

© Дудар І.О., Шіфріс І.М., Дріяńska В.Є., Крот В.Ф., Лобода О.М., Красюк Е.К., Крилова М.Г., Алексєєва Н.Г., Брижаченко Т.П., 2015

УДК: 616.61-036.12-08

ДУДАР І.О.¹, ШІФРІС І.М.¹, ДРІЯНСЬКА В.Є.¹, КРОТ В.Ф.¹, ЛОБОДА О.М.¹, КРАСЮК Е.К.²,
КРИЛОВА М.Г.², АЛЕКСЄЄВА Н.Г.¹, БРИЖАЧЕНКО Т.П.²

ВПЛИВ ПЕНТОСАНА ПОЛІСУЛЬФАТУ НА ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК II-IV СТ

DUDAR I.O.¹, SHIFRIS I.M.¹, DRIYANSKA V.YE.¹, KROT V.F.¹, LOBODA O.M.¹, KRASIUK E.K.²,
KRYLOVA M.H.², ALEXEEVA N.G.¹, BRYZHACHENKO T.P.²

PENTOSAN POLYSULPHATE INFLUENCE ON THE COURSE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE ST. II-IV

¹ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

²Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу

¹SI "Institute of nephrology NAMS of Ukraine"

²Kyiv City Research Centre of Nephrology and Dialysis

Ключевые слова: пентосан, хронічна хвороба нирок, прогресування

Key words: pentosan polysulphate, chronic kidney disease, progression

Резюме. Мета дослідження: визначення впливу препарату ПЕНТОСАНА ПОЛІСУЛЬФАТ Sp 54 на темпи прогресування хвороби у пацієнтів з ХХН II-IV ст., підтвердження гіполіпідемічної дії та встановлення дії препарату на показники хронічного запалення.

Матеріали та методи. Випробування проводилося в 1 центрі протягом 12 тижнів. У дослідження було включено 60 хворих на ХХН II-IV ст. Пацієнти були розподілені на 2 групи: група 1 (основна) - 30 хворих в додаток до стандартної ренопротекторної терапії отримували досліджуваний препарат Пентосан, група 2 (група порівняння) - 30 хворих, отримували лише стандартну ренопротекторну терапію. Препарат Пентосана Полісульфат Sp 54 призначали впродовж 8-ти тижнів: по 100 мг. через день внутрішньом'язово або внутрішньовенно впродовж 3-х тижнів з наступним пероральним застосуванням по 50 мг 2 рази на добу. В ході дослідження вивчалися динаміка добової протеїнурії, ШКФ, ліпідів, показників фактора некрозу пухлин, IL-18 та судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) до та після лікування (на 12 тижнів спостереження).

Результати. Виявлено достовірне зменшення загального холестерину та коефіцієнту атерогенності через 3 місяці лікування в основній групі, гіполіпідемічний ефект є більш істотним, ніж в групі порівняння. У групі, де застосовувався Пентосан зниження протеїнурії було більш вираженим, та становило 65 % проти 38 % в групі порівняння. Пентосан в комплексній терапії пацієнтів на ХХН II-IV стадії сприяє достовірному зниженню рівнів прозапальних цитокінів (IL-18 та TNF- α) на відміну від групи порівняння.

Висновки. Застосування Пентосану в комплексній терапії у пацієнтів з ХХН II-IV стадії позитивно впливає на показники ліпідного обміну. Призначення пентосану пацієнтам з ХХН II-IV стадії сприяє більш істотному зниженню добової протеїнурії та покращенню ШКФ, зменшує рівні прозапальних цитокінів: IL-18 та TNF- α .

Summary. The aim is to determine the effect of the drug pentosan polysulphate at the rate of disease progression in patients with CKD II-IV st., to confirmation of lipid-lowering action and setting of the drug on indicators of chronic inflammation.

Materials and methods. Tests conducted in one center for 12 weeks. The study included 60 patients with CKD II-IV st. Patients were divided into 2 groups: group 1 (basic) - 30 patients in addition to standard therapy receiving study medication, pentosan polysulphate, group 2 - 30 patients received only standard therapy. The drug pentosan polysulphate was administered for 8-weeks: 100 mg. a day intramuscularly or intravenously for 3 weeks, followed by oral administration of 50 mg two times a day. The survey studied the dynamics of daily proteinuria, GFR, lipids, indicators of tumor necrosis factor, IL-18 and vascular endothelial growth factor (VEGF) before and after treatment (12 week observation).

