

© Зограб'ян Р. О.

УДК 616. 6-085-089. 843

**Зограб'ян Р. О.**

## **ЗАСТОСУВАННЯ ЛІПІНУ ТА КОРВІТИНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ НИРКОВОГО АЛОТРАНСПЛАНТАТА**

**ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова»**

**НАМН України (м. Київ)**

Дана робота є фрагментом НДР «Розробити методи попередження та лікування патологічних процесів, що призводять до втрати ниркових алотрансплантатів», № держ. реєстрації 0105U000526.

**Вступ.** Обмеженість терміну функціонування ниркового алотрансплантата (НАТ) та розробка шляхів його збільшення є актуальною проблемою сучасної трансплантології. Серед причин передчасної втрати пересаженого органу у віддаленому післятрансплантаційному періоді важливе місце посідає хронічна дисфункція ниркового алотрансплантата (ХДНА). Основними причинами цього ускладнення є хронічне відторгнення, токсичність інгібіторів кальциневрину, оборотній і *de novo* гломерулонефрити. Можливим є також розвиток так званої хронічної нефропатії трансплантата (ХНА), яка характеризується наявністю інтерстиціального фіброзу та канальцевої атрофії при відсутності інших специфічних уражень нирки [3].

Результати декількох досліджень, в тому числі і наших, свідчать про можливу участь активації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в виникненні патології нирок, в тому числі і НАТ [1,2]. Було показано, що розвиток ХНА асоціювався з ростом вільно-радикального окислення, що дозволило припустити значення оксидативного стресу в розвитку та прогресуванні цього патологічного стану [7,8]. Показано, що посилення процесів ПОЛ сприяє потовщенню інтими та медії артеріальних судин, тобто розвитку артеріопатії у реципієнтів НАТ [4]. Отримані нами дані показали, що виникнення та прогресування ХДНА у реципієнтів НАТ супроводжується активізацією процесів ПОЛ, що призводить до накопичення його токсичних вторинних продуктів в сироватці крові та клітинах. На фоні активації процесів ВРО зареєстровано зниження активності системи АОЗ, що у свою чергу призводить до гальмування процесів утилізації та знешкодження продуктів ВРО. В той же час у реципієнтів без ХДНА процеси ПОЛ та стан системи АОЗ суттєво не відрізнялися від норми [1]. Все це, а також дані про позитивний вплив антиоксидантів на перебіг хронічних захворювань нирок [2,5,6] стало теоретичним підґрунтям для застосування препаратів антиоксидантної дії в комплексній терапії ХДНА.

Ряд досліджень свідчить про перспективність застосування антиоксидантів з метою кардіо- та ренопротекції. Однак, переконливих клінічних даних щодо їх ефективності при лікуванні ХДНА в літературі немає.

**Мета дослідження** – вивчити ефективність препаратів антиоксидантної дії ліпіну і корвітину в комплексній терапії ХДНА, а також оцінити їх вплив на показники ВРО та стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) у цих хворих.

**Об'єкт і методи дослідження.** Для оцінки ефективності застосування антиоксидантів в комплексній терапії ХДНА порівняли перебіг цього ускладнення в 3 групах реципієнтів: у групі 1 (15 пацієнтів) використовували ліпін, у групі 2 (15 пацієнтів) використовували корвітин. Групою порівняння були 30 пацієнтів з ХДНА, яким лікування антиоксидантами не проводилося (група 3).

Склад груп реципієнтів НАТ практично не відрізнявся за структурою причин виникнення ХДНА, віком, статтю, рівнем креатинінемії та імуносупресивною терапією. Термін діагностики ХДНА, частота і вираженість АГ в основній і порівняльній групах також вірогідно не відрізнялись.

Ліпін призначали в дозі 30 мг/кг, корвітин в дозі 15–20 мг/кг. Препарати вводили довенно, крапельно 1 раз на добу. Тривалість лікування становила 10–14 днів, при погіршенні показників функції НАТ курс лікування повторювали. Період спостереження склав 12 міс.

