

*Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»
Національний нирковий фонд України*

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (32) 2011

Заснований 04.2004

Виходить 4 рази на рік

Головний редактор — Колесник М.О.

Заступник головного редактора — Степанова Н.М.

Редакційна колегія — Багдасарова І.В.
Дудар І.О.
Дріянська В.Є.
Дядик А.І
Іванов Д.Д.
Лапчинська І.І.
Семидоцька Ж.Д.
Синяченко О.В.

Редакційна рада — Бичкова Н.Г.
Драннік Г.М.
Карпов О.В.
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.

Засновники — Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»,
Національний нирковий фонд України

Свідотство про державну реєстрацію КВ №15721-4193Р від 08.10.2009 р.

Атестовано Вищою атестаційною комісією України,
постанова Президії ВАК №1-05/5 від 01.07.2010 р.

Видається за наукової підтримки Державної установи «Інститут нефрології НАМН України»

Рекомендовано до друку Вченою радою ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
(протокол № 9 від 24.11.2011 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 06.09.2011. Підписано до друку 13.09.2011
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура Ньютон С. Ум. друк. арк. 8
Наклад 500 прим. Замовлення № 250211

Друк ТОВ «Поліграф плюс»

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи
№ 2148 (серія ДК) від 07.04.2005 р.
03062, вул. Туполева, 8, Київ,
тел./факс: (044) 502-39-78
e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

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», 2011

© Колесник М. О., Сайдакова Н. О., Козлюк Н. І., Владзієвська Г. С., Кулизький М.В., 2011

УДК 616.61-8:614.2

М. О. КОЛЕСНИК, Н. О. САЙДАКОВА, Н. І. КОЗЛЮК, Г. С. ВЛАДЗІЄВСЬКА, М.В. КУЛИЗЬКИЙ
МЕДИКО-ПРОФІЛАКТИЧНА ДОПОМОГА ХВОРИМ
НЕФРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ В УКРАЇНІ*М. О. KOLESNYK, N. O. SAIDAKOVA, N. I. KOZLYUK, G. S. VLADZIEVSKA, M.V. KULYZKYI***MEDICAL AND PREVENTIVE CARE TO PATIENTS**
NEPHROLOGIC PROFILE IN UKRAINE

ДУ «Інститут нефрології АМН України», м. Київ

Ключові слова: хвороби нирок, захворюваність, поширеність, забезпеченість лікарями нефрологами, спеціалізовані ліжка, ниркова замісна терапія, гемодіаліз, перитонеальний діаліз, трансплантована нирка.

Резюме: Представлен анализ состояния системы оказания специализированной помощи нефрологическим больным взрослого возраста, региональных особенностей заболеваемости и распространения патологии почек в Украине за 2010 год.

Summary: There is presented the state of the system on rendering specialized aid to nephrological adult patients, of the regional peculiarities of morbidity and outspread of renal pathology in Ukraine in 2010.

Хронічні хвороби нирок (ХХН) — серйозна медична, соціальна проблема, що має державне значення і є важливою як для суспільства, так й для особистості.

Про це свідчить, передусім, поширеність патології, що зумовлена, більшою мірою, залученням нирок в патологічний процес при широкому спектрі захворювань внутрішніх органів і систем. ХХН стають найчастішою причиною втрати працездатності, погіршення якості життя, інвалідності, смертності. Їх лікування тривале і пов'язане із суттєвими витратами, особливо у разі виникнення необхідності у нирковій замісній терапії. Актуальність різних її аспектів зростає з роками, що підтверджується результатами аналізу інформаційних ресурсів, і кожен з них спрямований на покращення якості, ефективності надання спеціалізованої допомоги зазначеній категорії хворих. Проте реальні зміни ситуації неможливі без об'єктивної обізнаності щодо стану інфраструктури нефрологічної служби, кадрового забезпечення в контексті із даними епідеміології.

Зазначені положення обумовили мету роботи. Аналіз та узагальнення базуються на інформації, яка отримана за результатами вивчення офіційної звітності (ф. 47-здоров «Звіт про мере-

жу та діяльність медичних установ», ф. 17 «Звіт про медичні кадри», ф. 12 «Звіт про число захворювань, зареєстрованих у хворих, які проживають в районі обслуговування лікувального закладу», ф. 20 «Звіт лікувально-профілактичного закладу»). Вона була розширена за рахунок інформації національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок, база даних якого поповнюється щорічно з 2004 року з публікацією узагальнених даних під егідою Національної академії медичних наук України, Міністерства охорони здоров'я України та Державної установи «Інститут нефрології АМН України». Такий підхід дозволяє вважати підсумкові положення максимально інформативними.

Спеціалізована допомога дорослому населенню України у 2010 році надавалась 344 лікарями-нефрологами. Забезпеченість ними становила 0,09 на 10 тис відповідного населення і коливалась від 0,02 (Кіровоградська область) до 0,21 (Івано-Франківська); за останні сім років показник зріс на 50%. Варіабельність забезпеченості фахівцями окремих адміністративних територій продемонстрована на рис. 1.

Для надання стаціонарної допомоги хворим нефрологічного профілю на вказаний час в країні функціонувало 1743 ліжка. Спостерігається тенденція до їх зменшення: у 2007 р. їх було більше на 4%. Забезпеченість нефрологічними ліжками дорослого населення становила 0,38 на 10 тис. Значення показника суттєво коливається по областях, а саме: від 0,15 у Херсонській до 0,67 у Чернігівській; найвищим він був у м. Севастополі (0,79) (рис. 2).

Колесник Микола Олексійович
тел.: (0 44) 455 93 76

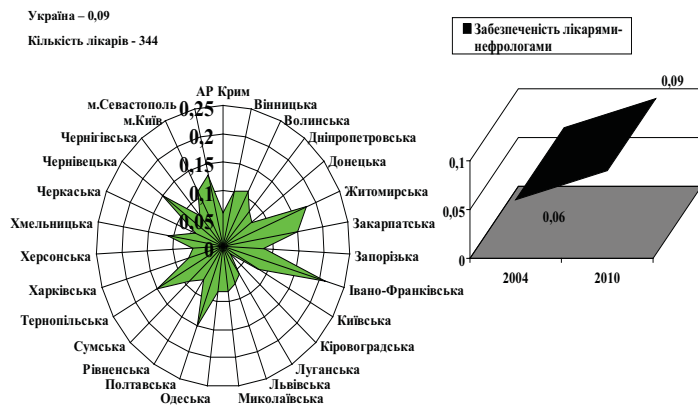


Рис. 1. Рівень забезпеченості лікарями-нефрологами дорослого населення окремих адміністративних територій України у 2010 році (на 10 тис.)

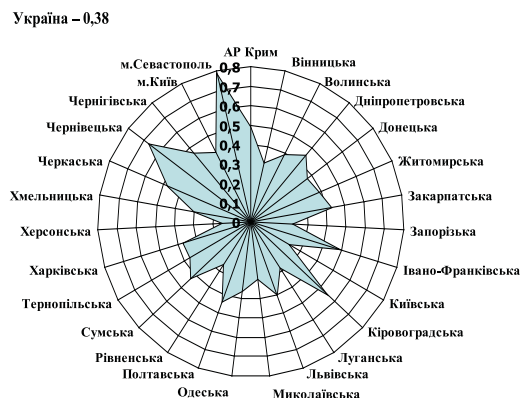


Рис. 2. Забезпеченість нефрологічними ліжками дорослого населення окремих адміністративних територій України у 2010 році (на 10 тис.)

Основний ліжковий фонд зосереджений в обласних та міських клінічних лікарнях (60,6% та 36,9 відповідно), що є цілком логічним з огляду на необхідність певного рівня матеріально-технічного оснащення. Решта — припадає на ЦРЛ та ГІВ (2,1% та 0,4%). Позитивної оцінки потребує відмічена в останні роки тенденція до збільшення потужності відділень обласних лікарень. Разом з тим, розподіл областей за рівнем забезпеченості ліжками практично не зазнав змін. Як і в минулі роки низьким він є у Вінницькій, Запорізькій, Київській, Луганській, Миколаївській, Рівненській, Херсонській та Хмельницькій областях. Доцільно зараз підкреслити, що не змінився й перелік областей, в яких забезпеченість лікарями-нефрологами нижча, ніж в цілому по Україні. До них відносяться 9 областей: Донецька, Кіровоградська, Луганська, Львівська, Рівненська, Херсонська, Харківська, Черкаська, Чернігівська та АРКрим. Порівняльний аналіз свідчить, що найбільш несприятлива ситуація спостерігається в Луганській, Рівненській, Херсонській областях, де забезпечення населення як спеціалізованими кадрами, так й ліжками на 30%-60% нижча, ніж по Україні. Можна вважати її кращою в АРКрим

та 4 областях (Кіровоградській, Львівській, Черкаській, Чернігівській). Вони відносяться до тієї категорії, де при незадовільному забезпеченні лікарями має місце високий рівень забезпеченості ліжками.

Слід наголосити, що на сьогодні проблема полягає не стільки в наданні якісної спеціалізованої допомоги хворим на захворювання, які відносяться до основних нозологічних форм, скільки тим, у яких з різних причин виникла хронічна хвороба нирок і лікування якої вимагає ниркової замісної терапії (НЗТ). Адже рівень захворюваності на гострий та хронічний гломерулонефрит (ХГ) зменшується з кожним роком серед різних верств населення. Зокрема, у 2010 році вони становили 1,3 та 4,1 (на 100 тис.) і були нижчими на 41% та 21% відповідно порівняно з 2004 р. При цьому, більш інтенсивні зміни захворюваності на ХГ простежені серед сільського населення (28% проти 20% серед міського). Завдяки сучасним діагностичним та лікувальним можливостям, якими володіє клінічна медицина, меншою стає й поширеність ХГ: серед всього дорослого населення за вказаний період на 4%, міського — 5,5%, сільського — 1,5% (рис. 3).

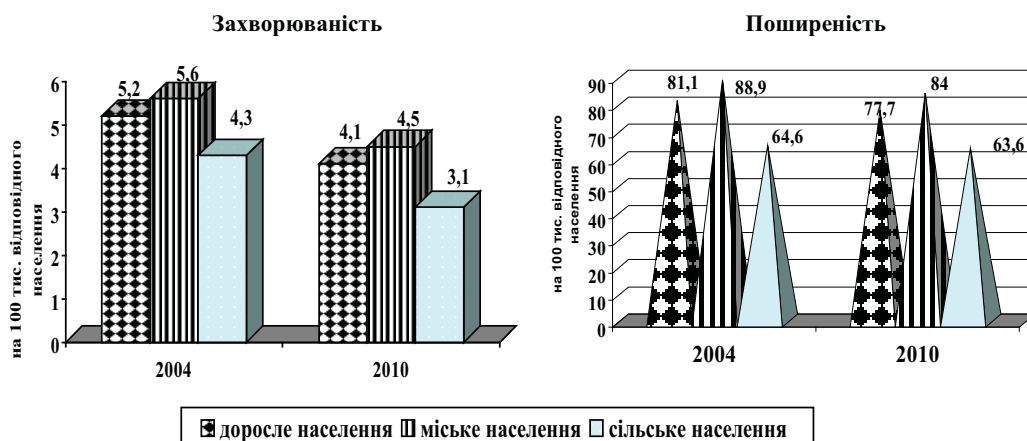


Рис. 3. Поширеність та захворюваність на хронічний гломерулонефрит серед різних верств населення України 18-100 років (2004/2010 рр.)

Водночас хвороби, що є основними причинами розвитку ХХН набувають свого поширення. Передусім це стосується кількості зареєстрованих хворих на групу хвороб «інфекція нирок» і, зокрема, на хронічний пієлонефрит (ХП). З 2004 по 2010 роки їх стало більше на 15% та 17% відповідно і у 2010 р. нараховувалось 671635 та 621235. За вказаний період вперше взятих на облік зменшилось на 5,0% та 9,0% відповідно. Проте наведені дані, на нашу думку, не відбивають реальну картину, а є причиною нестабільної соціально-економічної ситуації в країні, що призводить до низького рівня медичної активності.

Окремо прокоментуємо тенденцію поширеності цукрового діабету (ЦД) та гіпертонічної хвороби (ГХ), які вважаються найбільш загрозливими в аспекті частоти ураження нирок, як

ускладнень їх перебігу. Динаміка відповідних показників подано на рис. 4 і 5. Результати їх аналізу переконливо свідчать про суттєве зростання рівня поширеності кожної патології, інтенсивність якої при ЦД вища серед усіх верств населення; а саме: темп приросту показників становив 27,0%, 23,6% та 36,0% проти 18,6%, 17,1% та 32,2% відповідно для усього населення, міського та сільського. При цьому варто звернути увагу на інший характер динаміки захворюваності. З роками кількість вперше діагностованих випадків ЦД суттєво зростає (на 24,7%, 18,3% та 43,3% серед усього, міського та сільського населення відповідно), а при ГХ - зменшується (на 5,0%, 4,0% та 5,7% відповідно). Логічним наслідком визначених тенденцій є стійке зростання хворих на ХХН.

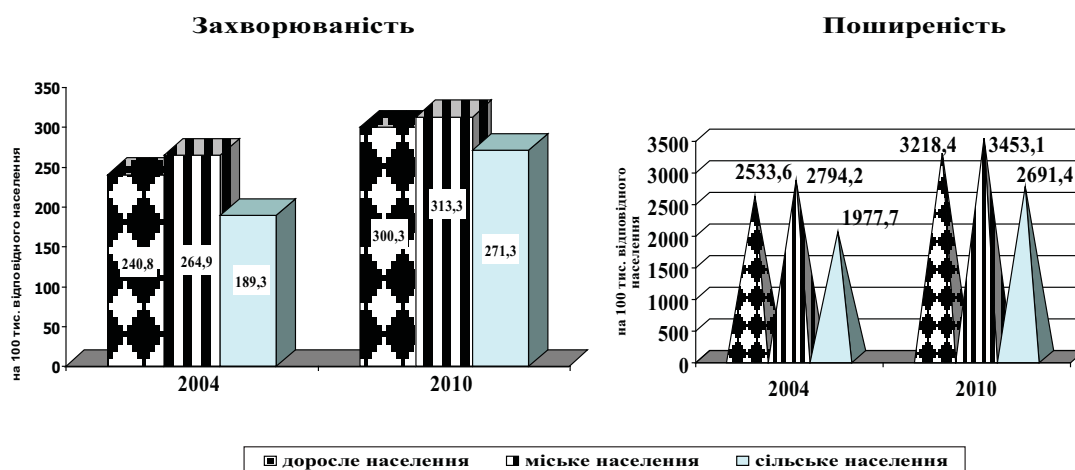


Рис. 4 Динаміка захворюваності та поширеності цукрового діабету серед різних верств населення України 18-100 р. (2004/2010 рр.)

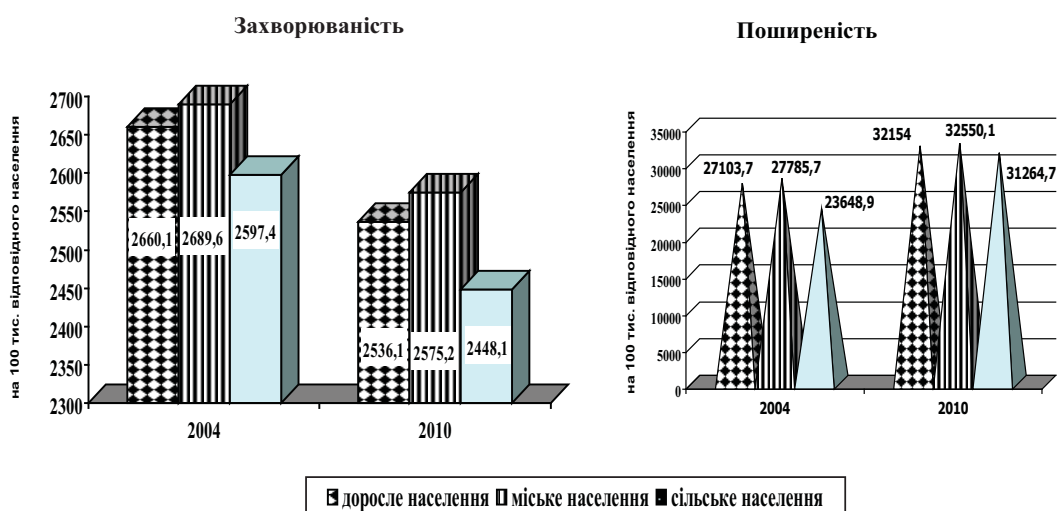


Рис. 5 Динаміка захворюваності та поширеності гіпертонічної хвороби серед різних верств населення України 18-100 р. (2004/2010 рр.)

Підсумовуючи вважаємо доцільним звернути увагу, що під час аналізу показників захворюваності та поширеності нозологічних форм,

що розглядалися вище, простежується загальна особливість. Суть її в перевазі темпів приросту поширеності над темпом приросту захворюва-

ності. За таких умов в країні накопичується контингент хворих з підвищеним ризиком розвитку хронічних хвороб нирок та прогностично обумовленою потребою в НЗТ.

Згідно даним Національного реєстру за 2010 рік показники захворюваності та поширеності ХХН серед дорослого населення України становили 79,1 та 997,9 на 100 тис. Рівень захворюваності серед жителів міст був вищий на 2,3% і дорівнював 79,7 проти 77,9 серед сільських мешканців, тоді як показник поширеності, навпаки, перевищував серед сільських на 7,0%; конкретні дані: 976,6 та 1043,9 відповідно для міського та сільського населення.

У 2010 році на обліку перебувало 456887 хворих на ХХН, 36222 із яких були з вперше встановленим діагнозом (7,9%). Важливими в контексті вищенаведеної інформації для клінічної практики є дані щодо розподілу хворих на ХХН за причинами їх виникнення. Такі відомості подані на рис. 6.

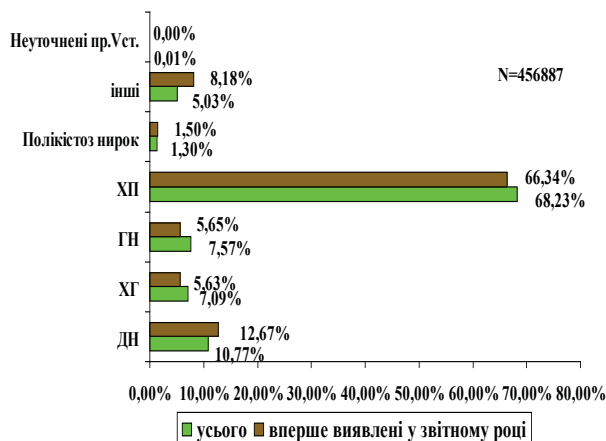


Рис. 6 Розподіл хворих з ХХН за причинами її виникнення - всі стадії (2010 р.)

(ДН – діабетична нефропатія; ХГ – хронічний гломерулонефрит; ГН – гіпертензивна нефропатія; ХП – хронічний пієлонефрит)

Дані свідчать, що структура причин подібна як для усіх, так і вперше виявлених випадків. ХП займає провідне місце в структурі, друге – належить діабетичній нефропатії. Практично однаковою за частотою причин є питома вага хронічного гломерулонефриту та гіпертензивної нефропатії. Таким чином, отримані дані підтверджують необхідність у зосередженні зусиль науковців, клініцистів, лікарів практичної ланки охорони здоров'я, особливо загальної практики/сімейних лікарів на ранньому виявленні відповідних захворювань та своєчасному лікуванні хворих з метою упередження у них розвитку ХХН.

Стратифікація хворих на ХХН за стадіями процесу є визначальною при розробці, плануванні стратегії лікування. На рис. 7 подається така інформація. Як видно, 1,5% із загальної

кількості зареєстрованих хворих на ХХН мають V стадію і потребують НЗТ, тобто таку допомогу повинні отримувати 6802 хворих. Найбільше їх в Донецькій (422), Запорізькій (437), Київській (423) та м. Києві (635). Підкреслимо, що у звітному році з вперше встановленим діагнозом ХХН V стадії було 1221 хворих, що становить 3,4% в структурі розподілу за стадіями.

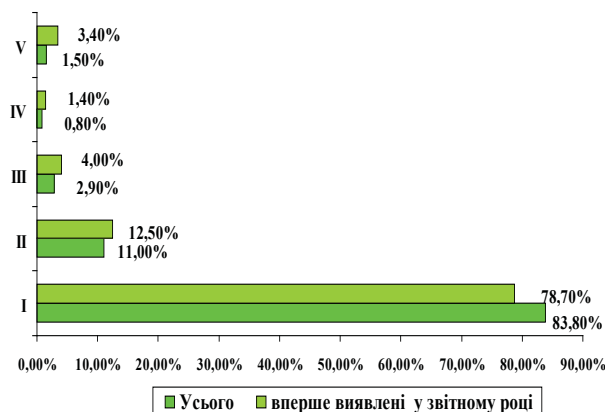


Рис. 7 Розподіл хворих з ХХН за стадіями у 2010 р.
Хворі з ХХН - усього

Основними причинами розвитку є ХГ, ДН, ХП, доля яких в загальній структурі та в структурі вперше виявлених випадків разом становила 78,7% та 75,9% відповідно. Варто зазначити, що порівняно з минулим роком достовірно меншою стала питома вага хронічного гломерулонефриту, як причини, серед вперше виявлених хворих ($34,9 \pm 0,8\%$ проти $40,0 \pm 3,4\%$), водночас спостерігається тенденція до зростання ДН та ГН.

У 2010 році лікування методами гемодіалізу та перитонеального діалізу надавалось у 61 лікувально-профілактичному закладі. Розподіл їх по регіонах представляємо на рис. 8. Детальніший аналіз забезпеченості населення зазначеними видами допомоги подано нижче.

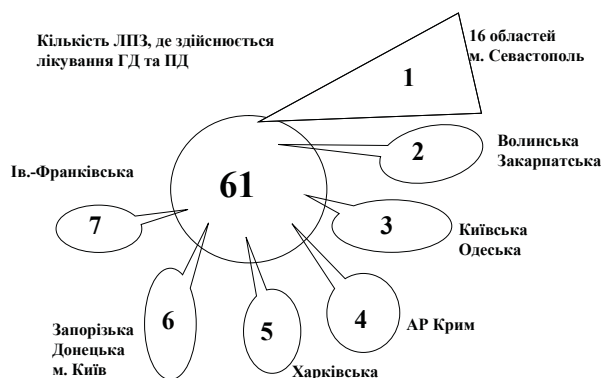


Рис. 8 Кількість закладів, які здійснюють лікування методами гемодіалізу та перитонеального діалізу (2010 р.)

Загальні відомості щодо забезпеченості населення України НЗТ в цілому та за окремими їх видами в динаміці представлені у табл. 1.

Порівняльний аналіз даних таблиці свідчить про позитивну тенденцію. Більше, ніж у двічі зросла загальна кількість діалітичних хворих, а забезпеченість діалізом в цілому по країні зросла з 45,3 до 105,5 на 1 млн населення. При цьому акцент треба зробити на поширенні ПД; кількість таких пацієнтів збільшилась у 6 разів. Варто наголосити й на збільшенні хворих, які

вперше починають отримувати діалітичну терапію, при цьому темп приросту їх при ПД суттєво перевищує показники при ГД. Логічно звідси виглядають зміни у співвідношенні видів НЗТ, вони вказують, що в клінічній практиці з роками впровадженню методу надається належне значення. В результаті у 2010 р. забезпеченість населення України НЗТ становила 122,4 на 1 млн. Конкретні дані стосовно окремих її видів представляються наступним чином: ГД – 91,3; ПД – 14,2; ТН – 16,9.

Таблиця 1

Забезпеченість НЗТ населення України (2004-2010 рр.)

Показники		2004	2010	Приріст (%)
Кількість ГД хворих	Абс.	2038	4181	1052
	На 1млн населення	42,9	91,3	112,8
Кількість ГД хворих, що вперше взяті на лікування	Абс.	484	766	58,3
	На 1 млн населення	10,2	16,7	63,7
Кількість ПД хворих	Абс.	110	650	490,0
	На 1 млн населення	2,3	14,2	508,7
Кількість ПД хворих, що вперше взяті на лікування	Абс.	61	167	174,0
	На 1млн населення	1,3	3,6	177,0
Загальна кількість діалітичних хворих (ГД+ПД)	Абс.	2148	4831	125,0
	На 1 млн населення	45,3	105,5	133,0
Кількість «нових» хворих, що взяті на лікування діалізом (ГД+ПД)	Абс.	545	933	71,2
	На 1 млн населення	11,5	20,4	71,4
Співвідношення видів діалізу	% ГД	94,9	86,5	-9,0
	%ПД	5,1	13,5	165,0
Кількість хворих з функціонуючою трансплантованою ниркою (ФТН)	Абс.	434	772	77,9
	На 1 млн населення	9,1	16,9	86,8
Всього хворих на НЗТ	Абс.	2582	5603	117,0
	На 1 млн населення	54,1	122,4	126,2
Співвідношення видів НЗТ	% ГД	78,9	74,6	-5,4
	%ПД	4,3	11,6	170,0
	% ТН	16,8	13,8	-18,8

Нижче подаємо регіональні особливості забезпеченості населення НЗТ. У 8 областях (Вінницькій, Закарпатській, Миколаївській, Полтавській, Рівненській, тернопільській, Харківській, Черкаській) та м. Севастополі показник близький до усередненого значення в цілому по Україні і коливання його не перевищують

±10,0%. До другої групи відносяться регіони, в яких показник вищий на 20% і більше. До таких входять 8 областей і столиця (Волинська, Житомирська, Запорізька, Івано-Франківська, Львівська, Одеська, Хмельницька, Чернігівська). Продовжує викликати тривогу ситуація у 8 областях, де забезпеченість НЗТ зберігається низькою усі роки

спостереження (Дніпропетровська, Донецька, Київська, Кіровоградська, Луганська, Сумська, Херсонська, Чернівецька). Простежується логічна особливість, яка полягає у високому рівні забезпеченості ПД у областях з низьким рівнем забезпеченості ГД, а саме: АРКрим, Вінницька, Львівська, Миколаївська, Одеська, Полтавська, Харківська, Чернігівська. Поглиблений аналіз стану окремих видів НЗТ подаємо далі.

Гемодіаліз в структурі НЗТ. Як відмічалось, доля ГД у загальній структурі НЗТ у 2010 році складала 74,6%. На цей час в 61 відділенні нефрології та/або

діалізу надавався зазначений вид допомоги, функціонувало 724 діалітичних апаратів. Забезпеченість ними по Україні становила 1,6 на 100 тис населення і коливалась від 0,6 в Черкаській до 3,8 у Волинській області. Забезпеченість апаратами адміністративних територій України представлена на рис. 9. Доцільно відмітити 6 областей, де величина показника 1,0 і менше (Дніпропетровська, Кіровоградська, Луганська, Херсонська, Черкаська, Чернівецька). У середньому на одному апараті було виконано 683,6 гемодіалізів.

Україна – 1,6

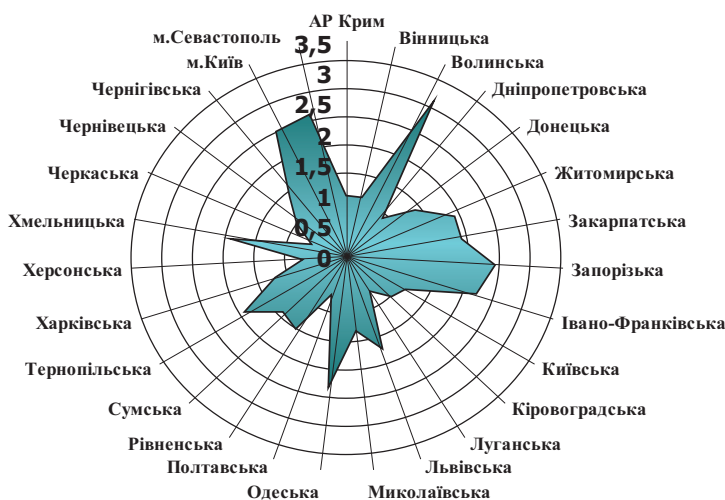


Рис. 9 Рівень забезпеченості апаратами для гемодіалізу адміністративних територій (на 100 тис. населення) (2010 р.)

Динаміка кількості ГД-апаратів та числа сеансів представлена на рис. 10. Аналіз даних рисунку свідчить про позитивні тенденції, а саме: за 7 років кількість апаратів зросла на 96,7%; число сеансів – на 3,1%. Інтенсивність використання ГД машин має значні регіональні від-

мінності. Неадекватно вони експлуатуються у Донецькій (481,1), Одеській (497,3), Черкаській (397,5) областях та м. Севастополі (414,2), тоді як у Херсонській області кількість гемодіалізів на один апарат становила 1215,3.

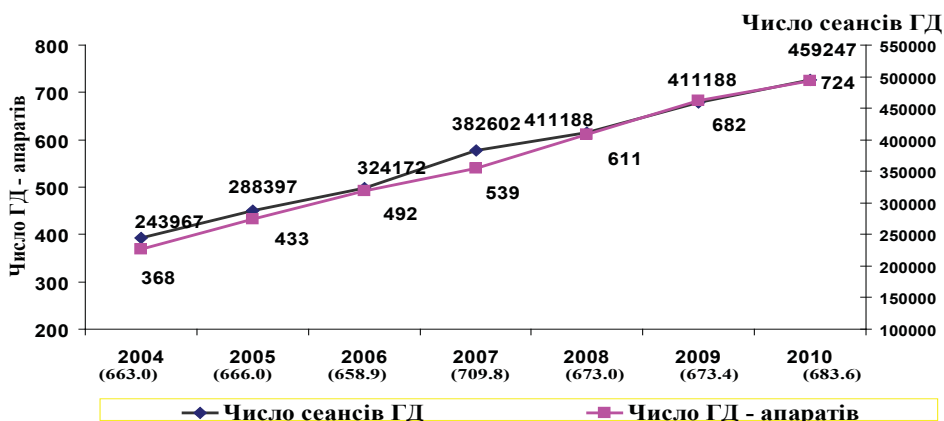


Рис. 10 Динаміка кількості ГД-апаратів та числа сеансів гемодіалізу в 2004- 2010 роках (цифрами в дужках під роком позначено число сеансів в перерахунку на 1 ГД - апарат)

Із загальної кількості хворих (4181), які отримували ГД, чоловіків було 56,4%, жінок — 43,6%. Переважно це люди працездатного віку, а саме: у віці 18-44 роки їх було 44,5%; 45-64 — 47,4%; старших за 64 роки лише 7,2%, а до 17 років ще менше — 0,9%. Вперше почали лікуватися у звітному році 766 хворих, що у розрахунку на 1 млн населення становило 16,7. Абсолютне число коливалось від 5-7 хворих у м. Севастополі та Київській області до 69 — у Черкаській, замітно, що жодного «нового» хворого не було у Дніпропетровській області. Повіковий розподіл не виділяється своєю особливістю, 91,5% — припадало на 18-64 роки.

Нижче подаємо деякі лабораторні та клінічні дані про стан хворих, які лікувались методом гемодіалізу. Аналіз показника ekt/v , який був розрахований у 82% пацієнтів, свідчить, що переважна їх більшість отримали адекватну дозу діалізу; у 86,6% величина його була більшою 1,2. Разом з тим, кожний третій — п'ятий в АРКрим, Донецькій, Київській, Харківській областях потребували більшої дози; а у Тернопільській, Чернівецькій, Чернігівській кількість таких випадків досягла 37-49%. Артеріальна гіпертензія (АГ) мала місце у 71,8% пацієнтів, що в контексті вище наведених даних звертає на себе увагу, особливо якщо у 9 областях відсоток хворих із АГ досягав 80-96,3% (Дніпропетровській, Донецькій, Івано-Франківській, Кіровоградській, Тернопільській, Харківській, Херсонській, Хмельницькій, Чернівецькій).

Рівень гемоглобіну був ≥ 110 г/л мін у 28,8% серед усіх пацієнтів. В різних областях відсоток варіював від 7,6% у Полтавській до 56,9% — у Волинській. Така ситуація пов'язана з низьким рівнем забезпечення еритропоєтином (59,4%). Препарати заліза використовували 90,8% хворих. Кількість пацієнтів з гіпоальбумінемією складала 10,7% в цілому по країні і коливалась від 0,4 у Львівській до 42,7% — у Чернівецькій.

Як відомо, за станом кальцій-фосфорного обміну також можна судити про адекватність ГД. У 2010 році 79% та 84,3% хворим на ГД відповідно визначали їх вміст у сироватці крові. Проте лише у 5 областях (Вінницькій, Закарпатській, Запорізькій, Луганській, Чернівецькій) та м. Севастополі аналіз робився усім хворим.

Гіперкальціємія була у кожного четвертого обстеженого, при цьому найбільше випадків мало місце в АРКрим (61,2%), Івано-Франківській (41,0%), Кіровоградській (44,1%), Луганській (48,6%), Одеській (74,7%), Полтавській (42,1%), Рівненській (68,7%), Харківській (53,1%), Херсонській (53,1%) та у м. Севастополі (47,5%). Гіперфосфатемія була у 45% обстежених. В областях відсоток хворих з гіперфосфатемією коливався від 1,9 у Чернівецькій до 95,3% в Одеській. Рівень паратиреоїдного гормону визначався у

1796 (43%) хворих і у 42,3% з них він був в межах норми. Серед загальної кількості хворих (4181), які перебували на ГД, 3607 (86,3%) отримували фосфорзв'язуючі препарати. При цьому переважають кальційміснті фосфатбіндери.

Доля хворих з індексом маси тіла менше 25 кг/м^2 складала 40,7%; більше половини їх в 7 областях (Вінницькій, Закарпатській, Кіровоградській, Луганській, Львівській, Харківській, Херсонській) та в містах Києві та Севастополі.

Таким чином, наведені вище дані свідчать про суттєві проблемні питання, які залишаються актуальними на тепер. Серед них є керовані і некеровані. На жаль не завжди можна вплинути на рівень забезпеченості ГД-апаратами, але досягти їх адекватного максимального використання необхідно. Підвищення ефективності лікування ГД хворих потребує спрямування зусиль по забезпеченню адекватної дози діалізу, об'єктивними критеріями якого є значення ekt/v на рівні 1,2 і більше, досягнення цільових рівнів гемоглобіну (110 г/л) та альбуміну (35 г/л), артеріального тиску ($< 140/90$ перед діалізом), показників рівня кальцію (2,1-2,35), фосфору ($< 1,75$), паратгормону (300-1200).

Загальні відомості щодо перитонеального діалізу. У 2010 році ПД використовувався в усіх регіонах України, за винятком Кіровоградської та Чернівецької областей. Як відмічено вище, доля його в загальній структурі НЗТ становила 11,6% і 13,5% — в структурі діалітичної терапії. Порівняно з 2004 р. вона стала більшою в 2,7 та 2,6 разів відповідно. Усього ПД отримало 650 хворих проти 110 у 2004 р.; з розрахунку на 1 млн населення — 14,2 та 2,3 відповідно. Найбільше їх було в АРКрим (56), Львівській (41), Одеській (73), Полтавській (63), Харківській (75), м. Києві (40). 10 хворих ПД одержувало в 6 областях (Волинській — 5, Донецькій — 7, Закарпатській — 10, Запорізькій — 1, Рівненській — 10, Тернопільській — 6).

Суттєвої різниці за статтю, як і при ГД, не спостерігалось; чоловіків було 48,2%, жінок — 51,8%. В працездатному віці перебувало 92% пацієнтів. Вперше взяті на лікування 167 осіб. Із 20 адміністративних територій, у яких надавалась така допомога, найбільше хворих розпочали її отримувати в Одеській (26), Полтавській і Львівській (по 19), Луганській (14), Миколаївській (12), Харківській (13); до п'яти хворих у Волинській, Донецькій, Житомирській, Закарпатській, Рівненській, Сумській, Хмельницькій, Черкаській та м. Севастополі. Серед них у віці до 17 років було біля 2%, після 64 років — близько 10%; основна частина (88%) — була представлена хворими працездатного віку.

Суттєвої повікової різниці хворих, які лікувались ГД та ПД не виявлено.

Аналіз інформації про стан здоров'я хворих за даними реєстру показав, що серед 408, яким

розраховувався показник ект/в у 87,5% він був $\geq 1,7$; відсутні дані Кіровоградської, Луганської, Полтавської, Рівненської областей.

Корекція артеріальної гіпертензії у пацієнтів даної категорії є достатньо складним питанням. Її мають 70,2% із загальної кількості і лише 29,8% - припадає на хворих з досягнутими значеннями цільового АТ. Серед 650 зареєстрованих на ПД хворих — 438 (96,1%) отримують гіпотензивну терапію. У більшій половині (62,5%) діагностовано анемію; у 8 областях вона була у 95-100% (Вінницькій, Запорізькій, Івано-Франківській, Львівській, Луганській, Рівненській, Херсонській, Хмельницькій). У зв'язку з чим 55,4% хворих отримували еритропоетин, а 86,3% - препарати заліза. Стан мінерального обміну, який є важливим в аспекті адекватності ПД, оцінювався за вмістом кальцію (у 80% хворих) та фосфору (у 79,2% випадках). У кожного третього виявлена гіпокальціємія, а у 41% — гіперфосфатемія. 83,7% усіх ПД пацієнтів використовували фосфатбіндери, серед них переважав карбонат кальцію.

Трансплантація нирки. На 31.12.2010 року зареєстровано 772 пацієнти з функціонуючим нирковим трансплантатом. Найбільше їх було в Запорізькій (128), Донецькій (88), Львівській (56), Харківській (47) областях та м. Києві (53). Переважали люди працездатного віку (18-64 роки) — 87,2%. У звітному році трансплантували нирку 108 хворим. При тому, що серед них також більшість перебувала у працездатному віці (80,6%), проте практично кожен п'ятий був до 17 років.

Трансплантат від живого донора отримали 494 хворих (64,0%), 278 (36%) — була трансплантована трупна нирка. Доцільно відмітити, що п'ять років тому зазначене співвідношення було зворотнім, що свідчить про недостатність нормативно-правової бази. В першому випадку

у 92,5% (457) донорами були родичі, у 3,4% - подружжя, у 4,0% - інші. Основні якісні показники допомоги зазначеної категорії пацієнтам подаємо нижче, разом з іншими видами НЗТ.

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ НЗТ.

Передусім підкреслимо, що у 2010 році із 6802 хворих з V ст. ХНН ниркову замісну терапію отримувало 5562 хворих, не отримували 1240 хворих, з яких 142 хворих померло.

За результатами аналізу інфікованості вірусом В і С або імунодефіциту хворих, що отримували різні види НЗТ, можна зробити наступні висновки. Найбільшою питома вага інфікованих спостерігалась серед хворих на ГД (838 осіб, 20%), дещо більше, ніж удвічі менше їх було серед пацієнтів із трансплантованою ниркою (9,2%) і лише 2,8% - при ПД. Щоб підкреслити позитивні результати, відмітимо, що тільки в минулому році показники становили при ГД — 22,7%, ПД 3,1%. Суттєво меншою виявилася частка інфікованих протягом звітнього року, а саме при ГД — 0,9%, ПД та ТН — по 0,3%, тоді як в минулому році при ГД вона становила 2,0%.

Слід підкреслити, що у 9-ти областях рівень інфікованих при ГД перебуває в межах від 25,6% до 43,3%, що потребує підвищеної уваги (Вінницькій, Волинській, Житомирській, Закарпатській, Запорізькій, Рівненській, Харківській, Черкаській, Чернігівській).

Прокоментуємо показники виживання при окремих видах НЗТ. Розподіл хворих за тривалістю лікування ГД, ПД, ТН подано на рис. 11. Як видно, найбільше їх, як і у минулі роки, припадає на перші три роки, в наступні періоди спостереження, кількість хворих поступово зменшується. Слід звернути увагу на результати ПД — частка їх перевищує 50% і є самою значною в перші роки лікування, тоді як довше живуть із трансплантованою ниркою.

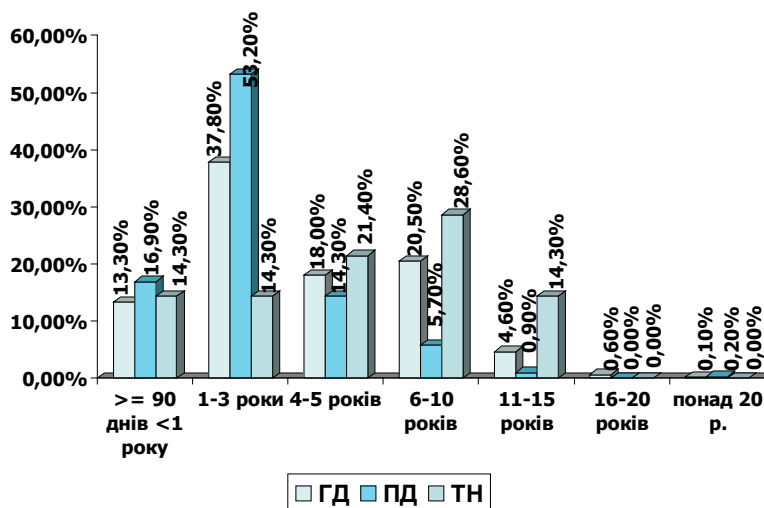


Рис. 11 Розподіл хворих за тривалістю лікування гемодіалізом, перитонеальним діалізом, функціонуючим трансплантатом (2010 р.)

Одним із критеріїв результативності тим чи іншим способом лікування є факт заміни його на інший. У 2010 році 43 хворим (1,0%) ГД було замінено на ПД, 69 (10,6%) - , навпаки, ПД на ГД, а 16 хворих (12,1%) з ТН перевели на ГД. Крім того, 65 осіб з ТН (8,4%) залишались під наглядом але мали діагностично підтверджену порушену функцію трансплантату. Найбільше випадків заміни ГД на ПД мало місце в АРКрим, Миколаївській та Херсонській областях, ПД на ГД – в Київській (72,2%), Одеській (23,3%), Тернопільській (33,3%), Чернігівській (21,7%), ТН на ГД - в Закарпатській (11,1%) та Кіровоградській (12,5%). В структурі причин заміни лікування 112 хворим переважали ускладнення з боку черевної порожнини (41,1%), на другому місці були ускладнення судинного доступу (17,0%), на неадекватність ПД чи ГД припадало 12,5% та 7,1% відповідно; суттєву частку становила відмова хворих від того чи іншого виду діалізу (22,3%). Замітимо, що практично половина ускладнень у хворих з боку черевної порожнини приходилось на Київську та Одеську області, а судинного доступу – АРКрим та Миколаївську область.

Окремо прокоментуємо ускладнення у хворих на ХХН, які лікувались методом ПД. Із 650 хворих їх мали 110, що становило 16,9%. У 98 із 110 таких випадків був перитоніт (89,1%), у 9 (8,2%) - інфекція виходу катетера, у 3 (2,7%) – тунельна інфекція. Звертає на себе увагу частота перитоніту у Одеській області, де ускладнення мало місце у 20 з 73 хворих (27,4%), та в Харківській у 23 із 75 (30,7%).

У 2010 році серед 4181 хворого, що отримували ГД, померло 361 – 8,6%, дещо більша величина показника (9,7%) була у тих, хто лікувався вперше в звітному році. За кількістю померлих (відсоток яких перебуває в межах 10-17,4) виділяються 10 областей (Волинська, Запорізька, Львівська, Полтавська, Рівненська, Тернопільська, Харківська, Херсонська, Черкаська, Чернігівська) та м. Севастополь. Найчастіше (65,1%) хворі помирають впродовж перших трьох років і практично кожний третій із тих, хто перебував на ГД 4-6 років. Серед причин смерті лідують серцево-судинні захворювання (73,7%), 10,2% - припадає на цереброваскулярні хвороби (10,8% - приходить на решту). При тому, що питома вага померлих серед ПД хворих ста-

тистично не відрізняється від величини показника при ГД ($8,0 \pm 1,0\%$ проти $8,6 \pm 1,4\%$ відповідно), число таких випадків серед пацієнтів, які почали вперше отримувати вказаний вид допомоги в 2,7 разів менший: $3,6 \pm 1,4\%$ проти $9,7 \pm 1,1\%$ при ГД ($p < 0,05$). Треба виділити Волинську область де 40% померло, серед загальної кількості хворих на ПД, Полтавську де показник становив 20,6% та Хмельницьку – 15,8%. В даному випадку серед причин також переважали серцево-судинні захворювання, проте їх питома вага значно нижча ($46,2\%$ проти $73,7\%$ при ГД) тоді як інфекційні хвороби є вдвічі частішою причиною ($7,7\%$ проти $3,6\%$ при ГД); близька між собою частота цереброваскулярних хвороб та новоутворень. Найчастіше пацієнти, які перебувають на ПД, також помирають впродовж трьох років ($69,2\%$), кожен п'ятий – в наступні 4-10 років, решта ($3,8\%$) не доживає до 20 років лікування.

Проблема втрати трансплантату залишається актуальною. У 2010 році із 772 пацієнтів з ТН таких випадків було 32 (4,1%), біля 44% внаслідок смерті, у 31,3% - хронічного відторгнення, у 9,4% та 6,3% - до цього призвели серцево-судинні та інфекційні ускладнення відповідно. Варто зазначити, що пацієнт з ТН живуть триваліше, ніж ті, що отримують ГД чи ПД. Адже в перші три роки помирає 35,7% тоді, як через 4-10-50%; 14,3% живе до 15 років.

ВИСНОВКИ

1. Захворюваність та розповсюдженість ХХН має значні міжрегіональні відмінності, а їх встановлений рівень не співвідноситься з такими в Європі (8%) або США (12%).
2. Домінуючими причинами ХХН є хронічний гломерулонефрит та діабетична нефропатія.
3. Забезпеченість методами замісної ниркової терапії залишається вкрай незадовільною.
4. Покращити ситуацію може створення та реалізація загальнодержавної програми розвитку нефрологічної допомоги та імплементація клінічних настанов, стандарту, протоколів діагностики та лікування хворих на ХХН.

Надійшла до редакції 01.06.2011

Прийнята до друку 24.11.2011

© Бездетко Н.В., 2011

УДК: 616.61.003.1-085.38-073.27:616.155.194]-085

Н.В. БЕЗДЕТКО

**КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ЭРИТРОПОЭТИНОВ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ**

N. BEZDETOKO

**CLINICAL AND ECONOMIC ASPECTS USE OF THE DRUG ERYTHROPOIETIN TO TREAT ANEMIA IN
PATIENTS RECEIVING DIALYSIS**

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Ключевые слова: фармакоэкономика, хроническая болезнь почек, анемия, эритропоэтины, активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия эпоэтин-бета, Мицерера.

Резюме. Наиболее эффективным методом лечения анемии у больных с хронической болезнью почек является заместительная терапия эритропоэтинами. В данном исследовании проведена сравнительная оценка фармакоэкономической эффективности применения активатора рецепторов эритропоэтина длительного действия препарата Мицерера по сравнению с эритропоэтинами многократного введения — препаратами рЭПО-альфа (Эпрекс®) и рЭПО-бета (Рекормон®) для лечения анемии у больных на гемодиализе в условиях украинской системы здравоохранения. Фармакоэкономический анализ проведен при помощи моделирования с построением дерева решений и метода минимизации затрат. Данные об эффективности препаратов рЭПО взяты из рандомизированных клинических исследований MAXIMA, PROTOS и RUBRA. В результате анализа выявлено, что перевод с препаратов рЭПО- и рЭПО-б на терапию Мицерерой пациентов с ХПН на гемодиализе в стадии поддерживающей терапии анемии позволяет снизить средние затраты на лечение анемии у одного пациента в 1,1-1,5 раза.

Summary. The most effective method for treating anemia in patients with chronic kidney disease is replacement therapy with erythropoietin. In the present pharmacoeconomic research was made the evaluation of effectiveness and economic consequences of treating anemia with different types of recombinant human erythropoietin - shorter-acting rEPO-alfa (Eprex), rEPO-beta (Recormon) and a new continuous erythropoietin receptor activator Mircera in patients with chronic kidney disease on hemodialysis in Ukrainian. Pharmacoeconomic analysis was performed using the methods decision tree and cost minimization analysis. Data on the efficacy of rEPO were taken from randomized clinical trials MAXIMA, PROTOS and RUBRA. A result of analysis revealed that the substitution of shorter-acting ESAs treatment Mircera can reduce the average cost of treatment of anemia for patients on hemodialysis in 1.1-1.5 times per patient.

Вступление. Одной из актуальных проблем современной нефрологии является хроническая болезнь почек (ХБП) — заболевание, характеризующееся длительными (не менее 3 месяцев) структурными и/или функциональными почечными изменениями по данным клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических исследований [6, 14]. Конечным результатом прогрессирования ХБП является формирование хронической почечной недостаточности (ХПН), которая приводит к существенному ухудшению качества жизни и преждевременной смерти пациентов [5].

Частым осложнением ХБП является анемия. Она представляет собой состояние, харак-

теризующееся снижением уровня гемоглобина (Hb) для мужчин и женщин после менопаузы Hb <120 г/л, для женщин в доменопаузном периоде и у пациентов препубертатного возраста Hb <110 г/л [11, 14]. Анемия может возникать еще задолго до терминальной стадии ХПН (диализа) и затем усиливаться по мере ее прогрессирования. На ранних стадиях ХБП анемия встречается у 5-20% больных, а у пациентов, находящихся на диализе — в 95% случаев. Наличие анемии является одним из основных факторов, ухудшающих состояние больных с ХПН. Выраженность и длительность анемии при ХПН во многом определяет тяжесть состояния и прогноз жизни больных. Напротив, ликвидация анемии способствует торможению темпов прогрессирования ХБП, частичному улучшению функции почек, продлевает додиализный период, повышает качество и продолжительность жизни пациентов путем органопротекции сердца и головного мозга [7, 11, 12].

На сегодняшний день считается, что основной причиной анемии у больных с ХПН являет-

Наталія Володимирівна Бездетко
bezdetkofarm@gmail.com

ся снижение синтеза почками гормона эритропоэтина [4]. Внедрение в клиническую практику лекарственных препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рЭПО) открыло новую эру в терапии анемии у больных с патологией почек. В клинических исследованиях доказано, что при использовании рЭПО уменьшается риск летального исхода, снижается частота и длительность госпитализаций, замедляется прогрессирование ХПН, уменьшается риск инфекционных осложнений и повышается качество жизни пациентов. Как наиболее эффективный метод лечения заместительная эритропоэтин-терапия включена в стандарт лечения больных ХБП, имеющих анемию [8, 18]. Она обычно состоит из 2 фаз (периодов): начальной фазы коррекции и следующей за ней фазы поддерживающей терапии.

В Государственном формуляре лекарственных средств Украины эритропоэтины представлены двумя МНН (эпоэтин альфа и эпоэтин бета), которым соответствуют семь торговых наименований лекарственных препаратов различных производителей, имеющие, соответственно, разную цену. С учетом того факта, что пациенты с ХБП должны лечиться на протяжении всей жизни, наряду с клиническими важное значение приобретают экономические аспекты лечения.

Целью данного исследования явилась сравнительная оценка клинико-экономической эффективности применения различных препаратов эритропоэтинов для поддерживающей терапии анемии у больных с ХБП на этапе диализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сравнение клинико-экономической эффективности проведено между оригинальными препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина альфа (препарат Эпрекс, «Janssen-Cilag», Швейцария), эритропоэтина бета (препарат Рекормон, «Hoffmann La-Roche», Швейцария) и активатором рецепторов эритропоэтина длительного действия — метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета (препарат Мирцера, «Hoffmann La-Roche», Швейцария).

Основным критерием выбора препаратов для анализа было наличие прямых сравнительных клинических исследований с высоким уровнем доказательности [3, 13, 15]. Биоаналоги оригинальных рЭПО не включались в исследование, поскольку прямые сравнительные клинические исследования между ними и оригинальными препаратами рЭПО отсутствуют. Вместе с тем, в ряде работ показано, что биоаналоги имеют отличную от оригинальных рЭПО степень очистки, рН, осмолярность, содержат различные примеси, изомеры, агрегаты [2, 9], в связи с чем совершенно неправомерна экстраполяция пока-

зателей клинической эффективности и безопасности, полученных на оригинальных препаратах рЭПО, на их биоаналоги.

При проведении расчетов принимались следующие допущения:

- все пациенты получают поддерживающую терапию препаратами рЭПО;
- анемия уже скорректирована, поэтому дозы препаратов стабильные;
- длительность терапии 1 год.

Расчет экономической эффективности различных рЭПО для пациентов с ХПН, находящихся на этапе коррекции анемии не проводился, учитывая большое количество факторов, влияющих на достижение целевого уровня Hb на этом этапе лечения (большой разброс доз рЭПО, разная степень дефицита железа в начале терапии рЭПО, наличие хронического воспаления, белково-энергетической недостаточности и др.), а также значительную индивидуальную вариабельность длительности этапа коррекции.

Экономическая целесообразность применения различных рЭПО у пациентов с ХБП оценена при помощи моделирования с построением дерева решений и фармакоэкономического метода минимизации затрат (cost-minimization analysis — СМА). При этом методе путем сравнения стоимости альтернативных схем лекарственной терапии выбирается схема с минимальными затратами [10, 17]. Данный метод используется только при доказанной равной клинической эффективности сравниваемых схем лечения. Данные об эффективности анализируемых препаратов рЭПО взяты из результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ), указанных ниже [16, 19, 20]. Стоимость препаратов рЭПО определялась как средняя оптовая цена (без учета розничной надбавки) по состоянию на 01.08.2011 г. по данным электронной базы еженедельника «Аптека on line» [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Суть клинико-экономического анализа состоит в сравнении затрат, необходимых для достижения равного эффекта при использовании различных методов лечения. При этом данные об эффективности сравниваемых методов должны иметь высокий уровень доказательности. Поэтому на первом этапе исследования нами был проведен поиск РКИ, посвященных изучению возможности перевода пациентов, находящихся на гемодиализе и получающих рЭПО частого дозирования на Мирцеру. В результате проведенного поиска были отобраны три многоцентровых РКИ III фазы проведенных на достаточно большом контингенте пациентов [16, 19, 20]. Характеристика этих исследований представлена в таблице 1.

Таблиця 1

Характеристика сравнительных клинических исследований эффективности и безопасности терапии анемии различными препаратами рЭПО у больных с ХПН, находящихся на диализе

Исследование	Тип исследования	Число больных	Препараты	Путь введения
MAXIMA, 2007 [15]	многоцентровое РКИ	224	Мирцера	в/в
		226	рЭПО α и β	в/в
PROTOS, 2007 [16]	многоцентровое РКИ	191	Мирцера	п/к
		191	рЭПО α и β	п/к
RUBRA, 2008 [17]	многоцентровое РКИ	168	Мирцера	в/в и п/к
		168	рЭПО α и β	в/в и п/к

Критерием эффективности терапии во всех исследованиях было поддержание стабильного це-

левого уровня Нв. Доза Мирцеры для каждого пациента рассчитывалась, учитывая недельную дозу рЭПО, полученную пациентом ранее. Дальнейшие наблюдения показали, что основной параметр эффективности (среднее отклонение уровня Нв от исходного) между группами пациентов, продолжавших получать рЭПО многократного введения и переведенных на Мирцеру, не отличался. Побочные эффекты в большинстве случаев были слабо и умеренно выраженными и схожи во всех группах пациентов. Таким образом, имеются убедительные доказа-

тельства (уровень доказательности А) [3, 15] равной клинической эффективности и безопасности рЭПО многократного введения и Мирцеры (в соответствующих дозировках) при разных путях введения. Для суждения о клинико-экономической эффективности следует сравнить затраты на соответствующие схемы лечения.

В соответствии с инструкцией по медицинскому применению Мирцеры переход с рЭПО многократного введения (альфа или бета) осуществляется в соответствии с дозами, указанными в таблице 2.

