

© Ж.А.Султанов, Ф.Х.Инаятова, 2004
УДК [616.611-002-036.11+616.61-008.6-06:616.44]-08

Ж.А.Султанов, Ф.Х.Инаятова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ КОБАВИТА В КОМПЛЕКСНУЮ ТЕРАПИЮ ОСТРОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Zh.A.Sultanov, F.Kh.Inayatova

EFFECTS OF INCLUSION OF COBAVIT IN COMPLEX THERAPY OF ACUTE GLOMERULONEPHRITIS WITH NEPHROTIC SYNDROME AGAINST THE BACKGROUND OF DISTURBED FUNCTION OF THE THYROID GLAND

Кафедры детских болезней и биохимии второго Ташкентского Государственного медицинского института, Республика Узбекистан

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Оценить эффективность кобавита в уменьшении иммуно-патологических и воспалительных процессов у детей с нефротическим синдромом при остром гломерулонефрите (ОГН) в зависимости от степени вовлечения в патологический процесс щитовидной железы. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 65 детей с ОГН и нефротическим синдромом в возрасте от 4 до 14 лет. Сорок два пациента получали базисную терапию (контрольная группа), двадцати трем больным (основная группа) на фоне базисной терапии дополнительно назначался кобавит. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** ОГН с нефротическим синдромом у большинства детей характеризуется вовлечением в патологический процесс щитовидной железы, проявляющимся увеличением ее объема, плотности и снижением функциональной активности (73,7%). В зависимости от тиреоидного статуса, наблюдалось увеличение титра антител к щитовидной железе, уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и молекул средней массы (МСМ). Базисная терапия ОГН несколько уменьшала титр антител к ткани щитовидной железы, содержание ЦИК и МСМ в сыворотке крови, что обуславливало некоторое повышение продукции тиреоидных гормонов. У больных, получавших в составе комплексной терапии кобавит, отмечалась меньшая продолжительность периода интоксикации, в более короткие сроки купировались отечный синдром и гепатомегалия, быстрее нормализовались показатели белкового обмена и парциальных функций почек. При этом кобавит способствовал более выраженному восстановлению гормонального статуса щитовидной железы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Дополнение кобавитом базисной терапии ОГН с нефротическим синдромом у детей способствует более раннему уменьшению ренальных и экстраренальных симптомов заболевания и проявляет тенденцию к нормализации функционального состояния щитовидной железы.

Ключевые слова: острый гломерулонефрит, нефротический синдром, щитовидная железа, кобавит.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to assess effectiveness of Cobavit in decreasing immono-pathological and inflammatory processes in children with nephrotic syndrome in acute glomerulonephritis (AGN) depending on the degree of involvement of the pancreas in the pathological process. **PATIENTS AND METHODS.** Under observation there were 65 children with AGN and nephrotic syndrome aged from 4 to 14 years. Patients of the control group (n=42) received basic therapy, 23 patients of the main group were given Cobavit in addition to basic therapy. **RESULTS.** AGN with nephrotic syndrome in most children was characterized by the involvement of the thyroid gland in the pathological process which was manifested as its increased size, density and decreased functional activity (73.7%). Increased titer of antibody to the thyroid gland, level of circulating immune complexes (CIC) and middle mass molecules (MMM) was noted depending on the thyroid status. Basic therapy of AGN somewhat decreased antibody titer to the thyroid gland, content of CIC and MMM in blood serum that made for certain elevation of production of thyroid hormones. Patients treated with Cobavit included in the complex therapy had less duration of intoxication, edematic syndrome and hepatomegalia were arrested in shorter terms, the indicators of protein metabolism and partial functions of the kidneys became normalized quicker. Moreover, Cobavit facilitated more pronounced restoration of the hormonal status of the thyroid gland. **CONCLUSION.** The addition of Cobavit to basic therapy of AGN with nephrotic syndrome in treatment of children facilitated earlier reduction of renal and extrarenal symptoms of the disease and has a tendency to normalization of the functional state of the thyroid gland.

