

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

Національний нирковий фонд України

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

**НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ,
МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ**

№ 1 (33) 2012

Заснований 04.2004.

ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

Головний редактор – М.О. Колесник

Заст. головного редактора – Н.М. Степанова

Редакційна колегія – W. Couser
R. Kredit
F. P. Schena
W. Schrier
М.К. Алшинбаєв
І.В. Багдасарова
К.Я. Гуревич
В.Є. Дріянська
І.О. Дудар
О.І. Дядик
І.І. Лапчинська
Ж.Д. Семидоцька
О.В. Синяченко
Н.А. Томіліна

Редакційна рада – Н.Г. Бичкова
Г.М. Драннік
О.В. Карпов
Ф.І. Костєв
В.М. Лісовий
В.Г. Майданнік
Г.Г. Никуліна
А.М. Романенко
А.В. Руденко
Н.О. Сайдакова
І.І. Топчій
Б.С. Шейман

Засновники – ДУ «Інститут нефрології НАМН
України», Національний нирковий
фонд України

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ № 8629 від 13.04.2004 р.

Атестовано Вищою атестаційною комісією України,
постанова Президії ВАК №1-05/5 від 01.07.10.

Видається за наукової підтримки
ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

Рекомендовано до друку Вченою радою Інституту
нефрології НАМН України
(протокол № 2 від 06.02.2012 р.)

Наклад 500 прим.

SI «Institute of nephrology NAMS of Ukraine»

National kidney foundation of Ukraine

UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS

**PRACTICAL, SCIENTIFIC,
MEDICAL JOURNAL**

№ 1 (33) 2012

Founded in 04.2004

PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

Editor-in-chief – M. Kolesnyk

Deputy Editor – N. Stepanova

Editorial Board – W. Couser
R. Kredit
F.P. Schena
W. Schrier
M. Alshynbayev
I. Bagdasarova
K. Gurevich
V. Driyanska
I. Dudar
O. Djadyk
I. Lapchinskaja
Zh. Semidockaja
O. Sinyachenko
N. Tomilina

Editorial Council – N. Bychkova
G. Drannyk
O. Karpov
F. Kostev
V. Lisovyi
V. Maydannik
G. Nikulina
A. Romanenko
A. Rudenko
N. Saydakova
I. Topchiy
B. Sheyman

Founders – SI «Institute of nephrology AMNU»,
National Kidney foundation of
Ukraine

Certificate of registration:
KB 8629 from 13/04/2004

Certified by Higher Certification Commission of Ukraine,
resolution of the Presidium HCC №2-05/5 from 8.06.05.

Published by scientific support
of SI «Institute of nephrology NAMNU»

Recommended for publication by Academic Council SI
«Institute of nephrology NAMNU»
(Protocol №2 from 02.06.2012)

Edition 500 copies

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», 2012

Address: Degtiarivska str.17V, Kyiv, 04050
tel. 455 93 86;
tel/fax: 455 93 87.

Put in a set 06.09.2011.
Signed to print 06.09.2011.
Paper size 64x90 1/8. Headset Niuton S.
conventionally printed sheets 8.
Edition 500 copies. Order №

Print Ltd “Poligraf plus”

Certificate of registration in the state
register of subjects of publishing №2148
(series DK) from 07/04/2005
003062, Tupoleva str., 8, Kyiv,
tel/ fax: (044) 502-39-78
e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

Materials are published in original language
(Ukrainian, Russian or English).

For the accuracy and spelling
of the advertising information the
responsibility is on the advertiser.

Editorial office not always agrees
with the authors.

Reprint of the publications is possible
to carry out only for the agreement
of editorial office

© Ukrainian Journal Of Nephrology And
Dialysis, 2012

© Топчий И.И., Кириенко А.Н., Бондарь Т.Н., Лесовая А.В., Щенявская Е.Н., 2012

УДК 616.61-036.12-092-085:616.153.915-39

И.И. ТОПЧИЙ, А.Н. КИРИЕНКО, Т.Н. БОНДАРЬ, А.В. ЛЕСОВАЯ, Е.Н. ЩЕНЯВСКАЯ

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И МЕТАБОЛИЗМ ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

I.I. TOPCHII, A.N. KIRIENKO, T.N. BONDAR, A.V. LESOVAJA, E.N. SCHENYAVSKAYA

LIPID PEROXIDATION AND NITRIC OXIDE METABOLISM AT PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE IN THE DYNAMICS OF TREATMENT

ГУ “Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины”, г. Харьков

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, перекисное окисление липидов, оксид азота, нефропротекторная терапия.

Резюме. Активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сочетании с нарушениями метаболизма оксида азота (NO) является одним из механизмов повреждения почечной паренхимы при хронической болезни почек (ХБП). У 84 больных с ХБП изучено влияние нефропротекторной терапии на показатели, характеризующие состояние про- и антиоксидантной системы (АОС) и метаболизм NO. Установлено, что у больных с ХБП происходит существенное повышение уровней конечных продуктов ПОЛ и снижение активности АОС, наиболее выраженное у больных с хроническим гломерулонефритом. Нарушение метаболизма NO у больных с ХБП характеризуется снижением эндотелиального в сочетании с увеличением системного синтеза NO. Комплексное лечение больных с ХБП обеспечивает значительный нефропротекторный эффект и способствует восстановлению баланса в системе ПОЛ/АОС и показателей, характеризующих метаболизм NO.

Summary. Activation of lipid peroxidation processes (LP), coupled with violations of nitric oxide (NO) metabolism of is one of the renal parenchyma damage mechanisms in chronic kidney disease (CKD). In 84 patients with CKD the influence of modern combined treatment on indicators, characterizing the state of pro-, antioxidant system (AOS) and NO metabolism were studied. Significantly increased levels of LP end products and decreased AOS activity in patients with CKD, most expressed in patients with chronic glomerulonephritis, were revealed. Nitric oxide metabolism disturbances in patients with CKD was characterized by falling of endothelial coupled with increase of system NO synthesis. Integrative treatment of patients with CKD provides significant nephroprotective effect and contributes to restore the balance in the LP/AOS system and indicators, characterized NO metabolism.

ВСТУПЛЕНИЕ. Исследования патогенеза хронической болезни почек (ХБП) показали, что все заболевания почек тем или иным образом связаны с активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), приводящих к повреждению базальных и/или клеточных мембран [2, 10]. При активации ПОЛ с одной стороны, и недостаточной активности антиоксидантной системы (АОС) с другой стороны, реактивные формы кислорода способствуют освобождению протеолитических ферментов лейкоцитов, следствием чего является повреждение гломерулярной базальной мембраны. Изменения белково-

липидных комплексов цитомембран, угнетение клеточного иммунитета и потенцирование коллагенообразования приводит к развитию ишемии почечной паренхимы [6]. Помимо этого, у больных ХБП оксидантный стресс является фактором углубления нарушений в системе регуляции как сосудистого тонуса вообще, так и NO-опосредованных почечных функций (гемодинамики, транспорта жидкости и электролитов и пр.) [8]. Наличие воспалительного процесса в почках приводит к нарушению баланса между конститутивным и индуцибельным звеньями синтеза NO за счет увеличения активности индуцибельной изоформы NO-синтазы (iNOS) и вторичной утраты экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [1]. Активное превращение синтезированного iNOS оксида азота в пероксинитрит на фоне оксидантного стресса не только приводит к утрате вазодилаторных, антиагрегационных, антиадгезивных эффектов NO, но и создает условия для развития нитрозативного

Топчий Иван Иванович
тел. (057) 370 61 79

стресса, реализации цитотоксических свойств NO и дальнейшего повреждения почечных тканей. В то же время, происходит ингибирование eNOS и возникает ситуация локального относительного дефицита NO [8].

В связи с вышеизложенным, целью работы является определение влияния нефропротекторной терапии на процессы ПОЛ и метаболизм оксида азота у больных ХБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследовании принимали участие 84 больных ХБП, которые находились на лечении в отделении артериальной гипертензии и заболеваний почек ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», из них 21 пациент - с гипертонической болезнью (ГБ), 27 больных - с хроническим пиелонефритом (ХПН) и 36 человек - с гломерулонефритом (ХГН). Диагноз ХБП устанавливали в соответствии с классификацией, принятой на II Национальном съезде нефрологов Украины в 2005 г. Стадию заболевания определяли с учетом показателей функции почек по формуле Кокрофта, т.е. скорость клубочковой фильтрации у больных был не ниже 90 мл/мин./1,73 м², а уровень креатинина плазмы не превышал 0,123 ммоль/л. Стадии артериальной гипертензии устанавливали в соответствии с классификацией поражения органов-мишеней (Доклад Комитета Экспертов ВООЗ по АГ, 1996 г.), рекомендованной к использованию Украинским научным обществом кардиологов (1999 г.) и утвержденной VI Конгрессом кардиологов Украины (2000 г.).

Верификацию диагноза проводили на основе данных клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Исследования проводили дважды: в 1-3 день пребывания в стационаре и через 2 недели лечения. Забор проб крови проводили из локтевой вены в период между 7 и 9 часами утра натощак, мочу собирали утром после ночного сна. Из диеты пациентов исключали продукты, содержащие нитриты/нитраты (парниковые овощи, рыбные и колбасные изделия).

Среди обследованных было 48 женщин и 36 мужчин в возрасте от 29 до 74 лет, средний возраст которых составил (42,5+5,6) лет.

Все больные получали нефропротекторную терапию, в которую входили иАПФ – периндоприл в дозе 5 - 10 мг/сутки или БРА II – лосартан в дозе от 25 до 100 мг/сутки. Дозу препарата подбирали индивидуально в зависимости от уровня артериального давления (АД).

Контрольную группу составили 10 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основных групп.

Про-антиоксидантный статус оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) и сульфгидрильных групп (SH-групп) спектрофотометрическим методом. Уровень МДА определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [3], SH-групп - с реактивом Элмана [7]. Эндогенный синтез оксида азота (NO) оценивали по содержанию стабильных метаболитов – нитрита (NO₂) и нитрата (NO₃) в плазме крови и в моче. Концентрацию (NO₂) и (NO₂+NO₃) в плазме венозной крови и в моче определяли фотометрическим методом по реакции Грисса, причем для измерения концентрации суммы (NO₂+NO₃) проводили предварительное восстановление нитрата в нитрит с использованием цинковой пыли [4].

Математический анализ метрических данных проводили с использованием методов вариационной статистики по стандартным лицензионным компьютерным программам. Отличия между группами средних величин и их погрешностью (M±m) оценивали с помощью критерия Стюдента-Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Согласно полученным данным, уровень конечного продукта ПОЛ – МДА в плазме крови больных с ХПН и ХГН был в 2,49 и 2,58 раза выше по сравнению с пациентами контрольной группы (P<0,01), и в 1,24 и 1,28 – по сравнению с больными ГБ (P<0,05), соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Содержание МДА и SH-групп в плазме крови больных с ХГН, ХПН и ГБ в динамике лечения (M ± m)

Группа пациентов	МДА, мкмоль/л		SH-группы, ммоль/л	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Контроль (n = 10)	3,15±0,20	-	1,56±0,08	-
ГБ (n = 21)	6,35 ± 0,31◇	5,29 ± 0,57◇†	1,35 ± 0,15	1,69±0,12†
ХПН (n = 27)	7,85 ± 0,68◇*	5,86 ± 0,62◇†	1,22 ± 0,18◇	1,31 ± 0,17
ХГН (n = 36)	8,12 ± 0,55◇*	6,02 ± 0,79◇†	1,18 ± 0,16◇	1,24 ± 0,19◇

Примечания:

◇ – p< 0,05 – достоверность разницы показателей в сравнении с контролем;

* – p< 0,05 – достоверность разницы показателей в сравнении с больными с ГБ;

† – p< 0,05 – достоверность разницы показателей в сравнении с показателями до лечения.

У больных с ХПН и ХГН также выявлено снижение содержания SH-групп – на 21,8% и 24,4% по сравнению с контролем ($P < 0,05$), соответственно, что может быть связано с их повышенным потреблением в условиях активации ПОЛ. Соотношение МДА/SH в контроле составило 2,02, у больных с ГБ – 4,7; с ХПН – 6,43 и с ХГН – 6,88. Анализируя изучаемые показатели, можно отметить, что наибольшая активация ПОЛ и снижение активности АОС, наблюдались в группе больных с ХГН. Этот факт свидетельствует о том, что иммунные механизмы в большей мере, чем воспалительные нарушают баланс в системе ПОЛ/АОС и тем самым индуцируют более глубокие повреждения клеточных мембран почек.

В процессе двухнедельного лечения уровни МДА в плазме крови больных с ХПН и ХГН снижались на 25,4% и 25,9%, соответственно ($P < 0,05$), тогда как содержание SH-групп достоверно не изменялось. В то же время, у больных с ГБ после лечения отмечено как снижение уровня МДА

(на 16,7%, $P < 0,05$), так и повышение содержания SH-групп в плазме крови (на 25,2%, $P < 0,05$), что свидетельствует о более благоприятном течении заболевания у пациентов с ГБ. Полученные данные подчеркивают возможность коррекции дисбаланса в системе ПОЛ/АОС с использованием приведенной выше схемы нефропротекторной терапии только у больных с не осложненной ГБ, тогда как коррекция дисфункции в системе антиоксидантной защиты у пациентов с ХПН и ХГН нуждается в более длительном сроке лечения.

При анализе показателей МДА и SH-групп в моче больных с ХГН, ХПН (табл. 2) наблюдались сдвиги, аналогичные тем, что выявлены в плазме крови больных этих категорий. Однако проявления дисбаланса в системе ПОЛ/АОС у больных с ХПН и ХГН были значительно более выражены по сравнению с плазмой крови: соотношение МДА/SH у пациентов с ГБ составило 11,7, с ХПН – 20,5 и с ХГН – 64,0.

Таблица 2

Содержание МДА и SH-групп в моче больных ХГН, ХПН и ГБ в динамике лечения ($M \pm m$)

Группа пациентов	МДА, мкмоль/л		SH-группы, ммоль/л	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ГБ (n = 21)	7,55±0,41	5,27±0,37†	0,64±0,08	0,89±0,09†
ХПН (n = 27)	8,64±0,61*	6,88±0,53*†	0,42±0,06*	0,63±0,07*†
ХГН (n = 36)	11,52±0,98*	9,31±0,84*†	0,18±0,03*	0,24±0,05*

Примечания:

* – $p < 0,05$ – достоверность разницы показателей в сравнении с группой больных с ГБ;

† – $p < 0,05$ – достоверность разницы показателей в сравнении с показателями до лечения.

После проведенной терапии у всех пациентов отмечено снижение уровня МДА и повышение содержания SH-групп (за исключением группы с ХГН), хотя показатели в группах больных с ХПН и ХГН оставались достоверно отличными от таковых у пациентов с неосложненной ГБ (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности определения уровней МДА и SH-групп в плазме крови и моче для более ранней диагностики прогрессирования заболевания у больных с почечной и сердечно-сосудистой патологией и контроля эффективности терапии.

При изучении содержания стабильного метаболита оксида азота – NO_2 в плазме крови установлено, что показатель был достоверно ниже, чем в контроле, во всех группах пациентов (табл. 3). Поскольку известно, что основным источником нитрита является окисленный NO , синтезированный NO -синтазами, причем больше 70% плазменного нитрита образуется при участии именно eNOS [11], снижение уровня NO_2 можно рассматривать как свидетельство снижения NO -продуцирующей способности эндотелия.

Таблица 3

Содержание нитрита (NO_2) и суммы ($NO_2 + NO_3$) в плазме крови больных ГБ, ХПН и ХГН в динамике лечения ($M \pm m$)

Группа пациентов	(NO_2) , мкмоль/л		$(NO_2 + NO_3)$, мкмоль/л	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Контроль (n=10)	3,21±0,13	-	26,76±2,45-	-
ГБ (n=21)	2,25±0,25 *	2,86±0,14 #	33,03±2,33 *	27,11±2,40 #
ХПН (n=27)	1,90±0,11 *	2,35±0,28 *#	49,13±3,83 *	52,21±3,29
ХГН (n=36)	1,77±0,12 *	1,84±0,18 *	66,22±8,25 *	62,51±7,22

Примечания:

* - $p < 0,05$ достоверность разницы показателей в сравнении с контролем;

- $p < 0,05$ достоверность разницы показателей в сравнении с показателями до лечения.

В то же время, концентрация в плазме суммы ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) в группах больных с ГБ, ХПН и ХГН оказалась в 1,23 ($p < 0,05$), 1,85 ($p < 0,05$) и 2,47 ($p < 0,01$) раза выше, чем в контрольной группе, соответственно, причем показатель в группе больных с ХГН достоверно превышал его значения в группе больных с ХПН (в 1,35 раза, $p < 0,05$). Повышение содержания суммы ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) в плазме крови больных с ХБП происходило параллельно с увеличением концентрации маркера оксидантного стресса МДА (Табл. 1).

Выявленные изменения отражают снижение региональной активности eNOS под влиянием нарастающей нагрузки на эндотелий у больных с ГБ (дислипидемии, оксидативный стресс, гемодинамическая нагрузка повышенным АД), приводящее к нарушения в системе NO-опосредованной регуляции сосудистого тонуса. Повышение содержания суммы ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) свидетельствует об увеличении индуцибельного синтеза NO, обусловленного повышенной провоспалительной активностью у этих групп пациентов.

Проведенное лечение приводило к достоверному возрастанию содержания нитрита в плазме крови больных с ГБ на 27 % ($p < 0,05$), у больных с ХПН на 24 % ($p < 0,05$). У группы больных с ХГН значимых изменений показателя выявлено не было ($p > 0,05$) и он оставался

существенно ниже по сравнению со значением в группе контроля ($p < 0,05$). Выраженное снижение суммы ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) после проведения нефропротекторной терапии происходило только в группе больных с ГБ - на 21 % ($p < 0,05$), причем после лечения показатель не отличался от группы контроля. Сохранение высоких концентраций суммы ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) у больных с ХПН и ХГН после терапии может быть обусловлено нарастанием аутоиммунного процесса и образованием метаболитов оксида азота за счет сохранения высокой активности индуцибельной NO-синтазы.

По данным литературы, почечная экскреция нитритов и нитратов достаточно объективно отражает состояние системного синтеза и скорость метаболизма NO, поскольку, с одной стороны, почки являются основным органом, который отвечает за экскрецию эндогенных и экзогенных нитритов и нитратов, а с другой – между величинами канальцевой загрузки и реабсорбции нитрата существует линейная зависимость [9].

При анализе уровня нитрита, а также суммы ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) в моче установлено, что максимальная концентрация обоих показателей наблюдается в группе больных с ХПН, что свидетельствует о повышении системного синтеза NO и может быть обусловлено наличием воспалительных изменений в мочевыводящих путях (табл. 4).

Таблица 4

Содержание нитрита (NO_2) и суммы ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) в моче больных ХГН, ХПН и ГБ в динамике лечения ($M \pm m$)

Группа пациентов	(NO_2), мкмоль/л		($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$), мкмоль/л	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Контроль (n=10)	0,12±0,04	-	345,8±28,4	-
ГБ (n=21)	0,82±0,04 *	0,67±0,03 *#	686,52±52,71 *	543,53±46,14 *#
ХПН (n=27)	2,61±0,31 *†	2,68±1,12 *†#	957,12±33,32 *†	1016,42±52,83 *†
ХГН (n=36)	0,98±0,05 *	0,85±0,05 *#	571,13±53,84 *	568,84±44,22 *

Примечания:

* - $p < 0,05$ достоверность разницы показателей в сравнении с контролем;

† - $p < 0,05$ достоверность разницы показателей в сравнении с группой больных с ГБ;

- $p < 0,05$ достоверность разницы показателей в сравнении с показателями до лечения.

В динамике лечения в моче больных отмечено достоверное снижение уровня NO_2 только у больных с ГБ и ХГН на 18,0% и 13,3%, соответственно, ($p < 0,05$). Содержание суммы ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) под влиянием нефропротекторной терапии уменьшалась у больных с ГБ – на 21 % ($p < 0,05$), тогда как у пациентов с ХПН и ХГН показатель не претерпел достоверных изменений.

ОБСУЖДЕНИЕ. В нормально функционирующих клетках почек реакции свободнорадикального окисления ограничиваются антиоксидантными ферментами и природными антиоксидантами, важнейшими из которых явля-

ются сульфгидрильные соединения. Нарушение равновесия между процессами ПОЛ и активностью антиоксидантной системы в условиях патологии приводит к лавинообразной реакции перекисления, дисфункции и гибели клеток [12, 13]. Кроме того, дефицит восстановленных сульфгидрильных соединений нарушает процессы стабилизации и депонирования NO в форме нитрозотиолов в сосудистом русле [5].

В условиях повреждения почечной паренхимы на фоне гипертонической болезни (ГБ) развивается порочный круг – аутоокисление мембран нарушает их проницаемость, что, в

свою очередь, приводит к активации процессов свертывания крови, запуску аутоиммунных механизмов, дальнейшей активации свободно-радикального ПОЛ, микротромбообразованию в почках. При уменьшении почечного кровотока и ухудшении микроциркуляции развивается процесс альтерации цитомембран почечной ткани, которая ведет к снижению клубочковой фильтрации и уменьшению фильтруемой фракции натрия. Дефицит потребления кислорода почкой и развитие гипоксии может стать причиной появления второй волны лавинообразного образования свободных радикалов. Процесс хронического воспаления при разных вариантах ХБП в дальнейшем поддерживается по схеме: повреждение – воспаление – фиброз ткани. Воспалительное повреждение органов связывают с «кислородным взрывом» в фагоцитах крови и тканей и последующим образованием активных радикалов кислорода, в том числе оксида азота и пероксинитрита. Локальное взаимодействие активных форм кислорода с липидными и белковыми молекулами, инициирует процессы ПОЛ, изменяет проницаемость мембран, активность мембраносвязанных и цитозольных ферментов, что приводит не только к гибели бактерий, но и повреждает ткани пораженных почек [10, 14].

Полученные нами результаты исследования свидетельствуют о том, что развитие и прогрессирование ХПН связано с активацией процессов ПОЛ и истощением системы антиоксидантной защиты. Нарастающее состояние оксидативного стресса является фактором углубления относительного дефицита эндотелиального NO, формирующегося вследствие метаболической и гемодинамической нагрузки у больных с ХБП. Система регуляции сосудистого тонуса также становится более уязвимой из-за нарушения процессов депонирования NO в форме нитрита, который мог бы высвободиться избирательно при ацидозе и/или состояниях гипоксий и, таким образом, обеспечивать физиологический резерв, удовлетворяющий потребности в NO во время патологических эпизодов [5]. Хотя индуцибельное звено синтеза NO остается достаточно мощным у больных с ХГН и ХПН, поступление дополнительного количества оксида азота в циркуляцию на фоне активации свободнорадикального окисления является фактором дальнейшего повреждения тканей вследствие образования высокотоксичного метаболита NO – пероксинитрита, не обладающего вазодилаторными и антиагрегационными свойствами своего предшественника. Фармакологическая нефропротекторная терапия улучшает про-антиоксидантный баланс у больных с ХБП и тормозит последующее развитие дисфункции в системе ПОЛ/АОС у больных с ГБ, тем самым способствуя повыше-

нию стабильности оксида азота и предотвращению повреждающего действия свободнорадикальных метаболитов NO.

ВЫВОДЫ:

1. Для больных с ХГН и ХПН характерно существенное повышение уровней конечных продуктов ПОЛ и снижение активности АОС как в плазме крови, так и в моче, что свидетельствует о целесообразности использования этих показателей в качестве диагностических маркеров прогрессирования заболевания у больных с почечной и сердечно-сосудистой патологией.
2. Более выраженные изменение уровней МДА и SH-групп у больных с ХГН указывают на то, что иммунные механизмы в большей мере, чем бактериальное воспаление нарушают баланс в системе ПОЛ/АОС и тем самым индуцируют более глубокие повреждения клеточных мембран почек.
3. Нарушение метаболизма оксида азота у больных с ХБП характеризуется снижением эндотелиального и увеличением системного синтеза NO, обусловленного активностью воспалительного процесса у этих групп пациентов, а нефропротекторная терапия приводит к улучшению баланса в системе ПОЛ/АОС и показателей, характеризующих метаболизм NO.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Вплив лікування на активність NO-синтаз та вміст стабільних метаболітів оксиду азоту у хворих на діабетичну нефропатію [Текст] / Топчій І. І.; Тверетінов А. Б.; Денисенко В. П. [та інш.] // Медицина сьогодні і завтра. – 2007. – № 2. – С. 98–102.
2. Дудар, І. Стан про-антиоксидантної системи у хворих із хронічною нирковою недостатністю / І. Дудар, Е. Красюк, Г. Афоніна [Текст] // Ліки України. – 2003. – № 10 – С. 14–16.
3. Захарія, Е. А. Лабораторна діагностика ішемічної болізни серця [Текст] / Е. А. Захарія, Ю. І. Децик. – М., 1989. – С. 73.
4. Кіселик, І.О. Особливості визначення нітратів та нітритів у крові хворих на вірусні гепатити та жовтяниці іншої етіології [Текст] / І. О. Кіселик, М. Д. Луцик, Л. Ю. Шевченко // Лабораторна діагностика. – 2001. – № 3. – С.43–45.
5. Нітрити як джерело оксиду азоту у хворих із хронічною хворобою нирок [Текст] / І. І. Топчій, Т. М. Бондар, А. О. Несен [та інш.] // Журн. АМН України. – 2008. – Т. 14. – № 3. – С. 517–526.
6. Пиріг, Л.А. Перекисне окислення ліпідів та процеси мембрано-стабілізації при гломерулонефриті у хворих різного віку [Текст] / Л.А. Пиріг, І.О. Дудар, Г.Г. Нікуліна // Журнал АМН України. – 2001. – №2 – С. 285–296.
7. Практикум по біохімії [Текст] / Под ред. С. Е. Северина, Т. А. Соловьевой.- М.: Изд-во МГУ, 1989 г. – С. 160–161.

8. Топчий И.И. Окислительный стресс, повышение содержания асимметричного диметиларгинина и разобшенность NO-синтаз как факторы развития артериальной гипертензии при хронической болезни почек // Укр. тер. журн. — 2007. — № 3. — С. 8-15.
9. Godfrey M. Renal handling of circulating nitrates in anesthetized dogs [Text] / M. Godfrey, D.S. Majid // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 1998. — Vol. 275 (1). — F68–F73.
10. Massy, Z.A. The role of oxidative stress in chronic kidney disease [Text] / Z.A. Massy, P. Stenvinkel, T.B. Druke // Semin. Dial. — 2009. — Vol. 22(4). — P. 405–408.
11. Nitrite is a signaling molecule and regulator of gene expression in mammalian tissues [Text] / N.S. Bryan, B.O. Fernandez, S.M. Bauer [et al.] // Not. Chem. Biol. — 2005. — Vol.1. — P. 290–297.
12. Pedzik, A. Oxidative stress in nephrology [Text] / A. Pedzik, M. Paradowski, J. Rysz // Pol. Merkur Lekarski. — 2010. — Vol. 28(163). — P. 56–60.
13. Prevention of renal injury and endothelial dysfunction by chronic L-arginine and antioxidant treatment [Text] / M.G. Arellano-Mendoza, H. Vargas-Robles, L. Del Valle-Mondragon [et al.] // Ren. Fail. — 2011. — Vol. 33(1).-P. 47-53.
14. Study of oxidative stress in advanced kidney disease [Text] / Puchades Montesa M.J., González Rico M.A., Solís Salguero M.A. [et al] // Nefrologia. — 2009. — Vol. 29(5). — P. 464–473.

Надійшла до редакції 08.12.2011

Прийнята до друку 22.12.2011

© ДУДАР І.О., БУШТИНСЬКА О.В., ГОНЧАР Ю. І., КЛИМ А.А., 2012

УДК: 616.61-085.38-073.27:616.8-009.613.7

І.О.ДУДАР, О.В.БУШТИНСЬКА*, Ю. І. ГОНЧАР, А. А. КЛИМ*

СИНДРОМ НЕСПОКІЙНИХ НІГ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ У ГЕМОДІАЛІЗНИХ ПАЦІЄНТІВ, КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ГАБАПЕНТИНУ

I.O.DUDAR, O.V.BUSHTINSKA*, I. I. GONCHAR, A. A. KLIM*

RESTLESS LEGS SYNDROME AND QIALITY OF LIFE IN HEMODIALYSIS PATIENTS, CLINICAL EFFICIENCY OF GABAPENTIN

ДУ “Інститут нефрології НАМН України”, м. Київ

КЗ ТОР „Тернопільська університетська лікарня”, м. Тернопіль*

Ключові слова: синдром неспокійних ніг, програмний гемодіаліз, габапентин, якість життя.

Резюме. В исследовании изучалась клиническая эффективность габапентина при синдроме беспокойных ног (СНН) и влияние СНН на качество жизни пациентов на программном гемодиализе. Использовались опросник оценки качества жизни SF-36, для диагностики СНН-критерии Бразработанные международной группой RLS - IRLSSG (International Restless Legs Syndrome Study Group). Было выявлено, что СНН существенно ухудшает КЖ пациентов, которые лечатся программным гемодиализом. Применение габапентина в течение 4 недель в дозе 300 мг на ночь уменьшает интенсивность проявлений СНН, путем уменьшения неприятных ощущений (парестезий) и улучшает показатели КЖ пациентов с СНН, которые лечатся программным гемодиализом

Summary. In research clinical efficiency of gabapentin at RLS and influence of RLS was studied on quality of life for patients on haemodialysis. Used questionnaire of estimation of quality of life of SF-36, and for diagnostics of RLS - 4 criteria are worked out by an international group RLS - IRLSSG (International Restless Legs Syndrome Study Group). It was educed that RLS substantially worsens quality of life patients that treat oneself haemodialysis. Application of gabapentin during 4 weeks in a dose 300 mg on night diminish intensity of displays of RLS, by reduction of the unpleasant feeling (paresthesias) and improves the indexes of quality of life of patients from RLS, that treat oneself program haemodialysis.

ВСТУП. В галузі нефрології проблема замісної ниркової терапії (ЗНТ) при хронічній хворобі нирок є однією з найактуальніших проблем.

Це зумовлено багатьма факторами, серед яких переважно молодий вік пацієнтів, втрата працездатності, значна вартість лікування.

Існує три основних шляхи лікування таких пацієнтів: програмний гемодіаліз (ГД), трансплантація нирки від живого чи мертвого донора та перитонеальний діаліз (ПД).

За останні роки проблемі оптимізації лікування пацієнтів, що лікуються на ЗНТ надається велика увага. Удосконалення тактики лікування і технології проведення діалізу виживання паці-

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

ентів на ЗНТ перестала бути єдиним критерієм результату лікування. Важливе значення набула якість життя хворих. Діалізні пацієнти зберігають залежність від процедури діалізу, медичного обладнання, персоналу, дотримання дієти, споживання рідини, вживання медикаментів, страждають від втрати роботи і свободи пересування, виникнення статевої дисфункції [1].

Одним з факторів, що суттєво впливає на якість життя є синдром неспокійних ніг (СНН). У хворих з хронічною хворобою нирок (ХХН) V стадії, які лікуються діалізними методами, він зустрічається у 15-60% [2,3].

Поширеність безсоння у зв'язку з СНН в діалізних пацієнтів коливається від 57% - 83% [4,5,6].

На особливу увагу заслуговують коморбідні стани у діалізних пацієнтів, які істотно погіршують якість їх життя. Проведені дослідження свідчать, що СНН, можливо, є причиною розвитку як психічних розладів (депресія, неспокій), так і соматичних хвороб (підвищений кров'яний тиск і серцево-судинні захворювання). Виявлено, що СНН у діалізних пацієнтів є чинником, що підвищує ризик смертності. Тому, ті з пацієнтів хто має клінічно істотні симптоми СНН мають збільшену коморбідність і знаходяться в групі ризику несприятливого прогнозу [7]. В основі високої серцево-судинної захворюваності та смертності таких пацієнтів, можливо, лежить руйнування нормального циркадного ритму відпочинку/діяльності. Підтверджено, що існує асоціація між важкістю RLS та ризиком виникнення нових серцево-судинних подій. Так чим важчий RLS там вищий ризик виникнення серцево-судинних захворювань [8]. У зв'язку з цим актуальним є вивчення симптомів та синдромів, в тому числі СНН, що сприяють прогресуючому зниженню якості життя та зростанню смертності пацієнтів, які лікуються методами замісної ниркової терапії. А також вивчення методів його лікування, та профілактики.

Серед фармацевтичних засобів лікування СНН, широко застосовується габапентин, що входить до групи протисудомних препаратів. Габапентин є структурним аналогом γ -аміномасляної кислоти (ГАМК). Він має модулюючий вплив на NMDA-рецептори, блокує $\alpha 2\delta$ -субодиницю кальцієвих каналів, знижує вивільнення моноамінів, зменшує синтез та транспорт глутамату. Його перевагами є: незначна кількість протипоказів, швидке настання терапевтичного ефекту, мінімальний ризик сторонніх ефектів. Застосовується в дозі від 300 до 2100 мг/добу. Для попередження побічних ефектів рекомендується починати з дози 100-300 мг/добу, поступово збільшуючи дозу до отримання ефекту лікування. Всю добову дозу призначають одноразово у вечірній час або в 2-3 прийоми [9].

МЕТА РОБОТИ: вивчення впливу синдрому неспокійних ніг на якість життя діалізних пацієнтів та клінічної ефективності габапентину на перебіг СНН.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ: до дослідження було залучено 60 хворих на ХХН VD ст., які лікувались програмним ГД на базі Тернопільської університетської клініки у відділенні гемодіалізу протягом 2009-2010 років.

Критеріями включення в дослідження були: вік більше 18 років, лікування ГД понад 3 місяці, наявність чи відсутність синдрому неспокійних ніг (СНН), письмова згода на участь у дослідженні. Критеріями виключення вважались: наявність гострих чи загострення хронічних захворювань печінки (вірусні гепатити, підвищення рівнів ферментів печінки (АЛТ, АСТ) більш, ніж у 3 рази); наявність онкологічних захворювань; встановлений діагноз ішемічної хвороби серця, наявність ЦД 2 типу, гострого порушення мозкового кровообігу, тромбозу судин, пацієнти з аритміями, які потребують корекції антиаритмічними засобами (шлуночкові екстрасистолії, миготіння та тріпотіння передсердь, пароксизмальні тахікардії, синдром брадисистолії); пацієнти, які отримують циклоспорин, такролімус, антибіотики макролідного ряду, фібрати, нікотинову кислоту; вагітність або лактація; відмова пацієнта.

Наявність СНН встановлювалась на основі 4 критеріїв, розроблених міжнародною групою RLS-IRLSSG (International Restless Legs Syndrome Study Group):

1. Необхідність рухів ногами, що викликана неприємними відчуттями (парестезії).
2. Руховий неспокій, що включає один/обидва типи:
 - а) свідомі рухи для зменшення симптомів;
 - б) короткі (0,5-10 с) періоди підсвідомих (мимовільних) рухів, які зазвичай періодично повторюються та виникають переважно під час відпочинку та сну;
3. Симптоми виникають або підсилюються під час відпочинку та значно полегшуються під час фізичної активності, особливо при ходьбі;
4. Виражена циркадність симптомів (залежність від часу доби). Симптоми підсилюються у вечірній та нічний час (максимум між 22 та 02 годинами) та послаблюються вранці.

