

*Державна установа “Інститут нефрології АМН України”
Національний нирковий фонд України*

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (23) 2009

Заснований 04.2004

Виходить 4 рази на рік

Головний редактор – Колесник М.О.
Заступник головного редактора – Дріянська В.Є.

Редакційна колегія – Багдасарова І.В.
Дудар І.О.
Дядик А.І
Лапчинська І.І.
Семидоцька Ж.Д.
Синяченко О.В.
Степанова Н.М.

Редакційна рада – Драннік Г.М.
Костєв Ф.І.
Лісовий В.М.
Майданнік В.Г
Никуліна Г.Г.
Пиріг Л.А.
Ребров Б.О.
Романенко А.М.
Руденко А.В.
Сайдакова Н.О.
Топчій І.І.
Шейман Б.С.
Щербак О.Ю.

Засновники – Державна установа “Інститут нефрології АМН України”,
Національний нирковий фонд України

Свідотство про державну реєстрацію КВ 8629 від 13.04.2004 р.

Атестовано Вищою атестаційною комісією України,
постанова Президії ВАК №2-05/5 від 8.06.05.

Видається за наукової підтримки Державної установи “Інститут нефрології АМН України”

Рекомендовано до друку Вченою радою ДУ “Інститут нефрології АМН України”
(протокол № 4 від 22.05.2009 р.)

Наклад 500 прим.

Адреса редакції: вул. Дегтярівська 17 В., м. Київ, 04050;
тел. 455 93 86; тел/факс: 455 93 87.

Здано в набір 22.05.2009. Підписано до друку _____ .2009

Формат паперу 64х90 1/8. Гарнітура Ньютон С. Ум. друк. арк. 10

Наклад 500 прим. Замовлення № _____

Друк ТОВ “Бланк-Прес”

Свідоцтво про внесення виготовлювача видавничої продукції до Державного
реєстру суб’єктів видавничої справи № 169 (серія ДК)
02081, вул. Здобунівська, 2, Київ, тел: (044) 574 38 14

Матеріали друкуються мовою оригіналу
(українською, російською або англійською).

За достовірність та орфографію рекламної інформації
відповідальність несе рекламодавець.

Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.

Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

© “Український журнал нефрології та діалізу”, 2009

© Топчій І. І., Гальчінська В. Ю., Семенових П. С., 2009

УДК : 616.611-002+616.61-002.3]-092

І. І. ТОПЧІЙ, В. Ю. ГАЛЬЧІНСЬКА, П. С. СЕМЕНОВИХ
I. I. TOPCHIIY, V. YU. GALCHINSKAYA, P. S. SEMENOVYKHПОРУШЕННЯ СЕКРЕЦІЇ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ ТА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТINFLAMMATORY CYTOKINE SECRETION DISTURBANCES IN CHRONIC
GLOMERULONEPHRITIS AND CHRONIC PYELONEPHRITIS

ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т.Малої АМН України»

Ключові слова: хронічний гломерулонефрит, хронічний пієлонефрит, інтерлейкін 1 β , інтерлейкін 6, моноцити, ангіотензин.

Резюме. Изучали спонтанную и индуцированную ангиотензином секрецию провоспалительных цитокинов моноцитами и их содержание в плазме крови больных хроническим гломерулонефритом и хроническим пиелонефритом. Как при хроническом пиелонефрите, так и при хроническом гломерулонефрите существенно повышаются уровни ИЛ-1 β и ИЛ-6 в плазме крови и нарушается их секреция моноцитами. Для хронического гломерулонефрита характерна более выраженная активация моноцитарного звена иммунитета и уровень провоспалительных цитокинов в крови больных выше, чем при хроническом пиелонефрите.

Summary. This research was conducted to investigate the production of pro-inflammatory cytokines - interleukin 1 β and interleukin 6 by monocytes in patients with chronic glomerulonephritis and chronic pyelonephritis. High levels of interleukin 1 β and interleukin 6 in plasma and isolated monocytes were found both in patients with chronic glomerulonephritis and chronic pyelonephritis. More expressive monocyte activation was found in chronic glomerulonephritis.

Виникнення та прогресування хронічних захворювань нирок, зокрема, хронічного гломерулонефриту і хронічного пієлонефриту, безпосередньо пов'язані з імунною активацією та системним запаленням, які є маркерами несприятливого прогнозу і високого ризику розвитку хронічної ниркової недостатності. Незважаючи на розходження в етіології і патогенезі цих захворювань суттєва участь в їх прогресуванні цитокінів, а саме прозапальних інтерлейкінів, не викликає сумніву та доказана як експериментальними даними дослідження біоптатів та ізольованих клітин нирок, так і клінічними випробовуваннями [1, 2]. Особливе місце в цитокіновому ланцюгу розвитку захворювань нирок приділяється секреторній формі інтерлейкіна 1 – ІЛ-1 β та ІЛ-6, що продукуються моноцитами [3, 6].

При хронічних захворюваннях нирок дані інтерлейкіни регулюють міжклітинні взаємодії, проліферацію мезангію, експресію генів та викликають безліч змін на клітинному рівні, тим самим сприяючи запальним процесам в нирках [4, 5, 8].

Реалізація ефектів прозапальних цитокінів в патогенезі ниркових захворювань тісно пов'язана з надлишковою активацією ренін-ангіотензинової системи. Доведено, що активація останньої, а саме гіперпродукція ангіотензину II, може індукувати розвиток запалення в нирковій тканині. Крім того, відомо, що надлишок ангіотензину призводить до спазму еферентної артеріоли клубочку нирки, констрикції мезангіальних клітин клубочку, підсиленого синтезу факторів росту і т.д.

У зв'язку з вищевикладеним, метою дослідження було вивчення спонтанної та індукованої ангіотензином секреції прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-6 моноцитами та їх вмісту в плазмі крові хворих на хронічний пієлонефрит та хронічний гломерулонефрит.

Матеріали і методи. В дослідженні приймали участь 86 хворих на хронічні нефрити, які знаходились на лікуванні у відділі нефрології Інституту терапії ім. Л.Т. Малої АМН України. Було обстежено 54 жінок та 32 чоловіків у віці від 26 до 78 років. Результати дослідження порівнювали з показниками 10 практично здорових осіб, що склали контрольну групу. Хронічний пієлонефрит було діагностовано у 62 хворих, група хворих з хронічним гломерулонефритом складалась з 32 осіб.

Моноцити виділяли шляхом градієнтного центрифугування по методу Recalde [7] з периферичної крові здорових донорів та хворих на хро-

Топчій Іван Іванович
Тел. 8 (057) 370-61-79
itopchiy@yandex.ru

нічні нефрити. Векспериментах використовували суспензію мононуклеарних клітин, що містила не менш 90% живих моноцитів. Контролем за життєздатністю клітин служило вітальне фарбування моноцитів трипановим синім.

Моноцити культивували в поліетиленових пластикових планшетах з діаметром лунок $d=20$ мм, при концентрації моноцитів 1×10^6 клітин на лунку при температурі 37°C в інкубаційній суміші, що складалася із середовища 199 з додаванням 20 ммоль/л HEPES, сироваткового альбуміну бика (1 мг/мл), 10 % ембріональної сироватки теляти і антибіотиків (200 мкг/мл стрептоміцину і 100 Од/мл пеніциліну).

Для стимуляції клітинної відповіді був використаний ангіотензин II (10^{-7} Моль/л). Через 18 годин після додавання ангіотензину II забирали аліквоти інкубаційного середовища для визначення інтерлейкінів.

Рівні ІЛ-1 β та ІЛ-6 в плазмі крові й в культуральному середовищі моноцитів визначали за допомогою імуноферментного аналізу, використовуючи імуноферментні тест-системи "ProCon" (Санкт-Петербург, Росія).

Математичний аналіз метричних даних проводили з використанням варіаційної статистики за стандартними ліцензійними комп'ютерними програмами. Відмінності між групами середніх величин і їх погрішності ($M \pm m$) оцінювали за допомогою критерію Стюдента-Фішера. Достовірною вважалася ймовірна погрішність менше 5 % ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення. Як показали результати дослідження, рівень ІЛ-1 β в плазмі крові хворих на хронічний пієлонефрит вірогідно підвищувався у порівнянні зі здоровими донорами (Рис. 1).

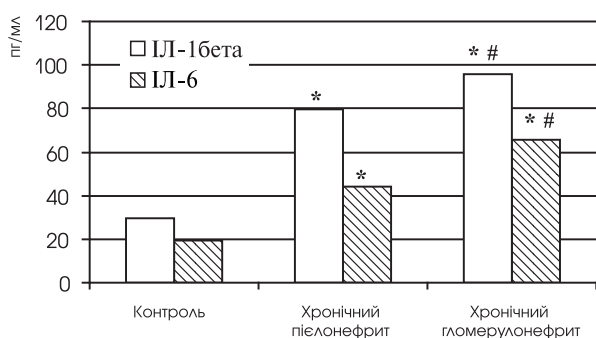


Рис. 1 Підвищення рівнів ІЛ-1 β та ІЛ-6 в плазмі крові хворих на хронічні нефрити.

Примітка: * - вірогідно у порівнянні з контролем (здорові донори), $P < 0,05$,
- вірогідно у порівнянні з хронічним пієлонефритом, $P < 0,05$.

Так, у контрольній групі рівень ІЛ-1 β у плазмі складав $29,8 \pm 8,4$, а у хворих на хронічний пієлонефрит - $79,4 \pm 19,2$ пг/мл, ($P < 0,05$). Аналогічні зміни ми спостерігали й при дослідженні ІЛ-6.

Відзначалося майже 3-кратне підвищення рівня цього цитокіна в плазмі крові хворих у порівнянні з контролем - $44,3 \pm 14,6$ та $19,8 \pm 6,9$ пг/мл відповідно.

Суттєві зміни концентрації прозапальних цитокінів були виявлені й при обстеженні хворих на хронічний гломерулонефрит. Так, рівень ІЛ-1 β та ІЛ-6 в плазмі крові хворих складав $94,6 \pm 26,9$ та $65,8 \pm 23,7$ пг/мл відповідно, що суттєво перевищує показники контрольної групи. Слід зазначити, що при хронічному гломерулонефриті спостерігалось більш виразне підвищення рівня прозапальних цитокінів в крові хворих, ніж при хронічному пієлонефриті. Такі відмінності можна пояснити тим, що при хронічному гломерулонефриті має місце більш суттєва активація моноцитарної ланки імунітету.

Як уже відзначалось вище, при захворюваннях нирок принципове значення має ангіотензин II. Цей агент може сприяти активації факторів росту, підсилювати секрецію цитокінів, стимулювати продукцію речовини мезангіального матрикса (фібронектину, колагену) [6, 9]. Виходячи з цього, для стимуляції клітинної відповіді (секреція ІЛ-1 β та ІЛ-6 моноцитами) був використаний саме ангіотензин II.

У порівнянні з контрольною групою спонтанна продукція ІЛ-1 β моноцитами у хворих хронічними нефритами була збільшена (табл.1). Різниця між показниками рівню ІЛ-1 β у культуральному середовищі в групах хворих хронічними нефритами була недостовірною. Додавання в інкубаційне середовище ангіотензину II приводило до збільшення продукції ІЛ-1 β в усіх досліджуваних групах, але для моноцитів хворих як на гломерулонефрит, так і на пієлонефрит характерна більш виражена секреція даного цитокіна (Табл.1). Таким чином, перебіг хронічної хвороби нирок супроводжується посиленням клітинної відповіді на ангіотензин II (секреція ІЛ-1 β).

Дослідження секреції ІЛ-6 моноцитами показало, що в порівнянні з контролем при хронічному пієлонефриті та хронічному гломерулонефриті істотно підвищується як спонтанна, так і індукована ангіотензином продукція цього цитокіна (табл.1). Вірогідної різниці між рівнями секреції ІЛ-6 моноцитами під впливом ангіотензину II у хворих на хронічний гломерулонефрит та хронічний пієлонефрит не виявлено.

Таким чином, у хворих на хронічні нефрити у порівнянні з контрольною групою спостерігається зростання рівня ІЛ-1 β і ІЛ-6 у плазмі крові й активація їх секреції моноцитами. При цьому відзначається зростання як спонтанної секреції, так і індукованої ангіотензином II. Передбачається, що між діями ІЛ-6 та ІЛ-1 β існує синергізм, більш того, частина ефектів ІЛ-1 β на імунну систему може бути віднесена на рахунок ІЛ-6, продукція якого значною мірою залежить від ІЛ-1 β - ІЛ-1 β підвищує секрецію ІЛ-6 [6].

Таблиця 1

**Спонтанна та індукована ангіотензином
II секреція ІЛ-1 β та ІЛ-6 моноцитами
хворих на хронічні нефрити**

Групи дослідження	Секреція ІЛ-1 β (пг/мл)		Секреція ІЛ-6 (пг/мл)	
	Спонтанна	Індукована	Спонтанна	Індукована
Контроль (здорові донори) (n=10)	375,4 $\pm$ 38,9	725,8 $\pm$ 79,2#	226,3 $\pm$ 23,8	565,6 $\pm$ 56,9#
Хронічний пієлонефрит (n=40)	638,1 $\pm$ 66,4*	997,4 $\pm$ 89,6*#	503,6 $\pm$ 53,6*	879,8 $\pm$ 76,7*#
Хронічний гломерулонефрит (n=20)	681,2 $\pm$ 75,1*	1124,1 $\pm$ 93,2*#	534,2 $\pm$ 49,9*	935,4 $\pm$ 82,1*#

Примітка: * - вірогідно у порівнянні з контролем (здорові донори), $P < 0,05$,

- вірогідно у порівнянні зі спонтанною секрецією, $P < 0,05$.

Відзначене збільшення рівня даних цитокінів та активація їх секреції моноцитами при хронічних нефритах є наслідком тривалого запального процесу в нирках. Проте, при хронічному гломерулонефриті спостерігалось більш виразне підвищення рівня прозапальних цитокінів в крові хворих, ніж при хронічному пієлонефриті; в той же час, як спонтанна, так і індукована ангіотензином секреція інтерлейкінів моноцитами вірогідно не відрізнялась у хворих цих груп. Виходячи з цього, можна зробити висновок про наявність у хворих на хронічний гломерулонефрит превалювання активації моноцитів в порівнянні з хворими на хронічний пієлонефрит за рахунок додаткових активаторів, відмінних від ангіотензину II.

ВИСНОВКИ

1. Для хворих як на хронічний пієлонефрит, так і на хронічний гломерулонефрит характерно суттєве підвищення рівнів ІЛ-1 β та ІЛ-6 в плазмі крові та порушення їх секреції моноцитами.
2. При хронічному гломерулонефриті має місце більш суттєва активація моноцитарної ланки імунітету, і рівень прозапальних цитокінів в крові хворих більш високий, ніж при хронічному пієлонефриті.
3. Отримані результати дослідження переконливо свідчать про доцільність використання показників цитокінового спектру крові, як ІЛ-1 β так і ІЛ-6, в якості об'єктивного критерію активності запального процесу при нефритах та контролю ефективності терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кучер А. Г. Некоторые проблемы диагностики хронического пиелонефрита / А. Г. Кучер, И. Г. Каюков // Нефрология. — 2005. — № 4, том 9. — 108-111.

2. Мухин Н. А. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалова и др. // Тер. архив. — 2004. — № 6 — С. 39-46.
3. Семидоцкая Ж. Д. Роль интерлейкина 1 β в прогрессировании хронической почечной недостаточности / Ж. Д. Семидоцкая, О. И. Ромаданова, А. Б. Борзенко, В. В. Семирожкин // Український журнал нефрології та діалізу. — 2005. — № 3 (6) — С. 57-61.
4. Burns K. D. Interleukin-1 beta as a mediator of tubulointerstitial fibrosis // Kidney International — 2002. — Vol. 62 — P. 346-347.
5. Galchinskaya V. Yu. Angiotensin II and high glucose activation of the interleukin-1 β secretion by kidney and monocytes / V. Yu. Galchinskaya, I. I. Topchii, I. K. Kondakov et al. // XLII Congress of European Renal Association, June 4-7, 2005. — Istanbul, Turkey. — 2005.
6. Pecoits-Filho R. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients / R. Pecoits-Filho, O. Heiburger, P. Barany et al. // Am. J. Kidney Dis. — 2003. — Vol. 41. — P. 1212-1218.
7. Recalde H. R. A simple method of obtaining monocytes in suspension / H. R. Recalde // J. Immunol. Meth. — 1984. — Vol. 69, № 1. — P. 71-72.
8. Singh N. P. Effect of membrane composition on cytokine production and clinical symptoms during hemodialysis: a crossover study / N. P. Singh, R. Banal, A. Thakur et al. // Ren Fail. — 2003. — 25 (3) — P. 419-430.
9. Vessey D.A. Interleukin-1 beta induces human proximal tubule cell injury, smooth muscle actin expression and fibronectin production / D. A. Vessey, C. W. Y. Cheung, L. Cuttle // Kidney International. — 2002. — Vol. 62 — P. 31-40.

Надійшла до редакції 02.07.2009
Прийнята до друку 3.07.2009

© Фоміна С.П., Багдасарова І.В., Дріянська В.Є., Малашевська Н.М., Петрина О.П., Порошина Т.В., Драннік Г.М., 2009

УДК 616.611-002-036.12+616.61-002] – 078.73-053.2

ФОМІНА С. П., БАГДАСАРОВА І. В., ДРІЯНСЬКА В. Є., МАЛАШЕВСЬКА Н. М.,
ОРОШИНА Т. В., ПЕТРИНА О. П., ДРАННІК Г. М.

S. P. FOMINA, I. V. BAGDASAROVA, V. E. DRIYANSKA, N. M. MALASHEVSKA,
T. V. POROSHINA, O. P. PETRINA, G. M. DRANNIK

РІВЕНЬ ЦИТОКІНІВ, ЩО ХАРАКТЕРИЗУЮТЬ ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ
Т-ХЕЛПЕРІВ 1 (γ -ІФ) ТА 2 ТИПУ (ІЛ-4), У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ З НЕФРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ

THE CYTOKINES LEVEL CHARACTERIZING THE FUNCTIONAL ACTIVITY
OF T-HELPERS OF TYPE 1 (γ -IF) AND TYPE 2 (IL-4) IN CHILDREN HAVING CHRONIC
GLOMERULONEPHRITIS WITH NEPHROTIC SYNDROME

ДУ «Інститут нефрології АМН України»

Ключові слова: гломерулонефрит, нефротичний синдром, діти, Т-хелпери 1 типу, γ -ІФ, ІЛ-4.

Резюме: У дітей, хворих на гломерулонефрит з нефротичним синдромом, виявлено високі рівні як про- (γ -ІФ), так і протизапальних (ІЛ-4) цитокінів в сироватці крові. Використання стандартної схеми ГК терапії та селективних цитостатиків (мікофенолат мофетил, циклоспорин А), призводило до зниження рівнів γ -ІФ у як гормончутливих, так і гормонрезистентних пацієнтів і корелювало з позитивним результатом лікування. Не виявлено достовірної динаміки рівня ІЛ-4 в сироватці крові хворих під впливом терапії, але він був достовірно вище після лікування у дітей з торпідним перебігом хвороби.

Summary: The children having chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome showed high levels of both pro- (γ -IF) and antiinflammatory (IL-4) cytokines in blood serum. The usage of standard scheme of HC therapy and selective cytostatics (mycophenolate mofetil, cyclosporin A) led to the decreased γ -IF levels both in hormone sensitive and hormone resistant patients, and correlated with positive results of treatment. No statistically significant dynamics of IL-4 level was revealed in blood serum of patients after therapy but it was reliably higher after treatment of children with a torpid course of disease.

В структурі захворювань органів сечової системи найбільш складними для лікування є гломерулопатії, в першу чергу - гломерулонефрит з нефротичним синдромом (ГН, НС), імуногенез якого визнаний на даний час [13]

Дослідження стандартних показників імунітету і цитокінів як факторів міжклітинної кооперації сприяють визначенню імунопатогенезу багатьох імунозалежних захворювань, спрямовують пошуки засобів імунокорекції. Насьогодні велику увагу привертають Т-хелпери 1 і 2 типу (Т-х 1, 2). Ідентифікація цих субпопуляцій та інформація про те, що Т-х 1 продукують ІЛ-2 та -ІФ, в той час, коли головними продуктами Т-х 2 є ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-10, стала великим кроком в розумінні спрямованості ряду дій інтерлейкінів [1, 6, 16]. В подальшому було встановлено, що Т-х 1 здатні синтезувати також ІЛ-3, лейкотрієни та фактор стимуляції колоній макрофагів та гранулоцитів (GM-CSF), а Т-х 2 – ще й ІЛ-3 та ІЛ-6. Субпопуляції відрізняються не тільки продукцією ІЛ, але й експресією Fc-рецепторів для

імуноглобулінів: на Т-х 2 багато рецепторів для IgA, IgM, IgE, IgG, на Т-х 1 таких мало або вони взагалі відсутні [9].

Шлях диференціювання певною мірою залежить від природи антигенпредставляючих клітин (АПК), з якими взаємодіє CD4⁺-лімфоцит, і від молекул, що залучаються до цієї взаємодії. Так, при контакті з В-лімфоцитами і при зв'язуванні молекули CD28 Т-клітини з молекулою CD80 переважно розвиваються Т-х 1-клітини, а при контакті Т-лімфоцита з дендритними клітинами і макрофагами і взаємодії CD28 з CD86 – Т-х 2-клітини [11]. Антигенпредставляючі клітини, що експресують комплекси молекул HLA з пептидами високої щільності, сприяють диференціюванню CD4⁺-клітин більшою мірою у напрямку Т-х 1, ніж у напрямку Т-х 2.

Фактори навколишнього середовища і генетичні фактори впливають на диференціацію Тх1/Тх2 переважно шляхом визначення предомінантності цього цитокіну у мікрооточенні реагуючої Т-клітини. Присутність ІЛ-4 на ранній стадії є найпотужнішим стимулом для диференціації Т-х 2, тоді як ІФ- γ сприяє розвитку Т-х 1 [5, 11]. Поряд з дослідженням механізмів диференціації Т-хелперів важливими є процеси регуляції балансу Тх1/Тх2: продукти Т-х 1 та Т-х 2-клітин, відповідно γ -ІФ та ІЛ-4, обумовлюють взаємне інгібування секреторної активності Т-х 1 та Т-х 2.

Фомина Светлана Петровна
Тел. : (8 044) 529 85 25

γ -ІФ являється спеціалізованим індуктором активації макрофагів, індукує і стимулює продукцію прозапальних монокінів (ФНП- α , ІЛ-1, 6), експресію на мембранах макрофагів антигенів МНС II, різко посилює протизапальну активність за рахунок підвищення продукції клітинами супероксидних радикалів [8].

ІЛ-4 пригнічує продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-1, ФНП та ІЛ-6, в той же час він проявляє прозапальну дію - посилює цитотоксичну активність макрофагів, сприяє міграції в очаг запалення нейтрофілів, посилює продукцію колонієстимулюючих факторів. Разом з цим, ІЛ-4 інгібує продукцію макрофагами супероксидних і нітроксидних радикалів і порушує відповідь макрофагів на дію окремих субкласів імунoglobulinів, змінюючи експресію відповідних FcR. ІЛ-4 посилює експресію продуктів МНС 2 класу та антигенпрезентуючу активність допоміжних клітин. В цьому відношенні ІЛ-4 є функціональним аналогом -ІФ, хоча в багатьох інших ситуаціях він виступає як його антагоніст [5, 10, 11]. ІЛ-4 індукує диференціювання попередників В-клітин з кісткового мозку, викликає проліферацію пре- активованих лімфоцитів, експресію Fc R II/ CD23 на клітинах. [10, 11].

Таким чином, вищеописані цитокіни за своїми ефектами є важливими учасниками імунної реакції і виступати важливими складовими імуннопатогенезу багатьох захворювань.

Метою дослідження було визначити у дітей, хворих на ГН, НС, особливості функціональної активності Т-хелперів 1 і 2 за рівнем, відповідно, -ІФ та ІЛ-4 в динаміці комбінованої імунотропної терапії.

Матеріали і методи досліджень. Досліджені пацієнти з ГН, НС віком від 3,5 до 17 років, які спостерігалися в клініці дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології АМН України» (клінічна база – ДКЛ №7 м. Києва). Пацієнти отримували комбіновану імунотропну терапію згідно протоколу - індукція ремісії за допомогою ГК та тривале призначення імунодепресантів [3]. Найчастіше серед цитостатиків (ЦС) загальної дії призначався лейкеран та циклофосфан (ЦФ)

У частини ГЧ пацієнтів з частим рецидуванням НС було використано ЦС 2-ї лінії - селективні імунодепресанти (селлсепт/мофетила мікофенолат – ММФ та циклоспорін А – ЦсА) [4, 14].

Імунологічні параметри вивчено в період розгорнутих клінічних проявів до призначення лікування (1 етап) і в кінці застосування максимальних доз препаратів на 10-12 тижні (2 етап). Проведено аналіз отриманих результатів з урахуванням ефективності лікування, яку оцінено на момент відміни препаратів як: повна клініко-лабораторна ремісія (ПКЛР) - відсутність набряків, нормалізація біохімічних показників і аналізів сечі; часткова клініко-лабораторна ремісія (ЧКЛР) – відсутність набряків, нормалізація чи значне покращення біохімічних показників, протеїнурія менше 0,5-1 г/доба) або торпідний перебіг (ТП) - відсутність позитивної динаміки клініко-лабораторних показників.

Рівень -ІФ та ІЛ-4 в сироватці крові визначали у 23 обстежених хворих та 25 умовно здорових осіб за допомогою імуноферментного аналізу, використовували тест-системи «Diacclone» (Франція). Тестування проводили на аналізаторі Stat Fax 303 Plus.

Отриманий матеріал опрацьовано з використанням методів варіаційної статистики за допомогою пакетів статистичних програм («STATISTICA for Windows S.O.», «SigmaPlot2000», «SPSS-11», «MedStat») та непараметричних статистичних підходів - вивчено критерій Колмогорова-Смірнова (критерій континуальних статистик) в поєднанні з точним методом Фішера (критерій дискретних статистик) [2].

Отримані результати та обговорення. Рівень -ІФ в сироватці крові в цілому у всіх обстежених хворих був високим в порівнянні з нормою ($23,4 \pm 2,2$ пг/мл). Аналіз динаміки цього лімфокіну у всіх пацієнтів після терапії ГК (2 етапу) показав достовірне зниження в крові -ІФ майже в 1,5 рази – від $82,5 \pm 3,94$ до $61,0 \pm 5,02$ пг/мл ($p=0,001$). Зниження кількості -ІФ було достовірним у гормоночутливих (ГЧ) ($p=0,009$) і гормонорезистентних (ГР) ($p=0,011$) дітей; більш значущою динаміка була у ГЧ пацієнтів (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень γ -ІФ (пг/мл) у дітей з ГЧ та ГР варіантами ХГН, НС в динаміці терапії ГК ($M \pm m$)

	ГЧ, n=9		ГР, n=14		Р			
	до	Після	до	Після	до/після		ГЧ/ГР	
					ГЧ	ГР	До	Після
Рівень γ -ІФ	$84,2 \pm 7,93$	$60,4 \pm 9,17$	$81,6 \pm 4,58$	$61,3 \pm 6,26$	0,009	0,011	0,76	0,94

Динаміка рівня γ -ІФ в циркуляції після курсу глюкокортикоїдів залежала від того, чи отримували хворі раніше ГК-терапію; про це свідчать дані порівняльного показника достовірності в групах хворих, що раніше не

лікувалися ($p=0,110$) і лікувалися ($p=0,018$) ГК (табл. 2). Тобто, найбільш виражене зниження цього прозапального цитокіну було у пацієнтів, що вже отримували ГК-терапію на попередніх етапах.