Results. It was found a significant decrease in total cholesterol and atherogenic ratio after 3 months of treatment in the study group, hypolipidemic effect is more significant than in the comparison group. The group used pentosan polysulphate proteinuria reduction was more pronounced, and was 65% against 38% in the comparison group. Pentosan polysulphate in the treatment of CKD patients in stages II-IV contributes to significant decrease in inflammatory cytokines (IL-18 and TNF- α) in contrast to the comparison group.

Conclusions. The use of pentosan polysulphate in the treatment of patients with CKD stages II-IV had positive effect on lipid metabolism. Purpose pentosan polysulphate patients with CKD stages II-IV contributes to a significant reduction of the daily proteinuria and eGFR improvement, reduces levels of inflammatory cytokines: IL-18 and TNF- α .

Дудар Ірина Олексіївна
irina_d@ukr.net

ВСТУП. На рубежі XX і XXI століть світове співтовариство зіткнулося з глобальною проблемою, що має не тільки медичне, але й величезне соціально-економічне значення - пандемією хронічних неінфекційних хвороб (НІХ), які щорічно забирають більш ніж 36 мільйонів життів, призводять до важких ускладнень, пов'язаних з тимчасовою та стійкою втратою працездатності, необхідністю застосування високоартісного лікування. Згідно з оприлюдненим ВООЗ у березні 2015 року інформаційним бюлетенем, близько 80% випадків смертей від НІХ припадає на країни з низьким та середнім рівнем прибутку. Статистика свідчить, що серед них понад 9 мільйонів – це люди, які не досягли шістдесятирічного віку [1].

Серед них хронічна хвороба нирок (ХХН) займає важливе місце через значну поширеність в популяції (до 16%), різке зниження якості життя, високу смертність пацієнтів та значні витрати, пов'язані з необхідністю застосування в термінальній стадії методів ниркової замісної терапії - діалізних технологій та трансплантації нирки [2, 3]. За розрахунковими даними кількість хворих на ХХН в світі подвоюється кожні сім – десять років. Значна розповсюдженість ХХН в популяції пов'язана, в більшості економічно розвинутих країн, з неухильним зростанням захворюваності на цукровий діабет та артеріальну гіпертензію [4].

ХХН за сучасними уявленнями, є самостійною і важливою причиною прискореного розвитку патологічних змін серцево-судинної системи. Це обумовлено рядом метаболічних і гемодинамічних порушень, що розвиваються у цієї категорії хворих, коли виходять на перший план нетрадиційні, «ниркові» чинники серцево-судинного ризику: альбуміурія / протеїнурія, системне запалення, оксидативний стрес, гіперволемія, анемія, порушення кальцієво-фосфорного обміну, гіпергомоцистеїнемія та інші [3, 5].

Наявні клінічні та експериментальні дані свідчать про те, що серцево-судинні події, пов'язані з атеросклерозом, частіше є фатальними у пацієнтів з ХХН, ніж у загальній популяції. Дисліпідемія тісно пов'язана з прогресуванням ХХН. Вплив дисліпідемії реалізується як шляхом атеросклеротичного ураження ниркових судин, так і прямим нефротоксичним ефектом ліпідів. Терапія, спрямована на нормалізацію ліпідного обміну у хворих на ХХН, в першу чергу на попередження розвитку кардіоваскулярних захворювань і гальмування прогресування власне ХХН. Доцільність застосування статинів доведена у пацієнтів з ХХН на додіалізованому етапі перебігу хвороби, у пацієнтів з ХХН VД стадії застосування статинів не показало істотного клінічного ефекту у зменшенні кардіоваскулярної захворюваності та смертності за даними великого рандомізованого дослідження «4D» [6, 7, 8, 3, 9, 10].

Разом з тим, на сьогодні з'явилися дані, що свідчать про есенціальну роль імунного запалення в атерогенезі. В експериментальних дослідженнях

виявлені численні регуляторні ефекти прозапальних цитокінів у вогнищі атеросклеротичного ураження специфічно пов'язані з патогенезом цього процесу [11].