Усі хворі отримували трикомпонентну імуносупресію: мікроемulsion форма циклоспорину А (мінімальна концентрація препарату в крові підтримувалася на рівні 70–130 нг/мл), метилпреднізолон (4 мг/доб), мофетіла мікофенолат (1–2 г/доб). Основним діагностичним критерієм ХДНА була стійка тенденція до підвищення рівня креатиніну сироватки крові, обструктивні причини дисфункції виключалися. У 24 пацієнтів спостерігалася артеріальна гіпертензія різного ступеня важкості, з приводу якої застосовували антигіпертензивні препарати. Протеїнурія більше 0,3 г/доб спостерігалася у більшості пацієнтів.

Усі хворі проходили клініко-лабораторне обстеження: оцінювали скарги хворих, загальний аналіз крові та сечі, концентрацію креатиніну та сечовини сироватки крові, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), рівень артеріального тиску (АТ), добовий діурез.

Лікування ХДНА антиоксидантами проводили після морфологічної верифікації патологічного процесу (за даними пункційної біопсії), який став причиною дисфункції НАТ, та відповідної корекції імуносупресивної терапії.

**Динаміка креатиніну, сечовини крові та ШКФ у пацієнтів з ХДНА при лікуванні ліпіном та корвітином**

Показники	Група 1		Група 2	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Сечовина	14,60±0,26	11,80±0,35*	15,20±0,13	12,20±0,41*
Креатинін	0,261±0,031	0,168±0,019*	0,242±0,021	0,171±0,019*
ШКФ	37,40±1,11	45,60±1,82*	41,40±1,03	48,60±1,22*

**Примітка:** \* – різниця між показниками до– та після лікування достовірна,  $p < 0,05$ .

Ефект антиоксидантів оцінювали за динамікою креатиніну крові, ШКФ, впливом на АТ та динамікою показників ПОЛ та антиоксидантної системи (АОС). Про швидкість прогресування ХДНА судили за терміном подвоєння креатиніну в плазмі крові (кінцева точка дослідження) з моменту його першого незворотного підвищення (початкова точка дослідження).

Активність процесів пероксидації оцінювали за концентрацією кінцевого продукту – малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові і еритроцитах. Про стан АОС судили за активністю основних ферментів антирадикального та антиперекисного захисту: супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ) та загальної пероксидазної активності (ЗПА) еритроцитів.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Динаміку показників сечовини, креатиніну та ШКФ у процесі лікування антиоксидантами ліпіном та корвітином подано у **табл. 1**. Отримані дані свідчать, що застосування цих препаратів у пацієнтів з ХДНА сприяло покращенню функції трансплантата: в групі 1 зниження рівнів сечовини і креатиніну після лікування склали 19,2 і 35,6% відповідно, а ШКФ зросла на 22,0%. В групі 2 ці показники склали відповідно 19,7; 29,3 і 17,4%.

Нами була визначена динаміка ШКФ щомісяця через 1–12 міс після встановлення діагнозу ХДНА. Отримані нами дані показали, що досягнутий внаслідок застосування ліпіну та корвітину позитивний вплив на ШКФ зберігається тільки в межах 2–6 міс: поступово ШКФ знижується і через 2–6 міс її рівні досягають вихідного рівня, в той час як у групі порівняння ШКФ за 6 міс знижується на 4 мл/хв. Отримані нами дані стали підґрунтям для призначення повторних курсів антиоксидантів через 2–6 міс.

Подвоєння рівня креатиніну за 12 міс спостереження було констатовано у трьох хворих групи 1 (20,0%) та чотирьох хворих групи 2 (25,0%) і у 12 реципієнтів НАТ порівняльної групи (40,0%,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, можна констатувати виражений ренопротекторний ефект корвітину та ліпіну у комплексній терапії ХДНА.

Вивчення динаміки АТ у пацієнтів трьох груп (**табл. 2**) показало, що лікування корвітином супроводжується тенденцією до зниження АТ, в той час як гіпотензивної дії ліпіну констатовано не було.

Таким чином, отримані дані показали, що застосування ліпіну та корвітину в комплексній терапії

ХДНА дає можливість загальмувати її прогресування, стабілізувати ШКФ та АТ.