Таблиця 2

Динаміка рівню γ -ІФ (пг/мл) залежно від проведеного раніше лікування з використанням ГК

	Не лікувались (1), n=6		Лікувались (2), n=17		P			
					до/після		1/2	
	до	після	до	після	1	2	до	після
Рівень γ -ІФ	74,0 $\pm$ 10,42	59,3 $\pm$ 9,63	85,1 $\pm$ 4,03	61,5 $\pm$ 6,05	0,110	0,018	0,06	0,789

Порівняльний аналіз даних динаміки γ -ІФ в периферичній крові хворих на ГН, НС під впливом ГК-терапії показав, що зниження рівня γ -ІФ

не залежало від тривалості захворювання і було достовірним як у дітей, хворих менш ніж 3 місяця ($p=0,049$), так і більше 1 року ($p=0,037$) (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка рівню γ -ІФ (пг/мл) залежно від тривалості захворювання – до 3 міс. (1), 3-12 міс (2), більше 1 року (3)

	1 (n=6)		2 (n=10)		3 (n=7)				
	До	Після	до	Після	До	Після			
Рівень γ -ІФ	83,5 $\pm$ 7,34	62,7 $\pm$ 7,05	69,9 $\pm$ 4,21	54,0 $\pm$ 15,33	89,8 $\pm$ 5,11	63,7 $\pm$ 7,47			
Р									
	До/після			1/2		1/3		2/3	
	1	2	3	До	після	До	після	До	Після
	0,013	0,373	0,008	0,22	0,57	0,51	0,92	0,02	0,542

Достовірність різниці початкового рівня (до лікування) γ -ІФ в групах хворих з тривалістю захворювання 3-12 місяців і більше 1 року ($p=0,02$) пояснюється більш низькими фоновими показниками цього лімфокіну у дітей, що хворіють більше 3 місяців, але менше року, серед всіх трьох груп (табл. 3).

Проведений аналіз динаміки рівня прозапального лімфокіну γ -ІФ у дітей, хворих на

ГН, НС, залежно від інших методів терапії. Дані, наведені у таблиці 4, свідчать, що вплив селективних цитостатиків (селлсепт, ЦсА) на продукцію Т-хелперами 1 γ -ІФ був достовірно вираженим ($p=0,003$), на відміну від неселективних (ЦФ, лейкокеран) ($p=0,303$); цим можна частково пояснити достовірну різницю показників після курсу терапії селективними й неселективними цитостатиками ($p=0,03$).

Таблиця 4

Динаміка рівню γ -ІФ (пг/мл) у дітей з ГН, НС, що лікувалися неселективними – ЦФ, лейкокеран (1) або селективними - селлсепт, ЦсА (2) цитостатиками

Показник	1 (n=4)		2 (n=13)		P			
					до/після		1/2	
	до	після	до	після	1	2	до	після
γ -ІФ	87,2 $\pm$ 7,59	60,7 $\pm$ 10,11	81,1 $\pm$ 4,68	61,1 $\pm$ 6,00	0,303	0,003	0,44	0,03

Аналіз даних, наведених у таблиці 5, показав, що рівень γ -ІФ знижувався у хворих на первинний гломерулонефрит, які лікувалися глюко-

кортикоїдами за стандартної схемою ($p=0,001$), і суттєво не змінювався під впливом пульс-доз ГК ($p=0,137$).

Таблиця 5

Динаміка рівню γ -ІФ (пг/мл) у дітей з ГН, НС, що лікувалися ГК з використанням стандартної схеми (1) або пульс-терапії (2)

Показник	1 (n=14)		2 (n=9)		P			
					до/після		1/2	
	до	після	до	після	ст	пс	до	після
γ -ІФ	84,6 $\pm$ 4,16	60,8 $\pm$ 4,72	78,8 $\pm$ 8,52	61,3 $\pm$ 12,09	0,001	0,137	0,77	0,51

Важливими є дані, на підставі яких можна стверджувати, що перебіг захворювання певною мірою пов'язаний з динамікою γ -ІФ у дітей, хворих на ГН, НС: повна ($p=0,009$) і часткова ($p=0,006$) ремісія відбувається на фоні достовірного зниження рівня γ -ІФ в периферійній крові, тоді як у разі відсутності ремісії показник не змі-

нюється (табл. 6). При цьому, немає достовірної різниці між показниками в цих трьох групах як до, так і після лікування ($p>0,05$) (табл. 6), що свідчить про те, що саме зниження рівню лімфокину в крові (тобто, здатність до динаміки) корелює з позитивним результатом лікування, а не статичні цифри (як фонові, так і після терапії)

Таблиця 6

Динаміка рівню γ -ІФ (пг/мл) під впливом лікування у дітей з ГН, НС в залежності від перебігу з наявністю ремісії (ПКЛР, ЧКЛР) або без неї (ТП)

Показник	ПКЛР (n=7)		ЧКЛР (n=6)		ТП (n=10)				
	до	після	до	після	до	після			
γ-ІФ	84,2±7,93	60,4±9,17	82,2±4,60	53,3±5,60	81,1±7,92	67,9±10,17			
Р									
	до/після			ПКЛР / ЧКЛР		ПКЛР / ТП		ЧКЛР / ТП	
	ПКЛР	ЧКЛР	ТП	до	після	до	Після	До	Після
	0,009	0,006	0,195	0,84	0,54	0,79	0,59	0,91	0,26

Дані, наведені в таблиці 7, також підтверджують, що достовірне зниження в крові прозапально-го цитокіну γ -ІФ відбувається у хворих з позитив-

ним результатом лікування ($p=0,008$) і залишається без змін у хворих із сформованою хронічною нирковою недостатністю (ХНН) ($p=0,378$).

Таблиця 7

Динаміка рівню γ -ІФ (пг/мл) під впливом лікування у дітей з ГН, НС із негативним (з розвитком ХНН) (1) або задовільним перебігом (2)

Показник	1 (n=7)		2 (n=16)		Р			
	до/після		до/після		до/після		1/2	
	До	після	до	після	1	2	До	після
γ -ІФ	76,6 $\pm$ 7,71	63,4 $\pm$ 20,75	85,1 $\pm$ 4,57	59,9 $\pm$ 5,71	0,378	0,008	0,32	0,761

Аналіз рівня ІЛ-4 у всіх обстежених хворих показав достовірне його підвищення в порівнянні з нормою – 79,6 $\pm$ 9,0 та 16,11 $\pm$ 0,44 пг/мл ($p<0,001$), лікування не змінювало середні по-

казники, які становили 72,9 $\pm$ 11 пг/мл ($p>0,05$).

Достовірної різниці в динаміці ІЛ-4 у гормоночутливих і гормонорезистентних дітей не виявлено (табл. 8).

Таблиця 8

Рівень ІЛ-4 (пг/мл) у дітей з ГЧ (1) та ГР (2) варіантами ГН, НС в динаміці терапії ГК (М $\pm$ м)

	1 (n=9)		2 (n=14)		Р			
	до/після		до/після		до/після		1/2	
	до	після	до	після	1	2	до	після
ІЛ 4	65,8 $\pm$ 17	44,7 $\pm$ 18	82,3 $\pm$ 11	84,0 $\pm$ 16	0,120	0,455	0,523	0,212

Ретроспективний аналіз даних не виявив достовірної різниці рівня цитокіну до лікування у хворих з ТП (2 група) в порівнянні з пацієнтами з подальшою ПКЛР+ЧКЛР (1 група) (рис.). Достовірної динаміки під впливом терапії не спостерігалось в обох групах, але рівень

ІЛ-4 після терапії в 2 групі був достовірно вищим, ніж в 1 (рисунок). Таким чином, після лікування рівень ІЛ-4 був найбільш високим у хворих з торпідним перебігом і достовірно перевищував показники в групі хворих з задовільним перебігом ($p=0,024$).

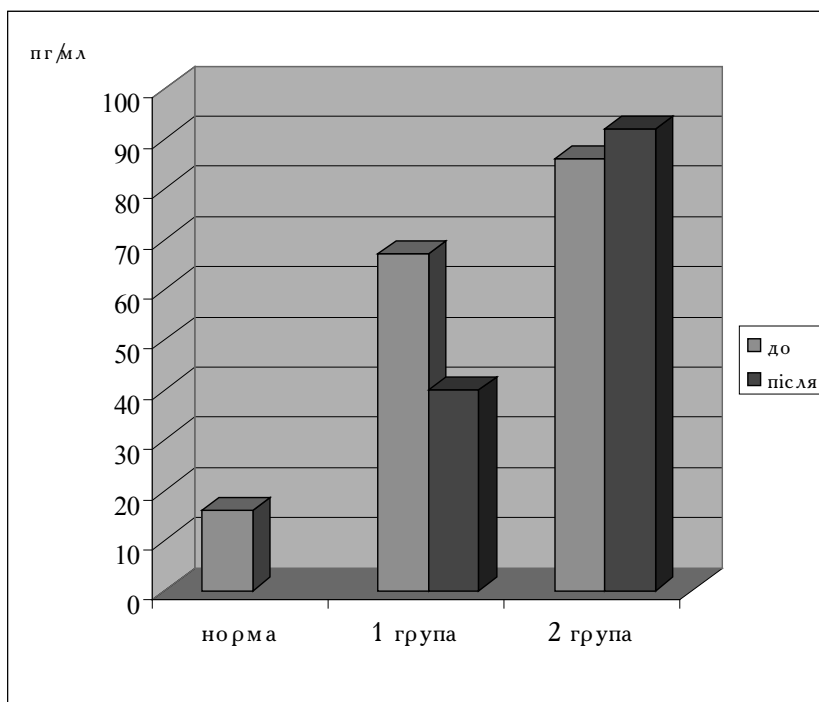


Рисунок. Рівень ІЛ-4 в сироватці крові у дітей 1 і 2 групи до та після лікування.

* - різниця з нормою достовірна

- різниця достовірна при порівнянні груп 1 і 2

Таким чином, дослідження цитокінів продемонстрували підвищені рівні як прозапального γ -ІФ, так і протизапального ІЛ-4, що свідчить про високу функціональну активність Т-хелперів 1 та 2 типів у дітей, хворих на ГН, НС. Після проведеного лікування рівень γ -ІФ достовірно знижувався як у гормончутливих, так і гормонрезистентних пацієнтів; зміни достовірні при використанні стандартної схеми, а не пульс-доз ГК. Здатність до динаміки лімфокіну під впливом терапії виявлено у хворих з позитивним результатом лікування і корелює з клінічною ремісією, цей показник залишається без змін у хворих із сформованою хронічною нирковою недостатністю, що підтверджує важливу роль цього медіатора в перебігу ГН.

Відмічений достовірний вплив селективних цитостатиків (ММФ, ЦсА), які сприяли зниженню продукції Т-хелперами γ -ІФ, на відміну від неселективних (ЦФ, лейкоран).

На підставі сучасних літературних даних відомо, що головною мішенню для циклоспорину-А є CD4+-клітини; проте його імуносупресивний ефект не пов'язаний з загинеллю клітин, а зумовлений оберненим пригніченням функції Т-хелперів за продукцією ІЛ-2, так само як і інших прозапальних цитокінів - γ -ІФ, ФНП- α , ІЛ-1 та ІЛ-15 [15].

Мікофенолату мофетил (селл-септ) є напівсинтетичним похідним грибкового антибіотика, перетворюється на активну мікофенольну кислоту метаболіту, який знижує проліферацію Т та В-лімфоцитів, генерування цитоток-

сичних Т-клітин і пригнічує утворення антитіл [12]. Мікофенольна кислота є ефективним та оборотним інгібітором інозинмонофосфат-дегідрогенази – ключового фермента в de novo шляху утворення пуринів, а лімфоцити надзвичайно залежні від шляху синтезу пуринів. Цей шлях перериває мікофенолату мофетил, тим самим виявляючи специфічну дію на лімфоцити у вигляді антипроліферативного ефекту [12].

Таким чином, вищеописані ефекти селективних цитостатиків сприяли отриманню позитивним змінам по продукції лімфоцитами прозапального цитокіну γ -ІФ і, відповідно, зниженню його рівня в крові.

Вважаємо, що виявлений високий рівень ІЛ-4 в сироватці крові демонструє напруженість гуморальної ланки імунітету, необхідним учасником якої можна вважати цей лімфокін. Можна передбачати, що у дітей, хворих на ГН, НС може бути підвищений ризик розвитку atopічних проявів, пов'язаних з тим, що ІЛ-4 стимулює продукцію IgE, який викликає алергічні реакції у пацієнтів.

Зниження рівню ІЛ-4 вважаємо прогно-зопозитивним для хворих, тому що хоч цей лімфокін і пригнічує продукцію прозапальних цитокінів, але сприяє міграції в очаг запалення нейтрофілів, посилює продукцію колоні-естимулюючих факторів, стимулює як В-, так і Т-лімфоцити [7, 8]. Все це можна вважати позитивною дією ІЛ-4 в умовах інфекційного процесу, але негативною для хворих з ГН.

ВИСНОВКИ

1. Дослідження цитокінів крові у дітей, хворих на ГН, НС, продемонстрували підвищені рівні як прозапального γ -ІФ, так і протизапального ІЛ-4.
2. Після проведеного лікування рівень γ -ІФ в сироватці крові достовірно знижувався як у гормончутливих, так і гормонрезистентних пацієнтів при лікуванні ГК за стандартної схемою, а також при використанні селективних цитостатиків (ММФ, ЦсА).
3. Не виявлено достовірної динаміки рівня ІЛ-4 в сироватці крові хворих під впливом терапії, але середній рівень цього лімфокіну після лікування був достовірно вище у разі торпідного перебігу хвороби в порівнянні з ПКЛР/ЧКЛР.
4. Відсутність динаміки високих рівнів γ -ІФ, ІЛ-4 крові являється фактором ризику торпідного перебігу хвороби, в тому числі формування ХНН.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абидов А. М. Нарушение интерферонового статуса и способы его коррекции / А. М. Абидов, А. М. Сайиткулов // Врачебное дело. — 2003. — № 3. — С. 81-84.
2. Бабич П. Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление, интерпретация / П. Н. Бабич, А. В. Губенко, С. Н. Лапач // Укр. мед. часопис. — 2005. — № 2 (46). — С. 113-119.
3. Багдасарова И. В. Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей / И. В. Багдасарова, С. П. Фомина // Современная педиатрия. — 2005. — № 1 (6). — С. 154-158.
4. Бельмер С. В. Нефротический синдром у детей: определение и принципы терапии / С. В. Бельмер, А. В. Малкоч // Лечащий врач — 2004. — № 9. — С. 14-18.
5. Витковский Ю. А. Влияние интерлейкинов 4 и 10 на систему гомеостаза in vitro / Ю. А. Витковский, Б. И. Кузник, Д. А. Еделев, А. В. Солпов // Иммунология. — 2001. — № 1. — С. 43-46.
6. Жданов А. В. Особенности корреляционных связей в системе цитокинов / А. В. Жданов, Г. Т. Сухих, М. П. Давыдова // Бюл. Экспер. биол. и медицины. — 2003. — № 9. — С. 309-311.
7. Кашкин К. П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность (лекция) / К. П. Кашкин // Клиническая лабораторная диагностика. — 1998. — № 11. — С. 21-30.
8. Кетлинский С. А. Цитокины и их антагонисты: теория и практика / С. А. Кетлинский, А. М. Ищенко // Медицинская иммунология. — 1999. — Том 1, № 3-4. — С. 16.
9. Осаковский В. Л. Содержание некоторых цитокинов при различных уровнях сыровоточного IgG / В. Л. Осаковский, А. И. Федоров, В. Г. Кривошапкина // Иммунология. — 2002. — Т. 23, № 2. — С. 125-127.
10. Симбирцев А. С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2002. — № 1. — С. 24-27.
11. Ярилин А. А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы / А. А. Ярилин // Иммунология. — 2001. — № 4. — С. 16-21.
12. Allison A. C. Mechanism of action of mycophenolic acid / A. C. Allison, W. J. Kiwalski, C. D. Muller, E. M. Eugui // Ann. NY. Acad. Sci. — 1993. — V. 69. — P. 63-87.
13. Daniel V. T-lymphocyte populations, cytokines and other growth factors in serum and urine of children with idiopathic nephrotic syndrome / V. Daniel, Y. Trautmann, M. Konrad [et al.] // Clinical Nephrology. — 1997. — 47 (5). — P. 289-297.
14. Filler G. Treatment of nephrotic syndrome in children and controlled trials / G. Filler // Nephrol. Dial. Transplant. — 2003. — 18, Suppl 6. — P. 75-78.
15. Liu J. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complex / J. Liu, J. D. Farmer, W. S. Lane [et al.] // Cell. — 1991. — V. 66. — P. 807-815.
16. Lloid A. R. Cytokines and cytokine receptors in health and disease / A. R. Lloid, J. Johnston // Cytokine. — 1998. — Vol. 5., № 5. — P. 399-406.

Надійшла до редакції 15.06.2009

Прийнята до друку 3.07.2009

© Мигаль Л. Я., Нікуліна Г. Г., Драннік Г. М., Лавренчук О. В., Калініна Н. А., Порошина Т. В., Сеймівський Д. А., Петербургський В. Ф., Каліщук О. А., 2009

УДК 616. 617–007. 61–06:616.61–004–078.73–078.839–053. 2

Л. Я. МИГАЛЬ, Г. Г. НИКУЛИНА, Г. М. ДРАННИК, Н. А. КАЛИНИНА, Т. В. ПОРОШИНА, Д. А. СЕЙМИВСЬКИЙ, В. Ф. ПЕТЕРБУРГСЬКИЙ, О. А. КАЛИЩУК, Н. А. СЕВАСТЬЯНОВА
L. YA. MYHAL, G. G. NIKULINA, G. M. DRANNYK, N. A. KALININA, T. V. POROSHINA, D. A. SEIMIVSKIY, V. F. PETERBURGSKIY, O. A. KALISCHUK, N. A. SEVASTYANOVA

ФАКТОРИ РИЗИКУ ФОРМУВАННЯ НЕФРОСКЛЕРОЗУ У ДІТЕЙ З МЕГАУРЕТЕРОМ
RISK FACTORS IN FORMATION OF NEPHROSCLEROSIS IN CHILDREN WITH MEGAURETER

ДУ "Інститут урології АМН України",
ДУ "Інститут нефрології АМН України", м. Київ

Ключові слова: лізосомні ферменти, трансформуючий фактор росту $\beta 1$, сеча, мегауретер у дітей, ризик розвитку нефросклерозу.

Резюме: Показано, что на основании вероятного увеличения (в связи с нарушением внутривисочечной гемодинамики и развития гипоксии) активности лизосомных ферментов N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы и β -галактозидазы, а также концентрации трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в моче детей с обструктивным и рефлюксирующим мегауретером (ОМУ и РМУ) против группы контроля (у больных с двусторонним РМУ эти изменения выражены более существенно) перечисленные показатели могут использоваться как факторы риска развития нефросклероза у этих пациентов.

Summary: It was shown that on basis of possible enhancement (due to the impaired intrarenal hemodynamics and hypoxia development) of activity of lysosomal enzymes N-acetyl- β -D-glucosaminidase and β -galactosidase, and also of concentration of transforming $\beta 1$ growth factor in urine of children with obstructive and refluxing megaureters (OMU and RMU) against the control group (in patients with RMU these changes are more expressed), the indicated readings can be used as risk factors for nephrosclerosis to develop in these patients.

В структурі всіх вад розвитку одне з чільних місць у дітей займають вроджені вади розвитку верхніх сечових шляхів, зокрема вроджена дилатація сечоводу – мегауретер (МУ) [3, 6, 10]. Морфологічну основу МУ становлять структурні зміни сечоводу з накопиченням сполучної тканини та структурними змінами м'язових волокон, що призводить до порушення функції сечоводу – забезпечення проштовхування сечі у сечовий міхур. Розрізняють два клінічних варіанти МУ – обструктивний МУ (ОМУ), що розвивається на тлі обструкції сечовідно-міхурового сегмента, та рефлюксуючий МУ (РМУ), що характеризується наявністю високого ступеня міхурово-сечовідного рефлюксу і ретроградним надходженням сечі із сечового міхура у напрямку нирок [5, 6]. Розвиток як ОМУ, так і РМУ створює умови для підвищення внутрішньомискового тиску, порушення внутрішньониркової гемодинаміки та ефективного плазмотоку, і, відповідно, порушення функціонального стану ураженої нирки з наступним розвитком нефросклерозу та формуванням у дітей хронічної ниркової недостатності (ХНН) у подальшому [3, 10].

На сьогодні, незважаючи на ранню діагностику та удосконалення технологій оперативної корекції, МУ залишається серйозною проблемою у клініці дитячої урології, що підтверджується, як вже зазначалося, його досить високою частотою у структурі хвороб, що ускладнюються розвитком ХНН, патоморфологічною основою якої є тубулоінтерстиціальний фіброз [2, 5]. Отже, підвищення ефективності лікування дітей з МУ є актуальним і становить не лише медичну, але й соціальну проблему [3, 6, 12]. Суттєве значення в патогенезі ушкодження паренхіми нирок у дітей з МУ надається гіпоксії, яка стимулює як активацію каналцевих лізосомних гідролаз, зокрема N-ацетил- β -D-глюкозамінідази (НАГ, КФ 3.2.1.30) та β -галактозидази (β -Гал, КФ 3.2.1.23) – індикаторів функціонального стану каналцевого нефротелію [1, 14], так і виробку цитокінів, зокрема трансформуючого фактора росту β (TGF- $\beta 1$), що призводить до постійного аномального росту фібробластів та збільшення їх активності [2, 9, 11]. Згідно з сучасними уявленнями, одним з важливих питань дитячої урології є вивчення патогенетичних механізмів змін паренхіми нирки у дітей з МУ, які, на сьогодні, неможливо розглядати як суто уродинамічну проблему без урахування низки змін інших чинників. У той же час відомо, що більшість чинників, що запускають процес ремоделювання тубулоінтерстиціальної тканини нирки, потенційно є зворотними [13].

Мигаль Людмила Якимівна
Тел.: 486-56-21

У зв'язку з вищенаведеним, метою даного дослідження було вивчити особливості змін у сечі рівнів активності умовно реноспецифічних лізосомних ферментів НАГ і β -Гал та концентрації TGF- β 1 як факторів ризику формування нефросклерозу у дітей з ОМУ та РМУ для об'єктивізації оцінки функціонального стану нирки та обґрунтування подальшої раціональної тактики ведення цих пацієнтів.

Матеріали та методи. Всі хворі знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні дитячої урології. Дослідження було проведено до застосування хворим лікувальних заходів. Матеріалом для дослідження слугувала сеча з сечового міхура, що була одержана після фізіологічного сечовипускання.

Обстежено 79 хворих з вродженим МУ, з них — 44 дитини з ОМУ віком від 6 місяців до 15 років переважно чоловічої статі та 35 дітей з РМУ віком від 1 року 4 місяців до 14 років 6 місяців переважно жіночої статі. Хворі з гострим пієлонефритом, з загостренням хронічного пієлонефриту, з порушенням функції нирок, випадки, коли досліджувані показники у дітей з МУ реєструвалися у межах контрольних величин, в аналіз дослідження не включалися. В аналіз дослідження також не включалися випадки вторинного МУ, що був зумовлений спінальним сечовим міхуром або клапанами задньої уретри.

Обстежено також 25 практично здорових дітей аналогічного віку та статі з нормальними аналізами сечі (без протеїну-, лейкоцит-, еритроцит- та кристалурії, слизу та бактерій) та без захворювань нирок та сечовивідних шляхів у анамнезі (група контролю).

Активність ферментів, що досліджувалися, визначали у разовій порції ранкової сечі. За основу визначення активності НАГ та β -Гал було взято колориметричний метод О.О. Покровського зі співавт. (1971р.), адаптований нами для визначення у сечі [4].

Активність НАГ та β -Гал виражали у відносних одиницях — у мкмольх пара-нітрофенолу, що вивільнився, із розрахунку на 1 ммоль креатиніну сечі за 1 годину інкубації при 37 С.

Визначення концентрації TGF-1 в сечі пацієнтів з МУ проводили також у ранковій порції сечі імуноферментним методом у відповідності з інструкцією виробника. Використовували тест-системи виробництва "DRG" (USA). Оптичну щільність визначали при 405–620 нм на спектрофотометрі STAT FAX -303. На підставі показників оптичної щільності стандартів з відомими концентраціями речовини перерахунок досліджуваного показника у одиниці концентрації проводився автоматично. Результати виражали в одиницях маси речовини (пг) на одиницю об'єму сечі (мл).

Розраховували середню арифметичну величину та її похибку ($M \pm m$). Статистичну вірогід-

ність результатів досліджень оцінювали за допомогою t-критерію за Стьюдентом.

Результати та їх обговорення. Порівняльний аналіз між групами дітей як з вродженим ОМУ, так і з вродженим РМУ та контрольною групою показав, що у хворих з ОМУ та РМУ підвищення активності НАГ та β -Гал було статистично вірогідним (табл.1), що переконливо свідчить про виражену діагностичну інформативність цих ферментних показників лізосомного походження.

У зв'язку з тим, що порушення уродинаміки у пацієнтів з вродженим ОМУ та РМУ спостерігалось як з одного, так і з двох боків, подальший аналіз фактичного матеріалу було проведено з урахуванням розповсюдженості цієї вади розвитку.

Таблиця 2 демонструє статистично вірогідне підвищення рівнів активності як НАГ, так і β -Гал у пацієнтів з ОМУ та РМУ з однобічним процесом порівняно з даними контрольної групи.

Встановлений факт статистично вірогідного підвищення активності НАГ у хворих з РМУ та β -Гал у хворих з ОМУ та РМУ з двобічним процесом порівняно з аналогічними даними у групах хворих з однобічним процесом (табл. 2) вказує на те, що дисфункціональні зміни проксимального відділу апарата нефрону у дітей з двобічним МУ були більш суттєво виражені, ніж у пацієнтів з однобічним МУ. Отже, отримані результати, з одного боку, додатково підкреслюють виражені реноспецифічні властивості НАГ та β -Гал для об'єктивної характеристики ступеня ушкодження або функціональних зрушень каналцевого епітелію паренхіми нирок, а з другого — дають певну підставу для використання цих ензимологічних показників для уточнення діагнозу МУ (одно- або двобічного).

Проведений аналіз результатів визначення TGF-1 у сечі хворих з ОМУ та РМУ показав, що у цих пацієнтів концентрація TGF-1 за середніми даними статистично вірогідно ($p < 0,001$) перевищувала показник контрольної групи (табл. 3). Зауважимо, що межі індивідуальних коливань TGF-1 сечі поміж групами здорових дітей (контроль) та хворих з ОМУ та РМУ не перекрещуються (табл. 2). Отримані результати, на нашу думку, свідчать про високу діагностичну інформативність показника TGF-1 у сечі дітей з різними клінічними варіантами вродженого МУ та про ймовірність наявності процесів фіброзування в паренхімі нирок у цих пацієнтів, тобто на загал свідчать про погіршення функціонального стану нирки за рахунок активного фібропластичного процесу [2, 9].

Результати визначення рівнів активності ферментів, що досліджувалися у сечі дітей з вродженим ОМУ, порівнювали з аналогічними результатами, які були отримані у сечі дітей з вродженим РМУ.

