

© Шіфріс І.М., 2017

УДК: 616.61-085.38-073.27:616-022.8]-036.8

І.М. ШІФРІС

НОСІЙСТВО УМОВНО - ПАТОГЕННИХ МІКРООРГАНІЗМІВ ТА ВИЖИВАННЯ
ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК VД СТАДІЇ

I.M. SHIFRIS

CARRIAGE OF OPPORTUNISTIC MICROORGANISMS AND SURVIVAL OF PATIENTS
WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 5 D

Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Ключові слова: гемодіаліз, перитонеальний діаліз, нирково-замісна терапія, пацієнти, колонізації, виживання, метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA).**Keywords:** hemodialysis, peritoneal dialysis, patients, renal replacement therapy, colonization, survival, Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).**Резюме.** Не смотря на постоянное усовершенствование диализных технологий, уровень смертности пациентов с ХБП VД ст. остается неудовлетворительно высоким. Наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями, инфекции являются основными причинами заболеваемости, госпитализации и смертности в данной популяции пациентов. *Staphylococcus aureus*, особенно MRSA, инфекции являются основной причиной заболеваемости и госпитализации у пациентов с ХБП VД ст.. Предшествующая колонизация MRSA является фактором риска для последующих MRSA-инфекций.

Цель исследования: изучить влияние колонизации условно-патогенными микроорганизмами на выживаемость пациентов с хронической болезнью почек VД стадии.

Материал и методы. В когортное проспективное открытое исследование было включено 255 пациентов с ХБП VД ст. (198 ГД и 57 ПД пациентов). Больные были распределены на две группы в зависимости от анамнеза колонизации MRSA: в первую (n = 66) включены пациенты с идентифицированной колонизацией MRSA, вторую - составили больные, у которых констатирована колонизация другими условно-патогенными бактериями (n = 189). Группы были репрезентативны по полу, возрасту, типу поражения почек, модальности почечно-заместительной терапии (ПЗТ). Конечными точками были: общее количество случаев смерти. Проанализированы все случаи, которые имели место с 01.08.2011 по 01.08.2016 года. Оценка выживаемости проводилась методом Каплана-Мейера.

Результаты. Проведенный анализ позволил констатировать, что суммарно за период, который подлежал анализу, зарегистрировано 75 случаев смерти: среди пациентов первой группы - 32 (48.5 %) случаев, второй - 43 (22.8 %); $\chi^2 = 14,38$, $p = 0,000078$; RR - 2,131, 95% ДІ: 1,484-3,060.Не зависимо от модальности ПЗТ выживаемость больных была достоверно ниже у пациентов первой группы. Трехлетняя кумулятивная выживаемость составила 53% та 79% в первой (MRSA позитивные) и второй группе, соответственно; $p < 0,001$.

Заключение. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что бессимптомные колонизации MRSA оказывают достоверное негативное влияние на выживаемость в популяции пациентов с ХБП VД стадии.

Summary. Despite of significant development of dialysis technology, mortality rates of CKD V D stage patients remain unsatisfactorily high. Next to cardiovascular diseases, infections are seems to be as a major causes of morbidity, hospitalization and mortality in this population. *Staphylococcus aureus*, especially MRSA, infections are a major cause of morbidity and hospitalization in CKD V D stage patients. Preceding MRSA colonization views as a risk factor for subsequent MRSA infections in future.

Aim. The aim of this study was to explore the effects of opportunistic pathogens colonization on survival in patients with CKD VD stage.

Materials and methods. This prospective cohort, open-label study included 255 patients with CKD V D st. (198 HD and 57 PD patients). Patients were randomized into two groups, depending on the MRSA colonization history: first group (n=66) included patients with identified MRSA colonization and the second group (n=189) included patients with colonization of other opportunistic pathogens. The groups were representative according to gender, age, type of kidney affections and renal replacement therapy (RRT) modality. The endpoint was the total number of deaths. All cases, which took place from 01.08.2011 to 01.08.2016 year, were analyzed. The Kaplan-Meier method was performed for evaluation of survival.

Шіфріс Ірина Михайлівна
shifris777@mail.ru

Results. The analysis allowed to state that during analyzed period in total were 75 deaths: in the first group of patients - 32 (48.5%), and in the second - 43 (22.8%) cases; $\chi^2=14,38$, $p=0,000078$; RR – 2,131, 95% ДІ: 1,484-3,060.

The survival rate of patients was significantly lower in the first group, irrespective of RRT modality. The 3-years cumulative proportion surviving was 53% and 79% in the first (MRSA positive) and second groups, respectively; $p < 0,001$.

Conclusion. This study demonstrated that MRSA asymptomatic colonization has a significant negative effect on survival in the patient population with CKD VD stage.