Зважаючи на роль атеросклерозу в прогресуванні ХХН та розвитку ускладнень, обмеженні дані щодо впливу гіполіпідемічної терапії на різні ланки атерогенезу, продовжується пошук та впровадження в практику лікарських засобів, які б підвищили ефективність лікування та загальмували прогресування ХХН. Пентосан - напівсинтетичний гепариніод, який звільняє ліпопротеїназу, знижує рівень загальних ліпідів, тригліцеридів і холестерину крові. Зрушення ліпопротеїнових фракцій крові у бік ліпопротеїдів високої щільності знижує ризик розвитку та прогресування атеросклерозу. Біодоступність препарату становить майже 100% [12]. Безпечність та висока клінічна ефективність Пентосану також продемонстрована в роботах українських дослідників. Зокрема, І Я. Ханюкова з співавторами вже через 2 тижні призначення препарату хворим на ішемічну хворобу серця (ІХС) констатували вірогідну позитивну динаміку показників ліпідограми. В роботі Кравчун Н.О. з співавторами підтверджені наявні дані стосовно позитивного впливу Пентосану на перебіг діабетичної ретинопатії, нефропатії, ангіопатії судин нижніх кінцівок. За результатами дослідження проведеного в Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України встановлено, що завдяки нормалізації ліпідного обміну, препарат уповільнює прогресування атеросклеротичного ураження артерій у хворих після виконання реконструктивних (шунтуючих) операцій з приводу оклюзивно-стенотичних атеросклеротичних уражень магістральних артерій [13, 14, 15]. В той же час відсутні роботи щодо впливу Пентосану на показники хронічного запалення, яке з одного боку посилює атерогенез, а з іншого-є патогенетичною ланкою прогресування ХХН.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ: визначення впливу препарату ПЕНТОСАНА ПОЛІСУЛЬФАТ Sp 54 на темпи прогресування хвороби у пацієнтів з ХХН II-IV ст., підтвердження гіполіпідемічної дії та встановлення впливу препарату на показники хронічного запалення (прозапальні цитокіни та судинний ендотеліальний фактор росту).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Нами проведено не відкрите, контрольоване, рандомізоване, паралельне дослідження. Випробування проводилося в 1 центрі протягом 12 тижнів. У дослідження було включено 60 хворих, які знаходились на стаціонарному та / або амбулаторному лікуванні у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу (КМНПЦН та Д), що є клінічною базою ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Пацієнти були в віці від 26 до 71 року, чоловіків було – 29, жінок – 31. Основною причиною ХХН був гломерулонефрит (склад пацієнтів за нозологічною формою подано на рис. 1.).

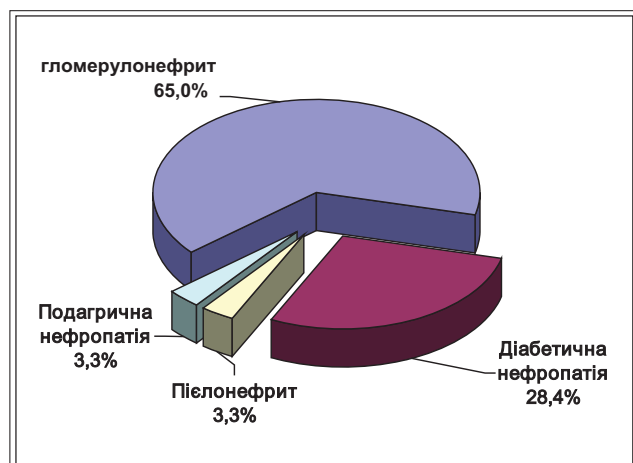


Рис. 1. Характеристика пацієнтів за нозологічною формою захворювання

Клінічне випробування було проведено згідно з Законом України «Про лікарські засоби» та Гельсінською Декларацією останнього перегляду. Усі хворі отримали інформацію щодо мети дослідження «Лист інформації пацієнтів» і дали згоду. В процесі дослідження не було конфліктів та непорозумінь або відмови від подальшої участі в лікуванні.