Таблица 2

Перевод пациентов с анемией с лечения рЭПО многократного введения на Мирцеру

Предшествующая доза рЭПО (ЕД/неделя)	Доза Мирцеры	
	Один раз в месяц (мкг/месяц)	Один раз в две недели (мкг/2 недели)
<8000	120	60
8000 – 16000	200	100
>16000	360	180

С учетом формы выпуска рЭПО многократного введения (шприцы по 2000 ед.) и Мирцеры (шприцы по 50, 75 и 100 мкг) расчет стоимости лечения анемии альтернативными препаратами показал, что терапия Эпрексом

дешевле Мирцеры только в ситуации, когда пациент получает менее 4000 ед рЭПО в неделю, а Рекормоном – при потребности в рЭПО 2000-6000 ед и 10 000 ед. в неделю (рис. 1).

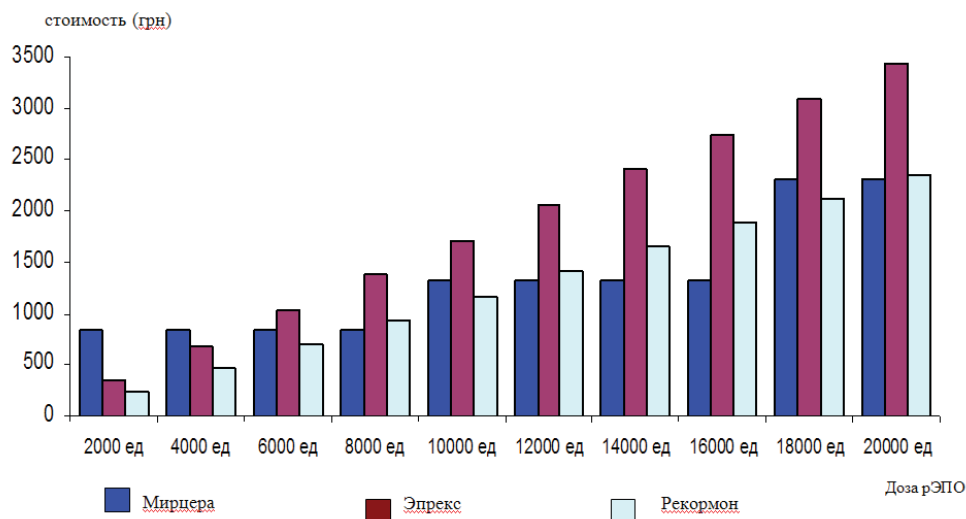


Рис. 1. Стоимость лечения анемии у пациентов с ХПН, находящихся на диализе различными рЭПО многократного введения и Мирцерой в дозах, соответственно инструкции по применению препаратов

В реальных условиях диализного отделения в настоящее время используется как рЭПО-альфа, так и рЭПО-бета, которые применяются в разных дозах. На следующем этапе расчетов мы провели моделирование динамики затрат на лечение анемии при переводе 100 пациентов с эпоэтинов многократного введения на Мирцеру. Для моделирования использовались данные РКИ MAXIMA, PROTOS и RUBRA. Результаты этих исследований, обобщающие данные о лечении

анемии более 1000 пациентов ХПН на диализе в 253 клинических центрах с высокой степенью вероятности могут быть экстраполированы на украинскую популяцию больных с ХБП.

Распределение больных в исследовании MAXIMA по степени тяжести анемии и соответствующим дозам препаратов рЭПО многократного введения представлены на рисунке 2, а соответствующее распределение при переводе на Мирцеру – на рисунке 3.

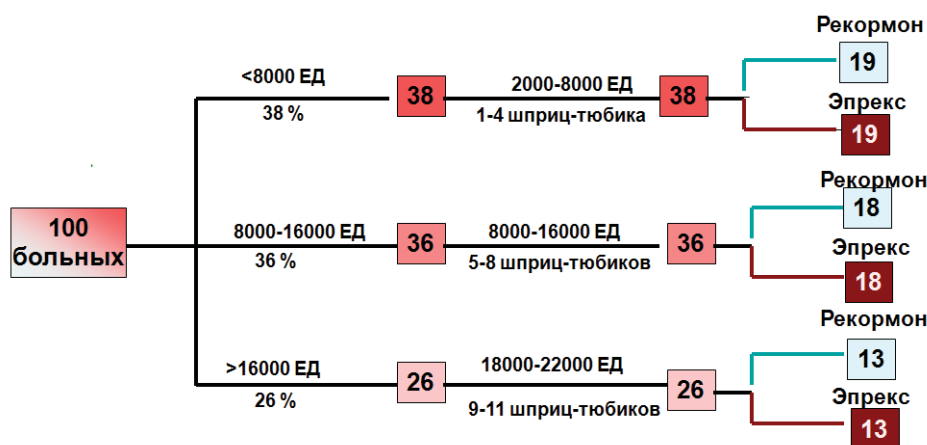


Рис. 2. Распределение больных в соответствии с тяжестью анемии и дозами рЭПО многократного введения в исследовании MAXIMA

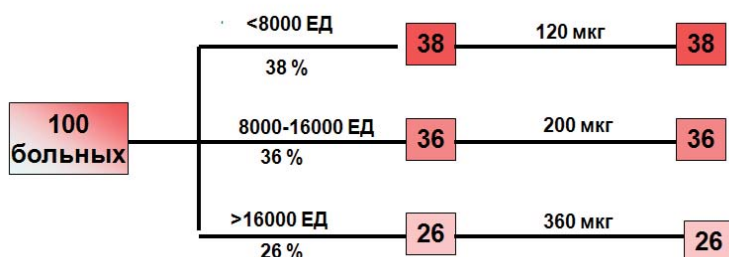


Рис. 3. Распределение больных в соответствии с тяжестью анемии и дозами препарата Мирцера в исследовании MAXIMA

Результаты фармакоэкономических расчетов, проведенные согласно данному распределению пациентов, показали, что прогнозируемая средняя стоимость лечения анемии у одного

больного в отделении гемодиализа препаратом Мирцера составит 1394 грн/неделю, что существенно ниже, чем при лечении рЭПО многократного введения (таблица 3).

Таблица 3

Средняя стоимость лечения анемии у одного пациента в отделении гемодиализа различными препаратами эритропоэтинов (по результатам рандомизированных клинических испытаний III фазы)

Препарат	Средняя стоимость лечения 1 пациента при разных путях введения препаратов (грн./неделя)		
	в/в (исследование MAXIMA)	п/к (исследование PROTOS)	в/в+п/к (исследование RUBRA)
Мирцера	1394	1046	1195
Эпрекс	2149	1565	1806
Рекормон	1472	1072	1237
Эпрекс/Рекормон	1810	1319	1521

Аналогичная закономерность получена при проведении фармакоэкономических расчетов стоимости лечения анемии у больных ХПН на гемодиализе по результатам исследований PROTOS и RUBRA (см. табл. 3).

Как видно из представленных данных, равная клиническая эффективность лечения анемии рЭПО многократного введения и Мирцерой сочетается с явными экономическими преимуществами последнего. Средняя стоимость лечения анемии у одного пациента с ХПН на гемодиализе в зависимости от пути введения препаратов при применении Мирцеры в 1,1-1,5 раза ниже, чем при использовании рЭПО многократного введения альфа и бета.

Таким образом, результаты фармакоэкономических расчетов убедительно показывают, что при лечении анемии в стадии поддерживающей терапии перевод пациентов с ХПН на гемодиализе с рЭПО многократного введения (препараты Эпрекс и Рекормон) на активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия (препарат Мирцера) является экономически целесообразным при доказанной равной эффективности и безопасности при разных путях введения (в/в и п/к).

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного клинико-экономического исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Имеются убедительные данные (уровень доказательности А) о равной клинической эффективности и безопасности лечения анемии у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе рекомбинантными эритропоэтинами многократного введения (препараты Эпрекс и Рекормон) и активатором рецепторов эритропоэтина длительного действия (препарат Мирцера).
2. В условиях современного украинского фармацевтического рынка у пациентов с ХПН на гемодиализе в стадии поддерживающей терапии анемии перевод с препаратов рЭПО многократного введения на препарат длительного действия (Мирцера) является экономически целесообразным и позволяет снизить средние затраты на лечение одного пациента в 1,1-1,5 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аптека on line. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.pharmbase.com.ua>.
2. Белоусов Ю. Б. Могут ли быть биоэквивалентными биотехнологические продукты? / Белоусов Ю. // Ремедиум. - 2008. - № 6. - С. 9-13.
3. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. – М.: МедиаСфера, 2001. 392 с.
4. Гусева С.А., Гончаров Е.П. Анемии. – К.: Логос, 2004. – 408 с.
5. Дудар І. О. Якість життя пацієнтів із хронічними хворобами нирок, яких лікують з використанням

- методів ниркової замісної терапії / Дудар І. О., Гончар Ю. І. // Therapia. – 2007. - № 11. - С. 75-80.
6. Иванов Д. Д. Хронічна хвороба нирок / Иванов Д.Д. // Внутрішня медицина. – 2007. – №2. – С. 2-6.
7. Милованова Л. Ю. Прогностическое значение ранней коррекции анемии у больных хронической почечной недостаточностью / Л. Ю. Милованова, А. Ю. Николаев, Т. А. Козлова и др. // Нефрол. и диал. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 54-57.
8. Протокол надання медичної допомоги хворим з хронічною нирковою недостатністю. Додаток до наказу МОЗ №593 від 02-12-2004
9. Шило В. Ю. Биоаналоги в лечении анемии при хронической болезни почек: потенциальная польза или неоправданный риск? / Шило В. Ю. // Лечащий врач. - 2007. - № 9. - С. 81-84
10. Яковлева Л. В. Фармакоэкономика / Л. В. Яковлева, Н. В. Бездітко, О. О. Герасимова [та інш.] – Вінниця: Нова книга, 2009. – 208 с.
11. Bansal N. Anemia as a risk factor for kidney function decline in individuals with heart failure. / N.Bansal, H.Tighiouart, D. Weiner et al. // Am J Cardiol. – 2007. – Vol. 99, №8. – P.1137-1142.
12. Brookhart M. A. Comparative mortality risk of anemia management practices in incident hemodialysis patients / M. A. Brookhart, S.Schneeweiss, J.Avon et al. // Jama. – 2010. – Vol. 303, №9. – P.857-864.
13. Centre for Evidence-Based Medicine [http:// www. cebm.net](http://www.cebm.net)
14. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Diseases: Improving Global Outcomes (KDIGO) / A.S.Levey, K.U. Eckardt, Y. Tsukamoto et al. //Kidney Int. – 2005. – Vol. 67, №6 – P. 2089–2100.
15. Harbour R. A new system for grading recommendation in evidence based guidelines. / Harbour R., Miller J. // BMJ. – 2001. – Vol. 323. – P.334-336.
16. Levin N. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA) / N. Levin, S. Fishbane., F. Cafiedo et al. // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P.1415-1421.
17. Rascati K. L. Essentials of Pharmacoeconomics. – Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. –250 p.
18. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. / F. Locatelli, P. Aljama, P. Rny et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2004. – Vol. 19, Suppl. 2. – P. 1-47.
19. Spinowitz B. C.E.R.A. Maintains Stable Control of Hemoglobin in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis when Administered Once Every Two Weeks. / B. Spinowitz, D. Coyne, C. Lok et al. // Am. J. Nephrol. – 2008. – Vol.28. – P.280-289.
20. Sulowicz W. Once-Monthly Subcutaneous C.E.R.A. Maintains Stable Hemoglobin Control in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis and Converted Directly from Epoetin One to Three Times Weekly / W. Sulowicz, F. Locatelli, J. P. Ryckelynck et al. // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – Vol. 2. – P.637-646.

Надійшла до редакції 19.10.2011
Прийнята до друку 24.11.2011

© Возіанов С.О., Дудар І.О., Горзов А.А., Кравченко М.І., Харченко Л.А., Виливок М.М., 2011

УДК: 616.61-007.272-008.64-073.27:612.13

С.О. ВОЗІАНОВ², І.О. ДУДАР³, А.А. ГОРЗОВ¹, М.І. КРАВЧЕНКО¹,
Л.А. ХАРЧЕНКО⁴, М.М. ВИЛИВОК³**ЗНАЧЕННЯ ГОСТРОГО ГЕМОДІАЛІЗУ ЯК ПОЧАТКОВОГО ЕТАПУ ЛІКУВАННЯ
ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗУМОВЛЕНОЇ ПОВНОЮ
ОБСТРУКЦІЄЮ ВЕРХНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ**S.O. VOZIANOV², I.O. DUDAR³, A.A. GORZOV¹, M.I. KRAVCHENKO¹,
L.A. KHARCHENKO⁴, M.M. VYLYVOK³**IMPORTANCE OF ACUTE HEMODIALYSIS AS INITIAL PERIOD
OF ACUTE RENAL INSUFFICIENCY TREATMENT CAUSED BY TOTAL OBSTRUCTION
OF THE UPPER URINARY TRACT**¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,
кафедра урології ²ДУ «Інститут урології» НАМН України,³ДУ «Інститут нефрології» НАМН України, ⁴Український центр інтенсивної терапії сепсису**Ключові слова:** гемодіаліз, повна обструкція верхніх сечових шляхів (ВСШ), ниркова недостатність.**Резюме.** Оцінено значення використання гострого гемодіалізу для компенсації ниркової недостатності на початкових етапах лікування хворих гострою нирковою недостатністю (ГНН) зумовленою повною обструкцією верхніх сечових шляхів.**Abstract.** There has been estimated the importance of usage of acute hemodialysis for renal insufficiency compensation during initial treatment periods in patients with acute renal insufficiency caused by total obstruction of the upper urinary tract.

Інтенсивний розвиток нефрології на початку минулого століття змусило цілий ряд дослідників звернутися до проблеми замісної терапії при нирковій недостатності [3, 4]. Зокрема, уже в 1913р. J.J. Abel поставив серію експериментів по видаленню в екстракорпоральному контурі «растворенных субстанций из циркулирующей крови живых животных посредством диализа». Як відомо, результати цих робіт лягли в основу концепції сучасного гемодіалізу (ГД) [9]. Трохи пізніше, німецький вчений G.Ganter почав вивчення альтернативного методу очищення крові при уремії — перитонеального діалізу (ПД) і навіть спробував цей метод на людині. Його єдиною пацієнткою стала жінка з обструкцією сечоводів внаслідок раку матки. Її стан до початку терапії був дуже важким і ПД дозволив досягти лише короткочасної стабілізації, після чого настигла раптова смерть. Опублікувавши результати своєї роботи в 1923 р., G. Ganter допустив, що не дивлячись на невдалий досвід, ПД може бути використаний в якості замісної ниркової терапії у людини і необхідні подальші дослідження в цьому напрямку [7, 16].

В 1938р. J.B. Wear, I.R. Sisk, A.J. Trinkle використовували ПД у п'яти хворих з ГНН, що розвилася внаслідок обструкції конкрементами сечовивідних шляхів. Проводячи лікування цим методом, дослідники відмітили значне зниження азоту сечовини та креатинину плазми крові. Через деякий час стан одного з хворих покращився настільки, що він зміг перенести хірургічну операцію. Конкремент з сечових шляхів був видалений і ниркова недостатність повністю регресувала. Це був перший випадок успішного лікування діалізом людини і автори зробили висновки про вірогідну можливість використання ПД при ГНН [5, 10, 11].

В теперішній час, коли проблема повної обструкції верхніх сечових шляхів є особливо актуальною, а арсенал вибору лікувальних тактик дуже великий, ми вирішили проаналізувати та визначити можливість проведення таким хворим гострого гемодіалізу, як альтернативи ургентним оперативним втручанням, які несуть великий ризик для життя пацієнта.

Мета дослідження: визначити значення гострого гемодіалізу, як початкового етапу лікування постренальної ГНН зумовленої повною обструкцією ВСШ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилось ретроспективно, шляхом вивчення історій хвороб хворих, які лікувались на базі Українського центру інтенсивної терапії сепсису та урологічного від-

Ірина Олексіївна Дудар
тел.: (0 44) 512 64 74

ділення КМКЛ №3. В дослідженні брали участь 68 хворих з діагнозом повної обструкцією ВСШ та ГНН. Причиною повної обструкції ВСШ у 28 випадках була сечокам'яна хвороба єдиної нирки, у 19 хворих - повна обструкція каменями обох сечоводів, у 17 хворих — гнійний пієлонефрит єдиної нирки з обструкцією сечоводу гнійними детритом, у 4 випадках — пухлини шийки матки з білатеральною компресією сечоводів.

Першочергово, хворі, яким був поставлений діагноз повної обструкції ВСШ та ГНН, були госпіталізовані в урологічний стаціонар.

Всім хворим проводилися різні види лікування в залежності від їхнього стану та можливості застосування малоінвазивних методів корекції повної обструкції ВСШ, включаючи сеанси гострого гемодіалізу (табл. 1).

Таблиця 1

Хвороби, що викликали повну обструкцію ВСШ та методи їх лікування

Причини повної обструкції ВСШ	Кількість хворих	Види лікування			
		Відкрита операція	Гемодіаліз	Пункційна нефростомія	Ретроградне стентування
СКХ єдиної нирки	28	4	6	7	11
СКХ обох нирок	19	6	4	7	2
Гнійний пієлонефрит єдиної нирки	17	5	1	7	4
Пухлини шийки матки	4	1	-	2	1

Хворі поступали в лікарню у важкому стані по швидкій допомозі або шляхом перевезу з інших лікувальних закладів. Всім хворим виконувався комплекс клініко-лабораторних обстежень: загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, загальний аналіз сечі, показники азотистого обміну.

У випадках невдалої ретроградній катетеризації сечоводів, великого ризику відкритого оперативного лікування та відсутності можливості провести пункційну нефростомію, хворим було проведено сеанси гострого гемодіалізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У всіх випадках загальний стан хворих був важким. Клінічно ГНН проявлялося оліго-або анурією на протязі 12 год — 4 діб, гіперазотемією, гіперкаліємією, лейкоцитозом та підвищеною температурою тіла. Діагноз повної обструкції встановлювався методом ультразвукової діагностики нирок та сечового міхура. Порожнинна система нирок була різко розширена у всіх випадках.

Показники креатинину та сечовини крові коливались в межах 0,26 — 0,72 ммоль/л та 28 — 82 ммоль/л відповідно. Гіперкаліємія була в межах 6,1 — 8,4 ммоль/л. Лейкоцитоз — від 9,7 до 31х10⁹/л. Температура тіла — від 38,0 — 40,2°C.

Залежно від методу лікування пацієнти були поділені на дві групи:

1-а — (n=57) — пацієнти, яким проводилося лікування всіма методами без використання гемодіалізу.

2-а — (n=11) — пацієнти, лікування яких стартувало сеансами гемодіалізу.

Аналізувалася динаміка стану хворих, динаміка біохімічних показників, час відновлення азотовидільної функції нирок, кінцеві точки.

Серед 16 пацієнтів, яким було виконано відкрите оперативне лікування — 5 померло під час операції, 2 - в реанімаційному відділенні на протязі 4 діб після втручання. Причиною смерті став розвиток ДВЗ синдрому, поліорганна недостатність внаслідок прогресування інфекційно-токсичного шоку та наявності у хворих суміжних патологій. Біохімічні показники хворих, які вижили, нормалізувались в середньому на 11,5±0,9 добу після операції.

Після проведення ургентної черезшкірної пункційної нефростомії (УЧПНС) за стандартною методикою у всіх хворих спостерігалася нормалізація біохімічних показників та температури тіла в середньому на 5,75±0,9 добу після втручання. Після компенсації ниркової функції та нормалізації життєвих показників вирішувалося питання про планове оперативне втручання щодо тієї причини, яка викликала обструкцію. Ускладнень під час виконання УЧПНС (кровотеча, що вимагала гемотрансфузії, навколонирикова гематома, перфорація миски і т.і.) не було.

Серед 18 хворих, яким успішно була виконана ретроградна катетеризація сечоводів, нормалізація показників азотемії та каліємії відбулась в середньому на 9,5±0,9 добу. Треба зазначити, що у трьох випадках спроби катетеризації були невдалими, через що 1 хворому було виконано черезшкірну пункційну нефростомію та двом відкрите втручання відповідно. У 1 хворого на гнійний пієлонефрит, катетер на другу добу обтурувався гнійними масами, що потребувало його заміни.

У хворих, яким були проведені сеанси гемодіалізу — показники азотемії нормалізувались після 5-7 сеансу, в середньому на $6,75 \pm 0,9$.

Після нормалізації всіх вітальних показників, ці хворі були прооперовані відкритими або лапароскопічними методами (табл. 2)

Таблиця 2

Аналіз перебігу хвороби залежно від методу лікування

Вид лікування	n	Кінцеві точки		Тривалість відновлення функції нирок (доба)	Подальша тактика
		померло	Відновлення показників		
Відкрите оперативне втручання	16	7	9	$11,5 \pm 0,9$	спостереження
УЧПНС	23	-	23	$5,75 \pm 0,9$	Видалення обтуруючого чинника
Ретроградна катетеризація	18	2	16	$9,5 \pm 0,9$	Видалення обтуруючого чинника
Сеанси гемодіалізу	11	1	10	$6,75 \pm 0,9$	Видалення обтуруючого чинника

ВИСНОВКИ

1. Високий відсоток смертей (40%) при відкритих оперативних втручаннях на фоні повної обструкції ВСШ з ГНН та відсутності технічної можливості проведення УЧПНС, виправдовує початок лікування таких хворих сеансами гемодіалізу.
2. Проведення сеансів гемодіалізу в кількості 5-7 дає можливість нормалізувати вітальні показники та підготувати пацієнтів до оперативного втручання.
3. Проведення оперативних втручань після сеансів гемодіалізу у всіх 100% хворих перебігали задовільно та не мали ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г. Выбор метода дренирования чашечно-лоханочной системы при остром обструктивном пиелонефрите / Ю.Г. Аляев, Э.Г. Асламазов, В.В. Борисов с соавт. // Актуальные вопросы урологии и андрологии. - 2001. - №2. - С. 26-29.
2. Арбулиев М.Г. Бактериотоксический шок при остром гнойном пиелонефрите / М.Г. Арбулиев, К.М. Арбулиев, Д.П. Гаджиев // Урология. - 2002. - № 3. - С. 18-21.
3. Беккер Дж. Г. Руководство по нефрологии / Дж. Г. Беккер. - М.: Медицина, 2007. - С. 230-246.
4. Кравцов А.А. Морфология почек при хроническом эндотоксикозе на фоне обструктивной нефропатии: автореф. дис. кандидата мед. наук / А.А. Кравцов - Волгоград, 2006. - 21 с.
5. Круглов Б.А. Ультрасонография в диагностике обструктивных уропатий / Б.А. Круглов, Н.С. Игнашин // Урология. - 1998. - № 4. - 48 с.
6. Линн К.Л. с соавт. Руководство по нефрологии / К.Л. Линн с соавт. - М.: Медицина, 2007. - С. 216-220.
7. Румянцев В.Б. Опасности и осложнения оперативного лечения больных мочекаменной болезнью единственной почки / В.Б. Румянцев, Н.А. Лопаткин, Э.К. Яненко // Урология. - 2001. - № 4. - С. 3-7.
8. Синякова Л.А. Клинико-морфологические параллели гнойного пиелонефрита / Л.А. Синякова // Актуальные вопросы урологии и андрологии. - 2001. - №3. - С. 333-334.
9. Тареева И.Е. Нефрология. Руководство для врачей / И.Е. Тареева - М.: Медицина, 2000. - 415 с.
10. Ames C.D. Imaging in urinary tract obstruction / C.D. Ames, R.A. Older // Braz. J. Urol. - 2000. - №27. - P. 316-325.
11. Fukuda K. Quantification of TGF- beta i mRNA along rat nephron in obstructive nephropathy / K. Fukuda, K. Yoshitomi, T. Yanagida, et al. // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. - 2001. - Vol. 281, N2. - F513 - F521.
12. Mostbek G.H. Ultrasound of the kidney: obstruction and medical disease / G.H. Mostbek // Eur. Radiol. - 2001. - №11(10). - P. 1878-1889.
13. Kehinde E.O. Factors predisposing to urinary tract infection after J ureteral stent insertion / E.O. Kehinde, V.O. Rotimi, K.A. Al-Awadi et al // J. Urol. - 2002. - Mar. - 167(3). - P. 1334-7.
14. Kelman Z. PCNA: structure, functions and interactions Review / Z. Kelman // Oncogene J. - 2003. - №9. - P. 19-21.
15. Klahr S. Urinary tract obstruction / S.Klahr // Semin. Nephrol. - 2001 Mar. - 21(2). - P. 133-45.
16. Wilson J.R. The role of percutaneous nephrostomy in malignant ureteric obstruction / J.R. Wilson, G.H. Urvin, M.J. Stower // Ann R. Coll Surg Engl.-2005 January. - Vol.87(1). - P. 21-24.

Надійшла до редакції 18.11.2011

Прийнята до друку 24.11.2011

© Колесник М. О., Петрина О. П., Дріянська В. Є., Драннік Г. М.,
Багдасарова І. В., Величко М. Б., Ліксунова Л. О., 2011

УДК 616.61-008.6-036.12-097

М. О. КОЛЕСНИК, О. П. ПЕТРИНА, В. Є. ДРІЯНСЬКА, Г. М. ДРАННИК,
І. В. БАГДАСАРОВА, М. Б. ВЕЛИЧКО, Л. О. ЛІКСУНОВА

ОСОБЛИВОСТІ HLA-ФЕНОТИПІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК, ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ З НЕФРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ

М. О. KOLESNIK, O. P. PETRINA, V. E. DRIYANSKA, G. N. DRANNIK,
I. V. BAGDASAROVA, M. B. VELYCHKO, L. O. LIKSUNOVA

PECULIARITIES OF HLA-PHENOTYPES IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL DISEASE, GLOMERULONEPHRITIS WITH NEPHROTIC SYNDROME

ДУ «Інститут нефрології НАМН» України, Київ

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, HLA-антигены, гломерулонефрит, нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность.

Резюме. Показаны особенности распределения HLA- A, B, DR антигенов у больных хронической болезнью почек, гломерулонефритом с нефротическим синдромом (ГН, НС). Так, ассоциированы с ХГН, НС антигены A23, 24, B8, 38, 41, 44, DR1, 4, w52 у взрослых и B21, 27, 38, 41, DR 4, 5 у детей. Причинная роль в этиопатогенезе хронической болезни почек, ХГН, НС показана для A24, B8, DR 1, 4, w52 у взрослых и DR5 у детей.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) чаще формируется при HLA-фенотипе A10, 29, 30, 41, 51, DR4 у взрослых и A28, 29, B27, 40 у детей. Выявлен атрибутивный риск развития ХПН на фоне ХГН, НС при наличии у взрослых A 10 и у детей A28, B27, 40.

Summary. The peculiar distribution of HLA-A, B, DR antigens is shown in the patients having chronic kidneys diseases, glomerulonephritis, nephrotic syndrome (GN, NS) with the reserved function of kidneys and chronic renal failure. Thus, associated with GN, NS are A23, 24, B8, 38, 41, 44, DR1, 4, w52 in adults and B21, 27, 38, 41, DR 4, 5 in children. The detected attributive risk to develop GN, NS in case the adults have A24, B8, DR 1, 4, w52 and children - DR5.

The relative risk to develop chronic renal failure is in detection of HLA-10, 29, 30, 41, 51, DR4 in adults and A28, 29, B27, 40 in children; attributive risk - A 10 and A28, B27, 40 accordingly.

Збільшення хворих з патологією нирок у загальній структурі захворюваності, особливо серед молодого працездатного населення, є важливою медико-соціальною проблемою [5, 9, 14, 29].

Відомо, що реагування імунної системи на антиген неможливе без участі системи головного комплексу гістосумісності (МНС), тому що кооперація клітин забезпечується за участю антигенів цього комплексу – human leucocyte antigens (HLA), експресованих на мембрані клітин в індивідуальних для кожного фенотипах. Молекули класу I МНС знаходяться на всіх ядровмісних клітинах, відрізняючись лише ступенем інтенсивності їх експресії. Вони формують комплекс із чужеродними пептидами, що розпізнається рецепторами на поверхні цитотоксичних Т-лімфоцитів. Молекули класу II МНС знайдено тільки на поверхні антиген-презентуючих імунних клітин (В-лімфоцитів, макрофагів,

дендритних клітин, клітин Лангерганса). При активації або під дією деяких цитокінів вони з'являються на Т-лімфоцитах і клітинах ендотелію. З'єднавшись із чужими пептидами, після приєднання до Т-клітинного рецептора вони стимулюють активність Т-лімфоцитів хелперів [8, 11, 18].

Висунуто декілька гіпотез для пояснення механізмів включення продуктів HLA - комплексу в патогенез захворювань [3, 6].

1. Рецепторна гіпотеза, згідно якої певні антигени системи HLA є рецепторами для вірусів, що полегшують їх фіксацію і проникнення в клітину.

2. Гіпотеза молекулярної «мімікрії», полягає в тому, що деякі мікроорганізми несуть поверхневі специфічності, ідентичні HLA структурам макроорганізму господаря. Внаслідок чого розвивається толерантність до даних мікроорганізмів, розпізнавання не відбувається, що й обумовлює розвиток захворювання.

3. Гіпотеза про модифікації (зміни) аутологічного (власного) антигену (altered self), згідно якій модифікований аутологічний антиген розпізнається імунною системою як чужий (non self), що призводить до зриву толерантності.

Колесник Микола Олексійович
тел. (044) 455 93 77

4. Гіпотеза про вплив гіпотетичного Іg-гена на схильність до захворювань (порушення селекції антигенних детермінант, порушення супресії, опосередкованої Т-лімфоцитами) та ін.

Взаємозв'язок системи HLA з захворюваннями базується на генетичній детермінованості і на генетичній асоціації. В першому випадку «патологічний» ген має істинне зчеплення з HLA комплексом, тобто локалізується в тій самій хромосомі. Проте, частіше зв'язок HLA і захворювань проявляється як асоціації, що мають різну ступінь проявів. В цьому випадку говорять лише про схильність до патології. Причому, один ген може мати досить сильний зв'язок з одним захворюванням і слабкий з іншим [6].

Ці механізми вивчали при багатьох патологічних станах, в першу чергу імунзапальної природи [1, 2, 16]. Пошук основ схильності до захворювань дозволив розкрити деякі генетичні механізми, пов'язані з HLA-антигенами, в тому числі характерні і для хронічної хвороби нирок (ХХН) [10, 19, 21, 25, 29, 31]. За даними європейських медичних центрів, тільки спадкові гломерулопатії займають від 6,5 до 15% серед патологій, які призводять до хронічної ниркової недостатності (ХНН) [25]. До захворювань, в основі розвитку яких лежать імунні механізми, належать і хронічні гломерулонефрити, перебіг яких супроводжується формуванням нефротичного синдрому (ХГН з НС).

Мета роботи – визначити асоціативні зв'язки та генетичну детермінованість ХХН, ГН з НС за розподілом HLA антигенів І та ІІ класів у хворих зі збереженою та порушеною функцією нирок, особливості у дорослих та дітей.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Вивчали розподіл HLA-антигенів у 756 пацієнтів - 197 хворих на ХХН І-ІІ ст. ГН з НС та у 270 хворих - на ХХН V ст., ГН з НС у дорослих, а також у 255 дітей, хворих на ХХН І-ІІ ст., ГН з НС та 34 дитини з ХХН V ст., ГН з НС. Групу контролю склали 350 здорових донорів - мешканців м. Києва.

Пацієнти були обстежені загальноприйнятими для нефрологічної практики лабораторно-інструментальними методами. Клінічний діагноз встановлювали на основі анамнезу, даних об'єктивного обстеження, лабораторних і інструментальних досліджень: загального аналізу крові, сечі, добової протеїнурії, біохімічного дослідження крові з визначенням вмісту сечовини, креатиніну, загального білка, альбуміну, АЛТ, АСТ, білірубину, холестерину, УЗД нирок, патоморфологічних досліджень ниркових біопсій.

Стан функції нирок оцінювали за рівнем креатиніну крові, який визначали на біохімічному аналізаторі методом Яффе у мікромолях на літр, а також за швидкістю клубочкової фільтрації

(ШКФ), що оцінювалася за допомогою формули MDRD [28].

Формула MDRD (мл/хв/1,73 м²):

$$\text{ШКФ} = 186 \times (\text{Креатинін сироватки, мкмоль/л} \times 0,0113)^{-1,154} \times (\text{вік, роки})^{-0,203}$$

для жінок результат помножують на 0,742.

HLA визначали за допомогою стандартного мікролімфоцитотоксичного тесту на планшетах Тerasaki з застосуванням спеціальної панелі анти- HLA сироваток (20 антигенів локусу А, 31 – В і 9 – DR). Лімфоцити, що підлягали типуванию, виділяли з гепаринізованої периферичної крові шляхом центрифугування у градієнті щільності фікол-верографіна.

Достовірність різниці у частоті визначення HLA-антигенів, що порівнювалися, оцінювали за допомогою критерію хі-квадрат для таблиць 2х2. Величину відносного ризику захворювання (RR) визначали за коефіцієнтом:

$$RR = \frac{ab}{bg}$$
, де а - кількість хворих, позитивних за даним антигеном, б – кількість осіб у контролі, негативних за даним антигеном, в – кількість хворих, негативних за даним антигеном, г – кількість осіб у контролі, позитивних за даним антигеном. При цьому значимими вважали показники $RR > 2,0$ [6].

Етіологічну фракцію (атрибутивний ризик,) підраховували за формулою:

$$= \frac{x}{x+y} - \frac{y}{x+y}$$
, де x – частота антигену у хворих, а у – частота у здорових.

Даний показник дає можливість об'єктивно оцінити причинну роль у етіопатогенезі захворювання одного з декількох антигенів-провокаторів, для яких RR складав $> 2,0$. Достовірним вважали показник більший 0,1 [6].

Крім аналізу різниці між частотою носіїв антигену в групі пацієнтів і в групі контролю та її статистичної значимості, яка дозволяє охарактеризувати силу асоціації між антигеном і хворобою, тобто ризик розвитку захворювання у носіїв антигену в порівнянні з тими, які даний антиген не несуть (критерій відносного ризику RR) і етіологічної фракції, провели порівняння долі для двох груп, використовуючи кутове перетворення Фішера (з урахуванням поправки Йейтса). За методом Фішера рахували лише ті показники, де $RR > 2$, оскільки RR менше 2 вже не являється атрибутивним ризиком.

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз локусу А показав, що у хворих на ХГН, НС в порівнянні з контрольною групою $RR > 2$ для антигенів A24 з $RR = 2,67$, A23 з $RR = 2,27$, A30 і A33 з $RR = 2,56$ (табл. 1). Останні 2 антигени, за аналізом методом Фішера, не виявили достовірної різниці з контрольною групою, де $p = 0,529$ та $p = 0,529$ відповідно. Але атрибутивний ризик більше 2 дозволяє нам вважати ці антигени фактором ризику для захворювання на ХГН, НС. Антиген A24 складає і етіологічну

фракцію розвитку ХГН - $\approx 0,1$ і $p=0,002$. А34 в групі хворих не виявлявся, в контролі ж його частота склала 1,7% (хоча за Фішером різниця була недостовірною, $p=0,092$) (табл. 1).

Таблиця 1

Частота розподілу HLA-A, В антигенів у хворих на ХХН I-II ст., ХГН з НС, відносний та атрибутивний ризик розвитку захворювання

Хронічна хвороба нирок I-II ст., ГН, НС						
ЛОКУС А						
HLA-A	n-аг контроль n=350	n-аг хворі n=197	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR / p	σ
A1	98	55	0,28000	0,2792	0,996	-0,001
A2	173	111	0,49428	0,5635	1,32	0,14
A3	60	23	0,17142	0,1168	0,64	-0,07
A9	70	27	0,2000	0,1371	0,6	-0,08
A10	60	25	0,17142	0,1269	0,7	-0,054
A11	57	41	0,16285	0,2080	1,35	0,05
A19	17	9	0,04857	0,0569	0,94	-0,003
A23	8	10	0,02285	0,0508	2,27	0,03
A24	22	30	0,06285	0,1521	2,67 / $p=0,002$	0,1
A25	32	10	0,09142	0,0508	0,53	-0,04
A26	22	8	0,06285	0,0406	0,6	-0,02
A28	28	26	0,07977	0,1319	1,8	0,06
A29	1	1	0,00289	0,0051	1,7	0,002
A30	2	3	0,00571	0,0152	2,56 / $p=0,529$	0,01
A31	0	1	0	0,0051	$p=0,780$	
A32	9	4	0,02571	0,0203	0,78	-0,006
A33	2	3	0,00571	0,0152	2,56 / $p=0,529$	0,01
A34	6	0	0,01714	0	$p=0,092$	
A36	0	1	0	0,0051	$p=0,780$	
ЛОКУС В						
B5	56	32	0,1600	0,1624	1,02	0,003
B7	73	47	0,20857	0,2386	1,25	0,05
B8	47	50	0,13423	0,2538	2,2 / $p<0,001$	0,14
B12	73	24	0,20857	0,1218	0,53 / $p=0,012$	-0,11
B13	61	38	0,17428	0,1929	1,13	0,02
B14	25	17	0,07142	0,0863	1,24	0,016
B15	34	11	0,09714	0,0558	0,55	-0,05
B16	33	5	0,09428	0,0254	0,25	-0,076
B17	50	18	0,14285	0,0914	0,6	-0,06
B18	29	8	0,08285	0,0406	0,47	-0,046
B21	20	16	0,05714	0,0812	1,46	0,03
B22	18	9	0,05142	0,0457	0,89	-0,006
B27	29	19	0,08285	0,0965	1,2	0,015
B35	60	43	0,17142	0,2183	1,35	0,06
B38	3	7	0,00857	0,0355	4,57 / $p=0,05$	0,03
B39	1	1	0,00285	0,0051	1,7	0,002
B40	36	17	0,10285	0,0863	0,82	-0,02
B41	3	4	0,00857	0,0203	2,57 / $p=0,454$	0,012
B44	1	7	0,00285	0,0355	12,23 / $p=0,009$	0,03
B5(51+52)	63	37	0,1800	0,1878	1,05	0,001
B12(44+45)	75	32	0,2143	0,1624	0,71	-0,06
B16(38+39)	37	13	0,1075	0,0659	0,6	-0,04
B21(49+50)	22	18	0,0629	0,0914	1,5	0,03
B22+55	18	11	0,0543	0,0555	1,09	0,005
B15+62	35	12	0,1000	0,0609	0,6	-0,04

В локусі В у хворих достовірно часто, в порівнянні з контрольною групою, зустрічалися антигени В8 з $RR=2,2$ ($p<0,001$), В38 з $RR=4,57$ ($p=0,05$) і В44 з $RR=12,23$ ($p=0,009$). Антиген В41 з $RR=2,57$, за Фішером, не виявив достовірної різниці з контрольною групою ($p=0,454$), але $RR\geq 2$ дозволяє нам вважати наявність в фенотипі цього антигену додатковим фактором ризику захворювання на ХГН, НС. Протекторна роль виявлена для антигену В12 з $RR=0,53$ і $\sigma=-0,11$ ($p=0,012$) (табл. 1).

Таким чином, серед антигенів І класу асоційовані з ХГН, НС HLA-A23, 24; В8, 38, 44, а

антигени А24 та В8 обумовлюють атрибутивний ризик розвитку захворювання. Для А30, 33, В41, 49 $RR>2$, але за Фішером різниця недостовірна ($p>0,05$).

В локусі DR достовірно часто, в порівнянні з контрольною групою, зустрічаються та обумовлюють етіологічну фракцію антигени DR1 з $RR=2,14$ і $\sigma=0,18$, DR4 з $RR=5,84$ і $\sigma=0,21$ та DRw52 з $RR=4,60$ і $\sigma=0,16$ (табл. 2). У хворих не виявлено DR8, тоді як у здорових він виявляється в 2,7% випадків, але при порівнянні долі для двох груп різниця недостовірна ($p=0,780$) (табл. 2).

Таблиця 2

Частота розподілу HLA-DR антигенів у хворих на ХГН у дорослих і дітей, відносний та атрибутивний ризик розвитку захворювання

ЛОКУС-DR						
ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК І-ІІ СТ., ГН, НС						
HLA-DR	п-аг контроль n= 111	п-аг хворі n=30	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR / p	σ
DR1	21	10	0,1892	0,3333	2,14	0,18
DR2	49	8	0,4414	0,2667	0,46 / $p=0,252$	-0,30
DR3	35	6	0,3153	0,2000	0,54 / $p=0,984$	-0,17
DR4	6	8	0,054	0,2667	6,36 / $p=0,025$	0,23
DR5	48	12	0,4324	0,4000	0,88 / $p=0,913$	-0,04
DRw6	5	2	0,045	0,0667	1,51	0,02
DR7	53	9	0,4774	0,3000	0,47 / $p=0,287$	-0,34
DR8	3	0	0,027	0	$p=0,960$	
DRw52	6	5	0,054	0,1667	4,04 / $p=0,05$	0,12
ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК V ст., ХГН з НС						
HLA-DR	п-аг контроль n= 111	п-аг хворі n=270	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR / p	σ
DR1	21	38	0,1892	0,1418	0,71	-0,06
DR2	49	127	0,4414	0,4739	1,14	0,06
DR3	35	103	0,3153	0,3843	1,36	0,1
DR4	6	28	0,054	0,1030	2,02 / $p<0,001$	0,05
DR5	48	97	0,4324	0,3619	0,74	-0,12
DRw6	5	11	0,045	0,04104	0,91	-0,004
DR7	53	135	0,4774	0,5037	1,11	0,05
DR8	3	0	0,027	0	$p=0,05$	
DRw52	6	4	0,054	0,0149	0,32	-0,03
ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК І-ІІ СТ., ХГН з НС У ДІТЕЙ						
HLA-DR	п-аг контроль n= 111	п-аг хворі n=35	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR / p	σ
DR1	21	3	0,1892	0,086	0,4; $p=0,210$	-0,13
DR2	49	15	0,4414	0,429	0,95	-0,022
DR3	36	5	0,3243	0,143	0,34; $p=0,047$	-0,26
DR4	6	4	0,054	0,114	2,25/ $p=0,425$	0,06
DR5	48	24	0,4324	0,686	2,87/ $p=0,015$	0,45
DRw6	5	0	0,045	0	$p=0,391$	
DR7	53	17	0,4774	0,486	1,04	0,02
DR8	3	1	0,027	0,029	1,06	0,002
DRw52	6	2	0,054	0,057	1,28	0,01

Аналіз групи хворих з ХХН V ст. показав, що в локусі А достовірно часто зустрічається, порівняно з контрольною групою, та складає етіологічну фракцію, антиген А10 з $RR=2,54$ і $\sigma=0,211$ ($p<0,001$); А29 та А30 несуть більший ризик хронічної ниркової недостатності (ХНН) - відповідно, $RR=3,87$ та $RR=3,98$ (різниця за Фішером недостовірна) (табл. 3). Протекторну роль віді-

грають антигени А19 та А34, яких не було виявлено в групі хворих, але вони були виявлені в контрольній групі по 4,9% ($p<0,001$) та 1,7% ($p=0,042$) відповідно. Тобто, антиген А10 є фактором ризику розвитку ХНН, а А19 та А34 – протекторами порушення функції нирок у пацієнтів з ХГН, НС. Хоча, не можна виключити, що хворі з цими антигенами не доживали до ХХН V ст.

Таблиця 3

Частота розподілу HLA-A, В антигенів у хворих на ХХН V ст., ХГН з НС, відносний та атрибутивний ризик розвитку захворювання

Хронічна хвороба нирок V ст.						
ЛОКУС А						
HLA-A	n-аг контроль n=350	n-аг хворі n=270	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR / p	σ
A1	98	55	0,28000	0,2037	0,658	-0,562
A2	173	132	0,49428	0,4889	0,979	-0,019
A3	60	60	0,17142	0,2222	1,3796	0,061
A9	70	71	0,2000	0,2630	1,427	0,078
A10	60	93	0,17142	0,3444	2,539 / $p<0,001$	0,211
A11	57	34	0,16285	0,1259	0,74 /	-0,047
A19	17	0	0,04857	0	$p<0,001$	
A23	8	7	0,02285	0,0259	1,1137	0,003
A24	22	2	0,06285	0,0074	0,111	-0,058
A25	32	14	0,09142	0,0519	0,544	-0,043
A26	22	5	0,06285	0,0185	0,28	-0,053
A28	28	26	0,07977	0,0963	1,229	0,018
A29	1	3	0,00289	0,0111	3,873 / $p=0,448$	0,0082
A30	2	6	0,00571	0,0222	3,978 / $p=0,148$	0,0166
A32	9	8	0,02571	0,0296	1,156	0,004
A33	2	2	0,00571	0,0074	1,298	0,0017
A34	6	0	0,01714	0	$p=0,042$	$p>0,05$
A9(23+24)	100	80	0,2857	0,2963	1,053	0,014
A10(25+26)	114	112	0,3257	0,4148	1,47	0,132
A19(33+30)	31	17	0,1075	0,063	0,56	-0,044
A1+36	98	58	0,2800	0,2148	0,703	-0,097
ЛОКУС В						
B5	56	48	0,1600	0,1718	1,089	0,011
B7	73	56	0,20857	0,2074	0,99	-0,001
B8	47	32	0,13423	0,1185	0,867	-0,022
B12	73	31	0,20857	0,1148	0,49 / $p=0,002$	
B13	61	44	0,17428	0,1630	0,92	-0,012
B14	25	34	0,07142	0,1259	1,87	0,059
B15	34	16	0,09714	0,0593	0,59	$P>0,05$
B16	33	9	0,09428	0,0333	0,331	$P>0,05$
B17	50	32	0,14285	0,1185	0,807	-0,034
B18	29	35	0,08285	0,1296	1,65	0,051
B21	20	23	0,05714	0,0852	1,537	0,03
B22	18	8	0,05142	0,0296	0,56	-0,031
B27	29	29	0,08285	0,1074	1,332	0,027
B35	60	31	0,17142	0,1148	0,627	-0,072
B38	3	1	0,00857	0,0037	0,43	-0,005

Продовження табл. 3

HLA-A	n-аг контроль n=350	n-аг хворі n=270	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR / p	σ
B39	1	1	0,00285	0,0037	1,299	0,0009
B40	36	33	0,10285	0,1222	1,214	0,0216
B41	3	22	0,00857	0,0815	10,267 / p<0,001	0,074
B44	1	1	0,00285	0,0037	1,295	0,0009
B45	1	0	0,00285	0		p>0,05
B49	1	2	0,00285	0,0074	2,61 / p=0,826	0,0046
B50	1	4	0,00285	0,0148	5,256 / p=0,231	0,012
B51	5	25	0,01428	0,0926	7,044 / p<0,001	0,079
B5(51+52)	63	73	0,1800	0,2704	1,69	0,11
B12(44+45)	75	32	0,2143	0,1185	0,493 / p=0,002	p≤0,1
B16(38+39)	37	11	0,1075	0,0407	0,35	p>0,05
B21(49+50)	22	29	0,0629	0,1074	1,79	0,047
B15+62	35	16	0,1000	0,0593	0,567	-0,055
B22+56+53	19	8	0,05429	0,0296	0,531	-0,031
B14+64+65	25	36	0,07142	0,1333	1,068	0,064

В локусі В відносний ризик розвитку ХНН у хворих з ХГН несуть антигени В41 та В51, відповідно, RR=10,27 (p<0,001) і RR=7,044 (p<0,001), але етіологічну фракцію не обумовлюють (відповідно, =0,074 і =0,079). RR>2 був також і для антигенів В49 (RR= 2,61) та В50 (RR=5,26), але різниця за Фішером недостовірна (p>0,05). Протектором виступає антиген В12 з RR=0,49 (p=0,002) та спліт В12 (44+45) з RR=0,493 (p=0,002) (табл. 3). Цікаво, що асоціативний зв'язок антигену А10 з розвитком ХНН та протективну роль В12 підтвердили також Е. Т. Омуралієва, А. А. Сопуєв, вивчаючи HLA-антигени у осіб киргизької популяції [12].

Типування за локусом DR продемонструвало, що у хворих відносний ризик розвитку ХНН несе антиген DR4 з RR=2,02 (p<0,001). У хворих не виявлено DR8, тоді як у здорових він виявляється в 2,7% випадків (p=0,05), тому цей антиген можна вважати протекторним щодо розвитку ХНН (табл. 2).

Окремий аналіз проведений для дітей, хворих на ХГН, НС показав, що найчастіше зустрічаються антигени А2 (49,8%), А10 (26,7%), А9 (23,1%), А3 (20,4%), А11 (18,8%), А24 (7,5%), однак для жодного RR не перевищувало 2, і різниця з контрольною групою була недостовірна (p>0,05) (табл. 4). В групі хворих був присутній антиген А36, якого не було в контролі, проте різниця недостовірна (p>0,05). Антигени ж А33 та А34, які були відсутні у хворих, в контрольній групі, склали 0,6% і 1,7% відповідно. При порівнянні долі для двох груп за кутовим перевтіленням Фішера, різниця недостовірна для антигену А33 (p=0,603), а А34 є протектором (p=0,048) (табл. 4). В локусі В предикторами розвитку захворювання виступають антигени В21 з RR=2,28 (p=0,009) та В27 з RR=2,0 (p=0,011). Антигени В38 (RR=2,1) та В41 (RR=2,79) також асоціюють з захворюванням, хоча за Фішером різниця недостовірна (p=0,675 та 0,251) (табл. 4).

Таблиця 4

Частота розподілу HLA-A, В антигенів у дітей, хворих на ХНН І-ІІ ст., ХГН з НС, відносний та атрибутивний ризик розвитку захворювання

Хронічна хвороба нирок І-ІІ ст., ГН, НС у дітей						
ЛОКУС А						
HLA-A	n-аг контроль n=350	n-аг хворі n=255	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR	σ
A1	98	57	0,28000	0,22353	0,72	-0,083
A2	173	127	0,49428	0,49804	1,01	0,007
A3	60	52	0,17142	0,20392	1,24	0,039
A9	70	59	0,2000	0,23137	1,20	0,039
A10	60	68	0,17142	0,26667	1,76	0,115
A11	57	48	0,16285	0,18824	1,14	0,03
A19	17	13	0,04857	0,05098	1,05	0,0025

Продовження табл. 4

HLA-A	n-аг контроль n=350	n-аг хворі n=255	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR	σ
A23	8	2	0,02285	0,00784	0,34	-0,015
A24	22	19	0,06285	0,07451	1,21	0,013
A25	32	7	0,09142	0,02745	0,28	-0,069
A26	22	11	0,06285	0,04314	0,68	-0,021
A28	28	21	0,07977	0,08235	1,04	0,0028
A29	1	1	0,00289	0,05098	1,05	0,0025
A30	2	2	0,00571	0,00784	1,38	0,002
A32	9	8	0,02571	0,03137	1,23	0,0058
A33	2	0	0,00571	0	p=0,603	-
A34	6	0	0,01714	0	p=0,048	-
A36	0	3	0	0,01176	p=0,137	-
A1+36	98	60	0,38431	0,23529	0,49	
A9(23+24)	100	80	0,2857	0,31373	0,27	
A10(25+26)	114	86	0,3257	0,33725	0,56	
A19(33+30..)	31	24	0,1075	0,09412	0,61	
ЛОКУС В						
B5	56	33	0,1600	0,12941	0,78	-0,036
B7	73	46	0,20857	0,18039	0,84	-0,036
B8	47	52	0,13423	0,20392	1,65	0,081
B12	73	41	0,20857	0,16078	0,73	-0,050
B13	61	55	0,17428	0,21569	1,00	0,050
B14	25	31	0,07142	0,12157	1,8	0,054
B15	34	10	0,09714	0,03922	0,38	-0,063
B16	33	14	0,09428	0,0549	0,56	-0,044
B17	50	26	0,14285	0,10196	0,68	-0,046
B18	29	21	0,08285	0,08235	0,99	-0,001
B21	20	31	0,05714	0,12157	2,28/ p=0,009	0,068
B22	18	15	0,05142	0,05882	1,15	0,0078
B27	29	39	0,08285	0,15294	2,0/ p=0,011	0,076
B35	60	56	0,17142	0,21961	1,36	0,058
B38	3	4	0,00857	0,01579	2,1/ p=0,675	0,0073
B40	36	18	0,10285	0,07059	0,07/ p=0,212	-0,033
B41	3	6	0,00857	0,02353	2,79/ p=0,251	0,015
B51	5	1	0,01428	0,00392	0,28	-0,010
B5(51+52)	63	34	0,1800	0,13333	0,48	
B12(44+45)	75	41	0,2143	0,16078	0,46	
B16(38+39)	37	18	0,1075	0,07059	0,45	
B21(49+50)	22	32	0,0629	0,12549	1,52	
B22+55	18	16	0,0543	0,06275	0,88	
B15+62	35	10	0,1000	0,03922	0,26	
B14+64+65	25	31	0,07142	0,12157	1,22	

Аналіз за локусом DR показав, що у дітей ХГН асоціюють з наявністю антигенів DR5 - RR=2,87 та DR4 - RR=2,25, але етіологічну фракцію складає лише перший з них - відповідно, $\sigma=0,45$ ($p=0,015$) і $\sigma=0,06$ ($p=0,425$) (табл. 2). Антиген DR3 являється протектором ($p=0,04$); DR1 (RR=0,4 і $\sigma=-0,13$) зустрічається у хворих рідко, порівняно з контролем різниця недостовірна ($p=0,210$) (табл. 2). У хворих не виявлено DRw6, тоді як у здорових він виявляється в 4,5% випадків.