Порівняльний аналіз поміж групами дітей з вродженими ОМУ та РМУ (загальні групи) показав, що для рівнів активності НАГ та -Гал мало місце статистично вірогідне їх підвищення у пацієнтів з РМУ порівняно з аналогічним показником у групі пацієнтів з вродженим ОМУ (табл. 1).

Таблиця 1

**Активність N-ацетил-β-D-глюкозамінідази (НАГ) та β-галактозидази (β-Гал)
(в мкмоль пара-нітрофенолу, що утворився за 1 годину інкубації при 37°C,
із розрахунку на 1 ммоль креатиніну) у сечі дітей з рефлюксуючим мегауретером (РМУ)
та обструктивним мегауретером (ОМУ) (M±m)**

№ з/п	Групи, що були обстежені	Активність	
		НАГ	β-Гал
1.	РМУ n = 35	38,90 ± 3,01	32,30 ± 3,10
2.	ОМУ n = 44	31,06 ± 1,43	17,60 ± 1,35
3.	Контроль n = 25	11,64 ± 0,72	9,58 ± 0,68
	p ₁₋₂ <	0,01	0,001
	p ₁₋₃ <	0,001	0,001
	p ₂₋₃ <	0,001	0,001

Таблиця 2

**Активність N-ацетил-β-D-глюкозамінідази (НАГ) та β-галактозидази (β-Гал)
(в мкмоль пара-нітрофенолу, що утворився за 1 годину інкубації при 37°C, із розрахунку на 1 ммоль
креатиніну) у сечі дітей з рефлюксуючим мегауретером (РМУ) та обструктивним мегауретером
(ОМУ) в залежності від розповсюдженості патологічного процесу (одно- або двобічного) (M±m)**

Групи, що були обстежені			Активність	
			НАГ	β-Гал
1.	РМУ (n = 35)	Однобічний (1a) (n = 15)	26,60 ± 3,10	20,70 ± 2,56
		Двобічний (1б) (n = 20)	43,80 ± 4,20	33,50 ± 2,76
2.	ОМУ (n = 44)	Однобічний (2a) (n = 29)	31,11 ± 1,99	15,72 ± 1,34
		Двобічний (2б) (n = 15)	30,99 ± 2,18	21,22 ± 1,78
3.	Контроль (n = 25)		11,64 ± 0,72	9,58 ± 0,68
	p _{1a-1б} <		0,01	0,05
	p _{2a-2б} <		—	0,05
	p _{1a-2a} <		—	0,02
	p _{1б-2б} <		0,01	0,01
	p _{1a-3} <		0,001	0,01
	p _{2a-3} <		0,001	0,05

Подальший більш детальний порівняльний аналіз особливостей змін рівнів активності НАГ та -Гал поміж групами пацієнтів з вродженими ОМУ та РМУ (табл. 2) чітко продемонстрував статистично значуще підвищення як рівнів активності НАГ, так і активності -Гал у групі дітей з вродженим двобічним РМУ у порівнянні з аналогічними показниками у групі пацієнтів з вродженим двобічним ОМУ (табл. 2, підгрупи 1б та 2б). Загалом, встановлені закономірності свідчать, на нашу думку, про те, що патологічний процес, що розвивається у нирках при

вродженому РМУ двобічної локалізації, сприяє більш суттєвішим ушкодженням функціонального стану паренхіми нирки, зокрема епітелію каналцевого відділу нефрону, ніж патологічний процес, що розвивається у нирках при вродженому ОМУ також двобічної локалізації. Як відомо, двобічні форми міхурово-сечовідного рефлюксу відносяться до факторів, що сприяють розвитку та прогресуванню вогнищевого склерозу ниркової тканини [7]. Щодо порівняльного аналізу поміж групами пацієнтів з вродженими РМУ та ОМУ з однобічною лока-

лізацією патологічного процесу, то статистично вірогідні зміни ферментативних показників зареєстровано тільки для рівнів активності -Гал, які у дітей з вродженим однобічним РМУ також у порівнянні з групою дітей з вродженим однобічним ОМУ були достовірно вище (табл. 2, підгрупи 1а та 2а).

Що стосується змін концентрації TGF- 1 у сечі хворих залежно від клінічних варіантів МУ, то, незважаючи на відсутність статистично ві-

рогідних відмінностей середніх величин цього показника поміж групами дітей з ОМУ та РМУ, на нашу думку, у даному випадку все-таки має місце певна тенденція до збільшення концентрації TGF- 1 у сечі пацієнтів з РМУ. Особливо помітно цю тенденцію при аналізі даних індивідуальних розбіжностей цього показника у досліджуваних групах — у пацієнтів з ОМУ верхня межа його дорівнює 19,2 пг/мл, а у пацієнтів з РМУ досягає 50,9 пг/мл (табл. 3).

Таблиця 3

**Концентрація трансформуючого фактору росту β 1 (TGF β 1) (в пг/мл)
у сечі дітей з рефлексуючим мегауретером (РМУ) та обструктивним мегауретером (ОМУ) ($M \pm m$)**

№ за/п	Групи, що були обстежені	Концентрація TGF β 1 (пг/мл)
1.	РМУ (n = 24)	17,20 $\pm$ 3,70 (8,80 – 50,90)
2.	ОМУ (n = 13)	15,40 $\pm$ 1,90 (12,50 – 19,20)
3.	Контроль (n = 10)	3,85 $\pm$ 1,70 (0 – 5,40)
	P1-3 <	0,001
	P2-3 <	0,001
	P1-2 >	0,05

З літературних джерел відомо, що виникнення та розвиток як ОМУ, так і РМУ зумовлюють низку патологічних процесів у нирці, кінцевим результатом яких є формування тубулоінтерстиціального компоненту паренхіми, що стає однією із передумов формування нефросклерозу у випадках несвоєчасного або неефективного лікування цієї вади розвитку [8]. До того ж у хворих з РМУ перебіг хвороби характеризується певною мірою не сталим впливом патологічних чинників як у хворих з ОМУ, а постійно інтермітуючим, що можливо і зумовлює більш виражені зміни, як це продемонстровано у наших дослідженнях, інтенсивності умовно реноспецифічної ферментурії та концентрації TGF- 1 у сечі пацієнтів з РМУ. Провідним чинником зазначених змін при вроджених ОМУ та РМУ є порушення внутрішньониркової гемодинаміки, які відбивають ступінь дисрегуляції ренін-ангіотензинової системи [8, 14]. Саме активація останньої зумовлює реакцію каналцевого апарату паренхіми нирки на ішемічні процеси, що розвиваються в нирці [13, 14]. Адже, згідно з сучасними уявленнями, інтенсивність метаболічних процесів у паренхімі нирки повністю залежить від її кровопостачання, навіть незначне порушення якого одразу відбивається на функціональному стані нефрону, а отже і на активності тих ферментних систем, що беруть участь у формуванні первинної сечі, у першу чергу на активності лізосомних гідролаз, що нами досліджувалися, а також на кількісних рівнях прозапального ци-

токіну TGF- 1 [1, 5]. В даному контексті суттєво виражене та статистично вірогідно підтверджене підвищення активності НАГ та β -Гал — інформативного індикаторів функціонального стану нирки, зокрема її каналцевого відділу [1, 14], та концентрації багатофункціонального прозапального цитокіну TGF- 1 — інформативного маркера активного фібропластичного процесу [2, 5, 9] у сечі дітей з МУ слід розглядати як ймовірні фактори ризику формування нефросклеротичних змін у цих пацієнтів. Отже, визначення активності лізосомних ферментів НАГ, -Гал та концентрації цитокіну TGF- 1 у сечі дітей з МУ може бути використано, на наш погляд, в якості додаткового діагностичного та прогностичного критерію зворотності, сповільнення або прогресування темпів склеротичних процесів у паренхімі нирки.

Таким чином, отримані нами результати переконливо свідчать, що зміни рівнів активності умовно реноспецифічних ферментів НАГ, -Гал та концентрації цитокіну TGF- 1 у сечі дітей з МУ як інформативних та неінвазивних факторів ризику формування нефросклерозу доцільно використовувати для уточнення функціонального стану нирки та, з огляду на певну зворотність патологічних змін у дітей з МУ, в динаміці спостереження для оцінки ефективності хірургічного лікування, а також медикаментозної терапії, спрямованих на поліпшення функціонального стану нирки індивідуально у кожної хворої дитини.

ВИСНОВКИ

1. Вірогідне підвищення активності лізосомних ферментів сечі НАГ та β -Гал, що переважно розташовані в каналцевому сегменті нефрону, у дітей з одnobічним ОМУ та РМУ, а також вірогідне підвищення цитокіну TGF β 1 у сечі дітей з ОМУ та РМУ проти аналогічних показників контролю свідчить про дисфункцію тубулярного епітелію та активацію фібропластичного процесу в паренхімі нирки, що дозволяє оцінювати перелічені показники як фактори ризику формування нефросклерозу у цих пацієнтів.
2. Статистично доведене збільшення активності НАГ та β -Гал у сечі дітей з двобічним РМУ порівняно з аналогічними показниками у сечі дітей з двобічним ОМУ, а також певна тенденція концентрації цитокіну TGF β 1 до його підвищення у сечі дітей з РМУ порівняно з аналогічним показником у сечі дітей з ОМУ, вказують на більш виражені зміни функціонального стану паренхіми нирок саме у дітей з РМУ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабаева Н. И. Диагностическое значение исследования активности N-ацетил- D-глюкозаминидазы в моче (обзор литературы) / Н. И. Бабаева, И. Я. Липицкая, М. Г. Творогова, В. Н. Титов // Лаб. дело. — 1991. — N 31. — С. 9-16.
2. Бобкова И. Н. Экскреция с мочой моноцитарного хемотоксического протеина-1 и трансформирующего фактора роста бетта 2 как показатель прогрессирования хронического гломерулонефрита / И. Н. Бобкова, Н. В. Чеботарева, Л. В. Козловская [и др.] // Тер. архив. — 2006. — N 5. — С. 9-14.
3. Возіанов О. Ф. Вроджені вади сечових шляхів у дітей / О. Ф. Возіанов, Д. А. Сеймівський, В. Є. Бліхар. — Тернопіль, 2000. — 220 с.
4. Ензимологічні критерії визначення об'єму та послідовності методик діагностики вродженої обструкції сечоводу у дітей (Методичні рекомендації) / уклад. Д. А. Сеймівський, В. Ф. Петербургський, Л. Я. Мигаль, В. О. Пирогов, Г. Г. Нікуліна, І. Є. Сербіна; Міністерство охорони здоров'я України. Академія медичних наук України, Український центр науково-

медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи. — Київ : [б. в.], 2005. — 22 с.

5. Зоркин С. Н. Патогенетические основы формирования и принципы лечения обструктивных уропатий у детей / С. Н. Зоркин, И. Н. Хворостов, И. Е. Смирнов [и др.] // Вісник Вінницького Нац. університету. — 2007. — Т. 11 (1/1). — С. 198-204.
6. Хворостов И. Н. Обструктивная уропатия / И. Н. Хворостов, С. Н. Зоркин, И. Е. Смирнов // Урология. — 2005. — N 4. — С. 73-76.
7. Чугунова О. Л. Современные методы лечения детей первых трёх лет жизни с заболеваниями органов мочевой системы / О. Л. Чугунова, С. В. Думова, В. И. Вербицкий, Е. В. Мелехина, В. А. Таболин // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. — 2006. — Т. 3, N 2. — С. 18-23.
8. Chevalier R. L. Pathogenesis of renal injury in obstructive uropathy / R. L. Chevalier // Curr. Opin. Urol. — 2006. — Vol. 18. — P. 153-160.
9. Eddy A. A. Molecular basis of renal fibrosis / A. A. Eddy // Pediatr. Nephrol. — 2000. — Vol. 15, N 3-4. — P. 290-301.
10. Hjorth L. Obstructive uropathy in children / L. Hjorth, T. Wiebe, D. Karpman // Pediatr. Nephrol. — 2002. — Vol. 17, N 10. — P. 847-851.
11. Ledbetter S. Renal fibrosis in mice treated with human recombinant TGF β 2 / S. Ledbetter, L. Kurtzberg, S. Doule, B. M. Plantt // Kidney Int. — 2000, Vol. 58, N 6. — P. 2367-2376.
12. Merlini E., Spina P. Primary non-refluxing megaureters / E. Merlini, P. Spina // J. Ped. Urol. — 2005. — Vol. 1, N 6. — P. 409-417.
13. Savanelli A. Current trend in the diagnosis and treatment of primary nonrefluxing megaureter / Savanelli A., Baltogiannis D., De Lucia A. [et al.] // Pediatr Med Chir. — 2006. — Vol. 28. — P. 95-100.
14. Taha M. A. Obstructed versus dilated nonobstructed kidneys in children with congenital ureteropelvic junction narrowing: role of urinary tubular enzymes / M. A. Taha, A. A. Shokeir, H. G. Osman [et al.] // J. Urol. — Vol. 178, N 2. — P. 640-646.

Надійшла до редакції 22.06.2009
Прийнята до друку 3.07.2009

© Малиновська О. В., Маньковський Б. М., 2009

УДК 616.379-008.64-06:616.61-078.73

О. В. МАЛИНОВСЬКА, Б. М. МАНЬКОВСЬКИЙ

O. V. MALINOVSKAYA, B. N. MANKOVSKY

РІВЕНЬ АПОЛІПРОТЕЇНІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ У ХВОРИХ
З РІЗНИМИ СТАДІЯМИ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇTHE LEVEL OF APOLIPOPROTEINS IN PATIENTS
WITH DIFFERENT STAGES OF DIABETIC NEPHROPATHYГоловний військовий медичний клінічний центр «ГВКГ», Український науково-практичний центр
ендокринної хірургії і трансплантології ендокринних органів і тканин, м.Київ

Ключові слова: діабетична нефропатія, аполіпопротеїн А1, аполіпопротеїн В, протеїнурія, мікроальбумінурія.

Резюме: Определялись уровни аполипопротеинов А1 и В (apoA1 и В) в крови у больных сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типов с наличием диабетической нефропатии разных степеней тяжести. Группы больных распределялись в зависимости от уровня выделения белка с мочой. В ходе проведения исследования выявлены достоверно низкий уровень apoA1 у больных СД 1 типа в группе с протеинурией по сравнению и с группой контроля, и с другими группами больных СД. Не было выявлено достоверных изменений уровня apoB в разных группах больных СД 1 типа. Определяется четкая тенденция к уменьшению уровня apoA1 с нарастанием степени выделения белка с мочой у больных СД 2 типа, и увеличение уровня apoB. Изменения аполипопротеидного состава крови могут быть проявлением или патогенетическим фактором прогрессирования ДН.

Summary: The level of apolipoproteins A1 and B (apoA1, B) in blood was studied in patients with diabetes mellitus (DM) 1 and 2 types and different stages diabetic nephropathy. The patients were selected by level of proteinuria. The level of apoA1 was significantly decreased in patients with DM 1 type in proteinuric stage in compare with the given value in the controlled group and other groups of patients with DM. The level of apoB was not significantly changed in different groups with DM 1 type. It was showed the tendention to decreasing of level apoA1 and increasing of level apoB with growing of proteinuric stage in patients with DM 2 type. So, the changing of apolipoproteins may be a showing or a pathogenetic factor of progression of diabetic nephropathy.

Цукровий діабет (ЦД) є однією з найважливіших медико-соціальною проблем в усьому світі [1]. Одним із найважливіших ускладнень ЦД є діабетична нефропатія (ДН). ДН виникає через 10-15 років після початку хвороби і займає перше місце серед причин високої летальності хворих діабетом 1 типу [2,3]. Смерть від хронічної ниркової недостатності внаслідок ДН настає у кожного п'ятого хворого ЦД 2 типом [4].

Патогенез розвитку ДН досить складний і багатофакторний, де мають значення і метаболічні, і гемодинамічні зміни, перш за все хронічна гіперглікемія та підвищення артеріального тиску. В останні роки з'явилися дані о том, що порушення ліпідного обміну також можуть сприяти прогресуванню ураження нирок у хворих на ЦД. Вивчення патогенезу ДН на моделях тварин показали, що гіперхолестеринемія прискорює прогресування захворювань нирок, а різні моделі гіперліпідемії можуть бути пов'язані з гломерулосклерозом і прогресуючим ураженням

нирок [5]. З одного боку, дисліпідемія викликає прогресування атеросклерозу і хронічних ниркових захворювань. З іншого боку, хронічні захворювання нирок ведуть до розвитку порушень метаболізму ліпідів [6,7].

У хворих на ЦД наявність протеїнурії асоційована із змінами рівня аполіпопротеїнів в крові. Аполіпопротеїни А і В є білковими компонентами ліпопротеїнів і хіломікронів. Аполіпопротеїн А1 (apoA1) є основним білковим компонентом транспортної форми «хорошого холестерину» — ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Вважається, що рівень apoA1 — це незалежна детермінанта розвитку атеросклерозу при ЦД 2 типу [8].

Аполіпопротеїн В є основним білковим компонентом транспортної форми «атерогеного холестерину» — ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), являючись причиною накопичення холестерину в стінках кровоносних судин. Зростання рівня аполіпопротеїну В (apoB) в крові приводить до розвитку атеросклерозу. Концентрація apoB в крові є навіть більш вірогідним індикатором ризику атеросклерозу і прогресування ниркових захворювань, ніж загальний холестерин або холестерин ЛПНЩ [9].

Відносно нещодавно була описана ліпопротеїнова нефропатія, яка характеризується під-

Малиновська Оксана Вікторівна,
тел. 521-83-24, моб. 8-066-214-20-88

вищеним рівнем аполіпопротеїнів і наявністю ліпопротеїнових тромбів в клубочках. Особливе значення при цьому надається відкладенню в нирках ЛПНЩ і аполіпопротеїнів А і В, що при нефропатіях виявляються значно частіше, ніж вважалося раніше [10]. Однак, зміни аполіпро-теїдного обміну у хворих з діабетичною нефро-патією різного ступеню вивчені недостатньо.

Метою роботи є визначення рівней аполіпо-протеїнів А1 і В в крові у хворих на цукровий діа-бет 1 і 2 типів з наявністю діабетичної нефропатії різного ступіню важкості.

Матеріали і методи. Нами було обстежено 162 особи, з них - 61 пацієнт із ЦД 1 типу та 67 пацієнтів із ЦД 2 типу. Групу контролю склали 34 особи без наявності ЦД та захворювань ни-рок.

За критерії поділення на групи окремо па-цієнтів з ЦД 1 і 2 типів була взята ступінь аль-бумінурії, тому що при відсутності інфекцій сечовивідних шляхів або системного гострого захворювання підвищення екскреції альбумінів з сечею відображає патологію клубочкового апа-рату нирок. У здорових людей (група контролю) екскреція альбуміну з сечею складала менш ніж 30 мг/добу. Мікроальбумінурією (МАУ) вважа-ється діапазон концентрацій альбумінів від 30 до 300 мг/добу, а протеїнурією — вище 300 мг/добу. Отже, розглядалися три основні групи хво-рих на цукровий діабет: без альбумінурії, з наяв-ністю МАУ і з протеїнурією.

Серед 61 пацієнта з ЦД 1 типу було 40 чоло-віків і 21 жінка. В першу групу пацієнтів із ЦД 1 типу увійшло 20 осіб (вік $36,4 \pm 2,44$ років, ІМТ $23,8 \pm 0,86$ кг/м²), які за добу виділяли з сечею менш ніж 30 мг/добу альбуміну (нормоальбумі-нурія). Другу групу пацієнтів із ЦД 1 типу склали 22 особи (вік $40,7 \pm 3,02$ років з ІМТ $25,8 \pm 1,08$ кг/м²), з діапазоном концентрацій альбумінів сечі від 30 до 300 мг на добу, тобто з МАУ. Третя гру-па була представлена 19 хворими (вік $42,5 \pm 3,42$ років, ІМТ $26,2 \pm 0,74$ кг/м²), у яких було виявле-но білок в сечі, тобто, з наявністю протеїнурії.

Серед 67 пацієнтів із ЦД 2 типу було 63 чо-ловіки і 4 жінки. В першу групу пацієнтів із ЦД 2 типу, у яких не було МАУ, входило 27 осіб (вік $56,1 \pm 2,95$ років, ІМТ $28,7 \pm 0,85$ кг/м²). Другу гру-пу (з МАУ) складали 22 особи (вік $58,2 \pm 2,0$ роки з ІМТ $29,7 \pm 1,09$ кг/м²). Третя група (з протеїнурі-єю) була представлена 18 хворими (вік $7,5 \pm 1,57$ років, ІМТ $28,6 \pm 0,9$ кг/см²).

Тривалість ЦД у всіх хворих була не менш ніж п'ять років з моменту встановлення діагнозу діабету. Всі пацієнти отримували для лікування інсулін або цукрознижуючі препарати у відпо-відних дозах. На момент обстеження всі хворі перебували в стані субкомпенсації цукрового діабету, що визначалось за допомогою вимірю-вання в плазмі фруктозаміну. Так, його рівень у $68,5 \pm 10,6\%$ хворих на ЦД 1 типу і у $63,6 \pm 10,2\%$ — ЦД 2 типу був в межах 370-440 ммоль/л, у $10,5 \pm 7,0\%$ та $27,3 \pm 4,9\%$ (відповідно) — 265-370 ммоль/л і у $21,0 \pm 9,2\%$ та $9,1 \pm 6,3\%$ не перевищу-вав 265 ммоль/л.

Контрольну групу склали 34 особи, які не хворіли на цукровий діабет та будь-яке за-хворювання нирок. Для пацієнтів із ЦД 1 типу групу контролю склали 17 осіб, 9 чоловіків і 8 жінок, віком від 19 до 75 років (в середньому $38,3 \pm 3,65$ років), середній ІМТ яких складав $23,7 \pm 0,72$ кг/м². Для пацієнтів із ЦД 2 типу гру-пу контролю складали також 17 осіб, 11 чолові-ків і 6 жінок, віком від 39 до 95 років (в серед-ньому $65,7 \pm 3,88$ років), з ІМТ $28,7 \pm 1,08$ кг/м².

У обстежених осіб як хворих на ЦД, так й в групі контролю не було ніяких анамнестичних, клінічних та лабораторних даних, що вказували на можливість ураження нирок внаслідок інших (окрім ЦД) причин.

У всіх хворих визначався рівень аполіпо-протеїнів А1 і В в крові імунотурбодиметричним методом за допомогою біохімічного аналізатору НІТАСНІ 911. Дослідження показників прово-дилися під час проходження хворими стаціонар-ного лікування в клініці нефрології Головного військового медичного клінічного центру. Отримані в ході обстежень результати оброблені методами варіаційної статистики з використан-ням пакета статистичної обробки STATISTIKA 5.5 [21]. Вірогідність оцінювали за критерієм Ст'юдента. Вірогідність відмінностей між дани-ми констатувалась при рівні $p < 0,05$, при рівні $p < 0,1$ фіксувалась тенденція до вірогідності від-мінності.

Результати та обговорення. У хворих на ЦД 1 типу виявлене статистично вірогідне ($p < 0,05$) зни-ження рівню апоА1 тільки в групі з протеїнурією, порівняно з групою без МАУ і з групою з МАУ. Дослідження показали зниження рівню апоА1 в групі з протеїнурією порівняно з групою контролю ($p < 0,001$). Статистичних розбіжностей між показ-никами апоВ в групах знайдено не було (табл. 1).

Таблиця 1

Показники рівня апоА1 і апоВ в крові у хворих на ЦД 1 типу з різними стадіями ДН (г/л)

Показник	група контролю (к)	група 1 (1)	група 2 (2)	група 3 (3)	p
апоА1	$1,6 \pm 0,08$	$1,37 \pm 0,07$	$1,55 \pm 0,12$	$1,19 \pm 0,06$	3 - к, 1, 2 $p < 0,05$
апоВ	$0,89 \pm 0,07$	$0,78 \pm 0,09$	$0,83 \pm 0,05$	$0,93 \pm 0,05$	3 - к, 1, 2 $> 0,05$

Серед хворих на ЦД 2 типу отримані наступні дані. Виявлене зниження рівню апоА1 в групі з МАУ порівняно з групою без МАУ ($p < 0,05$), а також в групі з протеїнурією порівняно з групами без МАУ і з МАУ ($p < 0,05$).

Щодо апоВ, виявлене підвищення рівню апоВ в групі з МАУ порівняно з групою контр-

олі ($p < 0,001$), а також в групі з протеїнурією порівняно з усіма іншими групами: порівняно з групою без МАУ і з групою з МАУ ($p < 0,05$), порівняно з групою контролю ($p < 0,001$).

Отримані результати показників апоА1 та апоВ для хворих на ЦД 2 типу наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Показники рівня апоА1 і апоВ в крові у хворих на ЦД 2 типу з різними стадіями ДН (г/л)

Показник	група контролю (к)	група 1 (1)	група 2 (2)	група 3 (3)
апоА1	1,28±0,1	1,52±0,08,	1,33±0,06,	1,12±0,08,
Р		Р 1-к,2,3 > 0,05	Р 2-1 < 0,05	Р 3-1,2 < 0,05
апоВ	0,8±0,05	0,86±0,05	0,97±0,04,	1,15±0,07,
Р		Р 1-к,2,3 > 0,05	Р 2-к < 0,05	Р 3-1,2 < 0,05 Р 3-к < 0,001

Таким чином, при проведенні дослідження нами виявлений вірогідно нижчий рівень аполіпопротеїнів А1 у хворих на ЦД 1 типу в групі з протеїнурією при порівнянні і з групою контролю, і з іншими групами хворих на ЦД. Можна вважати, що прогресування ДН призводить до зниження рівня аполіпопротеїнів А1 у плазмі крові. Така закономірність свідчить про тісний взаємозв'язок між прогресуванням ДН і обміном аполіпопротеїнів. Однак, залишається питання, що є первинним фактором у розвитку знайдених порушень - зміни рівня аполіпопротеїнів викликають прогресування ДН або сама наявність нефропатії є фактором порушення обміну аполіпопротеїнів? Tamsma JT. і соавт. було виявлено, що апоА1 приймає участь у внутрішньоканальцевих перетвореннях, що має значення в прогресуванні ДН [11]. Tarnow L, Rossing P і соавт. вважають, що підвищений вміст апо А1 може сприяти підвищенню рівня захворюваності і смертності хворих на ЦД 1 типу [17].

В даній роботі нами не було виявлено жодних вірогідно достовірних змін рівня аполіпопротеїнів В в різних групах хворих на ЦД 1 типу порівняно між собою і з групою контролю. Літературні дані також доказали, що прогресування ДН з наявністю протеїнурії пов'язане з порушеннями обміну аполіпопротеїнів, при цьому виявлені низькі рівні апоА1 і високі рівні апоВ [12,13,14]; тому, щодо 1 типу ЦД, ми вважаємо, що зміни обміну аполіпопротеїнів можуть бути як проявом розвитку ДН, так й фактором її прогресування.

Нами виявлена чітка тенденція до зменшення рівня апоА1 з наростанням ступіню виділення білка з сечею у хворих з ЦД 2 типу, і одночасно збільшення рівня апоВ. За даними літератури, підвищений рівень апоА1 може навіть рахуватись прогностичним фактором низького ризику розвитку ДН [15]. Samuelsson et al. [19] в своїх

дослідженнях продемонстрували виражену кореляцію між підвищенням рівня апоВ і прогресуванням ДН у хворих на ЦД 2 типу. Кореляцію стадії ДН і рівней апоА1 і апоВ виявили інші автори [16,17,18].