Оцінку інтенсивності проявів СНН проводили шляхом аналізу заповнених пацієнтами візуально-аналогових шкал з наступною оцінкою інтенсивності проявів від 0 до 100 балів та підрахунку середньої.

Опитувальник оцінки якості життя SF – 36 (згідно методики «спосіб оцінки якості життя хворих, які лікуються програмним гемодіалізом» заявка на реєстрацію №2003119917 від 04.10.03).

Опитувальник містить 36 питань основного модуля, доповнених багатопунктовими шкалами, націленими конкретно на хворих з хронічною хворобою нирок, які лікуються гемодіалізом. Кожне питання оцінюється від 0 до 100 балів. Результати оцінюються за сумою по наступних шкалах: симптом/проблеми (симптоми захворювання нирок) – «symptoms of kidney disease», вплив ниркового захворювання на повсякденне життя – «effect of kidney disease», обтяжливість захворювання – «burden of kidney disease», SF – 12 – коротка форма загальної оцінки здоров'я, фізичний сумарний компонент - «Physical health composite», психічний сумарний компонент – «Mental health composite», загальну суму балів.

Всім хворим ГД проводився за стандартною програмою (3 рази на тиждень по 4 - 4,5 год.) на діалізних апаратах фірми Gambro (AK-95 та INOVA) з використанням бікарбонатного діалізуючого розчину. Процедура здійснювалась на індивідуально підібраних діалізаторах фірми Gambro (14L, 17L). Швидкість кровотоку складала 250 - 300 мл/хв. Одержана доза діалізу - діалізний індекс Kt/V $\geq 1,2$.

Також оцінювались антропометричні та загально клінічні дані.

Хворі на ХХН ВД ст. були розподілені на дві групи. Перша група пацієнти без СНН – 20 осіб і друга група – з СНН – 40 осіб.

В подальшому друга група була розділена на дві підгрупи:

Підгрупа I (порівняння) - 20 осіб, які додержувалися рекомендованої дієти, отримували гіпотензивну, за необхідності – антианемічну терапію (залізо, еритропоєтини), за наявності показань - лікування вторинного гіперпаратиреозу (карбонат кальцію, вітамін D₃).

Підгрупа II (лікування) - 20 осіб, які додатково отримували габапентин у дозі 300 мг однократно за дві години до сну. Використовувався препарат «Габагама» виробництва компанії «Вьорваг Фарма ГмБХ і Ко. КГ» (Німеччина).

Тривалість лікування становила 4 тижні. Перед початком та наприкінці дослідження проводилось анкетування та забір сироватки крові для лабораторних досліджень.

Аналізувалась динаміка клінічних показників та результати анкетування. У всіх пацієнтів було проведено анкетування для оцінки ЯЖ та інтенсивності проявів СНН на початку дослідження. У пацієнтів з СНН анкетування проведено й наприкінці дослідження.

Статистичну обробку даних виконували за допомогою програмного пакету Statistica 6,0. значення досліджуваних показників представлені, як рівні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загальна характеристика пацієнтів обох груп подана в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники пацієнтів без та з СНН

	Пацієнти без СНН	Пацієнти з СНН	
		підгрупа I	підгрупа II
Кількість пацієнтів (n)	20	20	20
Вік (роки)	47,88 \pm 3,25	42,88 \pm 4,89	51,13 \pm 3,56
Зріст (см)	174,19 \pm 3,37	170,00 \pm 2,83	166,44 \pm 1,91
Вага (кг)	74,29 \pm 4,38	71,05 \pm 5,01	73,15 \pm 4,52
ІМТ (кг/м ²)	24,32 \pm 1,08	24,73 \pm 1,40	26,57 \pm 1,77
Тривалість лікування ГД (місяці)	49,00 \pm 9,45	43,00 \pm 7,43	43,44 \pm 8,06
Годин ГД за тиждень	10,99 \pm 0,42	10,50 \pm 0,55	11,24 \pm 0,35
Сечовина сироватки перед ГД (ммоль/л)	28,19 \pm 0,56	28,24 \pm 0,61	28,22 \pm 0,58
Ультрафільтрація за ГД (л)	2,61 \pm 0,30	3,02 \pm 0,13	2,67 \pm 0,28
Kt/V	1,03 \pm 0,02	1,02 \pm 0,03	1,01 \pm 0,01
САТ вечір (мм рт. ст.)	137,94 \pm 7,28	145,63 \pm 6,37	153,75 \pm 5,67
Об'єм діурезу (л)	221,25 \pm 84,05	200,00 \pm 72,75	350,00 \pm 92,12
Гемоглобін (г/л)	100,69 \pm 1,72	101,06 \pm 1,59	100,88 \pm 1,48
Феретин(мкг/л)	261,88 \pm 4,06	260,81 \pm 3,28	261,75 \pm 3,61
Відсоток насичення трансферину (%)	28,44 \pm 0,85	28,31 \pm 0,84	28,38 \pm 0,83

Наведені в таблиці дані свідчать, що групи пацієнтів не відрізнялись за гендерним складом. Також не виявлено достовірних відмінностей за антропометричними та загально клінічними показниками між групами. Отже можна констатувати, що за цими ознаками групи пацієнтів були однорідними.

В результаті проведеного анкетування за допомогою опитувальника оцінки якості життя SF – 36 у всіх пацієнтів нами було виявлено, що є достовірні відмінності між групою хворих без СНН та підгрупами I та II (табл. 2).

Таблиця 2

Показники якості життя пацієнтів без та з СНН (початок дослідження)

Шкали SF-36	Пацієнти без СНН n=20	Пацієнти з СНН до лікування	
		Підгрупа I n=20	підгрупа II n=20
ЯЖ (бали)	74,26±8,69	49,20±4,34*	48,37±3,66*
Симптоми захворювання (бали)	81,77±3,93	65,33±4,38	68,80±3,67
Вплив на повсякденне життя (бали)	79,30±4,96	52,15±4,14	56,45±3,69
Обтяжливість захворювання (бали)	34,77±5,69	26,95±4,16*	18,36±4,19*
SF-12 (бали)	76,31±24,24	38,83±5,97*	34,56±5,62*
Фізичний сумарний компонент (бали)	46,88±6,89	30,47±5,67*	32,29±6,33*
Психічний сумарний компонент (бали)	106,25±49,34	47,19±7,29*	36,82±5,66*

Примітка: * - достовірні відмінності між групою пацієнтів без СНН та підгрупами пацієнтів з СНН (p<0,05)

Так за показником «ЯЖ» відмінності між групою хворих без СНН та підгрупою I становлять 74,26±8,69 проти 49,20±4,34, відповідно p<0,024, а між групою хворих без СНН та підгрупою II 74,26±8,69 проти 48,37±3,66, відповідно p<0,026. За «впливом на повсякденне життя» відмінності між групою хворих без СНН та підгрупами I і II становили 79,30±4,96 проти 52,15±4,14 та 56,45±3,69, відповідно p<0,002 та p<0,00005. За показниками «симптоми захворювання» - 81,77±3,93 проти 65,33±4,38 та 68,80±3,67, відповідно p<0,01 та p<0,02. За такими показниками, як обтяжливість захворювання, SF-12, фізичний сумарний та психічний сумарний компонент показники достовірно не

відрізнялись між групами. Показники ЯЖ між підгрупами I та II достовірно не відрізнялись.

Отже можна констатувати, що СНН знижує ЯЖ у пацієнтів, які лікуються програмним гемодіалізом.

Аналіз впливу габапентину на інтенсивність проявів СНН, що проводився з використанням візуально-аналогової шкали, показав достовірне зменшення балів у пацієнтів підгрупи II після проведеного лікування з 51,25±2,79 до 35,83±3,77 (p<0,01). У групі порівняння (підгрупа I) різниці між показниками не виявлено. Це свідчить, що габапентин зменшує інтенсивність проявів СНН, шляхом зменшення неприємних відчуттів (табл. 3).

Таблиця 3

Інтенсивність проявів СНН до та після лікування габапентином

	Інтенсивність проявів СНН (бали)
Пацієнти з СНН (початок дослідження)	
підгрупа I	45,83±2,40
підгрупа II	51,25±2,79*
Пацієнти з СНН (кінець дослідження)	
підгрупа I	45,42±2,26
підгрупа II	35,83±3,77*

Примітка: * - достовірні відмінності (p<0,05)

Ефект лікування габапентином ми оцінювали, як: добрий (відсутність всіх симптомів захворювання після проведеного лікування, або зменшення інтенсивності симптомів СНН за шкалою понад 70%), задовільний (зменшення інтенсивності симптомів СНН за шкалою в межах 30%-70%) та відсутність ефекту (зменшення інтенсивності симптомів СНН за шкалою менше 30%). За клінічною ефективністю пацієнти

розподілилися наступним чином: у 10 пацієнтів спостерігався добрий ефект лікування, у 7- задовільний, у 3 – ефект лікування був відсутнім.

Позитивний вплив лікування габапентином підтвердився результатами оцінки показників ЯЖ. Отримані дані констатували достовірне збільшення показників ЯЖ пацієнтів II підгрупи після лікування за більшістю шкал опитувальника SF-36 (табл. 4).

Таблиця 4

Показники якості життя пацієнтів підгрупи II до та після лікування габапентином

Шкали SF-36	Підгрупа II (до лікування габапентином) n=20	Підгрупа II (після лікування габапентином) n=20
ЯЖ (бали)	48,37±3,66**	51,21±3,39**
Симптоми захворювання (бали)	68,80±3,67*	72,62±3,14*
Вплив на повсякденне життя (бали)	56,45±3,69*	61,81±3,47*
Обтяжливність захворювання (бали)	18,36±4,19	18,75±4,13
SF-12 (бали)	34,56±5,62**	40,21±5,46**
Фізичний сумарний компонент (бали)	32,29±6,33*	38,02±6,25*
Психічний сумарний компонент (бали)	36,82±5,66	36,90±4,85

Примітка: * - достовірні відмінності (p<0,05)

** - достовірні відмінності (p<0,01)

Наведені в таблиці 5 дані демонструють, що на кінець дослідження показники ЯЖ у групі пацієнтів, котрі одержували габапентин (під-

група II) за шкалами «Симптоми захворювання» та «Вплив на повсякденне життя» є достовірно більшими, ніж у групі порівняння (підгрупа I).

Таблиця 5

Показники якості життя пацієнтів з СНН (кінець дослідження)

Шкали SF-36	Пацієнти з СНН після лікування	
	підгрупа I n=20	підгрупа II n=20
ЯЖ (бали)	49,53±4,22	51,21±3,39
Симптоми захворювання (бали)	63,61±4,31*	72,62±3,14*
Вплив на повсякденне життя (бали)	52,54±4,20*	61,81±3,47*
Обтяжливність захворювання (бали)	26,95±4,16	18,75±4,13
SF-12 (бали)	39,29±5,83	40,21±5,46
Фізичний сумарний компонент (бали)	31,51±5,47	38,02±6,25
Психічний сумарний компонент (бали)	47,08±7,26	36,90±4,85

Примітка: * - достовірні відмінності між підгрупами (p<0,05)

У пацієнтів групи порівняння (1 підгрупа) достовірних відмінностей у між показниками ЯЖ на початку спостереження та в кінці не виявлено.

Виходячи з цих даних можна зробити висновок, що прийом габапентину має позитивний вплив на ЯЖ гемодіалітичних пацієнтів з СНН.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень показали:

1. СНН істотно погіршує ЯК пацієнтів, які лікуються програмним ГД.
2. Габапентин має здатність зменшувати інтенсивність проявів СНН, шляхом зменшення неприємних відчуттів (парестезій).
3. Застосування габапентину впродовж 4 тижнів у дозі 300 мг на ніч покращує показники ЯЖ пацієнта з СНН, які лікуються програмним ГД.
4. У 50% пацієнтів, що отримували габапентин ефективність лікування оцінена як добра, у 30%- як задовільна, у 20% пацієнтів ми не отримали бажаного ефекту лікування.
5. Ускладнення, або побічні ефекти лікування не констатовані ні у одного пацієнта.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Mosconi P. Quality of Life and instruments in end-stage renal disease / P. Mosconi, G. Appolone, G. Mingardi // *J. Nephrology*. – 2008. – Vol. 21, Suppl. 13. – P. 107-112.
2. Kavanagh D. Restless legs syndrome in patients on dialysis/ D. Kavanagh, S. Siddiqui, C. Geddes // *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. – 2004. – Vol. 43. – P. 763-771.
3. Sleep disorder in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy / G. Merlino, A. Piani, P. Dolso [etal.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2006. – Vol. 21, №1. – P. 184-190.
4. Insomnia in maintenance haemodialysis patients / M. Sabbatini, B. Minale, A. Crispo [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. – 2002. – Vol. 17. – P. 852-856.
5. Walker S. Sleep complaints are common in a dialysis unit / S. Walker, A. Fine, M. Kryger // *Am J Kidney Dis*. – 1995. – Vol. 26. – P.751-756.
6. Holley J. L. A comparison of reported sleep disorders in patients on chronic hemodialysis and continuous peritoneal dialysis / J. L. Holley, S. Nespore, R. Rault R // *Am J Kidney Dis*. – 1992. – Vol. 19. – P. 156-161.
7. Hening W. A. Clinical significance of RLS / W. A. Hening, R. P. Allen, K. R. Chudhuri [et al.] // *Mov Disord*. – 2007. – Vol. 22, Suppl. 18. – P. 395-400.
8. Restless legs syndrome enhances cardiovascular risk and mortality in patients with end-stage kidney disease undergoing long-term haemodialysis treatment / G. La Manna, F. Pizza, E. Persici, O. Baraldi // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2011. – Vol. 26. – P. 1976-1983.
9. An algorithm for the management of restless legs syndrome / M. H. Silber, B. L. Ehrenberg, R. P. Allen [etal.] // *Mayo Clin Proc*. – 2004. – Vol. 79. – P. 153-161.

Надійшла до редакції 21.11.2011

Прийнята до друку 8.12.2011

© Синяченко О.В., Бевзенко Т.Б., Игнатенко Е.Г., 2012

УДК 616.2.4-07-085:579.087.9+616.15-073.178

О.В.СИНЯЧЕНКО, Т.Б.БЕВЗЕНКО, Е.Г.ИГНАТЕНКО
АДСОРБЦИОННО-РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МОЧИ
ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

O.V.SYNIACHENKO, T.B.BEVZENKO, K.G.IGNATENKO
ADSORPTIVE-RHEOLOGICAL PROPERTIES OF URINE
OF HEALTHY PEOPLE

Медицинский национальный университет им. М.Горького, г. Донецк

Ключевые слова: моча, адсорбция, реология, здоровые люди.

Резюме. Розроблено і запропоновано для впровадження в нефрологічну практику новий метод обстеження хворих із захворюваннями нирок – визначення адсорбційно-реологічних властивостей сечі, який залежить від статі й віку людей. Фізико-хімічні параметри сечі (динамічний поверхневий натяг, в'язкоеластичність, поверхневі пружність та в'язкість, кут нахилу і фазовий кут тензіореограм) корелюють між собою та окремими показниками сироватки крові, а статевий диморфізм таких взаємовідношень стосується міжфазної активності при коротких часах існування поверхні та інтегрального адсорбційного коефіцієнту.

Summary. The new method of examination of patients with kidney diseases was developed and proposed for implementation in nephrology practice – the determination of adsorptive and rheological properties of urine, which are depend on the age and sex of people. Physical-chemical parameters of urine (dynamic surface tension, viscoelasticity, surface elasticity and viscosity, angle inclination and phase angle of tenzioreogramms) correlate with each other and with separate rates of serum, and sexual dimorphism of these relationships regards to the interfacial activity in the short-lived surfaces and the integral coefficient of the adsorption.

ВВЕДЕНИЕ

Естественно, не имея никакого представления о понятии физико-химических свойствах биологических жидкостей, великий Гиппократ указывал на связь появляющихся пузырьков в моче с наличием заболевания почек. Сейчас формирование воздушных пузырьков объясняют состоянием поверхностного натяжения (ПН) мочи, на что влияет содержание в ней таких поверхностно-активных (сурфактанты) и поверхностно-неактивных (инсурфактанты) веществ, как протеины, небелковые азотистые продукты, неорганические электролиты и пр. [9].

С помощью динамической межфазной (адсорбционной) тензиометрии (метод максимального давления в пузырьке, компьютерные регистрирующие приборы «МРТ1-Lauda» и «МРТ2-Lauda») нам впервые у здоровых людей удалось измерить ПН мочи при разных временах существования поверхности (0,01 сек, 1 сек, 100 сек) [3], а затем доказать диагностическую значимость этого интегрального высокоточного мето-

да при различных гломерулярных заболеваниях почек, связь с характером и тяжестью морфологических изменений нефроструктур (клубочков, канальцев, стромы) [2, 4, 5]. Тогда же в зарубежной литературе появились первые сведения о перспективности изучения статического (при «времени жизни», стремящемся к бесконечности) и динамического ПН мочи для контроля за эффективностью лечебных мероприятий у больных уролитиазом [11, 16].

Разработка метода анализа формы осесимметричных капель, реализованного в компьютерном тензиореометре «ADSA-Toronto», позволила оценить вязкоэластичные и релаксационные свойства мочи (т.е., частично, поверхностно-реологические) у здоровых людей и больных с различными заболеваниями почек в зависимости от их функционального состояния и наличия нефротического синдрома [1, 13, 19]. Наконец, внедрение в клиническую практику метода осциллирующей капли (прибор «PAT2-Sinterface») дало возможность определять отдельно вязкие и упругие поверхностные параметры сыворотки крови [14, 15]. Имеются данные, что объемная вязкость мочи, как показатель реологии, прямо коррелирует со значениями аналогичного биофизического теста плазмы крови, увеличивается согласно повышению мочевых концентраций небелковых азотистых продуктов [18].

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ РАБОТЫ: впервые изучить адсорбционно-реологические свойства

Синяченко Олег Владимирович
тел.: (062) 295-70-27, 295-65-12

мочи (АРСМ) у здорових людей різного пола і віксту, оцннть взаємозв'язок показателів між собою і с аналогічними параметрами в сыворотке крові.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. Обслековані 45 практичеські здорових людей в віксту 18-56 лет (в середнем $34,9 \pm 2,08$ лет), среди котрих було 46,7% мужчин в віксту $35,2 \pm 3,05$ лет і 53,3% женьщин в віксту $34,6 \pm 2,91$ лет. Межфазную тензиореометрию мочи і сыворотки крові проводили с использованием комп'ютерних апаратів "MPT2-Lauda" (Германия), "ADSA-Toronto" (Италия-Германия-Канада) і "PAT2-Sinterface" (Германия), изучали ПН при $t=0,01$ сек ($\sigma_{0,01}$), при $t=1$ сек (σ_1), при $t=100$ сек (σ_{100}), а также равновесное (статическое) ПН при $t \rightarrow \infty$ (σ_∞), модуль вязкоэластичности (ϵ), время релаксации (τ), поверхностные упругость (ρ) і вязкость (μ), угловые коэффициенты реальной і мнимой вязкоупругости (соответственно v і ω). В наших исследованиях применялась быстрая стрессовая деформация расширения поверхности (при времени ее существования, равном 1200 сек или 1800 сек). После расширения капли ПН медленно релаксировало, т.е. возвращалось к своему первоначальному значению. Релаксационные свойства характеризовали способность монослоя восстанавливать исходное состояние биологической жидкости [13-15, 19]. Мы подсчитывали соотношение $\sigma_\infty / \sigma_{0,01}$ (ζ), разницу между σ_{100} і σ_∞ (δ), угол наклона (λ) і фазовый угол тензиореограмм (ϕ), их соотношение (κ).

Интегральный адсорбционный коэффициент (χ) определяли по формуле:

$\chi = (\epsilon : \sigma_\infty \times 100) : (\lambda : \phi \times 100)$, а интегральный угловой коэффициент вязкоупругости (v) оценивали по формуле:

$$v = \sqrt{\frac{\omega^2 \times 100}{v}}$$

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, одно- (ANOVA) і многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы "Microsoft Excel" і "Statistica-StatSoft", США). Оценивали средние значения (M), их ошибки (m), коэффициенты корреляции (r), дисперсии (D), Стьюдента (t), Уилкоксона-Рао (WR) і достоверность статистических показателей (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Показатели АРСМ у здоровых людей представлены в табл. 1, а типичные тензиореограммы мочи, выполненные на «ADSA-Toronto» і «PAT2-Sinterface», нашли свое отражение соответственно на рис. 1 і 2. По данным многофакторного дисперсионного анализа отмечается высокодостоверное ($p < 0,001$) влияние пола і віксту людей на интегральные показатели АРСМ, а также отдельно на адсорбционное і реологическое состояние мочи (соответственно АСМ і РСМ).

Таблица 1

Показатели АРСМ у здоровых людей різного пола ($M \pm m$)

Показатели АРСМ	Группы обследованных		
	все (n=45)	мужчины (n=21)	женщины (n=24)
$\sigma_{0,01}$, мН/м			
σ_1 , мН/м	$70,9 \pm 0,19$	$69,8 \pm 0,15$	$71,8 \pm 0,14$ *
σ_{100} , мН/м	$68,0 \pm 0,48$	$65,2 \pm 0,54$	$70,5 \pm 0,20$ *
σ_∞ , мН/м	$60,2 \pm 1,02$	$54,0 \pm 1,03$	$65,7 \pm 0,35$ *
ζ , %	$46,2 \pm 0,51$	$44,0 \pm 0,34$	$48,2 \pm 0,70$ *
δ , мН/м	$65,2 \pm 0,66$	$63,1 \pm 0,40$	$67,1 \pm 1,06$ *
λ , мН/м—1×сек ^{1/2}	$14,2 \pm 0,80$	$10,4 \pm 0,89$	$17,5 \pm 0,82$ *
ϕ , мН/м—1×сек ^{1/2}	$17,3 \pm 1,34$	$22,3 \pm 2,29$	$12,8 \pm 0,78$ *
κ , %	$101,2 \pm 5,29$	$77,8 \pm 6,06$	$121,1 \pm 5,86$ *
χ , о.е.	$20,8 \pm 1,94$	$30,6 \pm 2,43$	$12,2 \pm 1,47$ *
ρ , мН/м	$3,3 \pm 0,35$	$1,5 \pm 0,10$	$4,9 \pm 0,44$ *
μ , мН/м	$37,2 \pm 1,60$	$34,2 \pm 2,30$	$39,8 \pm 2,12$
ϵ , мН/м	$7,8 \pm 0,60$	$7,6 \pm 0,97$	$8,0 \pm 0,74$
τ , сек	$20,3 \pm 0,78$	$19,2 \pm 1,50$	$21,3 \pm 0,64$
v , град	$327,0 \pm 20,77$	$291,0 \pm 29,26$	$358,5 \pm 28,34$
v , о.е.	$9,4 \pm 0,85$	$10,1 \pm 1,25$	$8,8 \pm 1,17$
	$3,6 \pm 0,81$	$5,8 \pm 1,61$	$1,6 \pm 0,21$ *

* Различия между отдельными аналогічними показателями у мужчин і женьщин статистически достоверны.

Однофакторный дисперсионный анализ свидетельствует о достоверной зависимости от пола обследованных лиц параметров σ_{∞} , ζ , δ , λ , φ , κ , χ , ρ , μ и ν мочи. По сравнению с женщинами, у мужчин достоверно (на 74%) увеличиваются параметры λ , в 2,5 раза значения κ и в 3,6 раза ν . Половой диморфизм состояния АРСМ проявляется более высокими значениями у женщин $\sigma_{0,01}$, σ_1 , σ_{100} , σ_{∞} , ζ , δ , φ и χ . Установлено, что гендерное влияние не касается показателей динамического ПН, вязкоэластичных и релаксационных свойств мочи.

По результатам ANOVA, только δ и ε дисперсионно не связаны с возрастом людей. Корреляционный анализ указывает на достоверную прямую связь с возрастом показателя κ , а обратную – значений φ и ν . У мужчин с возрастом возрастают параметры σ_1 , σ_{100} , σ_{∞} , ζ , χ , ρ , μ , ε и ν , но уменьшаются показатели τ и υ . У женщин изменяются значения σ_1 , σ_{100} и ε , а корреляционные связи имеют противоположную (обратную) направленность (табл. 2).

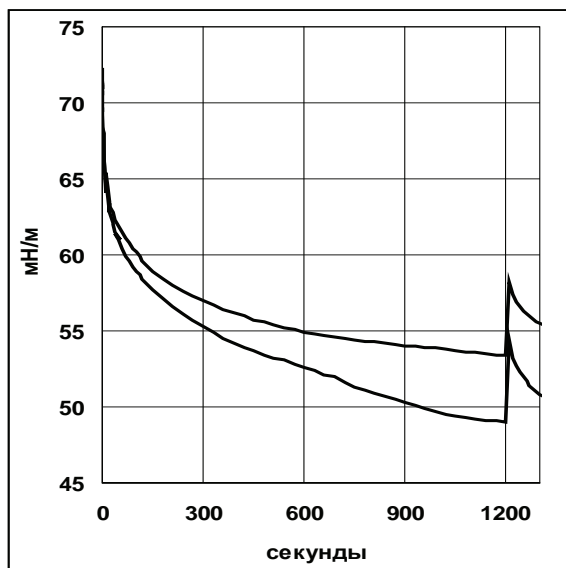


Рис. 1. Тензиореограммы мочи здоровых людей (верхняя – мужчина 50 лет, нижняя – мужчина 20 лет)

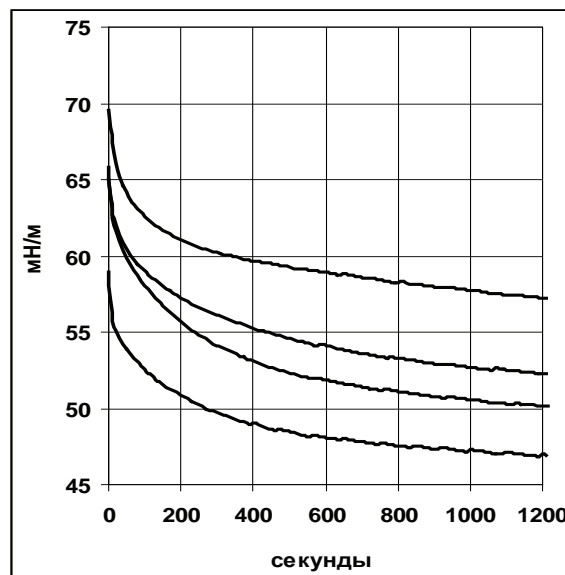


Рис. 2. Тензиореограммы мочи здоровых людей (две верхние – женщины, две нижние – мужчины).

Таблица 2.

Корреляционные связи показателей АРСМ с возрастом здоровых мужчин и женщин

Показатели АРСМ	Пол обследованных			
	мужчины		женщины	
	г	р	г	р
$\sigma_{0,01}$	+0,430	0<052	-0,629	0,001
σ_1	+0,893	<0,001	-0,765	<0,001
σ_{100}	+0,480	0,028	-0,661	<0,001
σ_{∞}	+0,582	0,006	+0,115	0,592
ζ	+0,566	0,008	+0,184	0,389
δ	+0,238	0,299	-0,379	0,068
λ	-0,019	0,934	+0,213	0,317
φ	-0,275	0,228	-0,388	0,061
κ	+0,381	0,088	+0,403	0,052
χ	+0,474	0,030	-0,199	0,349
ρ	+0,678	0,001	-0,402	0,053
μ	+0,497	0,022	-0,207	0,333
ε	+0,665	0,001	-0,537	0,007
τ	-0,556	0,009	+0,183	0,392
ν	+0,508	0,019	-0,117	0,587
υ	-0,722	<0,001	+0,006	0,979

В табл. 3 представлена достоверность корреляций отдельных параметров АСМ и РСМ. Отсутствуют достоверные взаимоотношения δ с составляющими реологических свойств мочи. Уровень ν обратно коррелирует с динамическим ПН ($\sigma_{0,01}$, σ_1 , σ_{100} , σ_∞ , ζ) и χ . Кроме того, значения $\sigma_{0,01}$ мочи прямо связаны с ρ , $\sigma_1 - c \rho$, μ и ε , $\sigma_\infty -$ только с ε , ζ и $\lambda -$ лишь с τ , ϕ и $\kappa - c \mu$,

τ и ν , $\chi - c \tau$ и ν . У мужчин и женщин общностью достоверных корреляций (или общностью их отсутствия) в отношении РСМ можно считать такие значения АСМ, как σ_1 , σ_{100} , σ_∞ , ζ , δ , ϕ и κ , тогда как в группе мужчин $\sigma_{0,01}$ коррелирует с μ , τ и ν , а в женской группе обследованных — с ε и ν , соответственно $\lambda - c \rho$, ε , ν и с μ , τ , ν , соответственно $\chi - c \mu$, ν и с τ , ν .

Таблица 3

Корреляционные связи между отдельными показателями адсорбционных и реологических свойств мочи у здоровых людей

Показатели АСМ	Показатели РСМ					
	ρ	μ	ε	τ	ν	ν
$\sigma_{0,01}$	↑⊗	—	—	—	—	↓⊗
σ_1	↑⊗	↑⊗	↑⊗	—	—	↓⊗
σ_{100}	—	—	—	—	—	↓⊗
σ_∞	—	—	↑⊗	—	—	↓⊗
ζ	—	—	—	↑⊗	—	↓⊗
δ	—	—	—	—	—	—
λ	—	—	↑⊗	—	—	—
ϕ	—	↓⊗	—	↑⊗	↓⊗	—
κ	—	↑⊗	—	↓⊗	↑⊗	—
χ	—	—	—	↑⊗	↓⊗	↓⊗

↑⊗ достоверная прямая корреляционная связь, ↓⊗ достоверная обратная корреляционная связь, — отсутствие корреляционной связи.

ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимо отметить, что наши предыдущие исследования [1, 2, 13, 19] свидетельствуют о том, что ПН при «коротких временах» существования поверхности ($\sigma_{0,01}$, σ_1) определяется уровнями в моче низкомолекулярных сурфактантов, а при «длинных временах» (σ_{100} , σ_∞) — высокомолекулярных поверхностноактивных веществ (например, фибронектина, β_2 -микроглобулина). По нашим данным, гендерные особенности АРСМ зависят от уровня в моче эйкозаноидов (простаноиды, жирные оксикислоты, лейкотриены), нелипидных (пальмитиновая и гиалуроновая кислоты) и небелковых азотистых компонентов (нитриты, мочевины, креатинин, мочевины). У мужчин особенности сурфактантных компонентов мочи приводят в большей степени к изменению перемещения и мобилизации поверхностно-активных молекул из глубже лежащего слоя в наружный.

Следует подчеркнуть, что показатели адсорбционно-реологических свойств сыворотки крови у здоровых людей разного пола не отличаются между собой и в среднем составляют: $\sigma_{0,01}=73,0\pm 0,29$ мН/м, $\sigma_1=6,8\pm 0,20$ мН/м, $\sigma_{100}=56,5\pm 0,53$ мН/м, $\sigma_\infty=42,7\pm 0,28$ мН/м, $\zeta=58,5\pm 0,48$ %, $\delta=13,8\pm 0,60$ мН/м, $\lambda=17,8\pm 0,72$ мН/м-1×сек/2, $\phi=45,6\pm 8,04$ мН/м-1×сек/2, $\kappa=15,6\pm 1,44$ %, $\chi=5,6\pm 0,62$ о.е., $\rho=42,8\pm 0,69$

мН/м, $\mu=15,5\pm 0,24$ мН/м, $\varepsilon=23,7\pm 1,05$ мН/м, $\tau=114,0\pm 3,21$ сек, $\nu=21,0\pm 0,33$ град, $\nu=3,0\pm 0,32$ о.е.

Посравнению показателей адсорбционно-реологических свойств сыворотки крови, в моче здоровых людей достоверно выше значения σ_{100} (на 7%), σ_∞ (на 8%), ζ (на 12%), κ (на 33%) и τ (в 2,9 раза), но при этом меньше уровни $\sigma_{0,01}$ (на 3%), ϕ (на 30%), χ (на 41%), ρ (на 13%), μ (на 50%), ε (на 14%) и ν на 55%. Параметры σ_1 , δ , λ и ν в таких биологических жидкостях здоровых лиц между собой не отличаются.

В отличие от взрослых людей для детского возраста мало типичны корреляционные связи между отдельными показателями адсорбционно-реологических свойств мочи и крови, однако у девочек имеет место зависимость $\sigma_{0,01}$, σ_1 и σ_{100} мочи от σ_∞ крови [13]. У детей $\sigma_{0,01}$ и ρ мочи выше, чем у взрослых. Половые различия у детей касаются лишь параметров тензиореограмм мочи в области коротких времен существования поверхности и поверхностной вязкоупругости (в группе мальчиков показатели значительно выше, чем в группе девочек). Если λ и ε тензиореограмм мочи к четвертому десятилетию жизни людей постепенно увеличивается и затем практически остается без изменений, то такие же показатели сыворотки крови с возрастом постоянно уменьшаются.

На адсорбционно-реологические свойства модельных растворов и сыворотки крови здоровых людей оказывают влияние уровни в данных жидкостях липидов (холестерин, триглицериды, фосфолипиды, липопротеиды низкой плотности, аполипопротеиды А1 и В), протеинов (альбумин, фибриноген, фибронектин, иммуноглобулин-*G*), пептидов, полисахаридов, ферментов (карбоангидраза, мурамидаза, рибонуклеаза, химотрипсин) и стойких продуктов метаболизма системы оксида азота [6-8, 10, 12, 17]. Многие из этих веществ могут определять АРСМ, что гипотетически будет полезным в клинической нефрологической практике.

В заключение следует отметить, что динамическая межфазная тензиореометрия растворов различных органических и неорганических веществ *in vitro*, являющихся компонентами мочи, в настоящее время выполняется в основном в области больших времен (10 сек и более), тогда как практический интерес для нефрологии имеют быстропротекающие процессы в концентрированных растворах. Пока еще установлено ограниченное число общих закономерностей динамического адсорбционного поведения белков, небелковых азотистых продуктов и неорганических электролитов на границе фаз в индивидуальных и смешанных растворах, особенно в условиях разных рН, однако эти сведения уже сейчас могут быть определенной базой для анализа динамических тензиореограмм реальной мочи.

ВЫВОДЫ:

1. АРСМ зависят от пола и возраста людей, причем гендерные особенности преимущественно касаются равновесного (статического) ПН, а в меньшей степени поверхностных вязких, упругих, вязкоэластичных и релаксационных свойств.
2. С возрастом увеличиваются показатели ϕ и ψ , а состояние межфазной активности этой биологической жидкости у мужчин и женщин имеет разнонаправленную корреляционную связь.
3. Параметры АСМ и РСМ коррелируют между собой и с отдельными физико-химическими показателями адсорбционно-реологических свойств сыворотки крови, а половой диморфизм таких взаимоотношений касается ПН при коротких временах существования поверхности и интегрального адсорбционного коэффициента.
4. АРСМ зависит от концентраций в моче сурфактантов и поверхностно-неактивных веществ, в частности, от содержания отдельных протеинов, небелковых азотистых продуктов, липидов, пептидов, полисахаридов, неорганических электролитов.