Основними критеріями включення у дослідження були: наявність клінічних та лабораторних ознак хронічної хвороби ХХН II - IV ст., підписання пацієнтом інформованої згоди, вік 18-75 років, здатність до адекватної співпраці в процесі дослідження, відсутність відомої гіперчутливості до компонентів, що входять до складу препаратів, добова протеїнурія в

межах 0,5 – 2,0 г/добу, порушення ліпідного спектру (загальний холестерин понад 5,5 ммоль/л, тригліцериди понад 2,2 ммоль/л, холестерин ЛПНЩ – понад 3,0 ммоль/л, коефіцієнт атерогенності – понад 4,0).

Критеріями виключення пацієнтів з дослідження були: обтяжений алергологічний анамнез, рівень гемоглобіну менше ніж 90 мг/л, обструкція сечовивідних шляхів, позитивний тест сечі на вагітність (лише для жінок), онкологічна патологія в анамнезі, інфаркт міокарду та ГПМК в анамнезі, артеріальна гіпертензія понад 180/110 мм.рт.ст., нефротичний синдром, участь в будь-якому іншому клінічному дослідженні протягом останніх 90 днів, відмова хворого від участі в дослідженні.

На основі випадкової вибірки пацієнти були розподілені на 2 групи: група 1 (основна) - 30 хворих в додаток до стандартної ренопротекторної терапії (дієта, ІАПФ/БРА II, корекція анемії, артеріальної гіпертензії, вторинного гіперпаратиреозу) терапії отримували досліджуваний препарат Пентосан, група 2 (група порівняння) - 30 хворих, отримували лише стандартну ренопротекторну терапію. Була використана наступна схема призначення Пентосан полісульфата Sr 54: призначення впродовж 8-ми тижнів по 100 мг. через день внутрішньом'язово або внутрішньовенно впродовж 3-х тижнів з наступним пероральним застосуванням по 50 мг. 2 рази на добу.

Групи були репрезентативні за статтю, віком, типом ураження нирок, нозологічними формами захворювань, що стали причинами ХХН (таблиця 1, 2).

Таблиця 1

Розподіл хворих в досліджуваних групах з урахуванням віку та статі

Характеристики	Основна група	Група порівняння	P
Вік (роки)	47,5 ± 3,03	46,15 ± 2,6	>0,05
Стать ч/ж %	45% / 55%	50% / 50%	>0,05

Таблиця 2

Розподіл хворих в досліджуваних груп в залежності від діагнозу

Діагноз	Основна група	Група порівняння	P
Гломерулонефрит	19 (63,3%)	20 (66,7%)	>0,05
Діабетична нефропатія	9 (30%)	8 (26,6%)	>0,05
Пієлонефрит	-	2 (6,7%)	>0,05
Подагрична нефропатія	2 (6,7%)	-	>0,05

Лікування призначалось після верифікації діагнозу методами фізикального та інструментального обстеження, проведення загально клінічних та біохімічних лабораторних досліджень, визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), дослідження рівня про- та протизапальних цитокінів.

В ході дослідження вивчались динаміка добової протеїнурії, ШКФ, ліпідів, показників фактора

некрозу пухлин, IL 18 та судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) до та після лікування (на 12 тиждень спостереження). Клінічні дослідження, скарги, дані об'єктивного статусу оцінювалися в динаміці чотири рази: на початку лікування, на 30-й день, 60-й день та 90-й день спостереження.

Ефективність лікування оцінювалася за динамікою ліпідного профілю, добової протеїнурії, ШКФ.

Статистична обробка та математичний аналіз результатів дослідження здійснювався шляхом обчислення відносних та середніх величин, критеріїв їх достовірності. Використовувались загальноприйняті у варіаційній статистиці формули Стьюдента, χ^2 . Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Аналіз показників на початку дослідження дозволив

встановити, що серед включених хворих 21 були хворі зі ШКФ $> 60 \text{ мл/хв} \times 1,73 \text{ м}^2$, що відповідає нормальній функції нирок та 39 зі зниженою ШКФ $< 60 \text{ мл/хв} \times 1,73 \text{ м}^2$. Як наочно демонструють дані таблиці 3 на момент включення в дослідження обидві групи пацієнтів за клініко-лабораторними характеристиками не мали вірогідних відмінностей.