Дослідники відмічають, що порушення метаболізму ліпідів поглиблюють прогресування ДН. В той же час, хронічні захворювання нирок викликають порушення в ліпідному спектрі крові [20]. При цукровому діабеті 2 типу, вірогідніше за все, порушення обміну ліпідів і зміни, що виникають при прогресуванні ДН, розвиваються паралельно, однак зменшення рівня апоА1 і збільшення рівня апоВ можуть бути маркерами розвитку і прогресування ДН. Можна припустити, що у хворих на ЦД 2 типу зміни зі сторони ліпопротеїдного обміну більш виражені у порівнянні з хворими на ЦД 1 типу, приймаючи до уваги різний патогенез цих типів захворювання. Відомо, що у пацієнтів на ЦД 2 типу порушення ліпопротеїдного обміну визначаються вже на початку захворювання і являють собою один з найважливіших факторів розвитку та прогресування мікро- та макросудинних ускладнень хвороби.

Таким чином, нами знайдені зміни рівня аполіпопротеїнів А1 та В у хворих на ЦД 1 та 2 типу з різними ступенями важкості ДН, що може служити як проявом, так і патогенетичним фактором прогресування ДН.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ЦД 1 типу та протеїнурією виявлено вірогідне зниження рівня аполіпопротеїну А1 у крові.
2. У пацієнтів з ЦД 2 типу як з мікро-, так з макроальбумінурією відмічається зниження рівню аполіпопротеїну А1 та підвищення рівню аполіпопротеїну В; ці зміни найбільш виразні у хворих з протеїнурією.

3. Зміни аполіпопротеїдного складу крові можуть являти собою прояв або патогенетичний фактор прогресування ДН.

ЛІТЕРАТУРА

1. Zimmet P. Global and social implications of the diabetic epidemic / P. Zimmet, K. G. Alberti // *Shaw Nature*. – 2001. – № 414 (6865). – P. 782-787.
2. Епідеміологія цукрового діабету / [М. Д. Тронько, А. С. Єфімов, В. І. Кравченко, В. І. Паньків]. – К. : Вища освіта, 1996. – 152 с.
3. Consensus development conference on diagnosis and management nephropathy in patients with diabetes mellitus. – *Diabetes Care*, 1994. – № 17. – P. 1357-61.
4. Mogensen C. E. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas (review) / C. E. Mogensen // *Diabetologia*. – 1999. – № 42. – P. 263-269.
5. Abrass C. K. Cellular lipid metabolism and the role of lipids in progressive renal disease / C. K. Abrass // *Am. J. Nephrol.* – 2004. – № 24. – P. 46–53.
6. Scoble J. E. Atherosclerotic nephropathy / J. E. Scoble // *Kidney Int. Suppl.* – 1999. – № 71. – P. S106-S109.
7. Grone E. F. The role of lipids in nephrosclerosis and glomerulosclerosis / E. F. Grone, A. K. Walli, H. J. Grone [etc.] // *Atherosclerosis*. – 1994. – № 107. – P. 1-13.
8. Wakabayashi I. Lipoprotein (a) as a determinant of arterial stiffness in elderly patients with type 2 diabetes mellitus / I. Wakabayashi, H. Masuda // *Clin. Chim. Acta*. – 2006. – № 373 (1-2). – P. 127-31.
9. Samuelsson O. Complex apolipoprotein B-containing lipoprotein particles are associated with a higher rate of progression of human chronic renal insufficiency / O. Samuelsson, P. Attman, C. Knight-Gibson [etc.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1998. – № 9. – P. 1482–1488.
10. Тареева И. Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита / И. Е. Тареева // *Терапевтический архив*. – 1996. – Т. 69. – № 6. – С. 25-32.
11. Tamsma J. T. Decreased interstitial apolipoprotein A-I levels in IDDM patients with diabetic nephropathy / J. T. Tamsma, F. H. Beverdam, J. A. Leuven [etc.] // *Diabetes*. – 1995. – № 44 (5). – P. 501-5.
12. Vaziri N. D. Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome / N. D. Vaziri // *Kidney*. – 2003. – № 63. – P. 1964–76.
13. Colhoun H. M. Risk factors for renal failure: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes / H. M. Colhoun, E. T. Lee, P. H. Bennett [etc.] // *Diabetologia*. – 2001. – № 44 (Suppl. 2). – P. 46–53.
14. Jenkins A. J. Lipoproteins and diabetic microvascular complications / A. J. Jenkins, K. G. Rowley, T. J. Lyons [etc.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2004. – № 10 (27). – P. 395-418.
15. Hernández C. Relationship of lipoprotein(a) and its phenotypes with the albumin excretion rate in diabetic patients: a multivariate analysis / C. Hernández, P. Chacón, R. Martí [etc.] // *Nephron*. – 2000. – № 85 (1). – P. 27-33.
16. Lam K. S. Apolipoprotein (a) levels and phenotypes in NIDDM patients with microalbuminuria and albuminuria. / K. S. Lam, R. W. Pang, M. S. Wat [etc.] // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 1996. – № 11 (11). – P. 2229-36.
17. Tarnow L. Increased plasma apolipoprotein (a) levels in IDDM patients with diabetic nephropathy / L. Tarnow, P. Rossing, F. S. Nielsen [etc.] // *Diabetes Care*. – 1996. – № 19 (12). – P. 1382-7.
18. Kronenberg F. Lipoprotein(a) serum concentrations and apolipoprotein(a) phenotypes in mild and moderate renal failure. / F. Kronenberg, E. Kuen, E. Ritz [etc.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – № 11 (1). – P. 105-15.
19. Samuelsson O. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency / O. Samuelsson, H. Mulec, C. Knight-Gibson [etc.] // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 1997. – № 12. – P. 1908-1915.
20. Wanner C. Uremia-specific alterations in lipid metabolism / C. Wanner, V. Krane // *Blood Purif.* – 2002. – № 20. – P. 451-453.
21. Боровиков В. СТАТИСТИКА: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / Боровиков В. – СПб. : Питер, 2001. – 656 с.

Надійшла до редакції 02.07.2009
Прийнята до друку 3.07.2009

© Законь К. М., 2009

УДК: 616.61:616.155.194

К. М. ЗАКОНЬ

K. M. ZAKON

ЗАСТОСУВАННЯ ЕРИТРОПОЕЗСТИМУЛЮЮЧИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ У КРИТИЧНОХВОРИХ ПАЦІЄНТІВ

APPLICATION OF ERYTHROPOIESIS STIMULATION AGENTS FOR ANEMIA TREATMENT IN CRITICALLY ILL PATIENTS

Інститут нефрології АМН України

Ключові слова: анемія, гемотрансфузії, гостре пошкодження нирок, еритропоетин, ЕПО, критичнохворі, ренопротекція, апоптоз.**Резюме:** Обзор результатов экспериментальных и клинических исследований применения эритропоэтина у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Представленные данные свидетельствуют об эффективности ЭПО в лечении анемии и их органопротекторном потенциале у пациентов в критических состояниях.**Summary:** The review of experimental works and clinical trials of erythropoietin using for anemia treatment in critically ill patients. The presented information demonstrates the efficiency of EPO treatment of anemia and protective action on various organs as well.

Анемія часто розвивається у критичнохворих пацієнтів; в проспективному когортному дослідженні пацієнтів, які знаходились у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) більше 3-х діб, зниження рівня гемоглобіну (Гб) порівняно з вихідним рівнем було встановлено у 50% хворих. На 3-ю добу перебування у ВРІТ 95% пацієнтів мали рівень Гб нижчий від норми. Аналіз підгруп показав, що пацієнти, які поступали у ВРІТ з рівнем Гб нижче 120 г/л, мали достовірно гірший прогноз, ніж пацієнти з вищими рівнями Гб. Залежно від профілю ВРІТ гемотрансфузії отримували 25-39% пацієнтів. При цьому, 85% пацієнтів, які знаходяться у ВРІТ більше 1 тижня, потребували гемотрансфузій. Середній об'єм гемотрансфузій становив 2-3 одиниці/тиждень [9].

Du Cheyron і співавтори продемонстрували зв'язок між рівнем смертності до 28 дня 209 критичнохворих пацієнтів, які потребували діалізу і рівнем Гб менше 90 г/л, віком і кількістю балів за шкалою SOFA [2].

Причин для розвитку анемії у критичнохворих пацієнтів багато (табл. 1). Так, було продемонстровано, що лише третя частина всіх гемотрансфузій у ВРІТ пов'язана з гострою кровотечею. Ще 30% гемотрансфузій пов'язані з отриманням зразків крові для виконання лабораторних досліджень. Більше того об'єм крововтрати у пацієнтів ВРІТ з або без гострої кровотечі відрізняється незначно. Навіть при застосуванні обмежень на кількість та об'єм

проб крові, «діагностичні втрати крові» становлять більш ніж 20% від загальних втрат крові пацієнта ВРІТ. Все це разом свідчить про значну роль «негострої» крововтрати. Було показано, що у пацієнтів, які лікуються у ВРІТ більше ніж 3 доби, об'єм крововтрати становить близько 700 мл, а у пацієнтів з гострим пошкодженням нирок (ГПН) або ускладненнями - 3100 – 4300 мл. У пацієнтів з опіками 25-65% поверхні тіла потреба в гемотрансфузіях в середньому складає 4500 мл [9].

Таблиця 1

Причини анемії у критичнохворих

- Крововтрата
 - хірургічні втручання
 - гостра кровотеча
 - проби крові для аналізів
 - прихована шлунково-кишкова кровотеча
 - ниркова замісна терапія

Зменшення тривалості життя еритроцитів

- Зниження швидкості формування зрілих еритроцитів
 - невідповідність швидкості утворення еритроцитів потребам організму
 - інгібіція стовбурових клітин запальними цитокінами
 - зниження доступності заліза

Малиновська Оксана Вікторівна,
тел. 521-83-24, моб. 8-066-214-20-88

Одним з важливих елементів патогенезу анемії у критичнохворих є недостатність адаптивного збільшення еритропоезу. Незважаючи на зниження рівня Гб, кількість ретикулоцитів не збільшується і вони не трансформуються в еритроцити.

Існує щонайменше три причини невідповідності еритропоезу потребам організму. По-перше, недостатнє підвищення рівня ендogenousного еритропоетину (ЕПО); зменшення продукції ЕПО спостерігається і при відсутності ГПН, але погіршується при її наявності [25].

По-друге, прозапальні цитокіни можуть інгібувати продукцію еритроцитів шляхом прямого впливу на диференціацію і проліферацію клітин попередників еритроцитів. Відомо, що ІЛ-1 і ФНП- інгібують еритропоез. Механізм цього ефекту невідомий, але швидше за все він не пов'язаний із взаємодією з фактором транскрипції ЕПО, яка індукується гіпоксією. Дослідження Elliot і колег показало, що рівень ЕПО у пацієнтів з гострою нирковою недостатністю (ГНН) в перший день був статистично недостовірно вищим, ніж у пацієнтів з нормальною або помірно зниженою функцією нирок, проте він швидко знижувався, і на 3 день не було виявлено відмінностей між групами. Рівень ІЛ-6 в перший день також був вищим в групі ГНН [11].

По-третє, системне запалення зменшує доступність заліза для еритропоезу. Термін «анемія хронічного захворювання (АХЗ)» або «анемія запалення» характеризує тип анемії, що часто спостерігається у пацієнтів з хронічними запальними, інфекційними або онкологічними захворюваннями при нормальній функції нирок. [18, 21, 35]. Разом з цим зростає кількість доказів, що механізми розвитку АХЗ схожі з механізмами, що призводять до швидкого розвитку анемії у пацієнтів ВРІТ. Отже, насправді, «анемія критичнохворих» є гострою формою АХЗ (рис. 1) [6].

У пацієнтів з ГПН різної етіології рівень ендogenousного ЕПО швидко знижується до рівня недостатнього для адекватної стимуляції еритропоезу. Знижений рівень ЕПО спостерігається як під час стадії олігоурії, так і протягом 2-х тижнів після відновлення функції нирок. Порівняння рівнів ендogenousного ЕПО здорових добровольців та хворих з ГПН дозволило дійти висновку, що лише дефіцит ЕПО не пояснює швидкого зниження Гб при розвитку ГПН, але є важливим фактором персистенції анемії при тривалому перебігу ГПН та повільного відновлення рівня Гб після відновлення функції нирок [20].

З іншого боку, анемія є фактором ризику розвитку ГПН, про що свідчить робота Nabib і колег [4], які показали, що штучний кровообіг (ШК) з гемоділюцією з гематокритом (Гт) менше 24% пов'язаний з підвищеним ризиком ГПН і гіршими результатами лікування. Цей ефект поглиблюється при значній тривалості ШК з інтраопераційною гемотрансфузією еритроцитарної маси, особливо у пацієнтів з вихідною порушеною функцією нирок. Ці результати були підтверджені роботою Ranucci і співавторів, які проспективно вивчали достав-

ку кисню, рівень гематокриту і потік крові через апарат ШК та їх вплив на ризик розвитку ГПН у 1048 пацієнтів з втручаннями на коронарних судинах. Було виявлено, що кращим предиктором розвитку ГПН є низька доставка кисню з критичним значенням 272 мл/хв./м² і низький рівень Гт з критичним значенням 26% [27]. Разом з цим, Von Neumann і колеги продемонстрували, що під час нормотермічного ШК рівень доставки кисню, споживання кисню і лактат плазми статистично достовірно не відрізнявся між групами пацієнтів з Гт 20% і 25% [16]. Так само не було виявлено різниці в клінічних результатах лікування, що пояснювалось доставкою кисню, вищою за критичний рівень, і відсутністю гемотрансфузій [2, 16, 16, 27, 28].

Зниження адаптивного еритропоезу є провідною причиною анемії у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН). Незважаючи на те, що зниження рівня ендogenousного ЕПО не завжди спостерігається у пацієнтів з ХХН, застосування рекомбінантного ЕПО вже понад 20 років є основою ефективного лікування анемії у цієї категорії пацієнтів [3]. Запалення і інфекція – добре відомі фактори резистентності до ЕПО при ХХН. ЕПО також ефективний в лікуванні анемії при пухлинах і хронічному запаленні, але дози при цьому звичайно вищі, ніж ті, що застосовуються у пацієнтів з ХХН. Накопичені дані свідчать про те, що обумовлена запаленням резистентність до ЕПО не є абсолютною і може бути подолана застосуванням більш високих доз ЕПО. Все це дозволяє припустити, що ЕПО може бути ефективним в лікуванні анемії критичнохворих (рис. 1).

Протягом останніх років виявлені численні плейотропні впливи ЕПО, які не пов'язані із збільшенням числа еритроцитів і включають анти-апоптозний, анти-окислювальний, протизапальний і проангіогенний ефекти. Крім того, під час ембріогенезу ЕПО важливий регулятор васкуло- та органогенезу [1]. Біологічні ефекти ЕПО опосередковуються рецепторами ЕПО (рЕПО) – глікозилізованими і фосфорилюваними поліпептидами, членами сімейства рецепторів цитокінів з молекулярною масою 72-78 кДа [24]. рЕПО визначаються практично в усіх тканинах ембріону і багатьох тканинах дорослих, що свідчить про ауто- та паракринну активність ЕПО. Наприклад, астроцити можуть продукувати ЕПО та його рецептори. В структурах нервової тканини взаємодія ЕПО з його рецепторами призводить до ряду клітинних ефектів, включаючи мітогенну відповідь, ангіогенез та інгібування апоптозу [1]. Функціонуючі рЕПО знайдені на клітинах канальців і мезангіальних клітинах нирок, а також клітинах серця і судин (табл. 2) [14, 15, 29, 34].

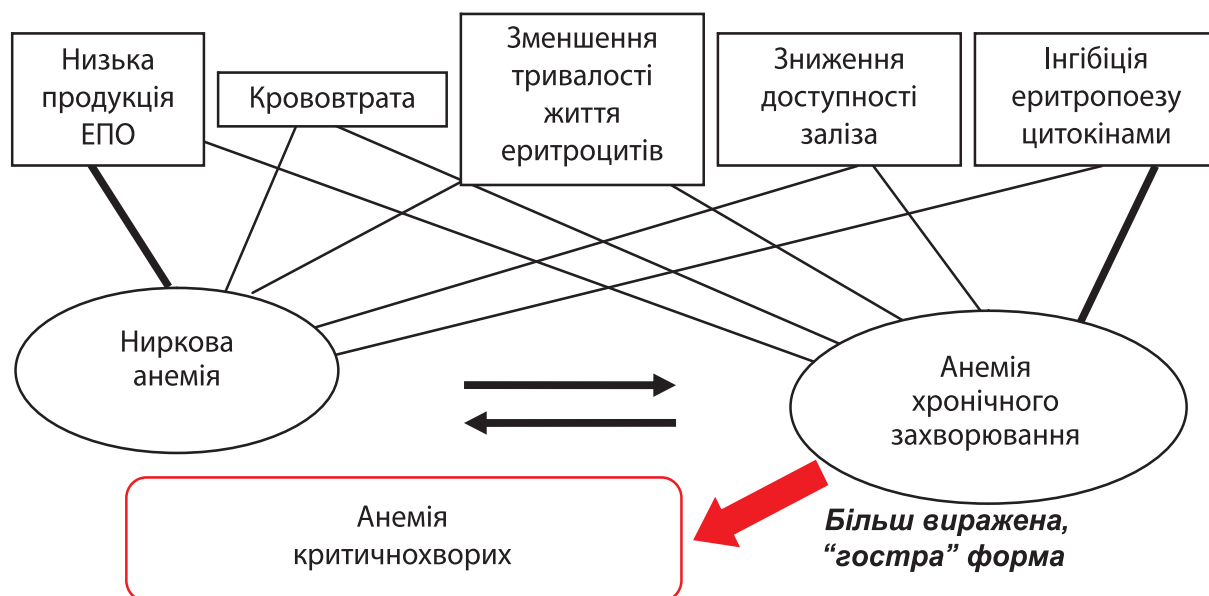


Рисунок 1. Анемія критичнохворих.

Зв'язування ЕПО з рецептором призводить до їх гомодимеризації з наступною активацією кількох внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, а саме мітогенактивованої протеїнкінази (МАРК), Янус-тирозинкінази-2/ядерний

фактор-kB (JAK2/NF-kB), сімейства факторів транскрипції (STAT3, STAT5), кальцієвих каналів та фосфатидилінозитол 3-кінази (PI3K/Akt) (рис. 2, 3) [12, 24, 33].

Таблиця 2.

Фізіологічна відповідь клітин на активацію рЕПО

Орган	Клітини	Ефект активації рЕПО
Серце	Кардіоміоцити	Проліферація, анти-апоптоз
	Кардіоміобласти	Проліферація, анти-апоптоз
	Кардіофібробласти	
Нирки	Тубулярні клітини	Проліферація, анти-апоптоз
	Мезангіальні клітини	
	Гломерулярні клітини	
Судини	Ендотеліоцити	Міграція, проліферація, анти-апоптоз, ангиогенез
	Клітина попередник ендотеліоцитів	Мобілізація з кісткового мозку, проліферація, диференціація
	Міоцити гладеньких м'язів	Анти-апоптоз

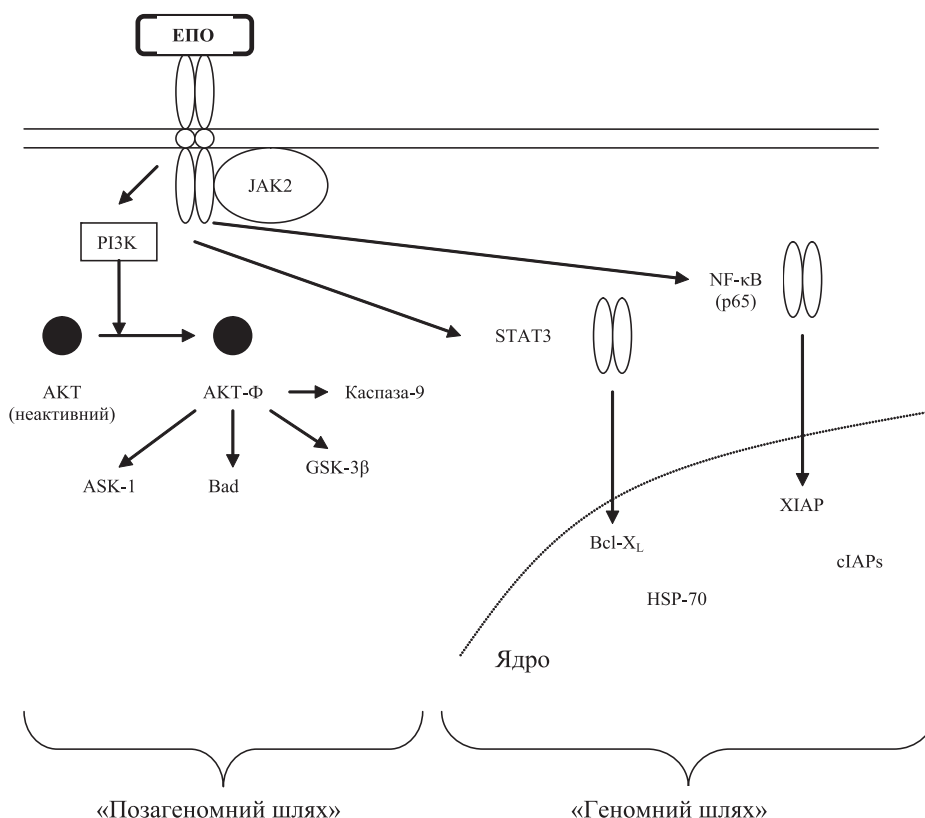


Рисунок 2. Потенційний механізм анти-апоптозного ефекту ЕПО.

ЕПО і рЕПО запобігають апоптозу і клітинному запаленню кількома шляхами, що починаються з фосфорилювання Янус-кінази-2 (JAK2) після зв'язування ЕПО з рецептором. JAK2 фосфорилює тирозинові залишки внутрішньоклітинної частини рЕПО і полегшує зв'язування протеїнів, що містять SH-2 домени. Субодиниця p85 фосфатидилінозитол-3 кінази (PI3K) взаємодіє з рЕПО, що призводить до фосфорилювання протеїнкінази В (АКТ). АКТ впливає на життєздатність клітини шляхом підтримки цілісності мітохондрій як прямо, так і опосередковано, через інгібіцію кількох про-апоптозних медіаторів, включаючи Bad, каспазу-9, GSK-3 і інгібіцію активації JNK-кінази шляхом стабілізації ASK-1.

ЕПО активує протеїни – члени сімейства факторів транскрипції (STAT), які посилюють проліферацію. Активація такого фактора транскрипції як ядерний фактор-В (NF-В) залежить від активності JAK2 і індукує експресію ендогенних інгібіторів апоптозу, включаючи інгібітори апоптозу, пов'язані з Х-хромосомою (XIAP), що інгібує каспазу-3, -7 і -9 (cIAPs). ЕПО підтримує цілісність мембран мітохондрій і запобігає апоптозу, посилюючи експресію Bcl-XL, що взаємодіє з про-апоптозним протеїном Вах. Ця взаємодія запобігає вивільненню цитохрому С і активації каспази-3 і -9.

ЕПО негативно регулює сигнальні шляхи інтерферону- (ІФ-) та інтерлейкуну-6 (ІЛ-6).

SOCS зменшує запальну реакцію, індуковану прозапальними цитокінами. SOCS1 негативно регулює шлях IFN-γ/STAT1, а SOCS3 зменшує передачу сигналів ІЛ-6. ЕПО індукує експресію супресорів сигналів цитокінів-1, -2, -3 (SOCS1, SOCS2 і SOCS3) і цитокініндукованого SH2-вмісного протеїну (CIS1) через сімейство факторів транскрипції (STAT5).

Результати ряду експериментальних і клінічних досліджень, що наведені нижче, свідчать про доцільність застосування ЕПО у критичнохворих пацієнтів.

Експериментальні дані. У тварин після ішемічно-реперфузійного пошкодження (ІРП) нирок, яке створювалось перетисканням ниркових артерій протягом 45 хв., спостерігалось зростання рівня сечовини крові у 8 ($381,2 \pm 6,3$ мг/дл), а креатиніну – в 16 разів ($6,7 \pm 1,4$ мг/дл) порівняно з групою несправжньої операції ($P < 0,01$). При цьому, у тварин, яким попередньо вводили ЕПО (500 МО/кг внутрішньочеревинно за 20 хв. до ішемії), спостерігались значно нижчі рівні креатиніну і сечовини (на 50 і 60%, відповідно) порівняно з групою тварин, яким ЕПО не вводився ($P < 0,01$). Гістологічні зміни, що характерні для гострого некрозу каналців, також були більш виражені в групі тварин, яким ЕПО не вводився порівняно з тваринами, яким вводився ЕПО або проводилась несправжня операція [34].

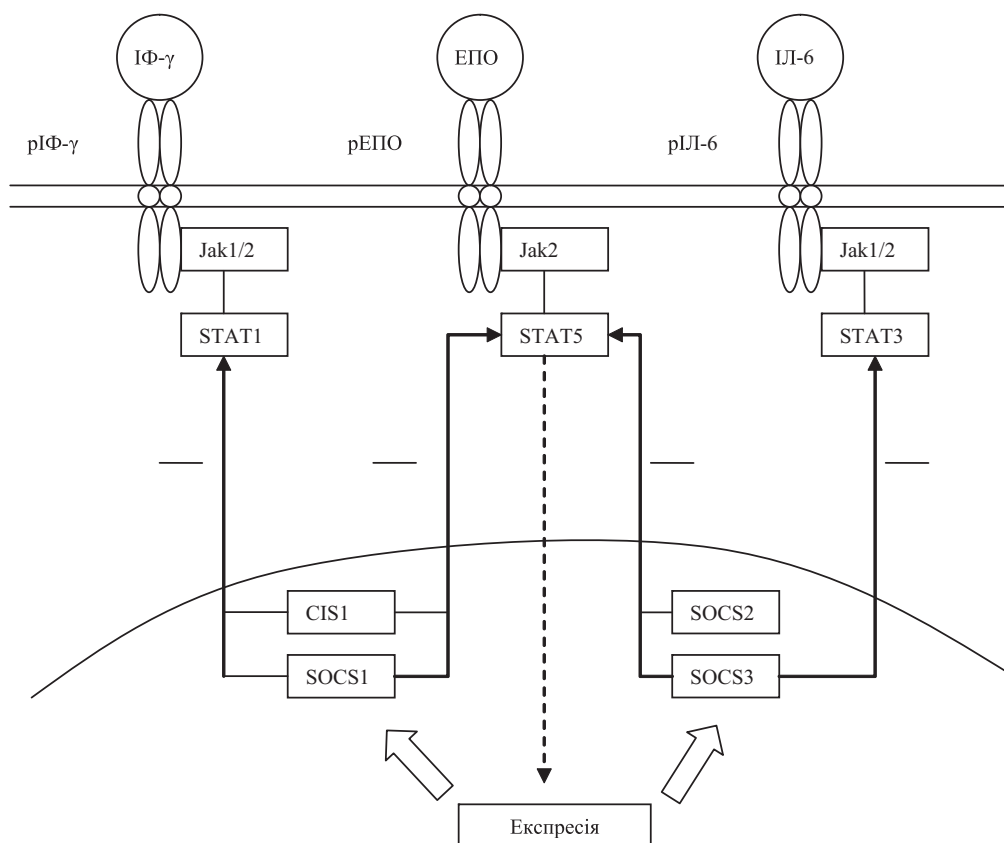


Рисунок 3. Взаємодія ЕПО з прозапальними цитокінами.