5. В перспективе интегральная оценка АРСМ будет полезной для быстрой и надежной дифференциальной диагностики заболеваний почек, для оценки почечных функций, прогнозирования характера течения патологического процесса, контроля за эффективностью терапевтических медикаментозных мероприятий, проведения качественного наблюдения за больными при лечении диализными методами и в посттрансплантационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Возианов А.Ф., Казаков В.Н., Синяченко О.В., Файнерман В.Б. Межфазная тензиометрия и реометрия в нефрологии.-Донецк: Из-во медунивер., 1999.-380 с.
2. Казаков В.Н., Синяченко О.В., Файнерман В.Б. Динамическое поверхностное натяжение биологических жидкостей в медицине.- Донецк: Из-во медуниверситета, 1997.-296 с.
3. Синяченко О.В., Казаков В.Н., Файнерман В.Б., Баринов Э.Ф. Динамическое поверхностное натяжение биологических жидкостей здоровых людей // *Арх. клин. эксперимент. мед.*-1996.-Т.5, №1.-С.3-6.
4. Синяченко О.В., Казаков В.Н., Баринов Э.Ф., Файнерман В.Б. Динамическое поверхностное натяжение крови и мочи при хроническом гломерулонефрите // *Лік. справа.*-1997.-№1.-С.48-51.
5. Синяченко О.В., Егудина Е.Д., Степанова Н.М., Белоконь А.М. Изменения динамического поверхностного натяжения мочи при волчаночном гломерулонефрите // *Лік. справа.*-2001.-№4.-С.63-66.
6. Acosta E.J., Policova Z., Lee S., Dang A. Restoring the charge and surface activity of bovine lung extract surfactants with cationic and anionic polysaccharides // *Biochim. Biophys. Acta.*-2010.-Vol.1798, N5.-P.882-890.
7. Baldursdottir S.G., Fullerton M.S., Nielsen S.H., Jorgensen L. Adsorption of proteins at the oil/water interface – observation of protein adsorption by interfacial shear stress measurements // *Colloids Surf. B. Biointerfaces.*-2010.-Vol.79, N1.-P.41-46.
8. Bor-Kucukatay M., Keskin A., Akdam H., Kabukcuhioglu S. Effect of thrombocytapheresis on blood rheology in healthy donors: Role of nitric oxide // *Transfus. Apher. Sci.*-2008.-Vol.39, N2.-P.101-108.
9. Diskin C.J., Stokes T.J., Dansby L.M., Carter T.B. Surface tension, proteinuria, and the urine bubbles of Hippocrates // *Lancet.*-2009.-Vol.355, N9207.-P.901-902.
10. Farver R.S., Mills F.D., Antharam V.C., Chebukati J.N. Lipid polymorphism induced by surfactant peptide SP-B(1-25) // *Biophys. J.*-2010.-Vol.99, N6.-P.1773-1782.
11. Ivanova M., Georgiev G. Urine surface tension in patients with urolithiasis treated with pharmlite // *Biofizika.*-2002.-Vol.47, N3.-P.568-569.

12. Katayama Y., Horigome H., Takahashi H., Tanaka K. Determinants of blood rheology in healthy adults and children using the microchannel array flow analyzer // Clin. Appl. Thromb. Hemost.-2010.-Vol.16, N4.-P.414-421.
 13. Kazakov V.N., Syniachenko O.V., Fainerman V.B. Dynamic surface tensiometry in medicine.- Amsterdam: Elsevier, 2000.-373 p.
 14. Kazakov V.N., Fainerman V.B., Kondratenko P.G., Syniachenko O.V. Dilational rheology of serum albumin and blood serum solutions as studied by oscillating drop tensiometry // Colloids Surf. B. Biointerface.-2008.-Vol.62, N1.-P.77-82.
 15. Kazakov V.N., Knyazevich V.M., Syniachenko O.V., Fainerman V.B. Interfacial rheology of biological liquids: application in medical diagnostics and treatment monitoring.- Interfacial rheology / Ed. R.Miller, L.Liggieri.-Brill: Leiden-Boston, 2009.-P.519-566.
 16. Nakagawa Y. Properties and function of nephrocalcin: mechanism of kidney stone inhibition or promotion // Keio J. Med.-1997.-Vol.46, N1.-P.1-9.
 17. Park Y.J., Park C.W., Park K.B., Roh Y.N. Inference from clinical and fluid dynamic studies about underlying cause of spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection // J. Vasc. Surg.-2011.-Vol.53, N1.-P.80-86.
 18. Rowat A., Smith L., Graham C., Lyle D. A pilot study to assess if urine specific gravity and urine colour charts are useful indicators of dehydration in acute stroke patients // J. Adv. Nurs.-2011.-Vol.67, N9.-P.1976-1983.
 19. Syniachenko O.V., Trukhin D.V., Kazakov V.N., Lylyk S.V. Dynamic surface tension and surface rheology of biological liquids // Coll. Surf. Biointerface.-2001.-Vol.21.-P.231-238.
- Надійшла до редакції 04.12.2011
Прийнята до друку 22.12.2011

© Кундін В.Ю., 2012

УДК: 616.61-002.3-053.2:[616.61-008-073:57.088.6

В.Ю. КУНДІН

**КОМПЛЕКСНА РАДІОНУКЛІДНА ОЦІНКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ
ПОРУШЕНЬ НИРОК ПРИ ГОСТРОМУ ПІЄЛОНЕФРИТІ У ДІТЕЙ
В ДИНАМІЦІ ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ**

V.U.KUNDIN

**COMPLEX RADIONUCLIDE EVALUATION OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL
KIDNEYS DISORDERS OF CHILDREN WITH ACUTE PYELONEPHRITIS
IN THE DYNAMIC OF PATHOLOGY PROCESS**

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ

Ключові слова: гострий пієлонефрит, сцинтиграфія нирок, непрямая радіонуклідна ангиографія, динамічна реносцинтиграфія, статична реносцинтиграфія, нефротропні радіофармацевтичні препарати, діти.

Резюме. Острый пиелонефрит (ОПН) у детей является наиболее важным и сложным среди микробно-воспалительных заболеваний почек. Нарушения функционального состояния почек при ОПН оценивают в основном по клинико-лабораторным критериям, которые не всегда обладают высокой информативностью. Более информативными являются сцинтиграфические исследования почек с нефротропными радиофармацевтичными препаратами (НРФП).

Матеріал і методи. Проведені реносцинтиграфічні дослідження з різними НРФП при ОПН у 93 дітей в віці від 5 до 16 років. 45 дітей знаходилися в активній стадії захворювання і 48 дітей в стадії ремісії. Сцинтиграфічні дослідження проводили на гамма-камері ОФЕКТ-1 з використанням НРФП – ^{99m}Tc -ДТПА, ^{99m}Tc -пирофосфат (ПФ), ^{99m}Tc -МАГЗ, ^{99m}Tc -ЕС і ^{99m}Tc -ДМСА.

Результати і їх обговорення. Изменения гемодинамики почек при ОПН представлены признаками венозного застоя за счет отека паренхимы. Основной процесс происходит в паренхиме почек, о чем свидетельствует задержка НРФП в паренхиме и замедление экскреторных процессов. Нарушения фильтрационной способности почек наблюдаются у всех пациентов независимо от стадии ОПН с поражением обеих почек патологическим процессом. Наличие участков воспаления почечной паренхимы определяется у 40,8% пациентов.

Выводы. Наибольшей информативностью при первичных обследованиях детей с ОПН РФП обладают такие НРФП как ^{99m}Tc -ДТПА и ^{99m}Tc -ПФ, при мониторинговых - ^{99m}Tc -МАГЗ и ^{99m}Tc -ДМСА.

Summary. Children's acute pyelonephritis (APN) is the most important and difficult among microbes-in-

Кундін Велерій Юрійович
тел. (044)

inflammatory kidney's deceases. Kidney's APN functional disorders are evaluated generally by clinical and laboratory criteria which not always have high informativity. Scintigraphic kidney's examinations with nephrothropic radiopharmaceuticals (NRP) are more informative.

Materials and methods. 93 children (range 5-16 years) with APN were examined with different NRP. 45 from them were in acute stage of disease and 48 – in remission. Scintigraphic examinations were being made on gamma-camera «SPECT-1» with using of NRP $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, $^{99m}\text{Tc-pyrophosphate}$, $^{99m}\text{Tc-MAG3}$, $^{99m}\text{Tc-EC}$, $^{99m}\text{Tc-DMSA}$.

Results. Hemodynamic changes in APN are presented signs of the venous stagnation by parenchyma. Retention of NRP in the kidney's parenchyma and deceleration of excretory processes testify about the main process in parenchyma. Kidney's filtration disorders have all patients in all stages of APN with disorders of both kidneys. 40,8% patients have inflammation sites in the kidneys parenchyma.

Conclusion. The most informative are $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ and $^{99m}\text{Tc-pyrophosphate}$ for initial examinations, $^{99m}\text{Tc-MAG3}$ and $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ for monitoring examinations.

ВСТУП. Мікробно-запальні ураження нирок та сечовивідних шляхів займають основне місце в структурі нефропатій у дітей і складають в середньому 19,1 випадків на 1000 дитячого населення [6]. Серед мікробно-запальних уражень сечової системи в клінічному плані найбільш важливим і складним є гострий пієлонефрит (ГПН). ГПН – це загальне захворювання організму з переважним інфекційно-запальним ураженням каналців, інтерстиції та чашечко-мискової системи (ЧМС) нирок [2]. ГПН характеризується ознаками інфекційного захворювання та порушенням функціонального стану нирок за тубулоінтерстиціальним типом [1,4]. В залежності від активності процесу виділяють активну фазу та фази часткової або повної клініко-лабораторної ремісії. Одними з найбільш фізіологічних, доступних, інформативних та малоінвазивних методів, що використовуються в діагностиці функціональних порушень при захворюваннях нирок вважаються радіонуклідні динамічна і статична сцинтиграфія із застосуванням нефротропних радіофармпрепаратів (НРФП) [7]. Динамічна реносцинтиграфія (ДРСГ) має ряд безперечних переваг перед іншими функціональними методами дослідження. Зокрема, реєстрація проходження РФП дозволяє при ГПН визначити асиметричний характер порушення функції і переважну затримку препаратів в мисках [5]. Для цього використовуються такі РФП як МАГЗ (меркаптоацетилтригліцин) або ЕС (етилендицистеїн), які переважно секретуються каналцями, а також ДТПО (диетилентриамінопентаоцет) і фосфатні сполуки (ПФ), які на 100% елімінуються шляхом клубочкової фільтрації [3].

МЕТОЮ РОБОТИ було визначення особливостей порушень структурно-функціональних змін в нирках при комплексних сцинтиграфічних дослідженнях із використанням РФП різного механізму елімінації та визначенням їх діагностичної значущості при ГПН у дітей.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ. Проведені реносцинтиграфічні дослідження з різними НРФП при ГПН у 93 дітей віком від 5 до 16 років. Середній вік обстежених складав $10,3 \pm 3,3$ роки. 45 дітей мали активну фазу захворювання і 48 дітей знаходились у стадії ремісії. Сцинтиграфічні дослідження проводили на гамма-камері ОФЕКТ-1 з використанням основних НРФП – $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, $^{99m}\text{Tc-ПФ}$, $^{99m}\text{Tc-MAG3}$, $^{99m}\text{Tc-ЕС}$ і $^{99m}\text{Tc-ДМСО}$ (диметиленсукциноацет). Активність НРФП розраховували на масу і площу тіла пацієнта. При цьому активність НРФП знаходилась в межах 1-2 МБк/кг. Променеві навантаження не виходили за межі гранично припустимих. Радіонуклідні дослідження були представлені непрямую ренангіографією (НРАГ), ДРСГ та статичною реносцинтиграфією (СРСГ). НРАГ виконувалася в сполученні із ДРСГ Режим запису інформації складався з двох етапів: НРАГ – 30с та ДРСГ – 20 хв (експозиція – 1 кадр за 1 хв). НРАГ в сполученні із ДРСГ проводили з $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ і $^{99m}\text{Tc-ПФ}$. В самостійному варіанті ДРСГ проводили з каналцевими НРФП - $^{99m}\text{Tc-MAG3}$ і $^{99m}\text{Tc-ЕС}$ протягом 20 хвилин з експозицією 1 кадр за 30с. При НРАГ оцінювали часові параметри ниркового кровотоку:

1. Та – час артеріальної фази (с).
2. Тв – час венозної фази (с).
3. АРТ – час аорто-ренального транзиту (с).

При ДРСГ із клубочковими РФП визначали такі функціональні параметри:

1. Тмах – час максимального накопичення РФП в нирках (хв).
2. Т1/2мах – час напіввиведення РФП з нирок (хв).
3. E_{20} - відсоток виведення РФП до 20-ї хвилини дослідження (%).
4. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) – окрема на кожну нирку, загальна, стандартизована (мл/хв).

При ДРСГ із каналцевими РФП визначали:

1. Тмах – час максимального накопичення РФП в нирках (хв).
2. Т1/2мах – час напіввиведення РФП з нирок (хв).
3. E_{20} - відсоток виведення РФП до 20-ї хвилини дослідження (%).
4. Ефективний нирковий плазмоток (ЕНП) – окремий на кожну нирку, загальний, стандартизований (мл/хв).

При сцинтиграфії нирок з ^{99m}Tc -ПФ через 1 годину після ДРСГ проводили СРСГ з експозицією 100 000 імпульсів і розраховували відсоток включення РФП в нирки. Для визначення структурно-функціональних змін в нирках проводили динамічну і статичну сцинтиграфію з ^{99m}Tc -ДМСО. Динамічну сцинтиграфію з ^{99m}Tc -ДМСО проводили протягом 30 хв із режимом запису інформації 1 кадр за 1 хв. Статичну сцинтиграфію проводили через 2 години після введення ^{99m}Tc -ДМСО в чотирьох проекціях: передня, задня, права та ліва бокові із розрахунком абсолютної (відсоток включення РФП в нирки) та відносної (різниця у відсотках включення РФП в ліву/праву нирки) функцій нирок.

НРАГ в сполученні із ДРСГ проведена 51 хворому: з них з ^{99m}Tc -ДТПО – 24 і ^{99m}Tc -ПФ – 27. ДРСГ з ^{99m}Tc -МАГЗ проведена 15 хворим, з ^{99m}Tc -ЕС – 12 хворим. Динамічна і статична реносцинтиграфія з ^{99m}Tc -ДМСО проведені у 15 хворих. Контрольну групу склали 75 дітей з дизметаболічною нефропатією без порушень функціонального стану нирок.

Враховуючи значну кількість аналізованих параметрів був застосований інтегральний підхід для кожного НРФП. Інтегральну функцію нирок оцінювали за відхиленням від норми узагальненого показника, що характеризує ту чи іншу функцію нирок. Для цього в роботі була використана формула:

$$I = \frac{1}{N} \left(\sum_{i=1}^{N_1} (\beta_i \frac{B_i}{B_i^n}) + \sum_{i=1}^{N_2} (\gamma_i \frac{G_i}{G_i^n}) \right), \text{ де}$$

I – інтегральний показник функціонального стану нирок;

N – загальна сума вагових коефіцієнтів;

B_i і G_i – параметри, що характеризують функціональний стан нирок. Зниження (B_i) або збільшення (G_i) за абсолютними значеннями свідчили про уповільнення функціонального стану нирок відповідно;

B_i^n і G_i^n – параметри, що характеризують функціональний стан нирок в нормі;

β_i і γ_i – вагові коефіцієнти.

В інтегральну оцінку були включені розрахунки за даною формулою фільтраційної або секреторної здатності нирок (F), екскреторної

здатності (E), відсототку накопичення РФП в нирках (P), параметри ангиограми (NRAG) та кількості ділянок ураження паренхіми нирок склеротичними змінами (S). Тому, узагальнена оцінка «інформативності» РФП для пацієнтів із ГПН проводилась за формулою:

$$M = (1 - F) + (1 - E) + (1 - P) + (1 - NRAG) + S.$$

«Інформативність» методики дослідження визначалась за сукупністю відхилень функціональних показників від норми.

ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Проведені комплексні дослідження з різними НРФП при ГПН у дітей дозволили встановити сцинтиграфічні ознаки гострого ураження нирок запальним процесом:

1. Зміни гемодинаміки нирок представлені ознаками венозного застою за рахунок набряку паренхіми.
2. Основний процес відбувається в паренхімі нирок, про що свідчить затримка РФП в паренхімі і уповільнення екскреторних процесів.
3. Порушення фільтраційної здатності нирок, незалежно від стадії ГПН.
4. Наявність уражень обох нирок, тобто є більш і менш уражена нирка.
5. Накопичення і розподіл РФП в нирках у 59,2% пацієнтів – відносно рівномірний, однак наявність ділянок запалення у вигляді дефектів накопичення РФП в полюсах нирок спостерігається у 40,8% хворих.
6. Збільшення розмірів нирок в середньому на $0,6 \pm 0,1$ см при дослідженнях з ^{99m}Tc -ДМСО, при цьому контури нирок чіткі і рівні.

При ГПН параметри ангиограм у дітей мали лише тенденцію до збільшення (табл.1). Так, T_a і ART вірогідно не відрізнялись від нормальних значень незалежно від застосованого РФП. Тільки T_v вірогідно відрізнявся від значень норми, що свідчило про явища помірною венозного застою в нирках в умовах вираженого запального процесу і набряку паренхіми нирок. Таким чином, артеріальні судини у дітей в умовах запалення нирок мають більш адаптаційні можливості ніж вени.

Таблиця 1

Середні значення основних параметрів НРАГ при сцинтиграфії нирок з ^{99m}Tc -ДТПО і ^{99m}Tc -ПФ при гострому ПН у дітей

Параметри	Радіофармпрепарат				Контрольна група (n=15)	
	^{99m}Tc -ДТПО (n=24)		^{99m}Tc -ПФ (n=27)		ЛН	ПН
	ЛН	ПН	ЛН	ПН		
T_a (с)	$6,5 \pm 0,6$	$6,6 \pm 0,6$	$6,0 \pm 0,5$	$6,1 \pm 0,5$	$5,8 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,3$
T_v (с)	$7,1 \pm 0,4^{**}$	$6,5 \pm 0,8^*$	$7,5 \pm 0,5^{**}$	$7,0 \pm 0,6^*$	$4,7 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,3$
ART (с)	$6,1 \pm 0,5$	$6,3 \pm 0,5$	$5,7 \pm 0,5$	$6,1 \pm 0,5$	$5,8 \pm 0,3$	$5,7 \pm 0,4$

Примітки: ЛН – ліва нирка; ПН – права нирка

* – відміна між дослідженою групою і нормою вірогідна, $p < 0,05$

** – відміна між дослідженою групою і нормою вірогідна, $p < 0,001$

В гострому періоді ГПН і в періоді ремісії параметри гемодинаміки майже не відрізняються, всі параметри мають лише тенденцію до погіршення і вірогідно не відрізняються одне від одного.

При аналізі даних ДРСГ з ^{99m}Tc-ДТПО (табл.2) у хворих на ГПН всі параметри, що характеризують фільтраційно-екскреторні процеси погіршуються про що свідчить вірогідність їх відміни від значень норми. В першу чергу, це стосується стандартизованої ШКФ, яка на $65,6 \pm 3,5\%$ відрізнялася від параметру норми. Такі ж цифри були притаманні і окремі ШКФ на кожну нирку. Найбільші відхилення від норми мав параметр екскреторної здатності – E_{20} , який вірогідно відрізнявся від значень норми ($p < 0,001$) і мав відсоток відхилень в межах 89-93%, тобто майже в 2 рази. Це свідчило про затримку РФП

в паренхімі нирок в умовах гострого запального процесу. Такі дані підтверджуються тим, що візуалізація миски при ГПН у дітей спостерігалася лише у 5 хворих. Таким чином, запальні зміни в мисках нирок відбуваються лише у незначній частини хворих, що призводить до деякої затримки РФП і візуалізації миски. Основний запальний процес у переважній більшості хворих відбувається в паренхімі про що свідчить аналіз окремої функції паренхіма-миска: функція нирок страждає за рахунок затримки РФП в паренхімі. Тільки параметр Tmax, що характеризував час максимальної швидкості фільтраційних процесів нирок не відрізнявся від параметрів норми (зміни на рівні від 8,5 до 10,5% в бік збільшення). Це свідчило про збереження фільтраційної ємності нирок і кількості функціонуючої паренхіми навіть в умовах гострого запального процесу.

Таблиця 2

Середні значення основних параметрів при сцинтиграфії нирок з ^{99m}Tc-ДТПО при гострому ПН у дітей

Параметри	Середні значення для сукупності хворих (n=23)		Контрольна група (n=15)	
	ЛН	ПН	ЛН	ПН
ШКФ (мл/хв)	$79,8 \pm 9,9^*$		$119,6 \pm 7,3$	
Tmax (хв)	$3,6 \pm 0,4$	$4,0 \pm 0,7$	$3,7 \pm 0,1$	$3,9 \pm 0,1$
E_{20} (%)	$46,8 \pm 4,3^{**}$	$44,5 \pm 3,2^{**}$	$87,8 \pm 1,4$	$85,8 \pm 1,3$
Асиметрія	$1,24 \pm 0,07^{**}$		$1,0 \pm 0,06$	

Примітка: ЛН – ліва нирка; ПН – права нирка

* - відміна між дослідженою групою і нормою вірогідна, $p < 0,05$

** - відміна між дослідженою групою і нормою вірогідна, $p < 0,001$

При аналізі ШКФ з урахуванням площі нирки на 1см² в періоді загострення вона дорівнювала $0,77 \pm 0,1$ мл/хв для лівої нирки і $0,78 \pm 0,1$ мл/хв для правої при нормі $1,0 \pm 0,1$ мл/хв ($p > 0,05$). В періоді ремісії ШКФ відновлювалася і параметр складав $1,1 \pm 0,13$ мл/хв для лівої нирки і $0,97 \pm 0,07$ мл/хв для правої, що відповідало нормальним значенням. Це ще раз доводило про збереження фільтраційної ємності нирок і кількості функціонуючої паренхіми.

При аналізі даних ДРСГ з ^{99m}Tc-ПФ (табл. 3) у хворих на ГПН всі параметри, що характеризують фільтраційно-екскреторні процеси погіршуються про що свідчить вірогідність їх відміни від значень норми. В першу чергу, це стосується стандартизованої ШКФ і E_{20} . Окрема ШКФ кожної нирки змінювалася в меншому ступені ніж при дослідженнях з ^{99m}Tc-ДТПО. Так, ШКФ змінювалася лише на $18,1 \pm 1,7\%$ від параметру норми, на відміну від досліджень з ^{99m}Tc-ДТПО, де такі зміни були більш значущі.

Таблиця 3

Середні значення основних параметрів при сцинтиграфії нирок з ^{99m}Tc-ПФ при гострому ПН у дітей

Параметри	Середні значення для сукупності хворих (n=29)		Контрольна група (n=15)	
	ЛН	ПН	ЛН	ПН
ШКФ (мл/хв)	$93,7 \pm 5,9^*$		$110,5 \pm 5,4$	
Tmax (хв)	$3,8 \pm 0,5$	$3,7 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,2$
E_{20} (%)	$48,8 \pm 3,1^{**}$	$49,1 \pm 3,1^{**}$	$88,5 \pm 1,2$	$87,4 \pm 1,3$
Асиметрія	$1,26 \pm 0,06^{**}$		$1,0 \pm 0,05$	
% фіксації	$6,0 \pm 0,7^{**}$	$4,5 \pm 0,3^{**}$	$2,5 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,3$

Примітка: ЛН – ліва нирка; ПН – права нирка

* - відміна між дослідженою групою і нормою вірогідна, $p < 0,05$

** - відміна між дослідженою групою і нормою вірогідна, $p < 0,001$

Найбільші відхилення від норми мав параметр екскреторної здатності – E_{20} , який вірогідно відрізнявся від значень норми ($p < 0,001$) і мав відсоток відхилень в межах 78–82% в бік уповільнення. Отримані дані при ДРСГ з ^{99m}Tc -ПФ майже повністю узгоджуються з даними при ДРСГ з ^{99m}Tc -ДТПО.

Основний запальний процес відбувається в паренхімі. Це підтверджується даними СРСГ по відсотку фіксації РФП через 1 годину, який складав $6,0 \pm 0,7\%$ для лівої і $4,5 \pm 0,3\%$ для правої нирки при нормі $2,5 \pm 0,3\%$ і $2,7 \pm 0,3\%$ відповідно ($p < 0,001$). Це свідчило про значний запальний процес в нирках, параметр відрізнявся від нормальних значень в 2–3 рази. В періоді ремісії ГПН фіксація РФП в нирках була на рівні $4,7 \pm 0,8\%$ для лівої нирки і $3,6 \pm 0,4\%$ для правої нирки ($p < 0,05$). Тобто після лікування і зникнення симптомів хвороби запальний процес в нирках має місце, але його інтенсивність значно нижча ніж в гострому періоді. Однак, незважаючи на

зникнення загрозливих проявів ГПН в періоді ремісії запальний процес в нирках зберігається на досить високому рівні.

В гострому періоді ГПН і в періоді ремісії параметри ШКФ майже не відрізнялися і склали $93,7 \pm 5,9$ мл/хв. та $87,9 \pm 8,4$ мл/хв. відповідно ($p > 0,05$). При аналізі ШКФ з урахуванням площі нирки на 1см^2 в періоді загострення вона дорівнювала $0,95 \pm 0,08$ мл/хв для лівої нирки і $0,89 \pm 0,07$ мл/хв для правої ($p > 0,05$). В періоді ремісії ШКФ дещо погіршувалась і параметр складав $0,84 \pm 0,07$ мл/хв для лівої нирки і $0,76 \pm 0,06$ мл/хв для правої ($p > 0,05$).

Аналіз асиметрії включення РФП в нирки при використанні ДТПО і ПФ свідчив, що при ГПН має місце більше ураження однієї з нирок. Параметр вірогідно відрізнявся від значень норми і мав відхилення в межах 25%. Це свідчило, що більш уражена нирка на 25% фіксувала РФП менше ніж менш уражена (контрлатеральна) нирка.

Таблиця 4

Середні значення основних параметрів при скінтиграфії нирок з ^{99m}Tc -ЕС при гострому ПН у дітей

Параметри	Середні значення для сукупності хворих (n=12)		Контрольна група (n=15)	
	ЛН	ПН	ЛН	ПН
ЕНП (мл/хв)	$728,0 \pm 93,2$		$750,7 \pm 38,9$	
Tmax (хв)	$3,4 \pm 0,8$	$3,2 \pm 0,7$	$2,5 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,2$
T1/2max (хв)	$10,0 \pm 1,6$	$11,0 \pm 2,2$	$7,4 \pm 1,1$	$7,5 \pm 1,0$
E_{20} (%)	$75,6 \pm 3,8^{**}$	$77,2 \pm 3,4^{**}$	$90,1 \pm 3,5$	$92,4 \pm 3,4$
Асиметрія	$1,11 \pm 0,03^*$		$1,0 \pm 0,03$	

Примітка: ЛН – ліва нирка; ПН – права нирка

* - відміна між дослідженою групою і нормою вірогідна, $p < 0,05$

** - відміна між дослідженою групою і нормою вірогідна, $p < 0,001$

При дослідженнях з каналцевими РФП і, в першу чергу, з ^{99m}Tc -ЕС спостерігалось вірогідне уповільнення окремого ЕНП на кожну нирку і екскреторної здатності. Так, окремий ЕНП зменшувався в межах 93–98%, тобто майже в 2 рази, тоді як стандартизований параметр знаходився на задовільному рівні і мав лише тенденцію до погіршення. Параметри, що характеризують секреторну ємність нирок не змінювались, що свідчило про збереження кількості функціонуючої паренхіми на достатньому рівні.

При аналізі даних ДРСГ більш і менш ураженої нирки, зменшення ЕНП окремої нирки вже вірогідно зменшувався за рахунок більш ураженої нирки, а стандартизований ЕНП майже не змінювався (відхилення в межах 8–12%) за

рахунок більшого ЕНП менш ураженої нирки. Так, ЕНП більш ураженої нирки становив $265,6 \pm 58,2$ мл/хв., в той час як ЕНП менш ураженої нирки був в межах $378,1 \pm 48,2$ мл/хв. ($p > 0,05$).

При ДРСГ з ^{99m}Tc -МАГЗ спостерігалось вірогідне уповільнення екскреторної здатності нирок при збереженій секреторній здатності (табл.5). Аналіз асиметрії включення РФП в нирки при використанні ЕС і МАГЗ показав менший відсоток нерівномірності включення РФП в нирки і на відміну від ДТПО і ПФ мав менші значення, які знаходились в межах 11–19%. Це свідчило, що більш уражену нирку при використанні швидко елімінуючих каналцевих РФП визначити дещо важче, ніж при використанні клубочкових.

Таблиця 5

Середні значення основних параметрів при сцинтиграфії нирок з ^{99m}Tc-МАГЗ при гострому ПН у дітей

Параметри	Середні значення для сукупності хворих (n=15)		Контрольна група (n=15)	
	ЛН	ПН	ЛН	ПН
ЕНП (мл/хв)	793,0 ± 106,3		801,5 ± 98,1	
Tmax (хв)	5,3 ± 0,9	5,8 ± 1,0*	3,5 ± 0,4	3,5 ± 0,5
T1/2max (хв)	14,5 ± 2,2*	16,0 ± 2,1*	9,4 ± 1,1	9,8 ± 1,2
E20 (%)	67,3 ± 6,9*	56,8 ± 8,6*	88,4 ± 4,5	85,5 ± 5,4
Асиметрія	1,19 ± 0,03**		1,0 ± 0,03	

Примітка: ЛН – ліва нирка; ПН – права нирка

* - відміна між дослідженою групою і нормою вірогідна, p<0,05

** - відміна між дослідженою групою і нормою вірогідна, p<0,001

При аналізі даних сцинтиграфії з ^{99m}Tc-ДМСО (табл.6) у хворих на ГПН третя експонента ренограми і період напівочищення крові відповідали нормальним значенням. Параметри, що характеризують розподіл і накопичення РФП в нирках мали лише тенденцію до погіршення. Вірогідно відрізнялись лише три параметри – це КДП на 30 і 180 хвилинах для лівої нирки та КДП

печінки на 180 хвилині. При детальному аналізі у більшості хворих більш ураженою була ліва нирка. Однак, в умовах гострого запального процесу більша частина параметрів накопичення і розподілу ДМСО залишалась незмінною, що ще раз демонструє компенсаторні можливості паренхіми в умовах ГПН.

Таблиця 6

Сцинтиграфічні параметри морфофункціонального стану нирок у хворих на гострий ПН з ^{99m}Tc-ДМСО

Параметри	Середні значення для сукупності хворих (n=14)		Контрольна група (n=15)	
	ЛН	ПН	ЛН	ПН
3 експонента ренограми	16,5 ± 0,7	16,5 ± 0,7	15,5 ± 1,2	15,7 ± 1,3
T1/2 крові	39,5 ± 3,1		36,6 ± 1,6	
Абс. асиметрія	1,1 ± 0,1		1,0 ± 0,1	
Відносна асиметрія	1,1 ± 0,4		1,0 ± 0,1	
КДП 5 хв	34,6 ± 1,0	31,0 ± 1,1	35,3 ± 2,1	35,6 ± 2,4
КДП 20 хв	36,9 ± 1,2	36,0 ± 2,2	41,0 ± 3,0	39,8 ± 3,1
КДП 30 хв	38,5 ± 1,1*	37,5 ± 2,4	42,9 ± 2,0	43,1 ± 1,9
КДП 180 хв	40,8 ± 1,8**	44,5 ± 2,4	48,8 ± 1,0	49,0 ± 1,0
% включення 30 хв	3,6 ± 0,9	4,2 ± 1,0	5,1 ± 0,7	5,4 ± 0,6
% включення 180 хв	5,8 ± 2,0	7,2 ± 2,5	8,4 ± 0,5	8,5 ± 0,4
КДП печінки 5 хв	34,4 ± 1,1		31,2 ± 2,4	
КДП печінки 20 хв	27,1 ± 2,1		23,5 ± 2,7	
КДП печінки 30 хв	24,1 ± 2,4		18,2 ± 2,1	
КДП печінки 180 хв	14,7 ± 3,5*		6,5 ± 0,8	

Примітка: ЛН – ліва нирка; ПН – права нирка

* - відміна між дослідженою групою і нормою вірогідна, p<0,05

** - відміна між дослідженою групою і нормою вірогідна, p<0,001

При аналізі розмірів нирок з різними РФП у хворих на ГПН відзначено, що при дослідженнях з ^{99m}Tc-ДТПО, ^{99m}Tc-ПФ і ^{99m}Tc-МАГЗ розміри нирок склали: вертикальний – 8,8 ± 0,95 см (ліва) і 8,6 ± 1,1 см (права) для ДТПО; 8,7 ± 0,8 см (ліва) і 8,7 ± 0,9 см (права) для ПФ; 8,6 ± 1,4 см (ліва) і 9,0 ± 1,2 см (права) для МАГЗ. Горизонтальний розмір при дослідженнях з цими РФП складав 4,6 ± 0,5 см (ліва) і 4,7 ± 0,5 см (права) для ДТПО; 4,5 ± 0,5 см (ліва) і 4,7 ± 0,6 см (права) для ПФ; 4,8 ± 0,8 см (ліва) і 4,9 ±

0,6 см (права) для МАГЗ. Такі розміри нирок відповідали нормальним значенням.

Інша залежність спостерігалася при оцінці розмірів нирок з ^{99m}Tc-ЕС і ^{99m}Tc-ДМСО: була відзначена асиметрія розмірів. Так, вертикальний розмір нирок при використанні ^{99m}Tc-ЕС складав 10,1 ± 1,6 см (ліва) і 9,4 ± 1,5 см (права) і з ^{99m}Tc-ДМСО відповідно 9,5 ± 1,2 см та 8,6 ± 0,9 см, що вказувало на різницю вертикальних розмірів від 0,7 до 0,9 см. Таким чином, вертикальні розміри нирок мали тенденцію до збільшення і

така ситуація вказувала на наявність більш ураженої нирки. Така ж залежність була притаманна і горизонтальним розмірам, які склали 5,2 ± 0,9 см (ліва) і 5,3 ± 0,9 см (права) для ЕС і 5,1 ± 0,6 см (ліва) і 4,5 ± 0,5 см (права) для ДМСО. Таким чином, при оцінці більш ураженої нирки при ГПН у дітей доцільно використовувати ^{99m}Tc-ДМСО.