Ми також оцінили вплив корвітину та ліпіну на активність процесів ПОЛ та стан АОС (**табл. 3**).

Отримані дані показали, що проведене лікування ліпідом і корвітином позитивно впливає на напруженість процесів ПОЛ. Зміни, які відбуваються, є статистично

**Динаміка середнього АТ у пацієнтів з ХДНА при застосуванні ліпіну та корвітину**

Групи реципієнтів	АТ середній, мм рт. ст.		
	До лікування	Після лікування	p
Група 1 (n = 15)	112,3±1,3	111,7±2,2	>0,05
Група 2 (n = 15)	112,1±2,8	104,2±2,3	>0,05
Група 3 (порівняння) (n = 30)	111,4±3,7	112,8±3,5	>0,05

**Концентрація МДА в крові реципієнтів НАТ до– та після лікування ліпідом і корвітином (M ± m)**

Група обстеження	Концентрація МДА	
	Сироватка крові, мкмоль/л	Еритроцити, мкмоль/л
Реципієнти НАТ з ХДНА до лікування (n = 18)	351 ± 31	811 ± 44
Реципієнти НАТ з ХДНА після лікування ліпіном (n = 8)	180 ± 42 $p < 0,05$	600 ± 30 $p < 0,05$
Реципієнти НАТ з ХДНА після лікування корвітином (n = 10)	160 ± 17 $p < 0,05$	580 ± 42 $p < 0,05$

**Примітка:** p – статистична достовірність різниці у порівнянні з рівнем до лікування.

вірогідними. Показники ПОЛ наближаються до норми та вірогідно не відрізняються від неї.

Активність ферментів антирадикального та антиперекисного захисту в крові реципієнтів НАТ з ХДНА до– та після лікування антиоксидантами подана у **табл. 4**.

Наші дані свідчать про істотне покращення усіх показників активності ферментів антирадикального та антиперекисного захисту в крові після проведеного курсу лікування ліпіном та корвітином.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про те, що застосування препаратів антиоксидантної дії ліпіну і корвітину в комплексній терапії ХДНА зменшує напруженість процесів ПОЛ, збільшує потенціал системи АОЗ, покращує показники функції НАТ: ШКФ зросла на 17,4–22,0%, знижувалися рівні сечовини (на 19,2–19,7%) та креатиніну (на 29,3–35,6%).

Таблиця 4

**Активність ферментів антирадикального та антиперекисного захисту в крові реципієнтів НАТ в динаміці лікування антиоксидантами (M ± m)**

Показники	Сироватка крові		Еритроцити
	СОД ум. од. /хв x 1мг білка	КТ мкат/л	ЗПА мкмоль/хв x 1мг Нв
Реципієнти НАТ з ХДНА до лікування (n = 18)	0,111 ± 0,015	26,33 ± 8,60	348 ± 18
Реципієнти НАТ з ХДНА після лікування ліпіном (n = 8)	0,165 ± 0,017 p < 0,05	20,5 ± 8,4 p > 0,05	420 ± 17 p < 0,05
Реципієнти НАТ з ХДНА після лікування корвітином (n = 10)	0,150 ± 0,011 p < 0,05	29,3 ± 9,6 p > 0,05	443 ± 14 p < 0,05

**Примітка:** p – статистична достовірність різниці у порівнянні з показниками до лікування.

Корвітин також сприяє нормалізації артеріального тиску. Нажаль, позитивний ефект антиоксидантів носить лише тимчасовий характер і зберігається тільки в межах 6 міс: поступово ШКФ знижується і через 2–6 міс досягає рівня до лікування. Тобто доцільно призначати повторні курси антиоксидантів не рідше ніж один раз у 6 місяців. Отримані нами результати показали також здатність ліпіну та корвітину уповільнювати темпи прогресування ХДНА. Таким чином, можна констатувати виражений ренопротекторний ефект корвітину та ліпіну у комплексній терапії ХДНА.

3. Позитивний ефект ліпіну і корвітину носить тимчасовий характер і зберігається протягом 2 – 6 міс, тому доцільно призначати повторні курси лікування не рідше ніж один раз у 6 місяців.