Аналогічні результати були отримані в роботі Yang і співав. [36], коли рівень креатиніну сироватки був нижчим в групі тварин, яким вводили ЕПО (3000 МО/кг) перед ІРП порівняно з тваринами, які не отримували ЕПО ($1,2 \pm 0,2$ і $1,6 \pm 0,3$ мг/дл, $P < 0,05$). При цьому рівень Гт через 24, 48 і 72 години після ІРП не відрізнявся між групами. При гістологічному дослідженні спостерігався значно менший некроз проксимальних каналців і застій в мозковому шарі в групі тварин, яким попередньо вводився ЕПО. Кількісний аналіз продемонстрував значне зменшення некрозу в групі ЕПО порівняно з ІРП ($1,3 \pm 0,6$ і $2,6 \pm 0,6$, відповідно; $P < 0,05$) [36].

Робота Sharples із співав. [31] також показала, що введення ЕПО (300 МО/кг) до ішемії або безпосередньо перед реперфузією призводило до статистично достовірного зменшення рівня креатиніну та більшої швидкості утворення сечі порівняно з групою тварин, яким вводився фізіологічний розчин. Крім того, введення ЕПО через 30 хв. після реперфузії також призводило до зниження концентрації креатиніну сироватки. Так само, як і в інших роботах, застосування ЕПО призводило до зменшення патогістологічних ознак ІРП. При цьому введення ЕПО через 30 хв. після реперфузії також призводило до зменшення патогістологічних ознак ушкодження, хоча воно було виражене менше, ніж в групах більш раннього застосування ЕПО [31]. В іншому дослідженні було продемонстровано, що застосування ЕПО під час та через 6

годин після ІРП призводило до достовірного зменшення патогістологічних змін та зниження рівня креатиніну і сечовини на 2-у добу ($P < 0,01$) [17].

Дослідження Nemoto і співав. [23] показало, що при застосуванні ЕПО при ІРП спостерігається дозозалежне збільшення Гт через 48-72 год. і покращується виживання тварин. При застосуванні ЕПО також зменшуються прояви патологічного апоптозу. Ішемічне пошкодження нирки пов'язане з підвищенням експресії як анти-апоптозних протеїнів сімейства Bcl-2, так і про-апоптозних протеїнів Bad, p53, FADD і Bak в клітинах проксимальних і дистальних каналців, що загалом визначає важкість ушкодження і, відповідно, дисфункції [23]. При бальній оцінці маркери апоптозу спостерігались більш ніж у половині клітин у тварин після ІРП і майже не спостерігались при несправжній операції ($63,7 \pm 6\%$ і $9,9 \pm 1,3\%$, відповідно). Кількість клітин з маркерами апоптозу була значною меншою в групі, якій вводився ЕПО ($29,3 \pm 10,5\%$ і $63,7 \pm 6\%$, $P < 0,05$) [34].

Введення ЕПО перед ІРП призводило до зростання експресії bcl-2 протеїну у 5,3 рази порівняно з групою, де ЕПО не вводився, що свідчить про зменшення апоптозу. В той час, як при ІРП bcl-2 протеїн значно знижувався порівняно з несправжньою операцією ($49 \pm 21\%$ і $104 \pm 10\%$, $P < 0,05$) [36]. Також, при введенні ЕПО експресія проапоптозного протеїну (Bax) була достовірно нижчою [17].

Протеолітична активність каспази-3 підвищувалась при ІРП порівняно з несправжньою операцією ($19,3 \pm 2,8$ і $14,1 \pm 0,3$ нг/мкг протеїну, $P < 0,05$). Після попереднього введення ЕПО активність каспази-3 достовірно знижувалась порівняно з групою ІРП ($13,3 \pm 0,4$ і $19,3 \pm 2,8$ нг/мкг протеїну, $P < 0,05$) [36]. Введення ЕПО через 30 хв. також призводило до зменшення активності каспази-3, хоча і статистично недостовірного. Крім того, спостерігалось зменшення активності каспази-8 і -9 [31].

Також отримані дані свідчать про вплив ЕПО на баланс ERK/JNK кіназ. При ІРП збільшувалась експресія ERK-кінази в 3,2 рази і JNK-кінази - в 6,7 рази порівняно з групою несправжньої операції. Введення ЕПО не призводило до інгібіції ERK-кінази через 24 години після ІРП, однак спостерігалось достовірне зниження експресії JNK-кінази [36].

In vivo, фрагментація ДНК і опосередковане діоксинуклеотидил трансферазою забарвлення розривів одного внутрішнього фосфодієфірного зв'язку в двохнитчастій ДНК (TUNEL), хоча і не є повністю специфічним маркером апоптозу, проте спостерігається вже через 3 години після реперфузії [23]. В групі несправжньої операції не було виявлено клітин з ознаками апоптозу (негативне TUNEL-забарвлення). Введення ЕПО перед ішемією або перед реперфузією призводило до зменшення кількості клітин з ознаками апоптозу ($P < 0,05$), введення ЕПО через 30 хв. після реперфузії призводило до незначного зменшення клітин в апоптозі, але до значного зменшення некротизованих клітин [31].

ЕПО достовірно збільшував експресію ядерного антигену клітинами, які проліферують (PCNA), в групі несправжньої операції порівняно з групою без введення ЕПО ($136 \pm 11\%$ і $102 \pm 6\%$, відповідно; $P < 0,05$). Однак, після ІРП експресія PCNA статистично достовірно збільшувалась, але попереднє введення ЕПО зменшувало її ($283 \pm 32\%$ і $217 \pm 29\%$, відповідно; $P < 0,05$) [36].

Порівняно з несправжньою операцією ІРП призводить до достовірного підвищення активності маркерів пошкодження каналців N-ацетил- -D-глюкозамінідази (НАГ) і аспаратамінотрансферази (АСТ) сечі. При введенні ЕПО спостерігалось зниження активності НАГ і АСТ сечі, що свідчить про зменшення ушкодження клітин каналців [31].

Відомо, що білки теплового шоку, в тому числі HSP70, можуть захищати клітини, тканини і органи від летального перегріву. Цей протекторний ефект спостерігається і при великій кількості інших захворювань. HSP70 зменшує стрес-індуковану денатурацію і агрегацію внутрішньоклітинних протеїнів. Крім того, HSP70 має анти-апоптозний ефект. Максимальне збільшення експресії HSP70 спостерігалось через 24 години після введення 3000 МО/кг ЕПО, піс-

ля чого експресія HSP70 зменшувалась. Був продемонстрований дозозалежний вплив ЕПО на експресію HSP70. При введенні 500 МО/кг ЕПО (корковий шар - 177%; мозковий шар - 155%) і при поступовому збільшенні дози ЕПО до 3000 МО/кг (корковий шар - 401%; мозковий шар - 761%) [36].

Введення кверцетину не впливало на функцію нирок і гістопатологічні зміни при ІРП. Однак, застосування кверцетину перед введенням ЕПО призводило до елімінації ренопротекторних ефектів ЕПО [36].

Окрім того, інкубування епітеліальних клітин проксимальних каналців з ЕПО зменшувало окислювальне ушкодження, що спричинювалось перекисом водню [31].

Клітина попередниці ендотеліоцитів (КПЕ) походить з кісткового мозку, з популяції CD34 стовбурових клітин, які різними шляхами диференціюються в еритроцити, тромбоцити, різноманітні популяції лейкоцитів, а також ендотеліальні клітини і прискорює репарацію судин [1]. Нещодавні дослідження в регенеративній серцево-судинній медицині, які вивчали прискорення неоваскуляризації під впливом КПЕ, продемонстрували покращення серцевої функції після ішемії міокарду. Крім того, результати лікування пацієнтів з інфарктом міокарду корелюють з кількістю КПЕ, мобілізованих з кісткового мозку. Ще раніше було показано, що у пацієнтів без клінічних ознак серцево-судинних захворювань кількість КПЕ достовірно корелює з функцією ендотелію і факторами ризику серцево судинних захворювань [1].

Введення ЕПО достовірно збільшує мобілізацію КПЕ у пацієнтів з вираженою нирковою недостатністю. У пацієнтів з гострим коронарним синдромом рівні ЕПО в крові достовірно і незалежно корелюють з кількістю КПЕ в периферійній крові. Цей ефект, що важливо, спостерігається при застосуванні стандартних терапевтичних доз, в той час, як попередні експериментальні дослідження використовували супратерапевтичні дози [1].

Антиапоптозний ефект ЕПО в ендотеліальних клітинах реалізується через PI3K/АКТ шлях, про що свідчать дані робіт, які продемонстрували дозозалежне зменшення анти-апоптозного ефекту ЕПО при застосуванні інгібіторів PI3K [31].

Відомо, що ЕПО може викликати артеріальну гіпертензію, основними механізмами розвитку якої є збільшення в'язкості крові та підвищення реактивності судин і вазоконстрикторної відповіді. Було продемонстровано, що ЕПО може підвищувати секрецію ендотеліоцитами ендотеліну-1, простогландину F2, тромбоксану В2 і зменшувати - простагліну. Також було показано, що ЕПО може збільшувати окислювальний стрес, що, в свою чергу, призводить до дисрегуляції диметиларгінін диметиламіногідролази і збільшення концентрації асиметричного диметиларгінину

(АДМА) — потужного інгібітора синтезу оксиду азоту [30]. Патологічні концентрації АДМА — ендogenousного інгібітору синтази оксиду азоту виявлені у пацієнтів з ХХН і корелюють з судинним захворюваннями і смертністю. Однак, незважаючи на підвищення рівня АДМА застосування ЕПО не призводить до зменшення утворення оксиду азоту. Це пояснюється тим, що ЕПО збільшує експресію мРНК-індукованої синтази оксиду азоту через АКТ-залежне фосфорилування і таким чином підтримує судинну ауторегуляцію [8].

Вплив ЕПО на ендотелій може носити дозозалежний характер і за високих доз ЕПО може зменшувати активність диметиларгінін диметиламіногідролази — ферменту, що призводить до деградації АДМА, який є ендogenousним інгібітором індукованої синтази оксиду азоту і пов'язаний з окислювальним стресом і ендотеліальною дисфункцією [32].

Кардіопротекторний ефект ЕПО реалізується через ті самі внутрішньоклітинні шляхи, що і ренопротекторний, а саме MAPK, PI3K/AKT, ERK1/2 [13, 26]. Експериментальні дані свідчать, що застосування ЕПО дозволяє значно зменшити площу інфаркту міокарда внаслідок оклюзії коронарних судин і апоптоз в культурі кардіоміоцитів після 28 год. гіпоксії [22, 26]. Причому збереження функції лівого шлуночка протягом 9 тижнів спостереження після індукції інфаркту міокарду з серцевою недостатністю спостерігалось навіть при застосуванні доз ЕПО, які не підвищували Гт [22].

Відомі нейропротекторні ефекти ЕПО при ішемічному інсульті [1]. Було показано, що застосування ЕПО протягом 6 годин від розвитку ішемічного гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) дозволяє зменшити об'єм ушкодження на 50-75%. А введення ЕПО через 24 години після оклюзії церебральної артерії посилювало неоваскуляризацію, що призводило до збереження функції нервової системи [22].

Подвійне-сліпе дослідження пацієнтів з ішемічним ГПМК, підтвердженням магнітно-резонансною томографією, і тривалістю симптомів не більше 8 годин, які отримували ЕПО в/в щодня протягом 3-х днів або фізіологічний розчин, продемонструвало покращення неврологічної симптоматики і кращі результати лікування у пацієнтів, які отримували ЕПО [10].

АсіалоЕПО отримують з ЕПО шляхом відщеплення залишків сіалової кислоти сіалідазою. При довенному введенні тривалість напівжиття асіалоЕПО становить близько 1,4 хв., і через 1-2 години після введення він не визначається в плазмі. Введення асіалоЕПО не призводить до підвищення рівня Гб. При компресійному ушкодженні спинного мозку введення ЕПО або асіалоЕПО протягом перших 3-х днів призводило до однакового покращення моторної функції, чого не спостерігалось при застосуванні фізіологічного розчину [12].

Крім того, застосування асіалоЕПО, так само як і ЕПО, в експерименті зменшувало прояви рентген-контраст індукованої нефропатії. Це проявлялось достовірно нижчими рівнями креатиніну і сечовини у тварин, яким крім рентген-контрасту (іоверсол) вводились асіалоЕПО і ЕПО та достовірно меншою кількістю клітин, які демонстрували позитивне TUNEL-забарвлення порівняно з тваринами, яким вводився тільки іоверсол [37].

Дані клінічних досліджень. Декілька рандомізованих досліджень вивчали ефективність ЕПО. Одне включало пацієнтів з опіками і не продемонструвало відмінностей в рівнях ретикулоцитів і Гб пацієнтів, які отримували ЕПО і плацебо. На відміну від нього, інші два дослідження продемонстрували ефективність ЕПО, що визначалась зростанням кількості ретикулоцитів або розчинних рецепторів трансферину [9].

В дослідженні van Iperen et al. пацієнти крім ЕПО- α отримували помірні дози в/в заліза (20 мг щодня). Застосування ЕПО- α призвело до значного підвищення кількості ретикулоцитів, в той самий час кількість ретикулоцитів у пацієнтів, які отримували тільки в/в залізо, не відрізнялась від контрольної групи [9].

Corwin et al. провели дослідження 160 пацієнтів 3-х ВРІТ, які отримували 300 МО/кг ЕПО-підшкірно (п/ш) щодня з 4 по 7 день перебування у ВРІТ, з подальшим введенням через день. Всі пацієнти отримували пероральні або в/в препарати заліза для підтримання насичення трансферину (НТ) 20% і більше, а сироваткового феритину (СФ) 100 нг/мл і більше. Кількість одиниць еритроцитарної маси, введеної пацієнтам групи ЕПО, була значно меншою, ніж у контрольній (166 та 305 Од, відповідно; $P=0.002$). Незважаючи на меншу кількість гемотрансфузій рівень гематокриту (Гт) був статистично достовірно вищим в групі ЕПО ($35,1\pm 5,6$ і $31,6\pm 4,1\%$, відповідно; $P=0.01$). Однак, відсоток пацієнтів, які отримували гемотрансфузії, не відрізнявся між групами. Також не було виявлено різниці в показниках смертності та частоти розвитку ускладнень. Отже, дослідження чітко продемонструвало ефективність застосування ЕПО у критичнохворих пацієнтів у збільшенні рівня Гб і зменшенні потреби в гемотрансфузіях [9].

Проспективне рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження 1460 пацієнтів ВРІТ, які отримували ЕПО- (40 000 МО) або плацебо, що вводились п/ш щотижня (максимум 3 тижні поспіль); тривалість спостереження становила 140 діб. Застосування ЕПО не призвело до зменшення кількості пацієнтів, які потребували гемотрансфузій, (відносний ризик — 0,95; 95% довірчий інтервал — 0,85 — 1,06) або до зменшення об'єму гемотрансфузій ($4,5\pm 4,6$ в групі ЕПО- α і $4,3\pm 4,8$ одиниці в групі плацебо, $P=0.42$). Однак, рівень Гб на 29 день спостереження становив 160 ± 20 г/л в групі ЕПО- α і 120 ± 18 г/л в групі пла-

цебо ($P < 0.001$). Це свідчить про надто ліберальну політику призначення гемотрансфузій в цьому дослідженні (більше 10% пацієнтів отримували гемотрансфузії при рівні Гб більше 90 г/л) і пояснює відсутність різниці між групами в частоті та об'ємі гемотрансфузій.

На 29 день спостереження смертність була нижчою в групі ЕПО (8,5 і 11,4%, відповідно; $P = 0,02$). Тенденція до зниження летальності в групі ЕПО- α також спостерігалась і на 140 день спостереження (14,2 і 16,8%, відповідно; $P = 0,08$).

Разом з цим, в групі ЕПО порівняно з плацебо частіше спостерігались тромбози (16,5 і 11,5%, відповідно; $P = 0.008$), що пояснюється, принаймні частково, занадто високим рівнем Гб в групі ЕПО [4].

Перспективне рандомізоване плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження 86

пацієнтів ВРІТ, які отримували ЕПО- α 40 000 МО або плацебо п/ш на 7 день знаходження ВРІТ з подальшим щотижневим введенням до 12 доз, продемонструвало зменшення частоти гемотрансфузій при використанні ЕПО (41 і 64%, відповідно). Об'єм гемотрансфузій також був меншим в групі ЕПО (0 і 2 одиниці, відповідно; $P = 0,05$). При цьому, на 42 день спостереження збільшення рівня Гб становило 10 ± 20 в групі ЕПО і 4 ± 17 г/л в групі плацебо ($P < 0,001$). Також спостерігалась тенденція до зниження смертності в групі ЕПО (19 і 29,5%, відповідно; $P = 0,17$) [33].

Після введення високих доз ЕПО в більшості досліджень спостерігалось підвищення кількості ретикулоцитів впродовж кількох днів з подальшим зростанням рівня Гб. Більшість спостережень було здійснено при застосуванні доз більше ніж 1000 МО/кг/тиждень (табл. 3).

Таблиця 3

Дослідження, що вивчали застосування ЕПО у критичнохворих (адаптовано з [9])

Дослідження	К-ть пацієнтів	Доза ЕПО*	Режим	Результат
Corwin et al., 2007**	1460	40 000 МО/тиж. п/ш	3 тижні	↑ Нб ↓ смертності ↑ частоти тромбозів
Silver et al., 2006**	86	40 000 МО/тиж. п/ш	3 тижні	↓ гемотрансфузій
Van Iperen et al., 2000**	36	300 МО/кг п/ш	через день	↑ ретикулоцитів
Corwin et al., 1998**	160	300 МО/кг п/ш	5 доз через день	↓ гемотрансфузій (166 vs 305) ↑ Нсг (35,1 vs 31,6)
Gabriel et al., 1998**	19	600 МО/кг в/в	3 дози 3 рази на тиждень	↑ ретикулоцитів
Still et al., 1995**	40	300 МО/кг далі 150 МО/кг в/в	7 доз через день	Не виявлено різниці
DeMeester et al., 1994	1	300 МО/кг в/в далі 150 МО/кг п/ш	3 дози 3 рази на тиждень	↑ ретикулоцитів, Нб
Moghtader et al., 1994	1	~170 МО/кг далі 400 МО/кг в/в	через день	↑ Нб
Smith and Milnov, 1993	2	50 МО/кг	5 та 8 дні	↑ ретикулоцитів, Нсг
Kraus and Lipman, 1992	1	~70 МО/кг	7 доз	↑ Нб
Fleming et al., 1992	10	500 МО/кг п/ш	7 доз	↑ ретикулоцитів
Boshkov et al., 1991	1	300 МО/кг в/в далі 150 МО/кг в/в	7 доз 3 рази на тиждень	↑ ретикулоцитів, Нб
Law et al., 1991	2	~370 МО/кг в/в ~51 МО/кг в/в	3 дози кожні 3 дні	↑ Нсг
Koestner et al., 1990	1	300 МО/кг далі 150 МО/кг	3 дози 3 рази на тиждень	ретикулоцитів, Нсг

* - дослідження проводились із застосування еритропоєтину- α (Eprex, Janssen-Cilag і Procrit, Amgen)

** - рандомізоване контрольоване дослідження

ЗАКЛЮЧЕННЯ

На сьогоднішній день існує велика кількість експериментальних даних, що свідчать про протекторний вплив ЕПО на органи і тканини, зокрема при інфаркті міокарду, ішемічному ураженні центральної нервової системи та гострому пошкодженні нирок ішемічного генезу — станах, що часто зустрічаються у пацієнтів ВРІТ.

Анемія швидко розвивається у пацієнтів ВРІТ, має багатофакторний характер і вимагає проведення гемотрансфузій, що несе ризик, пов'язаний із розвитком посттрансфузійних реакцій, інфікуванням і сенсibiliзацією пацієнтів. Результати клінічних досліджень засвідчили ефективність і безпечність застосування ЕПО у критичнохворих пацієнтів з точки зору корекції анемії і зменшення потреби в гемотрансфузіях. Також було продемонстровано позитивний вплив терапії ЕПО на летальність критичнохворих пацієнтів з травмами і ГПН з очікуваним часом перебування у ВРІТ більше 48 год.,

що дозволяє рекомендувати застосування ЕПО для корекції анемії саме у цієї групи пацієнтів, в тому числі у пацієнтів з сепсисом (рівень доказовості В) [7]. Початкова доза ЕПО у пацієнтів ВРІТ становить 300 МО/кг п/ш, але не більше 40 000 МО/тиждень (внутрішньовенне введення може вимагати більших доз). При лікуванні ЕПО критичнохворим пацієнтам призначається профілактика тромбозів, включаючи низькомолекулярні гепарини.

Разом з цим, на сьогодні відсутні будь-які рекомендації, які базуються на даних доказової медицини стосовно початку, цільових рівнів Гб і припинення лікування ЕПО пацієнтів ВРІТ. З одного боку, це змушує вдатись до екстраполяції даних з популяції пацієнтів з ХХН, а з іншого — вимагає проведення додаткових досліджень (табл. 4).

Крім того необхідним є проведення досліджень із застосуванням ЕПО для профілактики ГПН, в тому числі у пацієнтів, яким проводяться кардіохірургічні втручання тарентген-контрастні дослідження.

Таблиця 4

Рекомендації щодо застосування ЕПО у критичнохворих пацієнтів

1. У критичнохворих пацієнтів, очікувана тривалість перебування яких у ВРІТ становить більше 2-х діб, наявність анемії потребує застосування ЕПО.
2. Показанням для застосування ЕПО є рівень Гб < 100 г/л.
3. Стартова доза ЕПО-α становить 50 — 300 МО/кг/тиждень підшкірно або внутрішньовенно залежно від вихідного рівня Гб.
4. Внутрішньовенне введення ЕПО-α може вимагати застосування більш високих доз ЕПО-α порівняно з підшкірним для досягнення того самого рівня Гб.
5. Загальна тижнева доза ЕПО-α не повинна перевищувати 40 000 МО.
6. ЕПО-α повинен вводиться через день. При необхідності тижнева доза може бути введена за один раз.
7. Пацієнти, які отримують ЕПО-α, повинні отримувати препарати заліза внутрішньовенно.
8. Пацієнти з інфекціями або з НТ 50% і більше та СФ 500 нг/мл і більше не повинні отримувати препарати заліза.
9. Стартова доза препаратів заліза становить 25-50 мг елементного заліза в/в через день.
10. При визначенні дози препаратів заліза до уваги повинно братись залізо, яке пацієнт отримав під час гемотрансфузій (1 мл еритроцитів містить 1 мг елементного заліза).
11. Пацієнтам, які отримують ЕПО, рекомендоване проведення профілактики тромбозів.
12. Застосування ЕПО повинно бути припинене при рівні Гб ≥ 100 г/л.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bahlmann F. H. Erythropoietin : is it more than correcting anaemia ? / F. H. Bahlmann et al. // *Nephrol Dial Transplant.* - 2004. — V. 19. — P. 20—22.
2. Du Cheyron D. Impact of anemia on outcome in critically ill patients with severe acute renal failure / D. Du Cheyron et al. // *Intensive Care Med.* - 2005. — V. 31. — P. 1529—1536.
3. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation Classification and Stratification // *American Journal of Kidney Diseases.* — 2002. — V. 39 (2).
4. Corwin H. L. Efficacy and Safety of Epoetin Alfa in Critically Ill Patients / H. L. Corwin et al. // *N. Engl. J. Med.* - 2007. — V. 357. — P. 965-976.
5. Corwin H. L. Erythropoietin use in critically ill patients: forest and trees / H. L. Corwin // *CMAJ.* - 2007. — V. 177 (7).
6. Corwin H. L. Anemia of the critically ill : 'acute' anemia of chronic disease / H. L. Corwin, S. B. Krantz // *Crit Care Med.* - 2000. — V. 28. — P. 3098—3099.
7. Dellinger R. P. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2008 / R. P. Dellinger et al. // *Crit Care Med.* - 2008. — V. 36. — P. 1394-1396.
8. Desai A. Human recombinant erythropoietin augments serum asymmetric dimethylarginine concentrations but does not compromise nitric oxide generation in mice / A. Desai et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation.* - 2008. — V. 23 (5). — P. 1513-1520.

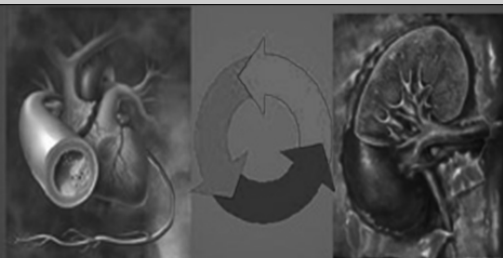
9. Eckardt K. Anaemia of critical illness – implications for understanding and treating rHuEPO resistance / K. Eckardt // *Nephrol Dial Transplant.* - 2002. - V. 17 [Suppl 5]. - P. 48–55.
10. Ehrenreich H. Erythropoietin Therapy for Acute Stroke Is Both Safe and Beneficial / H. Ehrenreich et al. // *Molecular Medicine.* - 2002. - V. 8 (8). - P. 495–505.
11. Elliot J. M. Erythropoietin mimics the acute phase response in critical illness / J. M. Elliot et al. // *Critical Care.* - 2003. - V. 7. - P. R35-R40.
12. Erbayrakta S. Asialoerythropoietin is a nonerythropoietic cytokine with broad neuroprotective activity in vivo / S. Erbayrakta et al. // *PNAS.* - 2003. - V. 100 (11). - P. 6741–6746.
13. Fu P. Erythropoietin protects cardiac myocytes against anthracycline-induced Apoptosis / P. Fu, M. O. Arcasoy // *Biochem Biophys Res Commun.* - 2007. - V. 354 (2). - P. 372–378.
14. Goldman S. A. Erythropoietin strikes a new cord / S. A. Goldman, M. Nedergaard // *Nat Med.* - 2002. - V. 8. - P. 785–787.
15. Habib R. H. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization : implications on operative outcome / R. H. Habib et al. // *Crit Care Med.* - 2005. - V. 33. - P. 1749–1756.
16. Von Heymann C. et al. The impact of an hematocrit of 20% during normothermic cardiopulmonary bypass for elective low risk coronary artery bypass graft surgery on oxygen delivery and clinical outcome – a randomized controlled study / Von C. Heymann et al. // *Critical Care.* - 2006. - V. 10. - P. 58.
17. Johnson D. W. et al. Delayed administration of darbepoetin or erythropoietin protects against ischemic acute renal injury and failure / D. W. Johnson et al. // *Kidney International.* - 2006. - V. 69. - P. 1806–1813.
18. Krantz S. B. Pathogenesis and treatment of the anemia of chronic disease / S. B. Krantz // *Am. J. Med. Sci.* - 1994. - V. 307. - P. 353–359.
19. Lappin T. R. Epo's alter ego : erythropoietin has multiple actions / T. R. Lappin et al. // *Stem Cells.* - 2002. - V. 20. - P. 485–492.
20. Lipkin G. W. Erythropoietin Deficiency in Acute Renal Failure / G. W. Lipkin et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1990. - V. 5. - P. 920–922.
21. Means R. T. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease / R. T. Means, S. B. Krantz // *Blood.* - 1992. - V. 80. - P. 1639–1647.
22. Nayan K. Heart Disease and Erythropoietin / K. Nayan et al. // *Future Cardiol.* - 2008. - V. 4 (1). - P. 57–64.
23. Nemoto T. Recombinant erythropoietin rapidly treats anemia in ischemic acute renal failure / T. Nemoto et al. // *Kidney International.* - 2001. - V. 59. - P. 246–251.
24. Ng T. Recombinant erythropoietin in clinical practice / T. Ng et al. // *Postgrad Med J.* - 2003. - V. 79. - P. 367–376.
25. Nielsen O. J. Erythropoietin deficiency in acute tubular necrosis / O. J. Nielsen, J. H. Thaysen // *J. Int. Med.* - 1990. - V. 227. - P. 373–380.
26. Parsa C. J. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart / C. J. Parsa et al. // *J. Clin. Invest.* - 2003. - V. 112. - P. 999–1007.
27. Ranucci M. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations / M. Ranucci et al. // *Ann Thorac Surg.* - 2005. - V. 80. - P. 2213–2220.
28. Ricci Z. Kidney diseases beyond nephrology – intensive care / Z. Ricci, C. Ronco // *Nephrol Dial Transplant.* - 2007. - P. 1–4.
29. Sasaki R. Pleiotropic functions and tissue-specific expression of erythropoietin / R. Sasaki et al. // *News Physiol. Sci.* - 2001. - V. 16. - P. 110–113.
30. Scalera F. Erythropoietin Increases Asymmetric Dimethylarginine in Endothelial Cells : Role of Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase / F. Scalera et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2005. - V. 16. - P. 892–898.
31. Sharples E. J. Erythropoietin Protects the Kidney against the Injury and Dysfunction Caused by Ischemia-Reperfusion / E. J. Sharples et al. // *J Am Soc Nephrol.* - 2004. - V. 15. - P. 2115–2124.
32. Sharples E. J. Erythropoietin in Experimental Acute Renal Failure / E. J. Sharples, M. M. Yaqoob // *Nephron Exp. Nephrol.* - 2006. - V. 104. - P. e83–e88.
33. Silver M. Efficacy Of Recombinant Human Erythropoietin In Critically Ill Patients Admitted To A Long-Term Acute Care Facility : A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / M. Silver et al. // *Crit. Care Med.* - 2006. - V. 34 M. (9). - P. 2310–2316.
34. Spandoul E. Erythropoietin attenuates renal injury in experimental acute renal failure ischaemic/reperfusion model / E. Spandoul et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2006. - V. 21. - P. 330–336.
35. Trey J. E. The acute phase response and the hematopoietic system : the role of cytokines / J. E. Trey, I. Kushner // *Crit Rev Oncol Hematol.* - 1995. - V. 21. - P. 1–18.
36. Yang C. W. Preconditioning with erythropoietin protects against subsequent ischemia-reperfusion injury in rat kidney / C. W. Yang et al. // *The FASEB Journal.* - 2003. - article 10.1096/fj.02-1191fe.
37. Yokomaku Y. Asialoerythropoietin prevents contrast-induced nephropathy / Y. Yokomaku et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2008. - V. 19. - P. 321–328.