При аналізі розподілу РФП в нирках у хворих на ГПН звертає на себе увагу той факт, що у більшості хворих спостерігався рівномірний розподіл (55 хворих, 59,2%). Дифузний нерівномір-

ний розподіл зафіксований у 12 хворих (12,9%) і свідчив про залучання всієї паренхіми уражених нирок в патологічний процес. І лише у 26 хворих (27,9%) були визначені відокремлені ділянки запалення як вогнища зниженої або відсутньої фіксації РФП. Такі ділянки переважно реєструвалися у верхньому або нижньому полюсі нирок (20 хворих, 76,9%) і рідше по зовнішньому контуру у вигляді крайових дефектів (6 хворих, 23,1%). Таким чином, виразний запальний процес в нирках, який вірогідно визначається при скінтиграфії, спостерігався у 38 хворих (40,8%).

Таблиця 7

Особливості розподілу РФП в нирках у дітей з ГПН

Варіанти розподілу РФП	Кількість хворих на ГПН (n=93)	
	Абс.	%
Інтенсивно рівномірний розподіл	5	5,4
Відносно рівномірний розподіл	30	32,3
Рівномірно знижений розподіл	20	21,5
Дифузний нерівномірно знижений	7	7,5
Дифузний нерівномірний	5	5,4
Вогнищево нерівномірний	26	27,9
Всього	93	100

На рис.1 представлені результати інформативності НРФП при ГПН у дітей в точності оцінки порушень функції нирок. При гострому процесі без урахування стадії, як показали проведені дослідження, найбільш інформативними РФП були ^{99m}Tc-ПФ і ^{99m}Tc-ДТПО, які мали відхилення від узагальненого нормального параметра 0,64 і 0,58 відповідно. Значущим РФП залишався і ^{99m}Tc-МАГЗ (0,4). Найменш значущими були ^{99m}Tc-ЕС і ^{99m}Tc-ДМСО відхилення для яких дорівнювало 0,26 і 0,22 відповідно.

Результати аналізу змін інтегральних показників при ГПН в динаміці запального процесу від активної стадії до стадії ремісії наведені в табл.8. Як показали проведені дослідження, інтегральні параметри інформативності НРФП при моніторингових дослідженнях достовірно не відрізнялись. Спостерігалась тенденція збільшення фільтраційної здатності нирок з ^{99m}Tc-ДТПО ($\Delta F=0,09$ у.о.) та зменшення інтенсивності запального процесу з ^{99m}Tc-ПФ ($\Delta P=0,05$ у.о.). Переважно така тенденція характеризувала покращення функціонального стану менш ураженої нирки.

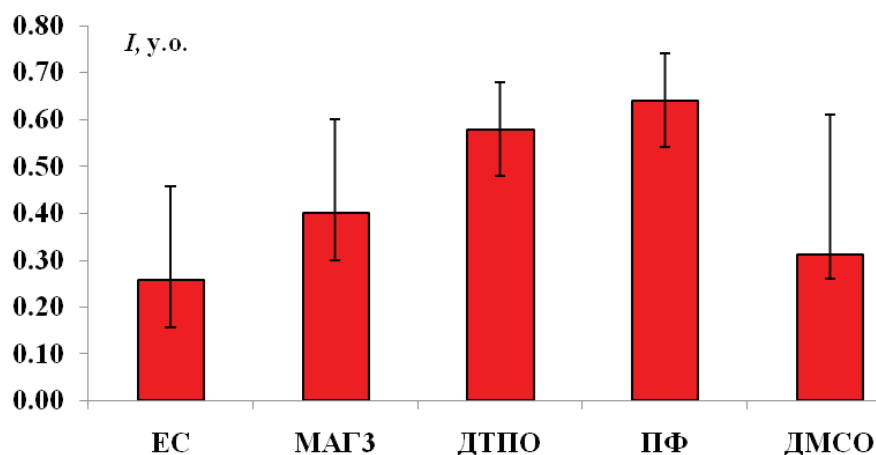


Рис.1. Оцінка інформативності препарату для генеральної сукупності пацієнтів при ГПН

Таблиця 8

Зміна інтегральних показників при ГПН в динаміці запального процесу від активної стадії до стадії ремісії

Параметри	Радіофармпрепарат				
	^{99m} Tc-ЕС	^{99m} Tc-МАГЗ	^{99m} Tc-ДТПО	^{99m} Tc-ПФ	^{99m} Tc-ДМСО
ΔF	0,08	0,1	0,09	- 0,02	0,17
ΔE	0,06	0,24	- 0,01	- 0,03	-
ΔP	-	-	-	0,05	-
ΔS	-	-	-	-	0,31
ΔNRAG	-	-	- 0,03	- 0,01	- 0,02
IΔ	0,14	0,25	0,13	0,11	0,5

При дослідженнях з ^{99m}Tc-ДМСО спостерігалось суттєве зменшення вірогідності наявності «шрамів» в стадії ремісії (ΔS=0,31 у.о.). Параметри НРАГ достовірно не змінювались, хоча зі всіма відповідними РФП мали тенденцію до уповільнення часових параметрів ниркового кровотоку (венозна фаза). Узагальнюючі результати: найбільшу ефективність, що відображає динаміку запального процесу від активної стадії до стадії ремісії при ГПН, демонструють ^{99m}Tc-ДМСО (I_Δ=0,5) і ^{99m}Tc-МАГЗ (I_Δ=0,25).

ВИСНОВКИ:

1. При ГПН спостерігається уповільнення часових параметрів венотної фази ниркового кровотоку, порушення фільтраційних процесів, наявність більш і менш ураженої нирки за рахунок набряку паренхіми в умовах гострого запалення.
2. Найбільш інформативними РФП при первинних дослідженнях у дітей з ГПН є ^{99m}Tc-ДТПО і ^{99m}Tc-ПФ, при моніторингових - ^{99m}Tc-МАГЗ і ^{99m}Tc-ДМСО.
3. Прогностично несприятливими ознаками прогресування і хронізації ГПН у дітей є високий відсоток (>8%) включення ^{99m}Tc-ПФ в уражену нирку, збереження порушень фільтраційно-екскреторних процесів в періоді ремісії та наявність склерозу ниркової тканини при первинних і повторних дослідженнях з ^{99m}Tc-ДМСО.
4. Основний процес при ГПН відбувається в паренхімі нирок про що свідчить затримка РФП і уповільнення екскреторних процесів.

5. Наявність ділянок запалення у вигляді дефектів накопичення РФП або крайових дефектів спостерігається у 40,8% хворих.

ЛІТЕРАТУРА:

6. Диагностика и лечение заболеваний почек у детей / В.Г.Майданник. К., 1993.- 136с.
7. Клиническая нефрология детского возраста / А.В.Папаян, Н.Д.Савенкова. С.-Петербург, 1997.- 718с.
8. Кундін В.Ю. Динамічна реносцинтиграфія в нефрологічній практиці / В.Ю.Кундін // «Актуальні проблеми нефрології». Збірник наукових праць (випуск 8). Київ, 2003.- С.64-71.
9. Основы нефрологии детского возраста /А.Ф. Возианов., В.Г.Майданник, В.Г.Бидний, И.В.Багдасарова. К.: Книга плюс, 2002.- 348с.
10. Променева діагностика : [в 2 т.] / Г.Ю.Коваль, Д.С.Мечев, Т. П. Сиваченко [та ін.] ; за ред. Г. Ю. Коваль.- К. : Медицина України, 2009. - Т. 1. - 832 с.
11. Старцева Л.М. Епідеміологія захворювань нирок та сечовивідних шляхів серед дитячого населення України / Л.М.Старцева, І.В.Багдасарова // Матеріали 10 з'їзду педіатрів України "Проблеми педіатрії на сучасному етапі", Київ, 1999.- ПАГ.- 1999.- №4.- С.120.
12. Piepsz A. Radionuclide studies in paediatric nephrology / A.Piepsz // Eur. J. Radiol.- 2002.- Vol.43.- P.146-153.

Надійшла до редакції 09.02.2012

Прийнята до друку 17.02.2012

© Лобода О.М., Дудар І.О., Мюнталь О.М., Алексеева В.В., Крот В.Ф., 2012

УДК: 616.61-036.12-08

О.М. ЛОБОДА¹, І.О. ДУДАР¹, О.М. МЮНТАЛЬ², В.В. АЛЕКСЕЄВА³, В.Ф. КРОТ¹**АНТИОКСИДАНТИ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК II-III СТАДІЇ**O.M. LOBODA¹, I.O. DUDAR¹, O.M. MIUNTAL², V.V. ALEKSEEVA^{1,3}, V.F. KROT¹**ANTIOXIDANTS IN TREATMENT OF PATIENTS
WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGES II-III.**¹ДУ “Інститут нефрології АМН України”,²Центральна районна поліклініка Солом’янського району м. Києва,³Київська міська клінічна лікарня № 3**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, лікування, прогресування, антиоксиданти, кверцетин, L-аргінін**Резюме.** В статті наведені результати стандартної нефропротекторної терапії у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) II-III ст. окремо та при додаванні препаратів антиоксидантів (кверцетину та L-аргініну). Наведені зміни показників добової протеїнурії та швидкості клубочкової фільтрації до, та через 1, 3, 6 та 12 міс. після початку лікування. Показана перевага застосування препаратів антиоксидантів в комбінованій терапії над застосуванням тільки стандартного лікування.**Резюме.** В статье представлены результаты стандартной нефропротекторной терапии у больных с хронической болезнью почек II-III ст. отдельно и при добавлении препаратов антиоксидантов (кверцетина и L-аргинина). Представлены изменения показателей суточной протеинурии и скорости клубочковой фильтрации до, через 1, 3, 6 и 12 мес. после начала лечения. Показано преимущество применения препаратов антиоксидантов в комбинированной терапии над применением только стандартного лечения.**Summary.** In the article results of standard therapy in patients with chronic kidney disease by separately and combination standard therapy with antioxidants (quercetin and L-arginine) are presented. Changes of levels 24 hours' proteinuria and glomerular filtration rate before treatment, in 1, 3, 6 and 12 months after an initiation of treatment are presented. Effectiveness of combined therapy with antioxidants is registered.**ВСТУП.** Проблема лікування хронічної хвороби нирок (ХХН) залишається однією з найактуальніших у сучасній медицині взагалі та нефрології зокрема: не дивлячись на розвиток і впровадження в практику нових медичних технологій, досягнень фармації, біотехнології, запобігти прогресуванню ХХН, розвитку термінальної хронічної ниркової недостатності, передчасної інвалідазації й загибелі хворих можливо далеко не завжди. Тому пошук нових підходів, нових рішень цієї проблеми є перспективним, нагальним і важливим як для теоретичної, так і для практичної медицини.

Хоча у клінічній практиці для лікування ХХН широко застосовують різноманітні методи та лікарські препарати, проблема розробки та використання нових лікарських засобів та методів лікування займає значне місце в експериментальній і клінічній нефрології [1, 2].

Велику роль в прогресуванні ХХН та виникненні кардіоваскулярних ускладнень при ХХН грає активізація процесів хронічного запалення

та оксидативного стресу [3], тому застосування препаратів, що мають антиоксидантні властивості є доречним.

Біофлавоноїди, представником яких є кверцетин, широко використовують у медичній практиці, зокрема в нефрології [4]. Кверцетин впливає на ферментативні системи [5, 6], імунні та обмінні процеси в організмі [7, 8], викликає гіполіпідемічний, гіпоазотемічний та гіпоглікемічний ефекти. У літературі наведено дані про інгібуючу дію біофлавоноїдів, у тому числі, і кверцетину, на активність багатьох ферментів: кіназ, фосфоліпаз А2 та С типів, Na-K-АТФаз, Ca²⁺-АТФаз, ліпооксигеназ, циклооксигеназ, фосфодієстераз та ін. Представляють інтерес також антигістамінні та антиоксидантні властивості кверцетину. Було показано, що кверцетин знижує активність АТФаз (Na⁺/K⁺ і Ca²⁺). Інгібіція Ca²⁺-АТФази призводить до припинення переходу іонів кальцію в середину клітини, що заважає вивільненню гістаміну. При цьому в невеликих концентраціях кверцетин призупиняє виділення гістаміну, індуковане антигеном, перешкоджає активації IgE рецепторів іонами кальцію. У великій концентрації кверцетин зупиняє окисне фосфорилування, і призупиняє виділення гістаміну, індуковане іонофором Ca²⁺A23187 [9].**Лобода Олена Миколаївна****тел.: (0 44) 512 64 74**

Препарати кверцетину використовують для лікування ураження нирок [4, 10]. Існує низка експериментальних робіт, що говорять про ефективність застосування кверцетину, а саме його водорозчинної форми «Корвітин» при ураженнях нирок [11, 12]. Тому цікавим є визначення впливу препаратів кверцетину на перебіг ХХН.

L-аргінін є субстратом для продукції NO [13]. Перетворення L- аргініну в NO грає важливу роль в підтриманні нормального функціонування ендотелію за рахунок вазодилатації [14]. При ХХН в крові хворих збільшується концентрація асиметричного диметиларгініну (АДМА). АДМА є природною амінокислотою та ендогенним інгібітором синтази окису азоту (NO). АДМА конкурує з L-аргініном за місця зв'язку на NO синтазі та призводить до зменшення продукції NO [15]. Таким чином, застосування препаратів, що містять L-аргінін може бути ефективним у хворих на ХХН.

МЕТА: встановлення ефективності комбінованого застосування антиоксидантів (різних форм кверцетину (водорозчинної форми – препарат «Корвітин» та кверцетин у гранулах) та L-аргініну («Тівортин»)) на клініко-лабораторні прояви та темпи прогресування ХХН II-III ст.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Аналізувалися результати лікування 171 хворого на ХХН II-III стадій, що лікувались протягом 2007-2010 рр. в ДУ «Інститут нефрології НАМН України» та у Київському науково-практичному центрі нефрології та діалізу, який є клінічною базою ДУ «Інститут нефрології НАМН України». За нозологічними формами хворі розподілились наступним чином: хворі на гломерулонефрит – 50, полікістоз – 28, піелонефрит – 27, діабетичну нефропатію – 38, гіпертензивну нефропатію – 21, інші захворювання нирок – 3.

Всі хворі шляхом рандомізації були розподілені на 2 групи. Критерієм, за яким відбувся розподіл, було включення препаратів антиоксидантів до комплексного лікування.

До першої групи (основна) увійшло 89 хворих (чоловіків – 44, жінок – 45, середній вік $58,6 \pm 6,9$ років, осіб з ХХН II ст. – 45, осіб з ХХН III ст. – 44), які отримували додатково до стандартної терапії (дієта, ІАПФ/БРА в цільовій або при неможливості досягнути цільову – в максимально переносимій дозі не менше 6 міс., при необхідності корекції АТ додатково – блокатори кальцієвих каналів, селективні β -блокатори (перевага при можливості віддавалася небівололу чи карведілолу), моксонідин, індапамід, статини) терапію препаратами антиоксидантів: кверцетину («Корвітин» та кверцетин у гранулах) та L-аргініну («Тівортин») Препарати призначали наступним чином:

- «Корвітин» 500 мг в/в крапельно 10 днів, кверцетин у гранулах в дозі 3 г на добу, розділених на три прийоми, 3 міс.

- «Тівортин» по 100 мл в/в крапельно 10 днів, потім по 25мл x 4 per os 3 міс.

До другої групи (порівняння) було включено 82 хворих (чоловіків – 43, жінок – 39, середній вік $57,1 \pm 6,2$ років, осіб з ХХН II ст. – 42, осіб з ХХН III ст. – 40), які отримували тільки стандартну терапію.

Не виявлено достовірних відмінностей у розподілі хворих за статтю та віком, тривалістю ЦД, АГ та ДН, рівнями протеїнурії, гемоглобіну, холестерину, САТ та ДАТ, компенсацією ЦД та ШКФ у хворих основної та контрольної груп.

У хворих досліджуваних груп визначалися показники добової протеїнурії, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) до початку лікування, через 1, 3, 6 та 12 міс. після початку лікування.

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) оцінювалася за допомогою формули, отриманої в дослідженні Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) [16].

Крім того, в основній та групі порівняння після закінчення курсу лікування препаратами антиоксидантів, тобто через 3 міс. проводився аналіз динаміки частоти та ступеню прояву клінічних ознак. Оцінювалися наступні клінічні ознаки: астеничний синдром, головний біль, запаморочення голови, перебої, біль, в ділянці серця, набряки, задишка, порушення сну, порушення зору, шум у вухах, порушення внутрішньощуночкової провідності або екстрасистоля (за даними ЕКГ). Ступень прояву оцінювався у балах за допомогою вербальної шкали: 0 - ознака не спостерігається, 1 - легкий ступінь, 2 - середній ступінь, 3 – високий ступінь прояву симптому, або за наявністю чи відсутністю даної ознаки (так чи ні).

Отримані дані досліджень були піддані статистичній обробці, що включала ряд параметричних і непараметричних статистичних методів. Дані представлені як середня (M) \pm стандартне відхилення (SD) при нормальному розподіленні показників, або як медіана (25 : 75 перцентилі) при іншому. Різниця вважалася достовірною при досягнутому рівні значимості $P < 0,05$. При аналізі різниці значень, що відносяться до номінальної або порядкової шкали, створювалися таблиці сумісного розподілу ознак та використовувалася тест хи-квадрат (χ^2) Пірсона, з виправленням Йетса на безперервність при числі ступенів свободи, що дорівнює 1. Різниця вважалася достовірною при досягнутому рівні значимості $P < 0,05$. Отримані в результаті досліджень цифрові дані оброблялися на персональному комп'ютері за допомогою прикладних комп'ютерних програм: Microsoft Excel 2007, Statistica 7.0 та стандартної версії SPSS 16.0 (США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Динаміка показників добової протеїнурії та ШКФ представлені на рис. 1. та 2.

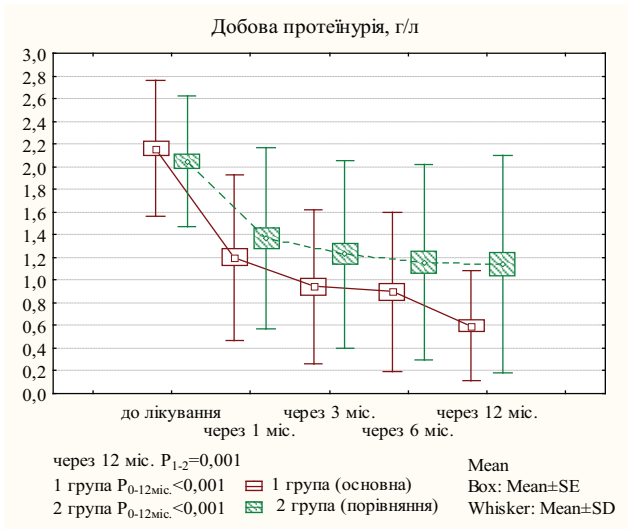


Рис. 1. Динаміка добової протеїнурії в досліджуваних групах.

Таким чином бачимо, що протягом року зниження протеїнурії відбулося в обох групах: в основній – з $2,2 \pm 0,6$ г/добу до $0,6 \pm 0,5$ г/добу ($P < 0,001$); в групі порівняння – з $2,0 \pm 0,8$ г/добу до $1,1 \pm 0,9$ г/добу ($P < 0,001$). Різниця в значеннях протеїнурії в досліджуваних групах через рік була достовірною ($P = 0,001$). При аналізі показника зниження протеїнурії за рік отримані наступні результати: в основній групі зниження становило $1,7$ ($1,2; 2,1$) г/добу за рік, а в групі порівняння $0,9$ ($0,5; 1,7$) г/добу за рік ($P < 0,001$). Тобто застосування препаратів антиоксидантів додатково до стандартної терапії сприяло більш вираженому зниженню протеїнурії.

Зниження ШКФ протягом року становило в основній групі з $57,4 \pm 18,7$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ до $56,7 \pm 19,7$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ ($P = 0,06$); в групі порівняння – з $57,7 \pm 16,1$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ до $53,1 \pm 16,6$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ ($P < 0,001$). Різниця в значеннях показників ШКФ в досліджуваних групах через один рік була недостовірною ($P = 0,2$).

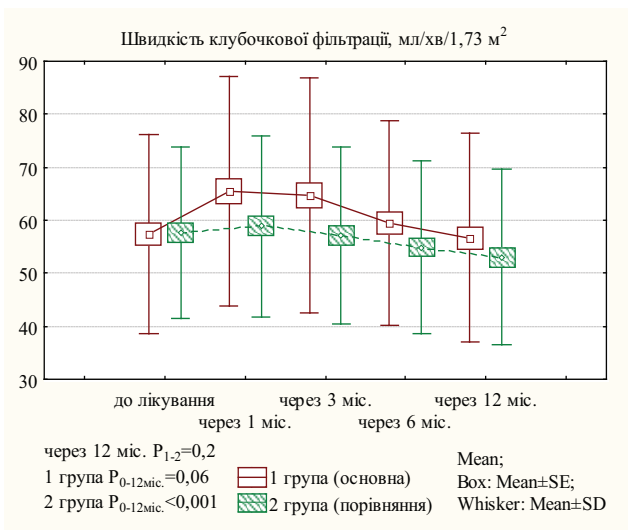


Рис. 2. Динаміка показників ШКФ в досліджуваних групах.

При аналізі показника зниження ШКФ за рік отримані наступні результати: в основній групі зниження становило $0,9$ ($0,2; 2,4$) мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ за рік, а в групі порівняння $3,5$ ($3,1; 4,4$) мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ за рік ($P < 0,001$). Тобто в групі порівняння прогресування було набагато швидшим (за показником зниження ШКФ за рік) і це є статистично достовірним.

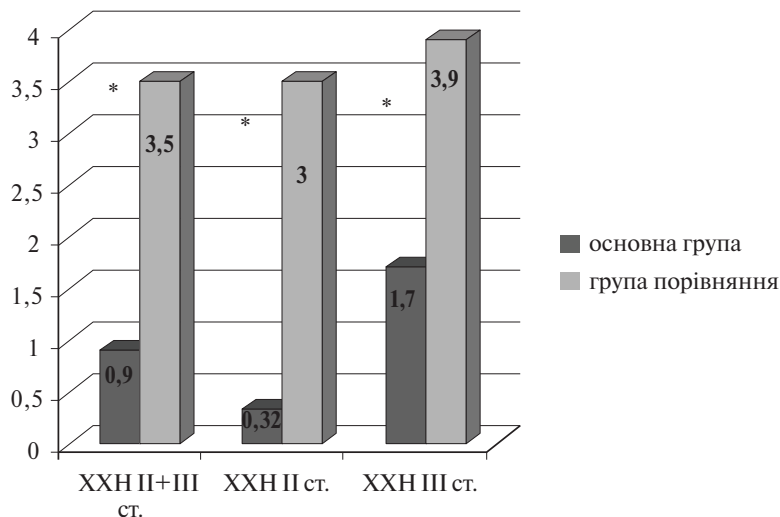
Також проведена оцінка впливу терапії препаратами антиоксидантів на темп прогресування та показники добової протеїнурії окремо для кожної стадії ХХН.

У хворих з II стадією ХХН отримані наступні результати. Протягом року зниження протеїнурії відбулося в обох групах: в основній – з $2,0$ ($0,9; 2,2$) г/добу до $0,24$ ($0,1; 0,9$) г/добу ($P < 0,001$); в групі порівняння – з $1,8$ ($0,7; 2,1$) г/добу до $0,65$ ($0,3; 1,7$) г/добу ($P = 0,001$). Різниця в значеннях протеїнурії в досліджуваних групах через рік була достовірною ($P = 0,01$). При аналізі показника зниження протеїнурії за рік отримані наступні результати: в основній групі зниження становило $2,0$ ($1,6; 2,4$) г/добу за рік, а в групі порівняння $1,0$ ($0,6; 1,0$) г/добу за рік ($P = 0,001$). Тобто застосування препаратів антиоксидантів додатково до стандартної терапії достовірно сприяло більш вираженому зниженню протеїнурії у хворих ХХН II ст. Зниження ШКФ протягом року становило в основній групі з $75,4 \pm 6,9$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ до $75,3 \pm 8,2$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ ($P = 0,9$); в групі порівняння – з $71,6 \pm 5,7$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ до $67,3 \pm 6,4$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ ($P < 0,001$). Різниця в значеннях показників ШКФ в досліджуваних групах через один рік була достовірною ($P = 0,004$). При аналізі показника зниження ШКФ за рік отримані наступні результати: в основній групі зниження становило $0,32$ ($0,2; 2,1$) мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ за рік, а в групі порівняння 3 ($3; 4$) мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ за рік ($P < 0,001$). Тобто в групі порівняння прогресування було набагато швидшим (за показником зниження ШКФ за рік) і це є статистично достовірним.

У пацієнтів з III стадією ХХН отримані наступні результати. Протягом року зниження протеїнурії відбулося в обох групах: в основній – з $1,6$ ($0,9; 2,3$) г/добу до $0,5$ ($0,3; 1,3$) г/добу ($P < 0,001$); в групі порівняння – з $1,6$ ($0,8; 2,0$) г/добу до $0,8$ ($0,4; 2,3$) г/добу ($P = 0,01$). Різниця в значеннях протеїнурії в досліджуваних групах через рік була недостовірною ($P = 0,25$). При аналізі показника зниження протеїнурії за рік отримані наступні результати: в основній групі зниження становило $0,8$ ($0,6; 1,2$) г/добу за рік, а в групі порівняння $0,4$ ($-0,1; 0,7$) г/добу за рік ($P < 0,001$). Зниження ШКФ протягом року становило в основній групі з $39,6 \pm 6,2$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ до $38,2 \pm 7,0$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ ($P = 0,03$); в групі порівняння – з $42,6 \pm 6,5$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ до $37,8 \pm 6,7$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ ($P < 0,001$). Різниця в значеннях показників ШКФ в досліджуваних групах через

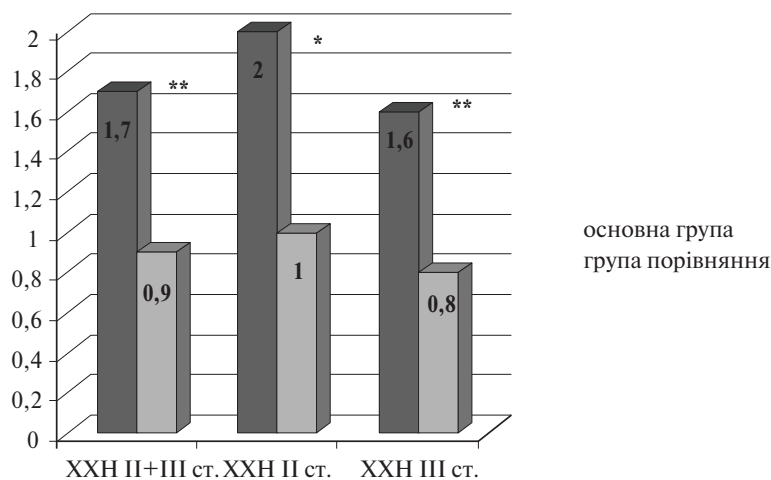
один рік була недостовірною ($P=0,8$). При аналізі показника зниження ШКФ за рік отримані наступні результати: в основній групі зниження становило 1,7 (0,1:3,2) мл/хв/1,73 м² за рік, а в групі порівняння 3,9 (3,8:5,6) мл/хв/1,73 м² за рік ($P<0,001$). Тобто в групі порівняння прогресування було набагато швидшим (за показником зниження ШКФ за рік) і це є статистично достовірним.

Узагальненні дані щодо показників зниження добової протеїнурії та ШКФ протягом року представлені на рис. 3 та 4.



* між основною групою та групою порівняння $P<0,001$

Рис. 3. Зниження ШКФ за рік при різних стадіях ХХН



*між основною групою та групою порівняння $P=0,001$, ** - $P<0,001$

Рис. 4. Зниження добової протеїнурії за рік при різних стадіях ХХН

Крім того, в основній та групі порівняння після закінчення курсу лікування препаратами антиоксидантів, тобто через 3 міс. проводився аналіз динаміки частоти та ступеню прояву клінічних ознак.

В основній групі проти групи порівняння спостерігалось достовірне зниження частоти проявів астеничного синдрому ($\chi^2=21,3$, $P<0,001$), запаморочення ($\chi^2=12,4$, $P=0,005$), перебоїв, болі в області серця ($\chi^2=10,5$, $P=0,017$), порушень зору ($\chi^2=15,2$, $P=0,004$), зниження частоти порушень внутрішньшлуночкової провідності або екстрасистолії ($\chi^2=17,2$,

$P<0,001$). Це може бути пояснене позитивним впливом на мікроциркуляторне русло не тільки в нирках, але й серці, головному мозку та сітківці ока. Зміни інших показників не були статистично достовірними, але спостерігається позитивна тенденція до зменшення частоти та ступеня прояву більшої частини клінічних ознак в основній групі порівняно з групою порівняння.

Крім того, при застосуванні препаратів кверцетину у всіх хворих спостерігалась тенденція до зниження як систолічного, так і діастолічного тиску на 15-20 мм рт. ст., що дозволило змен-

шити інтенсивність антигіпертензивної терапії. Тривалість цього ефекту становила приблизно 3-4 місяці. Даний ефект може бути пояснений позитивним кардіотропним впливом препарату.

Побічні явища при застосуванні препаратів антиоксидантів не спостерігалися.

ВИСНОВКИ

Таким чином, отримані результати дозволяють зробити такі висновки про вплив препаратів антиоксидантів на клінічний перебіг захворювання та темпи прогресування:

1. Застосування препаратів антиоксидантів (діюча речовина – кверцетин або L-аргінін) є доцільним з погляду на перебіг та прогресування хвороби. Про це свідчить достовірно більше зниження рівню добової протеїнурії протягом року в основній групі проти групи порівняння. А також менше зниження ШКФ за рік в основній групі проти групи порівняння.
2. Більш кращі результати щодо сповільнення прогресування були досягнуті при ХХН II ст. порівняно з ХХН III ст. (зниження ШКФ 0,32 проти 1,7 мл/хв/1,73 м² за рік в основній групі). Щодо зниження рівня добової протеїнурії – воно було також більш вираженим при ХХН II ст. проти ХХН III ст. (зниження добової протеїнурії 2,0 проти 1,6 г/добу за рік в основній групі).
3. Спостерігалася позитивна динаміка в зменшенні частоти та ступені прояву більшої частини клінічних ознак при застосуванні препаратів антиоксидантів у пацієнтів з ХХН II-III стадії. ($\chi^2=21,3$, $P<0,001$), запаморочення ($\chi^2=12,4$, $P=0,005$), перебоїв, болі в області серця ($\chi^2=10,5$, $P=0,017$), порушень зору ($\chi^2=15,2$, $P=0,004$), зниження частоти порушень внутрішньошлуночкової провідності або екстрасистолії ($\chi^2=17,2$, $P<0,001$).
4. При застосуванні препаратів кверцетину у всіх хворих спостерігалася тенденція до зниження як систолічного, так і діастолічного тиску на 15-20 мм рт. ст., що дозволило зменшити інтенсивність антигіпертензивної терапії.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Дудар, І. О. Шляхи сповільнення темпів прогресування хронічної хвороби нирок в клінічній практиці та експерименті [Текст] / І. О. Дудар, Н. М. Степанова // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2004. - № 3. – С.42-50.
2. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification [Текст] / A. S. Levey, J. Coresh, E. Balk, A. T. Kausz [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2003. – Vol. 139, № 2. – P. 137-147.
3. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease [Текст] / V. Cachofeiro, M. Goicochea, S. G. de Vinuesa [et al.] // Kidney International. – 2008. – Vol. 74 (Suppl 111). – S. 4-9.
4. Дудар, І. О. Гранули кверцетину в лікуванні хворих на гломерулонефрит [Текст] / І. О. Дудар, Л. А. Пиріг // Український терапевтичний журнал. – 2002. – №3. – С. 74-77.
5. DFT Study of Quercetin Activated Forms Involved in Antiradical, Antioxidant, and Prooxidant Biological Processes [Текст] / S. Fiorucci, J. Golebiowski, D. Cabrol-Bass, S. Antonczak // J. Agric. Food Chem. – 2007. – Vol. 55, № 3. – P. 903-911.
6. Лоскутов, И. А. Некоторые аспекты иммунотропной активности флавоноида кверцетина [Текст] / И. А. Лоскутов // Роль молодых ученых и специалистов медиков в совершенствовании медицинской помощи населению: Тез. докл. – Челябинск, 1987. – С. 54-55.
7. Busse, W. W. Flavonoid modulation of human neutrophil function [Текст] / W. W. Busse, D. E. Kopp, E. I. Middleton // J. Allergy Clin. Immunol. – 1984. – № 73. – P. 801.
8. Ratty, A. K. Effects of flavonoids on nonenzymatic lipid peroxidation: structure-activity relationship [Текст] / A. K. Ratty, N. P. Das // Biochem. Med. and Metab. Biol. – 1988. – V. 39. – № 1. – P. 69-70.
9. Мохорт, М. А. Фармакодинаміка кверцетину та його лікарських форм [Текст] / М. А. Мохорт, І. В. Данова, С. О. Мисливець // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2009. – № 6 (13). – С. 3-7.
10. Оспанова Т. С. Флавоноїдні препарати у патогенетичній терапії хронічного гломерулонефриту [Текст] / Т. С. Оспанова, Ж. Д. Семидоцька, О. А. Халанський // Ліки. – 1996. - № 5-6. – С. 19-26.
11. Харченко Д. С. Дослідження впливу кверцетину при парентеральному введенні на біохімічні показники шурів із нирковою недостатністю на тлі хронічного гломерулонефриту [Текст] / Д. С. Харченко, І. А. Зупанець, С.К. Шебеко // Фармаком. – 2009. - № 2. – С. 117-121.
12. Горошко, О. М. Вплив препарату кверцетин «Корвітин» на показники функції нирок у щурів [Текст] / О. М. Горошко, І. І. Заморський // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Том 12, № 4. – С. 123-125.
13. Gornik, H. L. 2004) Arginine and endothelial and vascular health [Текст] / H. L. Gornik, M. A. Creager // A. J. Nutr. – 2004. – Vol. 134 (Suppl. 10). – P. 2880-2887.
14. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials [Текст] / Y. Bai, L. Sun, T. Yang [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol. 89 (1). – P. 77-84.
15. Kronenberg, F. Emerging risk factors and markers of chronic kidney disease progression [Текст] / F. Kronenberg // Nature Reviews Nephrology. – 2009. – Vol. 5. – P. 677-689.
16. Amore accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group (MDRD) [Текст] / A. S. Levey, J. P. Bosch, J. B. Lewis [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1999. – Vol. 130. – P. 461-470.

Надійшла до редакції 14.11.2011

Прийнята до друку 24.11.2011

© Мягкова Т.В., 2012

УДК 616.61.1-002.78

МЯГКОВА Т.В.

ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОВІДНОШЕНЬ ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО, ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНІВ ТА РІЗНИХ ТИПІВ ПОДАГРИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

MYAGKOVA T.V.