ВСТУП. На сьогодні є загальновідомим, що не зважаючи на постійне удосконалення діалітичних технологій, рівень захворюваності та смертності пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) VD стадії, залишається незадовільним. Скориговані показники загальної смертності в діалітичній популяції США в 6-8 разів перевищують показники загальної популяції. При цьому трирічна виживаність хворих ХХН VD стадії становить лише 54% та 65% при лікуванні гемо- та перитонеальним діалізом, відповідно [14]. Найнижчі показники смертності, в зазначеній популяції хворих, спостерігаються в країнах Південно-Східної та Східної Азії, найвищі - в Північній Америці і деяких країнах Європи [10]. Провідною причиною смерті, не залежно від модальності нирково-замісної терапії (НЗТ), залишаються серцево-судинні захворювання (ССЗ) та інфекції. За даними U.S. Renal Data System ССЗ становлять 41% в загальній структурі смертності пацієнтів, які отримують лікування діалітичними методами. Друге місце серед відомих причин смерті посідають інфекції [7]. Асоціація діалітичної терапії Японії повідомила про збільшення стандартизованої смертності від інфекційних захворювань в 7,5 рази в період між 2008 та 2009 роках у порівнянні з загальною популяцією. Показники смертності були найбільшими від сепсису, за друге місце конкурували перитоніти та грип, третє посідали бактеріальні респіраторні інфекції [6]. В структурі причин смертності пацієнтів, які лікуються гемодіалізом (ГД) та перитонеальним діалізом (ПД) в Україні, як і у всьому світі, першість належить ССЗ. Інфекційна смертність серед відомих причин посідає третє та четверте місце при лікуванні ПД та ГД, відповідно. [1, 2].

Очікувана тривалість життя хворого на ХХН VD стадії становить менш ніж одну третину тривалості життя осіб загальної популяції порівняних вікових та гендерних груп. Ця різниця в виживанні, на думку експертів, в значній мірі обумовлена більш високою частотою коморбідних захворювань [10, 15].

Ятрогенні інфекції бактеріального генезу, зокрема інфекції судинного доступу та ПД-асоційовані інфекції, інфекції дихальних шляхів, залишаються і однією з провідних причин госпіталізації хворих діалітичної популяції та значного споживання ресурсів при наданні медичної допомоги зазначеній категорії хворих. Частота повторної госпіталізації після бактеріальних інфекцій, в діалітичній популяції США, становила 34%. Результати власних досліджень дозволили констатувати що

29% хворих на ХХН VD стадії, госпіталізованих з приводу бактеріальних інфекцій, протягом року мали епізоди регоспіталізації [4, 13].

Аналізуючи відомі фактори ризику виникнення важких інфекційних захворювань в загальній популяції, а саме зниження імунологічної реактивності організму, проведення інвазивних процедур, наявність двох або більше важких коморбідних захворювань, застосування антацидів та антибіотиків, колонізація умовно-патогенною або резистентною флорою, часте перебування в умовах лікувальних закладів, повторні гемотрансфузії, наявність бактеріальних інфекцій в анамнезі, стає зрозумілим, що хворі на ХХН VD стадії є найбільш вразливою субпопуляцією щодо виникнення бактеріальних інфекцій [16].

Особливого занепокоєння викликають повідомлення, щодо частоти безсимптомного носійства в діалітичній популяції резистентних штамів мікроорганізмів (МО), і в першу чергу найбільш проблемних МО - збудників ятрогенних інфекцій, метицилін-резистентного *S. aureus* (MRSA) та ванкоміцинрезистентних ентерококів (VRE). Дані щодо розповсюдженості безсимптомної колонізації MRSA серед хворих на ХХН VD стадії є досить суперечливими. Зокрема, за даними *J. Stefaan*, частота колонізації MRSA в діалітичній популяції США коливається від 30% до 65%, в країнах Євросоюзу становить 30%. Проте аналогічний показник в Тайвані становить лише 2,4%. Дані отримані в ході власних досліджень дозволили констатувати, що частота колонізації MRSA в обстеженій популяції не мала вірогідної різниці в залежності від модальності НЗТ, та становила 33,6% [3, 5, 9, 12].

З одного боку, *S. aureus* є представником нормальної мікробіоти різних відкритих біотопів людини (шкіра та слизові оболонки), з іншого – результати досліджень констатують, що більшість клінічних ізолятів золотистого стафілокока в Сполучених Штатах є стійкими до метициліну. Стафілококова інфекція може мати як ендогенні, так і екзогенні джерела. Ендогенним джерелом є сам хворий, екзогенним - інші хворі, медичний персонал, навколишнє середовище. У здорових носіїв золотисті стафілококи можуть зустрічатися не тільки в порожнині носа, хоча саме вона є основним резервуаром цих мікроорганізмів. Відомим є, що значна розповсюдженість MRSA колонізації пов'язана з високим ризиком виникнення інфекції кровотоку внаслідок аутоінфікування у хворих на ХХН VD стадії, які лікуються ГД [8].

MRSA колонізація є добре визначеним фактором ризику для подальшої бактеріємії і смерті в різних групах пацієнтів, проте її вплив на прогноз у пацієнтів діалізованої популяції знаходиться на стадії обговорення та, на думку провідних експертів, потребує проведення епідеміологічних досліджень. Дані отримані дослідниками з Німеччини, дозволили констатувати, що наявні суттєві відмінності в виживанні ГД хворих з MRSA колонізацією в порівнянні з не колонізованими, зазначеним МО [11].