Надійшла до редакції 29.06.2009
Прийнята до друку 3.07.2009

ЛЕКЦІЇ
МІЖНАРОДНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ
«НИРКИ ТА ДІАБЕТ»
«THE KIDNEYS AND DIABETES»

14-15 ТРАВНЯ 2009 Р., М. КИЇВ

**ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ
ДАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ:
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ.
И.Топчий, В.П.Денисенко, И.К.Кондаков**



ГУ «Институт терапии им. Л.Т.Малой АМН Украины»

Disclosure (розглашення) :

Паталогия почек - неразпаханное поле медицинской науки, поэтому любые, даже незначительные данные могут стать точкой отсчета будущего урожая знаний, способных продлить жизнь пациентов.
(T.Mancauson, 2008)

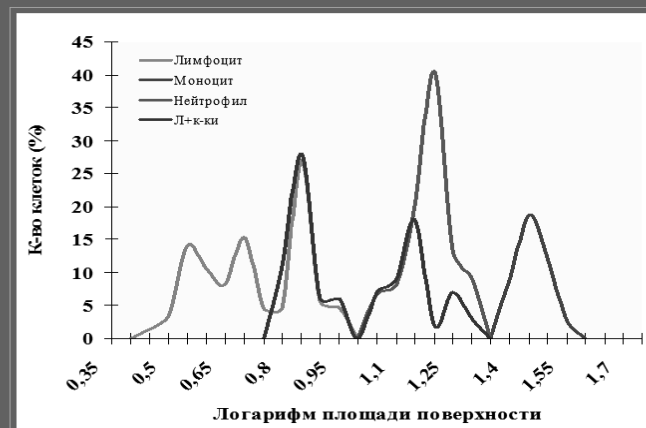
Материал исследования :

проанализированы результаты
обследования 510 пациентов с
хронической болезнью почек с
артериальной гипертензией - 117
больных хроническим пиело- и
гломерулонефритом ; 228
диабетической нефропатией ; 165 -
гипертонической болезнью.
У 5 больных ХБП произведена
биопсия почек, у 18 – аутопсия.

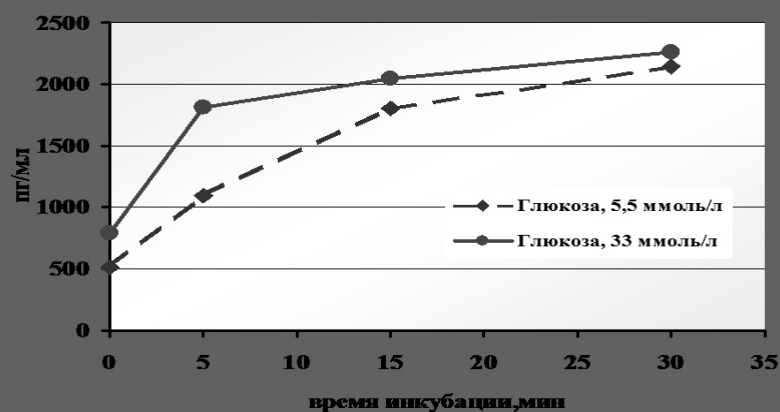
Причины хронической почечной недостаточности



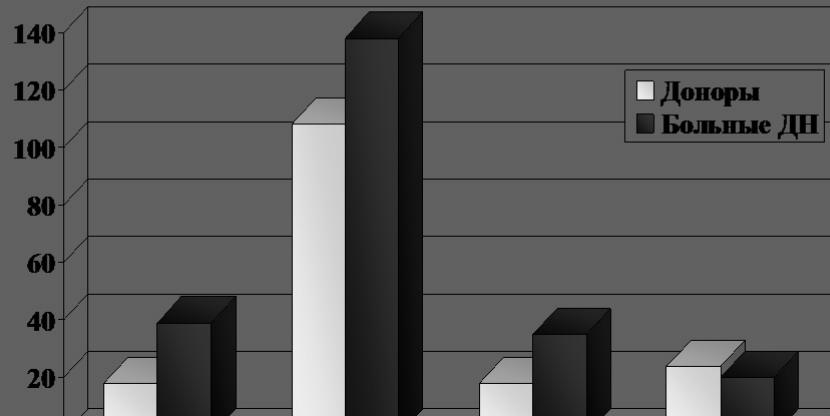
Лейкоцитограмма больного диабетической нефропатией



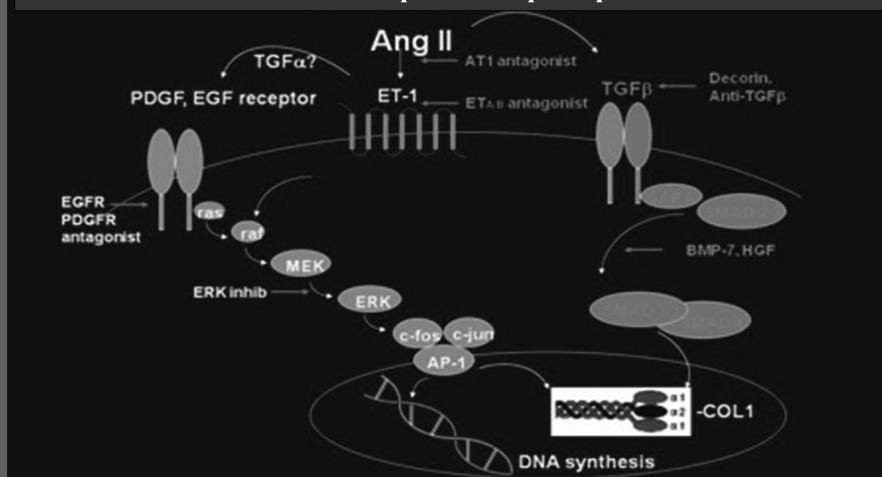
Влияние ангиотензина II на динамику секреции IL-1 β моноцитами крови в условиях высокой концентрации глюкозы



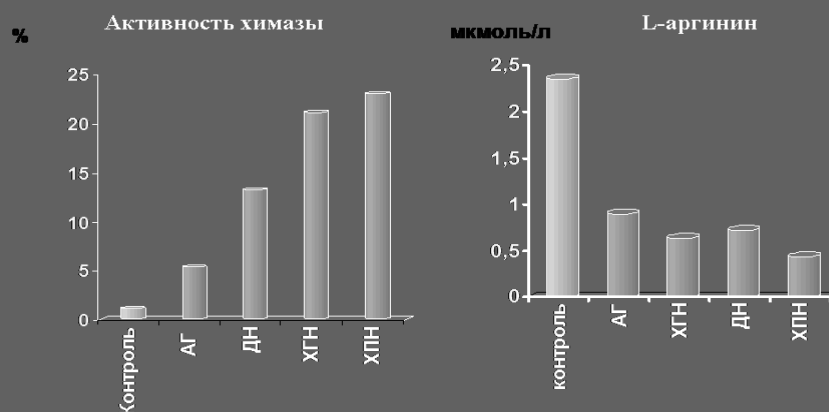
Липидный спектр моноцитов при диабетической нефропатии (ДН)

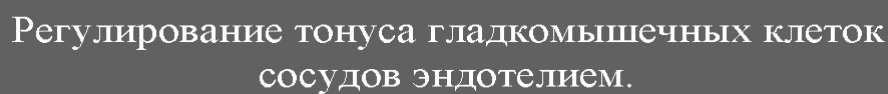


Ангиотензин II индуцирует фиброз почек через активацию ростовых факторов



Показатели активности химазы и L-аргинина у больных прогрессирующими нефропатиями

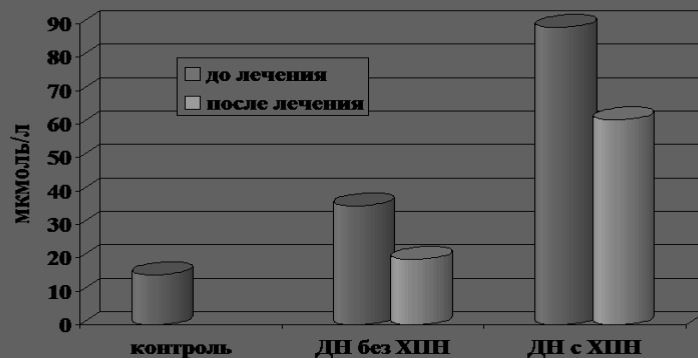




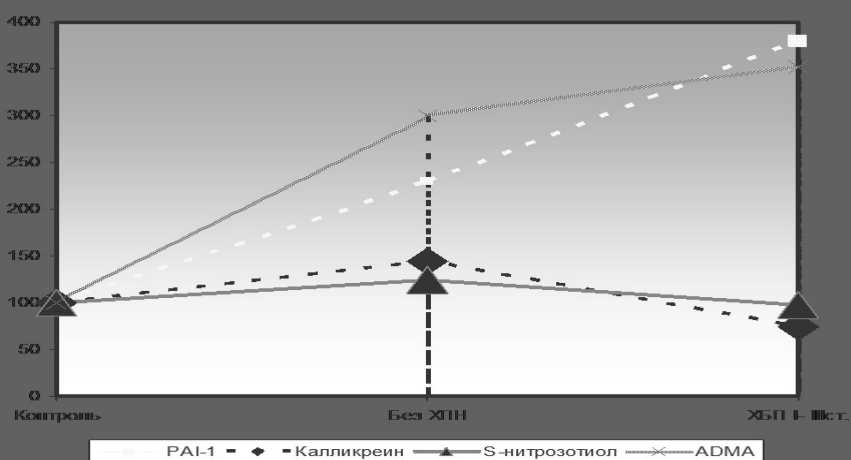
Enzyme	GB (nmol/min * mg protein)	SD (nmol/min * mg protein)	P-value
eNOS	855	704	P<0.05
iNOS	427	563	P<0.05



Изменения содержания асимметричного диметиларгинина у больных ДН в процессе лечения с применением глутарина

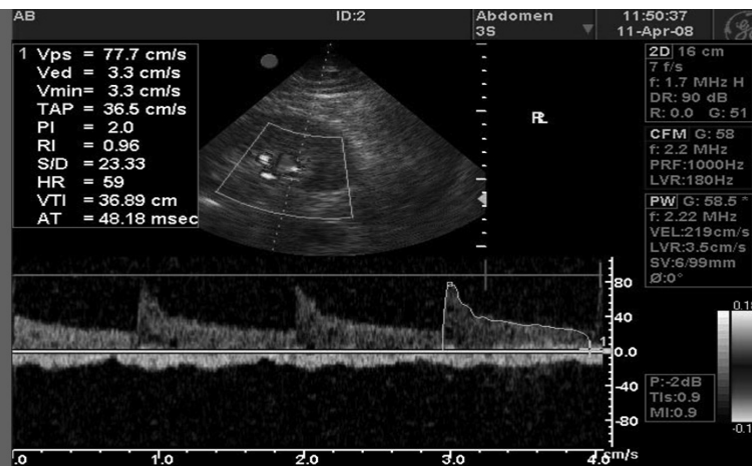
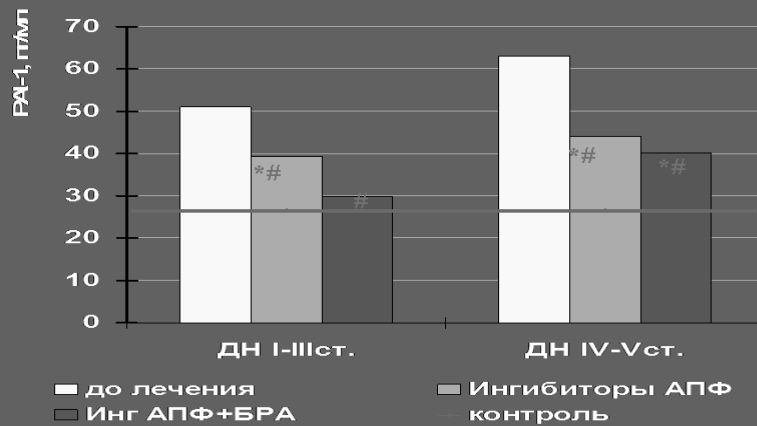


Роль ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) в развитии фиброза почек



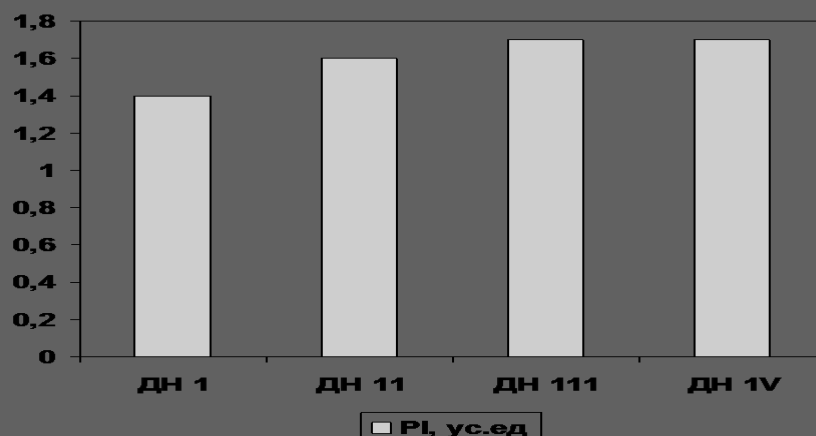
Содержание PAI-1, ADMA, S-нитрозотиола и калликреина у больных СД с различными стадиями ХБП (в процентах по сравнению с контрольной группой)

Влияние лечения на содержание РАІ-1 в крови больных диабетической нефропатией.

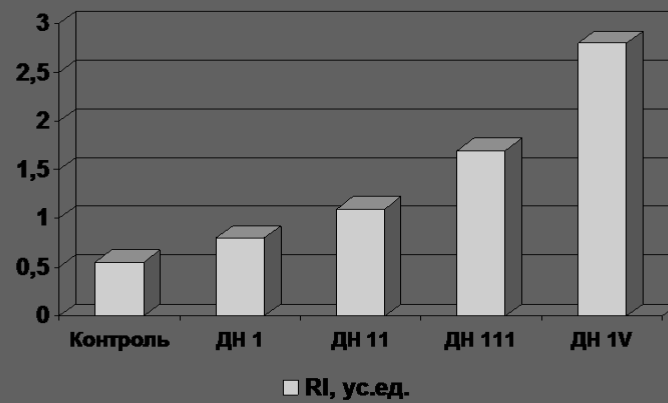


При изучении состояния почечного кровотока при ХБП установлено прогрессирующее увеличение индекса резистентности (RI), который отражает состояние стенки сосудов, их эластичность и сопротивление. RI при ХБП возрастал до $(0,61 \pm 0,06)$ условных единиц по Г.И.Кунцевич, в 2,5-3 раза превышающий нормальные значения

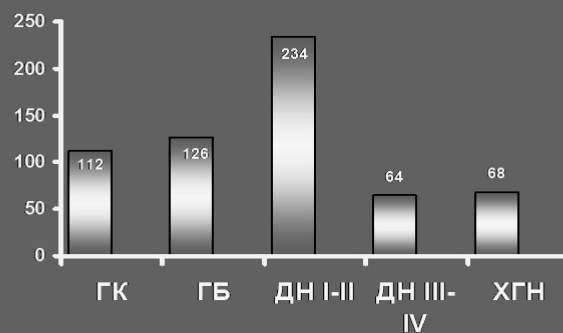
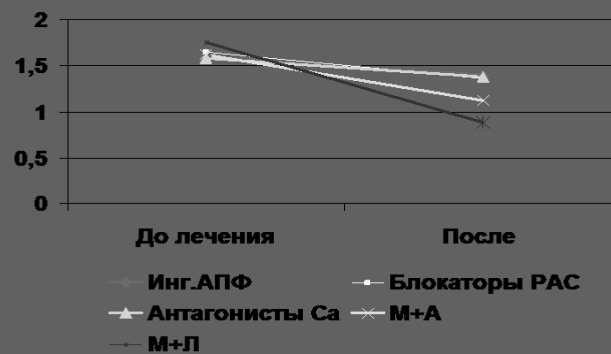
Индекс пульсационности у больных диабетической нефропатией



Индекс резистентности сосудов почек у больных диабетической нефропатией



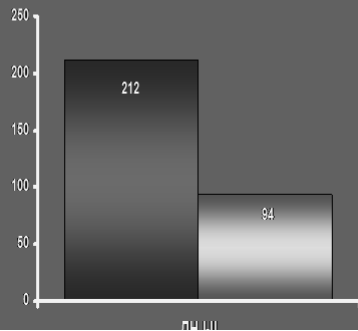
Индекс резистентности сосудов почек в динамике лечения



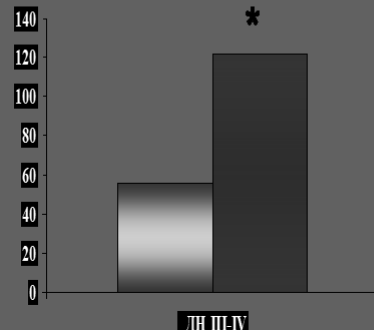
СКФ, мл/мин/1,73 м² у больных ХБП

СКФ, мл/хв/1,73 м² у больных ДН различных стадий в динамике лечения

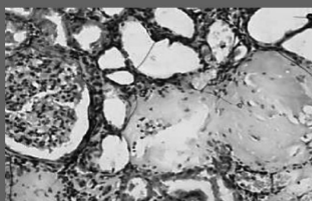
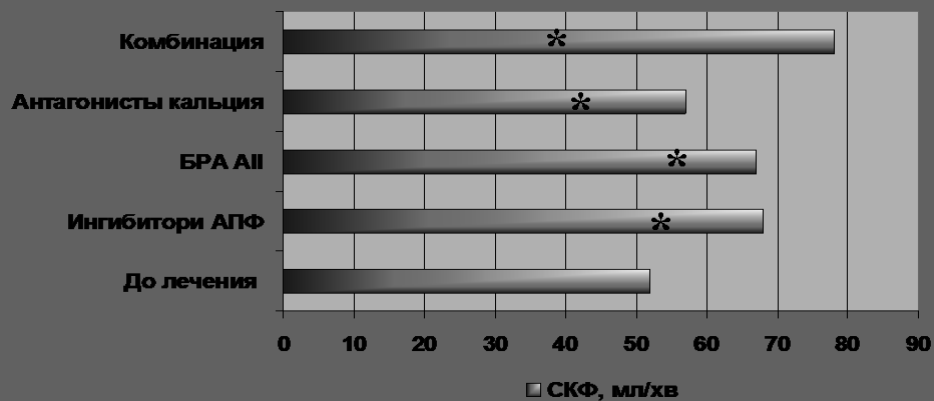
СКФ, мл/мин/1,73 м² у больных ДН I-II



СКФ, мл/мин/1,73 м² у больных ДН III-IV ст



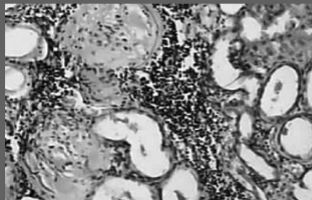
Скорость клубочковой фильтрации у больных ДН в динамике гипотензивной терапии



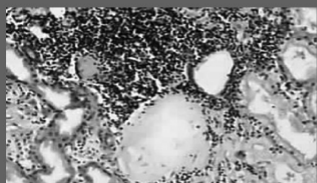
У больных с ДН на фоне прогрессирующего склероза и гиалиноза, отмечается компенсаторная гиперплазия «резервных» клубочков.



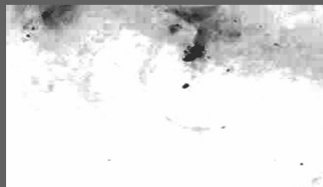
NO-синтазная активность выявляется в стенке крупных и перитубулярных сосудов, питающих нефрон.



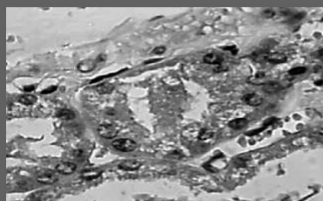
Клеточный инфильтрат представлен в основном лимфоцитами и моноцитами крови



В терминальных стадиях развития ДН клеточный инфильтрат состоит из моноцитов и нейтрофилов.

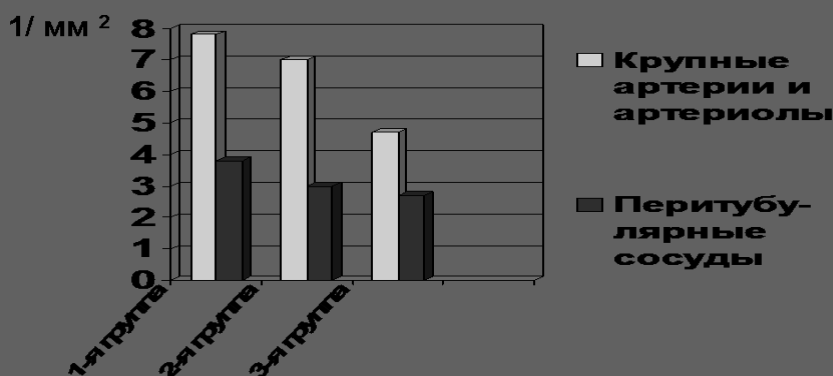


NO-синтазная активность выявляется исключительно в цитоплазме лейкоцитов.



Нарушение кровоснабжения приводит к развитию гиалиново-капельной дистрофии и гибели нефротелия.

Плотность распределения интрамуральных сосудов в почке у больных ДН



Заключение

Прогрессирование ДН сопровождается выраженным нарушением всех изученных регуляторных звеньев почечного гомеостаза - повышением уровня воспалительных интерлейкинов, активности химазы, содержания PAI-1, ADMA и развитию механического и оксидантного стресса на фоне снижения активности эндотелиальной фракции NO-синтазы.

Ремоделирование почечного кровотока выражается в прогрессирующем росте сосудистого сопротивления и изменения клубочковой фильтрации, что приводит при ДН к интраренальной гемодинамической несогласованности и ишемическому повреждению почек.

Прогрессирование ДН сопровождается последовательной сменой характера иммунновоспалительного инфильтрата - от лимфоцитарного, до лимфо-моноцитарного и моноцитарно-нейтрофильного. Смена характера воспаления вызывает нисходящую дисфункцию эндотелия сосудов почки, что выражается в снижении NO-синтазной активности от капилляров клубочков до прямых артериол и перитубулярных сосудов. Снижение NO-синтазной активности завершается склерозом и галинозом сосудов. Гипоксия паренхимы почек приводит к необратимой дистрофии и гибели нефротелия, что завершает цепь развития патологического процесса.

Київ, 15 мая 2009 г.

К.Я.Гуревич

Алгоритм выбора метода заместительной почечной терапии у больных сахарным диабетом

Санкт-Петербургская медицинская
академия последипломного
образования

Алгоритм выбора метода ЗПТ у больных с сахарным диабетом

Когда начинать диализ?

Когда начинать диализ при сахарном диабете?

Рекомендация 1.3

- Диализ надо начинать или при снижении СКФ менее 15 мл/мин или при наличии следующих состояний: симптомов уремии, неподдающихся контролю гипергидратации или гипертонии, при прогрессирующем ухудшении питания. В любом случае диализ необходимо начинать до того, как СКФ снизится до уровня 6 мл/мин/1,73 м², даже при оптимальном преддиализном ведении пациента и отсутствии клинических проявлений болезни.
- У пациентов высокого риска, например при сахарном диабете, предпочтительно более раннее начало диализа (*Уровень доказанности C*).
- Для того чтобы гарантировать начало диализа до того, как СКФ снизится <6 мл/мин, в клинических условиях надо ориентироваться на цифры 8-10 мл/мин (*Уровень доказанности: C*).

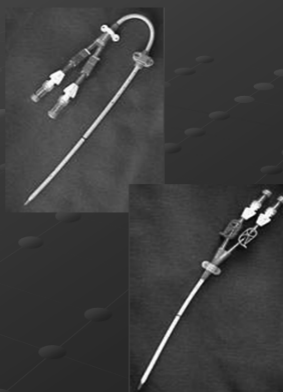
European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1).
Nephrol Dial Transplant 2002;17[Suppl 7]

Сосудистый доступ для диализа

- **Виды сосудистого доступа**
 - Постоянный сосудистый доступ (артериовенозная фистула, сосудистый протез)
 - «Полупостоянный» сосудистый доступ (туннельные центральные венозные катетеры, шунт Скрибнера)
 - Временный сосудистый доступ (нетуннельные центральные венозные катетеры)
- **Виды центральных венозных катетеров**
 - Туннельные (длительность стояния до нескольких лет)
 - Импрегнированные серебром (длительность стояния до 6-8 недель)
 - Обычные двухпросветные катетеры для диализа (длительность стояния до 4-5 недель)

Показания к установке временного центрального венозного катетера

- Необходимость экстренного проведения процедуры диализа (в ближайшие 12-24 часа) при отсутствии другого сосудистого доступа
- Ожидаемая потребность в диализе менее 4 недель (6 недель для катетеров с антисептическим покрытием)
- Активная системная инфекция



Показания к установке туннельных центральных венозных катетеров

- Необходимость в проведении диализа до созревания артериовенозной фистулы (протеза)
- Невозможность формирования постоянного сосудистого доступа вследствие макро/микроангиопатии
- Отсутствие альтернативы в связи с исчерпанием других возможностей
- Противопоказания для наложения постоянного сосудистого доступа (выраженная недостаточность кровообращения, старческий возраст, и др.)
- Отказ пациента от оперативного вмешательства с целью формирования сосудистого доступа
- Ожидаемый срок жизни пациента менее 1 года.