Key words: acute glomerulonephritis, nephrotic syndrome, thyroid gland, Cobavit.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема прогрессирования гломерулонефрита (ГН) в настоящее время рассматривается с по-

зиции мультифакторного анализа, который включает не только иммунные механизмы, но нарушения гемокоагуляции, гемодинамики, метаболических

сдвигов. Они приводят к системному поражению многих органов и систем. Частота поражений щитовидной железы при ГН довольно высока [1, 2]. Этому могут способствовать иммунно-патологические процессы, воспалительные явления, усиление протеолитических процессов, протекающие в организме больных детей [3, 5]. Однако в литературе нет единого мнения о состоянии щитовидной железы у детей с нефротическим синдромом острого ГН (ОГН).

Несмотря на достигнутые успехи в лечении нефротического синдрома ОГН, эффективность ее остается низкой, что диктует необходимость совершенствования терапии [6,7]. Учитывая иммунные и мембранные механизмы поражения почек при ОГН, целесообразно применение препаратов с иммуномодулирующим и антиоксидантным свойствами. В последние годы [8,9] появились ряд сообщений об антиоксидантных, иммуномодулирующих свойствах нового препарата кобавит. Синтезированный химиками ТашМПИ кобавит, является координационным соединением кобальта с глутаминовой кислотой и витамином U.

Цель работы: оценить эффективность кобавита в уменьшении иммунно-патологических и воспалительных процессов у детей с нефротическим синдромом ОГН в зависимости от степени вовлечения в патологический процесс щитовидной железы.

базисную терапию, и основная – 23 больных, которым на фоне базисной терапии назначался кобавит (детям дошкольного возраста по 1 табл. 1 раз, школьного возраста по 1 табл. 2 раза в день в течение месяца).

Наряду с клиническими, инструментальными и биохимическими исследованиями в сыворотке крови оценивали титр антител к ткани щитовидной железы по реакции пассивной гемагглютинации (РПГА), уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), используя биотесты фирмы «Нихол», молекул средней массы (МСМ) [10], малонового диальдегида [11], тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) иммуноферментным методом на анализаторе «Cobas EIA» фирмы «Roshe». Цифровой материал обработан методом вариационной статистики с применением специального пакета программ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные исследования показали наличие увеличения щитовидной железы у 42 из 65 (64,6%) детей с нефротическим синдромом ОГН. В основном оно соответствовало зобу 1 степени (у 36 детей) и лишь у 6 детей был выявлен зоб 2 степени. Ультразвуковые исследования выявили уплотнение ткани железы, увеличение ее размеров.

Таблица 1

Динамика важнейших симптомов гломерулонефрита у детей, в зависимости от вида терапии ($\bar{X} \pm m$)

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены результаты обследования 65 детей с нефротическим синдромом ОГН в возрасте от 4 до 14 лет. Группу сравнения составили 16 практически здоровых детей. Постановка диагноза, оценка активности и клинических форм ОГН проводилась в соответствии с международной классификацией. У всех обследованных диагнозы ставились на основании изучения анамнеза, данных клинико-лабораторных и инструментальных исследований почек. В зависимости от вида лечения больные были разделены на 2 группы: контрольная – 42 пациента, получавшие

Динамика клинических симптомов	Продолжительность клинических проявлений	
	контрольная, n=42	основная, n=23
Проявления интоксикации (сут)	19,23±1,8	12,0±1,97*
Отечный синдром (сут)	16,47±1,57	11,81±2,9*
Гепатомегалия (сут)	30,75±4,73	22,50±1,76
Нормализация белкового обмена (сут)	26,67±2,9	23,5±2,47
Нормализация показателей почечной фильтрации (сут)	20,50±2,31	16,0±2,30
Протеинурия (сут)	18,75±2,63	13,73±2,62
Продолжительность ремиссии (мес)	10,93±1,10	17,30±1,50

Примечание: * – различия между показателями группы больных, получавших базисную и предлагаемую терапию, достоверны ($P < 0,05$).

Таблица 2

Тиреоидный статус детей с нефротическим синдромом острого гломерулонефрита ($\bar{X} \pm m$)

Обследованные группы детей	Содержание		
	ТТГ, мкИ/мл	Т ₄ , мкг/дл	Т ₃ , пг/дл
Практически здоровые дети, n=16	2,01±0,08	1,72±0,03	98,81±5,98
Больные с нефротическим синдромом ОГН:			
Эутиреоз, n=10	1,81±0,12	1,84±0,05	107,77±10,13
Гипотиреоз, n=28	2,68±0,07 ^a	1,53±0,08	78,20±3,74 ^a
Всего, n=38	2,45±0,13 ^a	1,61±0,07	85,98±4,46
После базисной терапии, n=21	2,34±0,09	1,71±0,12	86,64±7,11
После предлагаемой терапии, n=17	2,10±0,09	1,80±0,09	95,46±7,57

Примечание: а - различия между показателями практически здоровых и больных ОГН детей достоверны ($P < 0,05$).