МЕТА роботи: дослідити наявність зв'язку між носійством умовно-патогенних мікроорганізмів та виживанням хворих на хронічну хворобу нирок ВД стадії.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. До когортного проспективного відкритого дослідження було включено 255 пацієнтів хворих на ХХН ВД ст., які отримували лікування ГД (198 пацієнтів) та ПД (57 пацієнтів) з 2011-2016 р.р. у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу (КМНПЦН та Д), що є клінічною базою ДУ «Інститут нефрології НАМН України». У всіх пацієнтів на момент включення в дослідження були наявні результати мікробіологічного дослідження слизової оболонки носової порожнини та зіву, а також шкіри навколо доступу для діалізу (артеріо-венозної фістули (АВФ) при лікуванні ГД та катетера Тенкоффа – при ПД).

Відбір пацієнтів проводився після підписання Інформованої згоди на участь у дослідженні. Дослідження було проведено згідно з Законом України «Про лікарські засоби» та Гельсінської Декларації останнього перегляду.

Критеріями включення хворих у дослідження були: наявність результатів мікробіологічного дослідження, вік понад 18 років, лікування методами НЗТ понад 3 місяці, при лікуванні ГД наявність постійного судинного доступу – АВФ, згода пацієнта на участь у дослідженні, відсутність ознак бактеріальної інфекції та інформації, щодо застосування протягом місяця до та на момент обстеження антибактеріальної терапії, здатність до адекватної співпраці в процесі дослідження. Критеріями виключення з дослідження були відмова пацієнта, застосування ЦВК в якості судинного доступу, поточне та попереднє застосування АБ препаратів (1 місяць), лихоманка, коморбідні захворювання у фазі загострення, психічні розлади.

Залежно від результатів мікробіологічного дослідження хворих було розподілено на дві групи: до першої групи (n = 66) увійшли пацієнти з ідентифікованою колонізацією MRSA (49 ГД та 17 ПД хворих), другу групу склали 189 хворих, у яких констатована колонізація іншими умовно-патогенними МО (149 ГД та 40 ПД хворих). Групи були репрезентативні за статтю, віком, типом ураження нирок, модальністю НЗТ.

В групах спостереження проведено вивчення особливостей виживання хворих на ХХН ВД ста-

дії в залежності від ідентифікованої колонізації та причинної коморбідності. Залежно від діабетичного статусу хворі кожної групи були розподілені в дві підгрупи: I А (n = 46) увійшли пацієнти з не-діабетичними ураженнями, до I Б (n = 20) – хворі на цукровий діабет. Аналогічний розподіл хворих застосовувався в другій групі II А (n = 145) та II Б (n = 44). Аналіз виживання проводився, як для груп в цілому, так і диференційовано в залежності від модальності НЗТ. Виживання визначалось за методом Каплана-Майєра, аналізувалися критерії Гехана-Вілкоксона, Кокса-Ментела, F-критерія Кокса, Лог-ранговий. За вихідну точку спостереження було взято дату проведення мікробіологічного обстеження. Первинною кінцевою точкою була смерть від якої причини. Різниця вважалась достовірною при $p < 0,05$. Аналізувалися випадки, що мали місце з 01.08.2011 по 01.08.2016 року.

Статистична обробка та математичний аналіз результатів дослідження здійснювався проведенням обчислення відносних та середніх величин, критеріїв їх достовірності. Використовувались загальноприйняті у варіаційній статистиці формули Ст'юдента, χ^2 . Різниця вважалась достовірною при рівні значимості $p < 0,05$. Оцінку ризику реалізації події проводили за вірогідністю величин відносного (RR) ризику з обчисленням їх довірчих інтервалів (95% ДІ). Всі одержані цифрові дані опрацьовано з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою пакету статистичних програм STATISTIKA for Windows 7,0.

РЕЗУЛЬТАТИ. За час, що підлягав аналізу, зареєстровано 75 (29,4 %) випадків смерті. В структурі причин переважали серцево-судинні захворювання (45,3 %), в 24,0% випадків фатальною причиною були бактеріальні інфекції, в 10,7% – церебро-васкулярні захворювання. Інші причини смерті зафіксовані у 13,3% пацієнтів. В 6,7% випадків причина смерті невідома. Серед хворих першої групи мали місце 32 випадки смерті та другої – 43 ($\chi^2 = 14,38$, $p = 0,000078$; RR – 2,131, 95% ДІ: 1,484-3,060). Аналіз смертності в залежності від модальності НЗТ встановив, що серед хворих, які лікуються ГД сталося 55 випадків, при лікуванні ПД – 20 ($\chi^2 = 0,814$, $p = 0,287$; RR – 0,792, 95% ДІ: 0,521-1,203).

Аналіз виживання в досліджуваній популяції з урахуванням модальності НЗТ не дозволив констатувати достовірної різниці (рис. 1). Кумулятивна доля виживши хворих через 3 роки становила 73% та 66% при лікуванні ГД та ПД, відповідно (критерій Гехана-Вілкоксона $p = 0,238$, F-критерій Кокса $p = 0,282$, Кокса-Ментела $p = 0,167$, Вілкоксона-Пето $p = 0,236$ та за Лог-ранговим $p = 0,204$).