THE FEATURES INTERFERENCES LIPID, CARBOHYDRATE METABOLISM AND DIFFERENT GOUTY NEPHROPATHY TYPES

Національний медичний університет ім. М. Горького, м. Донецьк

Ключові слова: подагра, ліпіди, вуглеводний обмін, метаболічний синдром, подагрична нефропатія

Резюме. За прошлые несколько десятилетий распространенность подагры возросла. Этот факт побуждает к доскональному изучению взаимосвязей поражения внутренних органов и дисбаланса обмена веществ. Под наблюдением находился 91 мужчина в возрасте 36-71 год с первичной подагрой. Исследованы некоторые взаимоотношения показателей липидного, углеводного обменов, функции почек и типов нефропатии. Виявлено влияние нарушений жирового обмена и параметров холестеринемии на клиренс креатинина с одновременным влиянием степени нарушения клубочковой фильтрации на показатели липидного обмена. Тяжесть МС, степень инсулинорезистентности, тип гиперлипидемии и отдельные показатели жирового обмена определяют параметры мочевого синдрома.

Summary. The prevalence of the gout has increased over the past decade. The study of intercommunications of internal's disorders and disturbance of carbohydrate and lipid is needed. 91 males aged from 36 to 71 with primary gout have been examined. The interrelation lipid, carbohydrate metabolism, renal function and nephropathy types were investigated. Were revealed lipid metabolism changes and increase cholesterol level on creatinine clearance. Infringement of a glomerular filtration influenced from lipid metabolism indicators. Severity of the metabolic syndrome, insulin-resistance, type of hyperlipidaemia in association with some lipid metabolism level are detected urinary syndrome parameters.

ВСТУП. Подагра – розповсюджене ревматологічне захворювання на яке страждає 0,3-0,4% всього населення [5,7]. Відомо, що великий вплив на тяжкість перебігу цього захворювання та прогноз мають порушення ліпідного, вуглеводного обмінів та функціональний стан нирок [2,4]. Так, у 34% хворих на подагру має цукровий діабет 2 типу (ЦД 2), у 27% - порушення толерантності до глюкози, у 85% - гіперхолестеринемія, у 93% - гіпертригліцеридемія [3].

Удосконалення вивчення взаємовідношень факторів, які впливають на перебіг захворювання – актуальне завдання протягом багатьох останніх років [1,6].

Метою даної роботи стало вивчення взаємовідношень показників ліпідного, вуглеводного обмінів та різних типів подагричної нефропатії, оцінка їх патогенетичної значущості.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Під спостереженням перебував 91 чоловік віком від 36 до 71 років (у середньому $50,7 \pm 0,88$ років). Усі вони страждали на первинну подагру. Тривалість захворювання складала від 1 до 35 років (у серед-

ньому $9,5 \pm 0,79$ років). У 4,4% хворих зафіксовано легкий перебіг хвороби, у 48,4% – середньої тяжкості й у 47,3% – тяжкий. Серед супутньої патології (рис. 2.1) у 53,9% хворих діагностовано ішемічну хворобу серця (ІХС), у 19,8% – цукровий діабет 2 типу (ЦД2), у 8,8% – виразкову хворобу шлунка і/або дванадцятипалої кишки, у 6,6% – хронічний бронхіт, у 5,5% – хронічний вірусний або алкогольний гепатит, у 4,4% – ожиріння III-IV ступеня й жовчнокам'яну хворобу (хронічний калькульозний холецистит), у 2,2% – еутиреоїдний зуб.

Рівні сечової кислоти в крові (СКк), сечі (СКс) і експіратах (СКе), оксипуринолу (ОП), сечовини, креатиніну (Кр) глюкози, загальних ліпідів (ЗЛ), холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), фосфоліпідів (ФЛ), ліпопротеїдів високої (ЛПВЩ) та низької (ЛПНЩ) щільності в сироватці крові й креатиніну (Кр) в крові й сечі досліджували за допомогою аналізаторів "Vitalab-Flexor" (Голландія) та "Helena-Process" (Франція). Показник глікозильованого гемоглобуліну (HbA_{1c}) в крові визначали методом високої рідинної хроматографії на аналізаторі "BIO-RAD-D10" (США). Відносний вміст ліпопротеїдів (в %) перераховували на абсолютний (в ммоль/л) з урахуванням того, що рівень їх дуже низької щільності відповідав $1/5$ концентрації ТГ. Вираховували ниркові кліренси сечової кислоти (Кск), ОП (Коп) і

Мягкова Тетяна Віталіївна
тел.: (0 62) 295 60 47

Кр (Ккр). Визначення концентрації інсуліну в крові, мікроальбумінурії та \square^2 -мікроглобулінурії проводили імуноферментним методом (ридер "PR2100 Sanofi diagnostic pasteur", Франція, набори "ProCon", Росія).

Показник інсулінорезистентності НОМА (Homeostatic Model Assessment) та індекс маси тіла (ІМТ) Кетле вираховували за формулами.

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень проведено на персональному комп'ютері за допомогою варіаційного кореляційного, регресійного, одно- та багатофакторного дисперсійного аналізу (програми "Microsoft Excel" і "Statistica"). Оцінювали середні значення (M), їх помилки (m), коефіцієнти кореляції (r), критерії регресії (R), дисперсії (D), Стюдента (S), Вілкоксона-Рао (WR), Хі-квадрат (\square^2) і вірогідність статистичних показників (p).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ. Латентний, уролігіазний і протеїнуричний типи подагричної нефропатії відповідно встановлено у 43,9%, 54,9% і 1,2% хворих із МС і у 66,7%, 22,2% і 11,1% з контрольної групи.

Тип нефропатії впливає на тяжкість метаболічного синдрому (МС) (D=2,47, p=0,039), але не навпаки (D=1,55, p=0,218).

Не виявлено зв'язків типу нефропатії з рівнями інсулінемії (D=2,61, p=0,080 і D=1,02, p=0,456), глікемії (D=0,44, p=0,643 і D=0,52, p=0,795) і HbA1/c (D=0,30, p=0,738 і D=0,74, p=0,689). При латентному типі нефропатії показники в крові інсуліну складають $28,8 \pm 0,74$ мкМО/мл, а при уролігіазному – $26,3 \pm 0,49$ мкМО/мл (S=0,63, p=0,529), глюкози – відповідно $6,3 \pm 0,26$ ммоль/л і $6,1 \pm 0,16$ ммоль/л (S=0,86, p=0,395), HbA1/c – $5,9 \pm 0,54\%$ і $5,3 \pm 0,38\%$ (S=0,93, p=0,356). Ці дані відбито в табл. 1, 2.

Таблиця 1

Взаємозв'язок показників вуглеводного обміну з типом подагричної нефропатії

Показники	Вплив на тип нефропатії		Вплив типу нефропатії	
	D	P	D	p
Інсулін	2,61	0,080	1,02	0,456
Глюкоза	0,44	0,643	0,52	0,795
HbA1/c	0,30	0,738	0,74	0,689

Таблиця 2

Показники вуглеводного обміну хворих з різними типами подагричної нефропатії (M±m)

Показники	Тип нефропатії		S	p
	латентний	уролігіазний		
Інсулін, мкМО/мл	$28,8 \pm 0,74$	$26,3 \pm 0,49$	0,63	0,529
Глюкоза, ммоль/л	$6,3 \pm 0,26$	$6,1 \pm 0,16$	0,86	0,395
HbA1/c, %	$5,9 \pm 0,54$	$5,3 \pm 0,38$	0,93	0,356

Якщо при латентній формі подагричної нефропатії індекс НОМА дорівнював 8,1, то при уролігіазній – 7,1. Відзначено певний вплив на варіант ниркової патології ІМТ (D=6,41, p=0,003), який при латентному типі складає $33,4 \pm 1,13$, а при уролігіазному – $36,8 \pm 0,88$ (S=2,43, p=0,018). Взаємовпливи ЦД2 і форми ниркової патології відсутні (D=0,28, p=0,756 і D=0,07, p=0,795).

У обстежених хворих на подагру протеїнурію (>30 мг/л) виявлено в 35,2% випадків, лейкоцитурію (>2000 в мл) – в 27,5%, еритроцитурію (>1000 в мл) – в 35,2%, уратурію – в 23,1%, оксалатурію – в 26,4%. Частота інших параметрів сечового синдрому в обох групах хворих була приблизно однаковою.

При аналізі сечового синдрому, у контрольній групі відзначалися вищі параметри протеїнурії та еритроцитурії, але нижчі – лейкоцитурії, хоча відмінності були невірогідні (відповідно S=1,94, p=0,056, S=1,83, p=0,071, S=0,51, p=0,610).

Наявність ЦД2 у хворих на подагру не впливає як на інтегральний стан сечового синдрому (WR=0,28, p=0,961), так і на його окремі показники – рівні загального білка (D=0,86, p=0,691), 2-мікроглобуліну (D=0,82, p=0,702), стійких метаболітів оксиду азоту (D=0,43, p=0,786), лейкоцитів (D=1,42, p=0,151), еритроцитів (D=1,50, p=0,119), уратів (D=0,58, p=0,678) і оксалатів (D=1,64, p=0,199). У свою чергу, сечовий синдром залежить від

ожиріння (WR=1,76, p=0,049), що, однак, стосується тільки параметрів еритроцитурії (D=2,56, p=0,003) і уратурії (D=3,49, p=0,011).

Наявність інсулінорезистентності впливає на стан сечового синдрому (WR=1,29, p=0,027). Концентрація в крові інсуліну впливає на показники еритроцитурії (D=1,91, p=0,030) й оксалатурії (D=4,15, p=0,019), тобто саме на ті, що пов'язані з тяжкістю МС. Від інсулінемії залежать (p<0,001) концентрації в сечі загального білка (R=+5,92), 2-мікроглобуліну (R=+6,04) і нітритів (R=+6,15).

Відсутній вплив типів гіперліпідемії у хворих на подагру на форму нефропатії та інтегральний стан сечового синдрому (відповідно D=0,79, p=0,460 і WR=0,99, p=0,490), хоча відзначається залежність від характеру порушень жирового обміну показників лейкоцитурії (D=2,85, p=0,002), яка тісно пов'язана з рівнями в крові ХС (D=4,47, p<0,001), ФЛ (D=1,98, p=0,032),

ЛПНЩ (D=3,38, p<0,001) і ЛПВЩ (D=2,63, p=0,004), з якими відбувається зворотний кореляційний зв'язок (r=-0,340, p<0,001). Тип нефропатії не впливає на концентрацію в крові ЗЛ (D=1,50, p=0,192), ХС (D=1,86, p=0,113), ТГ (D=0,86, p=0,511), ФЛ (D=1,19, p=0,324), ЛПНЩ (D=0,08, p=0,776) і ЛПВЩ (D=1,21, p=0,319).

За наявності сечокам'яної хвороби й латентної ниркової патології вміст ЗЛ відповідно складає 5,17±0,250 ммоль/л і 5,89±0,278 ммоль/л (S=1,90, p=0,061), ХС – 5,34±0,203 ммоль/л і 5,75±0,239 ммоль/л (S=1,31, p=0,194), ТГ – 2,24±0,160 ммоль/л і 2,48±0,278 ммоль/л (S=0,82, p=0,418), ФЛ – 3,17±0,140 ммоль/л і 3,61±0,232 ммоль/л (S=1,73, p=0,089), ЛПВЩ – 0,48±0,026 ммоль/л і 0,48±0,034 ммоль/л (S=0,17, p=0,869), ЛПНЩ – 0,76±0,024 ммоль/л і 0,74±0,031 ммоль/л (S=0,47, p=0,641), що відбито в табл. 3.

Таблиця 3

Показники ліпідного обміну хворих з різними типами подагричної нефропатії (M±m, ммоль/л)

Показники	Тип нефропатії		S	p
	латентний	уролітіазний		
ЗЛ	5,89±0,278	5,17±0,250	1,90	0,061
ХС	5,75±0,239	5,34±0,203	1,31	0,194
ТГ	2,48±0,278	2,24±0,160	0,82	0,418
ФЛ	3,61±0,232	3,17±0,140	1,73	0,089
ЛПВЩ	0,48±0,034	0,48±0,026	0,17	0,869
ЛПНЩ	0,74±0,031	0,76±0,024	0,47	0,641

Багатофакторний дисперсійний аналіз показав, що інсулінорезистентність впливає на ультразвукові ознаки ниркової патології (WR=1,55, p=0,013), зокрема на утворення кіст (D=6,83, p=0,011). Можна припустити, що у хворих на подагру високий вміст інсуліну в крові чинить певну протекторну дію щодо формування нефрокістозу.

Тип ліпідемії мало впливає на ультразвукові (WR=1,23, p=0,268) та ренографічні (WR=1,18, p=0,304) ознаки подагричної нефропатії, хоча спостерігається вплив особливостей порушення жирового обміну на параметри Ккр (D=2,09, p=0,019). Ступінь порушень клубочкової фільтрації, у свою чергу, впливає на показники ліпідного обміну (WR=1,60, p=0,001). Від параметрів холестеринемії залежить Ккр (D=4,04, p=0,003), а від нього – концентрації в крові ФЛ (D=2,21, p=0,013), ЛПВЩ (D=3,65, p<0,001) і ЛПНЩ (D=3,06, p=0,001). У хворих на подагру з МС існує прямий кореляційний зв'язок між сироватковим вмістом ФЛ і величиною клубочкової фільтрації (r=+0,218, p=0,005). Вважаємо, що прогноспозитивним критерієм щодо функції

нирок при подагрі з МС може бути показник ФЛ у крові >4 ммоль/л (>M+3m хворих).

За даними дисперсійного аналізу, концентрація в крові інсуліну впливає на показники еритроцитурії (p=0,030) та оксалатурії (p=0,019), тобто саме на ті, що пов'язані з тяжкістю МС. Регресійний аналіз показав, що від інсулінемії залежать (p<0,001) концентрації в сечі загально-го білка, 2-мікроглобуліну й нітритів.

Тип ліпідемії мало впливає на ультразвукові та ренографічні ознаки подагричної нефропатії, хоча спостерігається вплив особливостей порушення жирового обміну на параметри Ккр (p=0,019).

ВИСНОВКИ

Таким чином, відзначається залежність показників лейкоцитурії (та її тісний зв'язок з рівнями в крові ХС, ФЛ, ЛПНЩ і ЛПВЩ), з якими відбувається зворотний кореляційний зв'язок від характеру порушень жирового обміну. Хоча вплив типів гіперліпідемії у хворих на подагру на форму нефропатії та інтегральний стан сечового синдрому відсутній. Параметри сечового син-

дрому визначають тяжкість МС, ступінь інсулінорезистентності, тип гіперліпідемії та окремі показники жирового обміну. Концентрація в крові інсуліну впливає на показники еритроцитурії та оксалатурії. Ступінь порушень клубочкової фільтрації, у свою чергу, впливає на показники ліпідного обміну. Від параметрів холестеринемії залежить кліренс креатиніну, від якого – концентрації в крові ФЛ, ЛПВЩ і ЛПНЩ. Отримані результати необхідно враховувати під час діагностики подагри у пацієнтів і призначення відповідного лікування.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Борткевич О.П., Білявська Ю.В. Подагра: сучасний стан проблеми, підходи до діагностики та шляхи корекції // Здоров'я України. – 2011. – № 2 (17). – С. 69-71.
2. Максудова А.Н., Салихов И.Г., Хабіров Р.А. Подагра. – М.: «МЕДпресс-информ», 2008. – 96 с.
3. Мягкова Т.В. Нарушения липидного обмена у больных подагрой с метаболическим синдромом

// Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2006. – Т.7. – №4. – с.615-618.

4. Синяченко О.В. Метаболічний синдром при подагрі // Внутрішня медицина. – 2007. – № 3(3). – С. 22-25.
5. Синяченко О.В., Ігнатенко Г.А., Мухін І.В. Клініко-лабораторні аспекти пуринового обміну: норма та патологія // Медицина залізн. трансп. України. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 96-100.
6. Pelbez-Ballestas I., Hernández Cuevas C., Burgos-Vargas R., Hernández Roque L. Diagnosis of chronic gout: evaluating the american college of rheumatology proposal, European league against rheumatism recommendations, and clinical judgment // J. Rheumatol. – 2010. – 8. – P. 37.
7. Ehrlich R., Robins T., Jordaan E., Miller S., Mbuni S. Gout among middle aged and elderly men: the Normative Aging Study // J. Rheumatol. – 2007. – P. 1708-1712.

Надійшла до редакції 01.02.2012

Прийнята до друку 06.02.2012

© Ружицька О.О., 2012

УДК 616.61-036.12-78-06:616.447-007.6

РУЖИЦЬКА О.О.

ОСОБЛИВОСТІ ВТОРИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК, ЯКІ ПЕРЕБУВАЮТЬ НА ПРОГРАМНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ

RUZHITSKA O.O.

CHARACTERISTICS OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE ON PROGRAM HEMODIALYSIS

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського
(кафедра внутрішньої медицини №2)

Ключові слова: вторинний гіперпаратиреоз, паратгормон, хронічна хвороба нирок, програмний гемодіаліз.

Резюме. Проведен аналіз показателів кальцій-фосфорного обміну у 92 больних с хронической болезнью почек, находящихся на программном гемодиализе. Установлено, что в большинстве гемодиализных пациентов уровень ПТГ не соответствует целевому значению согласно рекомендациям NKF-K/DOQI 2003, а распространенность вторичного гиперпаратиреоза составляет 62 %. Определено влияние возраста, пола, нозологической формы первичного заболевания и длительности лечения гемодиализом на показатели кальций-фосфорного обмена.

Summary. The analysis of calcium-phosphorus metabolism indexes was done in 92 patients with chronic kidney disease who receive program hemodialysis. It has been established that PTH levels do not correspond to target levels according to NKF-K/DOQI 2003 in most hemodialysis patients, and the prevalence of secondary hyperparathyroidism is 62 %. The influence of age, gender, nosological form of the primary disease and duration of hemodialysis treatment on calcium-phosphorus metabolism indexes has been found.

Ружицька Оксана Олександрівна
тел.: (0 35) 227 33 36

ВСТУП. Вторинний гіперпаратиреоз (ВГПТ) належить до частих ускладнень, які виникають у хворих із хронічними хворобами нирок (ХХН). ВГПТ характеризується підвищенням рівня паратгормону (ПТГ), гіперплазією паращитовидних залоз та порушенням кальціє-фосфорного обміну [7]. ВГПТ розвивається на ранніх стадіях

ХХН і прогресує при зниженні функції нирок [11]. Згідно з сучасною науковою думкою, найважливішими патогенетичними факторами розвитку ВГПТ є ретенція фосфатів, відносний або абсолютний дефіцит активних метаболітів вітаміну Д, зменшення кількості рецепторів вітаміну (VDR), зниження афінності кальцію до кальційчутливих рецепторів (CaR) парашитовидних залоз, резистентність скелету до кальціємімічної дії ПТГ [4].

Низкою досліджень доведено, що ПТГ, будучи уремичним токсином [7, 11], призводить до розвитку ренальної остеодистрофії, поза-скелетної кальцифікації, імунної дисфункції, анемії [7, 11, 14], що збільшує ризик кардіоваскулярної летальності та смертність пацієнтів із термінальною нирковою недостатністю [7, 11, 12, 14]. Високий рівень ПТГ викликає розвиток ренальної остеодистрофії з високим рівнем кісткового ремоделювання [3]. При цьому знижується мінеральна щільність кістки, зменшується товщина кортикального шару і порушується її структурна інтеграція, що призводить до високої частоти переломів у хворих із 5-ю стадією ХХН [3].

Світові дослідження показують, що ризик розвитку ВГПТ не є однаковим у всіх гемодіалітичних пацієнтів. Пацієнти, нозологічною формою первинного захворювання яких є цукровий діабет (ЦД), мають нижчий ризик розвитку ВГПТ [12]. Дослідження останніх років демонструють, що у пацієнтів із ЦД, які знаходяться на регулярному гемодіалізі (ГД), спостерігається знижена секреція ПТГ [6, 8]. Згідно з даними Inaba M., тривалість терапії гемодіалізом та вік гемодіалітичних пацієнтів з або без ЦД можуть впливати на секрецію ПТГ [8].

Метою дослідження стало визначення поширеності ВГПТ серед гемодіалітичних пацієнтів, визначення впливу статі, віку, нозологічної форми первинного захворювання та тривалості лікування ГД на функцію парашитовидних залоз.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 92 пацієнти із ХХН, які перебували на прогамному ГД у відділенні гемодіалізу КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня». Діагноз ХХН верифіковано на основі скарг, анамнезу, даних клінічного та лабораторно-інструментального обстежень. Вік хворих коливався від 22 до 81 року і становив у середньому $(49,31 \pm 11,93)$ років (медіана 52 роки, нижній та верхній квартилі 42 і 58 років). Серед них було 48 (52,2 %) чоловіків та 44 (47,8 %) жінки. Пацієнти перебували на ГД від 1 місяця до 18 років, у середньому – $(3,9 \pm 3,28)$ років (медіана 3 роки, нижній та верхній квартилі 2 і 5 років). Нозологічною

формою первинного захворювання у 38 (41,3 %) пацієнтів був хронічний гломерулонефрит (ХГН), у 31 (33,7 %) осіб – хронічний пієлонефрит (ХПН), в 23 (25 %) пацієнтів – діабетична нефропатія (ДН). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Вивчалися вміст загального кальцію, неорганічного фосфору та інтактного паратгормону (іПТГ) в сироватці крові. Визначення іПТГ проводили за допомогою набору DRG Intact-PTH ELISA (США), використовуючи ферментно-підсилений “двоступеневий” сендвіч-тип імуноаналізу. Отримані результати порівняно із цільовими рівнями іПТГ для пацієнтів із термінальною стадією ХХН згідно з рекомендаціями NKF-K/DOQI 2003 [5].

ГД хворим виконувався за стандартною програмою (3 рази на тиждень по 4-4,5 години) на апаратах Gambro та Innova фірми «Gambro» (Швеція) з використанням напівсинтетичних діалізаторів і бікарбонатного буфера. Забезпечена доза діалізу (коефіцієнт КТ/V) складала не менше 1,25.

Статистичну обробку даних виконано на персональному комп'ютері за допомогою пакету прикладних програм Statistica 6.0 (Stat Soft, 2006). Вид розподілу оцінювався за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Для опису змінних із нормальним розподілом використовували середнє арифметичне значення (M) та його статистичну похибку (m). Опис змінних, розподіл яких відрізнявся від нормального, здійснено за допомогою медіани (Me), нижнього та верхнього квартилів [25% та 75%]. Оцінка достовірності розбіжностей середніх величин для вибірок із нормальним розподілом проведена з використанням критерію Ст'юдента. При порівнянні показників, розподіл яких не відповідав закону нормальності, у двох незалежних групах використано U-критерій Манна-Уїтні (MW), трьох незалежних групах – критерій Краскала-Уїлліса (kKW) та медіанний тест (Mk). При достовірності міжгрупових відмінностей проводили попарні порівняння з використанням критерію Манна-Уїтні з поправкою Бонферроні на множинні порівняння. Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$. Кореляційний аналіз проводився непараметричним методом Спірмена. Для порівняння частотних величин використовували X²-критерій Пірсона.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При аналізі результатів виявлено, що рівень ПТГ та P в обстежених хворих достовірно вищий, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$), що представлено у табл. 1.

Таблиця 1

Показники кальціє-фосфорного обміну у хворих із ХХН, які перебувають на ГД

Показник, концентрація у сироватці крові	Хворі із ХХН, які перебувають на ГД		Контрольна група		Z (для U-критерію)	P
	Медіана, Ме	Квартілі 25; 75	Медіана, Ме	Квартілі 25; 75		
ПТГ, пг/мл	433,00	181,95; 859,3	36,00	25,15; 53,9	5,910	<0,001
Са, ммоль/л	2,38	2,19; 2,62	2,40	2,30; 2,47	0,115	0,877
Р, ммоль/л	2,12	1,66; 2,44	1,23	1,11; 1,33	6,476	<0,001

У табл. 2 наведені результати аналізу відповідності рівнів ПТГ сироватки крові обстежених пацієнтів цільовим рівням згідно з рекомендаціями NKF-K/DOQI 2003.

Таблиця 2

Відповідність рівнів ПТГ сироватки крові у пацієнтів із ХХН, які перебувають на програмному гемодіалізі, цільовим рівням згідно з рекомендаціями NKF-K/DOQI 2003

Нозологічна форма первинного захворювання	Кількість обстежених, в яких паратгормон							
	відповідає цільовим рівням		нижче цільових рівнів		p1	вище цільових рівнів		p2
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	
Хронічний гломерулонефрит	3	7,9	7	18,4	p>0,05	28	73,7	p<0,01
Хронічний пієлонефрит	8	25,8	1	3,2	p<0,05	22	71	p<0,01
Діабетична нефропатія	3	13,1	13	56,5	p<0,01	7	30,4	p>0,05
Всього	14	15,2	21	22,8	p>0,05	57	62	p<0,01

Примітки: 1. p1 – достовірність різниці між кількістю обстежених, у яких ПТГ нижче цільових рівнів та відповідає цільовим рівням.

2. p2 – кількістю обстежених, у яких ПТГ вище цільових рівнів та відповідає цільовим рівням

Рівень ПТГ відповідав цільовим рівням лише у 14 (15,2 %) осіб, перевищував цільовий рівень – у 57 (62 %) осіб, був нижче цільового – у 21 (22,8 %) особи. Отже, у більшості пацієнтів рівень ПТГ перевищував цільовий (p<0,01). При порівнянні часток пацієнтів із різними рівнями ПТГ виявлено, що у більшості пацієнтів із ХГН та ХПН рівні ПТГ перевищували цільовий

(p<0,01), а у більшості пацієнтів із ДН – були нижче цільового (p<0,01).

Достовірної різниці у кількості пацієнтів із ВГПТ залежно від статі не виявлено (p>0,05).

У таблицях 3 та 4 наведено аналіз показників кальціє-фосфорного обміну залежно від статі та нозологічної форми первинного захворювання відповідно.

Таблиця 3

Показники кальціє-фосфорного обміну у хворих із ХХН, які перебувають на ГД залежно від статі

Показник, концентрація у сироватці крові	Чоловіки			Жінки			Z (для U-критерію)	P
	Кількість спостережень, n	Медіана, Ме	Квартілі 25; 75	Кількість спостережень, n	Медіана, Ме	Квартілі 25; 75		
ПТГ, пг/мл	48	547,4	181,9; 856,0	44	390,45	180,95; 865,60	0,047	0,962
Са, ммоль/л	43	2,32	2,18; 2,55	40	2,43	2,21; 2,67	1,545	0,122
Р, ммоль/л	43	2,17	1,80; 2,57	40	1,95	1,59; 2,22	-2,078	0,037

Примітка: p – достовірність різниці між значеннями показників у хворих залежно від статі

У чоловіків рівень Р достовірно вищий, ніж у жінок (p<0,05). Достовірної різниці у рівнях ПТГ та Са залежно від статі не виявлено (p>0,05).

Таблиця 4

Показники кальціє-фосфорного обміну у хворих із ХХН, які перебувають на ГД залежно від нозологічної форми первинного захворювання

Показник, концентрація у сироватці крові	Нозологічна форма первинного захворювання						Критерій Краскела-Уїлліса (kKW) і p		Медіанний тест (Mk) і p	
	ХГН, n=38		ХПН, n=31		ДН, n=23					
	Медіана, Ме	Квартилі 25; 75	Медіана, Ме	Квартилі 25; 75	Медіана, Ме	Квартилі 25; 75	kKW	p	Mk	p
ПТГ, пг/мл	696	246; 897	548	288; 879	141	47; 361	16,66	0,0002	13,22	0,0013
Са, ммоль/л	2,32	2,24; 2,68	2,43	2,20; 2,65	2,32	2,18; 2,43	1,907	0,3863	2,02	0,3647
Р, ммоль/л	2,14	1,66; 2,57	2,12	1,60; 2,38	2,01	1,70; 2,37	0,68	0,7131	0,10	0,9512

Достовірної різниці у рівнях Са та Р залежно від нозологічної форми первинного захворювання не виявлено ($p > 0,05$). При множинному попарному порівнянні рівнів ПТГ залежно від нозологічної форми первинного захворювання

із використанням критерію Манна-Уїтні з поправкою Бонфероні виявлено, що у хворих із ДН достовірно нижчий рівень ПТГ порівняно із хворими на ХГН ($Z=3,452$, $p=0,0172$) та ХПН ($Z=3,857$, $p=0,0168$), що представлено на рис. 1.

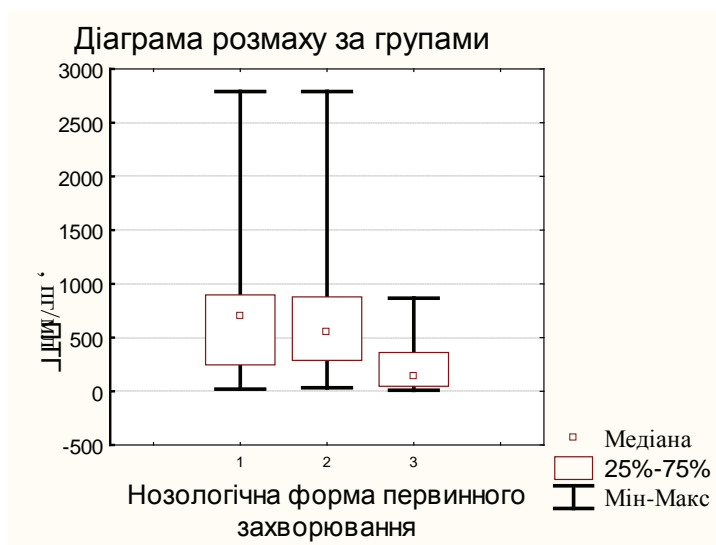


Рис. 1. Залежність рівня паратгормону від нозологічної форми первинного захворювання: 1 – група хворих із ХГН; 2 – група хворих із ХПН; 3 – група хворих із ДН

Кореляційної залежності між віком та рівнями ПТГ ($r=-0,065$, $p=0,54$), Са ($r=-0,022$, $p=0,85$) та Р ($r=-0,067$, $p=0,55$) не виявлено. Виявлено слабкий прямий кореляційний зв'язок між тривалістю ГД та рівнями ПТГ ($r=0,211$, $p=0,044$) і фосфору ($r=0,237$, $p=0,032$). Між тривалістю ГД та рівнем Са відсутній достовірний кореляційний зв'язок ($r=0,049$, $p=0,66$). Кореляційної залежності рівня ПТГ від рівня Са не виявлено ($r=-0,015$, $p=0,893$). Існує слабкий прямий кореляційний зв'язок між рівнем ПТГ та рівнем Р ($r=0,259$, $p=0,018$).

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Результати дослідження показали, що рівень ПТГ залежить від нозологічної форми первинного захворювання і є достовірно нижчим у пацієнтів із ДН, порівняно з хворими із ХГН та ХПН. Наші дані збігаються з результатами Борисова А. В. та ін. (2006), Inaba M. та ін. (2001) та Nasri H. та ін. (2008), згідно з яких, рівень ПТГ у пацієнтів із ЦД достовірно нижчий, ніж у пацієнтів без ЦД [1, 8, 13].

Нами не виявлено впливу статі на рівень ПТГ, що збігається з даними Карловича Н.В.,

однак згідно з даними Борисова А.В., ВГПТ у жінок зустрічається частіше, ніж у чоловіків [1].

Наші результати свідчать про відсутність кореляційної залежності між віком та рівнем ПТГ, що збігається з даними Борисова А.В. (2006) [1]. В роботах Карловича Н.В. та ін. (2009), Lorenzo V. та ін. (2001), Mehrotra R. та ін. (2004) доведена зворотна кореляція між віком та рівнем ПТГ [2, 9, 10]. Згідно з даними Lorenzo V. та ін. (2001), існує зворотна достовірна кореляція між віком та рівнями ПТГ та Р, а також пряма кореляція між рівнем ПТГ та Р [9]. На думку вчених, низька концентрація Р пов'язана із зменшенням з віком споживання білків, що може сприяти відносно низькому рівню ПТГ у старших пацієнтів на гемодіалізі. Згідно з даними Mehrotra R. (2004), існує зворотна достовірна кореляція віку та рівнів ПТГ та Р, а зниження чутливості паращитовидних залоз скоріше пов'язане з накопиченням з віком уремічних токсинів, ніж зменшення вживання білків [10].

Результати, отримані Nasri H. та ін. (2008), Карлович Н.В. (2009), доводять, що існує слабка пряма кореляція між тривалістю ГД та рівнем ПТГ [2, 13], що збігається з нашими даними.

ВИСНОВКИ:

1. У 62 % пацієнтів із ХХН, які перебувають на програмному ГД спостерігається ВГПТ, який зустрічається частіше і більш виражений у хворих із ХГН та ХПН і не залежить від статі. Рівень ПТГ у хворих із ДН достовірно нижчий, ніж у хворих із ХГН та ХПН, та в більшості пацієнтів з ДН є нижче цільового. Достовірної різниці у рівнях Са та Р залежно від нозологічної форми первинного захворювання не виявлено ($p > 0,05$). У чоловіків рівень Р достовірно вищий, ніж у жінок ($p < 0,05$). Рівень Са не залежить від статі.
2. Показники кальціє-фосфорного обміну не залежать від віку пацієнтів. Рівень ПТГ корелює із тривалістю ГД та рівнем фосфору. Рівень фосфору залежить від тривалості лікування гемодіалізом.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Борисов А. В. Распространенность вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) до и на фоне лечения активными метаболитами витамина Д3 в популяции больных амбулаторного диализного центра / А. В. Борисов, А. И. Мордик, Е.В. Борисов, И. П. Ермакова // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8. – №2. – С. 147-151.
2. Карлович Н.В. Нарушения функции паращитовидных желез и состояние фосфорно-кальцевого обмена у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек / Н.В. Карлович // Медицинский журнал: рецензируемый научно-практический журнал. / учредитель: Белорусский государственный медицинский университет. – 2009. – № 2. – С. 58-62.