В групі дітей з ХНН V ст. в локусі А антигени А28 (RR=3,53) та А29 (RR=10,45) асоційовані з розвитком ХНН, етіологічну фракцію складає лише А28 з $\sigma=0,17$ ($p=0,027$) (табл. 5). В локусі В атрибутивний ризик достовірний для В27 з RR=3,99 і $\sigma=0,2$ ($p=0,01$), В40 з RR=3,14 і $\sigma=0,18$ ($p=0,031$), а антиген В41 з RR=11,19 обумовлює відносний ризик розвитку ХНН. Антиген В16 в контролі склав 9,4% ($p=0,037$), а у хворих його не було. (табл. 5)

Таблиця 5

**Частота розподілу HLA-A, В антигенів у дітей, хворих на ХХН V ст., ХГН з НС,
відносний та атрибутивний ризик розвитку захворювання**

Хронічна хвороба нирок V ст. у дітей						
ЛОКУС А						
HLA-A	n-аг контроль n=350	n-аг хворі n=34	Частота АГ контроль	Частота АГ хворі	RR	σ
A1	98	1	0,2800	0,0294	0,078	-0,35
A2	173	20	0,4942	0,5882	1,5	0,09
A3	60	5	0,1714	0,1471	0,83	-0,02
A9	70	8	0,2000	0,2353	1,23	0,045
A10	60	8	0,1714	0,2353	1,5	0,08
A11	57	8	0,1628	0,2353	1,59	0,09
A19	17	2	0,0485	0,0588	1,22	0,01
A23	8	0	0,0228	0		
A24	22	4	0,0628	0,11765	1,99; p=0,436	0,06
A25	32	1	0,0914	0,0294	0,3/ p=0,299	-0,07
A26	22	1	0,0628	0,0294	0,45	-0,04
A28	28	8	0,7977	0,2352	3,53; p=0,027	0,17
A30	2	0	0,0057	0	p=0,536	
A32	9	1	0,0257	0,0294	1,15	0,004
A33	2	0	0,0571	0	p=0,536	
A34	6	0	0,0171	0	p=0,960	
A9+23+24	100	12	0,2857	0,3529	1,36	0,09
A10+25+26	114	10	0,3257	0,2941	0,86	-0,03
ЛОКУС В						
B5	56	5	0,1600	0,1471	0,91	-0,015
B7	73	4	0,20857	0,11765	0,51	-0,12
B8	47	5	0,1340	0,1471	1,1	0,02
B12	73	5	0,20857	0,1471	0,65	-0,08
B13	61	6	0,1740	0,17647	1,01	0,003
B14	25	4	0,07142	0,11765	1,7	0,05
B15	34	3	0,09714	0,08824	0,9	-0,01
B16	33	0	0,09428	0	p=0,037	
B17	50	5	0,14285	0,1471	1,04	0,004
B18	29	1	0,08285	0,0294	0,34	-0,06
B21	20	2	0,05714	0,05884	1,03	0,002
B22	18	3	0,05142	0,08824	1,79	0,04
B27	29	9	0,08285	0,2647	3,99 / p=0,011	0,2
B35	60	5	0,17142	0,1471	0,83	-0,03
B38	3	0	0,00857	0	p=0,682	
B40	36	9	0,10285	0,2647	3,14 / p=0,031	0,18
B41	3	3	0,08820	0,0294	11,19 / p=0,05	0,08
B5+51+52	63	5	0,1800	0,1471	0,79	-0,04
B12+44+45	75	5	0,2143	0,1471	0,63	-0,09
B16+38+39	37	0	0,1057	0		
B21+49+50	22	2	0,06286	0,05882	0,93	-0,004
B22+55	18	3	0,05143	0,08824	1,79	0,04
B15+62	35	3	0,1000	0,08824	0,87	-0,01

Аналіз гаплотипів по локусах А і В, показав, що у хворих на ХГН, НС зустрічаються та складають етіологічну фракцію гаплотип: А2В35 з $RR=3,3$ і $\sigma=0,1$ ($p<0,001$), А2В13 з $RR=2,9$ і $\sigma=0,1$ ($p=0,001$) (табл. 6). Відносний ризик достовірний для гаплотипів: А2В8 з $RR=3,6$ ($p=0,001$), А2В27 з $RR=2,75$ ($p=0,049$), А2В13 з $RR=12,2$ ($p=0,009$), А11В8 з $RR=5,3$ ($p=0,031$), А24В35 з $RR=6,1$ ($p=0,029$), А2В40 з $RR=6,6$ ($p=0,007$), А25В7 з $RR=10,1$ ($p=0,022$), А1В35 з $RR=6,2$

($p<0,001$), А1В8 з $RR=3,3$ ($p=0,002$). У хворих присутні гаплотипи, яких не виявлено в контрольній групі: А2В14 - 2,5% ($p=0,011$), А11В21 і А2В22 - 2,03% ($p=0,032$) А24В8 - 3,6% ($p=0,001$), А24В7 - 4,1% ($p<0,001$). В локусі DR $RR>2$ для гаплотипів DR3DR5 з $RR=5,2$ ($\sigma=0,13$), DR1DR5 з $RR=2,3$ ($\sigma=0,05$), DR1DR52 та DR5DR52 з $RR=9,6$ ($\sigma=0,07$), але в зв'язку з малою кількістю хворих ($n<10$) за Фішером різниця з контролем недостовірна.

Таблиця 6

HLA антигени та їх гаплотипи, які обумовлюють відносний ризик ХХН, ХГН з НС та складають етіологічну фракцію захворювання

	HLA-A		HLA-B		HLA-DR	
	Відносн. ризик ($RR>2$)	Атриб ризик ($\sigma>0,1$)	Відносн. ризик ($RR>2$)	Атриб ризик ($\sigma>0,1$)	Відносн. ризик ($RR>2$)	Атриб ризик ($\sigma>0,1$)
Дорослі хворі	23, 24, 30, 33	24	8, 38, 44, 41	8	1, 4, w52	1, 4, w52
	гаплотипи		гаплотипи		Гаплотипи	
	A2B35 A2B8 A1B8 A1B35 A2B13 A2B27 A2B40 A11B8 A24B35 A25B7 A28B13	A2B35 A2B8	A2B35 A2B8 A1B8 A1B35 A2B13 A2B27 A2B40 A11B8 A24B35 A25B7 A28B13	A2B35 A2B13	DR3DR5 DR1DR5 DR1DR52 DR5DRw52	
Діти	-	-	21, 27, 38, 41	-	4, 5	5
	Гаплотипи		Гаплотипи		Гаплотипи	
	A2B35, A1B27 A1B35 A2B13 A2B21 A2B27 A2B40 A2B41 A3B8 A9B13 A9B21 A10B7 A10B8 A10B14 A10B27 A10B35 A11B8 A24B7 A28B27	A2B35	A2B35, A1B27 A1B35 A2B13 A2B21 A2B27 A2B40 A2B41 A3B8 A9B13 A9B21 A10B7 A10B8 A10B14 A10B27 A10B35 A11B8 A24B7 A28B27	A2B35	DR2DR5 DR5DR7	DR2DR5 DR5DR7
ХХН V, дорослі	10, 29, 30	10	41, 51 49, 50	-	4	-
	Гаплотипи		Гаплотипи		Гаплотипи	
	A9B14, A10B14 A2A10 A2B21	A9B14 A10B14	A9B14, A10B14 A2A10 A2B21	A9B14 A10B14	-	-

Продовження табл. 6

	HLA-A		HLA-B		HLA-DR	
	Відносн. ризик (RR>2)	Атриб ризик ($\sigma>0,1$)	Відносн. ризик (RR>2)	Атриб ризик ($\sigma>0,1$)	Відносн. ризик (RR>2)	Атриб ризик ($\sigma>0,1$)
XXH V, дорослі (продовження)	10, 29, 30	10	41, 51 49, 50	-	4	-
	Гаплотипи		Гаплотипи		Гаплотипи	
	A2B22		A2B22		-	-
	A2B27		A2B27			
	A2B40		A2B40			
	A2B41		A2B41			
	A9A10		A9A10			
	A9B5		A9B5			
	A9B40		A9B40			
	A9B51		A9B51			
	A10B7		A10B7			
	A10B8		A10B8			
	A10B13		A10B13			
	A10B18		A10B18			
	A10B27		A10B27			
	A10B41		A10B41			
	A10B51		A10B51			
XXHV, діти	28, 29	28	27, 40, 41	27, 40	Не робили	Не робили
	Гаплотипи		Гаплотипи		Гаплотипи	
	A2B27	A2B40	A2B27	A2B40	Не робили	Не робили
	A2B40	A2B27	A2B40	A2B27		
	A2B14	A2B14	A2B14	A2B14		
	A3B14	A3B14	A3B14	A3B14		
	A11B8	A11B8	A11B8	A11B8		
	A19B13		A19B13			
	A28B27		A28B27			

В групі хворих на XXH Vст.:ГН, НС відносний ризик виявлений для гаплотипів: A10B27 - RR=10,52 ($p<0,001$), A10B18 - RR=9,39 ($p=0,004$), A10B8 - RR=4,8 ($p=0,029$), A10A9 - RR=14,18 ($p<0,001$), A10A2 - RR= 2,54 ($p=0,005$), A2B40 - RR=11,1 ($p<0,001$), A9B5 - RR=8,44 ($p<0,01$), A2B27 - RR= 2,7 ($p=0,035$), A10B13 - RR=4,5 ($p=0,02$), A10B7 - RR= 3,11 ($p=0,019$), A2B21 - RR= 3,54 ($p=0,043$) (табл. 6). У хворих були виявлені гаплотипи, яких не було в контрольній групі: A10B41, A10B51, A9B51 та A2B22, що склало по 1,87% ($p=0,024$), A2B51 та A9B40 - по 4,85% ($p<0,001$), A9B14 - 5,22% ($p<0,001$), A10B14 - 8,21% ($p<0,001$), A2B41 - 2,41% ($p=0,004$). Гаплотип A1A25 у хворих не виявлений, в контролі склав 1,7% ($p=0,042$). Достовірної різниці гаплотипів по локусу DR не виявлено.

У дітей з ХГН, НС етіологічну фракцію, як і у дорослих, складає гаплотип A2B35 ($P<0,001$). Достовірно частіше, ніж в контрольній групі, зустрічаються також гаплотипи: A2B27 ($p<0,001$), A2B40 ($p=0,012$), A1B27 ($p=0,022$), A1B35 ($p=0,018$), A2B13 ($p=0,009$), A2B21 ($p=0,001$), A2B41 ($p=0,021$); A3B8 ($p=0,008$), A9B13 ($p=0,025$),

A9B21 ($p=0,043$), A10B14 ($p=0,001$), A10B7 ($p=0,039$), A10B27 ($p=0,008$), A10B8 ($p=0,003$), A10B35 ($p=0,002$), A11B8, A28B27 та A24B7 ($p<0,001$) (табл. 6). В локусі DR достовірно часто зустрічаються та складають етіологічну фракцію гаплотипи DR5DR7 з RR=4,13 і $\sigma=0,25$ ($p=0,039$) та DR2DR5 з RR=2,89 і $\sigma=0,19$ ($p=0,05$) (табл. 6).

Етіологічними факторами розвитку ХНН у дітей можна вважати наявність гаплотипів: A2B40 з RR=25,58 і $\sigma=0,17$, A3B14 з RR=12,0 і $\sigma=0,11$, A2B27 з RR=9,1 і $\sigma=0,16$ та A2B14 з 4,49 і $\sigma=0,11$, A11B8. з RR= 16,53 і $\sigma=0,11$, а A19B13 (RR=16,0) і A28B27 (RR=32,16) обумовлюють тільки відносний ризик розвитку порушення функції нирок при ХГН, НС - $<0,1$ (табл. 5). RR для гаплотипів A2B5, A2B13 хоч і перевищують 2 (відповідно, 2,4 та 2,2), але аналіз за Фішером не виявив достовірної різниці з групою контролю (відповідно, $p=0,219$ і $p=0,363$).

Можна заключити, що з розвитком ХГН, НС асоціюють антигени A23, 24, B8, 38, 41, 44, DR1, 4, w52 у дорослих і B21, 27, 38, 41, DR4, 5 у дітей; етіологічну фракцію захворювання обумовлюють A24, B8, DR 1, 4, w52 у дорослих і DR5 у дітей (табл. 6).

При співставленні фенотипів дорослих хворих і дітей виявлено спільні антигени – В 38, 41, а також гаплотипи А2В27 та А2В35, які асоціюють з розвитком ХГН, НС, а останній обумовлює і атрибутивний ризик (табл. 6). Для обох груп $RR > 2$ для антигену А 29 у разі розвитку ХНН при цій патології.

Звертає увагу те, що у дорослих з ХНН атрибутивний ризик обумовлений антигеном А 10 і відносний ризик ХНН підвищений для 10 гаплотипів з цим антигеном (53%) із 19, які асоціюють з порушенням функції нирок (табл. 5).

За локусом В етіологічну фракцію для розвитку як ХНН, так і саме ХГН, НС у дорослих складають антигени В 41, 49, а перший з них (В 41) – і для втрати функції нирок у дітей, що дозволяє вважати ці антигени предикторами незадовільного прогнозу.

Цікаво, що за антигенами II класу виявлено асоціативний зв'язок і етіологічну роль в обох групах (дорослі і діти) антигенів DR 4, а також для дорослих DR 1, w52; гаплотипів DR5DR7 та DR2DR5 для дітей.

Звертає увагу, що розвиток ХНН у дорослих і дітей асоціює з такими спільними гаплотипами як А2В40, А2В27, які для дітей є предикторами щодо порушення функції нирок.

Ми проаналізували повідомлення інших дослідників, що працюють над проблемою генетичної детермінованості захворювань, і виявили деякі паралелі в отриманих результатах. Так, встановлена позитивна асоціація atopічного дерматиту з виявленими нами антигенами-провокаторами ХГН – HLA-A24 і В27 [17], в українській популяції – з HLA-A24 і HLA-B7 (який є перехресно-реагуючим з В27) [26].

Антигену HLA **B27** приділяється особлива увага, оскільки він відомий високою асоціацією до схильності розвитку таких тяжких патологій як хвороба Бехтерева, хвороба Рейтера, де частота В27 досягає 60-80%) [29]. Виявлена часткова молекулярна схожість між рецептором лімфоциту, що розпізнає антиген і молекулою HLAB27, яка презентує пептид при інфікуванні певними штамми клебсієли – патогена, здатного викликати ті ж захворювання, що хламідії та ін. [24]. Ці факти дуже важливі для розуміння високої статистичної достовірності між присутністю HLAB27 і схильністю до тяжких захворювань як опорно-рухового апарату, так і патологіями, пов'язаними з пошкодженням слизових оболонок. Існують дані [28], що за умови HLAB27 підвищена схильність до дефекту сполучної тканини. А це, відповідно, сприяє розвитку аутоімунного компоненту, що супроводжує всі відомі на сьогодні патології так званого "кола захворювань HLAB27" [27].

Badonovic et al., які провели HLA типування у 11 хворих з мембрано-проліферативним гломерулонефритом (МПГН) виявили гаплотип: **A24,**

B27, DR w4, який автори вважають маркером генетичної схильності до розвитку даного варіанту ГН [23]. За нашими даними ці гаплотипи також асоціюються з ХГН. DR4 з більшою частотою зустрічався у хворих з IgA-нефропатією [22]. Канатбаєва А.Б. [7] показала, що при гематуричній формі ГН часто зустрічається антиген А9, частиною якого являються А23 та А24, асоційовані з ХГН за нашими даними (а А24 ще й етіологічним чинником).

Дослідженнями з використанням сучасних методів імуногенетики показано, що з антигенами **B8, B12, B35, DR2** у хворих на ГН пов'язують підвищену готовність до утворення імунних комплексів антиген–антитіло, недостатню функціональну активність макрофагів по відношенню до їх елімінації, а також певну чутливість до нефритогенних штамів стрептококів [http://www.childcareinfo.ru/study-56-2.html]. Kitagava et. al. також припускають регулюючий вплив антигенів системи HLA на перебіг імунної відповіді і виявили достовірно більш часто наявність антигенів HLA-A19, **B8, B14, B41** у хворих на ХГН [19]. Позитивний асоціативний зв'язок з антигенами HLA B35, B40 і, в тому числі **B8**, показали інші автори [13]. Це цілком логічно у зв'язку з властивістю **HLA-B8** активізувати клітинний імунітет та синтез цитотоксичних антитіл [4]. Цікаво, що антиген В8 асоціюється з такими захворюваннями (в більшості аутоімунного генезу) як цукровий діабет 1 типу, хронічний активний гепатит, дерматит, гіпертиреоз, хвороба Адісона, міастенія [15]. За нашими ж даними, В8 не тільки асоціюється, але й виступає етіологічним фактором ХГН, а для В41 $RR > 2$ у дорослих і дітей.

Вважаємо, що проведені нами дослідження підтвердили результати інших авторів щодо генетичної детермінованості розвитку ХГН, а ряд отриманих асоціацій, в тому числі ризику розвитку ХНН у дорослих і дітей, описаний вперше.

ВИСНОВКИ

Таким чином, найбільш серйозними предикторами розвитку ХГН, НС для дорослих і дітей є наявність в фенотипі В 41, DR 4 гаплотипів А2В35, А2В40, А2В27; а також для дорослих – А 10, 24, В 8, 49, 51, DR 1, w52, гаплотипи А9В14, А10В14, для дітей – А 28, В 27, 40, DR 5, гаплотипи А2В14, А3В14, А11В8. Найбільш прогнозонегативними з них можна вважати А29, В41 незалежно від віку, А10, В51, DR 4 для дорослих і А28, В27, В40 для дітей. Загрозливим для негативного перебігу з формуванням ХНН у дорослих є наявність гаплотипів А9В14, А10В14, а дітей – А2В40, А2В27, А2В14, А3В14, А11В8.

Антигенами-протекторами захворювання є В12 для дорослих і А 34, DR 3 для дітей, а такими, що достовірно рідко зустрічаються у пацієн-

тів з нирковою недостатністю на фоні ХГН, НС, можна вважати для дорослих А 19, В12 та В 12 (44+45), DR 8, гаплотип А1А25, а дітей — наявність в фенотипі В 16.

ЛІТЕРАТУРА.

1. Гаврилюк А. М. Роль HLA-антигенів у порушеннях репродуктивної функції жінки / А. М. Гаврилюк // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. – 2010. – № 2 (29). – С. 42-49.
2. Гордеева Л. А. Ассоциация HLA локусов А и В с репродуктивной патологией у женщин / Л. А. Гордеева [и др.] // *Аллергология и иммунология*. – 2009. – Т. 10, № 3. – С. 375-378.
3. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергия / Г. Н. Дранник. – К.: ООО «Полиграф Плюс», 2006. – 481 с.
4. Дранник Г. Н. Антиген HLA-B8 как возможный фактор риска развития заболеваний, сопровождающихся аутоиммунным компонентом / Т. С. Монтаг, О. З. Золотковская // *Урология и нефрология*. – 1988. – № 6. – С. 20-23.
5. Дудар І. О. Лікування різних морфологічних форм гломерулонефриту з урахуванням ступеня та рівня доказовості / І. О. Дудар // *Внутрішня медицина*. – 2007. – № 5 (5). – С. 17-22.
6. Зарецкая Ю. М. Клиническая иммуногенетика / Ю. М. Зарецкая // М.: Медицина, 1983. – 103 с.
7. Канатбаева А. Б. Клинико-патогенетическая оценка рецидивирующей гематурии у детей: дисс. ... док. мед. наук / А. Б. Канатбаева. – М., 1982.
8. Карпендер Ч. Главный комплекс гистосовместимости / Ч. Карпендер [и др.] // *Внутренние болезни* / Под ред. Э. Фаучи [и др.]. – М.: Практика Мак-Гроу-Хилл, 2002. – С. 2138-2146.
9. Колесник М. О. Нефрологічна служба в 2003 році: здобутки, проблеми та шляхи їх вирішення / М. О. Колесник, Н. О. Сайдакова // *Укр. журн. нефрології та діалізу*. – 2004. – № 1. – С. 12-16.
10. Комарова О. В. Система HLA при гломерулонефрите у дітей / О. В. Комарова, Т. В. Сергеева // *Медицинский научный и учебно-методический журнал*. – 2003. – № 12. – С. 116-125.
11. Кононенко В. И. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов / В. И. Кононенко, М. В. Смольникова // *Медицинская иммунология*. – 2001. – Т. 5, № 1-2. – С. 11-28.
12. Омуралиева Э. Т. HLA – антигены у лиц кыргызской популяции с различными формами ХПН / Э. Т. Омуралиева, А. Сопуев // *art.russ-med.ru/full_immunology_28_russ-med.html*.
13. Папаян А. В. Клиническая нефрология детского возраста / А. В. Папаян, Н. Д. Савенкова // *Руководство для врачей*. СПб. – Сотис.-1997. – 718 с.
14. Сайдакова Н. О. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2008 рік / Н. О. Сайдакова, Г. С. Владзієвська, Н. І. Козлюк, Є. С. Самусева під ред. М. О. Колесника // *АМН України, МОЗ України, Державна установа "Інститут нефрології АМН України"*. – К. – 2009. – С. 1-23.
15. Связь между антигенами системы HLA и различными заболеваниями // <http://www.vechnayamolodost.Ru/pages/poplem/svjazmezha5b.html>
16. Смольникова М. В. Клиническая иммуногенетика заболеваний человека / М. В. Смольникова, В. И. Кононенко // *Медицинская иммунология*. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 379-389.
17. Феденко Е. С. Атопический дерматит: обоснование поэтапного подхода к терапии / Е. С. Феденко // *Consilium Medicum*. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 11-15.
18. Хаитов Р. М. Физиологическая роль главного комплекса гистосовместимости человека / Р. М. Хаитов, Л. П. Алексеев // *Иммунология*. – 2001. – № 3. – С. 4-11.
19. Шестаков А. Е. Исследование ассоциации ряда генов-кандидатов с хроническим гломерулонефритом: автор. ... канд. б. наук / А. Е. Шестаков – М., 2006. – 28 с.
20. Шиляев Р. Р. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых / Р. Р. Шиляев, С. Н. Шальнова // *Вопросы современной педиатрии*. – 2003. – Т. 2, № 5. – С. 61-67.
21. Al-Elise A. A. HLA DR alleles in Kuwaiti children with idiopathic nephritic syndrome / A. A. Al-Elise // *Ped. Nephrol.* – 2000. – 15 (1-2). – P. 79-81.
22. Berthoux F. C. HLA Bw35 and mesangial IgA glomerulonephritis / F. C. Berthoux [et. al.] // *N engl J Med*. – 1978. – 298. – P. 1034-1035.
23. Bodanovic R. M. Membranoproliferative glomerulonephritis in 2 siblings; report and literature review / R. M. Bodanovic [et. al.] // *Ped. nephrol.* – 2000. – 14950. – P. 400-405.
24. Clamen P. The presens of serum antibody to the chlamydial heatshock protein as diagnostic test fubal factor interfility / P. Clamen [et. al.] // *Fertil.Steril.* – 1997. – 67 (3). – P. 501-503.
25. Clark A. G. B. Genes encoding the be chains of HLA DR7 and HLA DQw2 define major susceptibly demerminants for idiopatic NC / A. G. B. Clark [et al.] // *Clin. Sci.* – 1990. – 78. – P. 391-397.
26. Drannik G. N. Association of HLA Alleles with Extrinsic and Intrinsic Atopic Dermatitis in Ukrainian patients / G. N. Drannik, A. I. Kurchenko, V. I. Fesenkova, E. P. Petrina, K. A. Markova, L. M. DuBuske // *Abstract book. ACAAI*. – 2006. – Annual Meeting. – P. 71.
27. Hillerdal Gunnar. HLA B27: a risk factor for lung disease ? / Gunnar Hillerdal, Jan Sdfvenberg // *Lancel.* – 1983. – № 8360. – P. 1195.
28. Lechler R. HLA and disease / R. Lechler // *London, UK.* – 1994. – P. 186.
29. Levey A. S. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes / A. S. Levey, R. Atkins, J. Coresh [et al.] // *Kidney International*. – 2007. – 72. – P. 247-259.
30. Liflejohu J. O. The association of retroperitoneal fibrosis with systemic vasculitis and HLA B27: a case report and review of literature / J. O. Liflejohu, E. C. Reystone // *J. Rheumatol.* – 1981. – 8, 4. – P. 665-669.
31. Park Cheol Whee. Urinary Soluble HLA Class I Antigen in Patients with Minimal Change Disease: A Predictor of Steroid Response / Cheol Whee Park [et al.] // *Nephron* / – 1998. – 79. – P. 44-49.

Надійшла до редакції 27.10.2011

Прийнята до друку 03.11.2011

© Крутиков Е.С., Белоглазов В.А., Окладникова С.Л., 2011

УДК: 616.61-002.3:618.21.3:616.34

КРУТИКОВ Е.С., БЕЛОГЛАЗОВ В.А., ОКЛАДНИКОВА С.Л.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАПОРОВ С ЧАСТОТОЙ РАЗВИТИЯ И ХАРАКТЕРОМ ТЕЧЕНИЯ ПИЕЛОНЕФРИТОВ У БЕРЕМЕННЫХ

KRUTIKOV E.S., BELOGLASOV V.A., OKLADNIKOVA S.L.

INTERCOMMUNICATION OF FUNCTIONAL CONSTIPATIONS WITH FREQUENCY OF DEVELOPMENT AND CHARACTER OF PYELONEPHRITISES IN PREGNANT

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И.Георгиевского, кафедра внутренней медицины №2; г. Симферополь.

Ключевые слова: пиелонефрит, беременные, функциональные запоры.

Резюме. Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи функциональных запоров беременных с частотой развития и степенью тяжести ПН в период гестации. Проведено обследование 181 беременной женщины с функциональными запорами в сочетании с ПН и без таковых. Выявлены более высокие заболеваемость ПН и степень тяжести течения данной патологии у больных с функциональными расстройствами кишечника.

Summary. The purpose of the real research was a study of intercommunication of functional constipations in pregnant with frequency of development and clinical manifestation of pyelonephritis in the period of gestation. We inspection a 181 pregnant with functional constipations in combination with pyelonephritis and without such pathology. We exposed more high morbidity of pyelonephritis and severe clinical manifestation of this pathology in patients with functional disorders of intestine.

Вступление. Одними из самых распространенных экстрагенитальных заболеваний, развивающихся во время беременности, являются пиелонефриты (ПН) – гестационный и обострение хронического. Как показывают наблюдения за последние три десятилетия произошло значительное увеличение числа случаев ПН у беременных. Частота развития данной патологии в период гестации по данным ряда авторов составляет до 40 % [1,2]. Рост частоты ПН беременных связывается с неблагоприятными экологическими и социальными факторами, снижающими адаптационные возможности организма беременной женщины. ПН негативно влияют на течение беременности и состояние плода: у женщин, перенесших данное заболевание во время беременности, возрастает процент различных осложнений гестационного процесса.

Изменения гормонального фона в организме женщин в период беременности приводит также и к различным функциональным расстройствам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Одним из самых частых является функциональный запор [4]. Под влиянием

прогестерона наблюдается расслабление гладкой мускулатуры, в том числе и кишечника. Это связано со снижением восприимчивости мускулатуры кишечника к стимулирующим веществам, таким как гастрин, холецистокинин, серотонин, энкефалины, субстанция Р, а также со снижением концентрации мотилина [4, 9]. При хронических запорах происходят изменения в микрофлоре толстого кишечника: снижается количество основных видов облигатных микроорганизмов (бифидобактерии, лактобациллы, бактероиды) и увеличивается количество условно-патогенных микроорганизмов (кишечная палочка, золотистый стафилококк, энтеробактерии и др.). Длительное нарушение эвакуаторной функции толстой кишки и дисбаланс кишечной микрофлоры приводят к повышению местной и системной концентрации эндотоксинов (ЭТ) [7], что в свою очередь формирует «эндотоксиновую агрессию» (ЭА), имеющую многогранные клинические проявления [5, 6].

В связи с тем, что в литературе отсутствуют данные о взаимосвязи функциональных расстройств кишечника, сопровождающихся нарушением частоты и характера стула, а именно функциональных запоров с частотой возникновения и степенью тяжести течения ПН было решено проанализировать данную проблему.

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи функциональных запоров беременных с частотой развития и степенью тяжести ПН в период гестации.

Крутиков Евгений Сергеевич
тел.: 050-275-39-00

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами наблюдалось 181 женщину, находившихся на учете в связи с беременностью в Центре охраны материнства и детства г.Симферополя. Средний возраст обследованных равнялся $26,8 \pm 4,7$ лет. Срок беременности у обследованных составлял 22-39 недель. Все обследованные беременные были разделены на 2 группы. В первую группу вошло 89 пациенток, длительно страдающих функциональными запорами, а вторую группу составили 92 женщины без каких-либо функциональных расстройств системы пищеварения.

Беременные, вошедшие в первую группу, были подобраны согласно основным и дополнительным критериям диагностики функциональных расстройств кишечника, сопровождающихся нарушением частоты и характера стула (III Римский консенсус, 2006г.). Основными диагностическими критериями функционального запора являются затрудненная дефекация и ощущение неполного опорожнения кишечника. К дополнительным критериям относят количество дефекаций менее трех в неделю, нутуживание свыше 25% времени акта дефекации, твердый кал более чем в 25% дефекаций, ощущение аноректальной обструкции более чем в 25% дефекаций, а также мануальную помощь для облегчения акта дефекации более чем в 25% дефекаций [3].

Всем обследованным женщинам были проведены общеклинические анализы крови и мочи. ПН был диагностирован в случае наличия лейкоцитурии в анализах мочи, бактериального роста в посеве мочи, лейкоцитоза со сдвигом лейкоформулы влево в общем анализе крови, болевого синдрома в поясничной области и гипертермии.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 5,0 и непараметрические критерии достоверности (угловое преобразование Фишера).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований было выявлено, что заболеваемость ПН у беременных, страдающих запорами в два раза выше по сравнению с общей популяцией беременных женщин. Так, в первой группе женщин с функциональными запорами симптомы ПН диагностированы у 25 пациенток, что составило 28,1% случаев (таб.1). При этом гестационный ПН развился у 17 женщин (19,1%), а обострение хронического ПН – у 8 беременных (9%). В это же время у беременных второй группы – без какой-либо патологии ЖКТ – явления ПН были диагностированы у 13 больных (14,1% случаев). Распределение заболевания на гестационный и хронический ПН составило 7,6% (7 человек) и 6,5% (6 беременных) соответственно.

Таблица 1

Заболеваемость гестационным ПН и частота развития обострения хронического ПН у беременных с функциональными запорами и без таковых

	I группа (n=89)	II группа (n=92)	Pф
Общая заболеваемость ПН	25 чел. (28,1%)	13 чел. (14,1%)	<0,01
Гестационный ПН	17 чел. (19,1%)	7 чел. (7,6%)	<0,01
Хронический ПН (обострение)	8 чел. (9%)	6 чел. (6,5%)	>0,05

При оценке степени тяжести течения ПН учитывалась такая симптоматика как выраженность гипертермии и болевого синдрома, а также степень лейкоцитоза крови. Тяжелое течение ПН определялось наличием фебрильной гипертермии и выраженного болевого синдрома (часто с двух сторон), в общем анализе крови выявлялся лейкоцитоз свыше $12 \times 10^9/\text{л}$ и палочкоядерный сдвиг лейкоформулы влево. При течении ПН средней степени тяжести наблюдалась субфебрильная гипертермия, умеренно выраженный болевой синдром (чаще односторонний), лейкоцитоз крови до $12 \times 10^9/\text{л}$.

В случае наличия бактериурии в комбинации с лейкоцитурией, неярко выраженного болевого синдрома и эпизодического субфебрилитета в вечернее время на фоне отсутствия изменений в анализе крови, течение ПН расценивалось как легкое.

В I группе беременных (с функциональными запорами) тяжелое течение ПН наблюдалось у 11 пациенток – 44% случаев (таб.2), ПН средней степени тяжести наблюдался у 10 человек (40%), легко ПН протекал у 4 женщин (16%).

Таблица 2

Степени тяжести течения ПН у беременных с функциональными запорами и без таковых

Варианты течения ПН	Больные с патологией почек		Р
	Из I группы (n=25)	Из II группы (n=13)	
Тяжелое течение	11 чел. (44%)	2 чел. (15,4%)	<0,03
Среднетяжелое течение	10 чел. (40%)	4 чел. (30,8%)	>0,05
Легкое течение	4 чел. (16%)	7 чел. (53,8%)	<0,008

У беременных II группы (без функциональных расстройств кишечника) тяжелое течение ПН развилось реже – у 2 человек (в 15,4%), тогда как легкая форма заболевания почек зафиксирована значительно чаще: у 7 пациенток (53,8%). Среднетяжелое течение ПН у беременных II группы было выявлено у 4 женщин (в 30,8% случаев).

Таким образом, становится очевидным, что наличие таких неорганических расстройств ЖКТ во время беременности как функциональные запоры неблагоприятно влияет на частоту развития ПН – мы наблюдали достоверный рост заболеваемости в группе беременных с регулярными задержками стула. Необходимо отметить, что увеличение количества случаев ПН в этой группе происходило за счет возрастания числа больных гестационным ПН, тогда как процент развития обострений хронического ПН оставался примерно одинаковым как у больных с функциональными запорами, так и у беременных без патологии ЖКТ.

Известно, что возбудителем ПН у беременных чаще всего является E.Coli (около 80% случаев). По данным литературы кишечная палочка из копро- и уроштаммов больных ПН чаще всего тождественна по комплексу фенотипических признаков, что подтверждает «кишечное происхождение» эшерихий – возбудителей ренальной инфекции [8]. Толстая кишка – это естественный резервуар для многих видов микроорганизмов, антигены и токсины которых находятся в постоянном взаимодействии с интенсивно развитой иммунной системой кишечника. При длительно протекающем запоре возникает дисбаланс в количественном и качественном составе кишечной микрофлоры, что приводит к увеличению процента грамотрицательных микроорганизмов, в частности кишечной палочки. В такой ситуации в просвете кишечника возрастает содержание липополисахаридов или другими словами эндотоксинов, продуцируемых E.Coli, что может ослаблять иммунологическую реактивность макроорганизма. С другой стороны повышается вероятность транслокации E.Coli в регионарные лимфатические узлы, и в другие органы и ткани, в т.ч. и в почки. По всей видимости, именно эти механизмы ведут к увеличению частоты развития ИМП у беременных с запорами.

Согласно полученным данным обращает на себя внимание разница в распределении степеней тяжести ПН в I и II группах: у беременных, страдающих хроническими запорами, ПН (в случае его развития) чаще имел тяжелые клинические проявления, чем у женщин без функциональных расстройств кишечника. Легкое же течение ПН, напротив, чаще наблюдалось у больных II группы. Описанные наблюдения можно объяснить следующим образом. По данным литературы ведущим фактором интоксикации у больных, страдающих запором, являются продукты метаболизма активированной условно-патогенной микрофлоры толстой кишки [9]. Стенка кишечника играет роль барьера, регулирующего проникновение в общий кровоток пищевых и микробных антигенов, в т.ч. эндотоксинов. В случае кишечного стаза количество липополисахаридов грамотрицательной флоры в просвете кишечника возрастает, что негативно влияет на иммунную систему, об этом говорилось выше, на местном уровне, и на уровне всего организма в целом, приводя к эндотоксиновой агрессии. Последняя обуславливает более тяжелое течение ПН в группе беременных с функциональным запором.

ВЫВОДЫ

У беременных, страдающих функциональными запорами, заболеваемость пиелонефритом в два раза выше, по сравнению с беременными без нарушений эвакуаторной функции кишечника, причем в структуре пиелонефритов у женщин, страдающих запорами, ведущее место принадлежит острому процессу (гестационному пиелонефриту).

Пиелонефриты у беременных с нарушением функции толстого кишечника чаще протекают с тяжелой клинической симптоматикой, в то время как у беременных без запоров чаще отмечается легкое течение пиелонефритов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никонов А.П., Асцатурова О.Р., Капительный В.А. Инфекции мочевыводящих путей и беременность // Гинекология. - 2007. - Т. 9, № 1.
2. Гуртовой Б.Л., Емельянова А.И., Пустотина О.А. Инфекции мочевыводящих путей у беременных и родильниц // Трудный пациент. - 2005. - № 9. - С.17-20.

3. Сергиенко Е.И. Функциональные расстройства кишечника: диагностика с позиций III Римского консенсуса. // Гастроэнтерология (тематический номер) / Практикующему гастроэнтерологу. — 2009. — 294
4. Бурков С.Г. Запоры беременных: взгляд на проблему // РМЖ (прил. Болезни органов пищеварения). — 2006. — Т. 8. — №1. — С.28-31
5. Энукидзе Г.Г., Аниховская И.А., Марачев А.А., Яковлев М.Ю. Антиэндоксинное направление в лечении хронического воспаления и женского бесплодия. // Москва, 2007.
6. Серов В.Н. Биологические эффекты эндотоксина и клиничко- патогенетические реакции при воспалительных заболеваниях половых органов у женщин / В.Н. Серов, Л.Н. Ильенко // Акушерство и гинекология. — 2007. — №3. — С. 11-13.
7. Субханкулова С.Ф. Клиническое значение эндотоксинемии при запорах у беременных : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.05 «?» / С.Ф. Субханкулова. — Казань, 2009. — 114с.
8. McGready R. Diagnostic and treatment difficulties of pyelonephritis in pregnancy in resource-limited settings / R. McGready, V. Wuthiekanun, E.A. Ashley [et al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 2010 — 83(6). — P. 1322-9.
9. Bradley C.S. Constipation in Pregnancy: Prevalence, Symptoms, and Risk Factors / C.S. Bradley, C.M. Kennedy, A. Turcea [et al.] // Obstet. & Gynecol. 2007. — 110(6) — P. 1351-1357
10. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III

Надійшла до редакції 25.10.2011

Прийнята до друку 1.11.2011

© Король Л. В., Мигаль Л. Я., Дудар І. О., Гончар Ю. І., 2011

УДК 616. 61 — 008.9 — 036.12 — 06: 616. 61 — 089 — 78

Л. В. КОРОЛЬ, Л. Я. МИГАЛЬ, І. О. ДУДАР, Ю. І. ГОНЧАР

АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМА, ЦЕРУЛОПЛАЗМІН-ТРАНСФЕРИН ТА СТАН КОМОРБІДНОСТІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ

L. V. KOROL, L. YA. MYGAL, I. O. DUDAR, Y. I. GONCHAR

ANTIOXIDANT SYSTEM OF CERULOPLASMIN-TRANSFERRIN AND COMORBIDITY STATE IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL DISEASE TREATED BY HEMODIALYSIS

ДУ “Інститут нефрології НАМН України”, м. Київ

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, антиоксидантна система, церулоплазмін, трансферин, індекс коморбідності, сироватка крові.

Резюме. Обобщены результаты исследования антиоксидантной системы церулоплазмин-трансферин (ЦП-Тр) в сыворотке крови 67 больных хронической болезнью почек, находящихся на лечении гемодиализом, результаты сопоставлялись с индексом коморбидности (ИК). Выявлено, что увеличение ИК сопровождается увеличением содержания ЦП, снижением содержания Тр и достоверным увеличением их соотношения, что может быть использовано для улучшения диагностики и прогноза течения болезни.

Summary. We generalized the results of studies of antioxidant system of ceruloplasmin-transferrin (CP-Tr) in blood serum of the 67 patients with chronic renal disease treated by hemodialysis. The results were compared with the comorbidity index (CI). It was noted that the CI increase was accompanied by the increase in CP level, the drop of Tr level and statistical increase of their ratio that can be used to improve diagnostics and prognosis of a disease course.

Вступ. Розповсюдженість хронічної хвороби нирок (ХХН), як відомо, продовжує збільшуватися у всьому світі. На сьогодні у національному реєстрі України зареєстровано більш, ніж

400 тис. чоловік, хворих на ХХН, а розповсюдженість ХХН I-IV стадій у загальній популяції США на протязі 1997-2006 рр. збільшилася на 30%. Отже, беручи до уваги досить широку розповсюдженість ХХН, неухильне прогресуюче зниження функції нирок у цих хворих, несприятливий прогноз та високу смертність пацієнтів із залишковою функцією нирок, які лікуються гемодіалізом (ГД), розробка нових тестів оцінки метаболічних порушень, що обумовлені уремічною інтоксикацією, а також можливо процеду-

Король Леся Вікторівна
тел.: (0 44) 486-56-21

рою ГД, та ризику розвитку ускладнень перебігу хвороби у цих пацієнтів для уповільнення прогресування захворювання, покращення якості життя хворих, вибору оптимальної тактики та стратегії корекції цих метаболічних порушень, а також для попередження (уповільнення) їх розвитку ще на додіалізованому етапі, представляється актуальним.

Однією із причин, що визначає високу частоту летальності у хворих на ХХН V стадії, є оксидантний стрес [5,9,14,17]. На сучасному етапі стан хронічної ниркової недостатності (ХНН) розглядають як прооксидантний стан [9,11,17], при якому вторинні продукти перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), утворюючи сполуки із білками, перешкоджають реалізації біологічних функцій цих білків, зокрема знижують активність ферментів, прискорюють розвиток атеросклерозу та підвищують ризик розвитку серцево-судинних ускладнень [5,9,10,11,15,18,21]. Окислення як важливий для життєдіяльності організму процес стає могутнім ушкоджуючим фактором для ліпідів та плазматичних мембран (призводить до деполімеризації мембран та лізису клітин) тільки за умови надлишкового утворення вільних радикалів та (або) за умов порушення антиоксидантного захисту (АОЗ) [4-5,9,12,20]. У той же час відомо, що за умов уремії (можливо це є пов'язаним із самою процедурою ГД, однак не виключено вплив залишкової функції нирок, супутніх захворювань тощо) АОЗ є зниженим [4-5,9,12,20], зокрема за рахунок порушень такої універсальної антиоксидантної системи (АОС) як церулоплазмін-трансферин (Цп-Тр) крові [2,6].

На сьогодні оцінку прогнозу перебігу хвороби нирок діалізних пацієнтів здійснюють за індексом коморбідності (ІК) за Charlson та співавт. [13], який представляє собою бальну систему оцінки віку хворих та наявності супутніх захворювань. Незважаючи на певні недоліки ІК (не враховують деякі нозології та виразність уреміко-метаболічної інтоксикації тощо), вітчизняні та іноземні дослідники використовують ІК як показник, що має добру прогностичну цінність, а також для аналізу виживаємості хворих, які лікуються ГД (зі збільшенням величини ІК відсоток летальних випадків у хворих на ХХН V стадії збільшується, а пацієнти, які лікуються ГД, вже за рахунок наявності ХХН V стадії мають ІК в 2 бали) [1].

Отже, зважаючи на значну роль оксидантного стресу у патогенезі прогресування ХХН V стадії, метою нашої роботи стало дослідження стану АОЗ за даними визначення вмісту ЦП та Тр у сироватці крові хворих на ХХН, які лікуються ГД, та оцінка ризику розвитку ускладнень перебігу хвороби шляхом співставлення співвідношення ЦП/Тр із ІК у цих пацієнтів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Комплексне клініко-лабораторне дослідження проведено у відділі еферентних технологій та у лабораторії біохімії ДУ "Інститут нефрології НАМН України" у 67 пацієнтів (чоловіків – 37, жінок – 30) віком від 24 до 65 років із верифікованим діагнозом – ХХН V стадії. Хворих на хронічний гломерулонефрит було 33 (49,2%), хронічний пієлонефрит – 13 (19,4), діабетичну нефропатію – 14 (20,9%), полікістоз нирок – 7 (10,4%). При постановці клінічного діагнозу й діагностики стадії ХХН дотримувалися класифікації хвороб сечової системи для нефрологічної практики, що затверджена резолюцією II з'їзду нефрологів України [8]. Крім того, було обстежено 22 практично здорових особи того ж віку з нормальними аналізами сечі та без захворювань нирок в анамнезі (група контролю). Всіх хворих на ХХН V стадії, які лікуються ГД, ретроспективно, з урахуванням особливостей перебігу хвороби та залежно від ІК, поділили на наступні групи: I група – 24 хворих, у яких ІК дорівнював 3 балам; 2 група – 21 хворий, у яких ІК дорівнював 4 балам; 3 група – 15 хворих, у яких ІК дорівнював 5 балам та 4 група – 7 хворих, у яких ІК дорівнював 6 балам.

Стан АОС сироватки крові (без ознак гемолізу) визначали за наступними методами: вміст ЦП (КФ 1.16.3.1) – фотокolorиметричним методом за кількістю утворених забарвлених продуктів окислення п-фенілендіаміну солянокислого в присутності ЦП, вміст Тр – фотокolorиметричним методом за інтенсивністю забарвленого комплексу, який утворюється при взаємодії Тр з амоній-залізо (III) цитрат дегідрокситратом (рН 5,5-5,8) (Колб В.Г., Камышников В.С., 1986). Вміст ЦП виражали в г/л, вміст Тр – в умовних одиницях. Також у сироватці крові розраховували співвідношення ЦП/Тр та співставляли отриману величину з ІК у кожного пацієнта.

ГД хворим виконувався за стандартною програмою – 3 рази на тиждень.

Всі дослідження виконані із дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України.

Для статистичного аналізу даних розраховували середню арифметичну величину та її похибку ($M \pm m$). Статистичну вірогідність результатів досліджень оцінювали за t-критерієм Стюдента за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 8.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати визначення концентрацій ЦП та Тр, а також розрахунку їх співвідношення у сироватці крові хворих на ХХН, які лікуються ГД, залежно від величини ІК у цих хворих наведені в таблиці.

Таблиця

**Концентрація церулоплазміну, трансферину та їх співвідношення
у сироватці крові хворих на хронічну хворобу нирок (ХНН), які лікуються гемодіалізом (ГД),
залежно від індексу коморбідності (ІК) ($M \pm m$)**

Хворі на ХНН, які лікуються ГД, з ІК	Показники		
	церулоплазмін (г/л)	трансферин (ум. од.)	церулоплазмін / трансферин
1 група – ІК = 3 бали, n = 24	$0,223 \pm 0,015$	$2,70 \pm 0,18^1$ $p < 0,05$	$0,082 \pm 0,003^1$ $p < 0,001$
2 група - ІК = 4 бали, n = 21	$0,261 \pm 0,014^1$ $p < 0,02$	$2,20 \pm 0,18^{1,2}$ $p < 0,01; p < 0,05$	$0,119 \pm 0,004^{1,2}$ $p < 0,001; p < 0,001$
3 група - ІК = 5 балів, n = 15	$0,260 \pm 0,014^1$ $p < 0,02$	$2,03 \pm 0,22^{1,3}$ $p < 0,01; p < 0,02$	$0,128 \pm 0,007^{1,3}$ $p < 0,001; p < 0,001$
4 група - ІК = 6 балів, n = 7	$0,266 \pm 0,019^1$ $p < 0,05$	$1,90 \pm 0,34^{1,4}$ $p < 0,01; p < 0,05$	$0,140 \pm 0,009^{1,4,5}$ $p < 0,001; p < 0,001;$ $p < 0,05$
Контроль, n = 22	$0,218 \pm 0,011$	$5,0 \pm 1,0$	$0,044 \pm 0,001$

Примітка: статистично достовірна різниця у порівнянні з контролем – ¹

статистично достовірна різниця у порівнянні між 1-ю та 2-ю групами – ²,

між 1-ю та 3-ю групами – ³,

між 1-ю та 4-ю групами – ⁴,

між 2-ю та 4-ю групами – ⁵

Отримані результати показали, що у сироватці крові здорових осіб (контроль) концентрація ЦП з урахуванням середньої арифметичної величини та її похибки дорівнює $0,218 \pm 0,011$ г/л, концентрація Тр дорівнює $5,0 \pm 1,0$ ум. од., співвідношення ЦП/Тр дорівнює $0,044 \pm 0,001$.

Як свідчать наведені в таблиці дані, із збільшенням величин ІК, тобто із збільшенням ускладнень перебігу ХНН V стадії, має місце поступове підвищення концентрацій ЦП в сироватці крові, статистично вірогідні зміни цього показника реєструються порівняно з аналогічним показником з групи контролю ($p < 0,02-0,05$). Важливим є те, що зростання вмісту ЦП, за даними літературних джерел, є прогностично несприятливою ознакою щодо розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи [10, 15]. Підвищення вмісту цього мідьюмісного антиоксиданту як білка гострої фази у хворих на ХНН, які лікуються ГД, вказує на напруженість компенсаторної реакції та віддзеркалює феномен стресу, зумовленого серцевою недостатністю і циркуляторною гіпоксією [3, 10]. У зв'язку з вищенаведеним, факт підвищення вмісту ЦП вважається одним із маркерів кардіоваскулярних ускладнень та летальних випадків у хворих на ХНН, які лікуються ГД, [5, 21]. Щодо змін концентрацій Тр у сироватці крові, то збільшення ІК, навпаки, супроводжується поступовим зниженням цього

показника: у хворих 1 групи статистично значуще порівняно з контролем ($p < 0,001$), у хворих з 2 групи статистично значуще порівняно з аналогічним показником у хворих з 1 групи ($p < 0,5$), у пацієнтів із 3 та 4 груп концентрація Тр продовжує знижуватися, порівняно з аналогічним показником з 1 групи це зниження статистично вірогідне ($p < 0,02-0,05$). Той факт, що концентрація гострофазового білка Тр в крові пацієнтів, які лікуються ГД, зазвичай є зниженою, відмічено у роботах [19] та у оглядовій статті [5], тобто отримані нами результати співпадають з дослідженнями інших авторів.

Як свідчать наведені в таблиці дані, поступове підвищення концентрацій ЦП та поступове зниження концентрацій Тр у сироватці крові у міру підвищення ІК відбивається на динаміці змін запропонованого та розрахованого нами показника їх співвідношення: у хворих з 1 групи цей показник статистично вірогідно підвищений порівняно з контролем ($p < 0,001$), у хворих із 2 групи – статистично вірогідно підвищений порівняно з аналогічним показником у хворих із 1 групи ($p < 0,001$), у хворих із 3 та 4 груп цей показник також продовжує поступово збільшуватися, що підтверджено даними кореляційного аналізу ($r = 0,77 \pm 0,09, p < 0,01$).

Індивідуальний аналіз отриманих результатів дослідження концентрацій ЦП, Тр та розра-

хунку їх співвідношення у сироватці крові хворих на хронічну хворобу нирок, які лікуються ГД, окремо у кожній із груп, що формувалися на підставі співставлення із величинами ІК, який, як відомо, вважають загальноприйнятим показником прогнозування перебігу хвороби у пацієнтів, що тривало хворіють [1], показав, що: у 1 групі було зареєстровано збільшення співвідношення ЦП/Тр вище за середнє контрольне значення у 1,5-2,0 раза, тобто кратність підвищення співвідношення ЦП/Тр у 1,5-2,0 раза проти середнього значення контролю асоціюється з ІК у 3 бали; у 2 групі було зареєстровано збільшення співвідношення ЦП/Тр вище за середнє контрольне значення у 2,1-2,7 раза, тобто кратність підвищення цього співвідношення у 2,1-2,7 раза проти середнього значення контролю асоціюється з ІК у 4 бали; у 3 групі було зареєстровано збільшення співвідношення ЦП/Тр вище за середнє контрольне значення у 2,8-3,0 раза, тобто кратність підвищення цього співвідношення у 2,8-3,0 раза проти середнього значення контролю асоціюється з ІК у 5 балів; у 4 групі було зареєстровано збільшення співвідношення ЦП/Тр вище за середнє контрольне значення у 3,1 та більше разів, тобто кратність підвищення цього співвідношення у 3,1 та більше разів проти середнього значення контролю асоціюється з ІК у 6 балів [7].

Отже, як засвідчили отримані нами результати, визначення вмісту ЦП та Тр у сироватці крові хворих на ХХН, які лікуються ГД, розрахунок їх співвідношення – показника, що об'єктивно та інформативно відбиває АОС системи ЦП-Тр, співставлення отриманих результатів із величинами прогностичного ІК у цих пацієнтів та оцінка на цій підставі індивідуально у кожного хворого ризику розвитку ускладнень перебігу захворювання залежно від кількісних величин цього показника (ЦП/Тр), на нашу думку, доцільно використовувати для своєчасної корекції терапевтичних заходів, зокрема, за допомогою застосування антиоксидантних препаратів.

З огляду на вищенаведене, перспективу подальших наших досліджень ми вбачаємо у поглибленому вивченні системи АОЗ у хворих на ХХН V стадії залежно від клінічної ефективності застосування антиоксидантів у цих пацієнтів.

ВИСНОВКИ

Таким чином, динаміка змін показників антиоксидантної системи ЦП-Тр у міру зростання ІК, тобто у міру прогресування перебігу хвороби у хворих на ХХН, які лікуються ГД, характеризується помірним поступовим підвищенням концентрації ЦП в сироватці крові, значущим поступовим зниженням концентрації Тр та відповідним вірогідним зростанням співвідношення ЦП/Тр, що свідчить, по-перше, про по-

ступове виснаження сироваткової ланки АОЗ, по-друге, про значно зростаючу вираженість метаболічних зсувів у пацієнтів, що досліджувалися, та, по-третє, про можливість використання перелічених показників як прогностичних критеріїв, тобто для оцінки ризику розвитку ускладнень хвороби та своєчасного корегування на цій підставі лікувальних заходів для подовження тривалості життя та поліпшення його якості у цих хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бикбов Б. Т. Предикторы летального исхода у больных на гемодиализе / Б. Т. Бикбов, В.В. Кирхман, А. И. Ушакова, Н. И. Камшилова, Н. А. Томилина // Нефрол. и диализ. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 154-163.
2. Вартанян О. А. Изучение роли системы церулоплазмин–трансферрин в регуляции перекисного окисления липидов сыворотки крови при различных режимах гипербарической оксигенации / О. А. Вартанян, Л. И. Шинкаренко, А. В. Козлов, Н. И. Гольдштейн, О. А. Азизова, Ю. А. Владимиров // Вопр. мед. химии. – 1989. – № 1. – С. 31-35.
3. Волчегорский И. А. Содержание продуктов перекисного окисления липидов и церулоплазмينا в крови как показателя толерантности к физической нагрузке при гипертрофической кардиомиопатии / И. А. Волчегорский, И. И. Шапошник, Е. Н. Алексеев [и др.] // Клини. лаб. диагностика. – 2002. – № 2. – С. 11-13.
4. Красюк Е. Перспективи застосування медикаментозної корекції перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту при хронічній хворобі нирок / Е. Красюк, В. Алексеева // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2010. – № 3 (27). – С. 68-74.
5. Лапчинская И. И. Хроническое воспаление у пациентов на гемодиализе / И. И. Лапчинская, Р. М. Кишко, Е. Л. Семенец // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2009. – № 1 (21). – С. 52-58.
6. Нейко Є. М. Антиоксидантна система церулоплазмин–трансферин при первинному хронічному піелонефриті / Є. М. Нейко, М. В. Дебенко, І. В. Гресько., В. П., Козак // Мат. конф. «Первинний піелонефрит. Інтерстиціальний нефрит. Дисметаболическі нефропатії» (Тернопіль, 5-6 жовтня, 1995 р.). – Київ, 1995. – С. 39-40.
7. Пат. на КМ № 58034 UA, МПК G 01N 33/49 (2011.01). Спосіб оцінки ризику розвитку ускладнень перебігу хронічної хвороби нирок у хворих, яких лікують програмним гемодіалізом / І. О. Дудар, Л. В. Король, Л. Я. Мигаль, Ю. І. Гончар, Є. М. Григор'єва; ДУ „ІНАМНУ”; . N u 2010 11109, 16.09.2010; Опуб. 25.03.2011, Бюл. № 6 – 5с.
8. Резолюція II з'їзду нефрологів України // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2005. – № 4 (7). – С. 2-5.
9. Саенко Ю. В. Роль оксидативного стресса в патологии сердечно-сосудистой системы у

- больных с заболеваниями почек (Сообщение П. Клинические аспекты оксидативного стресса / Ю. В. Саенко, А. М. Шутов // Нефрол. и диализ. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 138-144.
10. Сусли О. Б. Кальцифікація сонних артерій у хворих із термінальною нирковою недостатністю, які перебувають на хронічному гемодіалізі / О. Б. Сусли, І. Р. Мисула, А. І. Гоженко, А. В. Левицький // Укр. журн. нефрології та діалізу. — 2010. — № 4 (28). — С. 29-33.
 11. Amann K. Effect of antioxidant therapy with alpha-tocopherol on cardiovascular structure in experimental renal failure / K. Amann, J. Tomig, M. Buzello et al. // Kidney Int. — 2002. — Vol. 62. — P. 877-884.
 12. Beddhu S. Association of serum albumin and atherosclerosis in chronic hemodialysis patients / S. Beddhu, G. A. Kaysen, G. Gay // Am. J. Kidney Disease. — 2002. — V. 40. — P. 721-727.
 13. Charlson M. E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. I. Ales, C. R. MacKenzie // J. Chron. Dis. — 1987. — Vol. 40. — P. 373-383.
 14. Galle J. Oxidative stress in chronic failure / J. Galle // Nephrol. Dial. Transplant. — 2001. — Vol. 16. — P. 2135-2137.
 15. Gocmen A. Y. Is elevated serum ceruloplasmin level associated with increased risk of coronary artery disease? / A. Y. Gocmen, E. Sahin, E. Semiz [et al.] // Can. J. Cardiol. — 2008. — Vol. 24. — P. 209-212.
 16. Klanke B. Blood pressure versus direct mineralocorticoid effects on kidney inflammation and fibrosis in DOCA-salt hypertension / B. Klanke, N. Cordasic, A. Hartner [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2008. — Vol. 10. — P. 3456-3463.
 17. Massy Z. A. Oxidative stress and chronic renal failure: markers and management / Z. A. Massy, T. Nguyen-Khoa // J. Nephrol. — 2002. — Vol. 15. — P. 336-341.
 18. Menon V. Relationship between CRP, albumin and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease / V. Menon, X. Wang // Am. J. Kidney Disease. — 2003. — V. 42. — P. 44-52.
 19. Michelis R. Carbonyl stress by intravenous iron during hemodialysis / R. Michelis, R. Gery, S. Sela // Nephrol. Dial. Transplant. — 2003. — Vol. 18. — P. 924-930.
 20. Schultz D. Quest for fire: seeking the source of pathogenic oxygen radicals in atherosclerosis (Editorial) / D. Schultz, D. G. Harrison // Arterioscler. Thromb. Vase Biol. — 2000. — Vol. 20. — P. 1412-1413.
 21. Stenvinkel P. Coronary artery disease in ESRF: no longer a simple plumbing problem / P. Stenvinkel // JASN. — 2003. — Vol. 14. — P. 1927-1939.