Таблиця 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ХХН II - IV СТАДІЇ НА ПОЧАТКУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Показники	Основна група (n=30)	Група порівняння (n=30)	P
	M±m	M±m	
Вік, роки	47,5 ± 3,03	46,15 ± 2,6	=0,368
Тривалість ХХН	6,2 ± 0,8	5,7 ± 1,0	=0,416
АТС, мм рт.ст.	153 ± 3,17	149,75 ± 2,09	=0,199
АТД, мм рт.ст.	93,25 ± 2,18	94,0 ± 1,72	=0,394
ЧСС, уд. за хв.	78 ± 1,9	80 ± 1,7	=0,646
ШКФ, мл/хв × 1,73 м ²	47,27 ± 6,39	43,58 ± 5,0	=0,326
Hb, г/л	125,8 ± 5,17	125,65 ± 3,51	=0,283
Рівень протеїнурії, г/добу	1,28 ± 0,19	1,19 ± 0,14	=0,350
Холестерин загальний ммоль/л	6,53 ± 0,34	6,52 ± 0,30	=0,491
Холестерин ЛПНЩ ммоль/л	4,4 ± 0,19	4,2 ± 0,17	=0,490
Тригліцериди	3,46 ± 0,32	3,51 ± 0,29	=0,454
Коефіцієнт атерогенності	5,84 ± 0,30	5,63 ± 0,32	=0,327
Глюкоза, ммоль/л	5,16 ± 0,31	5,05 ± 0,17	=0,378

Лікування призначалося відповідно до дизайну дослідження та оцінювалася динаміка загального холестерину (ХЗ), ліпопротеїдів низької щільності

(ЛПНЩ), тригліцеридів, коефіцієнту атерогенності (КА) на протязі 3-х місяців. Оцінка показників ліпідного обміну в досліджуваних групах надана в табл.4

Таблиця 4

Гіполіпідемічний ефект Пентосан полісульфату

Показник	Основна група M±m, (n=30)	Група порівняння M±m, (n=20)	P
ХЗ до лікування	6,53 ± 0,34	6,52 ± 0,30	=0,491
ХЗ через 2 місяці	5,23 ± 0,21	5,73 ± 0,21	=0,05
ХЗ через 3 місяці	4,74 ± 0,16	5,3 ± 0,13	=0,042
ЛПНЩ до лікування	4,4 ± 0,19	4,2 ± 0,17	=0,490
ЛПНЩ через 2 місяці	3,91 ± 0,19	4,0 ± 0,16	=0,319
ЛПНЩ через 3 місяці	3,62 ± 0,19	3,80 ± 0,17	=0,238
Тригліцериди до лікування	3,46 ± 0,32	3,51 ± 0,29	=0,454
Тригліцериди через 2 місяці	2,57 ± 0,23	2,96 ± 0,25	=0,131
Тригліцериди через 3 місяці	2,34 ± 0,18	2,67 ± 0,20	=0,121
КА до лікування	5,84 ± 0,30	5,63 ± 0,32	=0,327
КА через 2 місяці	4,44 ± 0,24	4,81 ± 0,22	=0,133
КА через 3 місяці	3,71 ± 0,17	4,18 ± 0,18	=0,034

Порівняльний аналіз зазначених показників у групах засвідчив достовірне зменшення ХЗ та КА через 3 місяці лікування. Ми провели диференційовану оцінку впливу пентосану на рівні ліпідів у

пацієнтів з ХХН II-IV ст. в залежності від рівнів протеїнурії та ШКФ, та нозологічної форми хвороби (табл.5).