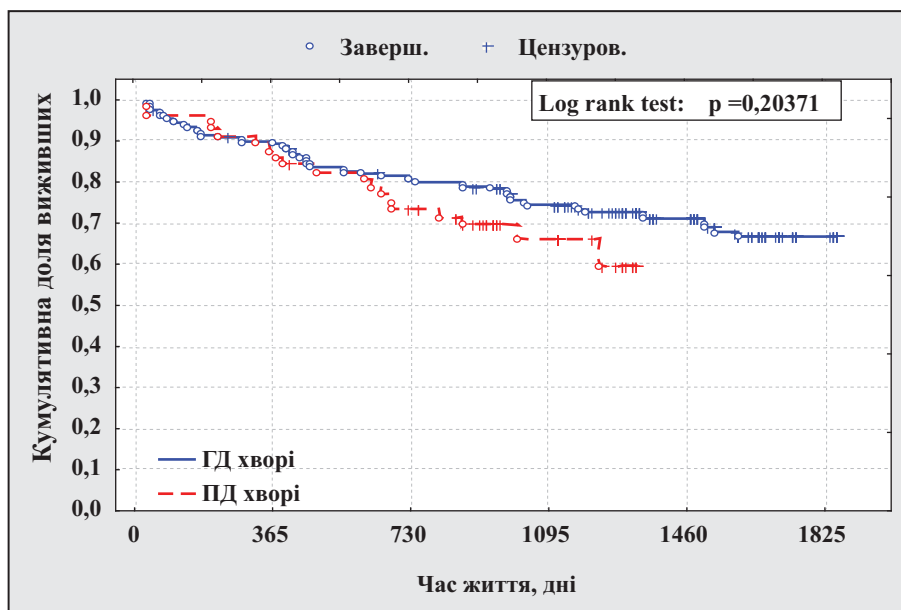


Рис.1. Криві виживання пацієнтів з ХХН V Д стадії залежно від модальності НЗТ.

Проте, порівняння виживання пацієнтів в досліджуваних групах дозволило констатувати, що наявність MRSA колонізації має достовірний нега-

тивний вплив, як при лікуванні ГД, так і ПД (рис. 2, табл. 1).

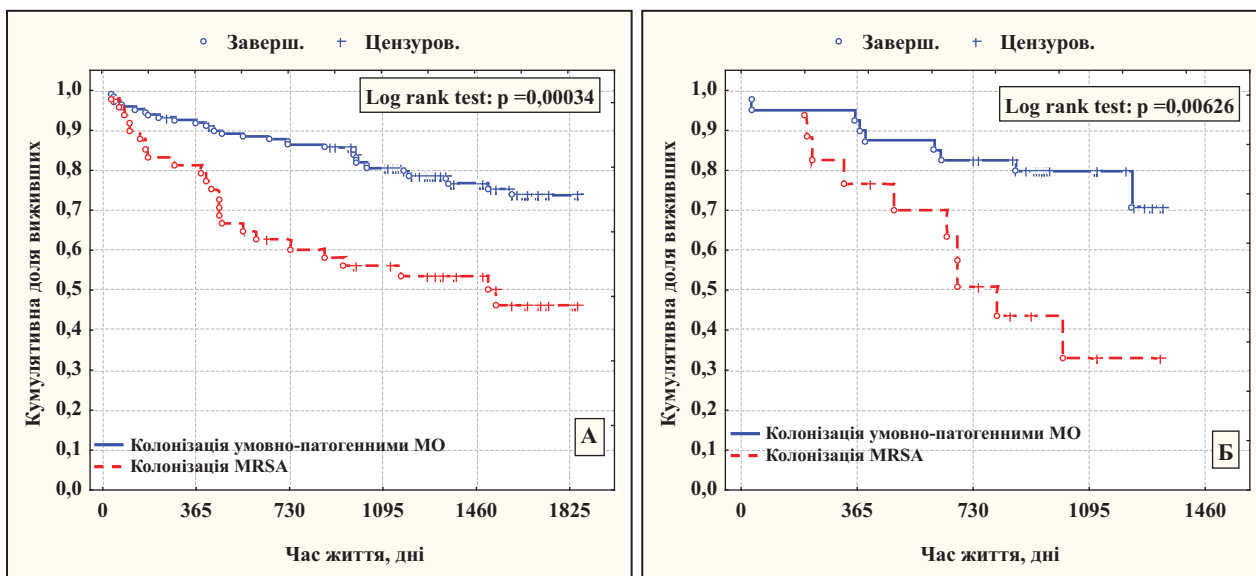


Рис. 2. Виживання хворих на ХХН V Д стадії, які лікуються ГД (А) та ПД (Б) залежності від ідентифікованих МО.

Таблиця 1

Критерії достовірності виживання в досліджуваних групах.