Надійшла до редакції 28.10.2011

Прийнята до друку 24.11.2011

© Курята А.В., Фролова Е.А., 2011

УДК: 616.61-085.38-073.27:616.127

А.В. КУРЯТА, Е.А. ФРОЛОВА

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА И ЕГО ИЗМЕНЕНИЕ ПОД ВЛИЯНИЕМ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ СРЕДСТВАМИ СТИМУЛИРУЮЩИМИ ЭРИТРОПОЭЗ У ПАЦИЕНТОВ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

A. KURYATA, I. FROLOVA

MORPHOFUNCTIONAL STATE OF MYOCARDIUM AND ITS DAMAGES UNDER INFLUENCING OF AMENIA TREATMENT BY THE ERYTHROPOIESIS-STIMULATING AGENTS IN PATIENTS ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS

Днепропетровская государственная медицинская академия,
кафедра госпитальной терапии №1 и профпатологии, г. Днепропетровск

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, хронический гемодиализ, анемия, сердечно-сосудистые осложнения, средства стимулирующие эритропоэз

Резюме: Анемия — наиболее частый и ранний признак хронической болезни почек (ХБП) и почечной недостаточности. Анемия является не только одной из самых распространенных проблем при уремии, но еще и независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности у больных на гемодиализе. Цель нашего исследования — оценить морфофункциональное состояние миокарда у больных с ХБП в условиях программного ГД и его изменение на фоне коррекции анемии средствами стимулирующими эритропоэз. 30 больных были разделены на 2 группы. Первую группу составили 20 пациентов, которым проводилось лечение препаратом метокси полиэтилен гликоль-эпоэтин-β, вторую группу составили 10

Курята Александр Викторович

тел.: (0562) 713-53-34

e-mail: gt1@dsma.dp.ua

пациентов, которым проводилось лечение эпоэтином- α . Через 6 месяцев лечения применение препарата метокси полиэтилен гликоль-эпоэтина- β по эффективности не уступало эпоэтину- α и его использование способствовало достижению целевого уровня Hb у 95% пациентов на ГД. Введение препарата 1 раз в месяц обеспечило стабильный уровень гемоглобина, с колебаниями не более 2 г/л от значений, достигнутых в фазе коррекции. Использование метокси полиэтилен гликоль-эпоэтина- β продемонстрировало положительную динамику со стороны Hb и показателей кардиогемодинамики. Метокси полиэтилен гликоль-эпоэтина- β обладает хорошей эффективностью и безопасностью прежде всего для коррекции анемии, а параллельно наблюдаются дополнительные благоприятные эффекты на гемодинамику у ГД больных.

Summary: Anemia – the most frequent and a precursory symptom of chronic kidney disease (CKD) and renal failure. Anemia is not only a common problem in uremia, but also represents an independent risk factor for cardiac morbidity and mortality in dialysis patients. The aim of this study was to evaluate the morphofunctional state of myocardium and its damages under influencing of anemia treatment by the erythropoiesis-stimulating agents in patients on maintenance hemodialysis. 30 patients were divided into 2 groups. The first group – 20 patients which treatment of methoxypolyethylene glycol-epoetin- β and the second group – 10 patients which treatment of epoetin- α . After 6 months of treatment application of methoxypolyethylene glycol-epoetin- β on efficiency didn't concede epoetin- α and its use promoted achievement of target level Hb at 95 % in dialysis patients. Preparation introduction has provided once a month stable level of hemoglobin, with fluctuations more than 2 g/l from the value reached in a phase of correction. Methoxypolyethylene glycol-epoetin- β has shown a good efficacy and safety for anemia correction. Moreover, methoxypolyethylene glycol-epoetin- β exerts beneficial effects on haemodynamics in haemodialysis patients.

Анемия – наиболее частый и ранний признак хронической болезни почек (ХБП) и почечной недостаточности. По данным W. McClellan и соавт. анемия у пациентов с ХБП V ст. встречается в 75,5% случаев [4]. Чаще всего наблюдаются следующие клинические проявления анемии: нарастающая слабость, ослабление физических функций и ухудшение качества жизни, которые прогрессируют в зависимости от степени выраженности почечной недостаточности [15].

Развитие анемии у пациентов с ХБП имеет многофакторный генез: дефицит продукции эндогенного эритропоэтина (ЭПО), в отсутствие которого нарушается созревание эритроидных предшественников эритроцитов; уменьшение срока жизни эритроцитов в условиях уремии; истощение доступного для эритропоэза пула железа; дефицит витаминов (фолиевая кислота, витамин B12) и резистентность к действию ЭПО костного мозга [3, 6, 7, 17].

Анемия является не только одной из самых распространенных проблем при уремии, но еще и независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности у больных на гемодиализе (ГД) [13]. При отсутствии лечения, анемия способствует перегрузке сердца объемом с последующим развитием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [18], которая часто сопровождается систолической и/или диастолической дисфункциями, которые в свою очередь способствуют развитию застойной сердечной недостаточности (ЗСН) [21]. Эти нарушения ухудшают качество жизни и снижают выживаемость пациентов с ХБП [2]. Взаимосвязь между заболеванием сердца, почек и анемией была показана в нескольких крупных исследованиях. В исследовании Foley и соавт. изучались 433 пациента с ХБП V ст. Было показано, что у 31% больных определялась ЗСН, у 19% – стенокардия, кроме этого, у 74% пациентов с

помощью эхокардиографии (Эхо-КГ) регистрировалась ГЛЖ [11]. В другом исследовании, в котором изучались пациенты, находящиеся на ГД, уменьшение уровня Hb на 10 г/л приводило к увеличению риска дилатации левого желудочка на 42%, сердечной недостаточности (СН) – на 18%, летального исхода – на 14% [24]. В исследовании дисфункции левого желудочка (Study Of Left Ventricular Dysfunction, SOLVD), в котором принимали участие 6563 больных, было показано, что частота выживаемости наиболее высокая у пациентов с показателем гематокрита 40% и более [23].

Целью лечения анемии у пациентов с ХБП V ст. является увеличение длительности и улучшение качества жизни, а также предупреждение необходимости проведения гемотрансфузий [3]. В настоящее время накоплены доказательные данные, свидетельствующие о снижении частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП при своевременно начатом лечении анемии. Согласно европейским и национальным рекомендациям, целью коррекции анемии у пациентов с ХБП V ст., является поддержание уровня гемоглобина (Hb) не менее 110 г/л [3, 12]. Верхняя граница строго не оговаривается, однако, уровень Hb не должен превышать 120 г/л у пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, сосудистыми протезами. Исходя из этого, руководство NKF K/DOQI предполагает целевой уровень Hb 110-120 г/л, превышение которого увеличивает риск гипертензии и аритмии, а более низкие значения Hb сопровождаются ухудшением жизни и повышением частоты госпитализаций [5].

В настоящее время лечение анемии у пациентов с ХБП с применением препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) позволяет не только устранить ане-

мический синдром и уменьшить потребность в проведении гемотрансфузий, но и снижает заболеваемость и смертность благодаря профилактике сердечно-сосудистых осложнений, повышает качество жизни, улучшает когнитивные функции, способствует сохранению трудоспособности пациентов как на диализе, так и на додиализных стадиях ХБП. Однако, возможности коррекции анемии с помощью средств стимулирующих эритропоэз (ССЭ) короткого действия ограничены, так как их надо часто вводить, что не всегда удобно для пациента, регулярно пересматривать дозы. Препарат метокси полиэтилен гликоль-эпоэтин- β (Мирцера) является первым представителем нового класса ССЭ III поколения — активаторов рецепторов эритропоэтина длительного действия (CERA). По сравнению с другими ССЭ Мирцера имеет увеличенный период полувыведения, сниженный клиренс, более низкую афинность к рецептору эритропоэтина, что позволяет многократно взаимодействовать с рецептором и проявлять более высокую активность [1]. Время полувыведения метокси полиэтилен гликоль-эпоэтина- β составляет около 130 ч, что приблизительно в 6 раз выше, чем у дарбэпоэтина альфа при в/в введении [22].

Эффективность метокси полиэтилен гликоль-эпоэтина- β (Мирцеры) была доказана в исследованиях III фазы, которые проводились в 29 странах Европы, Африки, Австралии и Америки и включали 2400 пациентов, из которых 1450 получали Мирцеру. В исследовании ARCTOS, которое включало 324 пациента с ХБП, не нуждающихся в диализе и не получавших ранее ССЭ было продемонстрировано, что препарат, вводимый 1 раз в 2 недели так же эффективен, как и дарбэпоэтин- α при еженедельном введении, целевой уровень гемоглобина был достигнут у 97,5% пациентов [10]. В исследовании AMICUS, которое проводилось у пациентов на ГД и перитонеальном диализе, Мирцера, вводимая в/в, продемонстрировала плавный, постепенный подъем гемоглобина и эффективность у 93,3% пациентов [9]. Результаты исследования RUBRA (приняли участие 336 диализных пациентов), целью которого было изучение эффективности прямой конверсии с эпоэтина- α или эпоэтина- β на Мирцеру для поддержания стабильного уровня Hb продемонстрировало, что Мирцера при введении 1 раз в 2 недели так же эффективно поддерживала стабильный уровень Hb, как и эпоэтин, вводимый 1-3 раза в неделю тем же путем [8]. Так же, эффективность Мирцеры была доказана в исследованиях MAXIMA, STRIATA и PROTOS среди пациентов, которые уже получали ССЭ и лечились диализом [8, 16, 20].

Таким образом, применение метоксиполиэтилен гликоль-эпоэтина- β (Мирцеры) в лечении анемии у пациентов с ХБП одобре-

но Европейским медицинским агентством в Евросоюзе и Агентством по контролю над лекарственными средствами и пищевыми продуктами (FDA) в США. Мирцера может применяться как для подкожного (п/к), так и для внутривенного введения (в/в) в зависимости от необходимости. Пациентам, которые ранее не получали ССЭ в фазе коррекции Мирцеру назначают в дозе 0,6 мкг/кг п/к или в/в 2 раза в месяц. После достижения целевого уровня Hb (110 г/л) переходят на введение препарата 1 раз в месяц в удвоенной дозе. Если прирост уровня Hb <10 г/л в течении месяца, дозу Мирцеры следует увеличить на 50%, при увеличении уровня Hb на 20 г/л в течении месяца доза Мирцеры должна быть уменьшена на 50%. Стандартная доза в фазе коррекции при массе тела 70-80 кг — 50 мкг 1 раз в 2 недели, при поддерживающей терапии — 100 мкг 1 раз в месяц. Если уровень Hb >130 г/л лечение следует прекратить и возобновить при снижении Hb до 110-115 г/л. Средние темпы снижения Hb при отмене препарата около 3 г/л в неделю [12,17]. Побочные эффекты при применении Мирцеры соответствуют таким же, как и при применении других ССЭ. В исследовании III фазы наиболее часто встречалась артериальная гипертензия (АГ) (13%-Мирцера и 14% - препарат сравнения), диарея (11 и 11% соответственно), назофарингит (11 и 10% соответственно), головная боль (9 и 9% соответственно), гипотензия в ходе диализа и др. Лечение Мирцерой противопоказано пациентам с повышенной чувствительностью к составляющим препарата и неконтролированной АГ [12, 17].

Таким образом, применение Мирцеры у пациентов с ХБП является перспективным с доказанной безопасностью и эффективностью для коррекции анемического синдрома как при п/к, так и при в/в. Представляет интерес изучение насколько улучшение уровня Hb ассоциируется с показателями кардиогемодинамики у больных с ХБП в условиях программного ГД при применении Мирцеры.

Цель исследования - оценить морфофункциональное состояние миокарда у больных с ХБП в условиях программного ГД и его изменение на фоне коррекции анемии средствами стимулирующими эритропоэз.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 30 больных с эритропоэтиндефицитной анемией (средний уровень Hb — $94,9 (7,2) \pm 1,31$ г/л, гематокрита (НСТ) — $25,7 (2,4) \pm 0,5\%$), находящихся на программном гемодиализе в отделении хронического гемодиализа Днепропетровской областной клинической больницы им. И.И. Мечникова в возрасте от 23 до 71 года ($49,4 (12,1) \pm 2,7$ лет), из них 18 мужчин, 12 женщин. Гемодиализ больным проводился по стандартной программе (3

раза в неделю по 4 часа) на аппаратах «искусственная почка» фирмы “GAMBRO” (Швеция) с использованием бикарбонатного диализирующего раствора. Длительность пребывания на ГД составила $5,3 (3,8) \pm 0,7$ лет, средний сухой вес пациентов $72,6 (8,09) \pm 1,5$ кг. Скорость кровотока составляла $289,7 (22,5) \pm 4,1$ мл/мин, поток диализирующего раствора — 500 мл/мин. Об эффективности процедуры гемодиализа судили по уровню коэффициента Kt/V , где K — суточный клиренс мочевины в (мл/мин), t — время — длительность процедуры ГД (в мин), V — объем ультрафильтрации (в мл) (J.T. Daugirdas, 1993). Уровень Kt/V у всех пациентов составлял не менее 1,2 по логарифмической формуле Дж. Даугирдаса. Уровень АД — $138,2 (20,2) \pm 3,7/86,0 (7,7) \pm 1,4$ мм рт.ст., ЧСС — $71,4 (4,8) \pm 0,9$ уд. в мин.

Критериями включения в исследование являлись больные старше 18 лет с пребыванием на ГД больше 3-х месяцев; обеспеченная доза ГД ($Kt/V \geq 1,2$; адекватный статус железа, оцененный при уровне сывороточного ферритина > 100 нг/мл (≥ 225 пмоль/л) и сывороточного железа > 10 мкмоль/л. А также включались больные, которым не было произведено гемотрансфузии на протяжении последних 3-х месяцев и без анам-

неза о повышенной чувствительности к β -эритропоэтинам. Во время исследования препараты железа были назначены при необходимости. Критерии исключения — гемоглобинопатии, гемолиз, желудочно-кишечные кровотечения; плохо контролируемая артериальная гипертензия на протяжении последних 6 месяцев; наличие острого или обострение хронического воспалительного процесса, неопластические процессы, эпилепсия; тяжелый гиперпаратиреоз; количество тромбоцитов более 500 000/мкл; беременность или лактация.

Основными заболеваниями, приведшими больных к терминальной стадии ХБП, были: хронический гломерулонефрит 19 (63,33%), хронический пиелонефрит 6 (20,0%), гипертоническая болезнь с исходом в нефросклероз 3 (10,0%) и сахарный диабет 2 (6,67%).

На момент включения в исследование пациенты не получали препараты эритропоэтина либо они были отменены за 3 месяца до исследования. Период наблюдения составлял 24 недели.

Все больные были разделены на 2 группы, не различавшиеся по полу, возрасту, уровню гемоглобина, показателям кардиогемодинамики и показателям обмена железа (табл.1).

Таблица 1

Характеристика пациентов с эритропоэтинзависимой анемией на программном гемодиализе в исходном состоянии.

Показатели	Группа I (n=20) M (Sd)±m	Группа II (n=10) M (Sd)±m	Mann – Whitney U-test (p)
Пол, М : Ж	12:8	7:3	
Возраст, год	42,4 (12,1)±2,7	52,6 (12,2)±3,8	p=0,6585
Длительность гемодиализа, год	5,2 (3,7)±0,8	5,5 (4,2)±1,3	p=0,8226
Сухой вес, кг	73,3 (9,2)±4,12	71,3 (5,3)±1,7	p=0,7080
Нб, г/л	94,8 (7,4)±1,7	95,0 (7,1)±2,2	p=0,9297
Гематокрит, %	25,5 (2,4)±0,5	26,2 (2,7)±0,8	p=0,6122
Ферритин, нг/мл	338,0 (303)±124,3	347,6 (312)±135,6	p=0,6962
Сывороточное железо, мкмоль/л	13,21 (10,9)±2,82	14,29 (11,7)±3,12	p=0,7214
Сист. АД, мм рт. ст.	137,5 (20,2)±4,5	140,0 (21,1)±6,7	p=0,6880
Диас. АД, мм рт. ст.	86,0 (7,5)±1,7	86,0 (8,4)±2,7	p=0,9214
ЧСС, уд. в мин	70,4 (4,9)±1,1	73,6 (3,9)±1,2	p=0,0866
КДР ЛЖ, см	5,61 (0,80)±0,18	5,37 (0,73)±0,23	p=0,6921
КСР ЛЖ, см	3,82 (0,57)±0,13	3,76 (0,53)±0,17	p=0,7918
МЖП, см	1,52 (0,26)±0,06	1,62 (0,35)±0,11	p=0,6129
ЗСЛЖ, см	1,46 (0,18)±0,04	1,49 (0,19)±0,06	p=0,7414
ФВ, %	60,10 (5,12)±1,14	58,60 (4,17)±1,32	p=0,6129

Первую группу составили 20 пациентов, которым проводилось лечение препаратом метоксиполиэтилен гликоль-эпоэтин-β (Мирцера, компания Хоффманн-Ля Рош, Швейцария). Вторую (контрольную) группу составили 10 пациентов, которым проводилось лечение эпоэтином-α. Ключевым целевым значением Hb являлась его концентрация более 110-120 г/л, гематокрита в пределах 33-36% в соответствии с рекомендациями Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации 2004г (F.Locatelli et al., 2004). Доза метоксиполиэтилен гликоль-эпоэтина-β (Мирцеры) рассчитывалась как 0,6 мкг/кг в/в 2 раза в месяц и в среднем составила 50 мкг 2 раза в месяц в фазу коррекции. После достижения целевого Hb и гематокрита переходили на поддерживающую дозу с введением препарата 1 раз в месяц. В случае низкой эффективности терапии через месяц дозу Мирцеры увеличивали на 50%. При достижении уровня Hb>120 г/л дозу Мирцеры снижали на 50%.

Эпоэтин-α в шприцах-тюбиках по 2000 МЕ вводился в/в в конце каждой процедуры гемодиализа по следующей схеме: начальная доза составляла от 6000 до 12000 МЕ в неделю, в зависимости от уровня гемоглобина. В дальнейшем ежемесячно проводилась коррекция дозы. При Hb<110 г/л – доза увеличивалась на 25-30%; 110 г/л <Hb< 130 г/л – доза снижалась на 25-30%; Hb>130 г/л – препарат не вводился.

Больным была назначена сопутствующая консервативная терапия, включающая мероприятия, направленные на нормализацию АД (иАПФ, антагонисты кальция, β-адреноблокаторы, α-адреноблокаторы), коррекцию анемии (препараты железа, vit B12 и фолиевая кислота), водно-электролитных расстройств, дислипидемии, коррекция диеты. Эффективность препарата ежемесячно оценивали путем его влияния на уровень Hb и гематокрита на основании стандартных методик. Иммуноферментными методами определяли уровень сывороточного железа и ферритина.

Всем пациентам проводилась эхокардиография на аппарате «VIVID 3 – USA» в М и В режимах, импульсным датчиком 3S (3,5 МГц) в положении больного на левом боку. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП, см) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ, см) в диастолу, определяли конечный диастолический и конечный систолический размеры (КДР и КСР, см) ЛЖ и фракцию выброса (ФВ, %). Данные показатели Эхокардиографии изучали в исходном состоянии и через 6 месяцев лечения. Безопасность препарата оценивали субъективно и путем его влияния на уровень АД, ЧСС, тромбоцитов, креатинина, мочевины, билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы в сыворотке крови, и электролитов (К, Са, Cl, Р, Na). Из исследования выбыли 2(6,7%) пациента: 1 пациент

- в связи с развившимся желудочно-кишечным кровотечением на 3 месяце наблюдения; 2-й пациент – в связи с обострением хронического воспалительного процесса на 2 месяце наблюдения. Таким образом, протокол исследования полностью завершен у 28 (93,3%) пациентов.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 6,0. Определяли средние значения (М), стандартное отклонение (Sd), стандартную ошибку средней величины (m), медиану распределения (Med). Статистически значимые различия определяли при уровне значимости (p)<0,05. Применялись методы непараметрической статистики – U-критерий Манна-Уитни для сравнения показателей в двух группах. Анализ связи (корреляции двух признаков)- метод Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исходном состоянии у всех обследуемых пациентов зарегистрировано нарушение морфофункционального состояния сердца по данным Эхокардиографии. Гемодинамические факторы играют ведущую роль в возникновении ГЛЖ при хронической почечной недостаточности, определяя ее геометрическую модель. Хроническая перегрузка ЛЖ давлением обуславливает возникновение концентрической ГЛЖ и характеризуется утолщением стенки ЛЖ без отчетливого увеличения его камеры [9]. Под влиянием перегрузки ЛЖ объемом возникает эксцентрическая ГЛЖ, характеризующаяся увеличением камеры ЛЖ без выраженного утолщения его стенки [9]. По нашим данным в начале наблюдения увеличение показателя толщины ЗСЛЖ выявлено у всех пациентов при среднем уровне – 1,48 (0,19)±0,03 см. Увеличение толщины МЖП ЛЖ, КДР ЛЖ и КСР ЛЖ наблюдалось у 29 (96,7%) пациентов (средний уровень – 1,56 (0,29)±0,05 см), 18 (60%) (средний уровень – 5,53 (0,77)±0,14 см) и 10 (33,3%) пациентов (средний уровень – 3,80 (0,55)±0,10 см) соответственно. ФВ у всех пациентов составила больше 53% (в среднем – 59,60 (4,80)±0,88 %). Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о наличии преимущественно концентрической ГЛЖ у обследованных пациентов. Увеличение показателей толщины МЖП, ЗСЛЖ, КДР ЛЖ и КСР ЛЖ были более выражены у больных с уровнем Hb <90 г/л. Отмечалась умеренная корреляционная связь между показателями толщины МЖП (рис.1), ЗСЛЖ, а также КДР ЛЖ (рис.2), КСР ЛЖ и низким уровнем Hb (r = -0,56, p<0,001; r = -0,41, p<0,05; r = -0,74, p<0,0001 и r = -0,57, p<0,01 соответственно).

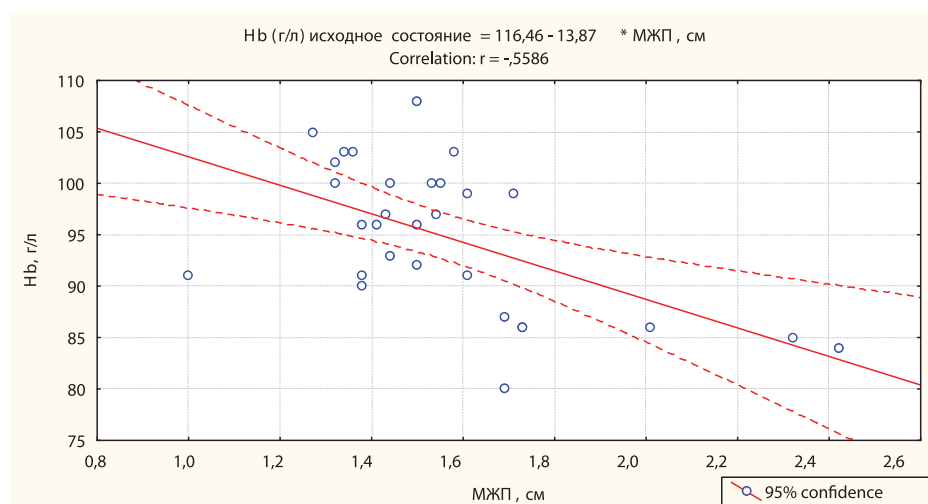


Рис. 1. Корреляционная зависимость ($p < 0,001$) между уровнем Hb, г/л и толщиной МЖП, см у пациентов на программном гемодиализе в исходном состоянии.

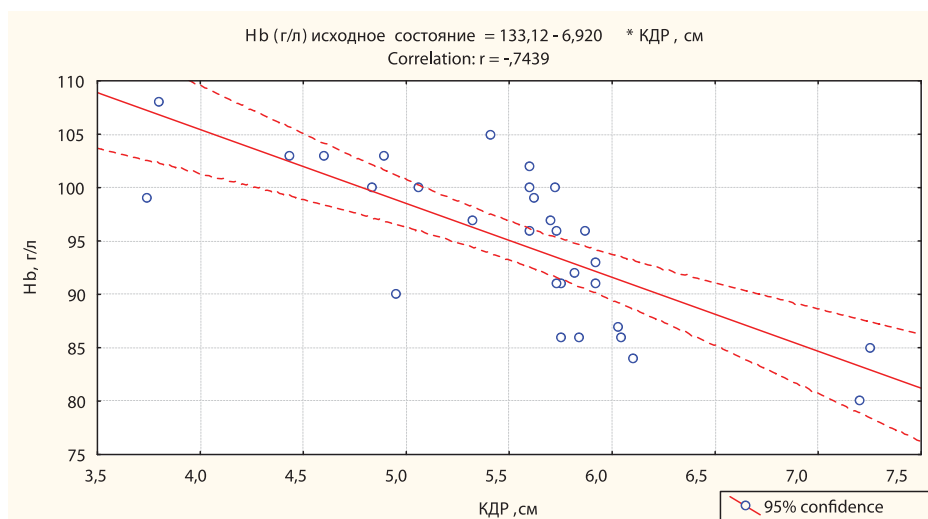


Рис. 2. Корреляционная зависимость ($p < 0,0001$) между уровнем Hb, г/л и КДР левого желудочка, см у пациентов на программном гемодиализе в исходном состоянии.

Через 6 месяцев лечения отмечалась значительная положительная динамика со стороны уровня Hb и показателей кардиогемодинамики в обеих группах (табл. 2).

Таблица 2

Изменение показателей Hb, гематокрита и показателей гемодинамики через 6 месяцев на фоне лечения

Показатели	Группа I (n=20) M (Sd)±m	%	Группа II (n=10) M (Sd)±m	%	Mann – Whitney U-test (p)
Hb, г/л	117,0 (2,3)±0,5	↑18,9*	117,0 (4,2)±1,3	↑18,8*	p=0,9692
Гематокрит, %	32,5 (2,4)±0,56	↑21,5*	31,7 (1,7)±0,34	↑17,3*	p=0,5934
Сист. АД, мм рт. ст.	138,5 (21,1)±4,7	↑0,7	140,5 (20,2)±5,7	↑0,4	p=0,7282
Диас. АД, мм рт. ст.	90,0 (6,8)±1,5	↑4,4	87,2 (7,2)±1,7	↑1,4	p=0,5614

Продолжение таблицы 2

Показатели	Группа I (n=20) M (Sd)±m	%	Группа II (n=10) M (Sd)±m	%	Mann – Whitney U-test (p)
ЧСС, уд. в мин	76,4 (4,5)±1,5	↑7,8	74,6 (3,5)±1,1	↑1,3	p=0,7266
КДР ЛЖ, см	5,12 (0,86)±0,58	↓9,5	5,45 (1,2)±0,34	↓1,5	p=0,5423
КСР ЛЖ, см	3,23 (0,45)±0,23	↓18,3*	3,43 (0,57)±0,17	↓9,6	p=0,0812
МЖП, см	1,28 (0,13)±0,04	↓18,8*	1,33 (0,34)±0,08	↓21,8*	p=0,4389
ЗСЛЖ, см	1,33 (0,18)±0,08	↓9,8	1,38 (0,15)±0,09	↓7,9	p=0,7218
ФВ, %	63,10 (4,12)±1,10	↑4,8	61,60 (4,27)±1,33	↑4,8	p=0,5127

* Примечание: показатель достоверности значений за 6 месяцев по сравнению с исходными – $p < 0,01$.

К концу исследования целевого уровня Hb достигли 19 (100%) пациентов в 1-й группе и 9 (100%) пациентов во 2-й группе. Препарат метоксиполиэтилен гликоль-эпоэтин-β (Мирцера)

способствовал повышению уровня Hb по сравнению с исходным его уровнем на 18,9% ($p < 0,001$) при средней дозе Мирцеры – $87,5 (12,8) \pm 2,9$ мкг 1 раз в месяц в конце наблюдения (рис.3).

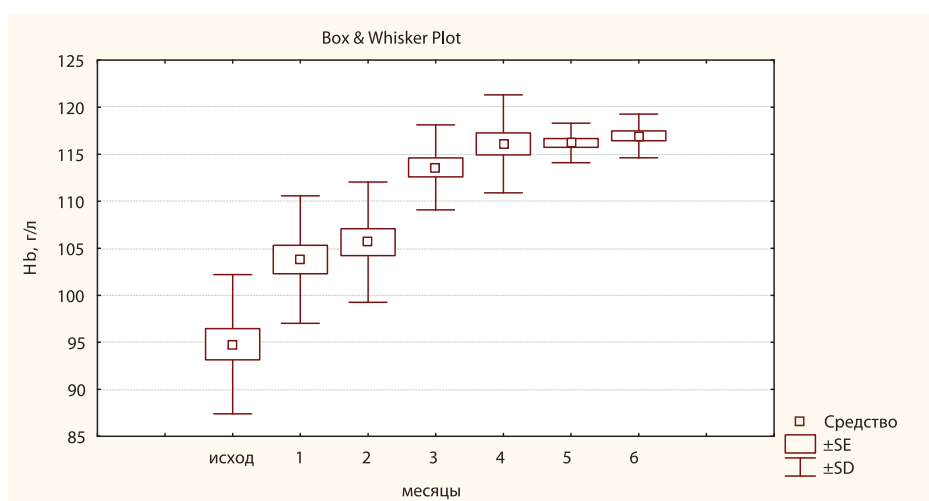


Рис. 3. Динамика уровня Hb у пациентов 1 группы на фоне лечения препаратом «Мирцера».

Во 2 группе через 6 месяцев уровень Hb увеличился на 18,8% ($p < 0,001$) по сравнению с начальным его уровнем при средней дозе эпоэтина-α в

конце наблюдения – $7400 (6000) \pm 4500$ МЕ в неделю (рис.4).

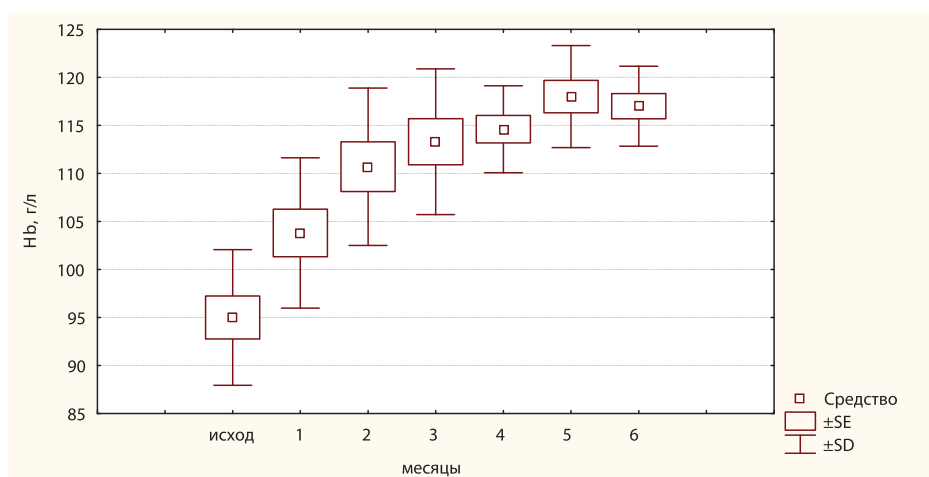


Рис. 4. Динамика уровня Hb у пациентов 2 группы на фоне лечения эритропоэтином-α.

Оценивая динамику прироста уровня гемоглобина можно отметить, что к концу первого месяца лечения в 1 группе целевого уровня Hb достигли 5 (25%) пациентов при его среднем уровне — 103,8 (6,8)±1,5 г/л, во 2 группе — 2 (20%) пациентов (средний уровень — 103,8 (7,8)±2,5 г/л). Целевые уровни гемоглобина (Hb>110 г/л) были достигнуты у 100% пациентов как в 1-й, так и во 2-й группах к концу 5 месяца лечения (средние уровни — 116,2 (2,1)±0,5 г/л и 118,0 (5,3)±1,7 г/л соответственно). Таким образом, эффективность коррекции анемии к концу наблюдения у пациентов 1-й группы на фоне лечения составила — 95%, у пациентов 2-й группы — 90%. Однако, следует отметить, что в первой группе в поддерживающей фазе колебания уровня гемоглобина в течении времени наблюдения у всех пациентов не превышали 2 г/л, что не требовало коррекции дозы препарата; в фазу коррекции уровень Hb в среднем повышался на 12,3 (2,1)±0,34 г/л. Во второй группе колебания уровня гемоглобина в поддерживающей фазе в среднем составляли от 3 до 10 г/л, что требовало постоянной коррекции дозы эпоэтина-α; в среднем в фазу коррекции уровень гемоглобина повысился на 13,5 (2,4)±1,2 г/л. В исследовании D.T. Gilbertson et al., в котором приняли участие 115 118 пациентов на гемодиализе, получающих терапию ССЭ, продемонстрировано значительное влияние циклической вариабельности уровня Hb. Так, по результатам данного исследования, чем длительнее пациент находится в целевом диапазоне, тем ниже у него риск смертности. Некоторые авторы полагают, что плохой прогноз в случае циклической колебаний Hb объясняется флуктуациями в доставке кислорода тканям и эпизодами ишемии миокарда при снижении уровня Hb [14]. Оценивая динамику уровня гемоглобина на фоне лечения ССЭ следует отметить, что в первой группе колебания уровня Hb внутри популяции имели менее выраженный характер, чем во второй группе и, начиная с 4 месяца наблюдения, приобрели

стабильный характер (см. рис. 3-4), что может иметь дополнительные преимущества у данной категории пациентов.

В последние несколько лет, многочисленные эпидемиологические исследования доказали достоверную взаимосвязь между низким уровнем гемоглобина и повышенной кардиоваскулярной смертностью. В США, было проведено ретроспективное исследование на более 75 000 больных с терминальной стадией ХБП (стадия 5) в условиях ГД [19]. Результаты показали четкую связь между уровнем гематокрита и смертностью. После оценки демографических данных, степени тяжести заболевания и наличия сопутствующих осложнений было зарегистрировано, что пациенты с уровнем гематокрита 27 — 30% имели более повышенный риск смертностей (общей — 12-33%, кардиологической — 11-25%, инфекционной — 13-53%), по сравнению с имевшими уровень гематокрита 30-33%. Кроме того, у больных с уровнем гематокрита 33-36% риск общей смертности был уменьшен на 4%. В другом исследовании, в котором изучались больные, находящиеся на гемодиализе, уменьшение уровня Hb на 10 г/л приводило к увеличению риска дилатации ЛЖ на 42% и летального исхода на 14%.

К концу исследования регистрировалось уменьшение показателей МЖП, ЗСЛЖ, КДР ЛЖ и КСР ЛЖ на 14,7% (p < 0,01), 13,5% (p < 0,01), 3,2% (p > 0,05) и 7,6% (p < 0,05) соответственно. ФВ увеличивалась на 10,4% (p < 0,01) и составила в среднем 65,8 (4,21)±1,88%. Наиболее значительные изменения были отмечены у больных 1 группы (см. табл.2).

25(89,3%) больных отмечали улучшение субъективного состояния в виде уменьшения чувства слабости и утомляемости; у 18(64,3%) — уменьшилась одышка и тахикардия. Препарат метоксиполиэтилен гликоль-эпоэтина-β (Мирцера) не оказал достоверного негативного влияния на уровень АД в конце наблюдения (см. табл.2), а также на уровень биохимических показателей крови (табл.3).

Таблица 3

Влияние ССЭ на биохимические показатели крови

Показатели	До лечения М (Sd)±m	Через 6 месяцев М (Sd)±m	Mann – Whitney U-test (p)
Билирубин, ммоль/л	14,43 (2,34)±3,73	15,31 (3,11)±2,68	p=0,7432
АЛТ, Ед/л	38 (12)±5,4	39 (12)±4,8	p=0,9467
АСТ, Ед/л	29 (9,2)±3,4	31 (10,1)±3,5	p=0,8390
Калий, ммоль/л	4,18 (1,2)±0,49	4,27 (0,9)±0,32	p=0,8912
Фосфор, ммоль/л	2,13 (0,8)±0,02	2,07 (0,6)±0,05	p=0,9637

При применении эпоэтина- α , также, не было зарегистрировано достоверного влияния на уровень АД и биохимических показателей крови. Из несерьезных эффектов, которые могли быть связаны с приемом препаратов, отмечались головная боль у 2 (22,2%) пациентов 2-й группы и 1 (5,3%) пациента 1-й группы. Во всех перечисленных случаях возникшие симптомы разрешились спонтанно и не требовали лечения, коррекции дозы или отмены препарата.

По литературным данным, наиболее часто встречающимися побочными эффектами ЭПО-терапии являются артериальная гипертензия, боль в месте инъекций, тромбоз артериовенозной фистулы и гриппоподобный синдром. Повышение АД на фоне введения ЭПО связывают со многими факторами, включая использование больших доз препарата, способствующих быстрому росту уровня Hb, ведущему к накоплению эндотелина и истощению сосудорасширяющих факторов при нарастании вязкости крови. Подобные явления можно предотвратить путем избегания быстрого подъема уровня Hb. У наших больных, подъем уровня Hb колебался в пределах 10–15 г/л ежемесячно в соответствии с рекомендациями Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации 2004г (см. рис. 3–4).

ВЫВОДЫ

1. У всех 30 (100%) пациентов обнаружено нарушение морфофункционального состояния миокарда, с преимущественно концентрическим типом ремоделирования ЛЖ. Выявлено увеличение показателей толщины МЖП у 96,7%, ЗСЛЖ – 100%, КДР – 60% и КСР у 33,3% пациентов. Увеличение показателей толщины МЖП, ЗСЛЖ, КДР ЛЖ и КСР ЛЖ тесно коррелировали с низким уровнем Hb ($r = -0,56$, $p < 0,001$; $r = -0,41$, $p < 0,05$; $r = -0,74$, $p < 0,0001$ и $r = -0,57$, $p < 0,01$ соответственно).
2. Применение ССЭ для коррекции анемии способствовало уменьшению показателей МЖП, ЗСЛЖ, КДР ЛЖ и КСР ЛЖ на 14,7% ($p < 0,01$), 13,5% ($p < 0,01$), 3,2% ($p > 0,05$) и 7,6% ($p < 0,05$) соответственно. ФВ увеличилась на 10,4% ($p < 0,01$).
3. Применение препарата метоксиполиэтилен гликоль-эпоэтина- β (Мирцера) для коррекции уровня гемоглобина по эффективности не уступало по применению эпоэтина- α короткого действия и его использование способствовало достижению целевого уровня Hb у 95% пациентов на ГД. Введение препарата 1 раз в месяц обеспечило стабильный уровень гемоглобина, с колебаниями не более 2 г/л от значений, достигнутых в фазе коррекции.

4. Метокси полиэтилен гликоль-эпоэтина- β (Мирцера) способствовал уменьшению показателей толщины МЖП и КСР ЛЖ на 18,3% ($p < 0,01$) и 18,8 % ($p < 0,01$) соответственно. При применении эпоэтина- α отмечалось достоверное уменьшение толщины МЖП на 21,8% ($p < 0,01$).
5. ССЭ обладали хорошей переносимостью и безопасностью у пациентов находящихся на ГД и способствовали улучшению субъективных проявлений, не вызывая отрицательного влияния на АД, ЧСС и функциональное состояние печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колесник М.О. Мирцера: нові можливості лікування анемії у пацієнтів з хронічною хворобою нирок / М. О. Колесник, К. М. Законь // Український журнал нефрології та діалізу. – 2008. – №2(18). – С. 14–17.
2. Кучма І. Л. Національний Нирковий Фонд США. KDOQI Клінічні практичні рекомендації по лікуванню анемії у хворих на хронічні захворювання нирок, 2000 / І. Л. Кучма, К. М. Законь // Am J Kidney Dis. – 2001. – Vol.37 (suppl 1). – S.182–238.
3. Протокол лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: лікування анемії / М. О. Колесник, К. М. Законь, М. В. Кулизький і соавт. // Український журнал нефрології та діалізу. – 2010. – №2(26). – С. 29–38.
4. Ермоленко В. М. Активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия в лечении анемии у больных с хронической болезнью почек / В. М. Ермоленко, С. Батэрдэнэ // Клинист. – 2008. – №4. – С. 50–55.
5. Иванов Д. Д. Лекции по нефрологии. Диабетическая болезнь почек. Гипертензивная нефропатия. Хроническая почечная недостаточность / Д. Д. Иванов. – Донецк : Издатель Заславский А. Ю., 2010. – 200 с.
6. Шилов В. Ю. Анемия при хронической болезни почек / В. Ю. Шилов, Н. Н. Хасабов // Лечащий врач. – 2008. – №1. – С. 25–31.
7. Шилов В. Ю. Венофер в лечении анемии у больных на программном гемодиализе / В. Ю. Шилов, А. Ю. Денисов // Український журнал нефрології та діалізу. – 2010. – №3(27). – С. 37–45.
8. Шилов В. Ю. Новые возможности коррекции анемии почечного генеза / В. Ю. Шилов // Врач. – 2009. – №6. – С. 12–15.
9. C.E.R.A. (Continuous erythropoietin receptor activator) administered at extended intervals corrects Hb level in patients with CKD on dialysis / M. Klinger et. al. // J Am Soc Nephrol. – 2006. – Vol.17. – P. 620A (abstract SA-PO212).
10. C.E.R.A. Corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial / I. C. Macdougall et al. // Clin J Am Soc Nephrol. – 2008. – Vol.3. – P. 337–347.

11. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy / R. N. Foley, P. S. Parfrey, J. D. Harnett et al. // *Kidney Int.* – 1995. – Vol.47. – P.186-192.
12. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure / F. Locatelli, P. Aljama, P. Barany et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2004. – Vol.19. (suppl 2). – S1-S47.
13. Foley R. N. Clinical epidemiology of cardiac disease in dialysis patients: left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease, and cardiac failure / R. N. Foley // *Sem Dial.* – 2003. – Vol.16(2). – P. 111-117.
14. Hemoglobin level variability: associations with mortality / D. T. Gilbertson, J. P. Ebben, R. N. Foley // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2008. – Vol.3(1). – P. 133-138.
15. Hsu C. Y. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency / C. Y. Hsu // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2002 – Vol.11. – P. 337-341.
16. Intravenous C.E.R.A. maintains stable haemoglobin levels in patients on dialysis previously treated with darbepoetin alfa: results from STRIATA, a randomized phase III study / B. Canaud, G. Mingardi, J. Braun et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2008. – Vol.23(11). – P. 3654-3661.
17. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for anemia in Chronic Kidney Disease 2006 [http:// www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_anemia](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_anemia).
18. London G. M. Left ventricular hypertrophy: Why does it happen? / G. M. London // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003 – Vol.18 (Suppl 8). – P. 2-6.
19. Ma J. Z. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients / J. Z. Ma, J. Ebben, H. Xia, A. J. Collins // *J Am Soc Nephrol.* – 1999. – Vol.10. – P. 610-619.
20. On behalf of the MAXIMA study investigators. Intravenous methoxypolyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomized non-inferiority trial (MAXIMA) / N. W. Levin, S. Fishbane, F. Valdes Canedo et al. // *Lancet.* – 2007. – Vol.370. – P. 1415-1421.
21. Parfrey P. S. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management / P. S. Parfrey // *Nephrol Dial Transplant.* – 2000. – Vol.15 (Suppl 5). – P. 58-68.
22. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in patients with chronic kidney disease / I. C. Macdougall, R. Robson, S. Opatrna et al. // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2006. – Vol.1. – P. 1211-1215.
23. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction / A. Al-Ahmad, W. M. Rand, G. Manjunath et al. // *J Am CW.* – 2001. – Vol.38. – P.955-962.
24. The impact of anemia on eardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease / R. N. Foley, P. S. Parfrey, J. D. Harnett et al. // *Am J Kidney Dis.* – 1996. – Vol.28. – P.53-61.

Надійшла до редакції 03.10.2011.
Прийнята до друку 01.11.2011.

© Шейман Б.С., Проданчук Н.Г., Волошина Н.А., Макаров А.А., Васильева Е.Г., Урин А.А., 2011

УДК: 616.61-099-053.2-085

**ШЕЙМАН Б.С.¹, ПРОДАНЧУК Н.Г.², ВОЛОШИНА Н.А.³, МАКАРОВ А.А.², ВАСИЛЬЕВА Е.Г.⁴, УРИН А.А.⁴
РОЛЬ ПОЧЕЧНОЙ СИСТЕМЫ ЭЛИМИНАЦИИ И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
ДЕТОКСИКАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ ТАЛЛИЕМ***B.S. SHEYMAN¹, N.G. PRODANCHUK², N.A. VOLOSHINA³, A.A. MAKAROV², E.G. VASILYEVA⁴, A.A. URIN⁴***THE ROLE OF RENAL SYSTEM ELIMINATION AND EXTRACORPOREAL
TECHNOLOGY DETOXIFICATION IN TREATMENT OF ACUTE THALLOTOXICOSIS**

ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины»¹;
Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И.Медведя МЗ Украины²;
Национальный медицинский Университет им. А.А.Богомольца³;
Национальная детская специализированная больница “Охматдет” МЗ Украины⁴

Ключевые слова: отравление таллием, почечная система элиминации, экстракорпоральные методы детоксикации, селективные детоксикационные свойства.

Резюме: в статье продемонстрированы селективные детоксикационные свойства экстракорпоральных методов детоксикации, элиминационные характеристики физиологической системы почек в отношении таллия и сделаны выводы о целесообразности и эффективности использования различных методов терапии в лечении острой таллиевой интоксикации.

Resume: selective detoxication properties of extracorporeal methods of detoxications are shown in the article, eliminacionnyye descriptions of the physiological system of kidney in regard to thallium and conclusions are done about expedience and efficiency of the use of different methods of therapy in treatment of acute thallium intoxication.

Актуальность проблемы. Несмотря на многочисленные публикации в литературе о таллиевых интоксикациях, авторские сообщения во многих случаях несут не однозначную информацию, особенно в изложении результатов исследований, посвященных изучению эффективности использования различных методов детоксикационной терапии.

В частности, авторы публикаций сообщают об эффективном применении гемодиализа только-лишь в роли метода заместительной почечной терапии при возникновении острой почечной недостаточности у пациента с таллиевой интоксикацией [8]. Другие исследователи указывают на эффективность использования гемодиализа для ускорения процессов элиминации таллия из организма: многократное проведение процедур гемодиализа (за 10 дней лечения – 200 часов гемодиализа) позволило элиминировать из кровяного русла 143 мг таллия за 120 часов. При этом 110 мг яда было выделено с мочой [6]. Имеются сообщения о проведении гемодиализной сессии на протяжении 14 часов у пациента с исходной концентрацией таллия в крови 5240 мкг/л; после окончания процедуры гемодиализа уровень яда в крови составил 2490 мкг/л [4].

Гемодиализ с high-flux диализатором и ско-

ростью потока диализирующего раствора 300 мл/мин был использован Kielstein (2004) для лечения пострадавшего, который принял 50 г сульфата таллия. Начальный уровень плазменного таллия составил 440 мкг/л. Гемодиализ проводили в течение 4-х дней с заменой диализатора каждые 12 часов. Через 5 дней плазменный уровень таллия уменьшился до 100 мкг/л, при этом, приблизительно 130 мг таллия было выделено через мочевыводящую систему на фоне использования форсированного диуреза, и 480 мг таллия – с помощью гемодиализа [3].

За последнее десятилетие все шире входит в клиническую практику метод, который в литературе получил название “Искусственная печень” (“PROMETEUS-технология”, “MARS-технология”) [1, 5]. Основным принципом этой технологии лечения является частичное замещение одной из детоксикационных функций печени – удаление как водорастворимых, так и связываемых белком токсинов, которые накапливаются в кровяном русле при печеночной недостаточности, что, по мнению авторов, должно обеспечить лучшие условия для восстановления функций гепатоцитов и снижения токсичности плазмы крови [2, 7].

Известно, что молекулярная масса таллия составляет 204.38 Дт. Распределение таллия в организме составляет 10 л/кг массы пациента, с депонированием его в жировой, костной, нервной ткани, в паренхиматозных органах. Основными путями элиминации таллия из организма являются по значимости в порядке убывания – слюна, система мочевого выделения,

Борис Семенович Шейман

гепато-інтестинальний путь. С учетом изложенного выше, можно полагать, что технологии “Искусственная печень” должны продемонстрировать гепатопротекторные и детоксикационные эффекты при их использовании в лечении острой таллиевой интоксикации.

Крайне мало мы обнаружили сообщений об использовании обменного плазмафереза в комплексной терапии острых отравлений таллием. В частности, имеется сообщение об использовании этой технологии для лечения 48-летней женщины с острой периферической нейропатией и прогрессирующим облысением. Как сообщает автор, лабораторные исследования выявили концентрацию таллия в крови на уровне 97 мкг/л (нормальный уровень 0.9 мкг/л). Пациент отказался от введения антидота (Берлинская лазурь), в связи, с чем был назначен курс сеансов обменного плазмафереза (PF). За одну процедуру PF проводили обмен аутоплазмы в объеме 30% расчетного возрастного ОЦП пациента, с заменой на донорскую плазму и 10% альбумин. Всего пациенту было проведено 5 сеансов PF, через каждые 48 часов. После проведения курса процедур PF, концентрация таллия в крови уменьшилась до 13 мкг/л, уменьшилась степень выраженности неврологических проявлений [9].

Дефицит опубликованной информации не позволяет оценить эффективность и значимость методов детоксикационной терапии в лечении острых таллиевых интоксикаций. Поэтому, детальное изучение и анализ каждого случая таллиевой интоксикации с оценкой детоксикационной эффективности как искусственных (консервативных и радикальных) методов лечения, так и физиологических систем элиминации (в частности, почечной) является актуальной проблемой интенсивной медицины, интенсивной нефрологии, клинической токсикологии.

Цель работы: оптимизировать назначение детоксикационной терапии в лечении острой таллиевой интоксикации путем изучения селективных антитоксических эффектов консервативных и экстракорпоральных методов заместительной почечной терапии.

Задачи исследования:

1. Провести исследование концентрации таллия в биосредах пострадавшего (сыворотка крови, моча) и его динамику в процессе развития острого отравления и лечения; изучить элиминационные характеристики почечной системы и ее функциональное состояние в условиях острой таллиевой интоксикации.
2. Провести исследование концентрации таллия в крови на входе в экстракорпоральный контур Prisma-flex-технологии (CVVHF) и на выходе из него, а также его динамику в процессе проведения процедуры; изучить селективные детоксикационные свойства массообменника (гемофильтр) в отноше-

нии таллия, при использовании технологии CVVHF в режиме пре- и постдилюции.

3. Провести исследование концентрации таллия в крови в процессе проведения PROMETEUS-технологии (FPSA), на входе из различных массообменников, представленных в экстракорпоральном контуре — альбуминовый, ионообменная смола, угольный сорбент, High-Flux диализатор; изучить селективные детоксикационные свойства массообменников в экстракорпоральном контуре PROMETEUS-технологии по отношению к таллию при проведении процедуры FPSA.
4. Провести исследование концентрации таллия в крови и в оттекающей из плазмафильтра аутоплазме через 15, 30 и 45 мин. от начала процедуры обменного плазмафереза (PF); изучить селективные детоксикационные свойства методики PF в отношении таллия.
5. На основании сопоставления полученных результатов сделать выводы о роли физиологической почечной системы элиминации и искусственных технологий детоксикации в лечении острой таллиевой интоксикации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В Украинском центре детской токсикологии, интенсивной и эфферентной терапии (Центр) НДСБ “Охматдет” на лечении находился ребенок А..., возраст 14 лет. Из анамнеза заболевания было известно, что за 2 дня до поступления, пострадавший вместе со своими родителями пообедали. Перечень пищевых продуктов во время обеда установлен недостоверно. В течение 2-4 часов у всех, кто сидел за обеденным столом, появились жалобы на тошноту, рвоту, которые сменились проявлением парестезии, жжением и болями в конечностях. К 3 часам ночи указанная симптоматика нарастала, боли становятся невыносимыми, появляются и быстро прогрессируют симптомы интоксикации. Первым в ЦРБ был доставлен отец ребенка, смерть которого произошла в приемном отделении. К утру была доставлена мать ребенка, смерть которой произошла еще через 6-8 часов после госпитализации. Ребенок в тот же день был доставлен первоначально в ЦРБ, в тот же день был переведен в ОКБ; на следующий день - в НДСБ “Охматдет”.

При поступлении в НДСБ “Охматдет” общее состояние оценено как тяжелое с выраженными симптомами церебральных, респираторных нарушений, дисфункции ЖКТ. В процессе лечения были использованы различные методы детоксикационной, антидотной, ситуационной и корректирующей терапии. Ребенку были проведены 2 сеанса Prometeus-технологии (FPSA8 часов), 3 сеанса продленной вено-венозной гемофильтрации в режиме пре- и постдилюции (CVVHF72 часа) на аппарате Prisma-flex, 2 се-

анса низкообъемного обменного плазмафереза (PF30% ОЦП). Экстракорпоральные лечебные методики проводили непрерывно, поочередно, в 2 цикла. Каждый цикл длился 4 дня (FPSA 8 часов, CVVHF 72 часа, PF30% ОЦП).

Кроме экстракорпоральных методов детоксикации, был использован метод водной нагрузки с форсированным диурезом (по общепринятой методике), а также антидотный препарат Берлинская лазурь (энтерально, через зонд, в 12-перстную кишку, курсом 2 недели).

С помощью метода масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (Varian 820 MS, Австралия) проводили ежедневные исследования концентрации таллия в сыворотке крови и моче.

Кроме этого, проводили исследования концентрации таллия в крови во время процедуры CVVH (рис. 1), на входе и на выходе из массообменника. Каждый сеанс экстракорпоральной технологии длился 72 часа (всего за время лечения проведено 3 сеанса CVVHF).

Проводили исследования концентрации таллия в крови во время процедуры FPSA (рис. 2), на входе и на выходе из каждого массообменника - до-, через 1 и 4 часа после начала

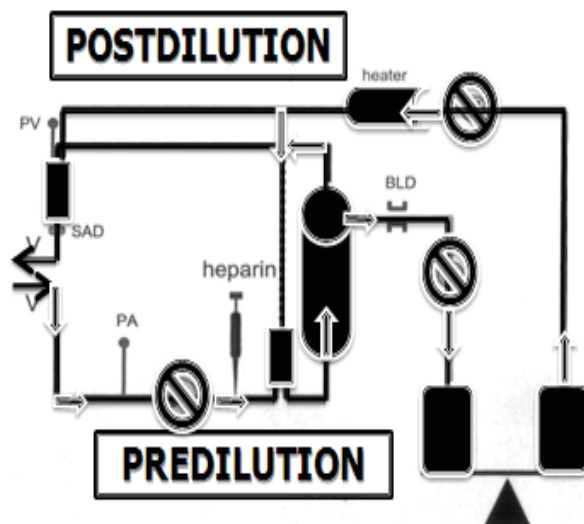


Рис. 1. Схема лечебной технологии CVVHF с режимом пре- и постдилюции.