Таблиця 5

Дані диференційованої оцінки динаміки показників ліпідного обміну в обох групах

Характеристика перебігу хвороби	Основна група		Група порівняння	
	Рівень ЛПНЩ, Рівень Тригліцеридів (n)		Рівень ЛПНЩ, Рівень Тригліцеридів (n)	
	До лікування	Через 1 місяць	До лікування	Через 1 місяць
Рівень ДП<0,5 г n	3,8±0,2 2,71±0,12 n=6	3,67±0,22* 2,43 ±0,1* n=6	3,7±0,11 2,59±0,03 n=5	3,44±0,26** 2,48±0,05** n=5
Рівень ДП>0,5 г n	4,56±0,22 3,46±0,32 n=24	4,27±0,21 3,14±0,26* n=24	4,52±0,19 3,68±0,32 n=25	4,35±0,18 3,47±0,3 n=25
ШКФ > 60 мл/хв × 1,73 м ² n	4,54±0,31 3,89±0,63 n=12	4,26±0,33* 3,29±0,43* n=12	4,61±0,39 4,1±0,7 n=9	4,43±0,36 3,93±0,68* n=9
ШКФ < 60 мл/хв × 1,73 м ² n	4,32±0,25 3,18±0,32 n=18	4,08±0,23* 2,8±0,23* n=18	4,31±0,19 3,25±0,27 n=21	4,11±0,18* 3,13±0,26 n=21
Гломерулонефрит n	4,36±0,25 3,36±0,38 n=19	3,58±0,24* 2,25±0,22* n=19	4,25±0,2 3,41±0,4 n=20	3,71±0,21** 2,64±0,38** n=20
Діабетична нефропатія n	4,4±0,34 3,67±0,73 n=9	3,59±0,31* 2,49±0,44* n=9	4,43±0,44 3,83±0,92 n=8	3,8±0,49 2,76±0,54 n=8

Примітка. Дані представлені як M±m

* p<0,05 при порівнянні з групою до лікування

**p<0,05 при порівнянні між групами

Отримані дані показали, що в основній групі (з Пентосан полісульфатом) гіполіпідимічний ефект є більш істотним, ніж в групі порівняння. Це в першу чергу стосується пацієнтів з рівнем протеїнурії менше 0,5 г/добу, хворих на гломерулонефрит. Вже через 1 місяць лікування ми спостерігали статистично достовірне зниження в сироватці крові рівня найбільш клінічно значимих маркерів атеросклерозу – ЛПНЩ та тригліцеридів. За результатами аналізу констатовано, що позитивний вплив пентосану на показники ліпідного обміну не залежить від рівня ШКФ. Гіполіпідемічний ефект

ППС оцінювався також за кількістю пацієнтів на ХХН, у яких були досягнені цільові рівні ліпідного обміну. Аналогічний ефект оцінювали і в групі порівняння. Застосування Пентосан полісульфату в комплексній терапії дозволило досягти цільових рівнів у 17(56,7%) пацієнтів основної групи, у групі порівняння цільові рівні ліпідного обміну протягом терміну спостереження констатовані тільки у 9 (30%) хворих.

В табл. 6 представлена динаміка показників добової протеїнурії та ШКФ через 3 міс. після початку лікування в досліджуваних групах.

Таблиця 6

Динаміка показників добової протеїнурії та ШКФ через 3 міс. після початку лікування

Група хворих	ШКФ, мл/хв/1,73 м ²		Протеїнурія, г/добу	
	до лікування	через 3 міс.	до лікування	через 3 міс.
I (основна)	47,27±6,39	57,92±8,58	1,28±0,19	0,45±0,09
	1t=-4,39, P <0,001		1t=6,78, P<0,001	
II (порівняння)	43,58±5,01	49,95±5,28	1,19±0,14	0,73±0,09
	2t=-4,28, P<0,001		2t=6,14, P<0,001	
	**t=-1,76, P=0,0419		**t=-2,17, P=0,017	

Примітка. Дані представлені як M±m

¹ - різниця між показниками до та після лікування в I групі;

² - різниця між показниками до та після лікування в II групі;

** різниця між показниками досліджуваних груп через 3 міс.

Як бачимо з табл. 6, в обох групах відбулося достовірне зниження протеїнурії порівняно з показниками на початку лікування. Разом з тим встановлена достовірна перевага між показниками добової протеїнурії після лікування в досліджуваних групах. У групі, де застосовувався Пентосан полісульфат зниження було більш вираженим, та становило 65 % проти 38 % в групі порівняння, що є дуже важливим з клінічної точки зору, так як протеїнурія є істотним чинником прогресування хвороби. Незважаючи на вірогідну позитивну динаміку ШКФ на тлі проведеної терапії в обох групах, в основній групі збільшення показника наприкінці терміну спостереження становило 10,65 мл/хв/1,73 м² в той час як у групі порівняння зміни ШКФ були менш суттєві, та становили 5,4 мл/хв/1,73 м² у бік збільшення.

