sup> -клеток	20,3±4,1	14,8±3,7*	15,9±3,9 *	16,7±4,3
ЦИК, ед. опт. плотн.	82,3±11,5	63,2±10,7	52,1±9,6 *	50,2±12,4

\* p<0,05 по сравнению с I группой.

## Выводы

Использование схемы лечения ХрГН, включающей комбинацию АКК и преднизолона, является более эффективным по экспериментальным данным, т. е. обеспечивает наименьшую выраженность морфологических изменений в ткани почек и сердца, снижает интенсивность воспалительных реакций и устраняет иммунные нарушения. вероятно снижение дозы ГКС позволит обеспечить лучшую переносимость и меньшее число и выраженность побочных эффектов, по сравнению с традиционной интенсивной иммуносупрессивной терапией, что в целом повысит эффективность проводимого лечения.

## Литература

1. Добронравов В.А, Царькова О.В. Роль блокаторов кальциевых каналов в лечении хронической болезни почек. // *Нефрология*. – 2004. Т.8, Прил.2. – С.28-37
2. Дядык А.П. Почки и сердце. Сердце и почки. *Аспекты лечения* // *Мистецтво лікування*. – 2004. - №2. – С.36-40.
3. Іванов А.А., Назаренко В.І., Крот В.Ф., Кушніренко С.В. Нефропротекторні властивості кальцієвих блокаторів: фелогексал// *Новости медицины и фармации*. – 2005. - №15. - С.10.
4. Пірїг А.А. Патогенетичне лікування імуноопосередкованих гломерулопатій// *Мистецтво лікування*. – 2004. - №2. – С.11-13.
5. Сіренко Ю., Радченко Г. Вплив антигіпертензивних препаратів різних груп на функцію нирок у пацієнтів із м'якою та помірною артеріальною гіпертензією// *Ліки України*. – 2005. - №7-8. - С.118-122.
6. Шулушко Б.П. Патология почек: (Клинико-морфологическое исследование). – Л.: Медицина, 1983. – 296 с.
7. Epstein M., Tobe S. *What is the optimal strategy to intensify blood pressure control and prevent progression of renal disease?* // *Current Hypertension Reports*. – 2001. – Vol.3. – P.422-428.
8. Johnson C.A. et al. *Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Adults: Part 1*, II // *Am. Pharm. Physician*/ Sept. 1, 15. - 2004. – V.70. №5,6. – P. 869-876 & 1091-1097.
9. Maschio G., Oldrizzi ., Marzantoni C. *Hypertension and progression of renal disease*// *J. Nephrol.* – 2000. – V.13. – P.905-918.

### Використання антагоністів кальцієвих каналів в лікуванні експериментального хронічного гломерулонефриту.

V.O. Tsvetkov

В даній статті порівнювалась ефективність преднізолона та комбінації ніфедепіна та преднізолона у лікуванні експериментального хронічного гломерулонефриту щурів. Встановлено, що в групі, яка отримувала комбіновану терапію, морфологічні зміни нирок та серця були менш вираженими. Також в цій групі спостерігався менший рівень маркерів запалення та циркулюючих імунних комплексів. Таким чином, комбінована терапія ніфедепіном та преднізолоном (у зменшеній дозі) має перевагу перед використанням монотерапії преднізолоном у досить великій дозі.

### Use of antagonists of calcium channels in treatment of experimental chronic glomerulonephritis.

V.A. Tsvetkov

In this article effectiveness of prednyzolone and combination of nifedepine and prednyzolone was compared in treatment of experimental chronic glomerulonephritis. It is set that in a group, that got the combined therapy, the morphological changes of kidneys and heart were less expressed. Also in this group there was the less level of markers of inflammation and circulatory immune complexes. Thus, combined therapy by nifedepine and by prednyzolone (in the diminished dose) takes advantage before the use of monotherapy of prednyzolone in a high dose.