3. Михайлова Н. А. Селективный активатор витамин-D-рецепторов парикальцитол и его место в лечении хронической болезни почек. Обзор литературы / Н. А. Михайлова // Лечащий врач. – 2011. – №2. – С. 82-88.
4. Штандель В. С. Кальцимитетики — новый этап в лечении гиперпаратиреоза / В. С.Штандель, Г. В. Волгина, Е. В. Ловчинский, О. В. Балкарова // Лечащий врач. – 2011. – № 03. – С. 79-82.
5. Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. — National Kidney Foundation. — 2003. — 75 p.
6. Grzegorzewska AE. Parathyroid hormone contributes to variations in blood morphology in diabetic and non diabetic patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis / AE Grzegorzewska, I. Mariak // Adv Perit Dial. — 2001. — № 17. — P. 5-9.
7. Horl WH. Secondary hyperparathyroidism: present and future therapeutic implications / WH. Horl // Nephrol Dial Transplant. — 2002. — № 17(5). — P. 732-733.
8. Inaba M. Impaired secretion of parathyroid hormone is coherent to diabetic hemodialyzed patients / M. Inaba, S. Okuno, K. Nagasue, T. Ootoshi, Y. Kurioka, K. Maekawa // Am J Kidney Dis. — 2001. — № 38 (4 Suppl 1). — P. 139-142.
9. Lorenzo V. Protein intake, control of serum phosphorus, and relatively low levels of parathyroid hormone in elderly hemodialysis patients / V. Lorenzo, M. Martin, M. Rufino, A. Jimenez, AM. Malo, E. Sanchez // Am J Kidney Dis. — 2001. — № 37. — P. 1260-1266.
10. Mehrotra R. Age-related decline in serum parathyroid hormone in maintenance hemodialysis patients is independent of inflammation and dietary nutrient intake / R. Mehrotra, O. Supasyndh, N. Berman, G. Kaysen, L. Hurst, M. Leonardi // Journal of Renal Nutrition. — 2004. — № 14(3). P. 134-142.
11. Moe SM. Management of secondary hyperparathyroidism: the Importance and the challenge of controlling parathyroid hormone levels without elevating calcium, phosphorus, and calciumphosphorus product // SM. Moe, TB. Drueke // Am J Nephrol. — 2003. — № 23(6). — P. 369-379.
12. Nasri H. A close association between parathyroid hormone and left ventricular function and structure in end-stage renal failure patients under maintenance hemodialysis / H. Nasri, A. Baradaran, AS. Naderi // Acta Medica Austriaca. — 2004. № 31(3). — P. 67-72.
13. Nasri H. Effects of Diabetes Mellitus, Age, and Duration of Dialysis on Parathormone in Chronic Hemodialysis Patients / H. Nasri, S. Kheiri // Saudi J Kidney Dis Transpl. — 2008. — № 19. — P. 608-613.
14. Okuno S. Extraskeletal actions of parathyroid hormone in hemodialysis patients / S. Okuno // Clin Calcium. — 2004. — № 14(1). — P. 27-31.

Надійшла до редакції 29.12.2011

Прийнята до друку 10.01.2012

©Гоженко А.И., Горобец О.П., Гойдык В.С., Гуменюк Р.В., 2012

УДК 616.61;616.98:578.828.6

А.И.ГОЖЕНКО, О.П.ГОРОБЕЦ, В.С.ГОЙДЫК, Р.В.ГУМЕНЮК

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У БОЛЬНЫХ СПИДОМ

A.I. GOZHENKO, O.P. GOROBETS, V.S. GOYDUK, R.V. GUMENYUK

CHRONIC KIDNEY DISEASE AND KIDNEY INSUFFICIENCY AT AIDS PATIENTS

ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта
Министерства здравоохранения Украины»

Одесский областной Центр по профилактике и борьбе со СПИДом, г.Одесса, Украина

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, мочевого синдром, хроническая болезнь почек, почечная недостаточность.

Резюме: Цель исследования заключалась в изучении развития хронической болезни почек с формированием почечной недостаточности у ВИЧ-инфицированных больных в стадии СПИДа. Нами проанализированы основные показатели крови, клинико-лабораторные данные, состояние азотемии и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у 119 больных, находившихся на стационарном лечении Одесского областного Центра по профилактике и борьбе со СПИДом. Наличие признаков мочевого синдрома отмечалось в 82% случаев, при этом повышение уровня креатинина крови регистрировалось у 32,77% больных. Снижение СКФ менее 60 мл/мин имело место у 57,14% больных с гиперкреатинемией. Таким образом, у большинства больных СПИДом отмечается формирование ХБП. При этом, чем длительнее болеют пациенты, тем выше азотемия и тем ниже СКФ и, как следствие, быстрее развивается почечная недостаточность, причем ее развитие наступает в среднем за 7,94±0,92 лет.

Summary: A research purpose consisted in the study of evolution of chronic kidney disease with forming kidney insufficiency at HIV-infected of patients in the stage of AIDS. We are analyses the basic indexes of blood clinical and laboratorial date with state azotemia and glomerular filtration (SGF) at 119 patients when being on stationary treatment of Odessa regional Center of the prophylactic and struggle against AIDS. The presence of signs of urinary syndrome was marked in 82% cases just as the increase of level of creatinine of blood was registered at 32,77% patients. Decline of SGF less than 60 ml/minute took a place at 57,14% patients with hypercreatinemia. So in patients AIDS is mark forming of chronic kidney disease (CKD). Thus what are more lingering sick patients the higher azotemia and the below SGF and as a result kidney insufficiency develops quickly, its development comes on the average for 7,94±0,92 years.

ВВЕДЕНИЕ. В настоящее время важнейшей медико-социальной проблемой в мире по-прежнему остается ВИЧ-инфекция [1,6,10]. Так, за последние 5 лет количество случаев ВИЧ-инфекции в Украине возросло в 20 раз [2].

Известно, что почки часто вовлекаются в патологический процесс при СПИДе [7,5]. Ранее нами было показано, что поражение почек у больных СПИДом встречается в 71% случаев [3,4]. Между тем, эти выводы основаны в основном на данных о наличии мочевого синдрома. При этом длительность мочевого синдрома более 3^х месяцев позволяет судить о формировании хронической болезни почек (ХБП) [8]. Однако до конца остается не ясным, как быстро

развивается ХБП у больных СПИДом с формированием почечной недостаточности.

В связи с этим **цель** нашего исследования состояла в изучении у больных СПИДом клинико-лабораторных данных свидетельствующих о наличии патологии почек, развитии ХБП с формированием почечной недостаточности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Материалом нашего исследования послужили клинико-лабораторные данные 119 ВИЧ-инфицированных больных, находившихся на стационарном лечении в Одесском областном Центре по профилактике и борьбе со СПИДом. При анализе материала учитывали клинический диагноз, клиническую стадию ВИЧ-инфекции, данные иммунологических исследований, инструментальные и лабораторные методы обследования, изучение функционального состояния почек. Также отдельно из общей группы исследуемых пациентов была выбрана и проанализирована группа больных, которая составила 39 человек, с повышенным уровнем

Гоженко Анатолий Иванович
тел.:(048) 700 22 53 64

креатинина в сыворотке. Все больные получали базовую терапию и симптоматическое лечение в зависимости от сопутствующей патологии. Проанализированы основные показатели крови: концентрация креатинина, мочевины, содержание общего белка, альбумина, эритроцитов и гемоглобина с определением коэффициента корреляции Пирсона. Рассчитывалась СКФ по формуле Кокрофта-Голта.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Согласно классификации ВОЗ по клиническим стадиям ВИЧ-инфекции из 119 больных в III стадии было 5 человек, что составило 4,2% и в IV стадии – 114 (95,8%) больных. Длительность заболевания ВИЧ-инфекцией была следующей: до 1 года – 15 человек (12,61%), от 1 года до 5 лет – 36 (30,25%)

больных, от 5 до 10 лет – 32 (26,89%), 10 – 15 лет – 31 (26,05%) больной и выше 15 лет – 5 (4,2%). Патология почек по данным мочевого синдрома, ретенционной азотемии выявлена у 100 человек (84%). При этом продолжительность заболевания почек более 3^х месяцев определялась у 32 человек (32%), а менее 3^х месяцев – 68 (68%). Из 119 больных повышение уровня креатинина было отмечено у 39 (32,77%) больных. Анализируя наличие почечных жалоб, у больных СПИДом в общей группе и у больных с гиперкреатининемией, отметили, что у всех пациентов жалобы определялись в 37,81% случаев, а у больных с гиперкреатининемией у 51,26% (табл. 1).

Таблица 1

Жалобы со стороны почек у больных СПИДом

Жалобы	Общая группа больных, %	Больные с гиперкреатининемией, %
Боль при мочеиспускании	2,52	5,12
Боли в поясничной области	5,04	7,69
Частое мочеиспускание	1,68	5,12
Отек ног	0,84	2,56
Положительный симптом Пастернацкого	25,21	23,08
Олигоурия	2,52	7,69

Наличие признаков мочевого синдрома в общей группе больных отмечалось в 82% случаев. При этом он имел следующую характеристику: протеинурия выявлена у 86 человек (72,27%), цилиндрурия – 66 (55,46%), лейкоцитурия – 56 больных (47,06%) и эритроцитурия – 45 (37,83%). Диагноз пиелонефрит был установлен у 98 человек (82,35%). Средний показа-

тель уровня креатинина крови при поступлении составил $87,97 \pm 6,26$ мкмоль/л, а при выписке – $99,85 \pm 8,92$ мкмоль/л. Это свидетельствует о том, что степень нарушения функции почек увеличивается даже при успешном лечении СПИДа. Нами проанализированы данные по уровню протеинурии у 86 человек в сравнении со средними показателями креатинина крови (табл. 2).

Таблица 2

Показатели уровня креатинина у больных с протеинурией

Уровень белка в моче, г/л	Уровень креатинина в сыворотке, мкмоль/л		Количество умерших больных, %
	n	M \pm m	
0,029	1	79	100
0,033	13	94,81 \pm 11,81	46,15
0,066	16	98,13 \pm 11,64	37,5
0,099	13	125,77 \pm 24,8	38,46
0,132	13	104,35 \pm 13,05	69,23
0,165	7	238,7 \pm 93,66	71,43
0,198	3	154,33 \pm 44,1	0
0,221	1	104	0
0,33	7	210,29 \pm 56,76	57,14
0,495	2	188 \pm 43,3	100
0,66	4	188 \pm 60	50
0,99	3	123,33 \pm 11,55	66,67
1,066	1	158	100
2,64	1	125	0

Наряду с мочевым синдромом из 119 больных СПИДом было отмечено повышение уровня креатинина у 39 (32,77%) больных, при этом он находился в следующих пределах: от 100 до 120 мкмоль/л – у 13 (33,34%) больных, от 121 до 150 мкмоль/л – 8 больных (20,51%), 151 – 200 мкмоль/л – 8 человек (20,51%), 201 – 300 мкмоль/л – 5 (12,82%), 301 – 500 мкмоль/л – 3 (7,7%), 501 – 700 мкмоль/л – 1(2,56%) больной и от 701 до 815 -1 человек (2,56%). Средний показатель уровня креатинина крови составил $199,33 \pm 23,95$ мкмоль/л. При этом следует отметить, что у 18 (46,15%) пациентов из 39 с ХБП регистрируется гиперазотемия с развитием почечной недостаточности, причем ее развитие наступает в среднем за $7,94 \pm 0,92$ лет.

Общая характеристика изучаемой группы больных с гиперкреатининемией была следующей: из 39 ВИЧ-инфицированного больного в возрасте от 20 до 30 лет было 6 человек (15,39%) от общего количества больных; от 30 до 40 лет – 17 (43,59%) больных; 40 – 50 лет – 15 (38,46%). Из них мужчин – 27 (69,23%) человек, женщин – 12 (30,77%). Умерло 24 человека (61,54%). При этом уровень креатинина у них был следующим: от 100 до 120 мкмоль/л – у 4 (16,67%) больных, от 121 до 150 мкмоль/л – 6 (25,0%), 151 – 200 мкмоль/л – 5 человек (20,82%), 201 – 300 мкмоль/л – 4 (16,67%), 301 – 500 мкмоль/л – 3 (15,5%), 501 – 700 мкмоль/л – 1(4,17%) больной и от 701 до 815 -1 человек (4,17%). Длительность заболевания ВИЧ-инфекцией была следующей: до 1 года – 6

человек (15,38%), от 1 года до 5 лет – 8 (20,51%) больных, от 5 до 10 лет – 13 (33,34%), 10 – 15 лет – 11 (28,21%) больной и выше 15 лет – 1 (2,56%). Средний показатель составил $7,5 \pm 0,63$ лет.

У всех больных с гиперкреатининемией согласно классификации ВОЗ наблюдалась IV клиническая стадия ВИЧ-инфекции. По степени иммунологической недостаточности, в зависимости от абсолютного количества CD4+ Т-лимфоцитов установили, что уровень CD4 от 500 до 301 мкл⁻¹ – 2 человека (5,13%), от 300 до 201 мкл⁻¹ – 10 (25,64%) больных, 200 – 101 мкл⁻¹ – 8 (20,51%), 100 – 51 мкл⁻¹ – 9 человек (23,08%) и менее 50 мкл⁻¹ – 10 (25,64%) больных. Пиелонефрит диагностирован у 33 больных (84,62%). Мочевой синдром был отмечен у 35 (89,74%) пациентов, при этом он имел следующую характеристику: протеинурия выявлена у 31 больного (91,18%), цилиндрурия - у 30 (88,24%), лейкоцитурия - 24 человека (70,59%), эритроцитурия - 17 (50%). Бактериурия определялась у 36 больных (92,31%), при этом она имела следующие показатели: «+» – 12 (33,33%) человек, «++» – 13 (36,11%) и «+++» – 11 (30,56%). Кроме того, количество больных находившихся на стационарном лечении менее 3х месяцев составило 26 человек (66,67%), а более 3х месяцев – 13 (33,33%). Установили, что у большинства больных (92%) с гиперкреатининемией выявили мочевой синдром, причем при уровне креатинина свыше 150 мкмоль/л он определялся у 45% пациентов (табл. 3).

Таблица 3

Мочевой синдром у больных с гиперкреатининемией

Уровень креатинина, мкмоль/л	Количество больных с мочевым синдромом, человек (%)	Количество больных без мочевого синдрома, человек (%)
100 – 120	11 (28,95)	2 (5,26)
121 – 150	7 (18,42)	1 (2,63)
151 – 200	8 (21,05)	
201 – 300	4 (10,53)	
301 – 500	3 (7,9)	
501 – 700	1 (2,63)	
701 – 815	1 (2,63)	

Также был проанализирован уровень мочевины, количество эритроцитов и гемоглобина, содержание общего белка и альбумина в крови у больных с гиперкреатининемией (табл. 4).

Таблица 4

Показатели крови у больных СПИДом

Показатели	M±m
1. Мочевина, ммоль/л	$12,37 \pm 1,26$
2. Эритроциты, 1×10^{12} /л	$2,363 \pm 0,156$
3. Гемоглобин, г\л	$91,513 \pm 4,84$
4. Общий белок, г\л	$78,128 \pm 2,52$
5. Альбумин, г\л	$25,62 \pm 1,72$

Согласно лабораторным данным установили повышение уровня мочевины у 21 больного (67,74%), при этом он был следующим: от 8,4 до 10,3 ммоль/л – 7 больных, 10,4 – 12,3 ммоль/л – 4 человека, 12,4 – 14,3 ммоль/л – 1 больной, 14,4 – 16,3 ммоль/л – 3 больных, 16,4 – 18,3 ммоль/л – 2 человека, 18,4 – 20,3 ммоль/л – 1 больной, 24,4 – 26,3 ммоль/л – 1 больной и 32,4 – 34,3 ммоль/л – 2. Таким образом, у больных СПИДом развилась по патогенезу ретенционная азотемия почечного генеза, судя по увеличению в крови как креатинина, так и мочевины.

При расчете коэффициента корреляции Пирсона в изучавшейся группе больных с гиперкреатининемией была выявлена достоверная прямая слабая корреляция ($r = 0,21$) уровня креатинина и мочевины крови. Достоверная отрицательная слабая корреляция определялась между уровнем креатинина крови и: уровнем CD4+-Т-лимфоцитов ($r = -0,25$), эритроцитами ($r = -0,23$),

общим белком ($r = -0,29$). Также выявлена достоверная отрицательная умеренная корреляционная связь между уровнем креатинина и: гемоглобина крови ($r = -0,3$), альбумина ($r = -0,3$).

Кроме того, у 34 больных (87,18%) диагностирована анемия, которую подразделили по степени тяжести на: легкая степень анемии – 15 человек (45,46%), анемия средней тяжести – 7 (21,21%) и тяжелая анемия – 11 (33,33%) больных.

При расчете скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у 35 больных СПИДом с гиперкреатининемией по формуле Кокрофта-Голта установлено, что в среднем она составила $52,71 \pm 4,08$ мл/(мин \times 1,73 м²) [11].

В соответствии с классификацией по стадиям ХБП данные величины СКФ у больных СПИДом свидетельствовали о том, что более чем у 50 % регистрировали III – V стадию развития (табл. 5).

Таблица 5

Стадии ХБП у больных СПИДом (K/DOQI, 2002)

Стадия хронической болезни почек	Скорость клубочковой фильтрации, мл/(мин \times 1,73 м ²)	Абсолютное число больных	Процентный показатель от общего числа больных, %
I	>90	1	2,86
II	60-89	14	40
III	30-59	13	37,14
IV	15-29	4	11,43
V	< 15	3	8,57

ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты работы подтверждают наши ранее опубликованные исследования о частом вовлечении почек в патологический процесс при СПИДе. При этом основной патологической формой предшествующей ХБП является пиелонефрит, хотя нельзя исключить у части больных развитие так называемой ВИЧ-нефропатии [9]. Также следует отметить преимущественно бессимптомное течение заболеваний почек, так как даже при снижении СКФ и развития азотемии около 50 % больных не предъявляют почечных жалоб. Исходя из известного определения ХБП, мы можем сделать вывод о формировании ХБП у большинства больных СПИДом. При этом, чем дольше болеют пациенты, тем выше отмечается уровень креатинина крови, ниже СКФ и, как следствие, быстрее развивается почечная недостаточность. С увеличением тяжести СПИДа наблюдается возрастание частоты и тяжести азотемии, которая обусловлена уменьшением СКФ. Закономерным исходом ХБП у больных СПИДом является развитие почечной недостаточности. Необходимо отметить, что её особенностью является достаточно быстрое формирование.

В связи с вышеизложенным можно полагать, что своевременная диагностика и лечение почечной патологии у больных СПИДом является необходимым элементом тактики их ведения и профилактики развития хронической болезни почек. Тем более что успешное лечение СПИДа зачастую не снижает прогрессирование почечной недостаточности.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в большинстве случаев у больных СПИДом развивается бессимптомно ХБП, закономерно сопровождающаяся снижением СКФ, что является критерием уменьшения количества функционирующих нефронов с развитием почечной недостаточности. Это ставит вопрос о необходимости ранней диагностики ХБП, выяснения её патогенеза, понимания которого необходимо для предупреждения прогрессирования патологии почек и возникновения почечной недостаточности. Актуальность таких исследований обусловлена увеличением контингента ВИЧ-инфицированных пациентов, успешное лечение СПИДа у которых зачастую продлевает им жизнь, и как следствие рост потенциальных больных с почечной недостаточностью.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Белозеров Э.С., Змушко Э.И. ВИЧ-инфекция. – 2-е изд. – СПб: Питер. – 2003. – С. 368
2. Бочкова Л.В. Развитие эпидемии ВІЛ-инфекції/СНІДу в Одеській області / Л.В. Бочкова, А.В. Немцов // Инфекционный контроль. - 2007. - №4. – С. 3-10
3. Гоженко А.И. Мочевой синдром у ВИЧ-инфицированных больных в стадии СПИДа / А.И. Гоженко, О.П. Горобец, В.С. Гойдык, С.К. Сервецкий, Р.В. Гуменюк // Нефрология. – 2008. - №4. – С. 54-58
4. Гоженко А.І. Пієлонефрит у ВІЛ-інфікованих хворих у стадії СНІДу / А.І. Гоженко, О.П. Горобець, В.С. Гойдик, С.К. Сервецкий, Р.В. Гуменюк // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. - 2008. - № 1-2. – С. 233-236
5. Дряньська В.Є. Стан імунітету у хворих на хронічні інфекції сечової системи / В.Є. Дряньська, Г.Г. Драннік, Н.М. Степанова, Н.А. Калініна, Є.В.Сидоренко, О.П. Петрина, О.Д. Нікітін // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. - №2. – С.13-17
6. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Пастушенков В.Л. ВИЧ-инфекция: Клиника, диагностика, лечение. – СПб: Фолиант. – 2003. – С. 144
7. Павлюк С.О. Патогенетичне взаємовідношення вірусної і бактеріальної інфекції нирок / С.О. Павлюк // Урологія. – 2006. - №1. – С. 35-39
8. Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений / А.В.Смирнов, А.М. Есаян, И.Г. Каюков // Нефрология. – 2002. - №4. – С. 11-17
9. Нефрология: национальное руководство/ под ред. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – С. 720
10. Aral S.O. Advances in multilevel approaches to understanding the epidemiology and prevention of sexually transmitted infections and HIV: an overview / S.O. Aral, N.S. Padian, K.K. Holmes // J. Infect Dis. – 2005. - Vol.191, №1. – P. 1-6

Надійшла до редакції 16.01.2012
Прийнята до друку 24.01.2012

© Дудар І.О., Дряньська В.Є., Григор'єва Є.М., Гончар Ю.І., 2012

УДК 616.61-085.38-073.27-036.8

І. О. ДУДАР, В. Є. ДРІЯНСЬКА, Є. М. ГРИГОР'ЄВА, Ю. І. ГОНЧАР

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ НЕФРОТЕКТА У ГЕМОДІАЛІЗНИХ ПАЦІЄНТІВ

I. O. DUDAR, V. E. DRIJANSKA, E. M. GRIGORJEVA, I. I. GONCHAR

CLINICAL EFFICIENCY OF NEPHROTECT IN HEMODIALYSIS PATIENTS

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: парентеральне харчування, хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, білково-енергетична недостатність, Нефротект.

Резюме: Пациенты на гемодиализе составляют большую группу, которая получает искусственное питание. Нутриционная программа для этих пациентов рассматривает не только метаболические нарушения, связанные с почечной недостаточностью и сопутствующими осложнениями, а и нарушения нутриционного баланса, обусловленные процедурой гемодиализа.

Summary: The patient with renal failure on chronic hemodialysis represent the largest group undergoing artificial nutritional. Nutritional programs for this patients must consider not only the metabolic derangements peculiar to renal failure and with the underlying disease process associated complications, but also the relevant derangements in nutrient balance due to renal replacement therapies.

ВСТУП. Міжнародна організація нирково-го харчування і метаболізму (International Society of Renal Nutritional and Metabolism) рекомендувала об'єднати наявні у хворих з хронічною нирковою недостатністю втрату м'язової маси, мальнутрицію і хронічне запалення в термін білково-енергетична недостатність (БЕН). БЕН

може бути діагностована при наявності трьох показників:

1. лабораторних: низького рівня альбуміна, трансферина або холестерина;
2. зменшення маси тіла (ваги чи жирової маси або зменшення ваги в поєднанні зі зниженням вживання білків);
3. зменшення маси м'язів (сакропенія, зменшення окружності м'язів верхніх кінцівок).
4. БЕН - загальна проблема у пацієнтів з термінальною нирковою недостатністю [1]. Серйозні порушення харчування діагностуються у 10% і помірні у 33% хворих [2]. Їх причиною є неадекватний діаліз, зменшення

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

вживання білків і калорій, зниження апетита, втрата амінокислот в діалізат та катаболічні фактори такі як, ацидоз, гіперпаратиреоз, резистентність до інсуліну [3]. Коморбідні фактори (діабет, кардіоваскулярні хвороби інші) також призводять до розвитку БЕН. Рівень альбуміну < 25г/л асоційований з більш як 10 кратним підвищенням смертності [4].

5. Для покращення нутриційного статусу у ге-

модіалізних пацієнтів може бути використане інтрадіалізне парентеральне харчування (ІДПХ), ефективність якого доведена в дослідженнях [5]. ІДПХ рекомендовано хворим, які не переносять харчові добавки або якщо дієтичні рекомендації і терапія дієтичними ентеральними сумішами виявилася неефективною. Алгоритм дій при діагностованій БЕН подано на рис. 1



Рис. 1. Алгоритм дій при діагностиці БЕН (ЕХ-ентеральне харчування, ІДПХ-інтрадіалізне парентеральне харчування, ПХ-парентеральне харчування).

Метою роботи було вивчити ефективність препарату Нефротект при лікуванні розладів НС у гемодіалізних пацієнтів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. В дослідження

були відібрані 20 пацієнтів з порушенням НС. Демографічні дані, показники альбуміну сироватці крові та Суб'єктивної глобальної оцінки представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів включених в дослідження (n=20)

Ознака	Група Нефротект	Група порівняння
п чоловіків/ п жінок	8/2	6/4
Середній вік, діапазон віку (років)	54 (35-63)	52 (30-65)
Середня вага (кг), діапазон	66,4 (46-78)	57,6 (42-60)
Середня концентрація альбуміна в сироватці	36,2 ± 2,7 (32 -40)	38,9 ± 2,07 (34 -40)
СГО (кількість балів)	18,2	20,5

Критерієм включення пацієнта в дослідження були одна або більше перерахованих умов:

- Концентрація альбуміну крові менше 34 г/л;
- Втрата більше 10% ваги тіла протягом 6 місяців або ІМТ < 19 кг/м²;
- Визначення порушення харчування за Суб'єктивною Глобальною Оцінкою;
- Задokumentований діагноз порушення функціонування гастроінтестинального тракту (гастропарез, синдром мальабсорбції і т.д.)

У кожного пацієнта визначалася суха вага і альбумін сироватки крові при включенні в дослідження через 1, 3 і 6 місяців після початку лікування Нефротектом. Аналогічно, на початку і впродовж терапії оцінювалася зміна НС за методикою Суб'єктивної глобальної оцінки (СГО).

Методика СГО представляє бальну оцінку апетита, втрати ваги, м'язевої маси, підшкірної жирової клітковини [6]. Бали за всіма пунктами сумуються і визначається вид порушення харчування (Рис. 2).

МЕТОДИКА СГО

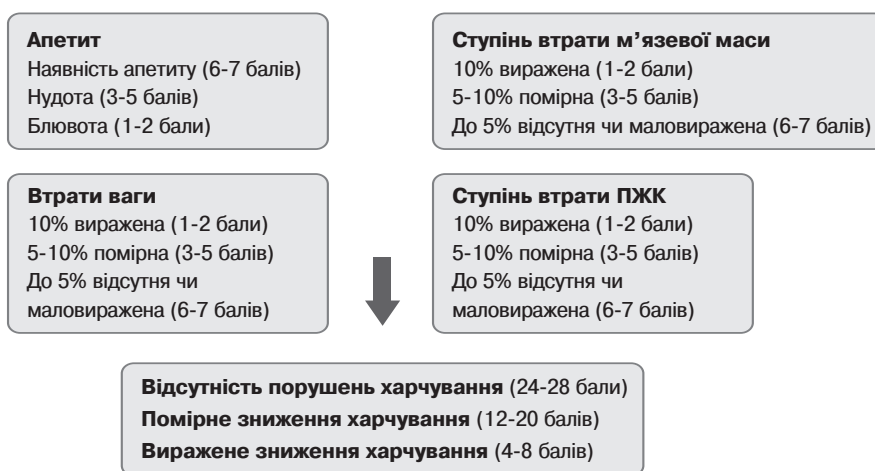


Рис. 2. Методика СГО

Впродовж усього курсу лікування контролювався артеріальний тиск, гемоглобін, функція печінки (білірубін, АлТ, АсТ), електроліти крові, тригліцериди, Кt/v Всі перераховані показники впродовж 3 місяців дослідження не виходили за рамки допустимих меж.

Першій групі пацієнтів був призначений розчин Нефротекта 500 мл 3 рази на тиждень впродовж 4 годин сеансу гемодіалізу. Розрахунок дози препарату 5 мл/кг/сеанс діалізу. Препарат вводився в ловушку діалізного апарату. Тривалість лікування склала 3 місяці. Група порівняння до-

тримувалася дієтичних рекомендацій і ніякої іншої нутриційної корекції не отримувала.

Статистична обробка матеріалу виконувалася за допомогою програми Statistica 6.0

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Всі 10 пацієнтів, що отримували Нефротект закінчили дослідження. Небажаних ефектів і побічних реакцій не зафіксовано у жодного пацієнта.

В таблиці 2 наведені середні цифри оцінюваних показників нутриційного статусу в двох групах пацієнтів.

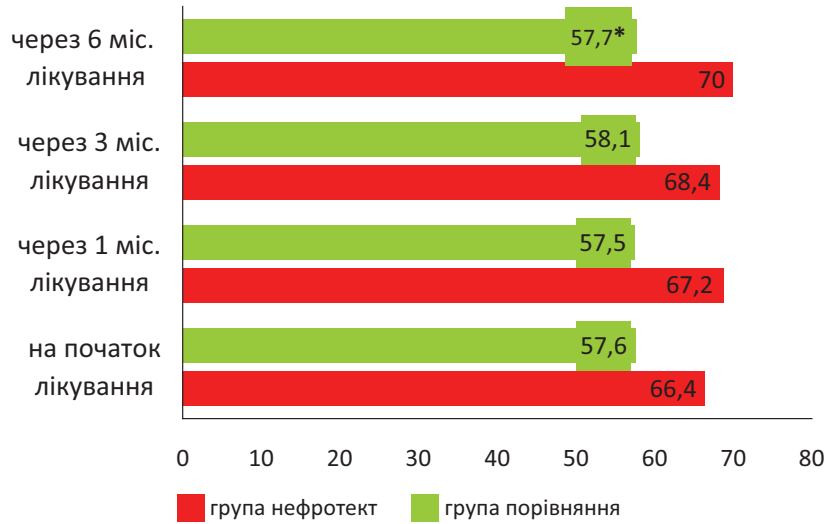
Таблиця 2

Звітні дані динаміки сухої ваги, альбуміна крові та СГО в двох групах пацієнтів

Стадія дослідження	Суха вага (кг) (діапазон значень)	Концентрація альбуміна в сироватці (г/л) (діапазон значень)	СГО (балів) (діапазон значень)
	<i>Група нефротект</i>	<i>Група нефротект</i>	<i>Група нефротект</i>
Початок дослідження	66,4 ± 3,3 (46-78)	36,2±2,7(32-40)	18,2±4,0(11-22)
Через 1 міс.	67,2 ± 3,3 (46-79)	36,4±3,0(32-40)	18,6±3,5(11-22)
Через 3 міс.	68,4±3,3 (48-80)	39,4±1,6(36-42)	21,5±1,3(20-23)
Через 6 міс.	70±3,0 (50-82)	40,4±1,2(39-42)	22,6±1,6(20-24)
	<i>Група порівняння</i>	<i>Група порівняння</i>	<i>Група порівняння</i>
Початок дослідження	57,6±2,5(42-68)	38,9±2(34-42)	20,5±2,9(13-23)
Через 1 міс.	57,5±2,5(42-68)	38,4±1,8(34-40)	20,3±2,8 (13-23)
Через 3 міс.	58,1±2,6(42-69)	37,3±2,5(33-41)	17,3±2,1 (14-20)
Через 6 міс.	57,7±2.3(43-68)	38,6±2,1(34-41)	17,5±1,5(14-20)

Оцінка сухої ваги Відмічено достовірне збільшення сухої ваги в першій групі пацієнтів через 1, 3 і 6 міс. лікування. Середня суха вага на початок лікування склала $66,4 \pm 3,3$ кг. Через 1 міс. лікування суха вага становила $67,2 \pm 3,3$ кг ($p < 0,001$), через 3 міс. - $68,4 \pm 3,3$ кг ($p < 0,001$), через 6 міс. - $70 \pm 3,0$ кг ($p < 0,001$). Відповідно від початку лікування через 1 міс. лікування Нефротектом вага збільшилася на 1%, через 3 міс. - на 3% і максимальний приріст ваги зафік-

совано через 6 міс. після початку лікування - на 5%. В групі порівняння не зафіксовано достовірного збільшення сухої ваги: на початку дослідження $57,6 \pm 2,5$ кг, через 1 міс. - $57,5 \pm 2,5$ кг, через 3 міс. - $58,1 \pm 2,6$ кг, через 6 міс. - $57,7 \pm 2,3$ кг (рис. 3). Необхідно зазначити, що позитивна динаміка ваги тіла продовжувалася навіть після припинення лікування до 6 місяців, що свідчить про нормалізуючий вплив Нефротекта на механізми розвитку БЕН.

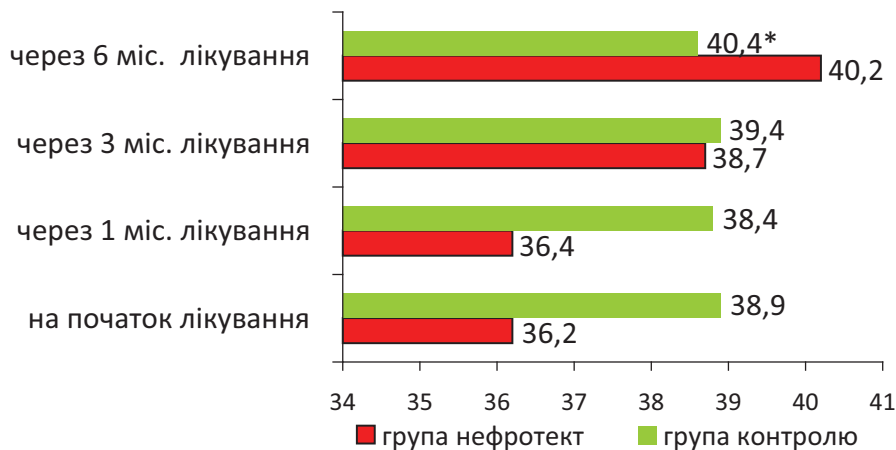


* - $p < 0,001$

Рис. 3. Динаміка ваги гемодіалітичних пацієнтів на фоні лікування Нефротектом.

Альбумін сироватки Динаміка рівня альбуміна в першій групі пацієнтів: до лікування - $36,2 \pm 2,7$ г/л, через 1 міс. лікування Нефротектом - $36,4 \pm 3,0$ г/л, через 3 міс. лікування - $39,4 \pm 1,6$ г/л та через 6 міс. після початку лікування Нефротектом - $40,4 \pm 1,2$ г/л Достовірне підвищення рівня альбуміна відбулося тільки після 3 міс. лікування ($p < 0,001$). Проте достовірний

і максимальний приріст альбуміна зафіксовано через 6 міс. від початку терапії Нефротектом ($p < 0,001$). На відміну від першої групи в групі порівняння не відмічено достовірного збільшення альбуміна: до лікування - $38,9 \pm 2$ г/л, через 1 міс. - $38,4 \pm 1,8$ г/л, через 3 міс. лікування - $37,3 \pm 2,5$ г/л, через 6 міс. - $38,6 \pm 2,1$ г/л ($p > 0,005$), (рис. 4)

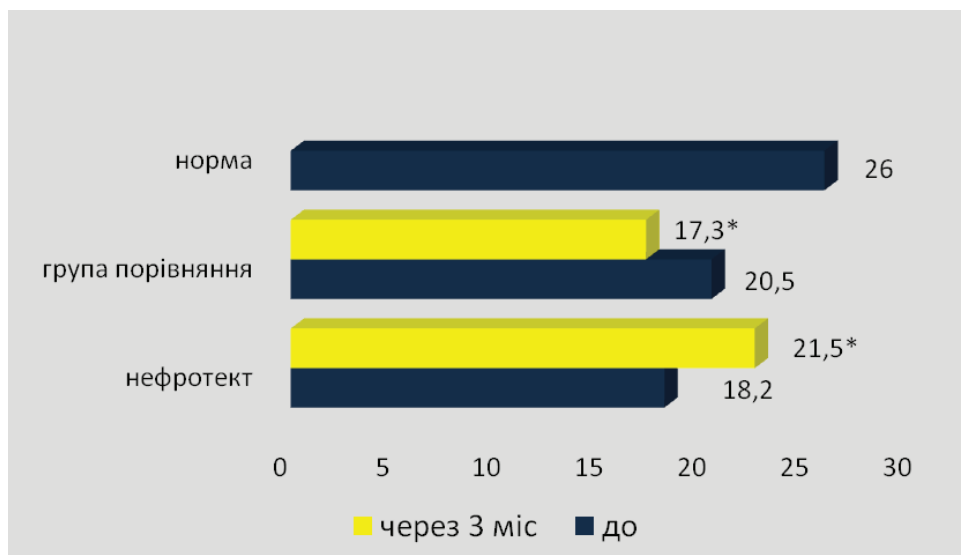


* - $p \leq 0,05$

Рис. 4. Динаміка альбуміна крові на фоні лікування Нефротектом.