процедуры. Каждый сеанс экстракорпоральной технологии длился 8 часов (всего за время лечения проведено 2 сеанса FPSA).

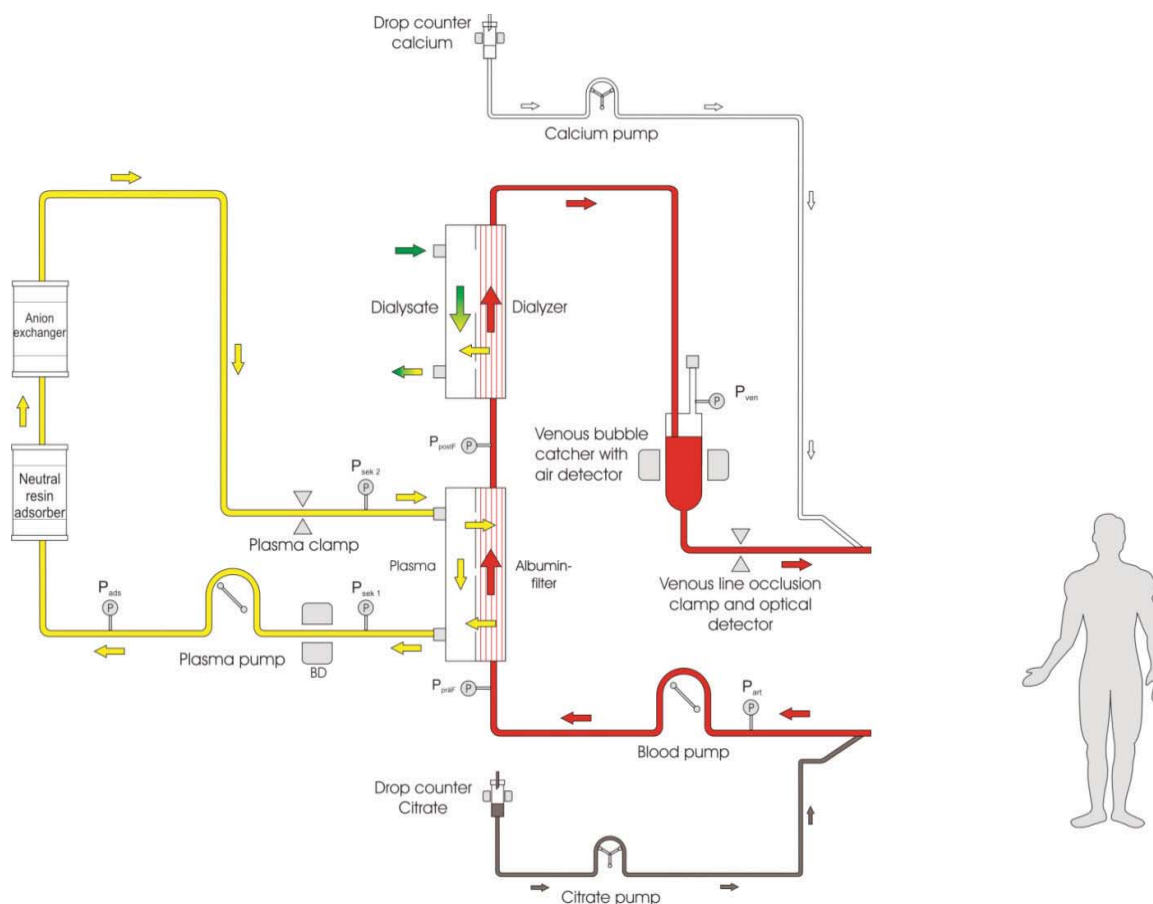


Рис. 2. Схема PROMETEUS-технологии.

Также проводили исследования концентрации таллия в сыворотке крови во время процедуры PF (рис. 3), на входе в плазмафильтр и в оттекающей от плазмафильтра аутоплазме.

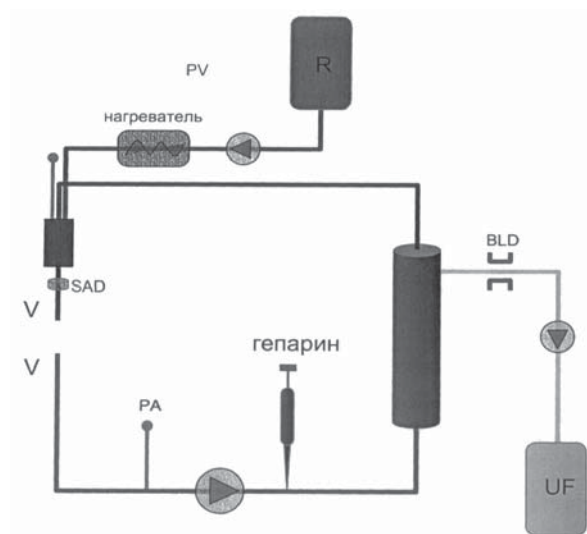


Рис. 3. Схема лечебной технологии обменного плазмафереза.

Каждый сеанс экстракорпоральной технологии длился 45 мин (всего за время лечения проведено 2 сеанса PF).

Для сбора и последующей обработки результатов исследований была построена база данных в формате Microsoft Excel 2007. Для статистической обработки базы данных было использовано программное обеспечение Statistica for Windows 6.0 (Statsoft Инс., США). Проводили корреляционный анализ с расчетом парного коэффициента корреляции Пирсона, его достоверности и коэффициентов линейного уравнения регрессии.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Исследование токсикокинетики таллия в биосредах и параметров его элиминации через почечную систему.

Проведенные исследования и полученные результаты представлены на рис. 4-10.



Рис. 4. Концентрация таллия в биосредах.

Как следует из представленных данных, уровень таллия в сыворотке крови при поступлении пациента составил 4878 мкг/л, что, с учетом распределения этого яда в организме человека, соответствовало принятой дозе 2780 мг таллия (ориентировочная смертельная доза таллия — 1 г). При этом, с учетом имеющейся в литературе информации (средний темп элиминации таллия через почечную систему составляет 3% в сутки)

и сроков госпитализации ребенка в Центр (3-и сутки от момента попадания яда в организм), принятая доза таллия составила около 3 г.

В процессе лечения происходило постепенное уменьшение концентрации таллия в сыворотке крови, при этом, через 12 дней лечения его уровень снижался более чем в 10 раз от начальной концентрации (460 мкг/л и 4878 мкг/л, соответственно). Необходимо отметить,

что на 6-8 день лечения происходило повышение концентрации таллия в крови (1272 мкг/л), что соответствовало имеющейся в литературе информации о депонировании яда в почках, поджелудочной железе, селезенке, печени, легких, мышцах, головном мозге, костной ткани с последующим неритмичным его выходом из депо в кровь.

Высокие концентрации таллия в моче, которые в большинстве случаев превышали таковые

в крови, указывают на то, что этот яд не реабсорбируется в почечных канальцах.

При расчете клиренса таллия установлено, что уровни этого параметра колеблются от 0,58 мл/мин. до 87,04 мл/мин. (рис. 5), что вполне объясняется большим объемом распределения яда в организме человека (до 10 л /кг массы тела) и в кровяном русле его концентрация, по сравнению с его содержанием в организме в целом, является незначительной.



Рис. 5. Клиренсы выведения таллия с мочой.

В свою очередь, полученные результаты указывают на крайне медленную элиминацию таллия из организма через мочевыводящую систему (в соответствии с фармакокинетическим процессом 1-го порядка, за день с мочой выводится около 3 % введенной дозы).

Установлено, что скорость элиминации таллия была различной на протяжении всего периода лечения и колебалась от 4,96 мг до 97,14 мг (рис. 6).



Рис. 6. Скорость элиминации таллия с мочой.

В целом, за весь период лечения скорость элиминации таллия в сумме составила 344,90 мг.

Известно, что таллий обладает нефротоксическими свойствами и, во многих случаях,

острое отравление может сопровождаться симптомами острого почечного повреждения с развитием ОПН. В связи с этим, нами проводился мониторинг функционального состояния почечных функций (рис. 7-10).



Рис. 7. Динамика уровня креатинина в крови.

При исследовании уровня креатинина сыворотки крови установлено, что его уровни на протяжении всего периода лечения колебались в пределах нормальных величин, от 39,00

ммоль/л до 75,26 ммоль/л. И только лишь накануне возникновения летального исхода, зарегистрировано его повышение до 239,00 ммоль/л.



Рис. 8. Динамика удельного веса мочи.

При исследовании показателя удельного веса мочи установлено, что его уровни на протяжении всего периода лечения, вплоть до летального исхода, колебались в пределах нормальных

величин, от 1007 до 1016, что соответствовало нормальным значениям концентрационной функции почек (рис. 8).

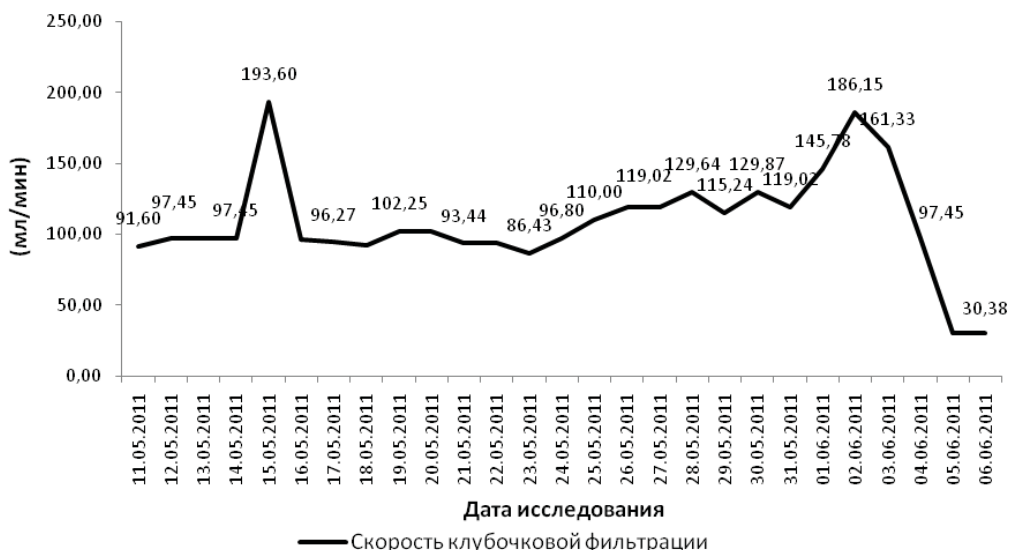


Рис. 9. Динаміка швидкості клубочкової фільтрації.

При дослідженні показателя швидкості клубочкової фільтрації (СКФ) встановлено, що його рівні на протязі всього періоду лікування коливались в межах нормальних величин, от 91,60 мл/мин до 193,60 мл/мин. І тільки лише напередодні виникнення летального исхода, зареєстровано його зниження до 30,38 мл/мин (рис. 9).

При дослідженні рівня диурезу встановлено, що на протязі всього періоду лікування його об'єм коливався в межах нормальних величин, відповідав об'єму водної навантаження і віку пацієнта, і склав рівні от 5200 мл/сут. до 2600 мл/сут. І тільки лише напередодні виникнення летального исхода, зареєстровано його зниження до 500 мл/сут. (рис. 10).



Рис. 10. Динаміка показників водної навантаження та об'ємів диурезу.

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать этапный вывод о том, что острая таллиевая интоксикация у ребенка возникла после приема яда в количестве 3-х смертельных доз; клиренс таллия через почечную систему элиминации является достаточно низким и составляет в среднем 22,11 мл/мин; на протяжении всего периода лечения у пострадавшего не наблюдались нарушения функционального состояния почек и, только лишь накануне возникновения летального исхода были зарегистрированы симптомы их острого повреждения,

соответствующие по шкале pRifle уровню "f".

2. Исследование параметров токсикокинетики таллия на входе и на выходе из экстракорпорального контура технологии CVVHF.

Полученные результаты представлены на рис. 11-13.

Как следует из представленных данных, при проведении 1 сеанса CVVHF (12.05-14.05.2011 г.) уровень таллия на входе в массообменник в 1-е сутки составил 4878,00 мкг/л и на выходе —

2444,00 мкг/л (снижение на 49,9% по сравнению с исходными величинами); на 2-е сутки, на входе — 2354,00 мкг/л и на выходе — 1991,00 мкг/л (снижение на 15,4% по сравнению с исходными величинами); и на 3-и сутки, на входе — 1110,00

мкг/л и на выходе — 1034,00 мкг/л (снижение на 6,9% по сравнению с исходными величинами). Т.е., в целом, за 1 сеанс CVVHF наблюдалось снижение концентрации таллия в крови на 78,8%.

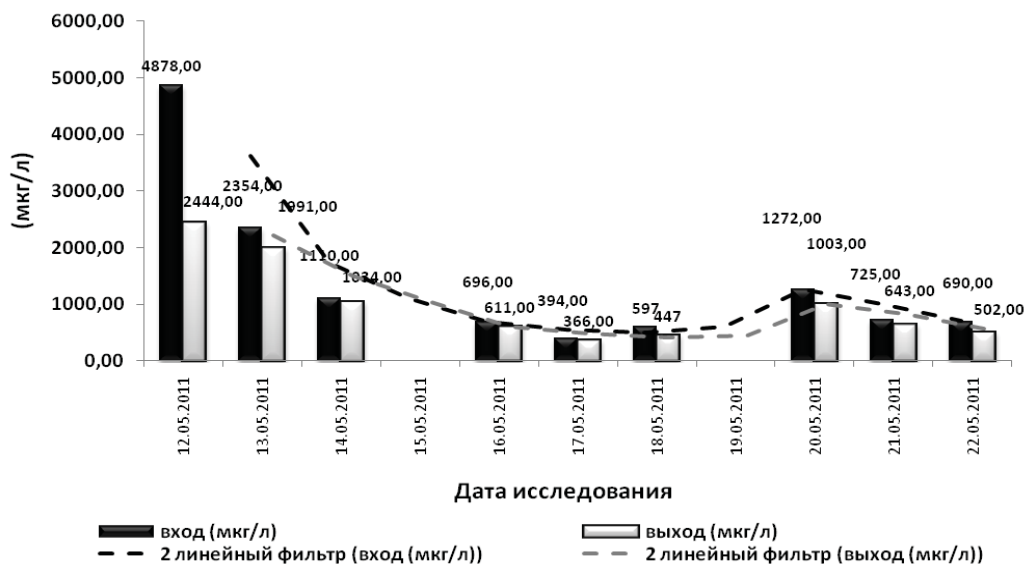


Рис. 11. Концентрация таллия на входе и на выходе из гемофильтра.

При проведении 2 сеанса CVVHF (16.05-18.05.2011 г.) уровень таллия на входе в массообменник в 1-е сутки составил 696,00 мкг/л и на выходе — 611,00 мкг/л (снижение на 12,2% по сравнению с исходными величинами); на 2-е сутки, на входе — 394,00 мкг/л и на выходе — 366,00 мкг/л (снижение на 7,1% по сравнению с исходными величинами); и на 3-и сутки, на входе — 597,00 мкг/л, и на выходе — 447,00 мкг/л (снижение на 25,1% по сравнению с исходными величинами). Т.е., в целом, за 2 сеанс CVVHF наблюдалось снижение концентрации таллия в крови на 35,8%.

При проведении 3 сеанса CVVHF (20.05-22.05.2011 г.) уровень таллия на входе в массооб-

менник в 1-е сутки составил 1272,00 мкг/л и на выходе — 1003,00 мкг/л (снижение на 21,2% по сравнению с исходными величинами); на 2-е сутки, на входе — 725,00 мкг/л и на выходе — 643,00 мкг/л (снижение на 11,3% по сравнению с исходными величинами), и на 3-и сутки, на входе — 690,00 мкг/л, и на выходе — 502,00 мкг/л (снижение на 27,3% по сравнению с исходными величинами). Т.е., в целом, за 3 сеанс CVVHF наблюдалось снижение концентрации таллия в крови на 49,5%.

Результаты исследования показателей клиренса таллия на гемофильтре представлены на рис. 12.

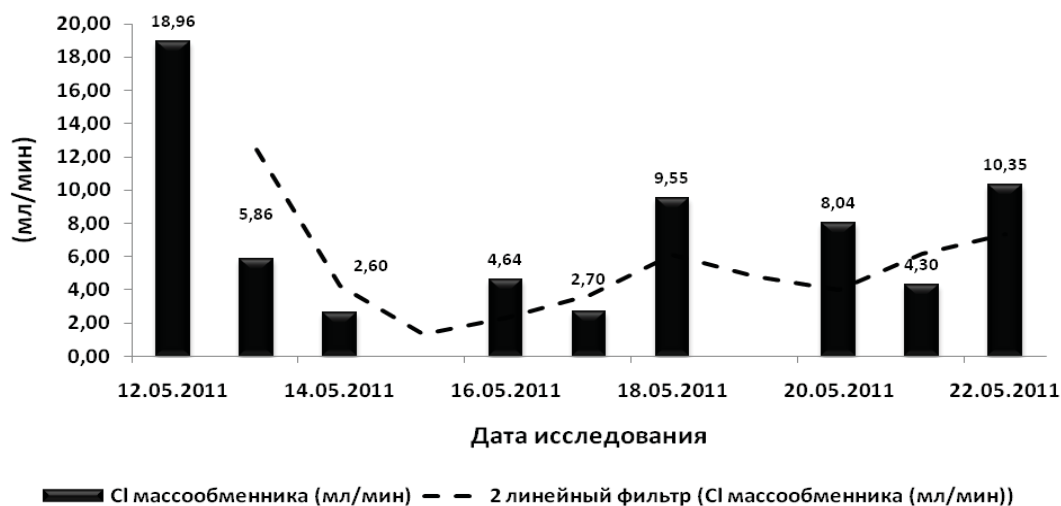


Рис. 12. Клиренсы выведения таллия на массообменнике.

При расчете клиренсовых характеристик таллия установлено, что при проведении 1 сеанса CVVHF (12.05-14.05.2011 г.) клиренс таллия на массообменник в 1-3 сутки составил 18,96 мл/мин, 5,86 мл/мин и 2,60 мл/мин соответственно. При проведении 2 сеанса CVVHF (16.05-18.05.2011 г.) клиренс таллия на массообменник

в 1-3 сутки составил 4,64 мл/мин, 2,70 мл/мин и 9,55 мл/мин, соответственно. И при проведении 3 сеанса CVVHF (20.05-22.05.2011 г.) клиренс таллия на массообменник в 1-3 сутки составил 8,04 мл/мин, 4,30 мл/мин и 10,35 мл/мин, соответственно.

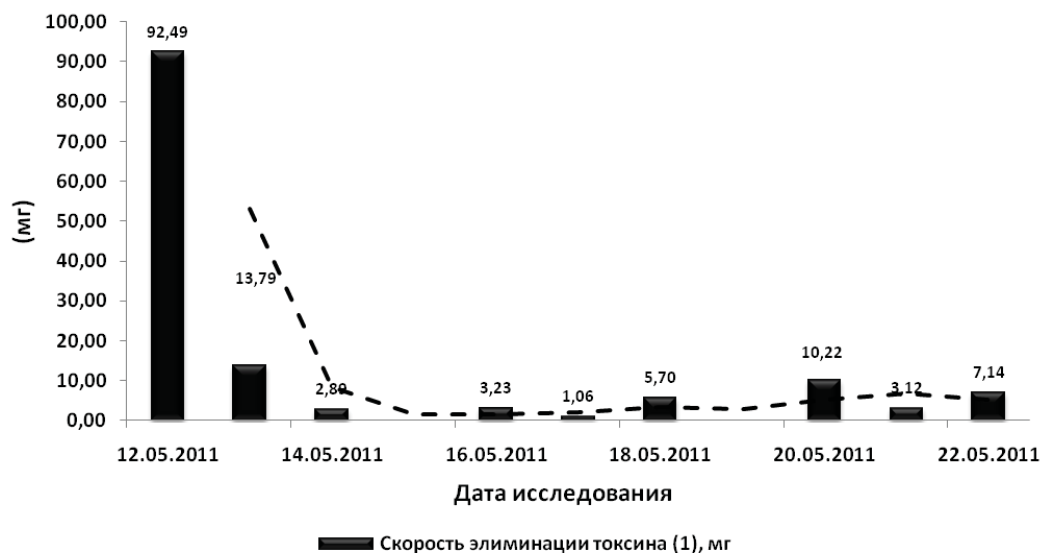


Рис. 13. Скорость элиминации таллия на гемофильтре.

Установлено, что скорость элиминации таллия на гемофильтре была различной на протяжении всех 3-х сеансов CVVHF, и колебалась от 92,49 мг до 1,06 мг (рис. 13). При проведении 1 сеанса CVVHF (12.05-14.05.2011 г.) скорость элиминации таллия на массообменнике в 1-е сутки составила 92,49 мг, на 2-е сутки – 13,79 мг, и на 3-и сутки – 2,89 мг. Т.е., в целом, за 1 сеанс CVVHF скорость элиминации таллия в сумме составила 109,17 мг.

При проведении 2 сеанса CVVHF (16.05-18.05.2011 г.) скорость элиминации таллия на массообменнике в 1-е сутки составила 3,23 мг, на 2-е сутки – 1,06 мг, и на 3-и сутки – 5,70 мг. Т.е., в целом, за 2 сеанс CVVHF скорость элиминации таллия в сумме составила 9,99 мг.

При проведении 3 сеанса CVVHF (20.05-22.05.2011 г.) скорость элиминации таллия на массообменнике в 1-е сутки составила 10,22 мг, на 2-е сутки – 3,12 мг, и на 3-и сутки – 7,14 мг. Т.е., в целом, за 3 сеанс CVVHF скорость элиминации таллия в сумме составила 20,48 мг.

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать этапный вывод о том, что применение 3-х сеансов технологии CVVHF (суммарное время процедуры составило 192 часа) позволило снизить концентрацию таллия в сыворотке крови с 4878,00 мкг/л до 643,00 мкг/л (снижение на 86,8% по сравнению с концентра-

цией в крови до начала лечения); позволило за весь период времени процедуры элиминировать таллий в количестве 139,64 мг.

3. Исследование концентрации таллия на входе и на выходе из экстракорпорального контура PROMETEUS-технологии.

Полученные результаты представлены на рис. 14-16.

Установлено, что через 60 и 240 мин. от начала 1-й процедуры (18.05.2011 г.) уровень таллия на входе в экстракорпоральный контур PROMETEUS-технологии составил 630,00 мкг/л и 448,00 мкг/л, соответственно; и на выходе – 314,00 мкг/л и 330 мкг/л, соответственно (снижение на 50,2% и 26,3%, соответственно). Через 60 и 240 мин. от начала 2-й процедуры (23.05.2011 г.) уровень таллия на входе составил 460,00 мкг/л и 388,00 мкг/л, и на выходе – 265,00 мкг/л и 248,00 мкг/л (снижение на 42,4% и 36,1%, соответственно (рис. 14).

При расчете клиренсовых характеристик таллия при проведении PROMETEUS-технологии в целом, установлено, что во время 1 процедуры FPSA (18.05.2011 г.) клиренс таллия через 60 и 240 мин. составил 19,06 и 10,01 мл/мин, соответственно. При проведении 2-й процедуры (23.05.2011 г.) клиренс таллия составил 16,11 и 13,71 мл/мин, соответственно через 60 и 240 мин. (рис. 15).

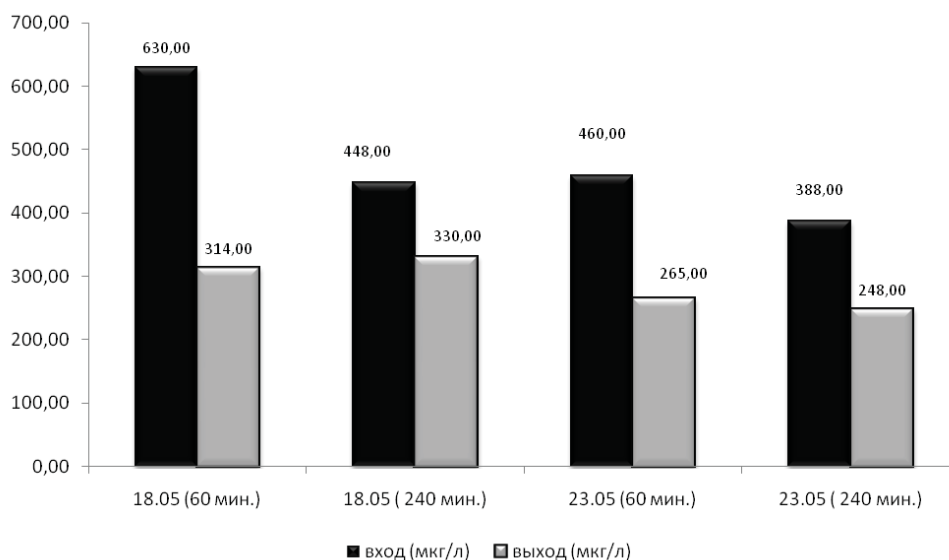


Рис. 14. Концентрация таллия на входе и на выходе из экстракорпорального контура PROMETEUS-технологии в целом.

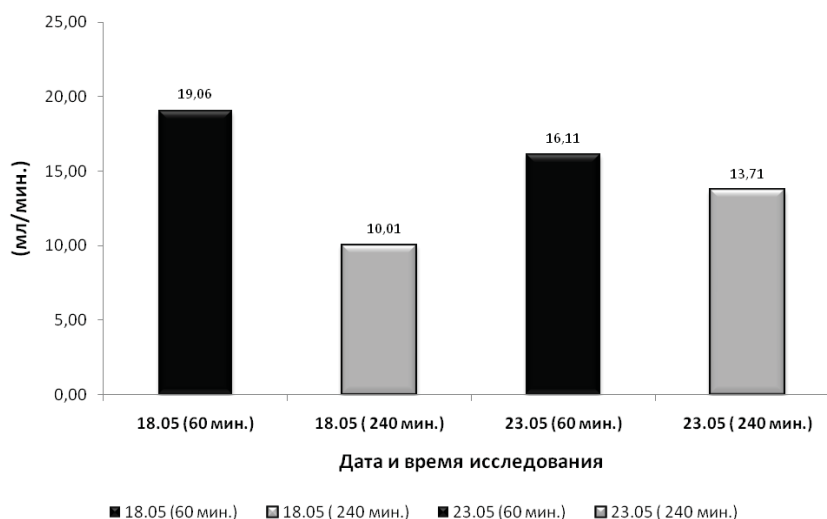


Рис. 15. Клиренс выведения таллия при проведении PROMETEUS-технологии в целом.

Установлено, что скорость элиминации таллия при проведении PROMETEUS-технологии в целом, во время 1-го сеанса через 60 и 240 мин. составила 12,01 и 4,48 мг, соответственно; во время 2-го сеанса, через 60 и 240 мин. от начала процедуры — 7,41 и 5,32 мг, соответственно (рис. 16).

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать этапный вывод о том, что применение 2-х сеансов PROMETEUS-технологии (суммарное время процедуры составило 16 часов) позволило снизить концентрацию таллия в сыворотке крови в среднем на 38,8%; клиренс таллия на входе и на выходе из экстракорпорального контура составил в среднем 14,72 мл/мин; скорость элиминации таллия при проведении PROMETEUS-технологии в целом составила в среднем 7,31 мг.

Исследование параметров токсикокинетики таллия на входе и на выходе из экстракорпорального контура технологии PF.

Полученные результаты представлены на рис. 17-19. Как следует из представленных данных (рис. 16), при проведении 1 сеанса PF (18.05.2011 г.) уровень таллия в крови на входе в плазмафильтр через 30 мин. процедуры снизился с 486 мкг/л до 429 мкг/л (снижение на 11,7% по сравнению с исходными величинами); через 45 мин. — с 429 мкг/л до 372 мкг/л (снижение на 13,3% по сравнению с исходными величинами). При проведении 2 сеанса PF (21.05.2011 г.) уровень таллия в крови на входе в плазмафильтр через 30 мин. процедуры снизился с 936 мкг/л до 929 мкг/л (снижение на 0,8% по сравнению с исходными величинами); через 45 мин. — с 929 мкг/л до 772 мкг/л (снижение на 16,9% по сравнению с исходными величинами).

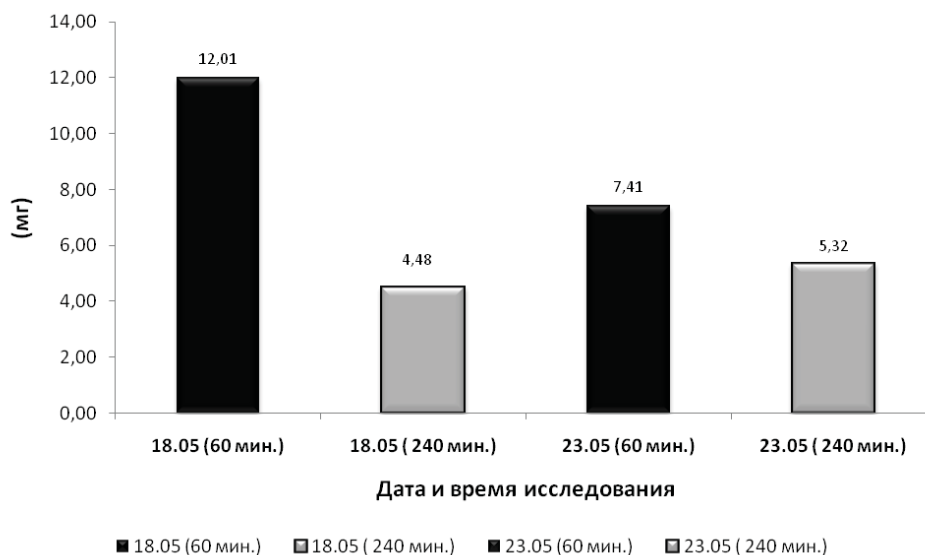


Рис. 16. Скорость выведения таллия при проведении PROMETEUS-технологии в целом.

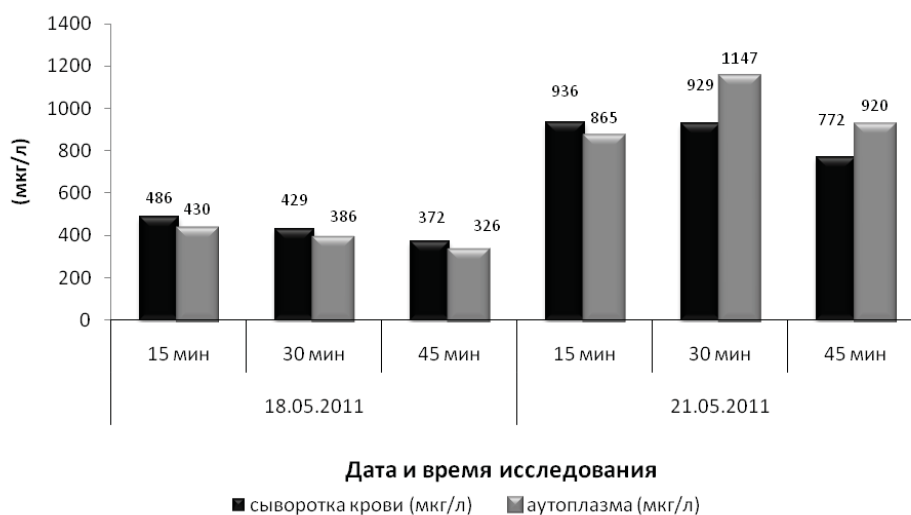


Рис. 17. Концентрация таллия в сыворотке крови и в аутоплазме на входе и на выходе из плазмафилтра.

Таким образом, проведение 1 и 2 сеансов PF (суммарное время процедур составило 90 мин.) позволило снизить концентрация таллия в сыворотке крови на 23,5% и 17,5% соответственно.

Результаты исследования показателей клиренса таллия на плазмафилтре представлены на рис. 18.

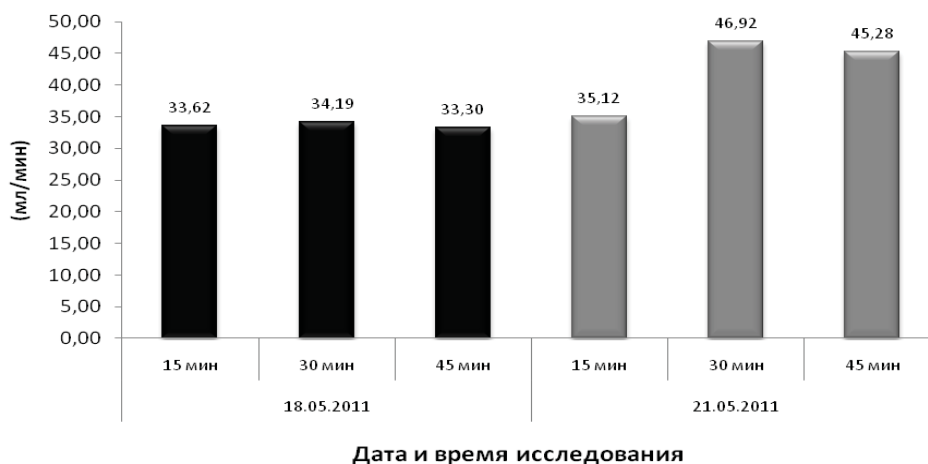


Рис. 18. Клиренсы выведения таллия во время PF.

При расчете клиренсовых характеристик таллия установлено, что при проведении 1 сеанса PF, через 15, 30 и 45 мин. от начала процедуры не происходило существенных колебаний в уровне клиренса — 33,62, 34,19 и 33,30 мл/мин. При проведении 2-го сеанса PF, через 15, 30 и

45 мин. от начала процедуры уровень клиренса таллия составил 35,12, 46,92 и 45,28 мл/мин.

Результаты исследования показателей скорости элиминации таллия на плазмафилт্রে представлены на рис. 19.

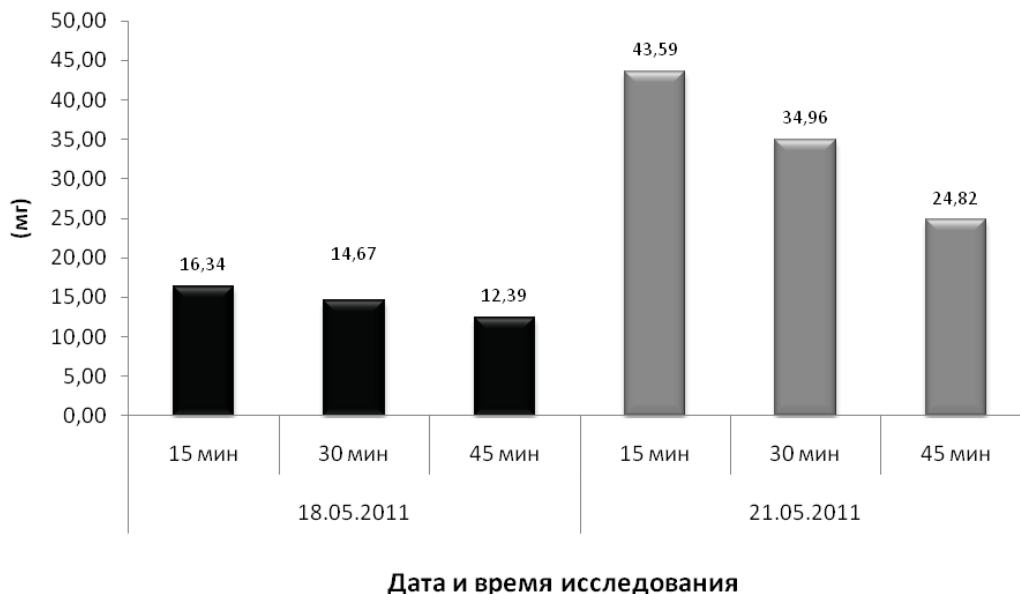


Рис. 19. Скорость элиминации таллия на плазмафилт্রে.

Установлено, что скорость элиминации таллия при проведении 1 сеанса PF, через 15, 30 и 45 мин. от начала процедуры составила 16,34, 14,67 и 12,39 мг, соответственно. При проведении 2-го сеанса PF, через 15, 30 и 45 мин. от начала процедуры скорость элиминации таллия составила 43,59, 34,96 и 24,82 мг, соответственно.

Исследование концентрации таллия в оттекающей от плазмафилтра аутоплазме позволило установить дозу элиминированного из кровяного русла таллия при проведении 1 и 2 сеансов PF. С учетом полученных объемов аутоплазмы на каждом сеансе (по 600 мл) и среднего уровня концентрации таллия в оттекающей аутоплазме — в среднем 380,67 мкг/л и 977,33 мкг/л соответственно, что составляет скорость элиминации таллия из сыворотки крови на первом сеансе PF — 0,227 мг; и на втором сеансе — 0,586 мг.

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать этапный вывод о том, что применение 2-х сеансов PF (суммарное время процедуры составило 90 мин) позволило снизить концентрацию таллия в сыворотке крови в среднем на 20,5% по сравнению с таковой до начала процедуры; клиренс таллия на входе и на выходе из экстракорпорального контура составил в среднем 38,07 мл/мин; скорость элиминации таллия при проведении PF в целом составила в среднем 0,813 мг.

ВЫВОДЫ:

1. Острое отравление таллием сопровождается быстрым распространением яда в биологических секторах организма с депонированием в различных органах и тканях, что обуславливает его последующие неритмичные выбросы из депо в кровяное русло.
2. Клиренс таллия через почечную систему элиминации является достаточно низким и составляет в среднем 22,11 мл/мин, что вполне объясняется большим объемом распределения яда в организме человека (до 10 л/кг массы тела) и незначительной его концентрацией в кровяном русле. При этом через физиологическую (почечную) систему за время лечения было элиминировано в среднем 344,90 мг таллия.
3. Использование методов экстракорпоральной детоксикации и форсированного диуреза позволило нивелировать на пике максимальных концентраций таллия в кровяном русле развитие нефротоксических эффектов с формированием ОПН у пострадавшего.
4. Применение технологии CVVHF на протяжении 192 часов позволило снизить концентрацию таллия в сыворотке крови с 4878,00 мкг/л до 643,00 мкг/л (снижение на 86,8% по сравнению с концентрацией в крови до начала лечения) и элиминировать таллий в количестве 139,64 мг.

5. Применение PROMETEUS-технологии на протяжении 16 часов позволило снизить концентрацию таллия в сыворотке крови в среднем на 38,8% и элиминировать таллий в количестве 7,31 мг.
6. Применение PF с обменом 30% ОЦП на протяжении 90 мин позволило снизить концентрацию таллия в сыворотке крови в среднем на 20,5% и элиминировать таллий в количестве 0,813 мг.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наиболее существенные детоксикационные свойства при острой таллиевой интоксикации были определены с использованием метода водной нагрузки с форсированным диурезом. Технология CVVHF может рассматриваться как дополнительный метод для ускорения элиминации таллия из кровяного русла на фоне базисного детоксикационного лечения – водной нагрузки с форсированным диурезом. Технологию FPSA целесообразно рассматривать как метод лечения острых таллиевых интоксикаций, течение которых сопровождается развитием острой печеночной недостаточности. Технология PF30% не может рассматриваться в роли эффективного метода для ускорения элиминации таллия из кровяного русла.

ЛИТЕРАТУРА

1. Awad S. S. Characteristics of an albumin dialysate hemodiafiltration system for the clearance of unconjugated bilirubin / Awad S. S., Rich P. B., Kolla S., Younger J.G., Reickert C. A., Downing V. P., Bartlett R. H. // ASAIO. – 1997. – 43: M745-M749.
2. Awad S. S. Results of a phase I trial evaluating a liver support device utilizing albumin dialysis / Awad S. S., Swaniker F., Magee J., Punch J., Bartlett R. H. // Surgery. – 2001. – 130. – p. – 354-362.
3. Kielstein J. T. One for all-a multi-use dialysis system for effective treatment of severe thallium intoxication. / Kielstein J. T., Linnenweber S., Schoepke T., et al. // Kidney Blood Press Res. – 2004. – 27. – p. – 197-199.
4. Malbrain M. L. Treatment of severe thallium intoxication / Malbrain M. L., Lambrecht G. L., Zandijk E. // Clin Toxicol – 1997. – 35(1). – p. – 97-100.
5. Mitzner S. Extracorporeal detoxification using the Molecular Adsorbent Recirculating System for critically ill patients with liver failure / Mitzner S., Stange J., Klammt S., Peszynski P., Schmidt R., Nldge-Schomburg G. // J Am Soc Nephrol – 2001. – 12. – p. – 75-282.
6. Pedersen R. S. Thallium intoxication treated with long-term hemodialysis, forced diuresis and Prussian blue / Pedersen R. S., Olesen A. S., Freund L. G. // Acta Med Scand – 1978. – 204. – p. – 429-432.
7. Rifai K. Review article: clinical experience with Prometheus / Rifai K., Manns M. P. // Ther Apher Dial. – 2006. – 10. – p. – 132-137.
8. Saddique A. Thallium poisoning: a review / Saddique A., Peterson C. D. // Vet Hum Toxicol – 1983. – 25. – p. – 16-22.
9. Tian Y. R. A case of acute thallotoxicosis successfully treated with double-filtration plasmapheresis / Tian Y. R., Sun L. L., Wang W. et al. // Clin. Neuropharmacol. – 2005. – 28(6). – p. – 292-294.

Надійшла до редакції 23.09.2011

Прийнята до друку 28.09.2011

© Законь К.Н., Колесник Н.А., Дударенко В.Б., Радченко Г.К., Береговой А.А., 2011

УДК 616.61-001:616.12-089]-036.88-037

К. ЗАКОНЬ¹, Н. КОЛЕСНИК¹, В.ДУДАРЕНКО¹, Г. РАДЧЕНКО², А. БЕРЕГОВОЙ²
ПРЕДИКТОРЫ ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО
ПРОФИЛЯ С ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК

K. ZAKON, N. KOLESNYK, V. DUDARENKO, G. RADCHENKO, A. BEREGOVY

PREDICTORS OF HOSPITAL MORTALITY AMONG CARDIAC SURGERY PATIENTS WITH ACUTE
KIDNEY INJURY

ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев¹
ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии
им. Н.М. Амосова НАМН Украины»², г. Киев

Ключевые слова: кардиохирургия, острое повреждение почек, острая почечная недостаточность, диализная почечная заместительная терапия.

Резюме. Развитие острого повреждения почек (ОПП) приводит к увеличению госпитальной летальности пациентов кардиохирургического профиля. Проведен анализ 106 пациентов кардиохирургического профиля с ОПП, требовавших лечения диализной почечной заместительной терапией (ДПЗТ).

Установлено, что наличие ХБП – III ст. приводит к статически достоверному увеличению относительного риска госпитальной смерти, вычисленного по регрессии Кокс в 3,4 раза ($p=0,029$).

Summary. Development of acute kidney injury (AKI) in cardiac surgery patients causes a rise of hospital mortality. This is an analysis of 106 cardiac surgery patients, who need renal replacement therapy (RRT) due to AKI.

The presence of CKD stage III is the only one factor associated with statistically significant rise of relative risk of hospital death in 3,4 times in Cox regression model ($p=0,029$).

Вступление. Острое повреждение почек (ОПП) является предиктором госпитальной летальности пациентов. Так, развитие ОПП у пациентов кардиохирургического профиля приводит к увеличению летальности до 76% [1]. Вместе с этим, предикторы госпитальной летальности пациентов с ОПП, которым необходимо проведение диализной почечной заместительной терапии (ДПЗТ) на сегодняшний день не изучены.

Целью данной работы является определение факторов, влияющих на госпитальную летальность пациентов кардиохирургического профиля с ОПП, получавших лечение ДПЗТ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включались пациенты в возрасте 18 лет и старше с показаниями к хирургической коррекции кардиальной патологии и ОПП, требовавшей проведения ДПЗТ. Критериями исключения были: возраст младше 18 лет и наличие хронической болезни почек (ХБП) IV и V стадий.

Ежедневный гемодиализ (ЕГД) проводился с применением аппаратов Innova (Gambro Dasco S.p.A., Италия) и АК-200 Ultra S (Gambro Lundia AB, Швеция) длительностью 4 – 8 часов в сутки с использованием диализаторов Polyflux 17L (Gambro Dialyzatoren GmbH, Германия) и бикарбонатного диализирующего раствора. Скорость потока крови составляла 250-350 мл/мин, скорость потока диализата – 500 мл/мин.

Ежедневный медленный низкоэффективный гемодиализ (ЕМНЭГД) проводился с использованием аппарата АК-200 Ultra S (Gambro Lundia AB, Швеция) длительностью 12 – 20 часов в сутки с использованием диализаторов Polyflux 17L (Gambro Dialyzatoren GmbH, Германия) и бикарбонатного диализирующего раствора. Скорость потока крови составляла 150-200 мл/мин, скорость потока диализата – 300 мл/мин. Высокообъемная гемофильтрация (ВОГФ) в режиме прерывания проводилась с использованием аппарата АК-200 Ultra S (Gambro Lundia AB, Швеция) длительностью 6 – 12 часов в сутки с использованием диализаторов Polyflux 14S (Gambro Dialyzatoren GmbH, Германия) и бикарбонатного диализирующего раствора. Скорость потока крови составляла 250-350 мл/мин, скорость потока замещающего раствора – 100 мл/кг/час. Длительная вено-венозная гемофильтрация (ДВВГФ) длительностью 24 часа в сутки проводилась на аппарате Prisma (Gambro

Законь Константин Николаевич
тел.: (0 44) 504 83 75

Dasco S.p.A., Италия) с использованием сета HF1000 (Gambro Dasco S.p.A., Италия) и замещающего раствора Гамбросол 2 и Габросол 4 (Gambro Dasco S.p.A., Италия). Скорость потока крови составляла 180 мл/мин., скорость потока замещающего раствора — 35 — 45 мл/кг/час.

Показания к ДПЗТ определялись локальным протоколом. Пациенты, которые лечились ДВВГФ могли быть переведены на ЕГД после 3-х суток лечения ДПЗТ, прекращения инфузии адреномиметиков, искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и скорости диуреза около 1 мл/кг/час, который обеспечивал нулевой или негативный водный баланс.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программного обеспечения SPSS Statistic 17.0.0 и включала вычисление: описательных статистик, непараметрических тестов (критерий Манн-Уитни), непараметрических бивариантных корреляций (Tau-b Кендалл), относительного риска смерти (регрессия Кокс) и анализ выживаемости Каплан-Майер.

Результаты. В исследование было включено 106 пациентов (74 (69,8%) — мужчины и

32 (30,3%) — женщины). Госпитальная летальность составила 35,8%. На дооперационном этапе ДПЗТ была начата у 41 (38,7%) больного. 40 (37,7%) пациентов лечились ежедневным гемодиализом (ЕГД), 6 (5,7%) — ежедневным медленным низкоэффективным гемодиализом (ЕМНЭГД), 43 (40,6%) — длительной вено-венозной гемофильтрацией (ДВВГФ), а 17 (16%) — высокообъемной гемофильтрацией.

Сепсис был диагностирован у 25 (23,6%) пациентов, синдром полиорганной недостаточности (СПОН) — у 74 (69,8%). ОПП на фоне ХБП развилось у 25 (23,6%) пациентов. У 80 (75,5%) ОПП было олигоурическим. На момент начала ДПЗТ в ИВЛ нуждалось 44 (41,5%) пациента. Сердечно-сосудистая недостаточность (ССН) наблюдалась у 61 (57,5%) пациента, дыхательная недостаточность (ДН) — у 50 (47,2%), нарушение функции центральной нервной системы (ЦНС) — у 19 (17,9%), нарушения коагуляции крови — у 6 (5,7%), а нарушения функции печени — у 11 (10,4%). Исходные характеристики пациентов приведены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов на момент начала ДПЗТ

	Среднее $\pm$ стандартное отклонение
Вес, кг	78,7 $\pm$ 17,3
Возраст, лет	54,6 $\pm$ 14,5
Рост, см	170,6 $\pm$ 9,6
Индекс массы тела (ИМТ)	26,8 $\pm$ 5
Площадь поверхности тела (ППТ), м ²	1,93 $\pm$ 0,24
Диурез, мл/кг/час	0,5 $\pm$ 0,4
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), мл/мин/1,73м ²	15 $\pm$ 6
Шкала APACHE II, баллы	22 $\pm$ 6
Шкала SOFA, баллы	8 $\pm$ 4
Шкала MODS, баллы	6 $\pm$ 3
Мочевина, ммоль/л	31 $\pm$ 10,7
Креатинин, мкмоль/л	394,1 $\pm$ 188

В анализ были включены следующие факторы: начало ДПЗТ до/после операции, наличие сепсиса, наличие СПОН, олиго-, анурия, пол, возраст, рост, вес, ИМТ, ППТ, наличие ХБП, наличие сахарного диабета СД, диурез, СКФ, доза инотропов, доза адреномиметиков, необходимость ИВЛ, количество систем органов с нарушением функции, ССН, ДН, количество баллов по шкале Глазго, количество баллов по шкале APACHE II, печеночная

недостаточность, нарушение коагуляции, применение адреналина, применение норадреналина, применение допамина, применение добутамина, применение мезатона, общая длительность ДПЗТ за первые 3-е суток лечения, скорость ультрафильтрации (СУФ), средний объем ультрафильтрации (ОУФ), методика ДПЗТ, среднее Kt/V, средний объем диализата, средний объем замещающего раствора, средний водный баланс за первые 3-е

суток лечения, длительность ССН, длительность ИВЛ, длительность ДН, длительность олиго-, анурии, вид оперативного вмешательства, повторное оперативное вмешательство, количество шунтов при коронарном шунтировании, количество протезированных клапанов при клапанных операциях, комбинированное оперативное вмешательство, а также диурез, водный баланс изменение дозы адреномиметиков, уровня креатинина и мочевины за первые 24, 48 и 72 часа лечения.

Корреляционный анализ выявил статистически достоверную прямую корреляцию между

госпитальной летальностью и СУФ, СПОН, ХБП, дозой адреномиметиков, необходимостью ИВЛ, количеством систем органов с нарушенной функцией, ССН и ДН на момент начала ДПЗТ, нарушением функции ЦНС, нарушениями коагуляции, количеством баллов по шкале АРАСНЕ II, водным балансом за 1-е сутки ДПЗТ и средним водным балансом. Также наблюдалась статистически достоверная обратная корреляция между госпитальной летальностью и диурезом на момент начала ДПЗТ, диурезом за 1-е, 2-е и 3-и сутки ДПЗТ и средним Кт/V (табл. 2).

Таблица 2

Бивариантные корреляции

	Коэффициент корреляции	Р		Коэффициент корреляции	Р
СУФ (мл/кг/час)	0,203	0,011	Нарушения со стороны ЦНС в начале ДПЗТ	0,420	<0,001
СПОН	0,406	<0,001	Нарушения коагуляции	0,243	0,013
ХБП	0,253	0,007	Количество баллов АРАСНЕ II	0,381	<0,001
Диурез (мл/кг/час)	-0,321	<0,001	Среднее Кт/V	-0,174	0,037
Доза адреномиметиков в начале ДПЗТ	0,4	<0,001	Средний водный баланс (мл/кг)	0,211	0,008
Необходимость ИВЛ в начале ДПЗТ	0,488	<0,001	Диурез за 1-е сутки ДПЗТ (мл/кг/час)	-0,363	<0,001
Кол-во систем органов с нарушенной функцией в начале ДПЗТ	0,467	<0,001	Диурез за 2-е сутки ДПЗТ (мл/кг/час)	-0,393	<0,001
ССН в начале ДПЗТ	0,403	<0,001	Диурез за 3-и сутки ДПЗТ (мл/кг/час)	-0,329	<0,001
ДН в начале ДПЗТ	0,358	<0,001	Водный баланс за 1-е сутки (мл/кг)	0,161	0,048

В дальнейшем, все показатели, продемонстрировавшие статистически достоверную корреляцию с госпитальной летальностью, были включены в модель относительного риска госпитальной смерти (табл. 3). Статистически до-

стоверная ($p=0,016$) модель относительного риска смерти выявила, что только лишь наличие ХБП-III ст. имеет статистически достоверное влияние на госпитальную летальность и приводит к ее увеличению в 3,4 раза ($p=0,029$).

Таблица 3

Относительный риск госпитальной смерти

Omnibus Tests of Model Coefficients									
-2 Log Likelihood	Overall (score)			Change From Previous Step			Change From Previous Block		
	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
575,948	43,805	26	,016	32,127	26	,189	32,127	26	,189

Продолжение табл. 3

Variables in the Equation								
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
СУФ (мл/кг/час)	,175	,095	3,416	1	,065	1,192	,989	1,435
СПОН t=0	-,039	,538	,005	1	,942	,962	,335	2,760
Диурез на момент начала ДПЗТ(мл/кг/час)	,179	,358	,251	1	,616	1,197	,593	2,413
ХБП			4,898	3	,179			
ХБП – I ст.	,319	,904	,124	1	,725	1,375	,234	8,085
ХБП – II ст.	,280	,586	,229	1	,632	1,324	,420	4,173
ХБП – III ст.	1,238	,566	4,783	1	,029	3,448	1,137	10,456
Доза адреномиметиков на момент начала ДПЗТ	,372	,519	,514	1	,473	1,451	,525	4,013
Необходимость ИВЛ на момент начала ДПЗТ	,169	,451	,140	1	,708	1,184	,489	2,865
Кол-во систем органов с нарушенной функцией на момент начала ДПЗТ	-,648	,507	1,634	1	,201	,523	,193	1,413
ССН в начале ДПЗТ	,572	,507	1,272	1	,259	1,772	,656	4,791
ДН в начале ДПЗТ	,238	,654	,133	1	,716	1,269	,352	4,573
Нарушение функции ЦНС в начале ДПЗТ	,367	,718	,261	1	,609	1,443	,353	5,899
Нарушения коагуляции в начале ЛПЗТ	1,475	1,351	1,193	1	,275	4,373	,310	61,740
Балы по шкале АРАСНЕ II	,010	,042	,055	1	,815	1,010	,931	1,096
Среднее Kt/v	-,285	,489	,340	1	,560	,752	,288	1,960
Средний водный баланс (мл/кг)	,000	,000	,129	1	,719	1,000	1,000	1,001
Диурез за 1-е сутки ДПЗТ (мл/кг/час)	,000	,000	,019	1	,891	1,000	1,000	1,000
Диурез за 2-е сутки ДПЗТ (мл/кг/час)	,000	,000	,681	1	,409	1,000	,999	1,000
Диурез за 3-и стуки ДПЗТ (мл/кг/час)	,000	,000	,121	1	,728	1,000	1,000	1,001
Водный баланс за 1-е сутки ДПЗТ (мл/кг)	,000	,000	,069	1	,793	1,000	1,000	1,000

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие ОПП приводит к увеличению летальности пациентов. Вместе с этим, очень мало исследований изучали факторы, влияющие на прогноз пациентов с ОПП, требующих лечения ДПЗТ.

Исследование Nele Van Den Noortgate и соавт. (2003) выявило взаимосвязь между показателем госпитальной летальности пациентов с ОПП, требовавших лечения ДПЗТ после кардиохирургических вмешательств и наличием СПОН, необходимостью ИВЛ и инфузии адреномиметиков [2]. При проведении корреляционного анализа нами были получены похожие результаты.

Zhang и соавт. (2011) выявили связь между показателями 90-дневной летальности после начала ДПЗТ пациентов с ОПП вследствие сепсиса и необходимостью применения норадреналина, нарушением коагуляции, количеством балов по шкале APACHE II, развитием печеночной недостаточности и уровнем азотемии [4].

Многоцентровое ретроспективное исследование Ostermann и Chang (2009) 1847 пациентов с ОПП, лечившихся ДПЗТ также выявило взаимосвязь между госпитальной летальностью и необходимостью в ИВЛ на момент начала ДПЗТ, нарушением функции нервной системы, печеночной и дыхательной недостаточностью, ацидозом, олигоурией и предсуществующими хроническими заболеваниями. Связь между показателями азотемии и госпитальной летальностью в этом исследовании была очень слабой [3].