4. Застосування ліпіну і корвітину в комплексній терапії хронічної дисфункції ниркового алотрансплантата дозволяє уповільнити темпи втрати функції пересаженого органа.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальшому планується проведення клінічної оцінки ефективності інших препаратів антиоксидантної дії у пацієнтів з ХДНА.

### Література

1. Зограб'ян Р. О. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у реципієнтів з хронічною дисфункцією ниркового алотрансплантата / Р. О. Зограб'ян // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – № 1. – С. 107–110.
2. Король Л. В. Оксидативные процессы в поражении клеточных мембран при гломерулонефрите и их коррекция с помощью липосомального препарата «Липин» / Л. В. Король, Г. Г. Никулина // Український журнал нефрології та діалізу. – 2005. – № 3. – С. 31–33.
3. Fadili W. Chronic renal allograft dysfunction: risk factors, immunology and prevention / W. Fadili, A. M. Habib, I. Laouad // Arab Journal of Nephrology and Transplantation. – 2013. – Vol. 6, № 1. – P. 45–50.
4. Joo D. J. Change in serum lipid peroxide as an oxidative stress marker and its effects on kidney function after successful kidney transplantation / D. J. Joo, K. H. Huh, Y. Cho // Transplant. Proc. – 2010. – Vol. 42, № 3. – P. 729–732.
5. Loong C. C. Antioxidant supplementation may improve renal transplant function: a preliminary report / C. C. Loong, Y. H. Chang, T. H. Wu // Transplant. Proc. – 2004. – Vol. 36, № 8. – P. 2438–2439.
6. Mitochondria-targeted antioxidant peptide SS31 prevents hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis by down-regulating p66Shc in renal tubular epithelial cells / W. Y. Zhao, S. Han, L. Zhang [et al] // Cell. Physiol. Biochem. – 2013. – Vol. 32, № 3. – P. 591–600.
7. Oxidative Stress and chronic allograft nephropathy / H. Ha, J. Park, Y. S. Kim, H. Endou // Yonsei Medical Journal. – 2004. – Vol. 45, № 6. – P. 1049–1052.
8. Prediabetic states, subclinical atheromatosis, and oxidative stress in renal transplant patients / J. M. Osorio, C. Ferreyra, A. Perez [et al.] // Transplant Proc. – 2009. – Vol. 41, № 6. – P. 2148–2150.

УДК 616. 6-085-089. 843

### **ЗАСТОСУВАННЯ ЛІПІНУ ТА КОРВІТИНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ НИРКОВОГО АЛОТРАНСПЛАНТАТА**

**Зограб'ян Р. О.**

**Резюме.** Хронічна дисфункція ниркового алотрансплантата (ХДНА) є одною з головних причин втрати пересаженого органа у віддаленому посттрансплантаційному періоді, тому уточнення механізмів розвитку та вдосконалення методів лікування цього ускладнення є актуальним. Наші попередні дослідження виявили участь активації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) на фоні пригнічення системи антиоксидантного захисту (АОЗ) в механізмі розвитку і прогресування цього ускладнення. Проведено аналіз ефективності застосування антиоксидантів ліпіна і корвітина в комплексній терапії ХДНА у 30 реципієнтів ниркового трансплантата. Встановлено, що обидва препарати сприяли зниженню активності ПОЛ, збільшенню потенціала

системы АОЗ, а також здійснювали чіткий ренопротекторний ефект, який заключається в покращенні показників функції ниркового трансплантата та гальмуванні темпів прогресування ХДПА.

**Ключові слова:** хронічна дисфункція ниркового алотрансплантата, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система, антиоксиданти, ліпін, корвітин.

УДК 616. 6-085-089. 843

### ПРИМЕНЕНИЕ ЛИПИНА И КОРВИТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

Зограбьян Р. О.