Критерії	ХХН VД ст. – ГД p =	ХХН VД ст. – ПД p =
критерій Гехана-Вілкоксона	0,00025	0,01106
F-критерій Кокса	0,00026	0,00584
критерій Кокса-Ментела	0,00015	0,00334
критерій Вілкоксона-Пето	0,00027	0,00899
Лог-ранговий критерій	0,00034	0,00626

Кумулятивна доля виживших через 3 роки була вірогідно нижчою в групі пацієнтів з ідентифікованою колонізацією «проблемними МО» в порівнянні з групою хворих з встановленим носійством умовно-патогенних МО, та становила 56% проти 81% у ГД хворих та 33% проти 78% у хворих, які лікуються ПД.

Вивчення особливостей виживання хворих в залежності від причинної коморбідності та ідентифікованого МО дозволило констатувати, що кумулятивна доля виживших через 3 роки є найнижчою

серед пацієнтів першої групи з цукровим діабетом, як при лікуванні ГД (рис. 3), так і ПД (рис. 4). Протягом терміну спостереження кумулятивна доля виживших ГД хворих на цукровий діабет становила 33% та 72% в першій та другій групі, відповідно. Водночас, кумулятивна доля виживших хворих на цукровий діабет в першій групі була більш ніж вдвічі нижчою ніж хворих цієї ж групи з недіабетичними захворюваннями, та становила 33% та 69%, відповідно.

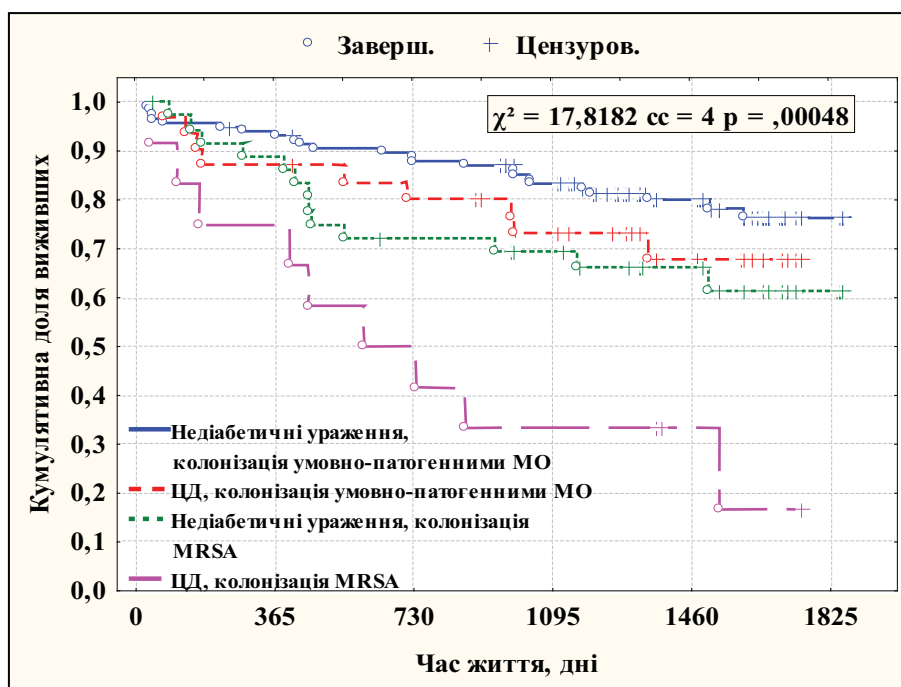


Рис. 3. Виживання хворих на ХХН V Д стадії, які лікуються ГД залежно від причинної коморбідності та ідентифікованих МО.

При порівнянні груп за критеріями Гехана-Вілкоксона, Кокса-Ментела, F-критерієм Кокса та Лог-ранговим не встановлено статистично значимої різниці в виживання пацієнтів з недіабетичними ураженнями та цукровим діабетом, в яких ідентифікована колонізація умовно-патогенними МО (друга група). Разом з тим аналіз зазначених критеріїв дозволив констатувати достовірну різницю (табл. 2.) між виживанням пацієнтів з ідентифі-

кованою MRSA колонізацією з цукровим діабетом (підгрупа I Б) та недіабетичними ураженнями (I А), а також з підгрупами пацієнтів другої групи (II А та II Б).

Динаміку тривалості життя пацієнтів, які лікуються ПД наочно демонструє рис. 4. Кумулятивна доля виживших протягом трьох років в групі з ідентифікованою MRSA колонізацією є нижчою, ніж пацієнтів другої групи.

Таблиця 2

Критерії достовірності виживання в досліджуваних групах хворих, які лікуються ГД в залежності від причинної коморбідності.