В целом, полученные нами результаты соответствуют результатам других исследований, а существующие расхождения объясняются различной популяцией пациентов, факторами включенными в анализ и разными показателями летальности в исследованиях, которая составляла 54,1 – 58,3%.

ВЫВОДЫ

Единственным фактором, влияющим на госпитальную летальность пациентов кардиохирургического профиля с ОПП, которые лечились методами ДПЗТ, является наличие ХБП; ХБП-III ст. приводит к увеличению относительного риска смерти таких пациентов в 3,4 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Knapik P. Retrospective cross-validation of simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery / Knapik P, Rozentryt P., Nadziakiewicz P., Polonski L., Zembala M. // *Interact CardioVasc Thorac Surg.* – 2008. – Vol. 7. – P.1101-1106.
2. Noortgate Nele Van Den. Outcome in a post-cardiac surgery population with acute renal failure requiring dialysis: does age make a difference? / Noortgate Nele Van Den, Veerle Mouton, Caroline Lamot, Guido Van Nooten, Annemieke Dhondt, Raymond Vanholder, Marcel Afschrift and Norbert Lameire // *Nephrol Dial Transplant.* – 2003. – Vol. 18. – P. 732–736.
3. Ostermann M. Correlation between parameters at initiation of renal replacement therapy and outcome in patients with acute kidney injury / Ostermann M. and Chang R. // *Critical Care.* – 2009. – Vol. 13. – P.175.
4. Zhang P. Effect of the intensity of continuous renal replacement therapy in patients with sepsis and acute kidney injury: single-center randomized clinical trial / Zhang P., Yang Y., Rong L., Zhang Y., Xie W., Chen J. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2011. – Vol. 0. – P. 1–6.

Надійшла до редакції 11.11.2011

Прийнята до друку 24.11.2011

© Могильник А.І., 2011

УДК: 616.61–002.2–78

А. І. МОГИЛЬНИК

КОРЕКЦІЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ
НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ ДІАЛІЗІ

А. І. MOGYLNYK

CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS ON PERITONEAL DIALYSIS

ДУ « Інститут нефрології АМН України », м. Київ

Ключові слова: перитонеальний діаліз, ендотеліальна дисфункція, мікроциркуляція, небіволол, L-аргініну-L-глутамат, комбінована терапія, транспортні властивості перитонеальної мембрани, резидуальна функція нирок,

Резюме. Перитонеальний діаліз, як метод почечної замещающей терапії, в последние годы получает всё большую популярность. Одной из основных причин неадекватности методики считается снижение способности обеспечивать адекватную ультрафильтрацию на фоне повышения перитонеального транспорта. При эндотелиальной дисфункции, сопровождающейся снижением продукции оксида азота, меняется реактивность и проницаемость сосудистой стенки, что приводит к изменениям транспортных свойств брюшины и ухудшению резидуальной функции почек. Исследовалась способность небиволола и L-аргинина-L-глутамата корегировать эндотелиальную дисфункцию и тем самым влиять на состояние системы микроциркуляции, транспортные свойства перитонеальной мембраны и резидуальную функцию почек у пациентов на перитонеальном диализе. Выявлено положительное влияние комбинации небиволола и L-аргинина-L-глутамата на функции эндотелия и состояние микроциркуляции, а также, связанное с ним снижение проницаемости перитонеальной мембраны для низкомолекулярных веществ и улучшение резидуальной функции почек. Отмечено потенцирование L-аргинином-L-глутаматом корректирующего влияния небиволола на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с хронической болезнью почек ВД стадии на перитонеальном диализе.

Summary. In the last years peritoneal dialysis, as a method of renal replacement therapy, is becoming more popular. One of the main reasons of method inadequacy is decreasing ability to perform adequate ultrafiltration against a background of increasing of peritoneal transport. In case of endothelial dysfunction production of nitric oxide, reactivity and permeability of vessel wall are changing, what leads to changes in transport abilities of peritoneum and to the deterioration of kidney function. Ability of nebivolol and L-arginine-L-glutamate to correct endothelial dysfunction and to affect a state of microcirculation system, transport abilities of peritoneal membrane and residual kidney function in patients on peritoneal dialysis was discovered. Positive influence of combinations of nebivolol and L-arginine-L-glutamate on endothelial function and state of microcirculation and related to this decreasing permeability of peritoneal membrane for low molecular weight substances and improvement of residual kidney function was brought to light. Potentiation the corrective effect of nebivolol on endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease stage VD on peritoneal dialysis by L-arginine-L-glutamate was noted.

Вступ. Останнім часом доведено, що прогресування ендотеліальної дисфункції (ЕД) є однією з причин зменшення ефективності ниркової замісної терапії (НЗТ) методом перитонеального діалізу (ПД) у пацієнтів хронічною хворобою нирок (ХХН) ВД стадії.

Основною перешкодою на шляху трансперитонеального транспорту рідини й сольових речовин є ендотелій перитонеальних і мезентеріальних капілярів [8]. У спеціальних дослідженнях було встановлено, що висока проникність очеревини

для низькомолекулярних речовин асоціюється з підвищеною ймовірністю негативних результатів лікування пацієнтів методом ПД [9]. Широко обговорюється в сучасній літературі питання про причини обмеженої можливості багаторічного використання цієї методики НЗТ у пацієнтів ХХН ВД ст. [4]. Основними причинами неспроможності ПД як методу НЗТ вважають втрату здатності очеревини забезпечувати адекватну ультрафільтрацію та прогресуюча втрата резидуальної функції нирок (РФН) [5].

Негативним наслідком підвищення транспортних властивостей перитонеальної мембрани (ТВПМ) є висока швидкість абсорбції глюкози й зниження осмотичного градієнту, індукуючого діалізну ультрафільтрацію. Втрата здатності очеревини забезпечувати адекватну

Могильник Антон Ігорович
тел.: (053) 222-57-94

ультрафільтрацію й виникаючі у зв'язку з цим проблеми контролю водного балансу є головною причиною припинення ПД [5, 6].

При ЕД відбувається зниження утворення оксиду азоту (NO), що змінює реактивність кровоносних судин, погіршує перфузію очередини, впливає на агрегатний стан крові та може змінювати проникність капілярної стінки для води й розчинених в ній речовин, сольовентів [7].

Беручи до уваги етіологію, основні ланки патогенезу ЕД, її внесок у прогресування ХХН, вплив на проникність перитонеальної мембрани та РФН, а також зважаючи на зв'язок механізмів дії L-аргініну-L-глутамату і небівололу спрямованих на корекцію ЕД ми дослідили ефективність дії комбінації цих препаратів.

Мета роботи – вивчити вплив комбінованої терапії L-аргініном-L-глутаматом і небівололом на показники функціонального стану ендотелію, стан системи мікроциркуляції, ТВПМ та РФН у пацієнтів із ХХН ВД ст. на ПД.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене клінічне спостереження та лабораторні дослідження у 45 пацієнтів із ХХН ВД ст. на постійному амбулаторному перитонеальному діалізі (ПАПД). Пацієнти були розділені на дві групи. Групу дослідження склали 23 пацієнта, середній вік пацієнтів становив $42,6 \pm 5,04$ роки, середня тривалість НЗТ методом ПАПД – $2,74 \pm 0,45$ років, серед них чоловіків – 13, жінок – 10. Розподіл хворих за нозологіями, що спричинили розвиток ХХН був таким: гломерулонефрит – 9 (39 %) пацієнтів, діабетична нефропатія – 9 (39 %) пацієнтів, інші – 5 (22 %) пацієнтів.

Групу порівняння склали 22 пацієнта на ПАПД. Середній вік пацієнтів цієї групи становив $44,7 \pm 4,95$ роки, середня тривалість замісної терапії ПАПД – $2,95 \pm 0,46$ років, серед них чоловіків – 10, жінок – 12. Розподіл пацієнтів за захворюваннями, що призвели до ХХН: гломерулонефрит – 10 (46 %) пацієнтів, діабетична нефропатія – 6 (27 %) пацієнтів, інші – 6 (27 %) пацієнтів.

З метою корекції ЕД, пацієнти досліджуваної групи отримували комбіновану терапію небівололом дозою 5 мг/добу та L-аргініном-L-глутаматом у дозі 3,0 г/доб протягом 3-х місяців.

Функціональний стан ендотелію вивчали за допомогою визначення рівня вмісту стабільних метаболітів NO – нітратів (NO_3) і нітритів (NO_2) фотометричним методом із реактивом Гріса [3] та добовою протеїнурією. Ендотеліозалежну вазодилатацію (ЕЗВД) оцінювали за допомогою компресійного тесту, за ступенем реакції

плечової артерії на манжетову пробу при УЗД плечової артерії [2].

Еластичні властивості судинної стінки та ступінь її ремоделювання визначались при проведенні пальцевої фотоплетизмографії за методом Лебедева П.А. із визначенням індексів жорсткості (ІЖ) та відбиття (ІВ) [1].

Пацієнтам проводилось ультразвукове дослідження (УЗД) плечової артерії. Оцінювали максимальну систолічну ($V_{\max}$), кінцеву діастолічну ($V_{\min}$), середню за часом (V_{mean}) швидкості кровотоку, систоло-діастолічне співвідношення швидкостей (S/D), параметри периферичного опору: пульсаційний індекс Гослінга (PI) та індекс резистентності Пурсело (RI), вимірювались товщина комплексу інтими-медії судини (КІМ), систолічний та діастолічний діаметри, відносний систолічний приріст діаметру плечової артерії (ВСП).

Стан системи мікроциркуляції досліджувався за допомогою прямої неінвазивної неконтактної біомікроскопії мікросудин бульбарної кон'юнктиви (НБМБК) за критеріями Волкова В. С. й співавт. з підрахунком індексів позасудинних змін (ІПЗ), судинних змін (ІСЗ), внутрішньосудинних змін (ІВЗ) та загального кон'юнктивального індексу (ЗКІ).

РФН визначалась за показниками швидкості залишкового діурезу, добовим і тижневим нирковий Kt/V, нирковим кліренсам сечовини ($\text{CIUr}_{\text{Renal}}$) та креатиніну ($\text{ClCr}_{\text{Renal}}$).

Визначення ТВПМ виконувалось за результатами тесту перитонеальної рівноваги (ТПР), де оцінювались транссудація білка в діалізат, добовий і тижневий діалізний Kt/V, діалізні кліренси сечовини ($\text{CIUr}_{\text{Dial}}$), креатиніну ($\text{ClCr}_{\text{Dial}}$) та об'єм діалізної ультрафільтрації (Uf_{PET}).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження впливу комбінованої терапії на функціональний стан ендотелію, регіонарний кровообіг та мікроциркуляцію виявило зменшення проявів ЕД, яке проявилось у нормалізації в сироватці крові пацієнтів групи дослідження вмісту NO_2 та NO_3 , середні показники яких склали $3,6 \pm 0,16$ мкмоль/л та $31,2 \pm 0,64$ мкмоль/л відповідно, на відміну від групи порівняння в якій вони достовірно не змінились на протязі всього періоду спостереження й становили $\text{NO}_2 - 2,6 \pm 0,38$ мкмоль/л, $\text{NO}_3 - 22,6 \pm 2,68$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Загальна кількість продуктів метаболізму NO становила $34,8 \pm 0,69$ мкмоль/л проти $25,2 \pm 3,03$ мкмоль/л у групі порівняння ($p < 0,05$) (рис. 1).

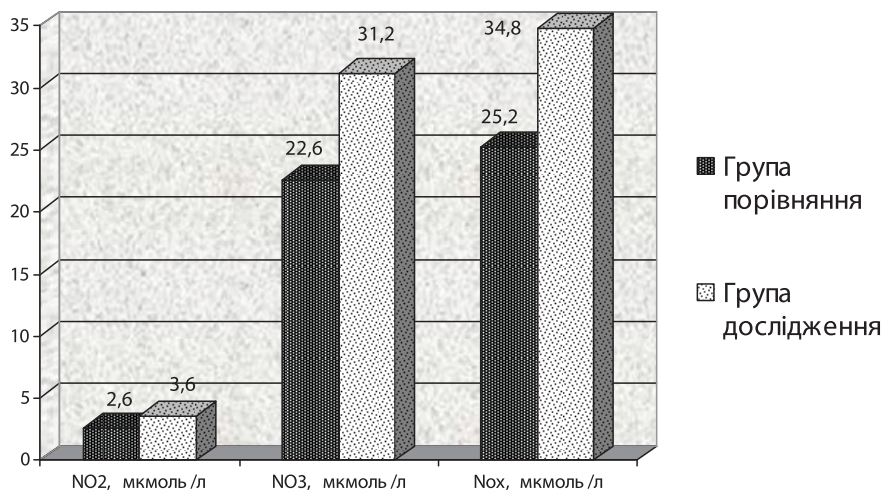


Рис. 1. Результати порівняльного аналізу вмісту продуктів метаболізму NO в сироватці між групами після 3 місячного курсу комбінованої терапії.

В групі дослідження відмічене дворазове зменшення протеїнурії, середній показник якої становив $0,43 \pm 0,06$ г/л ($p < 0,05$). ВСП зріс до 18% ($p < 0,05$), що говорить про покращення еластичних властивостей судинної стінки.

Істотні зміни спостерігались при підрахунку індексів опору та пульсації за результатами УЗД плечової артерії: RI зменшився до $0,71 \pm 0,02$ (p

$< 0,05$), що каже про зменшення загального периферичного судинного опору на фоні корекції ЕД, PI збільшився до $5,54 \pm 0,27$ ($p < 0,05$), що говорить про покращення еластичності судин (рис. 2). Ці ж дані підтверджуються зниженням ІЖ при виконанні ПФПГ до $9,48 \pm 0,52$ порівняно з $13,8 \pm 1,1$ в групі порівняння ($p < 0,05$).

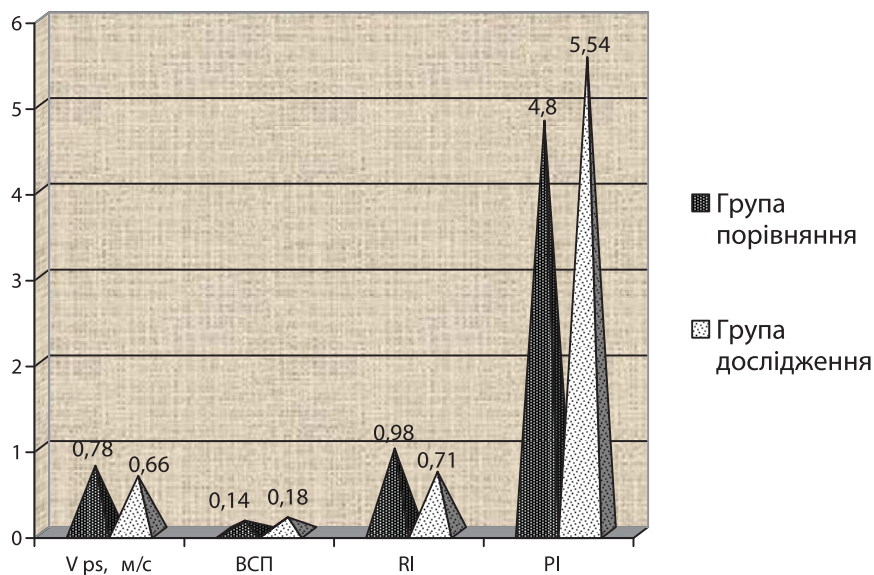


Рис. 2. Показники УЗД плечової артерії після 3 місячного курсу комбінованої терапії.

Відзначене достовірне покращення з боку системи мікроциркуляції, яке проявилось у зменшенні позасудинних, судинних та внутрішньосудинних порушень. ІПЗ на фоні комбінованої терапії зменшився до $0,22 \pm 0,17$ ($p < 0,05$), що каже про зменшення частоти виявлення випадків периваскулярного набряку та геморагій. Зменшення ІСЗ майже вдвічі до $9,04 \pm 0,56$ ($p < 0,05$) свідчить про покращення

стану капілярного русла, зменшення частоти виявлення та ступеню звитості судин, ангіоспазму, нерівномірності калібру, анастомозування. ІВЗ зменшився більш ніж у чотири рази, з $4,05 \pm 0,9$ групи порівняння до $0,96 \pm 0,34$ в групі дослідження ($p < 0,05$), що підтверджує покращення характеру кровотоку в системі мікроциркуляції, зменшення частоти виявлень та ступеню внутрішньосудинної агрегації ери-

троцитів та мікротромбозів. На цьому фоні ЗКІ зменшився майже вдвічі й становив $10,2 \pm 0,79$ ($p < 0,05$), що наближує його до середньовікових показників.

З метою дослідження ефективності комбінованої терапії L-аргініном-L-глутаматом і не-

бівололом у порівнянні з монотерапією цими препаратами ми проаналізували їх вплив на функціональний стан ендотелію, систему мікроциркуляції та регіонарний кровообіг на етапах лікування в групі дослідження. Результати аналізу наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Результати дослідження ефективності комбінованої терапії L-аргініном-L-глутаматом і небівололом в порівнянні з монотерапією цими препаратами на етапах лікування в групі дослідження.

Показники	Фармакотерапія			p		
	1	2	3			
	L-аргінін 4,5 г/добу	Небіволол 7,5 мг/добу	Комбінована терапія	1-2	1-3	2-3
NO ₂ , мкмоль/л	$2,81 \pm 0,11$	$3,21 \pm 0,14$	$3,6 \pm 0,16$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
NO ₃ , мкмоль/л	$27,0 \pm 1,17$	$27,0 \pm 1,29$	$31,2 \pm 0,64$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
NO _x , мкмоль/л	$29,8 \pm 1,18$	$30,2 \pm 1,37$	$34,81 \pm 0,69$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
Результати ультразвукового дослідження плечової артерії						
KIM, мм.	$0,76 \pm 0,04$	$0,69 \pm 0,02$	$0,64 \pm 0,02$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
Ds, см.	$0,42 \pm 0,02$	$0,43 \pm 0,02$	$0,46 \pm 0,02$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
Dd, см.	$0,37 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,02$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
BCП	$0,14 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,02$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
Vps, м/с	$0,72 \pm 0,04$	$0,66 \pm 0,02$	$0,66 \pm 0,02$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
RI	$0,95 \pm 0,05$	$0,78 \pm 0,02$	$0,71 \pm 0,02$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
PI	$4,99 \pm 0,32$	$5,42 \pm 0,26$	$5,54 \pm 0,27$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
ЕЗВД, %	$21,8 \pm 6,61$	$35,6 \pm 6,3$	$47,3 \pm 9,23$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
ЕНВД, %	$19,3 \pm 4,72$	$20,3 \pm 5,11$	$18,6 \pm 4,24$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
ЕЗВД/ЕНВД	$1,04 \pm 0,34$	$2,22 \pm 0,53$	$2,9 \pm 0,96$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
Результати пальцевої фотоплетизмографії						
ІВ, %	$70,2 \pm 1,16$	$66,1 \pm 0,99$	$59,7 \pm 2,06$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
ІЖ	$12,5 \pm 0,79$	$11,1 \pm 0,54$	$9,5 \pm 0,52$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
Результати неконтактної біомікроскопії мікросудин бульбарної кон'юнктиви						
ІПЗ	$0,74 \pm 0,28$	$0,39 \pm 0,2$	$0,22 \pm 0,17$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
ІСЗ	$12,0 \pm 0,94$	$11,0 \pm 0,94$	$9,0 \pm 0,56$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
ІВЗ	$3,04 \pm 0,67$	$1,96 \pm 0,48$	$0,96 \pm 0,34$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
ЗКІ	$15,7 \pm 1,69$	$13,3 \pm 1,39$	$10,2 \pm 0,79$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$

З наведених даних видно, що вплив L-аргініну-L-глутамату й небівололу на вміст продуктів метаболізму NO приблизно однаковий, і збільшує їх сумарний вміст приблизно на 18 %, тоді як комбінація цих препаратів, навіть у менших дозах, збільшує сумарний вміст метаболітів NO на 38 % ($p < 0,05$). Дещо інші результати спостерігаються при УЗД плечової артерії: на фоні терапії L-аргініном-L-глутаматом ЕЗВД збільшилась на 5,9 %, небівололом – на 19,7 %, комбінованої терапії – на 31,4 %, ЕЗВД/ЕНВД становило $1,04 \pm 0,34$, $2,22 \pm 0,53$ та $2,9 \pm 0,96$ відповідно ($p < 0,05$), що каже про значне покращення вазомоторної функції ендотелію на фоні комбінованої терапії. Також відмічене зменшення товщини KIM, яка досягає мінімальної величини

при застосуванні комбінованої терапії – $0,64 \pm 0,02$ мм, що на 15,3 % більше ніж при застосуванні L-аргініну-L-глутамату та на 6,4 % більше ніж при використанні монотерапії небівололом. Відповідно змінюються розрахункові показники: зменшується RI та зростає PI, з максимальним покращенням на фоні комбінованої терапії.

За результатами НБМБК на фоні комбінованої терапії спостерігається значне зменшення позасудинних змін: ІПЗ в 3,4 рази менше ніж при використанні L-аргініну-L-глутамату ($p < 0,05$) та майже вдвічі менше ніж при застосуванні монотерапії небівололом. Судинні зміни не так виражені, але максимальне зменшення ІСЗ також спостерігається при використанні комбінації препаратів ($p < 0,05$). Значне покращення

відбувається й у внутрішньосудинному просторі: більш ніж утричі зменшився ІВЗ у порівнянні з результатами отриманими на фоні лікування

L-аргініном-L-гутамамом ($p < 0,05$) та більш ніж удвічі – в порівнянні з монотерапією небівололом (рис. 3).

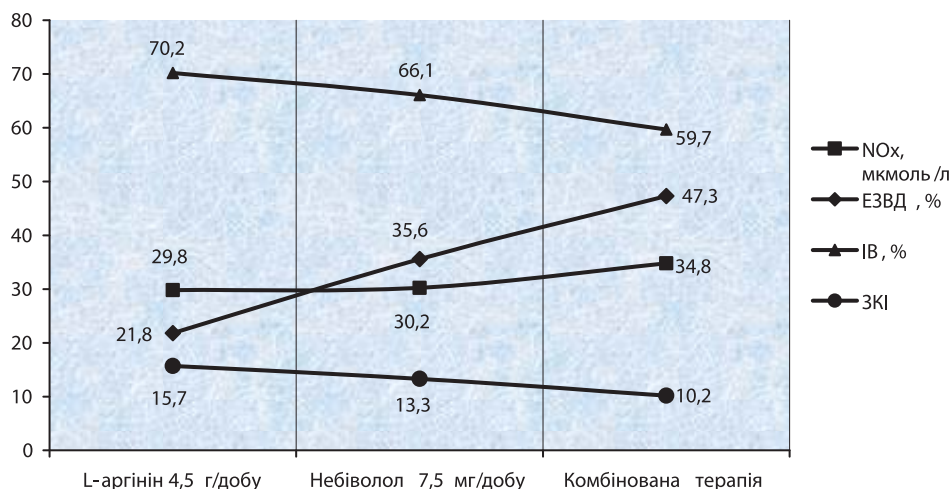


Рис. 3. Результати дослідження ефективності комбінованої терапії L-аргініном-L-гутамамом і небівололом в порівнянні з монотерапією цими препаратами на етапах лікування в групі дослідження.

Результати аналізу впливу комбінованої терапії L-аргініном-L-гутамамом і небівололом на РФН та ТВПМ виявили достовірне збільшення об'єму ультрафільтрації під час проведення ТПР на 24,5 % завдяки зменшенню проникності перитонеальної мембрани для глюкози: $GI\ D_4/D_0$ становило $0,42 \pm 0,01$ проти $0,33 \pm 0,04$ в групі порівняння ($p < 0,05$), більш ніж удвічі зменши-

лась трансудація білку в перитонеальний простір, через зменшення рівня перитонеального транспорту дещо зменшилися кліренси креатиніну, сечовини та Kt_{Dial}/V (табл. 2).

Але завдяки покращенню РФН збільшився погодинний діурез на 16,2 %, на 11,7 % збільшився $CIUr_{Renal}$, на 20 % зріс нирковий Kt/V та на 8,9 % $ClCr_{Renal}$.

Таблиця 2

Результати порівняльного аналізу середніх показників РФН та ТВПМ між групами дослідження та порівняння після 3-місячного курсу комбінованої терапії L-аргініном-L-гутамамом і небівололом.

Показники	Група		p
	Порівняння	Дослідження	
Транспортні властивості перитонеальної мембрани			
Uf PET , мл	380 ± 40,8	473,0 ± 16,8	< 0,05
Вміст білку в діалізаті, г/л	0,98 ± 0,14	0,41 ± 0,03	< 0,05
Cr D4/P	0,75 ± 0,04	0,61 ± 0,03	< 0,05
GI D4/D0	0,33 ± 0,04	0,42 ± 0,01	< 0,05
CIUr Dial , мл/хв	5,86 ± 0,12	5,57 ± 0,07	< 0,05
KtDial /V	1,98 ± 0,09	1,72 ± 0,02	< 0,05
ClCr Dial , мл/хв	5,98 ± 0,12	5,52 ± 0,02	< 0,05
Резидуальна функція нирок			
Погодинний діурез, мл/год	36,4 ± 2,31	42,3 ± 1,26	< 0,05
CIUr Renal, мл/хв	1,2 ± 0,07	1,34 ± 0,02	< 0,05
Нирковий Kt/V	0,45 ± 0,06	0,54 ± 0,03	< 0,05
ClCr Renal , мл/хв	1,58 ± 0,07	1,72 ± 0,02	< 0,05
Доза ПАПД			
KtTotal/V	2,43 ± 0,05	2,26 ± 0,03	< 0,05
ClCrTotalCorr, л/тижд/1,73 м2	68,2 ± 0,88	63,6 ± 0,35	< 0,05

За рахунок зменшення рівня перитонеального транспорту на фоні зростання ниркових кліренсів загальний корегований кліренс креа-

тиніну та Kt_{Total}/V зменшились не суттєво та залишились в межах цільових доз перитонеального діалізу (рис. 4).

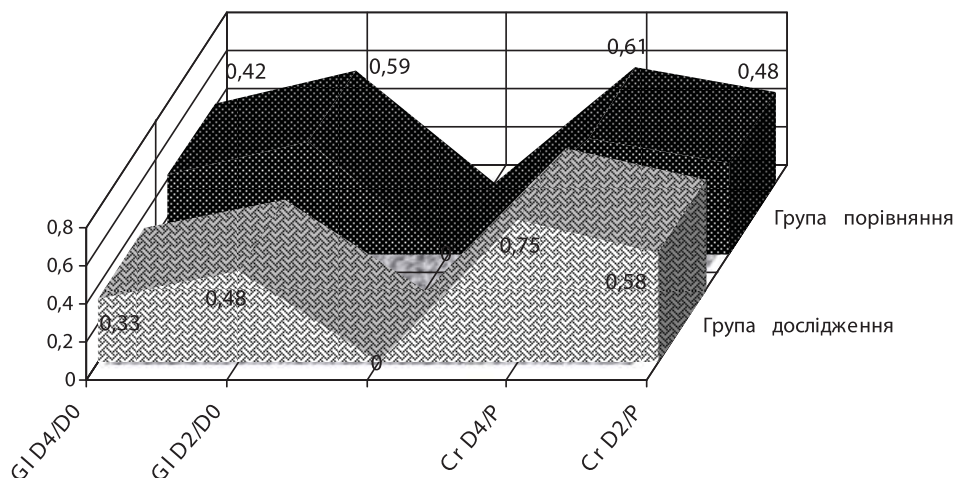


Рис. 4. Результати порівняльного аналізу результатів ТПР між групами у пацієнтів після 3 місячного курсу комбінованої терапії.

Також ми порівняли вплив комбінованої терапії на ТВПМ та РФН із результатами отриманими на фоні монотерапії кожним із препаратів у групі дослідження (табл. 3).

Таблиця 3

Результати дослідження впливу комбінованої терапії L-аргініном-L-гутамамом і небівололом на ТВПМ та РФН в порівнянні з монотерапією цими препаратами на етапах лікування в групі дослідження.

Показники	Фармакотерапія			p		
	1	2	3			
	L-аргінін 4,5 г/добу	Небіволол 7,5 мг/добу	Комбінована терапія	1-2	1-3	2-3
Транспортні властивості перитонеальної мембрани						
Uf PET, (мл)	396 ± 26,5	421 ± 15,2	473 ± 16,8	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Вміст білку в діалізаті, (г/л)	0,72 ± 0,09	0,52 ± 0,05	0,41 ± 0,03	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Cr D2/P	0,52 ± 0,02	0,51 ± 0,01	0,48 ± 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Cr D4/P	0,65 ± 0,04	0,65 ± 0,03	0,61 ± 0,03	> 0,05	< 0,05	< 0,05
GI D2/D0	0,55 ± 0,02	0,54 ± 0,02	0,59 ± 0,02	> 0,05	< 0,05	< 0,05
GI D4/D0	0,39 ± 0,02	0,41 ± 0,01	0,42 ± 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05
CIUr Dial, (мл/хв)	5,71 ± 0,09	5,62 ± 0,07	5,57 ± 0,07	< 0,05	< 0,05	< 0,05
KtDial / V	1,9 ± 0,04	1,82 ± 0,02	1,72 ± 0,02	< 0,05	< 0,05	< 0,05
ClCr Dial, (мл/хв)	5,72 ± 0,04	5,66 ± 0,03	5,52 ± 0,02	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Резидуальна функція нирок						
Погодинний діурез, (мл/год)	41,4 ± 1,88	41,6 ± 1,19	42,3 ± 1,26	> 0,05	> 0,05	> 0,05
CIUr Renal, (мл/хв)	1,23 ± 0,05	1,28 ± 0,04	1,34 ± 0,02	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Нирковий Kt/V	0,49 ± 0,05	0,51 ± 0,04	0,54 ± 0,03	< 0,05	< 0,05	< 0,05
ClCr Renal, (мл/хв)	1,67 ± 0,03	1,69 ± 0,02	1,72 ± 0,02	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Доза ПАПД						
KtTotal/V	2,39 ± 0,02	2,33 ± 0,03	2,26 ± 0,03	< 0,05	< 0,05	< 0,05
ClCrTotalCorr (л/тижд/1,73 м²)	65,1 ± 0,48	64,7 ± 0,32	63,6 ± 0,35	< 0,05	< 0,05	< 0,05

З наведених у таблиці даних видно, що максимальне покращення РФН, включаючи їх водовидільну функцію, спостерігається на фоні комбінації небіволола та L-аргініна-L-гутама. Те ж саме стосується і впливу цих препаратів на перитонеальний транспорт: максимальне збільшення $Uf_{\text{РЕТ}}$ до $473 \pm 16,8$ та зменшення проникності перитонеальної мембрани для білку отримане саме завдяки комбінації препаратів. Це доводить збільшення позитивного впливу комбінованої терапії в порівнянні з ефектом кожного із препаратів окремо завдяки потенціюванню L-аргініном-L-гутамаатом дії небівололу.

ВИСНОВКИ

Комбінована терапія небівололом та L-аргініном-L-глутаматом зменшує прояви ЕД, що проявляється збільшенням ЕЗВД, підвищенням вмісту продуктів метаболізму NO в сироватці крові, зменшенням протеїнурії, та супроводжується покращенням мікроциркуляції, зниженням проникності перитонеальної мембрани для глюкози, білку і зменшенням темпу втрати РФН.

L-аргініна-L-глутамат потенціює корегуючий вплив небівололу на ЕД у пацієнтів з ХХН VД стадії на ПД.

ЛІТЕРАТУРА

1. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: метод. указания / [Лебедев П. А., Калакутский Л. И., Власова С. П., Горлов А. П.] ; Самарский государственный аэрокосмический университет. – Самара, 2004. – 18 с.

2. Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы /Л. Т. Малая, А. Н. Корж, Л. Б. Балковая. – Харьков : Торсинг, 2000. – 432 с.
3. Analysis of nitrate, nitrite and [^{15}N] nitrate in biological fluids / L. C. Geen, A. W. David, J. Golawski [et al.] // Anal. Biochem. – 1982. – Vol. 126, Issue 1. – P. 131 – 138.
4. Bistrup C. Technique survival and complication rates in a newly started CAPD centre (five years of experience) / C. Bistrup, A. Holm-Nielsen, R. S. Pedersen // Perit. Dial. Int. – 1996. – Vol. 16, Issue 1. – P. 90 – 91.
5. Icodextrin instead of glucose during the daytime dwell in CCPD increases ultrafiltration and 24-h dialysate creatinine clearance / N. Posthuma, P. M. ter Wee, H. A. Verbrugh [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 1997. – Vol. 12, Issue 3. – P. 550 – 553.
6. Impact of peritoneal membrane function on long-term clinical outcome in peritoneal dialysis patients / S. J. Davies, L. Phillips, A. M. Griffiths, Russel L. H. [et al.] // Perit. Dial. Int. – 1999. – Vol. 19, Issue Suppl 2. – P. 91 – 94.
7. Vane J. R. Regulatory functions of the vascular endothelium / J. R. Vane, E. E. Anggard, R. M. Botting // New Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 323, Issue 1. – P. 27 – 36.
8. Waniewski J. Mathematical models for peritoneal transport characteristics / J. Waniewski // Perit. Dial. Int. – 1999. – Vol. 19, Issue Suppl 2. – P. 193 – 201.
9. What really happens to people on long-term peritoneal dialysis? / S. J. Davies, L. Phillips, A. M. Griffiths, L. H. Russell [et al.] // Kidney. Int. – 1998. – Vol. 54. – P. 2207 – 2217.

Надійшла до редакції 21.11.2011

Прийнята до друку 24.11.2011

© Дядык А.И., Багрий А.Э., Дядык Е.А., Яровая Н.Ф., Холопов Л.С.,
Щукина Е.В., Ракитская И.В., 2011

УДК: 616.611 – 002.525.2

А. И. ДЯДЫК, А. Э. БАГРИЙ, Е. А. ДЯДЫК, Н. Ф. ЯРОВАЯ, Л. С. ХОЛОПОВ,
Е. В. ЩУКИНА, И. В. РАКИТСКАЯ

ВОЛЧАНОЧНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

(сообщение 2)

A.I. DYADYK, A.E. BAGRIY, E.A. DYADYK, L.S. KHOLOPOV, N.F. YAROVAYA,
E.V. SCHUKINA, I.V. RAKITSKAYA

LUPUS NEPHRITIS

(part 2)

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Донецк, Украина

Ключевые слова: волчаночный гломерулонефрит, тактика ведения.

Резюме. В сообщении 2 рассмотрены проблемы тактики ведения больных волчаночным гломерулонефритом. Особое внимание уделено лечебной тактике с использованием «пульс»-терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом.

Summary. In the report 2 problems management patients with lupus nephritis are discussed. The great attention is paid treatment strategy with «puls»-therapy methylprednisolone and cyclophosphamide.

Лечебная тактика при волчаночном гломерулонефрите (ВГН)

Современные принципы лечения больных с тяжелым поражением почек (III, IV и V морфологические классы) включают:

- достижение полной или частичной клинической ремиссии за счет адекватной индукционной (терапии первого шага) иммунодепрессивной терапии, препаратами цитотоксического действия (ПЦТД) и глюкокортикоидами (Гк), используемых в различных комбинациях, дозировках, путях введения и сроках лечения (обычно 3-12 месяцев);
- профилактика обострений за счет использования поддерживающих дозировок Гк и ПЦТД;
- снижение частоты и тяжести побочных эффектов Гк и ПЦТД при сохранении эффективности терапии;
- профилактика инфекционных, кардиоваскулярных заболеваний, гипер- и дислипидемии и своевременное их лечение антигипертензивными препаратами с включением ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы, высокоэффективных антибиотиков, антиагрегантов, антикоагулянтов, статинов и др.

- Гетерогенность патогенетических механизмов ВГН, его клинической и морфологической картины, естественного течения и ответа на проводимую терапию требуют строго индивидуального подхода к выбору лечебного режима [5, 8, 11, 17].
- За последние 30 лет можно выделить ряд фундаментальных достижений в лечебных подходах при гломерулонефритах (первичных и вторичных), включающих:
- результаты контролируемых рандомизированных исследований (КРИ), посвященных оценке непосредственной и отдаленной эффективности различных вариантов иммунодепрессивной терапии, частоте и тяжести побочных эффектов при ее проведении;
- интенсивное изучение лечебных возможностей нового представителя ПЦТД микофенолата мофетила (ММ) и его побочных эффектов;
- изучение эффективности таких ПЦТД, как циклоспорин, такролимус, лефлюномид, метотрексат;
- активное изучение в КРИ эффективности и побочных проявлений различных представителей биологически активных агентов у больных системной красной волчанкой (СКВ) и, в частности, при наличии ВГН;
- использование в клинической практике (по показаниям) лекарственных средств (не оказывающих непосредственного влияния на иммунную систему), включающих антигипертензивные препараты

Дядык Александр Иванович
тел.: (0622) 57 40 74

(с обязательным применением ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы), мочегонные, статины, антитромбоцитарные препараты, антикоагулянты, новые эффективные антибактериальные препараты [3, 15, 16, 17, 25].

Во многих ревматологических и нефрологических центрах в течение многих лет используются различные модификации лечебных режимов при III, IV, Vc и Vd морфологических классах ВГН, предложенных исследовательской группой Национального Института Здоровья США и базирующихся на результатах четырёх крупных КРИ [11, 15].

В первом из них, результаты которого были опубликованы в 1986 году, 111 больных III и IV морфологическими классами ВГН были рандомизированы в 5 групп в зависимости от особенностей лекарственного режима:

1 группа — самостоятельный прием преднизолона (Пр) в дозе 1 мг/кг м.т. в течение 8 недель с последующим снижением первоначальной дозы;

2 группа — комбинированный прием Пр с азатиоприном (Аз) в дозе 1 мг/кг м.т.;

3 группа — комбинированный прием Пр с Аз в дозе до 4 мг/кг м.т.;

4 группа — комбинированный прием Пр с Аз 1 мг/кг м.т. и пероральным циклофосфаном (Цф) в дозе 1 мг/кг м.т.;

5 группа — комбинированный прием Пр с Цф во внутривенном режиме («пульс»-терапия) с начальной дозировкой 0,75 г/м² поверхности тела. Больным с уровнем лейкоцитов крови не менее 4,0 Г/л доза Цф повышалась до 1,0 г/м² при снижении лейкоцитов крови до 2,0 Г/л доза Цф снижалась до 0,5 г/м² (всего 6 «пульсов»).

Во всех группах, где применялись ПЦТД, использовался Пр в дозе 0,5 г/кг м.т.

Продолжительность наблюдения в большинстве случаев превышала 7 лет. Результаты лечения устанавливались на основании комплексной оценки динамики клинических, лабораторных и морфологических параметров. Последние наряду с общепринятыми критериями, оценивающими морфологические изменения в почках, также включали индексы «активности» и «хронизации» (ИА и ИХ соответственно). Также оценивалась 1-, 5- и 10-летняя выживаемость больных в вышеуказанных группах.

Авторы обсуждаемого исследования сделали следующие выводы: риск развития почечной недостаточности существенно увеличивался после 5 лет наблюдения в 1-й группе (т.е. у больных, получавших самостоятельно Пр); эффективность различных комбинаций преднизолона с ПЦТД превышала таковую с самостоятельным их применением, однако статистически значимое различие имело место только между 1-й и 5-й группами. В последней Цф применялся вну-

тривенно (в виде «пульсов»). Анализ повторных биоптатов почек показал более существенное развитие склеротических изменений в почках и повышение ИХ по сравнению с другими группами больных, где Аз или Цф применялись в различных вариантах в комбинации со средними дозами Пр.

Во втором и третьем КРИ изучалась эффективность «пульс»-терапии метилпреднизолоном (Мп) по 1,0 г/м² поверхности тела 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев; «пульс» терапия Цф по 0,5-1,0 г/м² 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев; и тот же режим Цф (что и в предыдущем) на протяжении 6 месяцев с последующим его применением 1 раз в квартал на протяжении 2-х лет [11].

Эти исследования клиницистов Национального Института Здоровья США продемонстрировало более высокую частоту развития полной клинической ремиссии у больных ВГН, получавших комбинацию Мп с Цф, используемых в «пульсовых режимах» по сравнению с самостоятельной «пульс»-терапией Мп.

И, наконец, в четвертом исследовании, результаты которого были представлены в 2001 году, изучалась эффективность трех лечебных режимов у 82 больных ВГН (III и IV морфологические классы), включавших:

- Цф внутривенно (в/в) 1,0 г/м² («пульсы») поверхности тела ежемесячно в течение 6 месяцев, а затем каждые 3 месяца в течение 1-го года;
- в/в Мп 1,0 г/м² («пульсы») в течение года;
- комбинацию двух вышеуказанных вариантов терапии.

Средние сроки наблюдения составили 132 месяца.

В этом исследовании была продемонстрирована существенно меньшая частота летальных исходов и необходимости в дополнительном варианте иммунодепрессивной терапии в группе больных, получавших комбинацию Цф с Мп. Последующий анализ 65 больных, закончивших программу исследования, показал, что ни у одного из пациентов, получавших комбинацию Мп с Цф, не было удвоения уровней креатинина крови, а также развития терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН). В то же время, в группе больных, получавших самостоятельно Цф имело место развитие ТСПН в 3-х случаях и удвоение значений креатинина крови в 5 случаях.

В этом исследовании была отмечена высокая частота развития преждевременной аменореи в группах больных, получавших Цф самостоятельно или в комбинации с Мп (52 % и 60 % соответственно) против 33 % в группе пациентов, где применялся самостоятельно Мп. Кроме того, в группах больных, получавших Цф, была установлена более высокая частота тяжелых ин-

фекций (прежде всего, herpes zoster), чем у больных, принимавших самостоятельно Мп [11].

В связи с тем, что лечебные режимы, включающие длительное применение Цф, рекомендуемые специалистами Национального Института Здоровья США, характеризовались высоким риском развития тяжелых побочных эффектов, включающих серьезные инфекции, нарушение функции яичников с развитием ранней аменореи и азооспермии, в ряде клиник Европы начались поиски лечебных режимов с меньшей частотой и тяжестью побочных эффектов [16].

С этой целью проведено КРИ ELNT (Euro-Lupus Nephritis Trial), задачей которого было сравнить эффективность и характер побочных эффектов у 90 больных СКВ с III и IV морфологическими классами ВГН терапии, включавшей высокие дозировки Цф (в стандартном режиме, описанном выше) с таковой у пациентов с низкими дозировками Цф (6 введений Цф («пульсы») по 0,5 г с 2-недельными интервалами, кумулятивная доза препарата при этом режиме составляла 3,0 г).

В исследовании ELNT не было установлено отчетливых различий в эффективности терапии (удвоение уровней креатинина крови или частоты обострений ВГН) у больных, получавших низкие дозировки Цф по сравнению с лицами, принимавшими высокие дозировки. В то же время, частота развития тяжелых инфекций и преждевременных аменорей оказалась ниже в группе больных, получавших низкие дозировки Цф по сравнению с таковой у лиц, принимавших его высокие дозировки. В связи с результатами исследования ELNT, его авторы поставили под сомнение необходимость использования высоких доз Цф больным ВГН, рекомендуемых сотрудниками Национального Института Здоровья США.

Довольно большие надежды в лечении СКВ, и ВГН в частности, возлагаются на новый представитель ПЦТД ММ, блокирующий *de novo* пуриновый синтез. ММ *in vitro* и *in vivo* ингибирует пролиферацию лимфоцитов, модулирует апоптоз в активированных Т-лимфоцитах, снижает продукцию ауто-Ат В-клетками, свободных кислородных радикалов и молекул адгезии [11, 12, 13, 19, 20].

Вышесказанное послужило для нас основанием представить результаты нескольких КРИ и мета-анализов, посвященных оценке эффективности ММ у больных ВГН (III, IV и V морфологические классы), применяемого в качестве индукционной или поддерживающей терапии, а также сравнительной оценке эффективности, характера и частоты побочных эффектов ММ по сравнению с таковыми у Цф. Причем, результаты этих исследований оказались неоднозначными. Так, в 6-месячном проспективном рандомизированном исследовании

сравнили эффективность перорального ММ (дозировки от 1,0 г/сут до 3,0 г/сут) с внутривенным Цф, назначаемого 1 раз в месяц в/в в дозе 0,5-1, г/м² («пульсы») соответственно у 71 и 69 больных III и IV морфологическими классами ВГН. Полная клиническая ремиссия имела место в 22,5 % случаев в группе ММ против 5,8 % ($p < 0,05$) в группе Цф, а общее количество полных и частичных ремиссий отмечено в 52,1 % случаев в группе ММ против 30,4 % ($p < 0,05$) в группе Цф. Авторами обсуждаемого исследования отмечена также меньшая частота гнойных инфекций в группе больных, получавших ММ [13].

В то же время, по данным других исследователей, эффективность и безопасность ММ у больных ВГН, получавших в качестве индукционной терапии, не отличались от таковой у внутривенного введения Цф [1, 2].

В мета-анализе 5 КРИ отмечена более высокая эффективность ММ по сравнению с Цф. Полные и частичные ремиссии имели место у больных ВГН, принимавших ММ, в 66% случаев против 54 %, принимавших Цф внутривенно. Серьезные инфекции отмечены у 3,9 % больных группы ММ против 15 % – в группе Цф. Аменорея наблюдалась реже в группе ММ (1,9 %), чем в группе Цф (12 %). Диарея наблюдалась чаще при лечении ММ (16 % случаев), чем при применении Цф (4 % случаев) [11].

Bin Zhu et al. (2007) проанализировали 4 КРИ, посвященных сравнительной оценке эффективности и характере побочных эффектов ММ и внутривенного Цф, применяемых в качестве индукционной терапии у больных ВГН, а также 2 КРИ, в которых изучалась эффективность ММ и Аз, используемых в качестве поддерживающей терапии. Авторы данного мета-анализа сделали следующее заключение: ММ более эффективный в качестве индукционной терапии у больных ВГН, чем в/в Цф; индукционная терапия ММ также ассоциировалась с меньшей частотой побочных эффектов (в том числе инфекций); не установлено различий в способности предотвращения обострений и частоте побочных эффектов между ММ и Аз при проведении поддерживающей терапии [19].

В контексте обсуждаемой проблемы довольно неожиданно оказались результаты недавно опубликованного (2007 год) крупнейшего (370 больных с III, IV и V морфологическими классами ВГН) интернационального КРИ ALMS (Asprera Lupus Management Study). В этом исследовании сравнивалась клиническая эффективность (снижение протеинурии и уменьшение или стабилизация уровней креатинина крови) перорального ММ с в/в Цф, используемых в качестве индукционной терапии. Положительный клинический эффект в группе ММ наблюдался в 56,2 % случаев против 53 % в группе Цф (раз-

личия статистически недостоверны, $p > 0,05$). В то же время, серьезные побочные эффекты (в том числе инфекции у 12 человек), потребовавшие отмены ММ имели место у 24 больных, получавших ММ и только у 13 больных группы Цф (в том числе инфекции у 4-х). Кроме того, в группе ММ было 9 летальных исходов против 5 в группе Цф (различия статистически недостоверны, $p > 0,05$) [10].

Индукционная терапия (терапия первого шага)

Индукционная терапия, включающая в/в применение Цф в сочетании с в/в Мп, назначаемые в виде пульсов рассматривается в последние годы как «стандартная». Лечебные режимы, рекомендуемые специалистами США и авторами исследования ELNT рассмотрены нами выше. Существенные отличия в обсуждаемых режимах касаются дозирования Цф. В первом случае (Национальный Институт Здоровья США) дозировки Цф составляют 1,0 г/м² 1 раз в месяц в течение полугода, во втором случае дозировка Цф существенно меньше (0,5 г через две недели в течение 3-х месяцев). В обоих случаях Цф применялся в комбинации с Мп, применяемым в/в в виде «пульсов» по 1,0 г. Как мы показали ранее, Европейский лечебный режим сопоставим по эффективности с режимом Национального Института Здоровья США, но ассоциируется с меньшей частотой и тяжестью побочных эффектов. При обоих режимах в промежутках между «пульсами» Цф и Мп и в последующем (в течение 12-44 недель) в качестве поддерживающей терапии назначается Аз с низкими дозами Пр или его аналогов.

Учитывая высокую токсичность Цф, ряд исследований был посвящен изучению эффективности Аз, используемого в качестве индукционной терапии. Заслуживают внимания результаты исследования DLNS (Dutch Lupus Nephritis Study), в котором сравнивалась эффективность «стандартной» терапии (Национальный Институт Здоровья США) с Аз, используемых в качестве индукционной терапии в комбинации с «пульсами» Мп. Средние сроки наблюдения составили 6,4 года. В группе лиц, получавших в качестве индукционной терапии Аз удвоение сывороточных уровней креатинина оказалось статистически значимо выше, чем в группе Цф. В обеих группах имело место отчетливое снижение морфологического ИА ВГН. Однако если в группе Цф морфологический ИХ был стабильным, то в группе Аз наблюдалось существенное его увеличение (данные повторных биопсий). Рассмотренные результаты исследования не позволяют рекомендовать применение Аз в качестве индукционной терапии у больных ВГН [6, 19].

Обсуждая лечебную тактику при ВГН, очевидно, нельзя пройти мимо недавно (2009 г.)

опубликованной в журнале Nephrology, Dialysis, Transplantation редакционной статьи J. Bargman под названием «How did cyclophosphamide became the drug of choice for lupus nephritis» — «Как циклофосфамид стал препаратом выбора при ВГН?», в которой обсуждается далеко не полный спектр КРИ, посвященных оценке эффективности различных лечебных подходов у больных ВГН [9]. По мнению автора статьи, сегодня не представлено убедительных данных о преимуществах Цф над другими ПЦТД (прежде всего, Аз). В обсуждаемой статье J. Bargman почему-то не анализирует вышеупомянутое исследование DLNS. Ни в коей мере не умаляя эффективность Аз, используемого в качестве поддерживающей терапии при ВГН, мы не видим имеющейся на сегодня убедительной доказательной базы, чтобы рекомендовать использовать в широкой клинической практике в качестве индукционной терапии Аз. В то же время, нельзя не согласиться с J. Bargman, что не следует рассматривать Цф как единственный эффективный препарат у больных с ВГН при проведении индукционной терапии. При непереносимости Цф или при высоком риске инфекций, возможно, в качестве терапии первого шага использование ММ или Аз. Автор обсуждаемой статьи с интересом ожидает результаты КРИ ALMS, которые еще не были опубликованы ко времени написания данной статьи. Результаты этого исследования представлены нами выше, где показана более высокая частота тяжелых инфекций при применении ММ по сравнению с Цф [9].

Таким образом, анализ результатов исследований, посвященных оценке эффективности различных лечебных режимов, используемых в качестве индукционной терапии у больных ВГН (III, IV, Vc и Vd морфологические классы) позволяет говорить о сравнительно равной эффективности в/в Цф и ММ в комбинации с в/в Мп. Очевидно, более приемлемо применение ММ у молодых женщин, желающих в будущем забеременеть, так как лечение Цф (особенно при суммарной дозировке препарата более 3,0 – 4,0 г) сопряжено с высоким риском развития аменореи. При отсутствии эффекта через 6 месяцев от режима в/в Цф показано назначение ММ и наоборот.

В недавно опубликованных Европейских рекомендациях, посвященных тактике ведения больных СКВ (EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus) отмечается, что комбинация Гк с ПЦТД ингибирует прогрессирование ВГН (III, IV, Vc и Vd морфологические классы) в ТСПН. По мнению авторов этих Рекомендаций, отдаленная эффективность была продемонстрирована только для в/в Цф, используемого в режиме «пульсов», но лечение Цф ассоциируется с высоким риском побочных эффектов. ММ не уступает по эффек-

тивності в/в Цф і асоціюється з меншим ризиком розвитку побічних ефектів. При відсутності ефекта, по мнению авторів обговорюваних Рекомендацій, слід замінити один режим на другий [14].

Підтримуюча терапія

Слід відзначити, що оцінці спроможності різних лікувальних режимів, використовуваних для профілактики обострень ВГН, уділялось неоправданно мало уваги. В більшості клінік в якості «стандартного режиму» використовується Аз (~1,0 мг/кг м.т.). В останні роки в якості підтримуючої терапії в ряду ревматологічних і нефрологічних клінік застосовується ММ (0,5-2,0 мг/кг м.т.). Відсутні переконливі докази переваг ММ чи Аз. Незалежно від вибору ПЦТД однозначно рекомендується їх застосування з низкими чи помірними дозами Гк [4, 7, 13, 21].

В ряду досліджень показано сприятливий вплив протималярійних препаратів (ПМП) на перебіг і наслідок ВГН. Так, A. Siso et al. проаналізували результати різних варіантів терапії у 203 хворих ВГН, підтвердженого морфологічно. У хворих, отримуваних ПМП (хлорохин чи гідроксихлорохин) до встановлення наявності ВГН, були менш низькі рівні креатиніну крові, частота розвитку АГ, ТСПН і інтеркурентних інфекцій. Автори даного дослідження вважають, що ПМП повинні бути обов'язковим компонентом в лікувальній програмі у хворих СКВ, як з ВГН, так і без такового [22].

Ограниченне число експериментальних і клінічних досліджень, присвячених вивченню ефективності при ВГН імуномодулюючих препаратів (левамизол – декарис), циклоспорина, метотрексата, андрогенів, гамма-глобулінів, протівовірусних і біологічно активних препаратів не дозволяє сьогодні реально оцінити як їх безпосередню, так і віддалену клінічну ефективність у хворих СКВ при наявності ВГН, так і без такового, а також частоту і тяжкість побічних ефектів [20].

В останні 10-15 років інтенсивно вивчаються лікувальні підходи, включаючи направлене вплив на певні імунопатологічні процеси у хворих СКВ як з ВГН, так і без такового. Ці інноваційні підходи (застосування біологічно активних агентів), знаходячись на різних етапах апробації і впровадження в клінічну практику, включають інгібіцію активації Т-лімфоцитів, блокування продукції ауто-Ат к двуспиральної ДНК, блокування активації системи комплемента і депонирования її компонентів в тканинах, модуляцію активації цитокінів і др. [20, 21]. Очевидно, необхідно відзначити, що

результати досліджень, присвячених оцінці ефективності, частоти і тяжкості побічних ефектів при використанні різних біологічних агентів далеко неоднозначні, що вимагає подальшого проведення добре спланованих КРИ [24, 26].

В ряду досліджень було показано зниження рівнів протеїнурії у хворих ВГН, отримуваних імунодепресивну терапію, під впливом інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) чи антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРАII) [26].

Таким чином, незважаючи на певні досягнення в лікуванні гломерулонефритів (в тому числі ВГН), в широкій клінічній практиці базисними препаратами залишаються Гк і ПЦТД, використовуваних в різних дозах, комбінаціях і шляхах введення [9, 17, 23].

С нашої точки зору, сьогоднішня ситуація з лікуванням ВГН досить справедливо охарактеризована в статті D. Jagne «Current management of lupus nephritis: popular misconception» – «Сучасні підходи до лікування вовчакового нефриту: широко розповсюджені помилкові уявлення», в якій автор відзначає, що сучасна лікувальна тактика при ВГН є типовим прикладом широко розповсюджених помилкових уявлень, що ми маємо добре розроблені стандартні лікувальні підходи. По його мнению, з цим важко не погодитися, в дійсності, залишається багато питань, а доказальна база «стандартної» терапії ВГН залишається слабкою. J. Jagne справедливо відзначає, що потрібно визначити оптимальну тактику застосування ПЦТД (Цф, Аз, ММ і др.) з урахуванням їх безпосередньої і віддаленої ефективності, а також терапевтичного індексу. Крім того, по мнению J. Jagne, про що раніше писав відомий британський нефролог S. Cameron, відсутні переконливі докази позитивного ефекта Гк при ВГН. Автор обговорюваної статті обґрунтовано зазначає, що сьогодні ми не маємо стандартних лікувальних режимів при ВГН, базуючись на переконливій доказальній базі [23, 25].