СГО. Суб'єктивне покращення харчування відмічено і за СГО. Достовірна позитивна динаміка за СГО відмічена в групі пацієнтів, що отримували Нефротект через 3 і 6 міс. лікування. Відповідно перед лікуванням - $18,2 \pm 4,0$ бали, через 1 міс. - $18,6 \pm 3,5$ бали, через 3 міс. - $21,5 \pm 1,3$ бали ($p < 0,05$), через 6 міс. - $22,6 \pm 1,6$

бали ($p < 0,05$). В групі порівняння відбулося достовірне зниження нутриційного статусу за СГО через 3 і 6 міс. порівняно з показниками на початку дослідження: перед лікуванням $20,5 \pm 2,9$ бали, через 1 міс. - $20,3 \pm 2,8$ бали, через 3 міс. - $17,3 \pm 2,1$ бали ($p < 0,05$), через 6 міс. - $17,5 \pm 1,5$ бали ($p < 0,05$) (рис. 5).



* - $p < 0,05$

Рис. 5. Динаміка СГО при лікуванні Нефротектом

ВИСНОВКИ:

1. Проведене дослідження продемонструвало ефективність інтрадіалізної терапії Нефротектом на показники НС гемодіалізних пацієнтів з БЕН у вигляді підвищення сухої ваги тіла на 5% достовірне збільшення рівня альбуміну сироватки крові та суб'єктивне покращення харчування за методикою СГО через 6 міс. від початку лікування.
2. Побічні явища у вигляді ознобу констатовані у 1 пацієнта після першого введення препарату. При подальшому лікуванні побічних явищ не було. Препарат добре переноситься хворими.
3. Позитивна динаміка показників БЕН продовжувалася після припинення 3-х місячного лікування до 6 місячного лікування.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Ikizler T. A. Nutrition in end-stage renal disease / T. A. Ikizler, R. M. Hakim // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 50. – P. 343-57.

2. Anthropometry and plasma amino-acids and proteins in nutritional assessment of hemodialysis patients / B.J. Maroni, G. A. Young, C. R. Swanepoel et al. // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 21. – P. 492-499.
3. Lowrie E. G. Death risk in hemodialysis patients / E. G. Lowrie, N. L. Lew // *Am J Kidney Dis.* – 2000. – Vol. 15. – P. 458-482.
4. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis / W. F. Owen N.L. Lew, Y. Liu et al. // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 329. – P. 1001-1006.
5. Mortelmans A. K. Vandenberghe J et al. Intradialytic parenteral nutrition in malnourished hemodialysis patients: a prospective long-term study. / A.K. Mortelmans, P. Duym // *PEN.* – 2009. – Vol. 23. – P. 90-95.
6. Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients / G. Enia, C. Sicuso, G. Alati, C. Zoccali // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 8. – P. 1094-1098.

Надійшла до редакції 26.01.2012

Прийнята до друку 03.02.2012

© Семидоцкая Ж.Д., Веремеенко О.В., 2012

УДК: 616.24-007.272:616.61]-036.1-092.

Ж.Д. СЕМИДОЦКАЯ, О.В. ВЕРЕМЕЕНКО

РЕНАЛЬНЫЕ РИСКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

ZH. D. SEMYDOTSKA, O.V. VEREMEENKO

RENAL RISK IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Харьковский национальный медицинский университет

Харьковская областная клиническая больница

Ключевые слова: почки, нефропатия, хроническое обструктивное заболевание легких, кислотно – основное состояние, кислотовыделительная функция почек.

Резюме. При исследовании 51 больного ХОЗЛ с начальной стадией нефропатии и 47 больных ХОЗЛ без патологии почек статистически достоверных различий в клиническом течении заболевания обнаружено не было. У всех больных имел место респираторный метаболический ацидоз, и у всех больных почки участвовали в регуляции КОС за счет повышения как

E т.к., так и *E NH3*. У больных с сочетанной патологией имело место более высокое напряжение компенсаторных механизмов по выведению H^+ .

Summary: 51 patients with COPD with initial stage of nephropathy and 47 patients with COPD without kidney's pathology were investigated. The both group were determined the same clinical progression. All patients had respiratory and metabolic acidosis. Kidney participated into the acid- base balance like increasing of *Eat* and *E NH3* in case of patient with combined diseases increasing of compensatory mechanism of H^+ were observed.

ВСТУПЛЕНИЕ. До настоящего времени в медицинской среде распространено мнение о нефрологии как о достаточно узкой специальности. Однако в течение последнего времени целый ряд обстоятельств заставляет существенно пересмотреть эту точку зрения.

Современный пациент все чаще представляет собой уникальный клинический феномен с точки зрения наличия и сочетания у него разнообразной по характеру и течению патологии, конкурирующей по своей прогностической значимости и влиянию на качество жизни. Широко известный в клинике феномен коморбидности во многом загадочен и объясняется как следствие генетической адаптации индивидуумов и популяций к меняющимся условиям окружающей среды [6].

Распространенность хронических заболеваний легких, в том числе и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) растет во всем мире, в том числе и в Украине. Летальность от ХОЗЛ в настоящее время занимает 5 место в мире, в ближайшее время прогнозируется, что

она займет второе место. В условиях дыхательной недостаточности и гипоксии у больных ХОЗЛ возникают изменения органов и систем внелегочной сферы с развитием как компенсаторных, так и патологических реакций. Наличие экстрапульмональных проявлений позволяет определять ХОЗЛ как системное заболевание.

Достаточно часто у пульмонологических больных возникают поражения мочевыводящей системы [5]. Нефрологические аспекты патологии легких изучены мало. Частота патологии почек у пульмонологических больных по данным клинико – лабораторных исследований составляет от 33,1% до 47,3%, а по секционным данным 60,5%, что свидетельствует о недостаточной клинической диагностике патологии почек при заболеваниях легких [8].

К вероятным причинам сочетания патологии легких и почек можно отнести генетическую предрасположенность [5], табакокурение как наиболее агрессивный фактор риска. Почечные неблагоприятные последствия курения включают не только атеросклеротические поражения почечных артерий, но и перестройку внутрпочечной гемодинамики с генерализованным нарушением микроциркуляции, активацию процессов фиброгенеза и тромбогенеза в структурах ткани почки. Было обнаружено, что почечная дисфункция связана с повышением уровня высокочувствительного *C* – реактивного белка,

Жанна Дмитриевна Семидоцкая
тел.: (057) 705-02-09.

фибриногена и интерлейкина – 6 у пациентов старше 65 лет [9]. Важную роль играет сочетание влияний инфекционного, токсического, гипоксемического и циркуляторного факторов, связанных с изменениями в легких.

Выявлены следующие основные патогенетические факторы, объединяющие ХОЗЛ и патологию мочеполовой системы: эндотелиальная дисфункция, акивация РААС, оксидантный стресс, системное воспаление [1,2]. Провоспалительные цитокины играют важную роль в этом процессе. Являясь типовым патологическим процессом, хроническое воспаление имеет механизмы саморазвития посредством образования факторов вторичного повреждения органов и систем и может явиться основой для формирования различных синдромальных моделей, которые образуют порочные круги друг с другом [3,4,7] и протекают, как правило, латентно.

Вовлечение почек в патологический процесс при легочных заболеваниях в полной мере зависит от того, что базальная мембрана капилляров почечных клубочков и легочных альвеол имеет схожую антигенную структуру, что способствует образованию антител и их перекрестным реакциям.

Неспецифичность клинической картины и длительное латентное течение почечного заболевания у больных ХОЗЛ является основной причиной их позднего обращения за медицинской помощью, и, соответственно, несвоевременного начала лечения.

Кислотно-основное состояние крови (КОС) у больных ХОЗЛ характеризуется развитием ацидоза и обусловлено тяжестью заболевания. Первым регуляторным механизмом компенсации является вентиляционный механизм легких. Активное участие почек в регуляции кислотно-основного баланса организма осуществляется за счет экскреции титруемых кислот (Ет.к.), аммония (E_{NH_3}) и реабсорбции бикарбоната. Однако состояние кислотовыделительной функции почек у больных ХОЗЛ в сочетании с нефропатиями остается не изученной, а имеющиеся рекомендации по диагностике и лечению ориентированы на одну нозологию без учета сочетанной патологии.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей клинического течения, КОС и кислотовыделительной функции почек у больных ХОЗЛ с нефропатиями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Обследована группа больных ХОЗЛ III ст. с сочетанной начальной стадией нефропатии. Эта группа была сформирована после проведенного скрининга больных, находящихся на лечении в Харьковской областной клинической больнице. Было обследовано 194 больных, у 52,1% больных (101 больной) была выявлена микроальбуминурия (МАУ). Уровень МАУ до 100 мг/мл выявлен

у 10,9% больных, до 100–200 мг/мл – у 13,9%, больше 250 мг/мл – у 75,2% больных.

Критериями включения пациентов в эту группу были больные с диагнозом ХОЗЛ III ст. и наличием протеинурии и микроальбуминурии при нормальных показателях относительной плотности мочи и скорости клубочковой фильтрации. Критериями исключения были больные ХОЗЛ III ст., у которых были выявлены сопутствующие заболевания в виде гипертонической болезни или симптоматической артериальной гипертензии, сахарного диабета, сердечной недостаточности, гломерулонефрита или пиелонефрита.

Наличие протеинурии или микроальбуминурии у больных ХОЗЛ III ст., с нашей точки зрения, можно объяснить развитием системного воспаления, гипоксемии и гиперкапнии, нарушением газового состава крови, нарушением почечного кровотока, увеличением липидной, пероксидантной и снижением антиоксидантной активности, оксидантным стрессом, когда доклинические признаки патологии гломерулярных мембран не укладываются еще в какую – то конкретную нозологию и, возможно, под влиянием терапии может произойти их регрессия.

Эта группа больных состояла из 51 человека, из них было 20 женщин и 32 мужчины, средний возраст составлял $57,41 \pm 2,21$ г. В контрольную группу были включены 10 здоровых особ, из них 6 мужчин и 4 женщины, средний возраст которых составлял $34,30 \pm 2,21$ лет. Кроме того, для сравнения было исследовано 44 больных ХОЗЛ III ст. без патологии почек.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. В результате проведенного исследования у 54,05% больных с сочетанной патологией была обнаружена прогрессирующая форма легочного заболевания и у 45,94% – стабильное течение патологического процесса. При сравнении клинических данных больных с сочетанной патологией и больных ХОЗЛ без патологии почек статистически достоверных различий обнаружено не было.

КОС крови определяли при помощи газоанализатора фирмы Bayer Chiron Diagnostic. Кислотовыделительная функция почек включала определение суточной Ет.к. методом Ван-Слейка-Пальмера, суточной E_{NH_3} методом Конвега и суточной экскреции водородных ионов (E_{H^+}).

Показатели КОС крови у больных ХОЗЛ III ст. в сочетании с начальной стадией нефропатии и у больных ХОЗЛ без патологии почек (табл. 1) в основном не отличались друг от друга и характеризовались наличием смешанного респираторного и метаболического ацидоза. Различия были не достоверны. При этом следует отметить тенденцию к снижению метаболического показателя ВЕ у больных с сочетанной патологией.

Таблиця 1

Показатели кислотно—основного состояния крови у обследованных больных

Группа обследованных / Показатели	Контрольная n=10	ХОЗЛ III ст. с нефропатией n=51	ХОЗЛ III ст. n=47
рН крови	7,40±0,01	7,34±0,01	7,34±0,01
BE (ммоль/л)	0,36±0,01	- 5,17±0,55*	- 4,99±0,61*
рO ₂ (мм рт. ст.)	38,30±4,30	27,68±3,13*	28,21±1,48*
рCO ₂ (мм рт. ст.)	39,2±0,15	48,59±2,72*	47,48±1,22*

*p<0,001 при сравнении с контрольной группой.

Очевидно, что у больных ХОЗЛ, у которых развивается ацидоз вследствие вентиляционных нарушений характерно включение в процесс компенсации почечных канальцевых механизмов. Анализ данных свидетельствует о

том, что вначале повышается суточная Ет.к., а затем E_{NH_3} , которая имеет статистически значимое отличие на всем протяжении патологического процесса по мере нарастания тяжести заболевания (табл. 2).

Таблиця 2

Показатели кислотовыделительной функции почек у обследованных больных

Группа обследованных / Показатели	Контрольная n=10	ХОЗЛ III ст. с нефропатией n=51	ХОЗЛ III ст. n=47
Е т.к., ммоль/сут	27,52±0,33	39,83±0,38*	35,77±2,75*
Е NH ₄ ⁺ ммоль/сут	47,33±0,06	87,77±1,09*	77,62±7,17 *
Е Н ⁺ ммоль/сут	74,85±0,42	127,70±1,35**	113,39±4,25**

*p<0,05 при сравнении показателей с контрольной группой.

** p<0,05 при сравнении показателей больных ХОЗЛ III ст. с нефропатией и ХОЗЛ III ст.

Анализируя показатели кислотовыделительной функции почек у больных ХОЗЛ с нефропатией (табл. 2) следует также отметить нарастание их компенсаторных возможностей. Суточная экскреция водородных ионов у больных с сочетанной патологией была выше, чем у больных с изолированной патологией. При этом более высокой была как экскреция титруемых кислот, так и экскреция аммония.

ВЫВОДЫ:

1. У больных ХОЗЛ почки участвуют в регуляции КОС крови за счет повышения кислотовыделительной функции. При этом повышается как экскреция титруемых кислот, так и экскреция аммония. Тубулярная компенсация ацидоза сохраняется и у наиболее тяжелых больных.
2. На начальных стадиях нефропатии у больных ХОЗЛ достоверно активизируется кислотовыделительная функция почек по сравнению с изолированной почечной патологией.

3. Кислотно — основное состояние крови у больных с сочетанной патологией существенно не отличается от больных с изолированной патологией.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гусев Е.Ю. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса / Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. // Цитокины и воспаление. - 2007. - Т. 6. - С. 9-21.
2. Гусев Е.Ю. Системное воспаление при хронической дисфункции трансплантированной почки / Гусев Е.Ю., Соломатина Л.В., Панышина Е.В., Журавлева Ю.А., Зубова Т.Э. // Нефрология и диализ. - 2011. - Т. 13. - №2. - С. 82-88.
3. 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. - С. 3-10.
4. Гусев Е.Ю. Методология изучения системного воспаления / Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко, В.А. Черешнев, Н.В. Зотова // Цитокины и воспаление. - 2008. - Т. 7. - С. 15-23.

5. Иванова Д.А. Кардиоренальные взаимоотношения в диагностике и лечении хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких. – Автореферат канд. диссер., 2011
 6. Пузырев В.П. Эволюционно – онтогенетические аспекты патогенетики хронических болезней человека / В.П. Пузырев, А.Н. Кучер. // Генетика. – 2011. - Т. 47. - №2. - С. 1573-1585.
 7. Ivette R.V.M. van Yestel. Association between chronic obstructive pulmonary disease and chronic kidney disease in vascular surgery patients / R.V.M. van Yestel I., Chronchol M., Hoeks S. E. et al. // NDI. – 2009. - V. 24. - № 9. – P. 2763 – 2767.
 8. Rafael S. Lindoso. Renal recovery after injury: the role of Pax – 2 / Verdoorn K. S., Einieker – Lamas M. // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2009. - №24. – P. 2633.
 9. Shlipak M.I. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency / M.I. Shlipak, L.F. Fried, C. Crump et al. // Circulation. – 2003. – V. 107. - P. 87-92.
- Надійшла до редакції 04.02.2012
Прийнята до друку 06.02.2012

© Майданник В.Г., Бурлака Є.А., Багдасарова І.В., Фоміна С.П., 2012

УДК 616.611-002-036.2-053.2:616-001.8

МАЙДАННИК В.Г.¹, БУРЛАКА Є.А.^{1,2}, БАГДАСАРОВА І.В.³, ФОМІНА С.П.³

РОЛЬ КЛІТИННОЇ ГІПОКСІЇ В ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕРИТУ У ДІТЕЙ

MAIDANNYK V.G.¹, BURLAKA E.A.^{1,2}, BAGDASAROVA I.V.³, FOMINA S.P.³

ROLE OF CELL HYPOXIA IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS PROGRESSION IN CHILDREN

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна; ²Каролінський інститут, Стокгольм, Швеція; ³ДУ «Інститут нефрології АМН України», Київ, Україна

Ключові слова: хронічний гломерулонефрит, нефротичний синдром, прогресування, клітинна гіпоксія, O_2 , запалення, апоптоз, Bcl-xL.

Резюме. Показатели хронического воспаления, клеточной гипоксии и апоптоза изучены у 48 больных детей с нефротической формой гломерулонефрита. Установлено, что развитие заболевания сопровождается ростом скорости генерирования супероксидных радикал-анионов нейтрофильными гранулоцитами, повышением уровня индуцированного гипоксией фактора HIF-1 α и снижением активности фактора системы антиапоптозной защиты Bcl-xL, а степень выявленных изменений достоверно зависит от интенсивности протеинурии и наличия нарушения фильтрационной функции почек. Доказана целесообразность использования изученных показателей в качестве предикторов неблагоприятного течения гломерулонефрита. С учетом выявленных изменений представлен механизм формирования индуцированных гипоксией поврежденных почек при прогрессировании гломерулонефрита у детей.

Summary. Indicators of chronic inflammation, cellular hypoxia and apoptosis were studied in 48 nephrotic children. It was found that the disease course is accompanied by increased speed of superoxide radical-anions generation by neutrophilic granulocytes, increased levels of hypoxia-induced factor HIF-1 α and decreased expression of antiapoptotic factor Bcl-xL. Detected changes significantly depended on the degree of proteinuria and declining of glomerular filtration rate. Utility of studied parameters was proved as predictors of unfavorable disease course. The mechanism of progression of hypoxia-induced renal damage in children with nephrotic syndrome was presented.

ВСТУП. Хронічний гломерулонефрит (ХГН) є основною причиною розвитку хронічного захворювання нирок (ХЗН) в дитячій нефрології. Механізми прогресування ХЗН, а ХГН зокрема, залишаються сьогодні ще недостатньо вивченими [1]. ХГН відносять до групи імунозапальних захворювань, які характеризуються, крім неуточної етіології та схожими ланками патогенезу з імунорегуляторним дисбалансом, гістологічною

гетерогенністю, непередбачуваним перебігом та проблемним прогнозом через можливість прогресування до термінальної стадії хронічної ниркової недостатності (тХНН). Відомо, що зменшення кількості функціонуючих нефронів при гломерулонефриті ініціює механізми компенсаторного росту нефронів, які залишилися [2]. Патолофізіологічні основи компенсаторних процесів та прогресування захворювання дуже подібні і забезпечуються на клітинному рівні проліферацією клітин (гломерулярних, тубулярних, інтерстиціальних). Однак при патології нирок порушення регуляції проліферативних процесів призводить до незворотних гістологічних змін (розвитку гломерулосклероза, тубулярних

Інгретта Вартанівна Багдасарова
тел.: (0 44) 285 36 44

кіст, інтерстиціального фіброзу). В їх формуванні важливу роль відіграє і хронічне запалення, яке при ХГН характеризується неспецифічністю [3, 4].

До факторів, які визначають перебіг ХГН, відносять ступінь пошкодження гломерулярного апарату нирок, що безпосередньо впливає на рівень протеїнурії, та ступінь уповільнення швидкості клубочкової фільтрації (КФ) [1]. Але, за даними досліджень останнього десятиріччя, прогресуюче погіршення функції нирок при гломерулярній патології тісно пов'язане, в першу чергу, зі ступенем тубулоінтерстиціальних пошкоджень [5]. Головний фінальний етап розвитку тХНН, як стверджує висунута Fine L. гіпотеза хронічної гіпоксії, реалізується через хронічну ішемію в тубулоінтерстиції [6]. Частково механізми індукції гіпоксії вже вивчено. При короткочасній дії стресових факторів клітинна гіпоксія допомагає реалізувати захисні механізми, сприяє адаптації та виживанню клітин. Критичну роль в адекватній відповіді організму на гіпоксію відіграє гіпоксія-індукований фактор (HIF), в першу чергу, його 1α ізоформа (HIF- 1α), локалізована переважно в тубулярних клітинах нефрону [7, 8]. За умов хронічної гіпоксії зростання рівня HIF- 1α призводить до незворотного пошкодження структур нирки та розвитку фіброзу [9]. Основними точками впливу при цьому є: безпосередня регуляція фіброгенезу; контроль епітеально-мезангіальної трансформації; модуляція процесів запалення, контроль життєвого циклу клітин [10]. Однак, сьогодні визначено, що спектр реакцій при активації HIF- 1α значно ширше і включає зміни в ангиогенезі, еритропоезі, клітинному метаболізмі загалом, апоптозі [11]. Контроль останнього складний і залежить від балансу активності про- та антиапоптозних факторів, в якому важливу роль відіграє родина Bcl [12]. До білків-контролерів апоптозу відносять продукти експресії антиапоптозних генів Bcl-xL, які попереджуючи активацію каспаз, гальмують каскад апоптичного процесу [13]

Мета роботи – дослідити окремі ланки механізму хронічної гіпоксії при прогресуванні ХГН у дітей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дизайн дослідження – одномоментне (cross-sectional study), об'єкт – 48 пацієнтів (віком від 5 до 18 років) з активною стадією нефротичної форми ХГН, які обстежились в клініці дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології АМН України» (клінічна база – ДКЛ №7 м. Києва) в 2009-2011 роках.

Діагноз встановлено за наявності клініко-лабораторного симптомокомплексу нефротичного синдрому (протеїнурія >3 г/доба, гіпоальбумінурія <25 г/л, гіперхолестеринемія >6.5 ммоль/л, набряків) та тривалості захворювання не менше року від початку. Порушення функції нирок документовано при збільшенні рівня си-

роваткового креатиніну (100-460 μ моль/л), що супроводжувалося зменшенням швидкості клубочкової фільтрації (КФ). Стан КФ було оцінено з використанням стандартної формули Шварца (Schwartz G. J.) в мл/хв/1.73 м² [14].

Залежно від функції нирок хворі були розподілені на групи: ХЗН I (швидкість КФ ≥ 90 мл/хв/1.73 м²) – n=29, ХЗН II-III (швидкість КФ 30-89 мл/хв/1.73 м²) – n=19. Пацієнти з швидкістю КФ <30 мл/хв/1.73 м² були виключені з дослідження.

Комплекс обстеження, окрім загальноприйнятих методик (огляд, моніторинг артеріального тиску, загальний та біохімічний аналізи крові, визначення добової протеїнурії, вивчення сечового осаду та концентраційної спроможності нирок, УЗД органів черевної порожнини, тощо), включав визначення показників в крові хворих, які є маркерами клітинної гіпоксії та хронічного запалення.

Вперше в даній когорті було вивчено рівень окисних пошкоджень за ступенем активації нейтрофільних гранулоцитів крові шляхом дослідження швидкості генерування супероксидних радикал-аніонів (O_2^-) методом електронного парамагнітного резонансу з використанням спінового уловлювача 1-гідрокси-2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-оксиду [15].

Визначено рівень гіпоксія-індукованого фактору (hypoxia-induced factor – HIF), його ізоформи 1α , в плазмі та антиапоптозного фактора Bcl-xL в нейтрофілах крові з використанням методики western blotting (WB) [16, 17].

Для підготовки зразків плазми хворих розводили в буфері (50 мМ Tris/HCl (pH 7.4), 50 мМ NaCl, 1 мМ EDTA, 0,5 мМ дитіотреїтол, 0,5% дексиклорат натрію, 1,5% NP-40, 1 мМ фенолметилсульфоніла флюорит) у співвідношенні 1:100. До зразка додавали інгібітори протеаз (Protease cocktail inhibitor, Roche Diagnostics, USA) в співвідношенні 1:1000 до кінцевого об'єму. Розрахунок об'єму зразків при нанесенні в гель для електрофорезу виконано з урахуванням концентрації загального білка плазми обстежених та суспензії клітин за методом Бредфорда (Bio-Rad protein assay, США).

Електрофорез зразків плазми та суспензії нейтрофілів для оцінки рівнів HIF- 1α та Bcl-xL проводили в 12.5% поліакриламідному гелі з наступним трансфером на полівінілден-дифлюоридні мембрани та блокуванням мембран в 5% знежиреному молоці на TBS-T (136 мМ NaCl, 10 мМ Tris, 0,05% Tween 20). Інкубацію з первинним антитілами (Mouse anti-Human HIF-1 α Ab, BD Transduction Laboratories, та Mouse anti-Bcl-xL Ab, Cell Signaling) у співвідношенні 1:500 проводили протягом 12 годин при температурі 4°C. В якості вторинних антитіл використовували Anti-mouse horseradish peroxidase Ab (GE Healthcare) в концентрації 1:3000 з інкубуванням протягом 1

години при кімнатній температурі. Після відмивання мембран за допомогою TBS-T проведено візуалізацію білків з використанням хемілюмінісцентного субстрату (ECL, GE Healthcare, UK). Для контролю об'єму зразків, нанесених в гель при електрофорезі, використано β-актин – білок цитоскелету («золотий стандарт» WB аналізу).

Контрольні показники були отримані при обстеженні 19 умовно здорових дітей (надалі – "Контроль"). В цій групі швидкість генерування супероксидних радикал-аніонів (O_2^-) становила 0.33 ± 0.10 нмоль/ $1 \cdot 10^3$ клітин·хв, а імунореактивність щодо рівнів HIF-1α та Vcl-xL була прийнята за 100%.

Матеріал опрацьовано з використанням методів варіаційної статистики (STATISTICA 6.0) та непараметричних статистичних підходів

(Mann-Whitney test) [18]. Кореляційний зв'язок між вибірками розраховували за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (*r*). Результати представлено як Mean±SE, статистично достовірним вважався рівень $P < 0.05$

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ.

Дослідження рівнів активації нейтрофілів крові у дітей з ХГН виявило достовірне прискорення швидкості генерування супероксидних радикал-аніонів (O_2^-), характерне для хронічного запалення (рис. 1). При цьому ступінь запальної активації клітин залежав від наявності порушення фільтраційної функції нирок - більш виражені зміни зафіксовані у хворих з уповільненням швидкості КФ при ХЗН II-III ст. (2.79 ± 0.22 нмоль/ $1 \cdot 10^3$ клітин·хв проти 1.55 ± 0.70 нмоль/ $1 \cdot 10^3$ клітин·хв в групі з ХЗН I ст., $P < 0.01$).

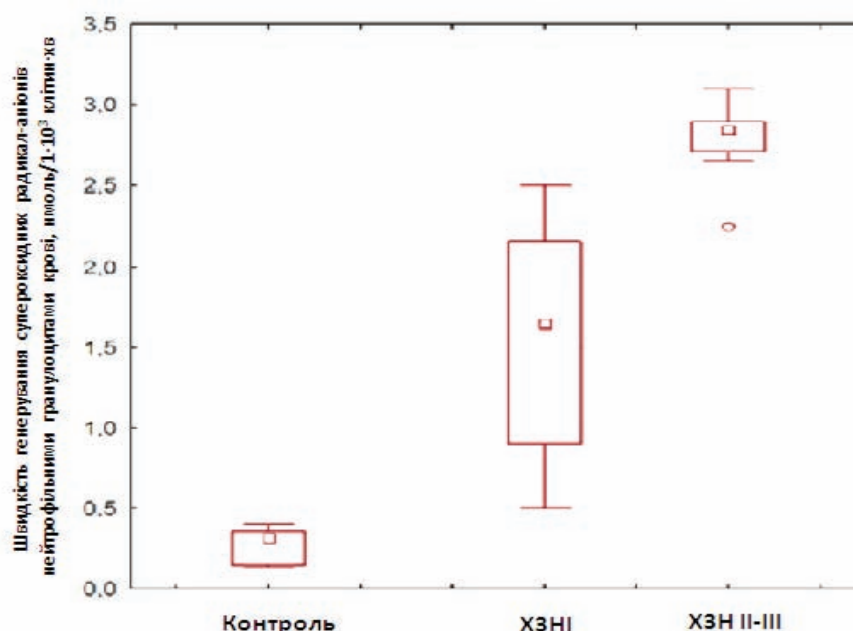


Рис. 1. Рівні запальної активації нейтрофільних гранулоцитів крові у дітей з ХГН та в Контролі

Вивчення гіпоксичних пошкоджень при ХГН у дітей за рівнем HIF-1α в плазмі крові хворих показало достовірне зростання досліджених

параметрів в порівнянні з групою Контролю (рис. 2).

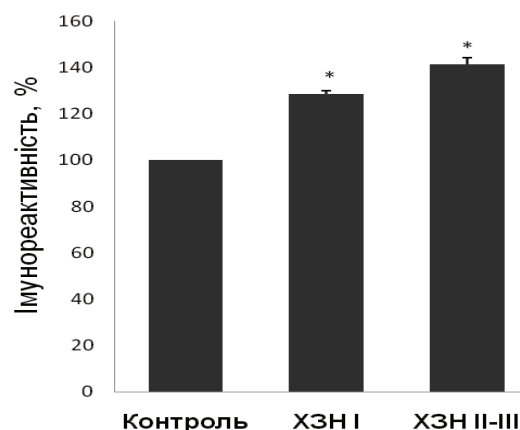
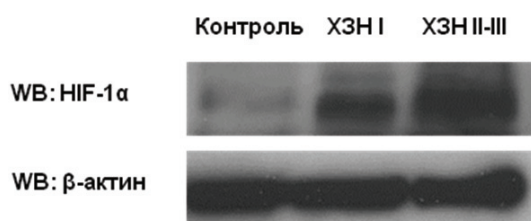


Рис. 2. Рівні HIF-1α в плазмі крові хворих на ХГН та в Контролі: А – рівні HIF-1α; Б – імунореактивність HIF-1α; *відмінності достовірні. WB аналіз

Крім того, між ступенем росту HIF-1 α та наявністю порушення функції нирок виявлена залежність: гіпоксичні порушення зростали при зменшенні швидкості КФ - якщо при ХЗН I ст. рівень HIF-1 α становив 128.6% (P<0.01 в порівнянні з Контролем), то при ХЗН II-III ст. – 141.3% (p<0.01 в порівнянні з Контролем та групою зі збереженою КФ).

Індивідуальний аналіз рівню HIF-1 плазми та добової протеїнурії у хворих визначив наявність прямого позитивного кореляційного зв'язку ($r=0.61$, $p<0.01$) (рис. 3). Ці дані свідчать про залежність рівня хронічної гіпоксії від ступеня пошкодження фільтраційного бар'єру нирок та підтверджують безпосередню участь гіпоксичних пошкоджень в прогресуванні ХГН.

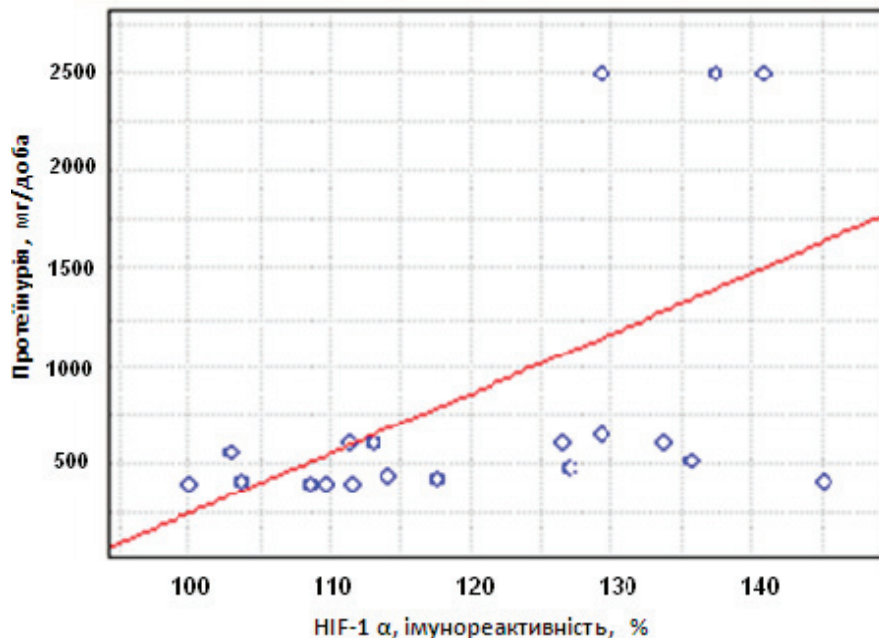


Рис. 3. Взаємозв'язок рівня HIF-1 α плазми та добової протеїнурії у дітей з ХГН

При цьому, ступінь зниження антиапоптозного захисту при ХГН залежав від наявності порушення функції нирок. Так, при збереженій функції (ХЗН I ст.) експресію Bcl-xL було знижено до $75.1 \pm 2.2\%$, а уповільнення КФ (ХЗН II-III ст.) супроводжувалось зменшенням рівня показ-

ника до $60.1 \pm 1.8\%$ (P<0.01 та P<0.001, відповідно, в порівнянні з групою Контролю) (рис. 4).

Дослідження стану антиапоптозного захисту при ХГН у дітей виявило значне зниження рівню експресії фактора Bcl-xL в нейтрофілах крові (рис. 4).

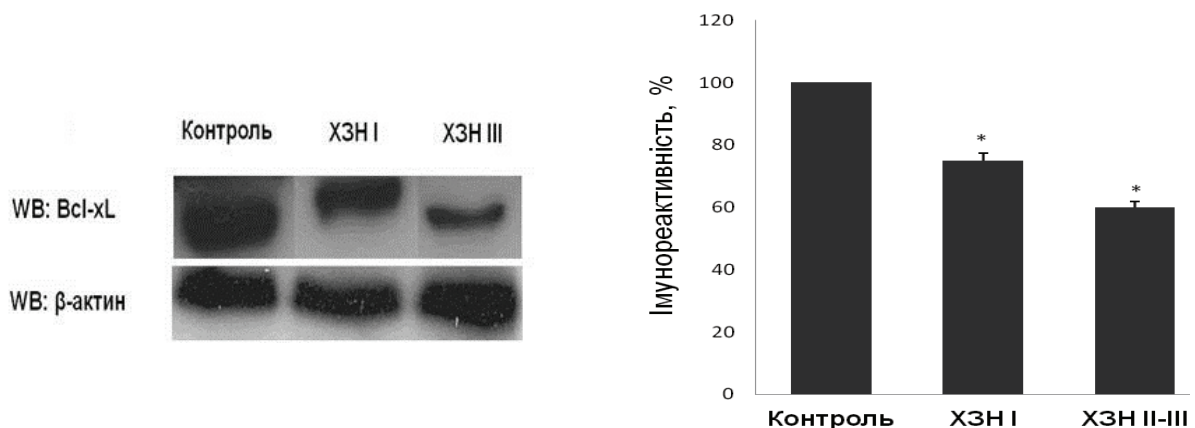


Рис. 4. Рівні антиапоптозного захисту у дітей з ХГН та в Контролі: А – рівні Bcl-xL; Б – імунореактивність Bcl-xL; *відмінності достовірні

Отримані результати підтверджують активну участь в патогенезі ХГН як хронічного запалення, так гіпоксії і апоптозу. При цьому, наростання швидкості генерування O_2^- в нейтрофілах, рівнів гіпоксичних пошкоджень (за вмістом HIF-1 α плазми) та активації апоптозу (за ступенем зниження експресії антиапоптичного фактора Bcl-xL) більш суттєво змінюються при порушенні фільтраційної функції нирок. Перераховані процеси фор-

мують замкнуте коло гіпоксія-індукованих пошкоджень нирок на молекулярному рівні, що веде до тХНН [5, 8]. Реалізація вказаних механізмів на клітинному рівні обумовлює клінічне прогресування захворювання. На основі літературних даних та результатів нашого дослідження шлях від первинного гіпоксія-індукованого пошкодження гломерул до тХНН можна представити схемою (рис. 5).