**Резюме.** Хроническая дисфункция почечного аллотрансплантата (ХДПА) является одной из ведущих причин потери пересаженного органа в отдаленном посттрансплантационном периоде, поэтому уточнение механизмов развития и усовершенствование методов лечения этого осложнения является актуальным. Наши предшествующие исследования выявили участие активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне угнетения системы антиоксидантной защиты (АОЗ) в механизме развития и прогрессирования этого осложнения. Проведен анализ эффективности применения антиоксидантов липина и корвитина в комплексной терапии ХДПА у 30 реципиентов почечного трансплантата. Установлено, что оба препарата способствовали снижению активности ПОЛ, увеличению потенциала системы АОЗ, а также оказывали выраженный ренопротекторный эффект, заключающийся в улучшении показателей функции почечного трансплантата и замедлении темпов прогрессирования ХДПА.

**Ключевые слова:** хроническая дисфункция почечного аллотрансплантата, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, антиоксиданти, липин, корвитин.

UDC 616. 6-085-089. 843

### Lipin and Corvitin in Treatment of Chronic Renal Allograft Dysfunction

Zograbian R. O.

**Abstract.** Chronic renal allograft dysfunction (CRAD) is one of the leading causes of graft loss late after transplantation, therefore clarifying the mechanisms of development and improving treatment modalities of this complication is of great importance. Our previous studies showed that an increased activity of lipid peroxidation (LP) and decreased activity of antioxidant system (AOS) are both implicated in the development and progression of this complication.

Purpose of the research. Analysis of the effectiveness of antioxidant drugs Lipin and Corvitin in the combined treatment regimen of CRAD and to assess the effect of drugs on patient's peroxidation activity and antioxidant system (AOS).

Object and methods of research. The study was carried out in 60 renal transplant recipients: 15 in lipin group, 15 in corvitin group and 30 in control group (without antioxidants). All patients underwent clinic laboratory examination including creatinine and urea blood concentrations, GFR, arterial pressure level. LP activity was evaluated according to malonic dialdehyde concentration in serum and erythrocytes. AOS was assessed by the activity of superoxide dismutase (SOD), catalase and general peroxidase activity of erythrocytes.

We have defined the monthly GFR dynamics in 1-12 months after the CRAD have been diagnosed. The obtained data showed that positive impact on GFR due to administration of Lipin and Corvitin lasted only within 2-6 months: the GFR was gradually decreasing and in 2-6 months its rates reached the initial level, whereas in comparison group the GFR was decreasing by 4 ml/min over the period of 6 months. The obtained data were the background for administration of refresher courses of antioxidants in 2-6 months. Doubling of creatinine level during 12 months of observation has been apparent in three patients from Group 1 (20,0%) and four patients from Group 2 (25,0%), as well as 12 RAG-recipients from the comparison group (40,0%,  $p < 0,05$ ). Thus, the renoprotective effect of Corvitin and Lipin in complex therapy of CRAD is proved by evidence.

Consequently, the results of the study show that administration of such antioxidant drugs as Lipin and Corvitin in complex therapy of CRAD decreases the intensity of LP processes, increases the potential of AOP system, enhances the rates of RAG function: GFR has increased by 17,4-22,0%, and urea (by 19,2-19,7%) and creatinine (by 29,3-35,6%) levels have been decreased.

Corvitin also promotes normalization of arterial pressure. Unfortunately, positive effect of antioxidants is temporary and lasts only within 6 months: the GFR is gradually decreasing and in 2-6 months reaches the initial level. Therefore, it is reasonable to administer refresher courses of antioxidants at least once the 6 months. The obtained results have also shown the ability of Lipin and Corvitin to slow down the rate of CRAD progressing.

Both drugs were found to contribute to reduced activity of LP, increased the capacity of AOS, improved renal transplant function and slowed the progression of CRAD. GFR increased by 17,4 - 22,0%, blood urea level decreased by 19,2 - 19,7% and creatinine level - by 29,3 - 35,6%.

Positive effect of Lipin and Corvitin on renal function was temporary and lasted for 2 - 6 months. Therefore it's appropriate to repeat the treatment with IV infusions of lipin or corvitin at least 1 time per 6 month.

**Keywords:** chronic renal allograft dysfunction, lipid peroxidation, anti-oxidant system, antioxidants, Lipin, Corvitin.

Рецензент – проф. Саричев Л. П.

Стаття надійшла 21. 08. 2014 р.