Уровень ЦИК, МСМ и МДА в сыворотке крови детей с нефротическим синдромом острого гломерулонефрита ($\bar{X} \pm m$)

Таблица 3

Обследованные группы детей	Содержание		
	ЦИК, отн.ед./мл	МСМ, усл.ед./мл	МДА, нмоль/мл
Практически здоровые дети, n=16	53,70±3,38	0,240±0,060	1,57±0,18
Больные с нефротическим синдромом ОГН:			
Эутиреоз, n=10	46,00±1,78	0,351±0,025 ^a	3,70±0,21 ^a
Гипотиреоз, n=28	105,31±9,77 ^a	0,503±0,037 ^a	4,65±0,21 ^a
Всего, n=38	89,70±7,40 ^a	0,463±0,013 ^a	4,40±0,36 ^a
После базисной терапии, n=21	71,80±6,12 ^a	0,374±0,033 ^{a,б}	3,78±0,24 ^a
После предлагаемой терапии, n=17	60,80±4,12 ^б	0,278±0,033 ^{б,в}	2,33±0,20 ^{a,б,в}

Примечание: а – различия между показателями практически здоровых и больных ОГН детей достоверны ($P < 0,05$); б – различия между исходными показателями больных ОГН и после лечения достоверны ($P < 0,05$); в – различия между показателями группы больных, получавших базисную и предлагаемую терапию, достоверны ($P < 0,05$).

Анализ ренальных и экстраренальных клинических проявлений у обследованных нами детей показал различия их в зависимости от отсутствия или наличия увеличения щитовидной железы. У последних они протекали более тяжело, с большей выраженностью олигурии, снижения скорости клубочковой фильтрации, отеками, бледностью кожных покровов и слизистых оболочек, пастозностью, протеинурией, гипопроteinемией, гиперлипидемией. Также отмечались изменения со стороны печени, селезенки и сердца. У этих больных преобладали слабость, недомогание, плохой аппетит, вялость, тошнота, выраженная апатия, зябкость, сонливость, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, сухость кожи, ломкость и тусклость волос. Причем степень выраженности этих проявлений соответствовала степени увеличения щитовидной железы, ее консистенции, определяемой ультразвуковыми исследованиями.

Как следует из табл. 1, у больных, получавших в составе комплексной терапии кобавит, отмечается меньшая продолжительность периода интоксикации по отношению к значениям группы контроля. Также в более короткие сроки купируются отечный синдром и гепатомегалия. У больных детей с гломерулонефритом, получавших на фоне базисной терапии кобавит, быстрее нормализуется белковый обмен ($P < 0,01$ по сравнению с контрольной группой) и значительно выражена тенденция к более коротким срокам нормализации парциальных почечных функций. Патологическая семиотика мочевого синдрома у больных, получавших кобавит, характеризуется меньшей продолжительностью, в частности, применительно к протеинурии ($P < 0,05$ относительно группы контроля). В основной группе также отмечается тенденция к удлинению продолжительности ремиссии по сравнению с показателями контрольной группы.

Таким образом, результаты анализа терапевти-

ческой эффективности включения кобавита, свидетельствует о положительном влиянии указанного препарата на характер проявления и течение ГН у детей.

Анализ тиреоидного статуса у 38 обследованных нами детей показал снижение функции щитовидной железы у 73,7% детей (табл.2).