Отримані дані показали, що лікування Пентосаном сприяє більш істотному зниженню протеї-

нурії у пацієнтів з ХХН II-IV стадії – на 65% проти 38% у групі порівняння. Крім того позитивний вплив на ШКФ у пацієнтів основної групи був також більш істотним (P=0,05).

Таким чином, порівняльне дослідження 3 місячної ефективності застосування Пентосан полісульфату в комплексній терапії пацієнтів на ХХН II-IV стадії сприяє більш істотному зниженню добової протеїнурії та покращенню ШКФ.

Відповідно до дизайну дослідження було вивчено вплив Пентосан полісульфату на рівень прозапальних цитокінів та судинного ендотеліального фактора росту.

Оцінка рівнів судинного ендотеліального фактора росту, IL-18 та TNF- α до та після лікування проводилась у пацієнтів, як основної, так і групи порівняння. Дані надані в табл. 7

Таблиця 7

Рівні прозапальних цитокінів до та після лікування у пацієнтів обох груп

Показники	n	CEGF (нг/мл)		IL-18 (нг/мл)		TNF- (нг/мл)	
		До лікування (M \pm m)	Після лікування (M \pm m)	До лікування (M \pm m)	Після лікування (M \pm m)	До лікування (M \pm m)	Після лікування (M \pm m)
Група 1	20	142,76 \pm 25,45	108,79 \pm 21,72	285,67 \pm 23,11	193,3 \pm 22,39*	93,72 \pm 4,09	74,62 \pm 4,0*
Група 2	20	129,67 \pm 18,84	112,0 \pm 14,4	268,20 \pm 29,26	244,26 \pm 27,81	92,07 \pm 4,40	87,20 \pm 6,29

*P<0.05

Оцінка рівня судинного ендотеліального фактора росту через 3 місяці лікування Пентосан полісульфатом констатувала його зниження без статистичної достовірності. Вивчення взаємозв'язку між рівнями VEGF та клінічними показниками у пацієнтів з ХХН показали достовірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями VEGF та рівнями ХС ЛПНЩ ($r=0,7383$; $p=P<0,001$).

Диференційований аналіз показників рівнів VEGF показав, що у пацієнтів з рівнями фактору росту в межах III квартилі змінювався з 186,35 \pm 21,89 до 87,43 \pm 12,12 пк/мл ($p<0,01$). Призначення Пентосан полісульфату сприяло нормалізації рівня судинного ендотеліального фактору росту у пацієнтів з високими його показниками до лікування (в межах III квартилі). Аналіз групи порівняння показав відсутність динаміки рівня VEGF.

Рівень IL-18 істотно знизився при лікуванні Пентосан полісульфатом (P=0.014). В той час як у групі пацієнтів, які лікувалися лише стандартною терапією, він зменшився несуттєво. Оцінка кореляційних зв'язків IL-18 з клінічними показниками у пацієнтів з ХХН показала достовірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями IL-18 та рівнями добової протеїнурії ($r=0,4305$; P<0,001).

Рівень пухлинного некротизуючого фактора росту у обох групах до лікування у 4,5 рази пере-

вищував норму (рівень TNF- у контрольній групі становив 21,6 \pm 1,0 пк/мл). У групі пацієнтів основної групи спостерігалось високостовірне зменшення цього показника (P<0,001). В групі порівняння також констатовано достовірне зменшення TNF- , однак при порівнянні цих показників через 12 тижнів лікування, у пацієнтів основної групи рівень TNF- був достовірно нижчий, ніж у пацієнтів групи порівняння. Оцінка кореляційних зв'язків TNF- з клінічними показниками у пацієнтів з ХХН показала достовірний негативний кореляційний зв'язок між рівнями TNF- та рівнями ШКФ ($r=-0,4303$; $p=0,0028$). Таким чином, отримані дані продемонстрували, що Пентосан полісульфат в комплексній терапії пацієнтів на ХХН II-IV стадії сприяє достовірному зниженню рівнів прозапальних цитокінів (IL-18 та TNF-) на відміну від групи порівняння. Визначений ефект препарату можна розцінювати як протизапальний та стверджувати, що дана дія може мати додатковий позитивний вплив як в антиатерогенному, так і у ренопротекторному ефекті препарату.