Критерії	I А та I Б підгрупи p =	I А та II А підгрупи p =	I Б та II Б підгрупи p =	I Б та II А підгрупи p =
критерій Гехана-Вілкоксона	0,03415	0,04342	0,01274	0,00003
F-критерій Кокса	0,01068	0,03595	0,00354	0,00008
критерій Кокса-Ментела	0,01400	0,04696	0,00468	0,00000
критерій Вілкоксон-Пето	0,02781	0,04953	0,00981	0,00003
Лог-ранговий критерій	0,02186	0,04473	0,00852	0,00003

Кумулятивна доля виживши хворих на цукровий діабет, без вірогідної різниці, становила 16% та 52%, відповідно в першій та другій групі (критерій Гехана-Вілкоксона $p = 0,31341$, F-критерій Кокса $p = 0,11956$, Кокса-Ментела $p = 0,18431$, Вілкоксон-Пето $p = 0,27846$ та за Лог-ранговим $p = 0,19763$).

Роль колонізації проблемними МО в виживанні хворих на ХХН V Д стадії, які лікуються ПД,

наочно демонструє і порівняння кумулятивної долі виживших з недіабетичними захворюваннями, яка становить 52% при колонізації MRSA проти 86% при ідентифікації носійства умовно-патогенних МО (критерій Гехана-Вілкоксона $p = 0,02939$, F-критерій Кокса $p = 0,03914$, Кокса-Ментела $p = 0,01812$, Вілкоксон-Пето $p = 0,03602$ та за Лог-ранговим $p = 0,03723$).

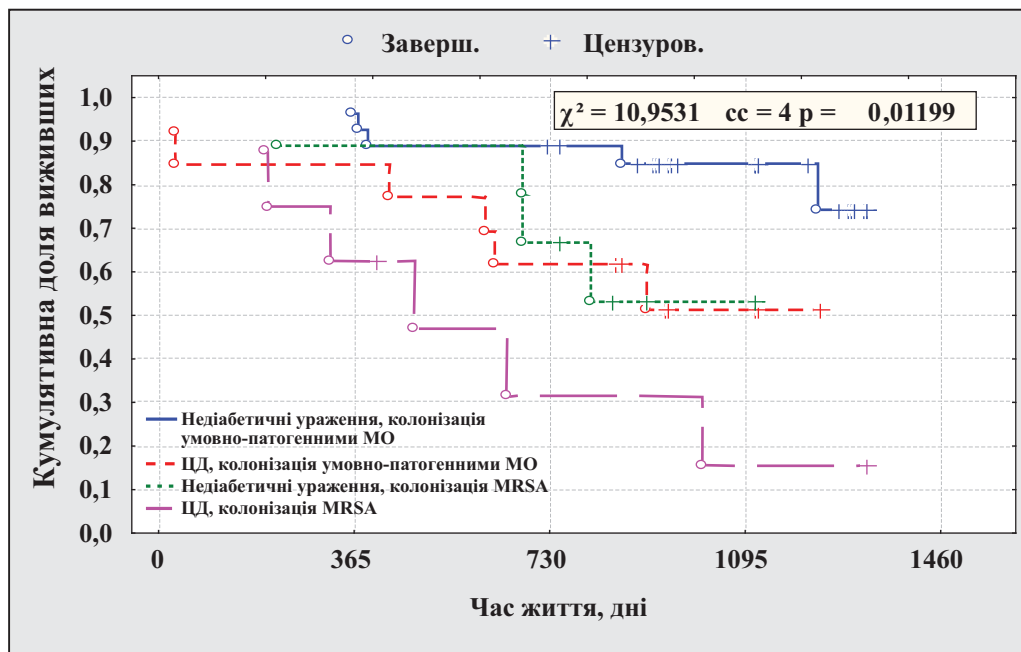


Рис. 4. Виживання хворих на ХХН V Д стадії, які лікуються ПД в залежності від причинної коморбідності та ідентифікованої мікрофлори.

У цілому, аналіз виживання в обстеженій популяції дозволив встановити суттєву ($p = 0,001$) різницю в кумулятивних частотах виживання в залежності від ідентифікованих МО (рис. 5).