Проблемы сосудистого доступа при сахарном диабете

- Выраженная микро- и макроангиопатия
- Риск инфекционных осложнений
- Сердечно-сосудистые осложнения

Сосудистый доступ

- Оптимальным сосудистым доступом необходимо считать нативную фистулу. При сахарном диабете дистальная фистулы редко функционируют.
- Первой альтернативой является сосудистый протез
- Перманентный центральный катетер является единственной альтернативой у некоторых больных
- Применения временных катетеров следует избегать

Гемодинамическая стабильность

- Гемодинамическая стабильность – ключ к переносимости процедур диализа!!!
 - Монитор температуры крови (BTM)
 - Монитор объема крови (BVM)
 - Профилирование ультрафильтрации
 - Монитор состава крови (BCM)

Профилактика электролитных нарушений и гипогликемии

- Диализат с содержанием калия и глюкозы
- Избегать введения инсулина непосредственно перед диализом
- В отделении должны быть инфузионные растворы глюкозы, глюкагон

Алгоритм выбора метода ЗПТ у больных с сахарным диабетом

Какова должна быть доза гемодиализа?

Доза гемодиализа

- Рекомендация II.1.2
- А. Доза ГД должна выражаться показателем уравновешенного Kt/V (eKt/V), вычисленным по уравнению, основанному на двухпуловой кинетической модели мочевины с региональным кровотоком:
 - $eKt/V = spKt/V - (0,6 \times spKt/V/T) + 0,03$ (с артерио-венозным доступом)
 - $eKt/V = spKt/V - (0,47 \times spKt/V/T) + 0,02$ (с вено-венозным доступом) (Уровень доказательности: В)
- Рекомендация II.1.3
- А. На основании доступных доказательств минимальной дозой ГД за процедуру при трехразовом диализе надо считать:
 - $eKt/V > 1,20$ ($spKt/V \sim 1,4$).
- Двухразовый диализ не рекомендуется. (Уровень доказательности: В)

European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1).
Nephrol Dial Transplant 2002; 17[Suppl 7]

Доза гемодиализа

- *Рекомендация II.3*
- *A. При наличии существенной остаточной функции почек необходимая доза ГД может вычисляться с помощью эквивалента почечного клиренса мочевины – EKR (Уровень доказательности: B)*
- *Рекомендация II.4.2*
- *A. Обеспеченная доза ГД должна проверяться минимум раз в 2 месяца. (Уровень доказательности: B)*
- *B. Почечная функция может учитываться только при ее ежемесячном измерении одновременно с определением дозы диализа. Поскольку почечная функция может меняться со временем, устаревшие данные использоваться не должны.*

European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1).
Nephrol Dial Transplant 2002;17[Suppl 7]

Доза гемодиализа

- *Рекомендация II.2.1*
- *A. β 2-микроглобулин по своей кинетике является репрезентативным представителем других молекул средней массы (МСМ) и пептидов со сравнимой массой и может использоваться как маркер таких молекул. (Уровень доказательности: B)*
- *Рекомендация II.2.2*
- *A. Для повышения выведения МСМ должны использоваться синтетические высокопроницаемые мембраны. Другие возможности, такие, как присоединение конвективного компонента или увеличение частоты и продолжительности диализа, должны использоваться для максимального выведения МСМ. (Уровень доказательности: B)*

European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1).
Nephrol Dial Transplant 2002;17[Suppl 7]

Доза гемодиализа

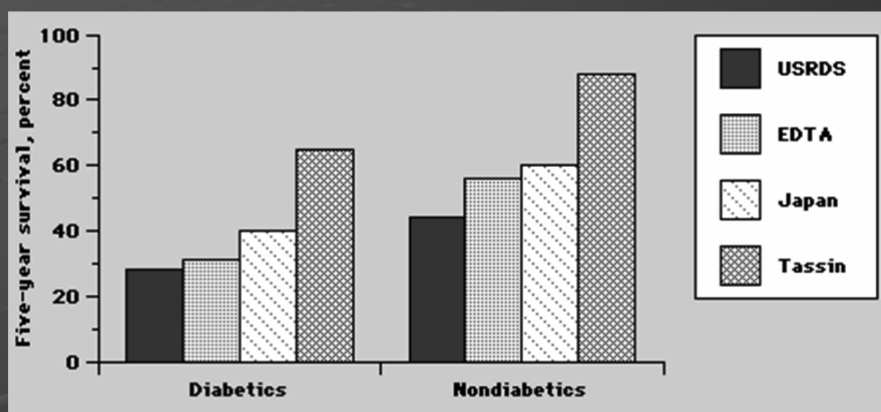
- *Рекомендация II.5.1*
- *A. Стандартная доза диализа – трижды в неделю по 4 часа. Даже если стандартная адекватная доза, выраженная в eKt/V , достигнута, желательно соблюдение минимума недельного времени диализа – 3 раза по 4 часа. (Уровень доказательности: B)*
- *Рекомендация II.5.2*
- *A. Время лечения и/или его частота должны быть увеличены у пациентов с гемодинамической нестабильностью и сердечно-сосудистыми проблемами. Подобная стратегия используется у пожилых пациентов, которым свойственны подобные состояния (Уровень доказательности: B)*

European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1).
Nephrol Dial Transplant 2002;17[Suppl 7]

Алгоритм выбора метода ЗПТ у больных с сахарным диабетом

Как повысить качество гемодиализа?

Длительность диализа и выживаемость



A.R.Hull, T.F.Parker, Am J Kidney Dis 1990;15:375
B.Charra e.a.Kidney Int 1992;41:1286

«Частый» гемодиализ

- Первый опыт применения ежедневного ГД относится к 1967 г.
Depalma JR et al. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1969;6:26-34
- Короткий ежедневный ГД (short daily dialysis) используется более 20 лет
Buoncristiani U et al. Kidney Int 1988;33[Suppl 24]:S137-S140
Hombrouckx R et al. Trans ASAIO 1989;35:503-505
Pinciaroli AR. Home Int 1998;2:12-17
- Медленный ночной «еженощный» ГД (slow nightly dialysis) применяется с 1995 г.
Pierratos A et al. J Am Soc Nephrol 1998;9:859-868
Kooistra MP et al. Nephrol Dial Transplant 1999;13:2853-2860
Lockridge RS et al. Semin Dial 1999;12:440-447
- Несмотря на немногочисленность исследований и небольшое число больных получены прекрасные клинические результаты по качеству жизни, клиническим и лабораторным параметрам, коррекции анемии, гипертензии и состояния питания

Преимущества «частого» диализа

- Небольшие колебания концентрации растворенных веществ
- Небольшая междиализная прибавка массы тела (накопления жидкости)
- Повышение суммарного выведения веществ
 - При коротких процедурах – вследствие большего удельного (на ед. времени) клиренса
 - При длительных процедурах – вследствие влияния фактора времени
- При длительных процедурах – повышение выведения средномолекулярных веществ и веществ с низким коэффициентом межсекторального массопереноса
- Небольшой «рикошет» – выход веществ во внутрисосудистый сектор после окончания процедуры
 - При коротких процедурах – вследствие меньшего выведения за сеанс
 - При длительных – вследствие большего выведения из внесосудистого сектора

«Частый» диализ и доза

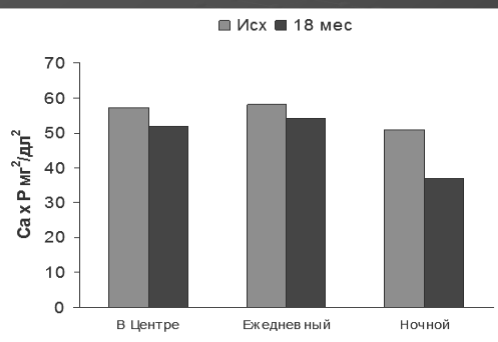


Хотя недельное время 3-кратного в нед 4-часового диализа в Центре и 2-часового ежедневного (6 раз в нед) одинаково (12 час), доза ежедневного диализа выше, т.к. клиренсы выше при более высоком содержании токсинов, т.е. в первые 2 часа диализ эффективнее.

Ночной «еженощный» диализ еще более эффективен, чем ежедневный, поскольку он не только такой же «частый» (6 раз в нед), но и гораздо более длительный (48 час/нед) и обеспечивает эффективное выведение не только низкомолекулярных, но и средномолекулярных субстанций.

Suri R et al. Am J Kidney Dis 2003;42,1[Suppl 1]:S42-S48

«Частый» диализ и P-Ca баланс



Фосфор в основном находится в клетках, для его выведения нужно время. Ночной «еженощный» диализ настолько эффективен, что больные могут потреблять больше фосфатов и не принимать фосфор-связывающие препараты.

Ночной «еженощный» диализ часто требует повышения

кальция диализата до 3.5 мэкв/л и добавления фосфатов для поддержания Ca-P балланса

Lindsay RM et al. Am J Kidney Dis 2003;42,1[Suppl 1]:S24-S29

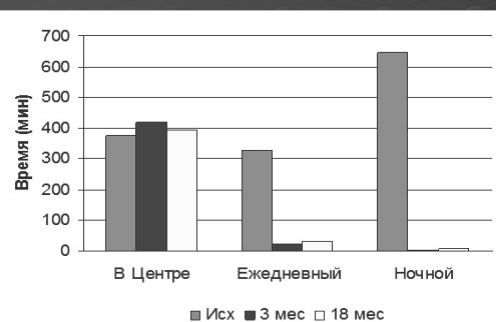
«Частый» диализ и анемия

- Анемия при терминальной ХПН связана с дефицитом ЕРО и интоксикационным укорочением жизни эритроцитов. Лучшее выведение токсинов при ежедневном и ночном диализе удлиняет жизнь эритроцитов, что приводит к снижению необходимой дозы ЕРО.

Lockridge RS et al. Semin Dial 1999;12,6:440-447
Pierratos A. Nephrol Dial Transplant 1999;14:2835-2840

«Частый» диализ и самочувствие

ВРЕМЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ БОЛЬНОГО
ПОСЛЕ СЕАНСА ГЕМОДИАЛИЗА



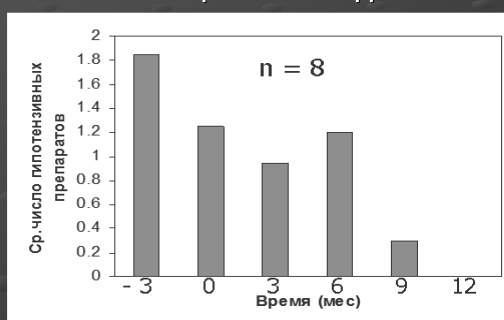
- Хотя недельное время 3-кратного в нед 4-часового диализа в Центре и 2-часового ежедневного (6 раз в нед) одинаково (12 час), при ежедневном диализе колебания токсинов и жидкости вдвое меньше, что обеспечивает лучшее самочувствие и качество жизни.

- Большая частота диализа при ежедневном и ночном диализе приводят к снижению частоты тошноты, судорог, ощущения «выжатости»

Heidenheim AP et al. Am J Kidney Dis 2003;42[Suppl 1]:S36-S41

«Частый длительный» диализ и гипертензия

ПОТРЕБНОСТЬ В ГИПОТЕНЗИВНЫХ
ПРЕПАРАТАХ ПРИ ПЕРЕВОДЕ
БОЛЬНЫХ НА НОЧНОЙ
«ЕЖЕНОЩНЫЙ» ГЕМОДИАЛИЗ



Часто проблемы с давлением у диализных больных связаны с перепадами объема воды организма. Ежедневный и ночной диализы проводятся чаще, перепады объема воды организма меньше и объем ультрафильтрации меньше. Соответственно, гипертензия встречается реже и потребность в гипотензивных препаратах ниже.

Lockridge RM, www.lyncburgnephrology.com/images

Membrane permeability outcome (MPO) study

Проницаемость диализной мембраны и исходы

Предпосылки исследования

Авторы	Дизайн	Сравнение	Объем	↓ риска %	p
Bloembergen et al. 1991, 1999	Ретросп.	Синт/полусинт/целлюлозн.	4055	18	<0.002
Hornberger et al. 1992	Ретросп.	HF vs LF	253	76	<0.001
Koda et al. 1997	Ретросп.	HF vs LF	819	39	<0.05

Процедура исследования

1. Набор и рандомизация



2. Достижение лечебных параметров минимальной диализной дозы $Kt/V \geq 1.2$ (4 нед.)

3. Документирование клинических, биохимических параметров заболеваемости и летальности, контроль Kt/V

Vanholder R. XLIV ERA-EDTA Congress, Barcelona, 22/06/2007

Заклучение

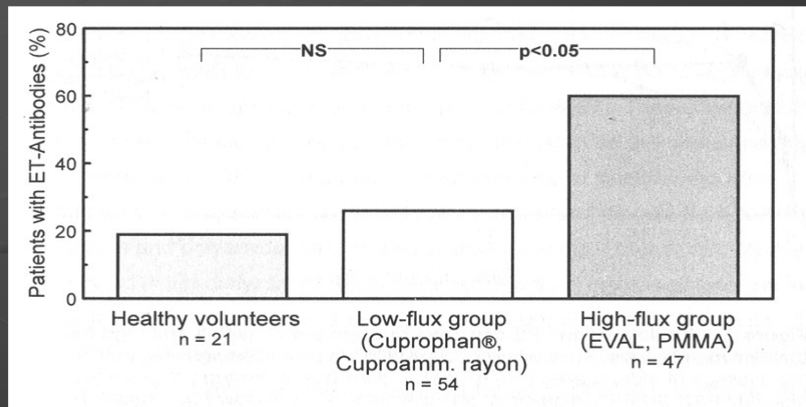
- У больных группы риска (сывороточный альбумин < 40 г/л) при использовании диализаторов с высокопоточными мембранами (HF) выживаемость достоверно выше.
- У больных с уровнем сывороточного альбумина > 40 г/л достоверных различий по выживаемости не выявлено.
- У больных с сахарным диабетом при использовании диализаторов с высокопоточными мембранами (HF) выживаемость достоверно выше.
- При использовании диализаторов с высокопоточными мембранами (HF) увеличение уровня β -2 микроглобулина достоверно ниже.

Locatelli F. XLIV ERA-EDTA Congress, Barcelona, 23/06/2007

Обратные транспорт и фильтрация

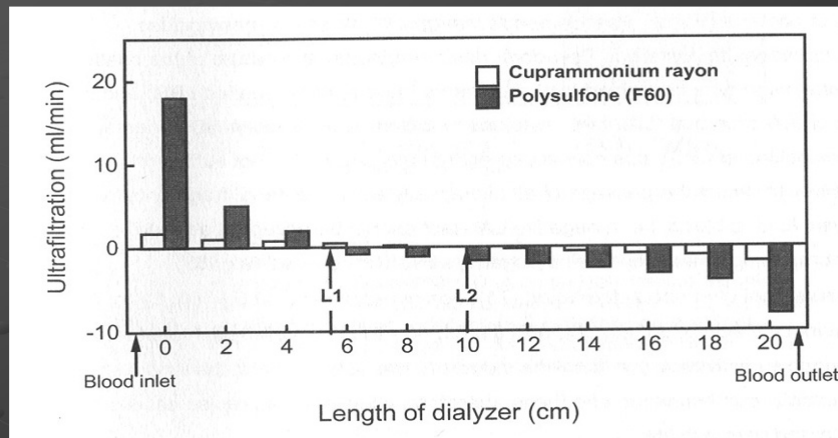
- Мембрана низкопоточного диализатора – эффективный барьер для бактерий, но не для их низкомолекулярных биологически активных фрагментов, мембрана высокопоточного диализатора проницаема для фрагментов до 20000 Да.
- *Обратный транспорт* – сумма диффузионного и конвекционного перемещения субстанций из диализата в кровь.
- *Обратная диффузия* – основной путь перемещения низкомолекулярных контаминантов (ММ < 1000 Да).
- *Обратная конвекция* – основной путь для перемещения средне- и высокомолекулярных контаминантов.
- *Обратная фильтрация* – перемещение молекул воды из диализата в кровь вследствие градиента гидростатического давления

Обратный транспорт эндотоксинов



Yamagami S et al. Int J Artif Organs 1990; 13:205-210

Обратная фильтрация



Ronco C et al. Kidney Int 1992;41:1383-1391

Экзогенные пирогены

ЭКЗОГЕННЫЙ ПИРОГЕН	МОЛЕКУЛЯРНАЯ МАССА (Да)
Компоненты клеточной стенки	
Эндотоксин (Липополисахариды)	> 100000
• Связанные с липидом А фрагменты липополисахаридов	2000 - 4000
• Другие фрагменты липополисахаридов	< 8000
Пептидогликаны	1000 - 20000
• Мурамил-пептиды	400 - 1000
Активно секретируемые токсины	
Экзотоксин А	66000
• Фрагменты экзотоксина А	< 5000
Другие экзотоксины	20000 - 50000

Lonnemann G, Koch KM: in Replacement of renal function by dialysis. 1996: 726-733

Эффекты индукции цитокинов

ОСТРЫЕ РЕАКЦИИ	ОТСРОЧЕННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
Пирогенные реакции: лихорадка, озноб, тошнота, рвота, гипотензия, миалгии, головная боль Oettinger CW et al. Seminars in Dialysis 1994;7(4):263-267 Miles AM, Friedman EA. In Replacement of renal function by dialysis. 1996: 454-471	Иммунодефицитное состояние Descamps-Latscha B, Herbelin A. Kidney Int 1990;37: 110-115 Диализный амилоидоз Berland Y et al. Nephrol Dial Transplant 1995;10(Suppl10): 45-47 Резистентность к EPO Barany P et al. Am J Kidney Dis 1997;29(4):565-568 Атеросклероз Ridker PM et al. N Engl J Med 1997;336:973-979 Катаболическое состояние Pereira BJG. Blood purif 1995;13: 135-146

Чистота воды

ПОКАЗАТЕЛЬ	ААМІ	ЕВРОПЕЙСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ		
		ОБЫЧНАЯ ВОДА	УЛЬТРА-ЧИСТАЯ ВОДА	СТЕРИЛЬНАЯ ВОДА
Микробное загрязнение (КОЕ/мл)	200	<100	< 0.1	< 0.000001
Бактериальные эндотоксины (МЕ/мл)	< 2	< 0.25	< 0.03	< 0.03

European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1). Nephrol Dial Transplant 2002; 17[Suppl 7]

ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ГЕМОДИАЛИЗА. РАЗДЕЛ IV. ЧИСТОТА ДИАЛИЗАТА

- Рекомендация IV.1
- Современный гемодиализ требует использования чистой воды, соответствующей как минимум Рекомендациям Европейской фармакопеи. При проведении конвекционных технологий и высокопоточного диализа настоятельно рекомендуется использование ультрачистой воды (уровень доказательности C)
- Рекомендация IV.2
- Система очистки воды должна состоять из модулей предочистки и обратного осмоса, питающих непосредственно диализные аппараты. Следует избегать баков для хранения воды. Материал трубопроводов и соединения должны предотвращать бактериальное загрязнение и обеспечивать проведение дезинфекции (уровень доказательности C)

European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1). Nephrol Dial Transplant 2002; 17[Suppl 7]

ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ГЕМОДИАЛИЗА. РАЗДЕЛ IV. ЧИСТОТА ДИАЛИЗАТА

- Рекомендация IV.4.2
- Для снижения риска пирогенных реакций и переносимой водой бактериемии диализирующий раствор обычно должен соответствовать как минимум микробиологическим стандартам Европейской Фармакопеи. (уровень доказательности B)
- Рекомендация IV.4.3
- Ультрачистый диализирующий раствор (UPD), в котором не определяются эндотоксин и бактерии, абсолютно необходим, когда он используется как замещающая жидкость для гемофильтрации или гемодиалфильтрации on-line. Для минимизации воспаления диализные центры должны стремиться к рутинному применению UPD для всех диализных процедур. Постоянное и рутинное приготовление UPD основано на внедрении ультрафильтров на пути диализирующего раствора. (уровень доказательности B)

European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1). Nephrol Dial Transplant 2002; 17[Suppl 7]

ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ГЕМОДИАЛИЗА. РАЗДЕЛ IV. ЧИСТОТА ДИАЛИЗАТА

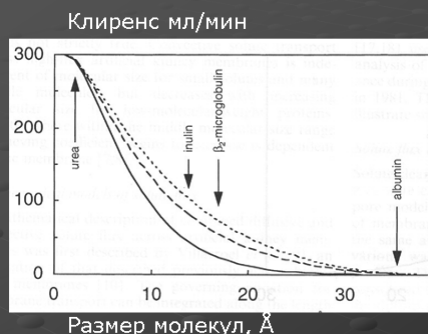
- Рекомендация IV.5
- Бикарбонатный концентрат требует осторожности для предотвращения бактериальной контаминации после вскрытия контейнера. Использование уже открытых контейнеров не поощряется (уровень доказательности C).
- Рекомендация IV.6.1
- Постоянное применение UPD желательно у больных, длительно получающих гемодиализ для предотвращения или отсрочки осложнений диализной терапии (уровень доказательности B)

European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1). Nephrol Dial Transplant 2002; 17[Suppl 7]

Принципиальные особенности конвекционных методов

- Синтетическая мембрана с высокой гемосовместимостью
- Высокие пористость и размер пор мембраны
- Включение механизма конвекции помимо диффузии и ультрафильтрации
- Возможность выведения не только низкомолекулярных, но и среднемолекулярных субстанций
- Высокий объем ультрафильтрации
- Возмещение внутрисосудистого объема жидкости не только из внесосудистого сектора, но, в основном, за счет массивных внутривенных инфузий
- Режим приготовления инфузионного раствора on line

Клиренс субстанций при гемодиафильтрации

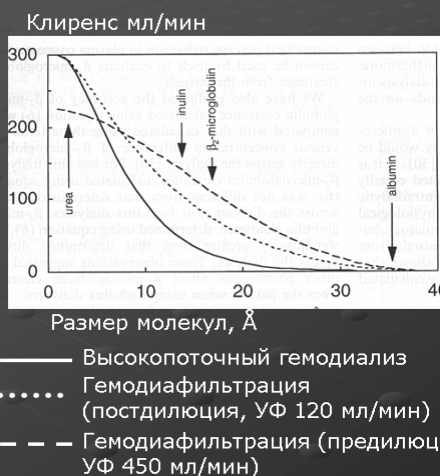


- Высокопоточный гемодиализ
- - - Гемодиафильтрация (постдилюция) с ультрафильтрацией 80 мл/мин
- Гемодиафильтрация (постдилюция) с ультрафильтрацией 120 мл/мин

- Клиренс низкомолекулярных субстанций при гемодиафильтрации такой же как при гемодиализе
- Клиренс среднемолекулярных субстанций при гемодиафильтрации значительно выше
- Клиренс среднемолекулярных субстанций при гемодиафильтрации повышается при повышении скорости ультрафильтрации

Leypold JK: Nephrol Dial Transplant 2000; 15 [Suppl]: 3-9

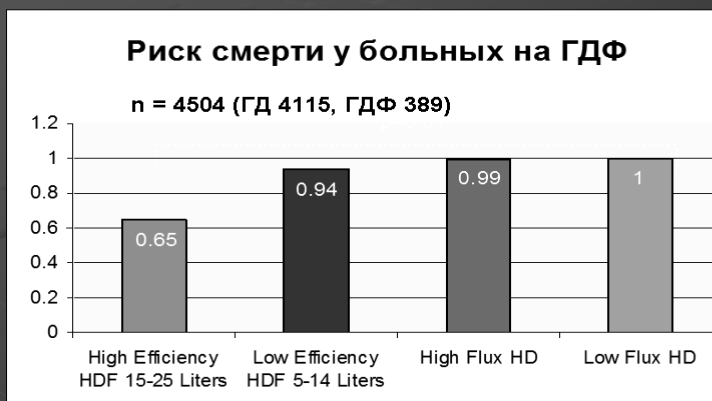
Клиренс субстанций при гемодиализации



- Гемодиализация в режиме преддилюции позволяет вывести больше среднелекулярных субстанций, чем гемодиализация в режиме постдилюции и гемодиализ
- Клиренс низкомолекулярных субстанций при гемодиализации в режиме преддилюции снижается по сравнению с постдилюцией за счет значительного разведения крови и снижения диффузии

Leybold JK: Nephrol Dial Transplant 2000; 15 [Suppl]: 3-9

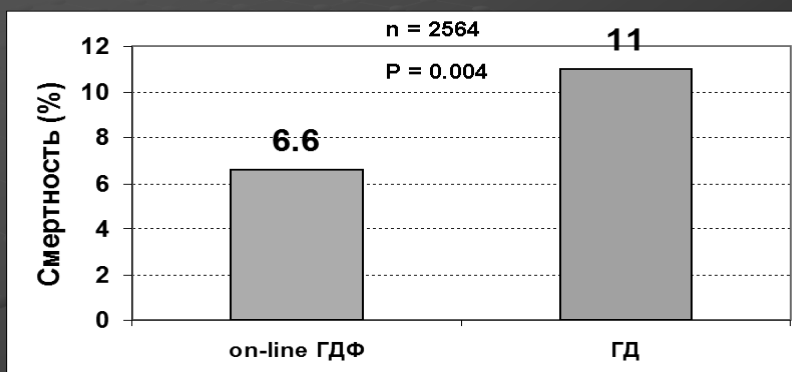
Гемодиализация и летальность



Корректировано по возрасту, полу, расе, стране проживания, диализному «стажу», 14 сопутствующим заболеваниям, сосудистому доступу, весу, Kt/V

B. Canaud, DOPPS Registry

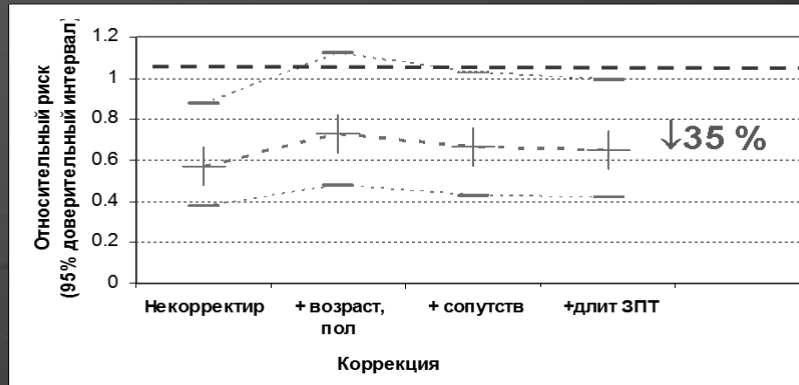
Гемодиализация и летальность



Некорректированные данные

Данные EuCLiD, FMC, 2005

Гемодиафильтрация и летальность



** Сопутств: диабет, опухоли, сердечная недост, периферич сосуд заб-я, др.

Данные EuCLiD, FMC, 2005

Показания к гемодиафильтрации



- Сердечно-сосудистая дисфункция
- Гипотензивные осложнения ГД
- Сахарный диабет
- Пожилой возраст
- Ожирение
- Признаки амилоидоза
- Длительная терапия ГД
- Полинейропатия
- Отсутствие перспективы трансплантации

Алгоритм выбора метода ЗПТ у больных с сахарным диабетом

Каково место перитонеального диализа при диабете?