ВИСНОВКИ:

1. Застосування Пентосан полісульфату в комплексній терапії у пацієнтів з ХХН II-IV стадії позитивно впливає на показники ліпідного обміну та, відповідно, гальмує процеси атерогенезу.

2. Гіполіпідемічний ефект Пентосан полісульфату більш істотний у пацієнтів з рівнем протеїнурії менше 0,5 г/добу, хворих на гломерулонефрит та не залежить від рівня ШКФ. За умови дотримання цих критеріїв вже через 1 місяць спостерігається статистично достовірне зменшення рівня клінічно значимих маркерів порушення ліпідного обміну. У пацієнтів з ХХН II-IV стадії при застосуванні Пентосан полісульфату цільові рівні обміну ліпідів досягнуті у 57%, у групі порівняння тільки у 30 %.
 3. Призначення Пентосан полісульфату пацієнтам з ХХН II-IV стадії сприяє більш істотному зниженню добової протеїнурії та покращенню ШКФ в порівнянні з динамікою протеїнурії та ШКФ у пацієнтів, які лікуються лише стандартною ренопротекторною терапією, що дає підставу констатувати нефропротекторний ефект пентосану.
 4. Призначення Пентосан полісульфату зменшувало рівні прозапальних цитокінів: IL-18, рівень якого достовірно позитивно корелював з добовою протеїнурією, та рівень ТНФ- α , що достовірно негативно корелював з рівнями ШКФ.
 5. Результати дослідження свідчать про доцільність застосування препарату Пентосан Полісульфату Sp 54 в комплексній терапії у пацієнтів з ХХН II-IV стадії незалежно від нозологічної форми захворювання.
- ЛІТЕРАТУРА:**
1. UN General Assembly. Political declaration of the high-level meeting of the general assembly on the prevention and control of non-communicable diseases. A/66/L.1. http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/66/L.1; http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/66/L.1; Sept 16, 2011. ((accessed June 30, 2012).)
 2. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease Surveillance System. Atlanta. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Dept of Health and Human Services; 2011. <http://www.cdc.gov/ckd>. Accessed August 5, 2013.
 3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney inter.* – 2013. – Vol. 3, Suppl. – P. 1-150.
 4. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (Suppl 2): S 1-180.
 5. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic Kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 [Suppl 1]: S1–S266
 6. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition / Y. Liu, J. Coresh, J. A. Eustace [et al.] // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291. – P. 451-459.
 7. *Drüke T. B.* Atherosclerosis in CKD: differences from the general population / T. B. Drüke, Z. A. Massy // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2010. – Vol. 6. – P. 723–735
 8. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / W. Hou, J Lv, V. Perkovic [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 18.
 9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. // *Kidney inter.* – 2013. – Vol.3, Suppl. – P. 259–305.
 10. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis / W. März, B. Genser, C. Drechsler [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 1316-1325.
 11. *Kleemann R., Zadelddr S., Kooistra T.* Cytokines and atherosclerosis: comprehensive review of studies in mice. *Cardiovasc Res.* – 2008. – №79. – P. 360–376.
 12. Effects of pentoxifylline and pentosan polysulphate combination therapy on diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus [Text] / B. Laczy [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2009. – Vol. 46, № 2. – P. 105-111.
 13. *Ханюкова И.Я.* Влияние пентосана полисульфата на показатели гемостаза и липидного обмена у больных ИБС / И.Я. Ханюкова, А.В. Танцура // *Укр. терапевт. журн.* – 2008. – № 1. – С. 80-83.
 14. *Кравчун Н.А., Чернявская И.В.* Комплексная терапия микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с применением антитромботических препаратов / Н.А. Кравчун, И.В. Чернявская // *Международный эндокринологический журнал.* – 2012. – № 5(45). – С. 31-35.
 15. *Никольников П.И., Ратушнюк А.А., Гуч А.А.* Профилактика тромботических осложнений реконструктивных операций, выполненных по поводу окклюзии магистральных артерий бедренно-подколенного сегмента / П.И. Никольников, А.А. Ратушнюк, А.А. Гуч // *Клінічна хірургія.* – 2008. – № 7. – С. 24-27.

Надійшла до редакції 24.08.2015

Прийнята до друку 07.09.2015