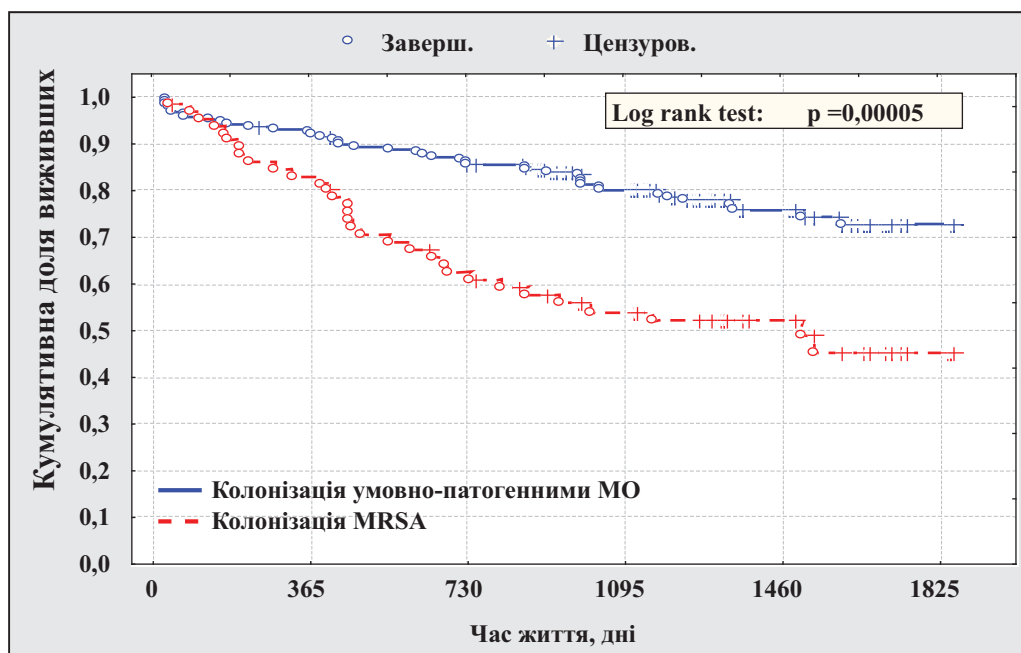


Рис. 5. Виживання хворих на ХХН V Д стадії залежно від ідентифікованих МО.

Трирічна кумулятивна доля виживших, не залежно від модальності НЗТ, є вірогідно нижчою в групі з ідентифікованою MRSA колонізацією (перша група), ніж пацієнтів з встановленим носійством умовно-патогенних МО, та становить 53% та 79 %, відповідно (критерій Гехана-Вілкоксона $p = 0,00005$, F-критерій Кокса $p = 0,00005$, Кокса-Ментела $p = 0,00002$, Вілкоксон-Пето $p = 0,00005$ та за Лог-ранговим $p = 0,00005$).

Виявленні відмінності в виживанні хворих на ХХН V Д стадії в залежності від MRSA статусу, з найбільшою ймовірністю, обумовлені роллю значеного МО в розвитку важких коморбідних інфекційних станів, та відповідно, впливом на показники смертності.

ВИСНОВКИ. Таким чином, за результатами проведеного дослідження встановлено, що колонізація MRSA є мікробіологічним предиктором негативного прогнозу у хворих на ХХН V Д стадії: трирічна кумулятивна доля виживших хворих першої (MRSA позитивні) групи є вірогідно нижчою, ніж пацієнтів другої групи, та становить 53% та 79%, відповідно ($p < 0,001$). Носійство MRSA збільшує ризик смерті від всіх причин в 2,13 рази ($p < 0,001$).

Доведено, що MRSA колонізації мають достовірний негативний вплив на прогноз, як при лікуванні ГД ($p < 0,001$), так і ПД $p < 0,05$). Трирічне кумулятивне виживання є вірогідно нижчим в групі пацієнтів з ідентифікованою колонізацією MRSA в порівнянні з групою хворих з встановленим носійством умовно-патогенних МО, та становить 56% проти 81% у ГД хворих та 33% проти 78% у хворих, які лікуються ПД.

Констатована достовірна різниця між виживанням ГД пацієнтів з ідентифікованою MRSA колонізацією з цукровим діабетом та недіабетичними ураженнями. Кумулятивна доля виживших хворих на цукровий є більш ніж вдвічі нижчою ніж хворих з недіабетичними захворюваннями, та становить 33% та 69%, відповідно; $p < 0,05$.

Трирічна кумулятивна доля виживших ПД хворих з недіабетичними захворюваннями є вірогідно нижчою в групі MRSA позитивних пацієнтів в порівнянні з групою хворих з ідентифікованим носійством умовно-патогенних МО, та становить 52% та 86%, відповідно; $p < 0,05$. Виживання ПД хворих на цукровий діабет становить 16% та 52% в першій та другій групі, відповідно.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок: 2015 рік; Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»; гол. ред. М. О. Колесник. – К., 2016. – 200 с.
2. *Шіфріс І. М.* Вікові та гендерні особливості кардіоваскулярної смертності пацієнтів, які отримують лікування гемодіалізом. / І. М. Шіфріс // Український журнал нефрології і діалізу. – 2013. – № 2. – С. 16-22.
3. *Шіфріс І. М.* Бактеріальні колонізації шкіри та слизових оболонок у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом. Дослідження одного центру / І. М. Шіфріс [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу: Матеріали IV З'їзду нефрологів України, 17-18 жовтня 2013 р. – 2013. – № 3(39), Додаток №1. – С. 118-124.
4. *Шіфріс І. М.* Госпіталізована захворюваність хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії / І. М. Шіфріс [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2014. – № 4. – С. 31-40.
5. *Шіфріс І. М.* Антибіотикорезистентність грам-позитивної мікрофлори, виділеної у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії: поширеність і наслідки / І. М. Шіфріс [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2015. – № 2. – С. 13-21.
6. *Collier S., Davenport A.* Reducing the risk of infection in end-stage kidney failure patients treated by dialysis. / S. Collier, A. Davenport // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2014. – Vol. 29 Vol. (12). – P. 2158-2161.
7. Early mortality in patients starting dialysis appears to go unregistered. / RN Foley. [et al.]. // *Kidney International*. – 2014. – Vol. 86(2) – P. 392-398.
8. *Johnson L.B.* Prevalence of Colonization With Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Among End-Stage Renal Disease Patients and Healthcare Workers / L.B. Johnson [et al.] // *Hospital Epidemiology*– 2009. – Vol. 30(1). – P. 4–8.
9. *Po-Liang Lu* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage, infection and transmission in dialysis patients, healthcare workers and their family members. / Lu Po-Liang [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2008. – Vol. 23(5). – P. 1659-1665.
10. Reducing hospital readmissions in patients with end-stage kidney disease / A. T. Mathew. [et al.]. // *Kidney International*. – 2015. – Vol. 88. – P. 1250–1260.
11. *Schmid H.* Persistent nasal methicillin-resistant *staphylococcus aureus* carriage in hemodialysis outpatients: a predictor of worse outcome. / H. Schmid [et al.] // *BMC Nephrology* – 2013. – 14:93. doi:10.1186/1471-2369-14-93. [Електронний ресурс]. – Доступ <https://bmcnephrol.biomed-central.com/articles/10.1186/1471-2369-14-93>.
12. *Stefaan J.* *Staphylococcus aureus* Infections in Hemodialysis: What a Nephrologist Should Know / J. Stefaan et al. // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2009. – Vol. 4. – P. 1388-1400.
13. United States Renal Data System, 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States / National Institutes of Health, National Institute