Видимо, вовлечение в патологический процесс

щитовидной железы, приводящее к снижению ее функциональной активности, может быть связано токсическим действием ЦИК, аутоантител к ткани щитовидной железы, активацией явлений протеолиза и мембранолиза [12, 13]. Проведенные в этом плане исследования показали высокий уровень ЦИК у детей с ОГН (табл. 3). Причем, если у детей с эутиреозом данный показатель был в пределах значений нормы, то у детей с явлениями гипотиреоза он превышал нормативные параметры на 96,1%. Исследование титра антител к ткани щитовидной железы методом РПГА у больных показал низкие титры (1:4 – 1:8) у детей с нефротическим синдромом ОГН без нарушения функции щитовидной железы и высокие (1:32 – 1:64) – с гипофункцией железы. Достоверно возростал уровень МСМ и МДА: на 46,3 и 135,7% у детей с явлениями эутиреоза и на 109,6 и 196,2% – у больных с гипотиреозом. Сопоставление полученных данных с клиническими проявлениями показало, что определение уровня МСМ может быть критерием оценки эндогенной интоксикации и не в полной мере отражает иммунные процессы в организме обследованных детей.

Не останавливаясь на достигнутом, мы проанализировали эффективность базисной и предлагаемой терапии в коррекции выявленных нарушений. Проведенная четырехкомпонентная терапия с включением глюкокортикоидов, антиагрегантов, антикоагуляционных, мочегонных средств и общеукрепляющей терапии, и особенно предлагаемая терапия приводили к быстрому купированию ренальных синдромов (олигурия с высокой относительной плотностью мочи и выраженная протеинурия), нормализации биохимических и клинико-лабораторных показателей. Одним из положительных сторон действия кобавита было раннее исчезновение бледности кожных покровов, уменьшение степени выраженности гепатомегалии и некото-

рое улучшение показателей сердечно-сосудистой системы. Если клиничко-лабораторная ремиссия при базисной терапии наступала на 18-20-е сутки, то при включении кобавита на 10-12-е сутки.

Исследование тиреоидного статуса детей после проведения курса базисного лечения показало тенденцию к повышению уровня T_3 и T_4 , снижению ТТГ по сравнению с исходным уровнем и отличался от значений практически здоровых лиц, что свидетельствовало о сохранении явлений гипотиреоза (см. табл. 2). Кобавит способствовал более выраженному восстановлению гормональных показателей. Объемы щитовидной железы и ее консистенция оставались в прежних уровнях.

В то же время базисная терапия ОГН способствовала уменьшению титра антител к щитовидной железе до 1:24 (см. табл. 3). Значения ЦИК и МСМ все еще существенно превышали значения практически здоровых лиц. В отличие от него при предлагаемой терапии титр антител к ткани щитовидной железы уменьшился до 1:8, более выражено снижались содержание ЦИК и МСМ, однако, несмотря на это, значения этих параметров не достигали нормы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным литературы [12,13], вовлечение в патологический процесс щитовидной железы и снижение ее функциональной активности может быть связано с наличием в крови антитиреоидных антител и иммунно-патологическими изменениями в щитовидной железе, а также низкой связывающей способностью тироксинсвязывающего глобулина и его синтеза [2]. Вместе с тем не следует забывать о тесной функциональной взаимосвязи вилочковой железы, ответственной за иммунный статус организма, со щитовидной. Это может определять иммунно-патологический механизм повреждения не только почек при ГН, но и щитовидной железы. Как отмечает ряд авторов [3, 4, 14], многообразие ренальных и экстраренальных симптомов, течение и исход заболевания определяются не только нарушением деятельности почек, но и степенью вовлечения в патологический процесс других органов и систем, особенно эндокринной системы, принимающей активное участие в регуляции иммунного гомеостаза [13].

Выявленные нами положительные сдвиги при предлагаемой терапии, возможно, связаны с наличием в составе кобавита кобальта, биоактивного лиганда глутаминовой кислоты и метилметионинсульфония хлорида, он оказывает мощный антиоксидантный эффект, что способствует повышению резистентности организма к повреждающим действиям. Вместе с тем

исследованиями, проведенными рядом авторов [9], показано, что кобавит обладает иммунорегуляторными, интерферогенными свойствами, что дало возможность применить его для лечения острого и хронического вирусного гепатитов В. Видимо, наблюдаемые у наших больных положительные сдвиги обусловлены его общим регуляторным действием.

Немаловажную роль играет и сам кобальт. Являясь биогенным микроэлементом, он используется для синтеза кобаламина, свое антианемическое действие проявляет усилением синтеза эритропоэтина, что, видимо, определяет выявленное нами уменьшение явлений анемии у обследованных детей. Вместе с тем, в его состав входит витамин U – антиульцерогенный фактор. Действующим началом витамина U является метилметионин, который оказывает нормализующее влияние на секрецию желудочного сока, усиливает эпителизацию язв желудочно-кишечного тракта. Метилметионин, участвуя в реакциях метилирования нуклеиновых кислот, приводит к активизации пластических процессов в организме. Можно предположить, что такие свойства кобавита могут уменьшить отрицательное действие глюкокортикоидной терапии, в частности развитие эрозий и язв желудка.