Відомі італійські нефрологи G. Moroni et al. також вважають, що проблема лікування ВГН ще далеко від рішення [24].

Очевидно, закінчуючи обговорення проблеми лікування ВГН, слід ще раз підкреслити, що як клінічні, так і морфологічні прояви ВГН характеризуються широким різноманітністю. Перебіг і наслідок ВГН визначаються багатьма факторами, включаючи демографічні, расові, соціально-економічні, морфологічні, клініко-лабораторні. Безпосередній і віддалений прогноз ВГН також залежить від характеру патогенетичної

(как индукционной, так и поддерживающей) терапии, времени ее начала и тяжести побочных эффектов. В связи с этим лечебная тактика при ВГН требует строго индивидуального подхода с учетом всех вышеперечисленных факторов и современных рекомендаций, представленных выше [6, 9, 16, 18, 24].

Отдельного обсуждения требует тактика ведения больных с мембранозным ВГН (Va и Vb морфологические классы), частота которого, по различным данным, составляет 5-15% среди всех морфологических классов ВГН.

«Почечная выживаемость» у больных с мембранозным ВГН существенно варьирует в различных сообщениях, что, очевидно, в определенной мере, связано с однозначным подходом к определению его морфологической картины вне зависимости от наличия или отсутствия пролиферативных изменений, а также различными терапевтическими режимами. Сегодня показано, что при комбинации мембранозного ВГН с пролиферативными изменениями (Vc и Vd морфологические классы), прогноз хуже, чем при «чистом» мембранозном ВГН (Va и Vb классы) [6, 26].

Оптимальная лечебная стратегия при «чистом» мембранозном ВГН не установлена, что объясняется ограниченным числом КРИ, посвященных оценке эффективности различных терапевтических подходов [16, 26].

В качестве лечебных подходов при «чистом» мембранозном ВГН использовались комбинации Гк с различными представителями ПЦТД (циклоsporин, Цф, Аз и ММ). При этом данные о частоте полных и частичных клинических ремиссий, а также обострений при использовании различных режимов широко варьируют [6, 13, 26].

Так, С. С. Mok et al. показали хорошую эффективность Аз у 38 больных «чистым» мембранозным ВГН: через 12 месяцев лечения у 24 (67%) человек имела место полная ремиссия, у 8 (22%) – частичная ремиссия и отсутствие эффекта – в 4 случаях (11%). Дозировки преднизолона составляли 0,8-1,0 мг/кг м.т. – 6-8 недель, затем медленное снижение первоначальной дозы до 10-15 мг/кг м.т.; лечение Аз начиналось с 1,0 мг/кг м.т. – до целевых значений – 2,0 мг/кг м.т. [18].

Нельзя не согласиться с мнением М. Waldman, G.Appel, что подходы к лечению «чистого» мембранозного ВГН должны быть строго дифференцированными и базироваться на тяжести клинических проявлений: при умеренной протеинурии (суточные потери белка 1,0-3,0 г) и нормальной функции почек, где прогноз относительно благоприятный, приемлемо применение короткого курса циклоsporина с умеренными дозами Пр в комбинации с ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы и статинами.

При большой протеинурии (суточные потери белка более 3,0-3,5 г) и/или снижении функции почек приемлема комбинация Гк с в/в Цф или ММ (или циклоsporин или Аз) [26].

При II морфологическом классе ВГН (мезангиальный ВГН) прогноз однозначно признается благоприятным. Для этого класса ВГН характерно латентное течение, клинически проявляющееся изолированным мочевым синдромом. Трансформация II класса в более тяжелые морфологические формы почечного поражения наблюдается редко.

Развитие ТСПН не присуще больным ВГН со II морфологическим классом, а возможные у них летальные исходы обусловлены различными тяжелыми проявлениями СКВ (церебральные, кардиоваскулярные, гематологические, пульмональные) или присоединением тяжелых инфекций. В связи с этим у больных с мезангиальным пролиферативным ВГН (II морфологический класс) лечебная тактика базируется на особенностях экстраренальных проявлений СКВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новые направления фармакотерапии системной красной волчанки (опыт применения микофенолата мофетила) / С. В. Текшина, А. Г. Клюкина, Е. Л. Насонов [и др.] // Клини. мед. – 2002. – Т.80, № 4. – С.26-30.
2. Опыт применения микофенолата мофетила у больного системной красной волчанкой / С. И. Валиева, Е. И. Алексеева, А. Е. Александров [и др.] // Справ. педиатра. – 2007. – № 5. – С.80-89.
3. Соловьев С. К. Современные представления об интенсивной терапии системной красной волчанки / С. К. Соловьев // Леч. врач. – 2002. – № 3. – С.22-25.
4. Яременко О. Б. Глюкокортикоиды в ревматологии: современная номенклатура дозовых режимов и рациональное применение / О. Б. Яременко // Укр. ревматол. журн. – 2002. – №3. – С.20-26.
5. Adu D. Treatment of proliferative lupus nephritis: a changing landscape / D. Adu // Kidney Int. – 2006. – Vol.70, № 2. – P.616-618.
6. Appel G. B. New approaches to the treatment of glomerular diseases / G. B. Appel, M. Waldman, J. Radhakrishnan // Kidney Int. – 2006. – Vol.70 (Suppl.104). – P.S45-S50.
7. Balow J. E. Maintenance therapy for lupus nephritis – something old, something new / J. E. Balow, H. A. Austin // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol.350, № 10. – P.1044-1046.
8. Balow J. E. Treatment of proliferative lupus nephritis / J. E. Balow, H. A. Austin // Amer. J. Kidney Dis. – 2004. – Vol.43, № 2. – P.383-385.
9. Bargman J. M. How did cyclophosphamide become the drug of choice for lupus nephritis? / J. M. Bargman // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – Vol.24, № 2. – P.381-384.

10. Clark W. F. A novel treatment for lupus nephritis: lignan precursor derived from flax / W. F. Clark, A. D. Muir, N. D. Westcott // *Lupus*. — 2008. — Vol. 9, № 6. — P. 429-436.
11. Contreras G. Role of Mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis / G. Contreras, J. Sosnov // *Clin. J. Amer. Soc. Nephrol.* — 2007. — Vol. 2. — P. 879-882.
12. Dooley M. A. Mycophenolate mofetil: what role in the treatment of lupus? / M. A. Dooley // *Lupus*. — 2006. — Vol.15, № 3. — P.179-182.
13. Dooley M. A. Newer therapeutic approaches for systemic lupus erythematosus: immunosuppressive agents / M. A. Dooley, E. M. Ginzler // *Rheumatol. Dis. Clin. N. Amer.* — 2006. — Vol.32. — P.91-102.
14. EULAR Recommendations for the Management of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) / D. Boumpas, C. Gordon, G. Bersias [et al.] // *Ann. Rheumat. Dis.* — 2006. — Vol.65 (Suppl II). — P.194 – 201.
15. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis / G. Contreras, V. Pardo, C. Cely [et al.] // *Lupus*. — 2006. — Vol.14, № 11. — P.890-895.
16. Houssiau F. A. Cyclophosphamide in lupus nephritis / F. A. Houssiau // *Lupus*. — 2005. — Vol.14, № 1. — P.53- 58.
17. Houssiau F. A. Management of lupus nephritis: an update / F. A. Houssiau // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 2004. — Vol.15. — P.2694-2704.
18. Mok C. C. Prognostic factors in lupus nephritis / C. C. Mok // *Lupus*. — 2005. — Vol.14, № 1. — P.39-44.
19. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials / B. Zhu, N. Chen, Y. Lin [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2007. — Vol.22, № 7. — P.1933-1942.
20. Looney R. J. New therapies for systemic lupus erythematosus: cellular targets / R. J. Looney, J. Anolik, I. Sanz // *Rheum. Dis. Clin. N. Amer.* — 2006. — Vol.32. — P.201-215.
21. Navarra S. V. Immune therapy of lupus: what is on the horizon? / S. V. Navarra // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2006. — Vol.21, № 3. — P.579-581.
22. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: Influence on outcomes and survival / A. Sis, M. Ramos-Casals, A. Bov [et al.] // *Lupus*. — 2008. — Vol. 17, № 4. — P. 281-288.
23. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort LUMINA (XLI): factors predictive of self-reported work disability / A. M. Bertoli, M. Fernandez, G. S. Alarcon [et al.] // *Ann. Rheum. Med.* — 2007. — Vol.66, № 1. — P.12-17.
24. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis / G. Moroni, S. Quaglini, B. Gallelli [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2007. — Vol.22, № 9. — P.2531-2539.
25. Time to renal disease and end-stage renal disease in PROFILE: a multiethnic lupus cohort / G. S. Alarcon, G. McGwin, M. Petri [et al.] // *Medicine*. — 2006. — Vol.3. — P.1949-1956.
26. Waldman M. Update on the treatment of lupus nephritis / M. Waldman, G. B. Appel // *Kidney Int.* — 2006. — Vol.70. — P.1403-1412.

Надійшла до редакції 8.06.2011.

Прийнята до друку 26.09.2011

© Дудар І.О., Абрагамович Т.Н., Абрагамович Х.Я., Гончар Ю.І., 2011

УДК: 616.61-009.613.7

І.О. ДУДАР¹, Т.Н. АБРАГАМОВИЧ², Х.Я. АБРАГАМОВИЧ², Ю.І. ГОНЧАР¹

ЗАПАЛЕННЯ ТА СВЕРБІЖ

DUDAR I., ABRAGAMOVICH T., ABRAGAMOVICH C., GONCHAR Y.

INFLAMMATION AND ITCHING.

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»¹, Київ
ЛОКЛ відділення гемодіалізу, ЛНМУ ім.Д.Галицького², Львів.

Ключові слова: свербіж, запалення, гемодіаліз.

Резюме: Останні переконливі докази про роль запалення та прозапальних факторів у виникненні свербіжу, показують, що уремічний свербіж може бути системним явищем, спричинений дисфункційним регулюванням імунологічних показників.

Keywords: itching, inflammation, hemodialysis.

Summary: Recent evidence on the role of inflammation and proinflammatory factors in causing itching, suggest that uremic pruritus may be a systemic phenomenon, caused by the dysfunction of immune regulation indicators.

Дудар Ірина Олексіївна
тел.: (0 44) 512 64 74

Запалення — комплексна судинно-тканинна, захисна, пристосувальна реакція цілісного організму, яка розвивається у відповідь на дію різних пошкоджуючих факторів, виникла в процесі еволюції. Локальна запальна реакція спричиняється ушкодженням або руйнуванням тка-

нин і спрямована на усунення як ушкоджуючого фактора, так і ушкодженої тканини. Її класичними характерними ознаками є біль, гіперемія, почервоніння, набрякання і розладнена функція. Гістологічно характеризується комплексом послідовних, переважно локальних змін, таких як розширення артерійол, капілярів і вен, з підвищенням проникності їх стінок і збільшенням кровоплину, а також ексудацією рідин, що містять білки плазми, та міграцією лейкоцитів у запальне вогнище [10].

Фактори пошкодження:

- екзогенні (бактерії, віруси, гриби, найпростіші, черви, комахи, кислоти, луги, сторонні тіла, тиск, розрив, температура зовнішнього середовища, випромінювання іонізуюче, ультрафіолетове);
- ендogenous (реакція на пухлину, жовчні або сечові камені, тромб у судинах, комплекс антиген-антитіло).
- ✓ біологічні (віруси, бактерії, патогенні гриби, найпростіші, тваринні паразити, циркулюючі в крові антитіла та імунні комплекси);
- ✓ хімічні (кислоти, луги, солі тяжких металів, токсини, отрути);
- ✓ фізичні (температура, випромінювання іонізоване, електричний струм, травми).

Медіатори запалення — це біологічно активні речовини (БАР), які синтезуються в клітинах або в рідинах організму і безпосередньо впливають на запальний процес [3].

Клітини запалення:

- походження плазматичного:
 - калікреїн-кінінова система (напр., кініни, калікреїни);
 - згортальна/протизгортальна система (XII фактор згортання крові, плазміні);
 - система комплементу (компоненти C3-C5).
- походження клітинного:

Клітини-резиденти (знаходяться у клітинах постійно):

- тканинні базофіли (син.: мастоцити, лаброцити, тучні клітини);

Речовини, які секретуються:

1. основні (гістамін, гепарин);
2. додаткові (субстанція анафілаксії, фактор активації тромбоцитів, фактор хемотаксису еозинофілів, серотонін).

- ✓ макрофаги (син.: макрофагоцити, макрофаги-гістіоцити);

Речовини, які секретуються:

1. естерази, протеази, антипротеази;
2. лізосомні гідролази (коластаза, еластаза, лізоцим);
3. $\alpha 2$ -макроглобулін;
4. монокіни;
5. IL-1;
6. IL-3;
7. фактор, що стимулює ріст фібробластів;
8. антиінфекційні агенти (IFN, трансферин, транскобаламін);
9. компоненти комплементу (C1, C2, C3, C4, C5, C6);
10. ейкозаноїди (PGE2, TXA2, лейкотрієни).

Клітини-емігранти (надходять у зону запалення із сторони):

- ✓ лейкоцити нейтрофільні (син.: нейтрофільні гранулоцити, нейтрофіли);

Речовини, які секретуються:

I. Первинні гранули (більші, азурофільні):

1. кисла гідролаза,
2. лізоцим,
3. мієлопероксидаза,
4. катіонні білки.

II. Вторинні гранули:

1. лужна фостафатаза,
2. лактоферин,
3. лізоцим.
- ✓ лейкоцити поліморфно-ядерні;
- ✓ лейкоцити базофільні;
- ✓ лейкоцити еозинофільні (син.: лейкоцити оксифільні);
- ✓ тромбоцити;
- ✓ лімфоцити T і B;
- ✓ фібробласти [24].

Таблиця 1

Основні медіатори запалення

Клітина запалення – продукує →	Основні медіатори запалення	Участь у запаленні
Тканинні базофіли	гістамін, серотонін, субстанція анафілаксії, фактор активації тромбоцитів, фактор хемотаксису еозинофілів, гепарин	↑ проникності мікросудин
Макрофаги	монокіни (напр., IL-1)	Включення імунних механізмів Регуляція проліферації і диференціювання клітин
	лізосомні ферменти (лізосомні гідролази)	Включення імунних механізмів
Лейкоцити нейтрофільні	фактор активації тромбоцитів, лейкотрієни, ферменти, антибактеріальні фактори	Хемотаксис Фагоцитоз Цитотоксична дія
Лейкоцити поліморфно-ядерні	лейкокіни	↑ проникності мікросудин
	лізосомні ферменти, катіонні білки,	Фагоцитоз Бактерицидна дія
	нейтральні протеази	Вторинна альтерація (гістоліз)
Лейкоцити базофільні	гістамін, серотонін, субстанція анафілаксії	↑ проникності мікросудин
Лейкоцити еозинофільні	гістаміназа, арилсульфатаза-В, великий основний білок	Дегідратація гістаміну, лейкотрієнів
Тромбоцити	гістамін, серотонін, PG	↑ проникності мікросудин
	лізосомні ферменти	Фагоцитоз
Лімфоцити Т і В	лімфокіни (напр., IL-2)	Регуляція проліферації і диференціювання клітин
Фібробласти	колаген, глікозаміноглікани, фібрoneктин	Міграція, проліферація, дозрівання Відновлення тканин після запалення

Таблиця 2

Медіатори плазматичного походження (Plasma derived mediators)

	Продукується	Опис
Брадикінін	Кінінова система	Вазоактивний протеїн, який здатний індукувати вазодилатацію, підвищення проникності судин, викликати скорочення гладких м'язів та викликати біль.
C3	Система комплементу	Продукує C3a та C3b. C3a стимулює вивільнення гістаміну тучними клітинами таким чином спричиняючи вазодилатацію. C3b здатний зв'язуватися з клітинною стінкою бактерій і виступати в якості опсоніну, який позначає загарбника як мішень для фагоцитозу.
C5a	Система комплементу	Стимулює вивільнення гістаміну тучними клітинами, таким чином спричиняючи вазодилатацію. Також, може виступати в якості хемоаттрактанта, направляти клітин за допомогою хемотаксису до місця запалення.
Фактор XII (Hageman Factor)	Печінка	Протеїн, який циркулює в не активному стані, чекаючи коли його активують колаген, тромбоцити або зазнають конформаційних змін базальні мембрани. Коли він активований в свою чергу, може активувати три плазмових систем, що беруть участь у запаленні: кінінову, фібринолітичну або систему коагуляції.

Продовження табл. 2

	Продукується	Опис
Комплекс мембранного розкладу	Система комплементу	Це п'ятимолекулярний комплекс C5b, C6, C7, C8, C9, цитолітичний чинник системи комплементу. Це повний мембрано- атакуючий комплекс , який проникає в клітинну стінку бактерій та викликає клітинний лізис та подальшу смерть.
Плазмін	Система фібринолізу	Його властивістю є руйнування фібринових згустків, розщеплення C3 та активація фактор XII.
Тромбін	Система коагуляції	Це активована форма фактору, коагуляції II (протромбіну), яка перетворює фібриноген у фібрин, який формує кров'яний згусток. Тромбін також може зв'язуватися з клітинами через рецептор PAR1, щоб викликати ряд інших запальних реакцій, таких як виробництво хемокінів та оксиду азоту.

Таблиця 3

Медіатори клітинного походження (Cell derived mediators)

	Тип	Джерело	Опис
Лізосомні гранули	Ензими	Гранулоцити	Ці клітини включають великий вибір ензимів, які виконують багато функцій. Гранули можуть бути класифіковані як специфічні або азурофільні в залежності від вмісту і в змозі руйнувати ряд речовин деякі з яких можуть бути на основі білків плазми крові, завдяки яким ці ензими діють як медіатори запалення.
Гістамін	Вазо- активний амін	Тучні клітини, базофіли, тромбоцити	Зберігаючись у первинних гранулах гістамін вивільняється завдяки багатьом чинникам. Він сприяє артеріальному розширенню і підвищенню проникності вен.
IFN-	Цитокін	Т-клітини, НК клітини	Противірусні, імунорегуляторні і протипухлинні властивості. Цей інтерферон спершу був названий фактором активації макрофагів і є особливо важливим у підтримуванні хронічного запалення.
IL-8	Хемокін	Первинні макрофаги	Активація та хемоатракція нейтрофілів, з слабким впливом на моноцити і еозинофіли.
Лейкотрієн B4	Ейкозаноїд	Лейкоцити	Схильний бути медіатором адгезії лейкоцитів та активації, дозволяючи їм зв'язуватися з ендотелієм і мігрувати через нього. Для нейтрофілів це також потужний хемоатрактант, який здатний індукувати утворення активних форм кисню і виділення ферментів лізосом завдяки цим клітинам.
Оксид азоту	Soluble gas Розчинний газ	Макрофаги, ендотеліальні клітини, деякі нейрони	Сильнодіючий вазодилататор, розслаблює гладкі м'язи, зменшує агрегацію тромбоцитів , допомагає в поповненні лейкоцитів, спрямовує антимікробну активність до високих концентрацій.
Проста-гландини	Ейкозаноїд	Тучні клітини	Група ліпідів, які можуть спричинити вазодилатацію, лихоманку та біль.
TNF- та IL-1	Цитокіни	Первинні макрофаги	Обидва впливають на широкий спектр клітин, щоб викликати багато подібних запальних реакцій: лихоманка, продукція цитокінів, приєднання лейкоцитів, активація фібробластів. Відповідальні за системні ефекти запалення, такі як втрата апетиту та почастішання пульсу.

Таблиця 4

Ефекти медіаторів запалення

Медіатор запалення	Ефект медіатора	Походження
Медіатори клітинні:		
Гістамін	місцеве розширення судин, ↑ проникності мікросудин	тканинні базофіли
Серотонін	місцеве розширення судин, ↑ проникності мікросудин	тромбоцити, тканинні базофіли, лейкоцити базофільні, хромафінні клітини слизової оболонки травного каналу
Лізосомні ферменти	вторинна альтерація, хемотаксис	лейкоцити поліморфно-ядерні, тканинні базофіли, макрофаги
Катіонні білки	↑ проникності мікросудин	лейкоцити поліморфно-ядерні
PGE1	↑ проникності мікросудин, набряк, хемотаксис	арахідонова кислота
TXA2	агрегація тромбоцитів, звуження судин, зсідання крові	тромбоцити
PGI2	деагрегація тромбоцитів, розширення судин	ендотеліоцити
Лейкотрієни	хемотаксис, скорочення непосмугованих м'язових волокон, набряк	лейкоцити
Медіатори гуморальні:		
Кініни (брадикінін, калідин)	↑ проникності мікросудин, Біль, свербіння	α2-глобуліни крові
Система комплементу (C3a, C5a)	хемотаксис, цитоліз	плазма крові

Важлива роль цитокинової ланки імунітету у випадках запальних процесів. Інтерес викликають як цитокіни, що продукуються клітинами моноцитарно-макрофагальної ланки (ІЛ-1, ФНП, TGF), так і Т-хелперами (γ-ІФ, ІЛ-4, ІЛ-10, TGF та ін.).

ІЛ-1 має широкий спектр імунологічної та не імунологічної активності. Насамперед, ІЛ-1 – високозапальний і гіпертермічний цитокін. Під дією ІЛ-1 підсилюється синтез ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-7, ІЛ-10 і ІЛ-12, що призводить до підвищення проліферації різних видів імунокомпетентних клітин і секреції самих різних біологічно активних сполук. Він стимулює продукцію простагландинів та колагенез фібробластів. Крім того, біологічна дія ІЛ-1 може поширюватися на багато інших процесів, які пов'язані із ростом та диференціюванням різних типів неімунних клітин в організмі. В більшості випадків ІЛ-1 діє не самостійно, а у поєднанні з іншими цитокінами та відіграє ключову роль.

ІЛ-1 відіграє ключову роль в функціональній активності імунокомпетентних клітин та в той же час є зв'язуючою ланкою для реалізації міжсистемних взаємодій. Цей цитокін приймає

активну участь в регуляції системи гіпоталамус – гіпофіз – кора наднирників. Він є імунорегуляторним цитокіном, який разом з антагоністами до його рецептору, розглядається як один із центральних біологічно активних механізмів, що приймають участь в забезпеченні гомеостазу цілісного організму [6]. Активація та продукція ІЛ-1 – це нормальна реакція імунної системи на ендотоксини грамнегативних бактерій, мураміддипептид та екзотоксини грампозитивних бактерій, гемаглютиніни та двоспіральні РНК вірусів. Роль ІЛ-1 надзвичайно важлива на різних етапах імунного процесу, він приймає участь в стимуляції проліферації стовбурових клітин та активації Т- та В-клітин, активації синтезу анти-тіл [5, 26].

ФНП-α – відіграє суттєву роль у регуляції проліферації Т- та В-клітин, цитотоксичних лімфоцитів, фагоцитозу, індукує синтез ІЛ-1, ІЛ-6, хемоатрактантів, адгезивних молекул (ICAM-1, VCAM-1), активує синтез фібробластів, колагену та коагуляцію [2, 5]. Тобто опосередковано регулює цитокиновий каскад та є причиною запалення і місцевої деструктивної реакції.

Таблиця 5

Порівняння гострого та хронічного запалення [24]

	Гостре	Хронічне
Визначення	Запалення переважно з раптовим початком, що характеризується класичними симптомами, у якому переважають судинні та ексудативні процеси.	Запалення, що повільно прогресує. Може бути продовженням гострої форми або тривалої слабовираженої форми і звичайно викликає постійне ураження тканин.
Основні клітини, що залучені в процес	Нейтрофіли, мононуклеарні клітини (моноцити, макрофаги).	Мононуклеарні клітини (моноцити, макрофаги, лімфоцити, плазматичні клітини), фібробласти.
Первинні медіатори	Вазоактивні аміни, ейкозаноїди.	IFN- γ та інші цитокіни, фактори росту, активні форми кисню, гідролітичні ферменти.
Перебіг	Швидкий .	Сповільнений .
Тривалість	Кілька днів.	Кілька місяців чи років.
Наслідки	Виліковування, абсцес, хронічне запалення.	Руйнування тканин, фіброз, некроз.

Протягом останніх років все більша увага дослідників приділяється проблемі хронічного запалення (ХЗ) у пацієнтів на гемодіалізі (ГД).

Процес системне хронічне запалення (СХЗ) формує декілька феноменів: первинна та вторинна системна альтерація, системна запальна реакція, дистрес-реакція нейроендокринної системи, органна дисфункція, в тому числі ознаки аутогенної інтоксикації, а також зміни стану буферних систем антизапальної резистентності та функціональних резервів органних систем. Реалізація цих феноменів та їх співвідношення залежать від стану організму, супутніх факторів ризику розвитку СЗ, ефективності проводимої терапії [1].

ХЗ у пацієнтів на ГД є наслідком складних метаболічних та імунологічних зрушень внаслідок уремії, декомпенсації багатьох захисних систем організму та факторів, що безпосередньо пов'язані з процедурою діалізу. Процеси ХЗ у хворих на ГД сприяють розвитку прискореного атеросклерозу, нестабільності гемодинаміки, розвитку кардіоваскулярних ускладнень, інфекційній уразливості, розладам з боку судинного доступу, нутриційного статусу, погіршенню якості життя (ЯЖ). Розробка методів гальмування хронічного запалення, буде сприяти виживанню хворих на ГД та зменшить відсоток та глибину коморбідних станів цих пацієнтів.

Серед пацієнтів з ХХН, наявність стану ХЗ може бути тісно зв'язано з розвитком прискореного атеросклерозу, білково-енергетичною недостатністю, анемією, сприйманням інфекцій [18].

Список можливих причин запалення у діалізних пацієнтів, складається із причин

пов'язаних та не пов'язаних з діалізом. До причин, не пов'язаних з діалізом треба віднести коморбідні стани, які можуть спричинити запалення: безсимптомна ішемічна хвороба серця, інтеркурентні клінічні стани, захворювання перидонту, недостатнє функціонування трансплантованої нирки, перевантаження рідиною, запальні захворювання, підвищення жирової маси [16].

До діаліз-пов'язаних причин запалення належать: не стерильний діалізат, інфекційні ускладнення судинного доступу для ГД, тромбоз фістули/протезу, небіосумісні мембрани, небіосумісні діалізні рідини, небіосумісна діалізна мембрана, перитоніт.

Наявність не функціонуючого трансплантата нирок у хворих, які повернулися до лікування ГД, а нефректомія не функціонуючої нирки не проведена, також посилюють стан ХЗ [27].

Хоча дефініція запалення не є абсолютно точною, хронічне запалення, асоційоване з кінцевою стадією хронічної хвороби нирок (ХХН) оцінюють за збільшенням рівня С-реактивного білка, яке спостерігається у понад 60% північноамериканських та європейських діалізних пацієнтів, та діалізних пацієнтів в азіатських країнах [2, 4, 9, 13]. Гострофазові білки є основним патофізіологічним феноменом, який супроводжує запалення у пацієнтів з захворюваннями або без захворювань нирок.

На сьогодні немає консенсусу відносно оцінки ступеня запалення та його особливостей у хворих з ХХН. Декілька показників загального запалення зазвичай використовуються у пацієнтів з ХХН [12, 15, 17, 23, 27,

29]. Вони включають наступні показники: сироватковий рівень позитивних реактантів гострої фази запалення: С-реактивний білок, феритин, фібриноген, які підвищуються при гострому епізоді запалення.

Ниркова недостатність сама по собі є фактором ризику розвитку прискореного атеросклерозу та кардіоваскулярних захворювань. За усіх інших умов ці процеси можуть бути частково причетні до ХЗ, яке в свою чергу, викликає та асоціюється з атеросклерозом, ендотеліальною дисфункцією, синдромом втрати ваги, мальнутриції, анемією, нечутливістю до ЕПО-терапії та свербінням шкіри.

Свербіж шкіри (СШ) є спільною проблемою у пацієнтів на ГД, і його поширеність, за повідомленнями, від 30,0% до 90,0% у різних дослідженнях [20]. Він часто виснажливий і може мати стійкий характер. Було запропоновано цілий ряд етіологічних факторів та патогенетичних механізмів, в тому числі гіперпаратироз, гіперфосфатемію і збільшене накопичення кальцію і фосфатів у шкірі, підвищений рівень сироваткового гістаміну внаслідок активації тучних клітин шкіри і збуджених опіоїдних рецепторів, але ці дослідження ще остаточно не підтверджують роль цих факторів як основних і універсальних причин СШ у цих хворих.

Останні переконливі докази про роль запалення та прозапальних факторів у виникненні свербіжу, показують, що уремичний свербіж (УС) може бути системним явищем, спричинений дисфункційним регулюванням імунологічних показників. Від 30,0% до 60,0% хворих з термінальною нирковою недостатністю (ТНН) мають запальний статус різної етіології.

Мало досліджень було проведено у відношенні зв'язку між СШ і запальними білками. [14] У одному з таких досліджень була проведена оцінка поширеності СШ та його зв'язку з білками гострої фази, особливо С-реактивним білком (СРБ), у хворих на ГД. Досліджувалось 164 ГД пацієнта. В результаті не було знайдено жодного зв'язку між СШ і віком, статтю, тривалістю лікування на ГД і типом захворювання нирок. 41,5% пацієнтів мали СРБ > 10 мг / л, такий рівень СРБ розглядається в рамках запального діапазону. У деяких дослідженнях, частота пацієнтів з таким рівнем СРБ становила від 30,0% до 60,0%. [9] Однак, рівні СРБ істотно не розрізнялися між групами з або без СШ. Так як, СРБ має більш специфічні та ранні реакції у поєднанні з іншими запальними білками можливо, що результати цього дослідження були обумовлені не запальними причинами.

З гематологічних параметрів, тільки рівні середньої величини об'єму еритроцитів (MCV) – у цьому дослідженні були нижчі у пацієнтів з СШ. Різниця в MCV не була статистично значимою в групах (за результатами випробувань

постфактум). В цьому випадку вчені вважають, що це випадкова знахідка, тому, що рівень MCV може бути під впливом інших факторів. [14] Інтерпретація статусу заліза є складним питанням у пацієнтів на ГД. Деякі пацієнти мають функціональний дефіцит заліза і в діагностиці цього захворювання є неможливим використання вищевказаних параметрів. Дефіцит заліза може бути «абсолютним» або «функціональним». Перший виникає, коли запаси заліза в тілі виснажуються, а останній виникає, коли запаси заліза в достатку, але залізо не доставляється в еритропоезі. Комбінації сироваткового феритину, сатурації трансферину (TSAT) і гіпохромна фракція червоних кров'яних тілець (Red blood cells, RBC) в більшості досліджень були запропоновані в якості критерію. Висновки, що стосуються сироваткового заліза, TSAT, феритину і гіпохромної частки RBC спростовують роль дефіциту заліза в частоті та інтенсивності СШ. Сироваткове залізо має низьку специфічність у діагностиці дефіциту заліза у хворих на ГД, однак, тільки знижений рівень феритину однозначно свідчить про зменшення запасів заліза («абсолютний» дефіцит). Вірогідність того, чи за допомогою TSAT можна оцінити «абсолютний» дефіцит заліза знаходиться в стадії обговорення. Роль «функціонального» дефіциту заліза в розвитку СШ у хворих на ГД може бути цікавою темою для досліджень, так як він пов'язаний із запальним статусом, хоча це важко довести (або оцінити).

В результаті цих досліджень, вчені дійшли до висновку, що немає статистично значимої кореляції між СШ і СРБ та іншими запальними білками сироватки крові і СРБ не може бути застосований в якості надійного і хорошого показника для класифікації пацієнтів з УС. Так як СРБ не є специфічним та універсальним маркером для системного запалення, [9] можна припустити, що інший специфічний маркер чи маркери, що беруть участь у запальному процесі УС, повинні бути використані для оцінки ролі запалення при УС, що потребує подальшого дослідження.

Деякі вчені повідомляють про те, що отримали статистично значущу різницю у рівнях трансферину, феритину та альбуміну у пацієнтів з більшою чи меншою інтенсивністю СШ, що наводить на думку про зв'язок між запальним статусом і тяжкістю СШ.

Важливим відкриттям є те, що спостерігається зворотня залежність між тяжкістю СШ і рівнем сироваткового трансферину, а також його зв'язок з іншими параметрами, пов'язаними із запаленням, таких як альбумін сироватки та феритин. Спостерігались все нижчі і нижчі середні рівні сироваткового трансферину, що відповідало більш частому і більш важкому СШ.

Припускають, що біохімічні явища, які ведуть до зниження трансферину можуть бути залучені в ГД-пов'язаному СШ.

Всі ці аспекти сумісні з можливістю певної ролі запалення у СШ в ГД пацієнтів. Насправді, трансферин є білком, який постійно зменшується у гострофазовій реакції, сироватковий альбумін тісно пов'язаний з системною запальною реакцією і феритин є відомий позитивний гострофазовий реагент. Запалення у пацієнтів на ГД може бути викликано патологічними станами, наприклад, інфекціями та пухлинами. Біохімічно, це може бути викликане активацією комплементу та вивільненням цитокінів, ефект також пов'язаний з мембранно – кров'яним контактом, тобто контактом між клітинами крові і штучною діалізною мембраною. Дерматологічні дослідження показали, що внутрішньошкірні ін'єкції активованих продуктів комплементу або цитокінів індукують місцевий свербіж. Серед цих чинників, припускається, що головним винуватцем є інтерлейкін-2 (ІЛ-2), який секретується активованими клітинами Т-хелперами типу 1 (Th1). Дійсно, медикаменти, такі як талідомід, який пригнічує ІЛ-2, досить ефективні в лікуванні СШ [7]. Гіпотеза щодо ролі гістаміну в генезисі СШ, не обов'язково має бути несумісною з можливим впливом запального стану, так як гістамін також активно виділяється тромбоцитами у відповідь на запальні стимули. Якщо участь запалення у СШ підтвердиться, терапія протизапальними засобами може бути виправданою. Вчені зробили висновок, що результати їх дослідження показують сумнівну роль в ГД-пов'язаному СШ дефіциту заліза та анемії, тоді як відкриття про зв'язок між більш важким СШ та низьким сироватковим трансферинем та альбуміном і високим рівнем феритину сходиться з тим, що можливо запалення відіграє роль у розвитку і тяжкості СШ.

На основі кількох спостережень і результатів різних випробувань, з'являється все більше доказів того, що УС є системною, а не ізольованою недугою шкіри і, що зміни імунної системи з запальними характером, показаному в надмірній диференціації клітин Т-хелперів (Th), можуть бути залучені в патогенез УС [19].

Раніше вважалося, що під впливом антигенної стимуляції відбувається лише активація CD4⁺-Т-хелперів (Т-х), що полягає в продукції ними цитокінів і експресії деяких мембранних молекул. Однак в експериментах на тривалих культурах клонованих Т-клітин мишей було показано спеціалізацію цих клітин у секретії певних наборів цитокінів. Пізніше у дослідях *in vitro* реальність такої спеціалізації була підтверджена і був встановлений зв'язок однієї субпопуляції, яку назвали Т-хелперами 1 типу (Т-х 1), з розвитком переважно клітинної імунної відповіді, а другої субпопуляції Т-хелпери 2 типу (Т-х 2)

з розвитком гуморальної імунної відповіді. У людини цей розподіл виявили не одразу і з великими труднощами, оскільки для розподілу людських Т-хелперів на Т-х 1 та Т-х 2 потрібне більш тривале культивування з повторними стимуляціями Т-клітин.

Попередніми дослідженнями рядом авторів показано, що Т-хелпери 1 типу (Т-х 1) продукують прозапальні інтерлейкіни (ІЛ): ІЛ-2, ІЛ-3, фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- α) та - β , гама-інтерферон (γ -ІФ). Вплив на Т-х 1 може мати функціональна активність Т-хелперів 2 (Т-х 2), продукуючих ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-9, ІЛ-10, ІЛ-13, і регуляторних клітин (Т-рег), головними цитокінами яких є ІЛ-10 та трансформуючий фактор росту-бета (ТФР- β) [2, 6, 28].

Баланс між різними підгрупами Th-лімфоцитів виникає в результаті фізіологічної імунної відповіді. У Th1-домінуючій імунній відповіді, присутньо більше цитотоксичних і запальних цитокінів. Це часто пов'язано з запальними станами, оскільки Th1 цитокіни набирають й активують запальні лейкоцити. На відміну від Th1, Th2 клітини секретують протизапальні цитокіни і в цій підгрупі цитокіни пов'язані з антитілами і алергічною реакцією.

Th1/Th2 клітини можуть піддаватися дискримінації цитокінами, які вони виробляють чи хемокіновими рецепторами, які вони виражають. Баланс Th1/Th2 клітин може бути вимірний на клітинному рівні [11].

Нові підходи до оцінки того, яким чином імунна система активізується, засновані на вимірюванні і пропорційній диференціації клітин Т-хелперів [22]. Так як Th1 і Th2 клітини самостійно виробляють різні цитокіни, їх можна фенотипувати шляхом вимірювання інтраплазматичних цитокінів. Цей метод дозволяє більш точно охарактеризувати клітини Т-хелпери, ніж попередні методи вимірювання цитокінів в культурі клітин Т-хелперів за допомогою ІФА або біотестування. Ще один спосіб відокремити Т-хелпери може бути досягнуто завдяки хемокіновим рецепторам. Хемокіни це сім'я поліпептидних медіаторів. Хемокіни та їх рецептори регулюють різні аспекти імунного гомеостазу і запалення, вони керують обміном, набором і активацією запальних клітин. Недавні дослідження *in vitro* поляризованих Th класів, а також клонів Т-клітин показали, що рецептори хемокінів по-різному виражаються у Th1 і Th2 ефекторних клітинах і служать в якості поверхневих-маркерів для Th1- і Th2-опосередкованих імунних відповідей. Було показано, що Th1 клітини переважно виділяють CXCR3 а Th2 клітини в основному виділяють CCR4 [11]. Щоб закріпити значення отриманих результатів, обидві методики (ІС цитокінів та хемокінове фарбування) були застосовані. Обидва методи дали подібні результати і показали близьку позитивну кореляцію на

підтримку правдивості отриманих даних. У відповідності до вищезазначеного високого диференціювання Th1 клітин, інші сироваткові маркери запалення такі як IL6, СРБ та TNF також помітно збільшилися та сироватковий альбумін (який можна розглядати як негативний гострофазовий білок) зменшився в ГД пацієнтів з УС. Поєднання УС зі зниженням рівня альбуміну / трансферину і підвищенням рівня СРБ вказують на високо-регульоване запалення. Тим не менш, не вдалося досягти статистичної значущості та підтвердити збільшення концентрації в сироватці крові TNF у пацієнтів з УС. TNF в якості важливого прозапального цитокіна, ймовірно, грає центральну роль в патогенезі УС [30]. Згідно з результатами досліджень на мишах, виділення TNF знижується при нирковій недостатності [21]. Це спостереження може пояснити, принаймні частково більш високі рівні TNF в уремічних пацієнтів без УС в порівнянні з контрольною групою. Проте, високе коливання сироваткових рівнів цих короткотривалих цитокінів, можливо, не обов'язково відображають умови в тканині.

Виходячи з частково успішних методів лікування, є свідчення того, що зміни імунної системи з прозапальним характером поруч з ненормальним поділом клітин Т-хелперів можуть бути залучені в патогенезі УС.

Подібні дослідження проводились різними групами вчених у різних країнах і вони так чи інакше приходили до висновку про те, що високо-регульовані запальні стани, пов'язані з УС пацієнтів, які знаходяться на ГД. У ГД пацієнтів з УС за відсутності клінічних ознак запалення, наявний підвищений рівень прозапальних цитокінів та сироваткових білків гострої фази, а також надмірна диференціація Th1 клітин, що підтверджують цю гіпотезу.

Як вже зазначалося, те що УС пов'язаний з мікро-запальним процесом, можна довести рядом непрямих доказів [19]. Разом з тим, що УС прогресує в ГД пацієнтів, шкіра може виглядати цілком нормальною без будь-яких ознак запалення, почервоніння, припухлості або садна, хоча СШ може бути екстремальним. Найбільш важливим аргументом на користь цієї "імунної гіпотези" є спостереження того, що різні методи лікування полегшують УС і мали Th1-гальмівну дію. Було показано, що засмагання пацієнтів під ультрафіолетовим В (UVB) світлом супроводжувалося видужанням від УС - навіть якщо тільки половина тіла була опромінена. Це спостереження представляє особливий інтерес, тому що UVB-вплив призводить до ослаблення Th1 диференціації. Крім того, як показано в серії випадків [21] та проспективного дослідження [8] лікування такролімусом, призвело до швидкого виліковування від УС. Слід зазначити, що пацієнти після пересадки нирки незалежно від сту-

пеня ниркової недостатності, майже ніколи не скаржаться на УС до тих пір поки триває імуносупресивна терапія.

В останні роки назбиралась велика кількість доказів того, що уремія це стан з більш — менш вираженим запаленням, цілком ймовірно, що є декілька факторів, які є потенційними причинами запального стану пацієнтів на ГД [9].

Паратироїдний гормон (ПТГ), відомий уремічний токсин, але його роль в патогенезі уремії пов'язаної з мікро-запаленням неясна в даний час. Є дані, що ПТГ може діяти як прозапальний пептид [10]. Відповідно до наших гіпотез, сироватковий ПТГ корелює із деякими з наших маркерів запалення (СРБ, IL6, IC IFN, TNF), хоча наразі не знайдено жодної кореляції між тяжкістю УС і концентрацією сироваткового ПТГ у хворих з УС. Крім того, не вдалося досягти статистичної значущості в питанні різниці в рівнях ПТГ між пацієнтами на ГД з і без УС, яка була у наших попередніх висновках і ряді інших досліджень [19]. Таким чином, точний вплив підвищеного рівня ПТГ в УС ще належить з'ясувати.

Вік був добре задокументованим параметром, що впливає на пропорції Th1/Th2 клітин, тому було б розумно, щоб вибрати його в якості критерію відбору для контрольної групи на ГД. Спостереження, що пацієнти з УС в дослідженнях виявились на діалізі протягом більш тривалого періоду часу, також досить добре вписується в концепцію запалення як причину УС. Можна припустити, що чим довше зберігається уремія, тим вища імовірність пов'язаних з уремією стимуляцій імунної системи. Якість діалізу, ймовірно, грає важливу роль в цьому відношенні, тобто більш інтенсивний діаліз може призвести до меншого уремічно пов'язаного запалення і наступних симптомів. Слід підкреслити, що умови недостатньо проведеного діалізу у пацієнтів з УС може бути покращено шляхом активації методів лікування.

На закінчення, УС мабуть пов'язаний з високо-регульованим мікро-запаленням в уремії. Точний патогенез залишається до цих пір неясний, але цитокін-керована сенсibiliзація свербежових рецепторів у периферичних С-волокнах може бути привабливим поясненням.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гусев Е. Ю. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс / Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко, В. А. Черешнев, Ю. А. Журавлева, Л. В. Соломатина // Цитокины и воспаление. — 2008. — Т. 7, № 4. — С. 3-10.
2. 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.

3. Свербіж у хворих на гемодіалізі та його лікування. Ефект лікування ультрафіолетовим випромінюванням / Дудар І.О., Абрагамович Т.Н., Абрагамович Х.Я., Гончар Ю.І. // Український журнал нефрології та діалізу. — 2001. — №1(29). — С. 12
4. Сенников С. В. Аллельные варианты и изоформы цитокинов в диагностике и патогенезе иммунопатологических состояний / С. В. Сенников, А. Н. Силков, В. А. Козлов [и др.] // Иммунология. — 2002. — Т. 23, № 4. — С. 243-250.
5. Симбирцев А. С. Изучение механизмов местного иммуностимулирующего действия интерлейкин-1 β . Усиление функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов человека в очаге воспаления под влиянием интерлейкина-1 β / А. С. Симбирцев, С. А. Кетлинский // Иммунология. — 2000. — № 3. — С. 18-22.
6. Фрейдлин И. С. Регуляторные Т-клетки: Происхождение и функции / И. С. Фрейдлин // Мед. иммунология. — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 347-354.
7. Українсько-Англійський ілюстрований медичний словник Дорланда: в 2 т. / [упор. проф. П.І.Джульті та ін.]. — Л.: «НАУТИЛУС», 2007. Т.1. — 666-667 с.
8. A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uraemic pruritus (UP) in patients on chronic dialysis therapy / Kuypers D., Claes K., Evenepoel P. [et al.] // Nephrol Dial Transplant. — 2004. — № 19. — P. 1895-1901.
9. Amore A. Immunological basis of inflammation in dialysis / A. Amore, R. Coppo // Nephrol Dial Transplant. — 2002. — 17(8). — P. 16-24.
10. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 β generation / Ferrero-Miliani L., Nielsen O.H., Andersen P.S., Girardin S.E. // Clin. Exp. Immunol. — 2007. — V. 147 (2).
11. Differential expression of the chemokine receptors by the Th1- and Th2-type effector populations within circulating CD4+ T-cells / Yamamoto J., Adachi Y., Onoue Y. [et al.] // J Leukoc Biol. — 2000. — V. 68. — P. 568-574.
12. Ducloux D. C. C-reactive protein and cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients / D. Ducloux, C. Bresson-Vautrin, M. Kribs [et al.] // Kidney Int. — 2002. — Vol. 62. — P. 1417.
13. Grassmann A. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends / A. Grassmann, S. Gioberge, S. Moeller, G. Brown // Nephrology Dialysis Transplantation. — 2005. — № 12. — P. 2587-2593.
14. Inflammation and pruritus in hemodialysis patient / Virga G., Visentin I., La Milia V., Bonadonna A. // Nephrol Dial Transplant. — 2002. — № 17(12). — P. 2164-2169.
15. Kaysen G. A. The acute-phase response varies with time and predicts serum albumin levels in hemodialysis patients. The HEMO Study Group / G. A. Kaysen, J. A. Dubin, H. G. Muller [et al.] // Kidney Int. — 2000. — Vol. 58. — P. 346-355.
16. Kaysen G. A. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences / G. A. Kaysen // J Am Soc Nephrol. — 2001. — № 12. — P. 1549-1557.
17. Ketteler M. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: A cross-sectional study / M. Ketteler, P. Bongartz, R. Westenfeld [et al.] // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 827-838.
18. Matsui M. Circulating lymphocyte subsets linked to intracellular cytokine profiles in normal humans / M. Matsui, S. Araya, H.-Y. Wang [et al.] // Clinical and Experimental Immunology. — 2003. — Vol. 134, № 2. — P. 225-229.
19. Mettang T. The pathophysiological puzzle of uremic pruritus—insight and speculations from therapeutic and epidemiological studies / T. Mettang, C. Pauli-Magnus // Perit Dial Int. — 2000. — № 20. — P. 493-494.
20. Mettang T. Uraemic pruritus—new perspectives and insights from recent trials / T. Mettang, C. Pauli-Magnus, D.M. Alscher // Nephrol Dial Transplant. — 2002. — № 9. — P. 1558-1563.
21. Naltrexone does not relieve uremic pruritus: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study / Pauli-Magnus C., Mikus G., Alscher D.M. [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2000. — № 3. — P. 514-519.
22. Pala P. Flow cytometric measurement of intracellular cytokines / P. Pala, T. Hussell, P. Openshaw // J Immunol Methods. — 2000. — V. 243. — P. 107-124.
23. Panichi V. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients / V. Panichi, U. Maggiore, D. Taccola [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2004. — Vol. 19. — P. 1154-1165.
24. Parakrama C. Part A. General Pathology, Section II. The Host Response to Injury, Chapter 3. The Acute Inflammatory Response, sub-section Cardinal Clinical Signs (3rd edition) / C. Parakrama, C.R. Taylor // Concise Pathology. New York. — 2008. — V. 11(5).
25. Possible role of parathyroid hormone-related protein as a proinflammatory cytokine in atherosclerosis / Martin-Ventura J., Ortego M., Esbrit P. [et al.] // Stroke. — 2003. — № 34. — P. 1783-1789.
26. Rao M. Cytokine gene polymorphism and progression of renal and cardiovascular diseases / M. Rao, C. Wong, P. Kanetsky, M. Girndt, Stenvinkel, M. Reilly and D. Raj // Kidney International. — 2007. — V. 72. — P. 549-556.
27. Streetz K. L. Mediators of inflammation and acute phase response in the liver / K. L. Streetz, T. Wustefeld, C. Klein [et al.] // Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand) — 2001. — Vol. 47. — P. 661-668.
28. Walker Lucy S. K. CD4+ CD25+ Treg: divide and rule / S. K. Walker Lucy // Immunology. — 2007. — Vol. 111, Issue 2. — P. 129-132.
29. Yeun, J. Y. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients / J. Y. Yeun, R. A. Levine, V. Mantadilok, G. A. Kaysen // Am. J. Kidney Dis. — 2000. — Vol. 35. — P. 469-478.
30. Yosipovitch G. Itch / G. Yosipovitch, M. Greaves, M. Schmelz // Lancet. — 2003. — V. 361. — P. 690-694.

Надійшла до редакції 26.10.2011

Прийнята до друку 24.11.2011

© Савчук В.М., 2011

УДК: 616.61-085.38-073.27

В. М. САВЧУК

АНЕМІЯ ТА ХРОНІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ПРОГРАМНИМ ГЕМОДІАЛІЗОМ

V. SAVCHUK

ANEMIA AND CHRONIC INFLAMMATION IN HEMODIALYSIS PATIENTS

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

Ключові слова: анемія, еритропоетин, ХХН, хронічне запалення, цитокіни, варіабельність гемоглобіну.

Резюме: Обзор результатов экспериментальных и клинических исследований влияния провоспалительных цитокинов на анемию у пациентов, которые лечатся программным гемодиализом. Представленные данные свидетельствуют о влиянии хронического воспаления у пациентов, которые лечатся программным гемодиализом, на дозу эритропоэтинов, выживание, летальность, частоту госпитализаций.

Summary: The review of experimental works and clinical trials impact proinflammatory cytokines on anemia in patients on maintenance hemodialysis. The presented information demonstrates influence of chronic inflammation in patients, on maintenance hemodialysis, on a doses EPO, survival, mortality, frequency of hospitalization.

Анемія у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН), які лікуються гемодіалізом є найчастішим ускладненням (страждає близько 90% хворих). У дослідженні DOPPS при аналізі результатів лікування анемії на програмному гемодіалізі (ПГД) у пацієнтів з 12 країн, виявилось, що 83-94% хворих отримували лікування еритропоетинами (ЕПО), з них 23-77% пацієнтів мали концентрацію гемоглобіну (Hb) <11 г/дл [10, 31]. Вцілому тільки в 38,4% пацієнтів рівень гемоглобіну був між 11 та 12 г/дл, у той час, як 12,2%, 31,5% і 30% хворих мали рівень Hb <10 г/дл, <11 г/дл і >12 г/дл, відповідно. Згідно Європейських рекомендацій у пацієнтів, які лікуються ПГД, повинна бути досягнена концентрація гемоглобіну понад 11 г/дл, з верхньою межею 12-14 г/дл [12]. Причинами розвитку анемії є: дефіцит ендogenous ЕПО, скорочення тривалості життя еритроцитів за рахунок механічного пошкодження і хронічного гемолізу, наявність в циркуляції інгібіторів кровотворення, токсичної дії токсинів, ятрогенні втрати [1]. На продукцію ЕПО впливає не тільки ХХН, але існують і індивідуальні відмінності в потребах ЕПО для досягнення цільового рівня Hb. Додатковими факторами, які сприяють погіршенню гемопоєзу та впливають на терапевтичну ефективність ЕПО є абсолютний чи функціональний дефіцит заліза, недостатність вітамінів (фолієва кислота, вітамін B12, аскорбінова кислота), хронічне запалення [1, 18].

Регуляція еритропоєзу уявляє собою складний процес проліферації та диференціювання гемопоетичних поліпотентних стовових кровотворних клітин (ПСКК) в залежності від потреб організму, які в фізіологічних умовах знаходяться в стані динамічної рівноваги, котра забезпечується відповідними цитокіновими механізмами з допомогою інтерлейкінів (ІЛ), колонієутворюючих та колонієстимулюючих факторів (КСФ) [9, 16, 25]. Кількість циркулюючих еритроцитів в організмі залежить від координації між утворенням та руйнуванням клітин еритрона. На ПСКК безпосередньо впливають і сприяють її диференціюванню ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-6, ІЛ-11 і ІЛ-12 на самих ранніх етапах розвитку, що веде до перетворення в клітини-попередниці, які здатні дати початок мієлоїдним, еритроїдним, лімфоїдним чи мегакаріоцитарним клітинам. Зокрема, активовані макрофаги (МФ) виділяють ІЛ-1, TNF- α , стимулюють фібробласти і ендотеліальні клітини, завдяки чому вони посилено продукують, так званий, білковий фактор Стала, який впливає на ПСКК і сприяє її диференціюванню. Крім того, фібробласти, ендотеліальні клітини і активовані Т-лімфоцити здатні виділяти ІЛ-6, ІЛ-11 і гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (ГМ-КСФ). Фактор Стала, ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-6, ІЛ-11 і ГМ-КСФ відносяться до ранньодіючих гемопоетичних ростових факторів [7, 9, 16, 25]. Клітини під дією факторів росту проліферують та перетворюються в диференційовані клітини-попередниці, а потім під дією ІЛ-3 та ГМ-КСФ еритроїдні клітини-попередниці диференціюються в бурстутворюючі еритроїдні клітини (БУО-Е). Для подальшого розмноження та диференціювання БУО-Е в колонієутворюючі еритроїдні клітини (КУО-Е)

Савчук Валентина Миколаївна
тел. (0 44) 512 64 74

розпаді перекису водню, який утворився як побічний продукт при окисних реакціях [1]. В слизовій оболонці тонкого кишківника знаходиться білок-переносчик заліза - трансферрин. Він доставляє залізо в тканини, які мають трансферринові рецептори, зокрема ЧКМ. В клітині комплекс трансферину і заліза розпадається, і залізо вступає в зв'язок з іншим білком-переносчиком — ферритином. Клітини-попередники зрілих еритроцитів накопичують залізо в ферритині. В подальшому воно використовується коли клітина починає утворювати велику кількість Hb [1].

Хронічне запалення є спільною особливістю в багатьох пацієнтів, що лікуються ПГД та одним з важливих патогенетичних факторів у розвитку анемії. Цитокіни є відомими факторами еритропоезу, особливо в патологічних умовах. Хронічні запальні захворювання характеризуються підвищенням рівню цитокінів та найчастіше пов'язані з анемією, викликану ослабленням відповіді на ЕПО. Allen та ін. використовували нормальний і уремичний ЧКМ для тестування ЕПО відповіді. Уремичний ЧКМ мав більш прямий причинно-наслідковий зв'язок між продукцією цитокінів та ЕПО резистентністю. Коли ЧКМ культивували з уремичними сироватками вплив ЕПО на формування еритроїдних колоній істотно гальмувався. Після введення анти-TNF- α та антитіл інтерферон- γ (IFN- γ) ЧКМ майже повністю відновлював ЕПО відповідь [3, 18].