- of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases // Am. J Kidney Dis. – 2013. – Vol. 61 [1 Suppl 1]. – P. 248 – 258.
14. United States Renal Data System. 2014 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2014. [Електронний ресурс]. – Доступ <https://www.usrds.org/2014/view/>.
15. US Renal Data System. 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. // Am. J Kidney Dis. – 2016. – Vol. 67 [3 Suppl 1]. – P. 219–S226.
16. The influence of comorbidity on the risk of access-related bacteremia in chronic hemodialysis patients / E. Mazonakis [et al.] // Hemodialysis Int. – 2009. – Int. 13 – P. 6 -10.

Надійшла до редакції 01.03.2017

Прийнята до друку 03.03.2017

© Долінна М.О., Шеховцева Т.Г., 2017

УДК: 615.225.015.4:616.61-018:616.611-002-036.1].03

М.О. ДОЛІННА, Т.Г. ШЕХОВЦЕВА

ВПЛИВ ІНГІБИТОРА АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ РАМПРИЛУ НА ПОКАЗНИКИ ТУБУЛОІНТЕРСТИЦІАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ НА ХХН І-ІІ СТ.: ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

M.A. DOLINNAYA, T.G. SHEKHOVTSEVA

INFLUENCE OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME RAMIPRIL ON INDICATORS OF TUBULO-INTERSTITIAL RENAL DAMAGE IN PATIENTS WITH CKD I-II: GLOMERULONEPHRITIS

Запорізький державний медичний університет

Zaporozhye State Medical University

Ключові слова: гломерулонефрит, тубулоінтерстиціальне ураження, ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (NGAL), інтерлейкін-18, рамиприл.

Keywords: glomerulonephritis, tubulointerstitial damage, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), interleukin-18, ramipril.

Резюме. Цель: изучить взаимосвязь между морфологическими показателями тубулоинтерстициального (ТИТ) поражения почек и липокалином, ассоциированным с желатиназой нейтрофилов (NGAL), интерлейкином-18 (IL-18) сыворотки крови у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) с сохраненной функцией почек, а также оценить терапевтическую коррекцию выявленных нарушений с помощью иАПФ рамиприла.

Материалы и методы исследования. Обследован 81 больной с ХГН. Пациенты были разделены на 2 клинические группы: больные ХГН с артериальной гипертензией (АГ), ХГН без АГ. Средняя суточная доза рамиприла у больных ХГН с АГ составила $12,8 \pm 5,6$ мг, у пациентов с ХГН без АГ – 2,5 мг.

Для анализа поражения ТИТ почек у больных ХГН использовались данные нефробиопсий по следующим параметрам: дистрофические и некротические изменения эпителия канальцев, утолщение и/или расщепление тубулярной базальной мембраны, наличие клеточных инфильтратов, интерстициального фиброза (ИФ). Уровень NGAL и IL-18 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

Результаты и обсуждение. Нами статистически подтверждена прямая связь между NGAL крови и ИФ ($r=+0,65$; $p<0,05$), IL-18 крови и дистрофическими изменениями эпителия канальцев ($r=+0,81$; $p<0,05$). Установлено, что метод диагностики ИФ почек с помощью определения маркера NGAL в сыворотке крови является высокочувствительным и специфичным, с эффективностью 95,3 %, а дистрофических изменений эпителия канальцев почек с помощью маркера IL-18 в крови – 96,6 %.

Выводы: сывороточные уровни NGAL и IL-18 являются чувствительными маркерами поражения ТИТ почек у больных ХГН с диагностической эффективностью до 97 %. Под влиянием 24-недельной терапии иАПФ рамиприлом у больных ХГН с наличием АГ и без наблюдается достоверное снижение уровней маркеров поражения ТИТ почек, что подтверждает нефропротекторное действие препарата.

Долінна Марія Олександрівна
mdolinnaya@yandex.ru