Таким образом, включение кобавита в комплекс лечебных мероприятий нефротического синдрома ОГН оказалось эффективным. Более рано наблюдалась ликвидация ренальных и экстраренальных синдромов, иммунологических и воспалительных явлений, корригировались метаболические нарушения в организме детей. При применении его уменьшились явления анемии, частота осложнений глюкокортикоидной терапии. Дети препарат переносили хорошо, побочных осложнений не выявлено. Все это позволяет рекомендовать включение кобавита в комплекс базисной терапии ГН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным тиреоидного статуса острый гломерулонефрит с нефротическим синдромом характеризуется вовлечением в патологический процесс ткани щитовидной железы, проявляющееся увеличением ее объема, плотности и снижением функциональной активности. У детей с нефротическим синдромом острого ГН, в зависимости от их тиреоидного состояния наблюдается увеличение титра антител к щитовидной железе, уровня ЦИК, МСМ.

Базисная терапия острого гломерулонефрита несколько уменьшала титр антител к ткани щитовидной железы, содержание ЦИК, МСМ и МДА в сыворотке крови, что обуславливало некоторое по-

вышение продукции тиреоидных гормонов. Включение в комплекс лечебных мероприятий кобавита оказалось более эффективным. Рано наблюдалась ликвидация ренальных и экстраренальных синдромов, иммунологических и воспалительных явлений, выраженно коррегиrowала метаболические нарушения в организме детей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Иллек ЯИ, Зайцева ГА, Тарасова ЕЮ. Некоторые иммуногенетические параметры при остром и хроническом гломерулонефрите. *Урология и нефрология* 1995; (3): 9-11
2. Иллек ЯИ, Зайцева ГА, Тарасова ЕЮ. Функция щитовидной железы при различных клинических вариантах гломерулонефрита у детей. *Урология и нефрология* 1996; (1): 12-15
3. Басалаева МС. Исходы гломерулонефрита у детей. *Педиатрия. Журнал им. Сперанского* 2000; (1): 17-19
4. Тареева ИЕ. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита. *Тер арх* 1996; (6): 5-10
5. Шишкин АН. Гломерулонефрит и инфекция. *Нефрология* 2000; 4 (2): 7-13
6. Сергеева ТВ, Потапова ИН. Непосредственные результаты патогенетической терапии при НФ ГН у детей. *Педиатрия* 1997; (10): 77-80
7. Тебloeва ЛТ. Актуальные вопросы детской нефрологии. *Педиатрия* 1997; (6): 4-8
8. Акбаров АБ, Харитонов ЮЯ, Исламов МН. Бионеорганические аспекты особенностей взаимосвязи типа состав – строение – специфическая активность биоконплексов. *Журнал неорганической химии* 1993; 38 (2): 312-326
9. Арипходжаева ФА, Валиев АГ, Акбаров АБ, Яхьяев ЧТ. Клинико-иммунологическая характеристика больных хроническим вирусным гепатитом В, леченных кобавитом. *Ис-тедьод* 1998; (1): 55-59
10. Габриэлян НН, Левицкий ЭР, Щербакова ОИ и др. Гипотеза средних молекул в практике клинической нефрологии. *Тер арх* 1983; (6): 76-78
11. Андреева АИ, Кожемякин ЛА, Кишкун АА. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лаб дело* 1989; (1): 41-49
12. Кардор ВИ, Крюкова ИВ, Крайнова СИ и др. Анти-тиреоидные антитела и аутоиммунные заболевания щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии* 1997; (3): 25-30
13. Уланова ЛН, Земков АМ, Князев ВИ. Особенности иммунного статуса у детей дошкольного возраста с диффузным увеличением щитовидной железы в условиях экологического неблагополучия. *Проблемы эндокринологии* 1995; (3): 23
14. Цыгин АН. Терапия и течение первичного гломерулонефрита с нефротическим синдромом. *Педиатрия* 1997; (2): 60-64

Поступила в редакцию 16.04.2004 г.