ПД при СД

- Часто единственно возможный метод ЗПТ
- Высокий риск инфекционных осложнений
- Дополнительная глюкозная нагрузка
- Практически всегда требуется увеличение дозы инсулина
- Возможно интраперитонеальное введение инсулина

Перитонеальный диализ



Метод, основанный на выведении токсичных веществ и жидкости через «перитонеальную мембрану» из внутренней среды организма в диализирующий раствор, находящийся в полости брюшины.

Раздел 7 EBPG для PD

- A. Цели по адекватности диализа должны учитывать выведение как мочевины, так и жидкости (уровень доказательности C)
- B. Указанные цели базируются только на перитонеальном диализе. Выделение мочи и почечный клиренс могут вычитаться из целевых значений
- C. У ануричных больных минимальное целевое значение Kt/V – 1.7/нед (уровень доказательности A), минимальное целевое значение по чистой ультрафильтрации – 1.0 л/сут (уровень доказательности B). Присутствие остаточной почечной функции может компенсировать недостижение данных целевых значений перитонеальным путем (уровень доказательности C).

European Best Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis. Nephrol Dial Transplant 2005;20(Suppl 9):ix 24-27

Выведение метаболитов методами диализа

КЛИРЕНС л/нед	ПОЧКА	ГД нп	ГД вп	CAPD
Мочевина	750	130	130	70
Витамин В ₁₂	1200	30	60	40
Инулин	1200	10	40	20
β ₂ -микроглобулин	1000	0	300	250

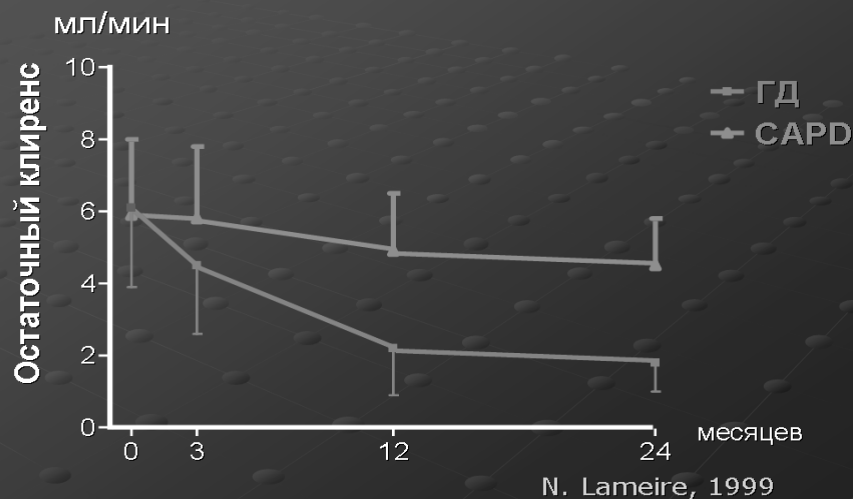
ГДнп - низкопоточный гемодиализ

ГДвп - высокопоточный гемодиализ

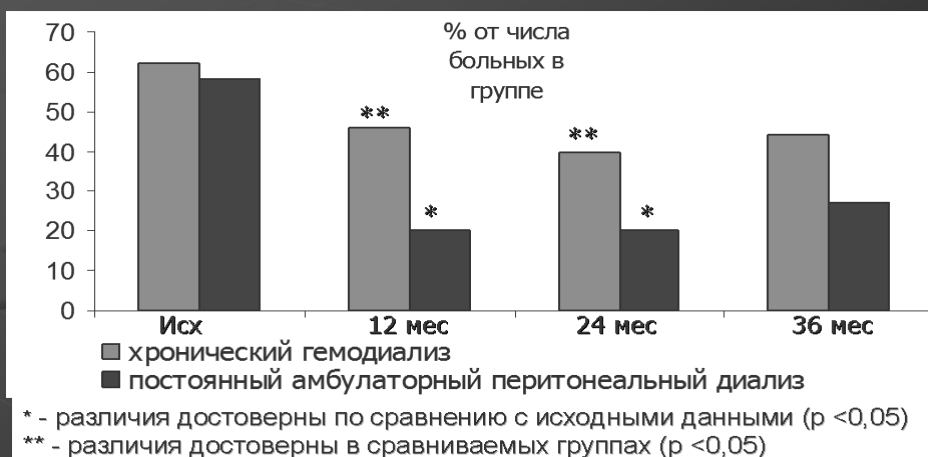
CAPD - постоянный амбулаторный перитонеальный диализ

P.Keshaviah, 1992

Остаточная функция почек на гемо- и перитонеальном диализе

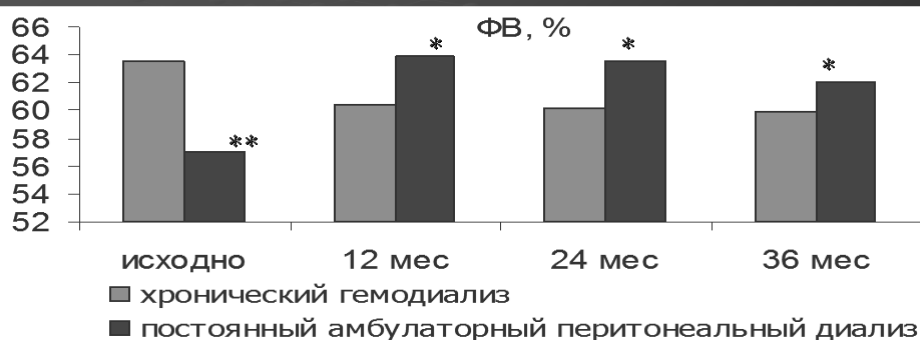


Артериальная гипертензия



Данные ГЦГ, 2000

Сократительная способность миокарда



* - различия достоверны по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$)
 ** - различия достоверны в сравниваемых группах ($p < 0,05$)

Данные ГЦГ, 2000

Алгоритм выбора метода ЗПТ у больных с сахарным диабетом

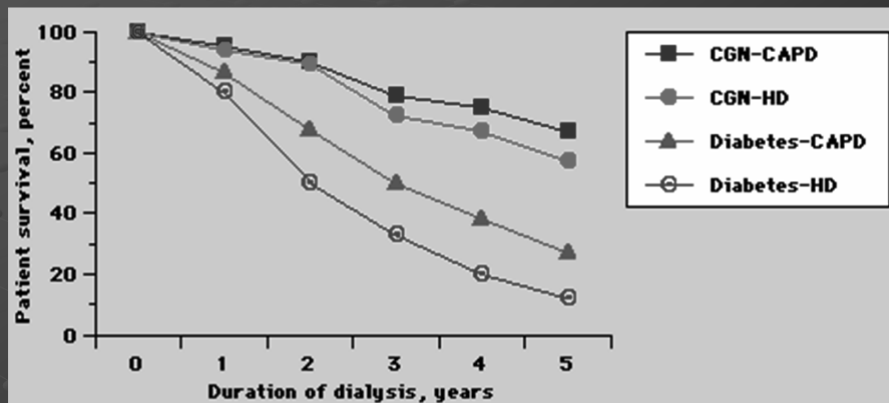
Какой вариант перитонеального диализа предпочтителен?

Варианты хронического перитонеального диализа



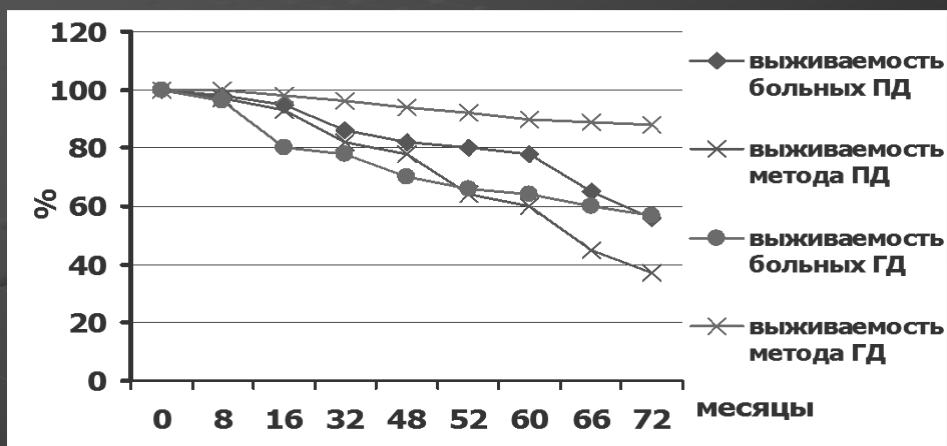
- Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (CAPD - continuous ambulatory peritoneal dialysis)
- Аппаратный перитонеальный диализ (CCPD - continuous cycler-assisted peritoneal dialysis)
- Ночной прерывистый перитонеальный диализ (NIPD - nocturnal intermittent peritoneal dialysis)
- Приливной перитонеальный диализ (TPD - tidal peritoneal dialysis).

Выживаемость больных на гемо- и перитонеальном диализе



C.B.Nelson et al., J Am Soc Nephrol 1992;3:1147

Выживаемость больных и «выживаемость» метода диализа



Данные ГЦГ, 2003

Интраперитонеальное введение инсулина

- Используется только простой инсулин
- Общая суточная доза (все виды инсулина) делится поровну на количество обменов
- К каждому обмену добавляется дополнительно инсулин в дозе
 - 1 ед на каждый литр 1.5% р-ра глюкозы
 - 2 ед на каждый литр 2.5% р-ра глюкозы
 - 3 ед на каждый литр 4.25% р-ра глюкозы

“За и против” при первичном выборе метода заместительной терапии

- Постоянное выведение жидкости и шлаков
- Отсутствие необходимости в сосудистом доступе
- Меньшая нагрузка на сердечно-сосудистую систему
- Лучшая коррекция гипертензии
- Лучшее качество жизни
- Более долгое сохранение остаточной функции почек
- Лучшая коррекция анемии
- Меньшая сенсibilизация
- Меньшая частота вирусных заболеваний

- Большая «выживаемость метода»
- Меньшие ограничения по массе тела
- Предсказуемость дозы диализа до начала лечения
- Отсутствие потерь белков с диализатом
- Отсутствие гипергликемии
- Меньшая частота и выраженность дислипидемий
- Отсутствие специфических осложнений

ПД



ГД

Первичные показания к перитонеальному диализу

- Выраженные сердечно-сосудистые дисфункции
- Заболевания соединительной ткани
- Затрудненный сосудистый доступ
- Сахарный диабет
- Пожилой возраст
- Детский возраст
- Удаленность места жительства от диализного центра или потребность в большей свободе передвижения
- Предпочтительность диализа в домашних условиях
- Осознанный выбор больного

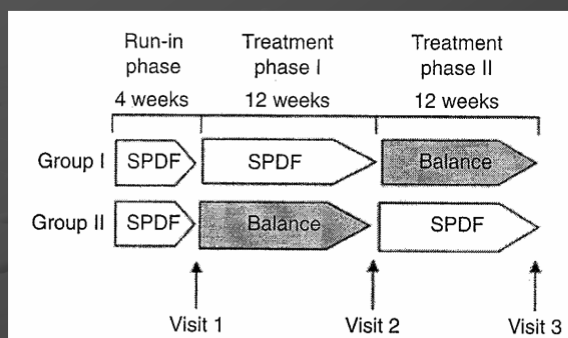
Противопоказания к перитонеальному диализу

- **Абсолютные:**
 - Низкие транспортные параметры «перитонеальной мембраны»
 - Врожденные или приобретенные анатомические изменения брюшной стенки и/или брюшной полости
 - Тяжелые хронические обструктивные легочные заболевания
- **Относительные:**
 - Выраженное ожирение
 - Поликистоз почек
 - Наличие энтеростом и/или уростом
- **К самостоятельному ПД:**
 - Отсутствие достаточного интеллекта и мотивации
 - Ограничение движений или зрения
 - Тяжелые социальные или санитарно-гигиенические условия жизни

Алгоритм выбора метода ЗПТ у больных с сахарным диабетом

Как повысить качество перитонеального диализа?

The Euro-Balance Trial



Williams JD et al. Kidney Int 2004;66:408-418

- В открытом многоцентровом рандомизированном проспективном перекрестном исследовании обследован 71 больной. Одна из групп в течение 12 нед получала стандартный диализный раствор Stay-safe®, затем в течение 12 нед – раствор с нейтральным pH и низким содержанием GDP, другая группа – наоборот, сперва новый раствор, затем – стандартный.

The Euro-Balance Trial

Вероятно, новый раствор имеет влияние на диализную способность перитонеальной мембраны и на функцию почек.. Увеличение перитонеального транспорта, снижение UF приводит к увеличению циркуляторного объема и почечного кровотока и лучшему сохранению остаточной почечной функции.



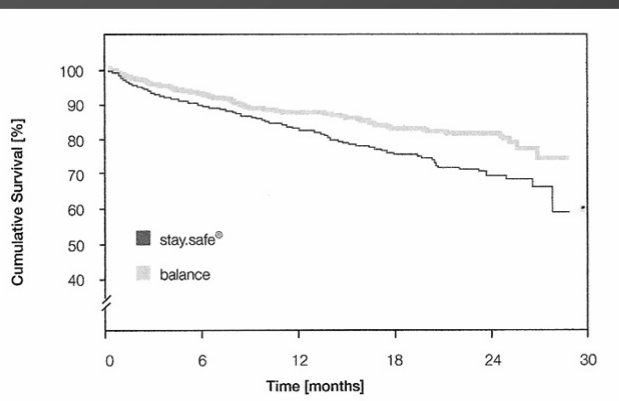
Stay-safe



Balance

Williams JD et al. Kidney Int 2004;66:408-418

рН, GDP и летальность



Lee HY et al. Perit Dial Int 2005;25:248-255

- Выявлены значительные различия выживаемости: для Balance летальность составила 12.2 смерти на 100 пациенто-лет, для Stay-safe – 18.3 ($p < 0.004$).
- При анализе по Карпан-Меер кумулятивная выживаемость соответственно 74% и 62%.

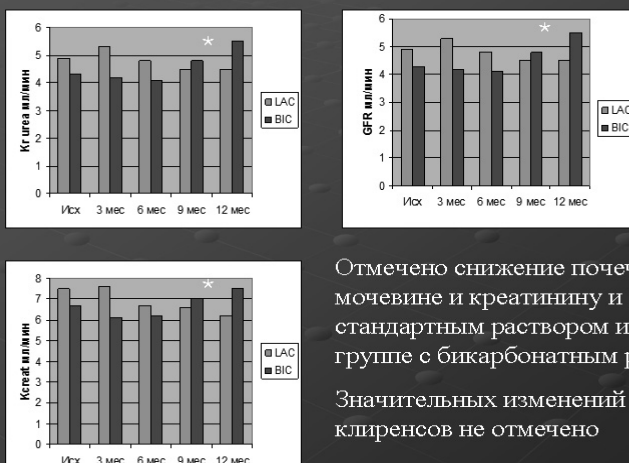
Лактат vs Бикарбонат



- В открытом проспективном рандомизированном исследовании у 36 больных изучены параметры кислотно-основного состояния, адекватности, жидкостного баланса, показателей питания, Са, Р, рТН.
- В течение 12 мес 18 больных лечились стандартным лактат-содержащим перитонеальным раствором (35 ммоль/л, рН 5.5) 18 – чистым бикарбонатным раствором (34 ммоль/л, рН 7.4).

Montenegro J et al. Perit Dial Int 2006;26:89-94

Лактат vs Бикарбонат

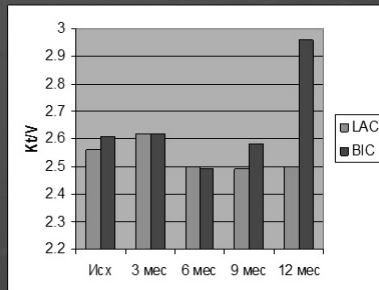
* $P < 0.05$

Отмечено снижение почечных клиренсов по мочевины и креатинину и СКФ в группе со стандартным раствором и повышение в группе с бикарбонатным раствором.

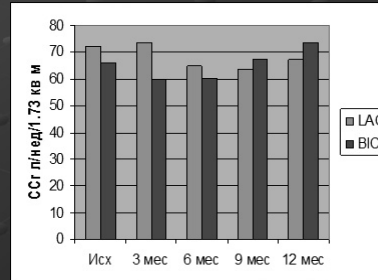
Значительных изменений перитонеальных клиренсов не отмечено

Montenegro J et al. Perit Dial Int 2006;26:89-94

Лактат vs Бикарбонат

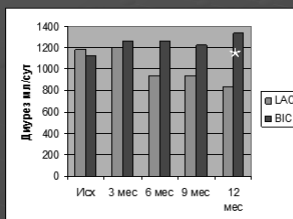


Общие клиренсы по мочевины и креатинину не изменились, отмечена тенденция к нарастанию в группе с бикарбонатным раствором



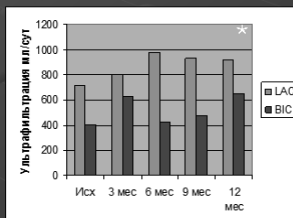
Montenegro J et al. Perit Dial Int 2006;26:89-94

Лактат vs Бикарбонат



* P < 0.05

Диурез в группе с бикарбонатным раствором был достоверно выше по сравнению с группой на стандартном растворе, а ультрафильтрация наоборот, была выше при применении стандартного раствора



Montenegro J et al. Perit Dial Int 2006;26:89-94

Алгоритм заместительной почечной терапии больных сахарным диабетом с тХПН



Заключение

- Все методы заместительной почечной терапии имеют право на применение и ДОЛЖНЫ применяться у больных с СД
- Тактика ЗПТ у больных с СД не имеет принципиальных отличий от тактики лечения больных без СД
- Более высокая частота осложнений обуславливает необходимость более тщательного подхода к оптимизации режима ЗПТ
- Методы диализной терапии являются альтернативными вариантами лечения больных с сахарным диабетом в терминальной стадии ХПН.
- Методом выбора начала диализной терапии у больных с сахарным диабетом, при отсутствии противопоказаний, является ПД.
- По адекватности и экономичности вариантами выбора ПД представляются постоянные (непрерывные): CAPD – постоянный амбулаторный и CCPD – постоянный аппаратный перитонеальный диализ.

Заключение

- Основными вариантами повышения качества диализа у больных с сахарным диабетом представляются:
 - Увеличение частоты и длительности сеансов диализа;
 - Применение диализаторов с высокосовместимыми, высокопроницаемыми синтетическими мембранами;
 - Применение ультрачистого диализирующего раствора;
 - Внедрение конвекционных технологий: методом выбора представляется ГДФ, превосходящая по эффективности и безопасности ГД.
- Основными вариантами повышения качества перитонеального диализа представляются применение растворов с минимальным содержанием продуктов деградации глюкозы, физиологичным рН и бикарбонатным буфером
- Перевод больных по показаниям с ПД на ГД и ГДФ и обратно, а также их комбинация позволяют повысить адекватность лечения, обойти опасности и осложнения альтернативного метода.

Спасибо за внимание !



ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЧИТАЧІВ ТА ВИМОГИ ДО РОБІТ, ЩО ПОДАЮТЬСЯ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЙ В «УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ»

“Український журнал нефрології та діалізу” має мету інформувати читачів з широкого кола питань практичної і експериментальної нефрології та суміжних дисциплін (імунології, біохімії, патоморфології, мікробіології і т.п.).

Журнал структуровано за 5 основними розділами:

1. Точка зору
2. Проблеми організації та економіки нефрологічної допомоги
3. Оригінальні наукові роботи
4. Школа нефролога
5. Редакційна інформація, інформація про наукові форуми, коментарі, рецензії, знаменні дати.

Перший розділ. В цьому розділі друкуються статті, які відображають точку зору на конкретну проблему автора чи авторів.

Другий розділ висвітлює можливі шляхи покращення організаційної складової діяльності нефрологічної служби в Україні на всіх етапах надання спеціалізовані медичної допомоги та її економічний аналіз.

У третьому розділі розміщуються статті, які знайомлять з результатами оригінальних досліджень.

Розділ “Школа нефролога” друкує роботи, метою яких є підвищення нефрологічної грамотності читачів.

Останній розділ інформує про основні науково-практичні події, публікує рецензії, редакційну інформацію і т.п.

Статті публікуються українською, російською та англійською мовами.

Авторський оригінал складається з двох друкованих примірників та ел. версії на дискеті 3,5 дюйма, що набрана у редакторі Word for Windows, збережену як документ Word та RTF. На дискеті необхідно вказати ім'я файлу, що містить текст рукопису.

Один примірник статті візує керівник установи, підпис якого засвідчують круглою печаткою; підписують всі автори, вказуючи прізвища, ім'я, по батькові, посаду, вчене звання та пошто-

ву адресу (з індексом), номери телефонів (домашній, службовий) автора з яким редакція має спілкуватися. Статтю супроводжує направлення установи, в якій вона виконана та експертне заключення про можливість публікації.

Послідовність розміщення матеріалу наступна:

1. УДК;
2. Ініціали та прізвища авторів (мовою, якою написана стаття);
3. Назва статті (мовою, якою написана стаття);
4. Ініціали та прізвища авторів англійською мовою;
5. Назва статті англійською мовою;
6. Назва установи та організації, в якій працюють автори, місто;
7. Ключові слова (8-10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті);
8. Резюме російською та англійською мовами. **Структура викладення резюме в оригінальних наукових роботах повинна відповідати структурі тексту статті, тобто мати підрозділи: “Вступ”, “Матеріали та методи”, “Результати”, “Обговорення” та “Висновки”, в яких стисло подається суть роботи. Об'єм реферату – до 250 слів (0,5 стор.). Резюме до публікацій, що подаються в інші розділи журналу (1,2,4,5) оформляється довільно.**
9. Текст статті;
10. Список використаних джерел за ДСТУ ГОСТ 7.1:2006.

Стаття повинна бути надрукована на машинці або набрана та роздрукована на комп'ютері, на одній стороні аркуша, через півтори інтервали, гарнітурою “Times New Roman”, 14 пунктів, без табуляторів, з полями зліва – 3 см, справа – 1 см., зверху і знизу – по 1,5 см.

Структура викладення тексту статті 1,2,4 та 5 розділів журналу довільна.

Текст оригінальної наукової роботи повинен мати слідувачі підрозділи. Вступ – в якому подається суть проблеми, аналіз результатів до-

сліджень, котрим присвячується означена робота за останні 5-7 років та формулюється мета роботи. В підрозділі “Матеріали та методи” описують дизайн, об’єкти та методи дослідження (тільки авторські або суть авторської модифікації, в інших випадках подається тільки назва методики та її автор), а також використані методи статистичного аналізу. В підрозділі “Результати дослідження” подаються тільки отримані автором (чи авторами) конкретні дані. В підрозділі “Обговорення” отримані результати аналізуються або порівнюються з відомими. У «Заклученні» або «Висновках» коротко подаються результати виконаної роботи та їх узагальнення.

Обсяг оригінальних робіт, включаючи рисунки, список літератури, резюме, не повинен бути більше 12 стор., обсяг оглядів, лекцій, проблемних та дискусійних статей – не більше 15 стор., рецензій – не більше 4с. У списку літератури джерела наводяться за алфавітом – спочатку праці вітчизняних авторів, а також іноземних, опублікованих російською мовою, потім – іноземних авторів, а також вітчизняних, опублікованих іноземною мовою. Всі джерела слід пронумерувати. Обов’язковим є відповідність цифрових посилань у тексті статті та в списку літератури. В оригінальних допускається не більше 8-10 джерел, в огляді літератури – не більше 40 джерел. У посиланнях на книгу слід указати прізвище та ініціали авторів назву книги (якщо чотири і більше авторів – назву книги, а потім за косою рисою – ініціали та прізвище авторів), місто, видавництво, рік видання, загальну кількість сторінок; у посиланнях на статтю – прізвище та ініціали авторів, назву журналу або іншого періодичного видання, збірники наукових праць, рік, номер, номер (том, випуск) і кількість сторінок (від і до); у посиланнях на автореферат кандидатської чи докторської дисертації – прізвище та ініціали автора, назву автореферату, місто, рік видання, загальну кількість сторінок.

Автори несуть відповідальність за правильність даних, наведених в списку літератури. Посилання на цитовані джерела в тексті наводяться цифрами у квадратних дужках.

Ілюстрації (фотографії, мікрофотографії, рисунки, схеми, діаграми) надсилаються в двох екземплярах, перший – розміщується за текстом статті, другий у окремому файлі. На звороті фото- і мікрофотографії, розміром 6х9 см або 5х8 см., обов’язково необхідно вказати її номер, прізвище авторів, помітку “верх”, “низ”. У під-

писах до мікрофотографій слід зазначати метод забарвлення та імпрегнації зрізів, збільшення. Фотографії повинні бути контрастними, на тонкому глянцевому папері, рисунки – чіткими, креслення і діаграми – виконані чорною тушшю. Графіки та схеми не повинні бути перевантажені текстовими надписами. Таблиці повинні бути компактними, мати назву, їх шапка повинна чітко відповідати змісту граф. Цифри в таблиці повинні відповідати цифрам у тексті, опрацьовані статистично. У формулах слід розмічати всі елементи (латинські літери – синім олівцем, грецькі – червоним, малі та великі літери, схожі при написанні літери й цифри).

Усі позначення різних мір, одиниці фізичних величин, результати клінічних і лабораторних досліджень слід наводити відповідно до Міжнародної системи (МС), усі терміни мають бути уніфіковані з урахуванням Міжнародної анатомічної та Міжнародної гістологічної номенклатури, назви захворювань – з урахувань міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, лікарські засоби – з урахуванням Державної Фармакопеї (Х, ХІ). Назви форм та апаратів необхідно наводити в оригінальній транскрипції.

В описанні експериментальних досліджень зазначити вид (згідно з Міжнародною біологічною номенклатурою), стать і число тварин, метод умертвіння або забору матеріалу для лабораторних досліджень згідно з правилами гуманного ставлення до лабораторних тварин.

У тексті загальноприйняті і ті, що часто зустрічаються терміни слід подавати аббревіатурою (перший раз обов’язково розшифрувати).

У редакції здійснюється спецредагування і літературне редагування статей. Статті, оформлені без дотримання правил не приймаються, авторам не повертаються.

Публікації для членів Національного наукового фонду України безкоштовні, для інших – 30 грн. за сторінку відправленої статті (формат А4).

У разі неотримання журналу звертатись за номером (044) 484 00 40 або **e-mail org-metod@inephrology.kiev.ua** до к.пед.н. Козлюк Надії Іванівни.

УВАГА!

АВТОРАМ НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ:

З 1.07.07 р. в Україні введено новий стандарт на бібліографічний опис документів: ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання (ГОСТ 7.1-2003, IDT).

НАУКОВІ РОБОТИ, В ЯКИХ СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ОФОРМЛЕНИЙ БЕЗ ДОДЕРЖАННЯ ВИМОГ ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 НЕ ПУБЛІКУЮТЬСЯ, АВТОРАМ НЕ ПОВЕРТАЮТЬСЯ.

Приклади оформлення бібліографічного опису у списку джерел наводяться у Бюлетні Вищої Атестаційної Комісії України (№3, 2008 рік) або на сайті <http://libraries.osdn.org.ua/ru/docs/standarts/dstu>.