Розширення бази знань про внутрішньоклітинні механізми дії індукованих цитокінів дозволяє припустити, що вони здатні пригнічувати ефект ЕПО. Деякі з цих медіаторів запалення використовують Jak та STAT для модулювання експресії генів у клітинах-мішенях. При активації різних ізоформ рецепторів Jak димеризують і фосфорилують один або кілька білків STAT. Тирозин-фосфорильовані STAT димеризуються і мігрують до ядра, де вони можуть викликати експресію цілого ряду генів прозапальних цитокінів. З іншого боку ці фактори транскрипції можуть регулювати експресію сімейства генів, що кодують білки протизапальних цитокінів через Jak - STAT взаємодію. Супресор сигналів цитокінів (SoCs) може перешкоджати активації цитокінового сигналу, включенням негативного зворотного зв'язку. Помітили, що активація одного цитокіну може перешкоджати сигналу індукованого другим цитокіном. Цікаво, що ЕПО викликає проліферацію еритроїдних клітин, взаємодіючи з рецепторами клітинної поверхні, які належать до надродини цитокінових рецепторів через Jak-STAT шлях. Таким чином можна припустити, якщо на еритроїдну клітину подіяти IL-1, TNF- α чи IL-6, то можна відключити ЕПО сигнальний шлях і завадити його проліферативному впливу на цю лінію клітин (рис.2).

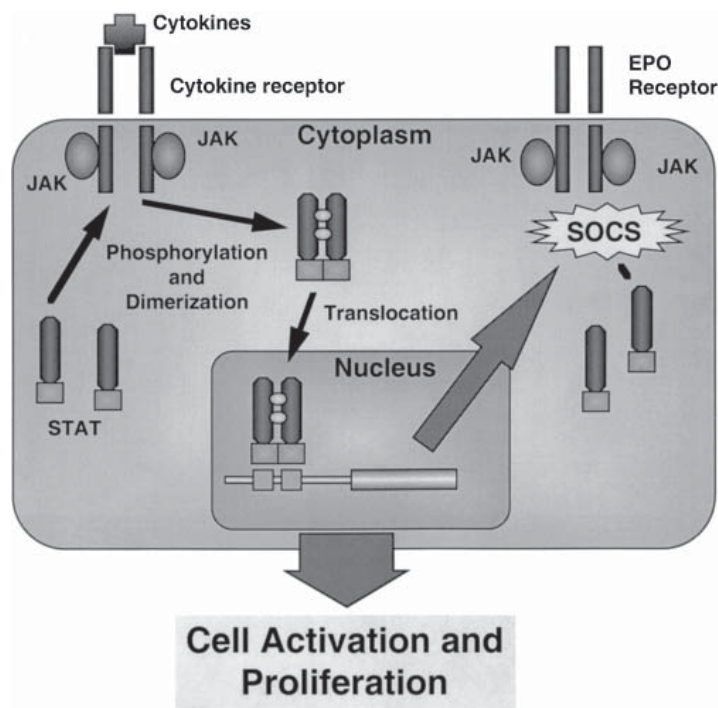


Рис. 2. Вплив цитокінів та ЕПО на активацію та проліферацію клітин

Серед біомаркерів запалення С-реактивний протеїн (СРП) є найбільш широко вживаним. СРП продукується печінкою і запальні процеси викликають швидке збільшення його концентра-

ції [3]. Zimmermann та ін. [28] вперше показали достовірно вищий рівень смертності у пацієнтів, які лікуються ПГД з підвищеним СРП порівняно з нормальним ($p < 0,0001$). Проводились досліджен-

ня в яких знайдено зв'язок між рівнем СРП та дозою ЕПО. У пацієнтів, які лікуються ПГД рівень СРП > 10 нг/мл асоційований з низьким рівнем Нб чи ЕПО-резистентністю, а при СРП > 20 нг/мл пацієнти потребують на 30-70% вищих доз ЕПО порівняно з пацієнтами з нижчою концентрацією СРП [21]. СРП є предиктором зменшення стабільного рівня Нб. У більшості випадків лікування ПГД не покращує значення СРП. Регулярне визначення рівнів СРП може допомогти у корекції доз ЕПО, виділити пацієнтів з високим ризиком кардіоваскулярної смертності, порушень нутритивного статусу. Gummell та ін. [8] відмітили СРП, як найбільш точний показник передбачуваної дози ЕПО після альбуміну сироватки крові. Це вказує на те, що запальний аспект патогенезу ниркової анемії є частиною МІА-синдрому (Malnutrition inflammation–arteriosclerosis) [15]. Альбумін сироватки крові, СРП, ІЛ-6, фетуйн А – предиктори мальнутриції, кардіоваскулярної захворюваності та смертності у пацієнтів, які лікуються ПГД, що доведено в багатьох дослідженнях [2, 6, 7, 18]. Відомо, що СРП асоційований з ІЛ-6, ІЛ-18 у хворих з ХХН сприяють прискоренню атеросклерозу [19]. Продукції СРП сприяють декілька прозапальних цитокінів, серед них ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-18 [19]. Підвищення СРП та ІЛ-6 корелює зі зниженням ефективності та підвищенні потреби в дозі ЕПО, крім того їх підвищення асоціюється з кардіоваскулярною смертністю [2]. З одного боку вважають, що серцевосудинні захворювання (ССЗ) самі по собі є запальним процесом, а маркери запалення лише відображають уже існуючі ССЗ, а не є їх причиною; а з іншого боку запалення впливає на білки плазми, склад ліпопротеїдів, і тому можна припустити, що сприяє серцевосудинним ушкодженням. Доведено, що синтез альбуміну зменшується при запаленні незалежно від статусу харчування і має позитивну кореляцію з СРП. А значення рівня СРП, ІЛ-6, TNF- α є детермінантою рівня альбуміну [27]. Також знайдено зв'язок між рівнем ІЛ-6, TNF- α та ступенем гіпоальбумінемії, дисліпідемії. ІЛ-6 – самий сильний предиктор смертності що було доведено в багатоцентричних дослідженнях [11]. Гіпоальбумінемія та дисліпідемія – це негативна відповідь на гостру фазу запалення, тому можна припустити, що зусилля спрямовані на виявлення активаторів синтезу цитокінів у хворих, які лікуються ПГД може поліпшити виживання хворих [8, 9].

Розвиток анемії та недостатній лікувальний ефект ЕПО обумовлений супресією еритроїдних попередників в ЧКМ прозапальними цитокінами через їхню підвищену активність. В експериментальних дослідженнях на тваринах і людях було показано, що введення цитокінів ІЛ-1, TNF- α викликає гіпопроліферативну анемію [8]. ІЛ-1, TNF- α не дивлячись на те, що стимулюють ранні попередники (ППСК, КУО-гем, БУО-Е), на

більш пізніх етапах пригнічують утворення КУО-Е та є антагоністами епоетинової стимуляції проліферації еритроїдних клітин-попередників [8]. Вважається, що пряма гальмівна дія на еритроїдні попередники ІЛ-1, TNF- α пов'язана зі зміною чутливості до ЕПО [24]. У дослідженні 34 пацієнтів, які лікувалися ПГД деякі автори [10, 15] знайшли докази зв'язку між підвищенням продукції цитокінів та необхідними дозами ЕПО. Відповідь на ЕПО була пов'язана з рівнем ІЛ-6, TNF- α та ІЛ-12. Пацієнти з рівнем TNF- α ≥ 2 нг/мл, ІЛ-6 ≥ 40 нг/мл, потребували значно більш високих доз ЕПО, ніж пацієнти з більш низькими рівнями цих цитокінів (128 ОД/кг на тиждень в порівнянні з 57 ОД/кг/тиждень; $P = 0,0024$). Інші автори не знайшли значної позитивної кореляції між вмістом ІЛ-6 і TNF- α та дозою ЕПО ($P = 0,039$ і $P = 0,02$, відповідно). З іншого боку, була негативна кореляція між ІЛ-12 та дозами ЕПО ($P = 0,029$). Два інших дослідження показали кореляцію між високим рівнем СРБ і підвищеною резистентністю до ЕПО у хворих, які лікувалися ПГД. Barany *et al.* [14] виявили, що щотижневі дози ЕПО у пацієнтів з рівнем СРБ сироватки ≥ 2 нг/мл, у середньому на 80% вище, ніж дози ЕПО в сироватці крові пацієнтів, у яких рівень СРБ був < 2 нг/мл. Lacotelli *et al.* [5] після проведення мультирегресійного аналізу 677 пацієнтів, які лікувалися ПГД показали роль альбуміну, СРП, заліза сироватки крові, як предикторів тижневої дози.

Супресія продукції ЕПО в нирках відбувається цитокінами: ІЛ-12, ІЛ-1, TNF- α [22]. Показано в культурі людської гепатоми випадки дозозалежного пригнічення гіпоксій-індукованої ЕПО продукції [9]. В фізіологічних умовах основним стимулятором вироблення ЕПО є зменшення доставки кисню до нирок та активація ЕПО гена в кірковому шарі нирок [1].

Визначена роль ІЛ-6 на розвиток анемії і шляхом посилення втрат еритроцитів через стінку кишківника. Відмітили під час введення шурам інтраперитоніально ІЛ-6 втрату мічених технецієм 99m еритроцитів в стінці кишківника [29]. Вважають, що ІЛ-6 опосередковує пошкодження стінки кишківника та підвищує частоту шлунково-кишкових кровотеч [14].

У розвитку анемії та недостатньої ефективності ЕПО має значення модуляція метаболізму заліза. Анемія запалення характеризується підвищенням феритину і заліза в макрофагах ЧКМ, що вказує на погіршення мобілізації запасів заліза. TNF- α також стимулює фагоцитоз еритроцитів макрофагами. Koaistra *et al.* показали, що всмоктування заліза в кишківнику було порушене у хворих, які лікуються ПГД з рівнем СРП > 8 нг/мл [6, 21]. Характерне також зниження синтезу трансферину протягом гострої реакції запалення. Ферритин є гострофазовим білком, рівень якого зростає у відповідь на запалення під дією ІЛ-1, TNF- α на транскрипційному рів-

ні. Циркулюючий ферритин містить невелику кількість заліза. Можливо, він має детоксикаційну дію, забираючи залізо з місць запалення з одного боку, а з іншого, цитокіни підвищують захоплення заліза гепатоцитами у відповідь на що підвищується синтез ферритину в ретикуло-ендотеліальній системі гепатоцитів [3]. Цитокіни можуть погіршувати метаболізм заліза та приводити до його функціонального дефіциту [3, 6]. Конкурентне поєднання рівня ферритину ≥ 500 нг/мл і рівня TSAT $<25\%$ є показниками запалення, а не маркерами статусу заліза, що в дослідженнях часто поєднані з підвищенням СРП >10 нг/мл [20]. Крім того, всмоктування та транспорт заліза слизовими оболонками знижується в пацієнтів, які лікуються ПГД з підвищення СРП ($p < 0,01$) [6]. Пацієнти з підвищеним СРП мали клінічно значиме підвищення ферритину ($p < 0,02$), зниження TSAT ($p < 0,01$) і потребу в високих дозах ЕПО, що ще раз підтверджує зв'язок функціонального дефіциту заліза з анемією запалення [3, 6, 24].

Вивчається вплив гепсидину, як головного фізіологічного регулятора запасів заліза та його діючої складової, клітинного експортеру заліза, ферропортину [17]. Гепсидин змінює експресію ферропортину, негативно регулює вихід заліза з еритроцитів, МФ. Ферропортин 1 є трансмембранним білком, який знаходиться на базолатеральній поверхні неполяризованої епітеліальної клітини. Шляхом окислення феррооксидазами, які стабілізують ферропортин 1, перетворюється Fe^{3+} в Fe^{2+} . Ферропортин є не тільки експортером заліза, але і рецептором для гепсидину. Гепсидин приєднується до ферропортину 1 на поверхні клітини і фосфорилує амінокислоти на внутрішньоклітинній петлі ферропортину 1, запускає інтерканалізацію гепсидин-ферропортин 1 та лізосомальну деградацію обох комплексів, чим і упереджує рух заліза. Відносно цього механізму дефіцит гепсидину приводить до постійного рівня ферропортину 1 на клітинному рівні і перевантаженню залізом. Гепсидин-ферропортин впливають один на одного в залежності від концентрації заліза [16]. Гепсидин діє як регулятор при інфекціях, запаленні. У пацієнтів з ХХН відмічається підвищення рівня геп-

сидину та прогепсидину. Існує гіпотеза, що його рівень пов'язаний з запаленням і анемією [16]. Вважають, що гепсидин та прогепсидин індикатори функціонального дефіциту заліза, можливо, і є причиною ЕПО резистентності. Гепсидин предиктор підвищення ферритину, СРП. Типовим для надлишку гепсидину є збільшення ферритину, як ознака збільшення макрофагального запасу заліза, зменшення співвідношення ферритин/TSAT, як ознака зменшення макрофагальної рециркуляції заліза. В експериментах на щурах доведено, що гепсидин значно вищий у хворих з анемією. ІЛ-1, ІЛ-6 стимулює транскрипцію гепсидинових рецепторів. Ліпополісахариди (ЛПС), TNF- α регулюють активність диметалевого транспортера-1 (ДМТ-1) Fe^{2+} з посиленням поглинання заліза активованими МФ, експресію ферропортину 1, тобто викликають блокування звільнення заліза [10]. При введенні ІЛ-6, ЛПС індукується синтез гепсидину. Є суттєві докази того, що домінуючим медіатором запалення, який експресує синтез гепсидину гепатоцитами є ІЛ-6. Припускають, що синтез гепсидину може індукуватись й іншими запальними цитокінами ІЛ-1, TNF- α , ЛПС шляхом їхньої здатності активізувати виділення ІЛ-6. Підвищення запасів заліза та запалення посилюють вироблення гепсидину, тоді як гіпоксія, анемія, дефіцит заліза посилені еритропоез зменшують синтез гепсидину. Тому запалення зменшує всмоктування заліза [17]. Зниження гепсидину позитивно впливає на еритропоез, а підвищення зменшує кількість ретикулоцитів [17].

Існують роботи в яких припускають, що запалення важливий фактор, який пов'язаний з «варіабельністю гемоглобіну». Стабільний рівень Hb є безпечним і максимально корисним для пацієнта, що потребує тривалої уваги. Феномен «варіабельності гемоглобіну» протягом лікування еритропоетинами добре задокументований. Зміни рівня гемоглобіну можуть впливати на наслідки лікування пацієнтів, тому важливо розуміти причини змін рівня Hb, включаючи коморбідні стани та інтеркурентні захворювання. [10]. Відомі фактори, які сприяють «варіабельності гемоглобіну» подано у таблиці 1 [10].

Таблиця 1.

Фактори, які сприяють «варіабельності гемоглобіну» [22]

Фактори	Інтеркурентні захворювання	Процедури
1. Хронічне запалення	1. Інфекції	1. Діаліз
2. Гіперпаратиреоз	2. Гостре запалення	2. Забір зразків крові
3. Статус заліза	3. Госпіталізація	3. Змінність результатів
4. Нутритивний статус	4. Кровотеча/гемоліз	4. Адекватність діалізу
5. Гематологічні розлади	5. PRCA (червоноклітинна аплазія ЧКМ)	5. Управління анемією (включаючи зміни дози ЕПО або частоти введення)
	6. Медикаменти	
	7. Приріст внутрішньодіалізної ваги	
	8. Неоцитолізис	

Цільовий рівень гемоглобіну потрібно визначати індивідуально, враховуючи стать, вік, активність, расу, коморбідні стани. Важливість вибору найвищого цільового рівня Hb були опубліковані в дослідженнях CREATE [5], CHOIR [12]. Декілька досліджень продемонструвало зв'язок «варіабельності гемоглобіну» зі смертністю. В ретроспективному дослідженні 34963 пацієнтів, що лікувалися ПГД Yang et al. [26] and Brunelli та ін. [4] знайшли асоціацію між збільшенням «варіабельності гемоглобіну» та зменшенням виживання пацієнтів. Еббен та ін., у більш широкому ретроспективному дослідженні 152846 хворих, виділили 6 різних типів мінливості Hb, а потім обчислили госпіталізації і супутні захворювання для цих категорій. Вони відзначили, що у групі пацієнтів з низьким рівнем Hb був найвищий відсоток госпіталізацій і найбільша кількість супутніх захворювань. В іншому великому ретроспективному дослідженні пацієнти, що лікувалися ПГД частину часу провели з рівнем Hb нижче цільового показника 11 г/дл [6]. Результати показали чітку тенденцію зростання смертності зі збільшенням тривалості перебування Hb нижче цільового рівня [21]. Для пацієнтів з рівнем Hb <11 г/дл при 80-100% часу, ризик був в 1,8 рази вищим, ніж у пацієнтів з постійним рівнем цільового Hb. Ця тенденція спостерігалася і в DOPPS, де вищі значення Hb на початку дослідження у пацієнтів, які лікуються ПГД більш ніж 180 днів, були пов'язані з більш низьким ризиком смерті та госпіталізації [10]. Ці дані свідчать про те, що збереження рівня Hb в межах цільового діапазону є важливим завданням у лікуванні ниркової анемії. Varany et al. реєстрували щотижня рівень СРП, Hb, ферритину і % гіпохромних червоних клітин (HRC) у 228 пацієнтів протягом 3 місяців. Виділено 2 групи: 1-а з рівнем Hb близько 110г/л (n=104), 2-а з рівнем Hb менше цільових значень (n=124). Знайдена кореляція між змінами Hb та СРП ($p<0,05$); між HRC ($p<0,001$) і змінами феритину ($p<0,01$). HRC зміни також корелювали з IL-6 ($p<0,001$) і СРП. Зв'язок між маркерами запалення та параметрами заліза передбачає, що запалення має прямі ефекти на «варіабельність гемоглобіну». 30-50% пацієнтів з резистентністю до еритропоєтинів мали активну запальну відповідь, яка проявлялась підвищенням СРП, IL-1, IL-6, TNF- α , і пов'язана з погіршенням виживання.

Таким чином накопичені на сьогодні дані дають можливість припускати, що підвищення прозапальної цитокінової активності у пацієнтів, які лікуються ПГД пригнічує продукцію еритроїдних попередників в ЧКМ, причетні до варіабельності гемоглобіну, знижує відповідь на стимуляцію еритропоєтинами та впливає на виживання, частоту госпіталізацій та смертність пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гусева С. А. Еритропоєтин. Біологічні властивості і клінічне використання / Під ред. проф. С.А. Гусевої // – Київ 2005р. – с. 6-45.
2. A. L. M. de Francisco. Inflammation and its impact on anaemia in chronic kidney disease: from haemoglobin variability to hyporesponsiveness / A. L. M. de Francisco et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2009. – Vol. 2, № 1. – p. 18-26.
3. Allen D. A. Inhibition of CFU-E colony formation in uremic patients with inflammatory disease: role of IFN-gamma and TNF-alpha / D. A. Allen et al. // *J Invest Med*. – 1999. – Vol. 47, № 5. – p. 204-211.
4. Brunelli S. M. History-adjusted marginal structural analysis of the association between hemoglobin variability and mortality among chronic hemodialysis patients / S. M. Brunelli et al. // *Am J Nephrol*. – 2009. – Vol. 29, №6 – p. 532-537.
5. Dr eke T. B. Normalization of haemoglobin levels in patients with chronic kidney disease and anemia / T. B. Dr eke et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. – Vol. 50. – p. 1667-1668.
6. Eleftheriadis T. Hepsidin and anemia of hemodialysis / Eleftheriadis T. et al. // *J of Nephrology and Renal Transplantation*. – 2009. – Vol. 2, №3. – p. 42-53.
7. Goicoechea M. Role of cytokines in the response to erythropoietin in hemodialysis patients / M. Goicoechea et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2006. – Vol. 21, № 4. – p. 991-998.
8. Gunnell J. Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients / J. Gunnell et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2001. – Vol. 16, № 2. – p. 224-227.
9. Jelkmann W. Monokines inhibiting erythropoietin production in human hepatoma cultures and in isolated perfused rat kidneys / W. Jelkmann et al. // *Life Sci*. – 1992. – Vol. 50. – p. 301-308
10. Jongen-Lavrencic M. IL-6-induced anaemia in rats: possible pathogenetic implications for anemia observed in chronic inflammations / M. Jongen-Lavrencic et al. // *Clin Exp Immunol*. – 1996. – 103. – p. 328-334.
11. Kaysen George A. Biochemistry and Biomarkers of Inflamed Patients: Why Look, What to Assess / George A. Kaysen // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2009. – Vol. 4. – p. 56-63.
12. Lacson E. Jr. Effect of variability in anemia management on hemoglobin outcomes in ESRD / E. Jr. Lacson, N. Ofsthun, J. M. Lazarus // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2008. – Vol. 2, № 4. – p. 10-18.
13. Macdougall Iain C. Role of uremic toxins in exacerbating anemia in renal failure / Iain C. Macdougall // *Kidney International*. – 2001. – 59. – p. 1523-1755.
14. Mahmoud T. The role of inflammation iron and erythropoietin resistance / Mahmoud T., El-Khatib // *Journal of Nephrology and Renal Transplantation*. – Vol. 2, № 2. – 2009. – p. 45-54.

15. Malyszko J. Is hepcidin a link between anemia, inflammation and liver function in hemodialyzed patients? / J. Malyszko et al. // Am J Nephrol. — 2005. — Vol. 25. — p. 586-590.
 16. Nemeth E. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin / E. Nemeth et al. // J Clin Invest. — 2004. — Vol. 113. — p. 1271-1276.
 17. Pak. M. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity blood / M. Pak et al. // Nephrology Dialysis Transplantation. — 2009. — Vol. 23, № 8. — p. 2450-2453.
 18. Panichi V. Chronic Inflammation and Mortality in Haemodialysis: Effect of
 19. Different Renal Replacement Therapies. Results from the RISCVID Study / Panichi V. et al. // Nephrol Dial Transplant. — 2008. — Vol. 23, № 7. — p. 2337-2343.
 20. Rauki S. Cardiovascular Risk Factors and Diseases Strongly Predict Hemodialysis Treatment Outcome in Maintenance Hemodialysis Patients / S. Rauki et al. // Croat Med J. — 2005. — Vol. 46, № 6 — p. 936-941.
 21. Schneider A. Hemoglobin cycling in hemodialysis patient // A. Schneider et al. / Nephrology Reviews. — 2010. — Vol. 2, № 1. — p. 135-140.
 22. Singh A. K. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease / A. K. Singh et al. // Nephrology Dialysis Transplantation. — 2007. — Vol. 22, № 7. — p. 1806-1810.
 23. Sonnweber T. Impact of iron treatment on immune effector function and cellular iron status of circulating monocytes in dialysis patients / T. Sonnweber et al. // Nephrol Dial Transplant. — 2010. — Vol. 1. — p. 1251-1260.
 24. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anemia of end-stage disease / Stenvinkel P. // Nephrology Dialysis Transplantation. — 2001. — Vol. 16, № 7. — p. 36-40.
 25. Tessitore N. Hepcidin is not useful as a biomarker for iron needs in haemodialysis patients on maintenance erythropoiesis-stimulating agents / N. Tessitore et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2010. — Vol. 25, № 12. — p. 3396-4002.
 26. Tripepi G. Inflammation Markers, Adhesion Molecules, and All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients with ESRD: Searching for the Best Risk Marker by Multivariate Modeling / G. Tripepi et al. // J American Society of Nephrology. — 2005. — Vol. 16. — p. 83-88.
 27. W. Yang. Hemoglobin variability and mortality in ESRD / W. Yang et al. // J Am Soc Nephrol. — 2007. — Vol. 18. — p. 3164-3170.
 28. Yeun J. Y. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients / J. Y. Yeun et al. // Am J Kidney Dis. — 2000. — Vol. 35. — p. 469-476.
 29. Zimmermann J. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients / J. Zimmermann et al. // Nephrology Dialysis Transplantation. — 2005. — Vol. 2, № 3. — p. 658-660.
 30. Cooper A. C. Increased Expression of Erythropoiesis Inhibiting Cytokines (IFN- γ , TNF- α , IL-10, and IL-13) by T Cells in patient exhibiting a poor response to erythropoietin therapy / A. C. Cooper et al. // J American Society of Nephrology. — 2003. — Vol. 14, № 7. — p. 1776-1784.
- Надійшла до редакції 05.10.2011.
Прийнята до друку 17.10. 2011.

© Гречанина Е.Я., Семидоцька Ж.Д., Гречанина Ю.Б., Молодан Л.В.,
Авдеева Е.В., Жарко К.П., 2011

УДК: [616.3:616.831]-008.9-056.7-07-08

**ГРЕЧАНИНА Е.Я., СЕМИДОЦКАЯ Ж.Д., ГРЕЧАНИНА Ю.Б.,
МОЛОДАН Л.В., АВДЕЕВА Е.В., ЖАРКО К.П.**

СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ ДЕФИЦИТА ФОЛАТНОГО ЦИКЛА И MNGE1 СИНДРОМА

*GRECHANINA E., SEMYDOTSKA ZH., GRECHANINA Y.,
MOLODAN L., AVDEYEVA O., ZHARKO K.*

CASE OF COMBINATION FOLATE DEFICIENCY CYCLE WITH MINGE1 SYNDROME

Харьковский национальный медицинский университет
Харьковская областная клиническая больница —
центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф

Ключевые слова: фолатный цикл, метаболизм, гиперцистеинемия, гомоцистеинурия, нефропатия

Резюме: Історія хвороби, яка представлена в статті, демонструє новий підхід в обстеженні та веденні хворого. В дійсний час є доцільним для вибору раціональної тактики лікування хворого використовувати досягнення декількох наук (медичної генетики, внутрішньої медицини, біохімії).

Summary: This Case history demonstrates the new approach to examining and supervision of patients. Currently it is reasonable to use the achievements of several sciences (medical genetic, internal medicine, biochemistry) for choice of rational policy of treatment.

**Семидоцька Жанна Дмитрівна
тел. (8 057) 705-02-09.**

В настоящее время сочетанная патология внутренних органов (сердечно-сосудистой системы, почек, желудочно-кишечного тракта) многообразна и является наиболее частой причиной ухудшения качества жизни, инвалидизации и даже смертности среди населения во всем мире. Наибольшие проблемы возникают при поиске единого патогенетического механизма поражения различных органов и систем. В конце XX века медицина вступила в эру новых технологий. Новые методы, в частности генная диагностика, позволяют открыть перспективы в профилактике и лечении патологии внутренних органов.

Задачи научных исследований носят преимущественно прикладной характер и касаются выяснения генных основ развития различных болезней. Уже сегодня можно сказать, что индивидуальные особенности течения заболеваний, действия лекарственных средств, а также некоторые побочные эффекты препаратов могут быть объяснены с позиций молекулярной генетики, то есть генотипом белков, влияющих на метаболические процессы в организме. Создание «молекулярного профиля» болезни в будущем даст возможность заранее определить прогноз заболевания, план ведения и лечения такого пациента.

Центром притяжения внимания генетиков последнее время стали серосодержащие аминокислоты (метионин, гомоцистеин, гомоцистин, цистатионин, цистеин, цистин и таурин). Это связано с тем, что нарушение их метаболизма в большинстве случаев приводит к тяжелым наследственным болезням человека, так как влияет на реализацию функции многих генов [1, 3, 5, 7]. Фолатный цикл является сложным каскадным процессом. В нем задействовано большое количество ферментов, для успешной работы которых необходимо наличие в достаточном количестве фолиевой кислоты, витаминов группы В. В этом цикле происходит перенос метильных групп и осуществляется метаболизм гомоцистеина, избыток которого превращается в незаменимую аминокислоту метионин. Дефицит фолиевой кислоты и витаминов группы В, связанный с особенностями диеты или с недостаточным их усваиванием организмом, а также дефекты в генах фолатного обмена, обуславливающие сниженную активность ферментов, приводят к избыточному накоплению гомоцистеина в крови и нарушению процессов метилирования в клетке [2, 6, 7, 8].

Еще недавно нарушение метаболизма фолатов и гомоцистеина рассматривалось как очевидная причина мультифакториальных пороков ЦНС. В настоящее же время уже можно говорить о системном влиянии такого нарушения метаболизма. Так установлено, что гипергомоцистинемиия является фактором высокого

риска первичной тромбэмболической болезни, атеросклероза, ишемической болезни сердца [2, 3, 4, 8].

Кроме того, исследования показали повышение риска развития нефропатии. Увеличение гомоцистеина в сыворотке крови приводит к образованию некротических дегенеративных участков в почках, селезенке, слизистой оболочке желудка, костной системе, сосудах. При развивающихся нефропатиях доказана корреляция уровня гомоцистеина в крови с концентрацией фибронектина в клетках, что указывает на важную роль гомоцистеина в развитии эндотелиальной дисфункции [2, 6, 7].

Мы представляем историю заболевания пациентки Т, 19 лет, поступившей для обследования и лечения в Харьковскую областную клиническую больницу (ХОКБ).

Больная Т, 19 лет, жительница Зачепиловского района, не работает. В 2008 году трижды находилась в пульмонологическом отделении ХОКБ. 5 лет назад у больной появились жалобы на дискомфорт со стороны ЖКТ: снижение аппетита, вздутие живота, урчание, запоры. Были проведены рентгенологическое исследование ЖКТ, ирригоскопия, ФГДС, диагностирован хронический гастрит, дуоденит, колит. Проведенная терапия омезом, фуразолидоном, де-нолом эффекта не оказала. В последующем все чаще беспокоил дискомфорт ЖКТ, и, особенно, он стал выраженным в последние полтора года: больная отказывалась от приема пищи, нарастало исхудание. Присоединились жалобы со стороны нервной системы: головные боли, головокружение, плохой сон. Больная стала раздражительной, плаксивой. В холодное время года появились синюшность и похолодание кистей, стоп.

В детские годы развивалась нормально, проявляла интерес к литературе, спорту. Закончила с отличием 11 классов, но поступать в ВУЗ не решилась по состоянию здоровья. Наследственность отягощена.

При поступлении в отделение отмечалось значительное исхудание: вес 36 кг, рост 163 см. обращали на себя внимание внешний вид больной, скелетные аномалии: треугольной формы подбородок, готическое небо, деформация передних зубов, кифоз грудного отдела позвоночника, резко выступающие остистые отростки шейно-грудного отдела позвоночника. Кожа сухая, шелушится. Синдром Рейно верхних и нижних конечностей: стопы и кисти синюшные, холодные, пульс на сосудах не прощупывается. В легких изменения не определялись. Тоны сердца ясные, чистые. Пульс 38-40 ударов в 1 минуту, АД 60/50 мм рт.ст.. Печень, селезенка не прощупывались. Болезненность по ходу толстого кишечника. Больная была эмоционально лабильна: депрессия чередовалась с резким

возбуждением, агрессивностью, плаксивостью, криками, отказывалась от обследования, приема пищи, лекарств.

Клинический анализ крови, биохимические исследования, сахар, коагулограмма, трансаминазы, билирубин крови были в пределах нормы. Первоначальное исследование мочи изменений не выявило. Однако при исследовании МАУ определялась повышенная экскреция белка. В дальнейшем, ходе наблюдения за больной, стабильно отмечалась микроальбуминурия, периодически появлялись минимальная протеинурия (до 0,055 г/л), незначительная гематурия (до 5-8 экземпляров в поле зрения).

ЭКГ: синусовый ритм, синусовая брадикардия (38-40 ударов в 1 мин.), нарушение процессов реполяризации (отрицательный зубец Т в стандартных и грудных отведениях)

РВГ: резкое снижение объемного кровотока левой стопы, значительное левой голени и правой стопы, умеренное правой голени.

УЗИ сердца, органов брюшной полости: пролапс митрального клапана I ст..

Рентгенологическое исследование ОГК: легкие и сердце в пределах нормы.

Больная консультирована невропатологом, психиатром, психотерапевтом: астенодепрессивный синдром на фоне выраженных соматических нарушений.

Учитывая клиническую картину: изменения со стороны костного скелета, кожи, сердечно-сосудистой системы, мочевыделительной и нервной систем, вегетативные расстройства ЖКТ, нарастание депрессивного синдрома заподозрено генетически детерминированное заболевание. Пациентка направлена в ХСМГЦ.

На момент осмотра в ХСМГЦ состояние средней тяжести, пациентка жалоб не предъявляет, относится некритично к состоянию своего здоровья, высказывает суицидальные мысли. Негативно настроена на осмотр. Крайний негативизм по отношению к матери. Отказывается отвечать на вопросы, в связи с чем на прием приглашена мама больной.

Мать предъявляет жалобы на резкий дефицит массы тела, аменорею, замкнутость, плохой аппетит, вздутие живота, периодические запоры, нечастые головные боли, повышенную слабость, утомляемость у дочери, появление резкого негативизма в последнее время. Дочь отказывается идти на контакт с матерью.

Дополнительно к анамнезу сообщила, что в 2003 году у пробанда появились жалобы на боли по ходу кишечника, вздутие живота, чувство переполнения желудка. За медицинской помощью не обращалась.

В 2005 году в связи с ухудшением состояния здоровья (участились боли в эпигастральной области, по ходу кишечника, ухудшился фон настроения, появилась эмоциональная лабиль-

ность, склонность к депрессивному состоянию, некоторая замкнутость), была госпитализирована в ОКБ. Диагностирован хронический гастродуоденит с нарушением секреторной функции желудка, хронический колит с дисфункцией кишечника по гипомоторному типу, нейроциркуляторная дистония смешанного типа, СН 0 ст; астено-депрессивный синдром с соматоформной вегетативной дисфункцией пищеварительной системы. Был рекомендован прием антидепрессантов. На фоне приема данных препаратов состояние несколько улучшилось: появился аппетит, улучшилось настроение.

Была выписана под наблюдение гастроэнтеролога, невропатолога. Мать начала замечать нарушения в поведении ребенка: стала замкнутой, недоверчивой, «перебирала» в еде, боялась съесть «нездоровую» пищу. Съев небольшое количество еды говорила, что насытилась. Появились нарушения оварийно-менструального цикла. На замечания матери о состоянии здоровья реагировала отрицанием болезни. Начала худеть: за 2,5 года похудела на 14 кг (в 2006 году вес — 50 кг, в настоящий момент — 36 кг). На фоне выраженного дефицита массы тела в последние 2 года наблюдается вторичная аменорея.

В последующем пациентка жалоб не предъявляла, девочка становилась все более замкнутой, отмечалась выраженная слабость, появилась частое «урчание» кишечника.

Ухудшение состояния нарастало и к февралю-марту 2009 года у пациентки ведущими были: кахексия, нарушение стула, выраженная слабость, утомляемость, росли эмоционально-волевые нарушения, появился негативизм, замкнутость, подозрительность, негативное отношение к себе и окружающим. В связи с ухудшением состояния 04.03.2008 г. пациентка была повторно госпитализирована в ХОКБ.

Из анамнеза жизни известно, что возраст родителей при рождении пробанда: отцу — 34, матери — 27 лет. Беременность протекала без осложнений. Роды в 39-40 недель — физиологические. Вес при рождении 3800 г., рост — 51 см. период новорожденности протекал без особенностей, росла и развивалась соответственно возрасту. В возрасте 6 лет перенесла грипп, тяжелое течение, после чего появился запах ацетона изо рта. После инфузионной терапии состояние улучшилось. Месячные с 13 лет. С 2005 года — вторичная аменорея.

В фенотипе — вес 36 кг, рост 163 см, единичные невусы, телеангиоэктазии, сухость, бледность кожи, акроцианоз, мраморный рисунок кожи, ломкость ногтей. Тонкие и ломкие волосы на голове, гипертрихоз. Недостаток подкожно-жирового слоя, мышечная гипотония. Выступающий лоб, низкая линия роста волос на голове. Длинное лицо, увеличенные

ушные раковины, синофиз, короткий нос, макростомия, недоразвитие верхней и нижней челюстей, кариес, готическое небо, длинная шея, узкая грудная клетка, кифоз, запавший живот, гипермобильность суставов, плоскостопие, варусная установка стоп, переразгибание коленных суставов. Брадикардии 40 ударов в минуту, пролапс митрального клапана, кахексия.

Клинико-генетический анализ выявил отягощенность родословной по сердечнососудистой, онкологической патологии, умственной отсталости и бесплодию (рис.1).

В неврологическом статусе — больная крайне негативно настроена на осмотр, отказывается от него или соглашается с определенной долей негативизма после длительной беседы. Категорически отрицает любые жалобы. В статусе — установочный нистагм, ослаблен акт конвергенции, черепно-мозговая иннервация без особенностей. Мышечная сила и тонус диффузно снижены. Сухожильные рефлексы оживлены, D=S, ахилловы поликинетичные. Не дает проверить патологические стопные знаки, координаторные пробы отказывается выполнять. Во время ходьбы атаксии нет. Резко снижен фон настроения. На момент осмотра в статусе имеет место двусторонняя пирамидная недостаточность, депрессивный синдром.

Со стороны мочевыделительной системы отмечается периодическая протеинурия (0,033-0,05 г/л).

УЗИ внутренних органов: выраженная периваскулярная инфильтрация в печени, перегиб желчного пузыря, признаки панкреатопатии (уменьшение размеров, зернистая структура), косвенные признаки гастрита.

УЗИ почек: правосторонний нефроптоз, периваскулярная инфильтрация, полнокровие почечных синусов.

Пациентка консультирована директором ХСМГЦ, чл.-кор. АМНУ, д.мед.н., профессором Е.Я. Гречаниной.

Учитывая жалобы, анамнез, особенности фенотипа, динамику развития заболевания, данные клинико-генеалогического анализа, соматического, неврологического статусов, дополнительных методов обследования можно думать о гомоцистеинурии в сочетании с MNGIE синдромом.

Рекомендовано дообследование и проведение кофакторной терапии.

К терапии добавлены витамин B6 по 50 мг/сут, фолиевая кислота по 3 мг/сут, рибофлавин по 1 табл. 3 раза в день.

Данные проведенного обследования.

ВЭЖХ: повышение уровня лизина 0,300 (норма 0,083-0,238), остальные показатели в пределах возрастной нормы.

В биохимическом анализе крови — повышен общий холестерин 5,5 ммоль/л (норма 3,08-5,18

ммоль/л), остальные показатели в пределах возрастной нормы. В уринолизисе — отрицательная проба Сулковича. В ТСХ углеводов мочи — следы глюкозы. ТСХ АК и углеводов крови, ТСХ АК мочи — нормограмма. Оксипролин суточной мочи — 29,4 (норма 24,9-48,5). РВГ верхних и нижних конечностей — синдром Рейно. ЭКГ — синусовая брадикардия 40 ударов в 1 минуту, вертикальная позиция сердца, нарушение процессов реполяризации. ЭхоКГ — пролабирование митрального клапана I степени.

Молекулярно-генетический анализ — исследованы полиморфизмы в генах фолатного цикла. Обнаружен полиморфизм 677C→T MTHFR в гетерозиготном состоянии. Исследованы полиморфизмы фактора FV — генный полиморфизм не обнаружен.

Повторная консультация заведующей кафедрой медицинской генетики ХНМУ, чл.-кор. АМНУ, д.мед.н., профессора Е.Я. Гречаниной.

Жалобы больной, история развития заболевания, прогрессивное течение, системные нарушения (поражение нервной пищеварительной, мочевыделительной систем), а также фенотипические особенности, описанные ранее дают основание считать, что у больной имеет место наследственное нарушение обмена веществ в виде генетического сопаунда, результатом которого явилась мио-нейро-желудочно-кишечная энцефалопатия, возникновение которой обусловлено митохондриальной мутацией и гомоцистеинурией II типа, вызванная мутацией полиморфизмов гена 677C T MTHFR (A222 V).

Отмечена положительная динамика: прибавила в весе 400,0, стала активнее, улучшилось настроение, ушел негативизм, положительно реагирует на лечение, стала общаться с мамой, уменьшилась слабость, утомляемость, что свидетельствует о необходимости дальнейшей диетотерапии и кофакторной терапии.

Увеличена доза B6 до 100 мг/сут, фолиевой кислоты до 5 мг/сут. К терапии добавлены — убихинон 2,2 мл в/м 1 раз в 3 дня №10, коэнзим Q₁₀ 90 мг/сут. Даны рекомендации по диетотерапии.

Заключительный диагноз: мио-нейро-желудочно-кишечная энцефалопатия. Нейропатия. Дефицит фолатного цикла.

В дальнейшем на фоне кофакторной терапии у больной отмечена положительная динамика. Через 4 месяца при повторном исследовании состояние больной удовлетворительное: вес увеличился на 4 кг, исчезли проявления функциональных расстройств со стороны нервной системы, ЖКТ, ушел депрессивный синдром. Улучшились показатели гемодинамики: исчезла брадикардия. Нормализовался кровоток верхних и нижних конечностей (РВГ в пределах нормы), менее выраженными стали нарушения процессов реполяризации по данным ЭКГ.

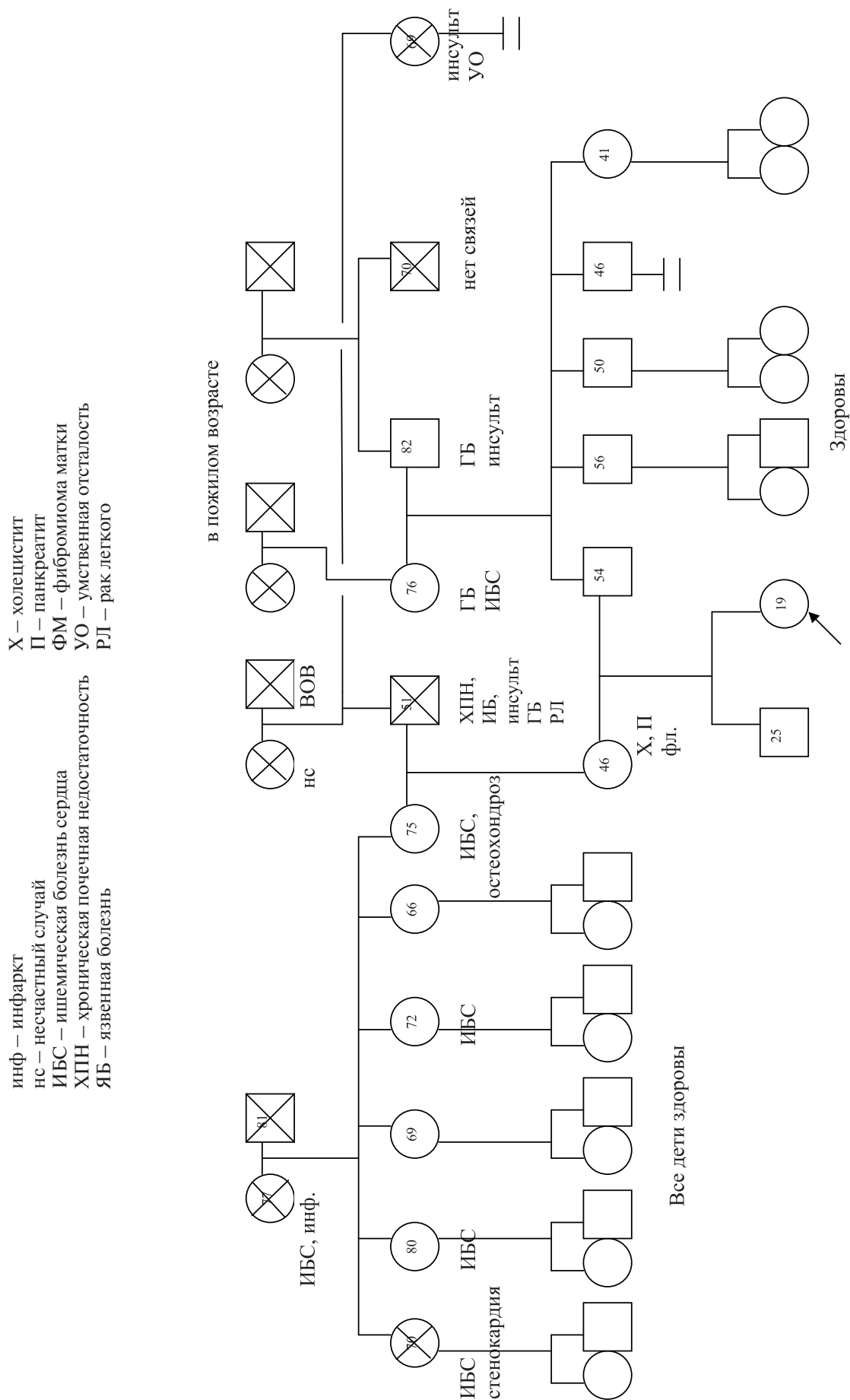


Рис. 1. Родословная пациентки Т.

Через 6 місяців на фоні циклової кофакторної терапії і дієтотерапії відзначена позитивна динаміка і стабілізація процесу: вага 50 кг, самопочуття задовільне, в неврологічному статусі без очаговості. Продовжена дієтотерапія.

Представлені дані демонструють новий підхід в обстеженні і веденні хворого. В теперішній час з'являється можливість на стику декількох наук (медичної генетики, внутрішньої медицини, біохімії) в кожному конкретному випадку вибрати індивідуально лікувальну тактику з урахуванням патогенетичних механізмів розвитку патології, загального стану хворого. Цей підхід дозволяє досягти найкращого результату в діагностиці і лікуванні хворих з патологією внутрішніх органів.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гречанина Е.Я. Хромосомный полиморфизм и метаболические нарушения — причинно-следственные связи /Е.Я. Гречанина, Ю.Б. Гречанина, И.Г. Гольдфарб.// Ультразвукова перинатальна діагностика.- 2004.- №17.- С.3-43.
2. Назаренко С.А. Эпигенетические модификации генома и болезни человека Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике./ С.А. Назаренко. — Вып.7. — Новосибирск: Альфа Виста. - 2005. - 240 с.
3. Наследственные нарушения обмена серосодержащих аминокислот / Е.Я. Гречанина, Р. Маталон, Ю.Б. Гречанина [и др.]// Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2009. - №54(1). — С.53-61.
4. Фетисова И.Н. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека / Фетисова И.Н., Добролюбов А.С., Липин М.А., Поляков А.В. // Вестник новых медицинских технологий — 2007. — Т. X, № 1. — С. 45-49
5. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory / A. Bird// Genes Dev. - 2002. - V. 16. - P. 6-21.
6. Hyperhomocysteinemia is related to residual glomerular filtration and folate, but not to methylenetetrahydrofolate-reductase and methionine synthase polymorphisms, in supplemented endstage renal disease patients undergoing hemodialysis/ W. Anwar, J.L. Gueant, I. Abdelmoutaleb [et al.] //Clin Chem Lab Med. — 2001. — Vol.39. — P.747–752.
7. Rozen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) / R. Rozen//Thromb Haemost — 1997. — Vol.78. — P.523–526.
8. Schiff M. Isolated remethylation disorders: do our treatments benefit patient? / M. Schiff // JIMD — 2011.- Vol.34.- No 1.- P. 137-145.

Надійшла до редакції 21.11.2011

Прийнята до друку 24.11.2011

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 CD-диску, що набрана у редакторі Word for Windows, збережену як документ Word. На диску 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 закінчення 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 4 стор. 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 підписах до мікрофотографій слід зазначати метод забарвлення та імпрегнації зрізів, збільшення. Фотографії повинні бути контрастними, на тонкому глянцевого 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 (X, XI). 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 додержання правил не приймаються, авторам не повертаються.

Публікації для членів Національного ниркового 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.

РЕЦЕНЗІЯ

Никоненко Т.М., Траїлін А.В., Никоненко О.С. - Атлас патоморфології ниркових трансплантатів - Запоріжжя, «Агентство Орбіта-ЮГ», 2011 – стор. 162
ISBN 978-966-1678-12-4

Морфологічне дослідження матеріалу трансплантованої нирки — важливий метод діагностики ушкоджень ниркових трансплантатів, який може бути застосований у дотрансплантаційному, інтраопераційному та післяопераційному періоді. Зокрема, дотрансплантаційні або біопсії-„0” дозволяють виявляти передіснуючу патологію донорських нирок, оцінювати їх придатність для трансплантації та слугувати в якості вихідного зразка для порівняння у подальших морфологічних дослідженнях. Пункційні біопсії інтраопераційного періоду та протокольні біопсії після трансплантації дозволяють оцінити ступінь ішемічних і реперфузійних пошкоджень та виявити морфологічні ознаки субклінічного відторгнення. При дисфункції ниркового алотрансплантата вважається обов'язковим виконання пункційної біопсії.

У рецензованому атласі представлено якнайширший спектр морфологічних змін, які виникають у нирках на різних етапах трансплантації. Наведено Banff-класифікацію 1997 року з оновленнями 2009 року, яку проілюстровано численними якісними мікрофотографіями із детальними підписами та відповідними виносками. 135 мікрофотографій ілюструють переважно світлооптичні зміни, а там де доречно імуногістохімічні та електронно-мікроскопічні ознаки, при ішемічних й реперфузійних пошкодженнях, гострому й хронічному відторгненні, нефротоксичності, пієлонефриті, інтерстиціальному нефриті, гломерулонефритах, судинній патології алотрансплантату і рідких інфекційних захворюваннях (туберкульоз, цитомегаловірусна й поліомовірусна інфекції).

Представлений атлас є тримовним, в якому текстова частина дана українською, російською та англійською мовами. Для зручності читача використано кольорову сигнальну систему підписів.

Підкреслена клінічна спрямованість атласу надає йому особливої цінності для патологоанатомів, трансплантологів та нефрологів, він може бути корисним для лікарів інших спеціальностей, інтернів та студентів.

Професор, д.мед.н. М.О. Колесник



НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ НЕФРОЛОГІВ
НАЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ ФОНД
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «КРИМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ С.І. ГЕОРГІЄВСЬКОГО»

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

5-6 квітня 2012 р. у м. Ялта відбудеться науково-практична конференція
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ НЕФРОЛОГІЇ»

ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ:

Офіційні мови конференції: українська, російська, англійська.
Місто проведення: АР Крим, Ялта.
Ключові дати: час проведення — 5-6 квітня 2012 року;
час закінчення реєстрації та подачі тез/статей для публікації у
матеріалах конференції — 20 лютого 2012 року.

На конференції будуть розглянуті наступні питання:

1. Діагностика і лікування первинних і вторинних уражень нирок;
2. Інфекції сечової системи у дорослих і дітей: діагностика, лікування, профілактика;
3. Проблеми замісної ниркової терапії;
4. Засідання молодих вчених-нефрологів.

Передбачається три форми особистої участі:

- усна доповідь,
- стендова доповідь,
- публікація тез/статті.

ДЛЯ УЧАСТІ У КОНФЕРЕНЦІЇ НЕОБХІДНО до 20 лютого 2012 року направити електронною поштою (e-mail: 2012-yalta@ukr.net) до оргкомітету:

1. **Заявку на участь** в одному екземплярі за наступною формою:
 - Прізвище, ім'я та по-батькові (повністю).
 - Місце роботи, навчання, посада, вчений ступінь.
 - Адреса для листування з наданням поштового індексу, телефону з кодом міста, номер мобільного зв'язку, e-mail.
 - Форма участі в конференції: усна доповідь, стендова доповідь, публікація тез/статті (все необхідне підкреслити).
 - У разі усної доповіді вказати: прізвище, ім'я та по-батькові (повністю) доповідача, за наявності декількох авторів, ім'я доповідача підкреслити; назву доповіді, бажану тривалість доповіді () 10-20 хвилин, окремо зазначити участь у секції «молодих вчених» та/або зацікавленості комерційних компаній.
 - Необхідність бронювання номеру у готелі.
2. **Тези/статті для публікації у матеріалах конференції.** Назва файлу — за прізвищем першого автора повністю українською, російською або англійською мовою (приклад: Іванов, Іванов, Ivanov). Один друкований примірник тез/статті, підписаний усіма авторами та науковими керівниками, окремо надсилається на адресу оргкомітету (Україна, м. Київ, 02125 м. Київ, в. П. Запорожця, 26).
3. **Копію квитанції про оплату.**

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ ТЕЗ

1. Тези, направлені для участі в конференції не повинні бути раніше опубліковані.
2. В структурі тез повинні бути коротко відображені ціль та задачі роботи, матеріали і методи, отримані результати дослідження та висновки.
3. Текст не повинен вмішувати переноси слів.
4. Всі скорочення (за винятком одиниць вимірювання) можуть бути використані тільки після згадування повної назви.
5. Тези подаються в одному примірнику українською, російською або англійською мовою. Обсяг тез до двох сторінок (Word, шрифт Times New Roman, 14 кегель, 1,5 інтервал), надруковані на білому папері формату А4 з полями 2 см.
6. Назва тез друкується великими літерами, на кожному наступному рядку — прізвище та ініціали автора (авторів), установа, підрозділ (повністю). Приклад:

ПРОЗАПАЛЬНІ ФАКТОРИ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ
ЯК ОБ'ЄКТ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ВТРУЧАННЯ

Лобода О.М.¹, Маріненко М.І.²

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

¹Відділ еферентних технологій, ²лабораторія імунології

7. За наявність орфографічних та стилістичних помилок оргкомітет відповідальності не несе.

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТТІ

не відрізняються від вимог, що подані в «Українському журналі нефрології та діалізу»

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТЕНДОВОЇ ДОПОВІДІ

1. Площа доповіді 63х90 см (доповідь може бути представлена на плакаті формату А1 (63х90 см) чи на 9 аркушах формату А4 (21х30 см)).
2. В структурі доповіді обов'язково повинні бути коротко відображені мета, задачі роботи, матеріали та методи, отримані результати і висновки. Не приймаються реферативні доповіді та огляди літератури.
3. Всі скорочення (за винятком одиниць вимірювання) можуть бути використані тільки після згадування повної назви.
4. Назва доповіді друкується великими літерами, на кожному наступному рядку — прізвище та ініціали автора (авторів), установа, підрозділ (повністю).
5. Стендова доповідь може вміщувати в собі ілюстративний матеріал.

ВИМОГИ ДО УСНОЇ ДОПОВІДІ

Тривалість усної доповіді лімітована та не повинна перевищувати **20 хвилин, для секції «молодих вчених» – 10 хвилин**. Оргкомітет забезпечує мультимедійним проектором. З боку членів оргкомітету буде надаватися допомога у демонстрації мультимедійних презентацій.

Заявки, тези, інші документи та електронні носії, які подані пізніше вказаних термінів чи не у відповідності установленним вимогам, розглядатися не будуть.

ОРГАНІЗАЦІЙНІ ВНЕСКИ:

Реєстраційний внесок за участь у конференції для членів Національного ниркового фонду складає 200 грн, для інших — 400 грн.

Оплата публікації тез становить 80 грн., статті — 30 грн/стор.

РЕКВІЗИТИ ДЛЯ СПЛАТИ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ВНЕСКУ:

Отримувач: НАЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВОЇ ФОНД УКРАЇНИ
р / рах. 26000060402072
ПАТ КБ «Приватбанк»
Філія «Розрахунковий центр»
МФО 320649
Код ЗКПО 26476541

У призначенні платежу обов'язково вказати: «Реєстраційний внесок для участі в конференції та / або публікація тез, ПІБ, місто»

Сплатити організаційний внесок за участь у конференції можна як за безготівковий рахунок, так і безпосередньо під час реєстрації на місті, попередньо заявивши про свою участь електронною поштою до 20 лютого 2012 року. Тези чи статті без попередньої оплати до матеріалів конференції включені не будуть.

Оплата реєстраційного внеску передбачає отримання матеріалів конференції.

Проїзд, проживання та харчування здійснюються за кошти учасників конференції.

Детальну інформацію щодо проведення та програми конференції буде повідомлено пізніше.

АДРЕСА ОРГКОМІТЕТУ:

Україна, м. Київ, 02125 м. Київ, в. П. Запорожця, 26 або
Україна, м. Київ, 04050, м. Київ, в. Дегтярівська 17В, в оргкомітет конференції «Актуальні питання нефрології».
Тел: (044) 5126474 Лобода Олена Миколаївна
(044) 4559386 Величко Марина Борисівна
E-mail: doctor_yelena@ukr.net, 2012-yalta@ukr.net

Ми сподіваємося, що актуальна наукова програма конференції в поєднанні з неперевершеною красою південного берега Криму забезпечать Вам відчуття комфорту і внутрішнього спокою та доставлять величезне задоволення.

З повагою
співголови оргкомітету д.мед.н., проф. Інгретта Вартанівна Багдасарова
д.мед.н. Ірина Олексіївна Дудар