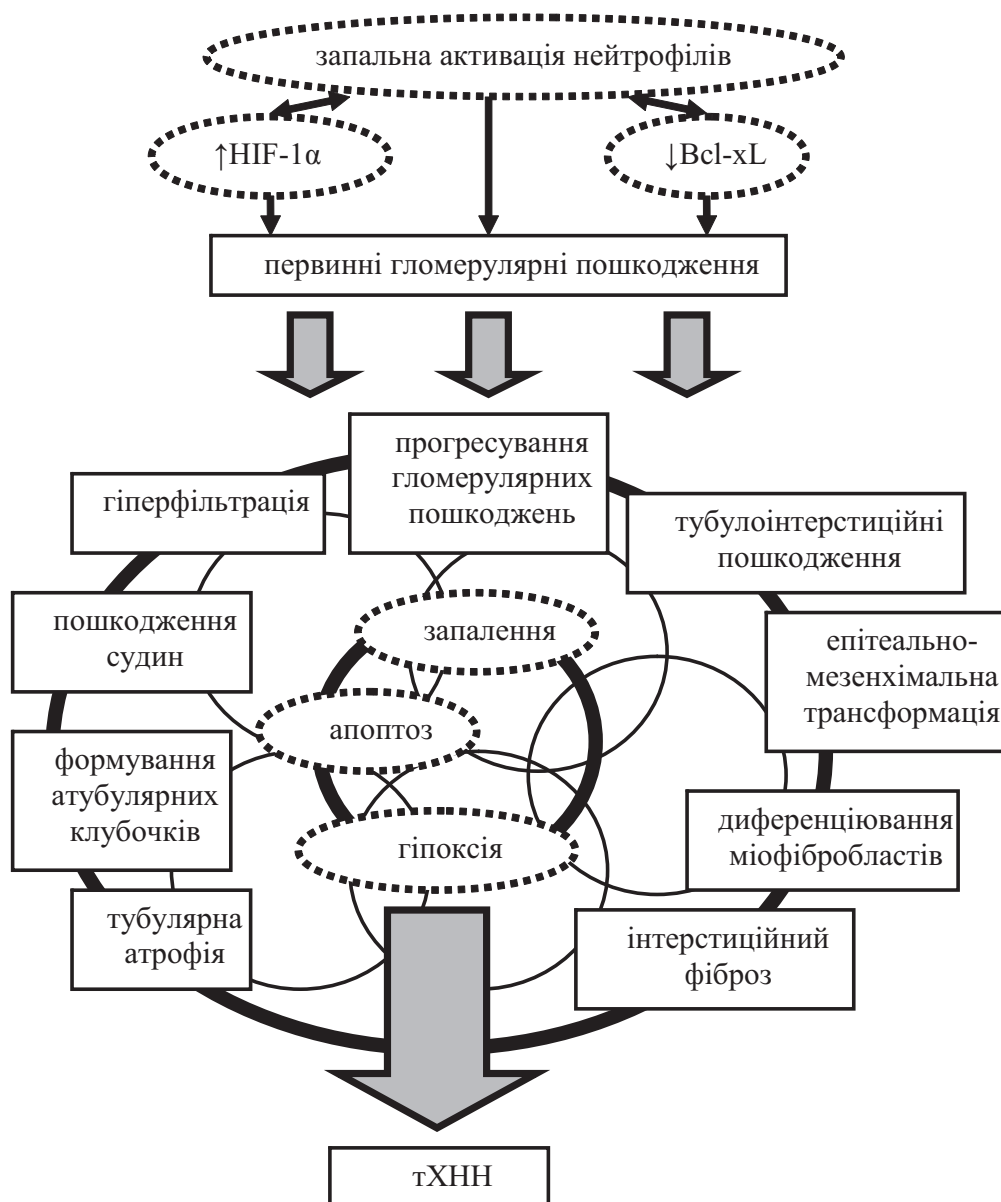


Рис. 5. Механізм формування гіпоксія-індукованих пошкоджень нирок при прогресуванні ХГН у дітей

Гіперфільтрація, характерна для ініціальної фази гломерулонефриту, посилює потребу клітин в кисні, однак його дифузія обмежується експансією зовнішньоклітинного матриксу [8, 19]. При цьому посилюється потреба клітин в кисні, дифузія якого обмежується експансією зовнішньоклітинного матриксу [8, 19]. Наростання окисних процесів відбувається за рахунок активації

генерування радикальних форм кисню та оксиду азоту в клітинах стінки судин, імунокомпетентними клітинами, що сприяє синтезу прозапальних цитокінів гломерулярними ендотеліальними клітинами, макрофагами (інтерлейкін-1 β , фактор некрозу пухлин- α , тощо), та посиленню подальших клітинних реакцій в зоні запалення з інфільтрацією макрофагами, активацією мезан-

гіальних клітин [19-22]. Акумуляція макрофагів в ендотелії призводить до наростання окисних пошкоджень, зокрема в капілярах клубочків. Структурні зміни стінки капілярів супроводжує втрата їх функції, виникають гемодинамічні розлади на рівні нефрону, що посилюють гіпоксію [23]. Формується замкнуте коло, індуковане хронічною гіпоксією.

Вторинна, окисно-індукована активація вазоактивних субстанцій (зокрема, ендотеліну-1, оксиду азоту, матриксних металопротеїназ), викликає вазоконстрикцію, в першу чергу - еферентних артерій, уповільнення постгломерулярного перитубулярного капілярного кровотоку. Неадекватний функціональний стан перитубулярних капілярів та їх структурні зміни сприяють зменшенню надходження кисню в тубулярні та інтерстиціальні клітини, викликаючи тубулоінтерстиціальні пошкодження. Найбільш чутливими при цьому є проксимально-тубулярні клітини, в яких запускається процес епітеліально-мезанхімальної трансформації та виникає інтерстиційний фіброз. Гіпоксія тубулярних клітин та фібропластичні процеси призводять до апоптозу [5, 23]. Компоненти зовнішньоклітинного матриксу підвищують чутливість мезангія до індукторів апоптозу, що веде до втрати гломерулярних клітин та розвитку гломерулосклерозу [23, 26]. Поглиблення структурно-функціональних порушень нефрону та інтерстиція сприяють прогресуванню хронічної гіпоксії. Кінцевим результатом описаних процесів є прогресування порушення функції нирок, гістологічно представлене втратою функціонуючих нефронів та фіброзуванням нирки з наступним її зморщенням [26].

Таким чином, хронічна гіпоксія при ХГН має мультифакторний генез та є причиною формування замкнутого кола пошкоджень на молекулярному рівні, що мають відповідні прояви на клітинному та органному рівні з єдиним виходом в тХНН. Сучасні терапевтичні стратегії при ХГН повинні враховувати механізм формування гіпоксія-індукованих пошкоджень нирок. Вже сьогодні вплив на його окремі ланки (корекція ренальної анемії еритропоєтином, відновлення перитубулярного капілярного кровотоку блокадою ренін-ангіотензинової системи) успішно сповільнює прогресування захворювання [8]. Можливими опціями патогенетично спрямованої терапевтичної дії при ХГН є модуляція гіпоксія-залежних процесів через відновлення ефективного клітинного дихання антиоксидантами, захист ендотелію судин [5].

ВИСНОВКИ:

1. ХГН характеризується розвитком хронічного запалення, формуванням клітинної гіпоксії та індукцією апоптозу, які реалізуються за рахунок наростання швидкості генеруван-

ня супероксидних радикалів-аніонів нейтрофільними гранулоцитами, підвищення рівня індукованого гіпоксією фактора HIF-1 та зниження активності фактора системи антиапоптозного захисту Bcl-xL.

2. Досліджені фактори приймають участь в прогресуванні ХГН і ступінь їх змін вірогідно залежить від інтенсивності протеїнурії та порушення фільтраційної функції нирок, що дає можливість розглядати їх в якості предикторів перебігу захворювання.
3. Подальше вивчення зазначених показників допоможе визначити додаткові патогенетично-обґрунтовані терапевтичні засоби впливу на патологічний процес в нирках для уповільнення його прогресування, а їх моніторинг в динаміці ХГН дасть змогу оцінити ефективність запровадженої терапії.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Bradley A.W., Chadha V. / Chronic kidney disease in children: the global perspective // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – V. 22. – P. 1999–2009.
2. Remuzzi G. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes / G. Remuzzi, A. Benigni, A. Remuzzi // *J. Clin. Invest.* - 2006. – V. 116 (2). – P. 288–296.
3. Okamura D. M. Tipping the redox balance of oxidative stress in fibrogenic pathways in chronic kidney disease / D. M. Okamura, J. Himmelfarb // *Pediatr. Nephrol.* – 2009. – V. 24. – P. 2309–2319.
4. Djamali A. Nox-2 is a modulator of fibrogenesis in kidney allografts / A. Djamali, A. Vidyasagar, M. Adulla, D. Hullett, S. Reese // *Am. J. Transplant.* – 2009. – V. 9. – P. 74–82.
5. Palm F. Renal tubulointerstitial hypoxia: cause and consequence of kidney dysfunction / F. Palm, L. Nordquist // *Clin. experiment. pharmacology and physiology.* – 2011. – V. 38 (7). – P. 474-489.
6. Fine L. G. Is there a common mechanism for the progression of different types of renal disease other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia / L. G. Fine, D. Bandyopadhyay, J. T. Norman // *Kidney Int.* – 2000. – V. 57. – Suppl. 75. – P. 22-26.
7. Nangaku M. Hypoxia and hypoxia-inducible factor in renal disease / M. Nangaku, R. Inagi, T. Miyata, T. Fujita // *Nephron Exp. Nephrol.* – 2008. – V. 110. – e. 1-7.
8. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: A final common pathway to end-stage renal failure / M. Nangaku // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – V. 17. – P. 17-25.
9. Rosenberger C. Up-regulation of HIF in experimental acute renal failure: evidence for a protective transcriptional response to hypoxia / C. Rosenberger, S. N. Heyman, S. Rosen [et al] // *Kidney Int.* – 2005. – V. 67. – P. 531-542.
10. Haase V. H. Hypoxia-inducible factors in kidney / V. H. Haase // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2006. – V. 291. – F. 271-281.

11. Wang Z. Contribution of hypoxia inducible factor-1 α to the profibrotic action of angiotensin II in cultured renal medullary interstitial cells / Z. Wang, L. Tang, Q. Zhu, F. Yi, F. Zhang, P.-L. Li, N. Li // *Kidney Int.* – 2011. – V. 79. – P. 300–310.
12. Greijer A. E. The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis / A. E. Greijer, L. E. Vanderwall // *J. Clin. Pathol.* – 2007. – V. 57. – P. 1009-1014.
13. Schinzela A. Bcl-2 family members: intracellular targeting, membrane-insertion, and changes in subcellular localization / A. Schinzela, T. Kaufmann, C. Bornera // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 2004. – 1644. – 95– 105.
14. Schwartz G. J. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents / G. J. Schwartz, D. F. Work // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – V. 4 (11). – P. 1632-1643.
15. Панасенко О. М. Образование свободных радикалов при распаде гидропероксида в присутствии миелопероксидазы или активированных нейтрофилов / О. М. Панасенко, А. В. Чеканов, Ю. Арнольд, В.И. Сергиенко, А. Н. Осипов, Ю. А. // *Биохимия.* – 2005. – Т. 70. – С. 1209-1217.
16. Simonides S. Hypoxia-inducible factor induces local thyroid hormone inactivation during hypoxic-ischemic disease in rats / S. Simonides, M. A. Mulcahey, E. M. Redou [et al] // *J. Clin. Invest.* – 2008. – V. 118(3). – P. 975–983.
17. Oltersdorf T. An inhibitor of Bcl-2 family proteins induces regression of solid tumors / T. Oltersdorf // *Nature.* – 2005. – V. 435. P. 677–681.
18. Rice J. A. *Mathematical Statistics and Data Analysis* / Rice J. A. – 2nd edn. – Duxbury Press, 2006. – P. 348-353.
19. Silverstein D. M. Inflammation in chronic kidney disease: role in the progression of renal and cardiovascular disease / D. M. Silverstein // *Pediatr. Nephrol.* – 2009. – V. 24. – P. 1445–1452.
20. Costa E. Inflammation, T-Cell phenotype, and inflammatory cytokines in chronic kidney disease patients under hemodialysis and its relationship to resistance to recombinant human erythropoietin therapy / E. Costa, M. Lima, J. M. Alves [et al] // *J. Clin. Immunol.* – 2008. – V. 28. – P. 268–275.
21. Kriz W. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases—insights from animal models / W. Kriz, M. Le Hir // *Kidney Int.* – 2007. – V. 67. – P. 404–419.
22. Morigi M. Protein overload-induced NF-kappa B activation in proximal tubular cells requires H₂O₂ through a PKC-dependent pathway / M. Morigi, D. Macconi, C. Zoja [et al] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – V. 13. – P. 1179-1189.
23. Theilig F. Spread of glomerular to tubulointerstitial disease with a focus on proteinuria // *Annals of Anatomy.* – 2010. – V. 192. – P. 125–132.
24. Eckardt K. U. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease / K. U. Eckardt, W. M. Bernhardt, A. Weidemann, C. Warnecke, C. Rosenberger, M. S. Wiesener, C. Willam // *Kidney Int. Suppl.* – 2005. – S. 46-51.
25. Fine L. G. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney disease: from hypothesis to novel therapeutics / N. G. Fine, J. T. Norman // *Kidney Int.* – 2008. – V. 74. – P. 867–872.
26. Heymann S. N. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia response and the progression of chronic kidney disease / S. N. Heymann, M. Khamaisi, S. Rosen [et al] // *Am. J. Nephrol.* – 2008. – V. 28. – P. 998-1006.

Надійшла до редакції 05.02.2012

Прийнята до друку 06.02.2012

© Лавренчук О.В., Багдасарова І.В., Бабенко О.М., 2012

УДК: 616.61/63-022.7-079.2-08-053.2

ЛАВРЕНЧУК О.В.¹, БАГДАСАРОВА І.В.¹, БАБЕНКО О.М.²

СЕРОТИПИ *E. COLI* ТА БУДОВА ЇЇ КЛІТИННОЇ СТІНКИ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ТА РЕЦИДИВУЮЧИМ ПІЄЛОНЕФРИТОМ

LAVRENCCHUK O.V.¹, BAGDASAROVA I.V.¹, BABENKO O.M.²

THE COLLIBACILLUS SEROTYPES AND THEIR CELLULAR WALL STRUCTURE FOR CHILDREN WITH CRONIC AND RECCURENCE PYELONEPHRITIS

¹Державна установа “Інститут нефрології Академії медичних наук України”, Київ, Україна;

²Дитяча клінічна лікарня №7, м. Київ, Україна

Ключові слова: пієлонефрит, діти, кишкова паличка, уропатогенність, вірулентність, серотипи, будова клітинної стінки.

Резюме. Основная цель антибактериальной терапии при пиелонефрите (ПН) – полная элиминация микробного возбудителя, гарантирующая выздоровление. Однако в 70% наблюдений отмечается рецидивирование и хронизация ПН, что в большей степени зависит от уропатогенности и вирулентности *E. coli*, доминирующей в моче приблизительно у 80% больных. Изучался спектр микрофлоры, микробная нагрузка и антигенный состав *E. coli* и биохимический состав ее клеточной

Лавренчук Ольга Василівна
тел.: (0 44) 285 36 44

стенки у дітей с хроническим рецидивирующим ПН. Выявленная контаминация в 78% наблюдений, высокое содержание условно патогенной микрофлоры, преобладание энтеротоксигенных серотипов O6, O8, O11, O20, не зависящих от остроты процесса и количественное изменение биохимических элементов клеточной стенки *E. coli.*, являются факторами персистенции и хронизации микробно-воспалительного процесса в почках.

Resume. *The causative agents uropathogenecity and virulence degrees are very important for pyelonephritis (PN) efficient treatment without any consequences. It is known that PN complete recovery and relapse absence is established at 30% of cases. The aim of our study was to evaluate the colibacillus serotypes features and their cellular wall structure for children with different PN forms.*

ВСТУП. Провідною метою лікування дітей з пієлонефритом (ПН) є ліквідація микробно-запального процесу в нирках та сечових шляхах за рахунок елімінації бактеріального збудника, що досягається антибактеріальними препаратами. На жаль тільки в 30% випадків досягається повне одужання та відсутність рецидивів ПН [1, 2, 3]. Так у 70% хворих з рецидивуючим перебігом ПН епізод реінфікування спостерігався через 6 місяців після першого епізоду. За останнє десятиріччя лікування ПН ускладнилось в наслідок значного патоморфозу захворювання. У 2-2.5 рази зросла кількість латентних та безсимптомних форм, рідше досягається повна ремісія та одужання, інтенсивніше відбувається вторинне зморщування нирок зі зниженням їх гомеостатичних функцій. Ці особливості сучасного перебігу ПН у повній мірі відносяться не тільки до вторинних, але і до первинних (не обструктивних) форм. За думкою більшості вчених, у патоморфозі запальних захворювань сечової системи провідна роль належить зміні взаємодії макро- та мікроорганізмів. Тому сучасний підхід до лікування ПН має бути комплексним та індивідуалізованим водночас – з урахуванням не тільки стану імунобіологічної реактивності (чутливості) хворого, але й біоагресивного потенціалу (уропатогенності) інфекційних агентів. Уропатогенність – потенційна здібність бактерій до проникнення в органи сечової системи та викликання патологічного процесу. Здатність бактерій виступати збудниками інфекційно-запальних процесів обумовлюється їх біопротипом – комплексом фенотипічних ознак. При всьому різноманітті відомих факторів уропатогенності різних бактерій думки більшості авторів співпадають у тому, що для збудників ПН характерними патогенними властивостями, окрім їх стійкості до факторів гуморального і клітинного імунітету є адгезивність на уроепітелії, що обумовлена параметрами (неспецифічними та специфічними) характеристики клітинної стінки (молекулярний та антигенний склад та ін.). Асоційована присутність факторів патогенності в біопротипі конкретної бактерії надає їй біоагресивності і підвищує її здатність колонізувати нирки і формувати всі ланки патологічного процесу [4, 5, 6].

Серед збудників ПН, як завжди, домінує кишкова паличка в сечі приблизно у 80% паці-

єнтів. Уропатогенними серотипами *E. coli* вважають O1, O2, O3, O4, O6, O7, O18, O22, O75, O112. O-антиген або ліпід А, сприяє адгезії микробної клітини до уроепітелію, індукує реакцію запалення через систему простагландинів, впливає на гладку мускулатуру сечовидільних шляхів, викликаючи обструкцію, збільшення внутрішньо мискового тиску і розвиток рефлюксу [7, 8]. Цій групі антигенів відводиться провідна роль у формуванні нефросклерозу. Фактори вірулентності (ступінь патогенності) сконцентровані у серотипах O1, O2, O4, O7, O18, O22, O75, O83. Поєднання та ступінь вірулентних ознак генетично детерміноване і різне у уропатогенних штамів, які викликають ПН, цистит і асимптомну бактеріурію [9, 10]. При задовільному перебігу ПН та адекватно підібраній терапії уропатогени елімуються з організму (етап санації), при незадовільному перебігу – продовжують паразитувати в нирках та уротракті (етап персистенції). Велике значення на етапі санації має адгезивний потенціал *E. coli*, що визначається структурними складовими клітинної стінки.

Визначення роду та виду збудника на сучасному етапі є недостатнім, оскільки від біологічних властивостей уроштаму залежить, як характер ушкодження органів сечової системи, ступінь важкості, перебіг так і прогноз захворювання. Все згадане обумовило мету нашого дослідження.

Мета дослідження – дослідити спектр микробної фауни, микробне навантаження та антигенний склад кишкової палички у дітей хворих на хронічний пієлонефрит з частим рецидивуючим перебігом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. В нефрологічному відділенні ДКЛ №7 було обстежено 215 дітей (2-17 років) хворих на хронічний ПН. За наявності бактеріальної інфекції всім пацієнтам проведено якісне та кількісне дослідження микробиологічного спектру сечі. Кількісне визначення микробної фауни виконувалося за Родоманом. Микробне число визначали по числу колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл досліджуваного зразка або на мазку. Оцінку микробного навантаження проводили згідно відповідних стандартів [11]. Кількісні показники микробного навантаження визначали враховуючи градації: істинна бактеріурія ($>10^5$ КУО), контамінація (10^4 - 10^3

КУО), бактерії з середовища культивування (умовно-патогенні бактерії – УПБ - до 10^3), стерильна сеча (бактерії не виявлено).

Поряд з кількісним визначенням мікрофлори здійснювали ідентифікацію мікроорганізмів. Крім візуального та бактеріоскопічного спостереження, у 207 хворих з визначеною кишковою паличкою проводилось серотипування. Серотипування кишкової палички проводили за допомогою реакції аглютинації, використовуючи ешерихіозні сироватки. Техніка реакції полягає в тому, що на поверхню скла мірно наносять краплю сироватки і концентровану суспензію бактерій, після чого їх змішують бактеріологічною петлею. В позитивних випадках, через кілька хвилин після перемішування, у випадку позитивного результату, рідина у краплі стає прозорою і по

краях з'являються пластівці або зерна. При негативному результаті розчин залишається мутним. [12]. У 44 дітей досліджувався біохімічний склад клітинної стінки молекулярно-біохімічними методами молекулярно-біохімічними методами (в одиницях оптичної щільності). За зразок бралися музейні культури *E. coli* з типовими властивостями.

Всі хворі в активній стадії захворювання отримували антибактеріальне лікування за ступінчастою схемою.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ. Проведені дослідження дозволили визначити переважання кишкової палички у дітей з первинним хронічним ПН (51,9%) і умовно патогенної флори (зі збагаченого середовища) – 51,5% у хворих з вторинним ПН (табл. 1).

Таблиця 1

Спектр мікроорганізмів сечі та частота їх виявлення при різних формах хронічного ПН (n/%)

ПН хронічний	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Proteus</i>	<i>Candida</i>	УПФ
первинний n=79	41/51.9	5/6.3	-	6/7.6	27/34.2
вторинний n=136	32/23.5	10/7.4	2/1.5	22/16.2	70/51.5

Часте рецидування хронічного ПН (41.4%), особливо обструктивних форм, незважаючи на антибактеріальну терапію потребувало аналізу мікробного навантаження сечі цієї групи хворих. Незалежно від варіанту ПН істинна бактеріурія спостерігалась в 7.2-7.6% випадків. Контамінаційна бактеріурія визначена в 78% випадків, що свідчило про наявність і персис-

тенцію мікробного збудника в сечі, і розцінювалось як фактор можливого рецидування запального процесу в нирках. Документована УПФ (бактерії - із середовища культивування), в 42.4% та 45.8% випадках обструктивного та, відповідно, не обструктивного ПН також свідчили про персистенцію збудника в сечі, незважаючи на відсутність клінічних проявів (рис. 1).

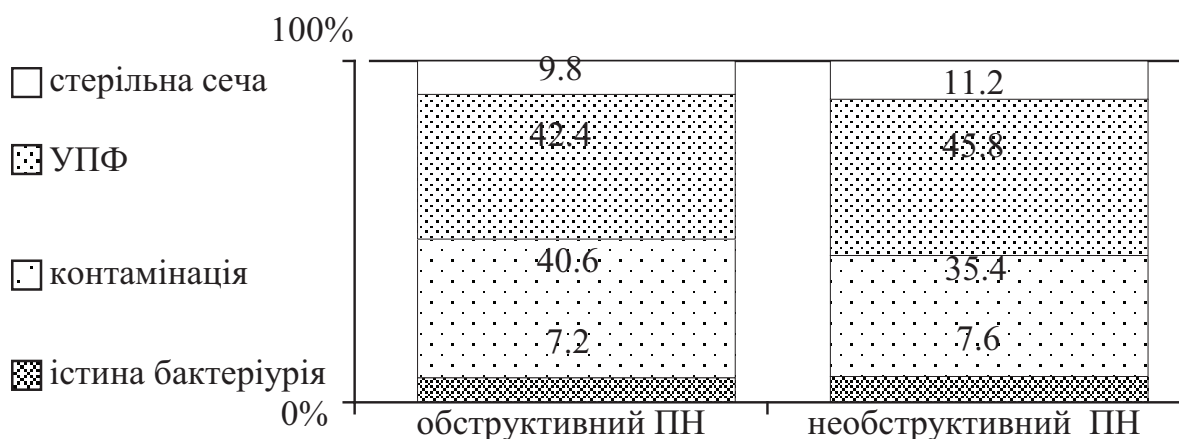


Рис. 1. Мікробне навантаження зразків сечі у дітей з різними варіантами хронічного ПН

Для визначення можливостей рецидивуючого перебігу ПН корисним є комплексний аналіз якісних характеристик *E. coli*, тому що можливість її внутріклітинного паразитування корелює з ступенем активності факторів персистенції і перебігом ПН.

Ми проаналізували кількісний та якісний стан кишкової палички у хворих з частими рецидивами ПН. У 207 хворих з різними формами ПН було проведено серотипування антигенів кишкової палички з метою визначення факторів патогенності її штамів (рис. 2).

Тенденція до зростання кількості ліпополісахаридів (ЛПС) при хронічному ПН, особливо при обструктивних варіантах, в активній стадії запального процесу, можливо, є «надмірною реакцією на суперантигенні властивості окремих антигенів кишкової палички, що дозволяє долати локальні захисні системи макроорганізму» [13], що розцінювалось, як фактор патогенності з високим ступенем вірулентності мікроорганізму.

Зменшення кількості фосфоліпідів і значне збільшення ЛПС, мажорних та мінорних протеїнів свідчить про зміну властивостей клітинної стінки бактерій. Ці зміни призводили до зростання патогенності і персистенції кишкової палички в нирках. Можна припустити, що бактеріальними уропатогенами здатні виступати тільки ті мікроорганізми, що володіють набором змінених властивостей, необхідних для їх фіксації в нирках (етап колонізації) і розвитку ПН. До факторів ризику відносяться наявність визначеного складу рецепторів (антигенний склад), та зміни в клітинній стінці мікроорганізму, що призводять до зниження темпів елімінації мікроорганізму з нирок.

Вивчення на молекулярному рівні збудників ПН спрямовує на додатковий пошук етіологічних факторів розвитку захворювання, розшифровку зв'язку вже відомих факторів ризику захворювання з окремими етапами його патогенезу.

ВИСНОВКИ:

1. Мікробне навантаження сечі представлено умовно патогенною флорою та контамінацією бактерій у дітей є ознакою хронізації гострого ПН та рецидивуючого перебігу хронічного.
2. Визначення серотипів O1, O6, O8, O11, O18, O20 в сечі у дітей свідчить про можливість персистенції та рецидивування ПН.
3. Кількісна зміна біохімічних елементів клітинної стінки *E.coli* свідчить про підвищення її уропатогенних властивостей та перешкоджанню елімінації з макроорганізму.
4. Кількісне та якісне дослідження *E.coli* у дітей з дозволить спрогнозувати обсяг терапевтичного втручання для запобігання рецидивуючого перебігу ПН у дітей.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Майданник В. Г. Критерии диагностики и антибактериальная терапия пиелонефрита у детей / В. Г. Майданник, В. Г. Бурлай, Ю. Ю. Кампи // *Клин. антибиотикотерапия.* – 2003. – № 4. – С. 19-21.
2. Warren J. W. Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections / J. W. Warren // *Urinary tract infection: Molecular pathogenesis and clinical management.* – Washington : ASM Press. – 1996. – P. 3-27.
3. Страчунский Л. С. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения у детей / Л. С. Страчунский, Н. А.Коровина // *Пособие для врачей.* – М. : 2002.
4. Гриценко В.А. Механизмы уропатогенности бактерий / В. А. Гриценко, Д. Г. Дерябин, Ю.А.Брудастов, О.В.Бухарин//*Микробиология.* – 1998. – № 6. – С. 93-98.
5. Miyata H. Production and characterisation of monoclonal antibodies against pyelonephritis-associated P-pili of *Escherichia coli* / Miyata H. [et al] // *Pediatr. Nephrol.* – 1994. – V. 8. – P. 270-274.
6. Orskov F. *Escherichia coli* serotyping and disease in man and animals / F. Orskov, I. Orskov // *J. Microbiology.* – 1992. – V. 38. – P. 699-704.
7. Сергеева Т. В. Инфекция мочевыводящих путей у детей / Т. В. Сергеева, О. В. Комарова // *Вопр. совр. педиатрии.* – 2002. – № 1 (4). – С. 49-53.
8. Захарова И. Н. Антибактериальная терапия пиелонефрита / И. Н. Захарова, Н. А. Коровина, И. Е. Данилова, Э. Б. Мумладзе // *В мире лекарств.* – 1999. – № 3. – С. 35-41.
9. Bakkaloglu A. Comparison of ceftriaxon versus cefotaxim for childhood upper urinary tract infections / A. Bakkaloglu, U. Saatci, O. Soylemezoglu [et al.] // *J. Chemotherapy.* – 1996. – V. 8 (1). – P. 59-62.
10. Bloomfield P. Antibiotics for acute pyelonephritis in children / P. Bloomfield, E. M. Hodson, J. C. Craig // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2005. – 1. – CD 003772. Pub. 2. – DOI: 10.1002/14651858.
11. Медведев В. В. Клиническая лабораторная диагностика: справочник для врачей / В. В. Медведев, Ю. З. Волчек // *Справочник для врачей.* – 1997. – С.-Пб. : Гиппократ. – С. 135-140.
12. *Медицинская микробиология: учеб.* / под.ред. В.И. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С.27-29.
13. Супотницкий М. В. Микроорганизмы, токсины и эпидемии / М. В. Супотницкий. – М. – 2009. – 376 с.

Надійшла до редакції 01.02.2012

Прийнята до друку 06.02.2012

© Гаврилова О.В., Колесник Н.А., Законь К.Н., 2012

УДК: 616.61-036.12:616.12-008.464-071

О. ГАВРИЛОВА, М. КОЛЕСНИК, К. ЗАКОНЬ

РОЛЬ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ (BNP) ТА NT-PRO-МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ (NT-PRO-BNP) В ДІАГНОСТИЦІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК V СТАДІЇ

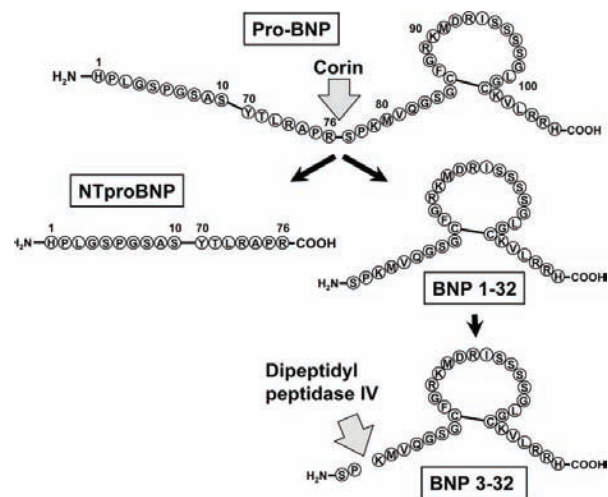
М. KOLESNYK, O. HAVRYLOVA, K. ZAKON'Y

THE ROLE OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (BNP) AND NT-PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (NT-PRO-BNP) IN CARDIAC FAILURE DIAGNOSTIC AMONG PATIENT WITH ESRD

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: *Brain natriuretic peptide, BNP, NT-pro-Brain natriuretic peptide, NT-pro-BNP, серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, натрійуретичні пептиди***Резюме:** *В общей популяции установлена роль BNP и NT-pro-BNP в диагностике сердечной недостаточности. Но у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) V стадии уровни натрийуретических пептидов практически всегда повышены. Прогностическое значение данных пептидов в популяции диализных больных было неизвестно. Недавние исследования показали, что BNP/NT-pro-BNP являются хорошими предикторами сердечно-сосудистых заболеваний и высокого риска смертности у пациентов с ХБП V стадии, но граничное значение их повышения остается главной темой дискуссии.***Resume:** *The role of BNP and NT-pro-BNP in cardiac failure diagnostic in general population was established. But patients with end-stage renal disease (ESRD) have elevated levels of natriuretic peptides in basic. Prognostic value of these peptides in ESRD population was unknown. Recent studies have shown that BNP and NT-pro-BNP are good predictors of all cause mortality and cardio-vascular diseases among patients with ESRD, but the cut-off value of natriuretic peptides is main theme of discussion.***BNP ТА NT-PRO-BNP.
НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ ВПЛИВИ**

В людському організмі продукується декілька видів натрійуретичних пептидів. Передсердний натрійуретичний пептид (ANP) секретується головним чином клітинами правого передсердя, мозковий натрійуретичний пептид (BNP) продукується в основному клітинами шлуночків серця та С-тип натрійуретичного пептиду (CNP) продукується в основному ендотеліальними клітинами. Кардіоміоцити синтезують пре-пептид (prepro-BNP), який складається з 134 амінокислот, і в свою чергу, розщеплюється в монопептид та пропептид (pro-BNP), що включає в себе 108 амінокислот. Під час секреції з кардіоміоцитів, pro-BNP розщеплюється у співвідношенні 1:1 у фізіологічно активний BNP (включає 32 амінокислоти), що відповідає С-кінцевому фрагменту, та в біологічно інактивний N-кінцевий фрагмент (NT-pro-BNP, що складається з 76 амінокислот) (рис. 1) [22, 31].



BNP – мозковий натрійуретичний пептид, NT-pro-BNP – NT-pro-мозковий натрійуретичний пептид. Corin (transmembrane cardiac serine protease – кардіальна трансмембранна серинова протеаза) та дипептидил пептидаза IV – ферменти, що беруть участь в процесі утворення мозкового натрійуретичного гормону.

Рис. 1. Процес утворення мозкового натрійуретичного пептиду та його NT-фрагменту [11]

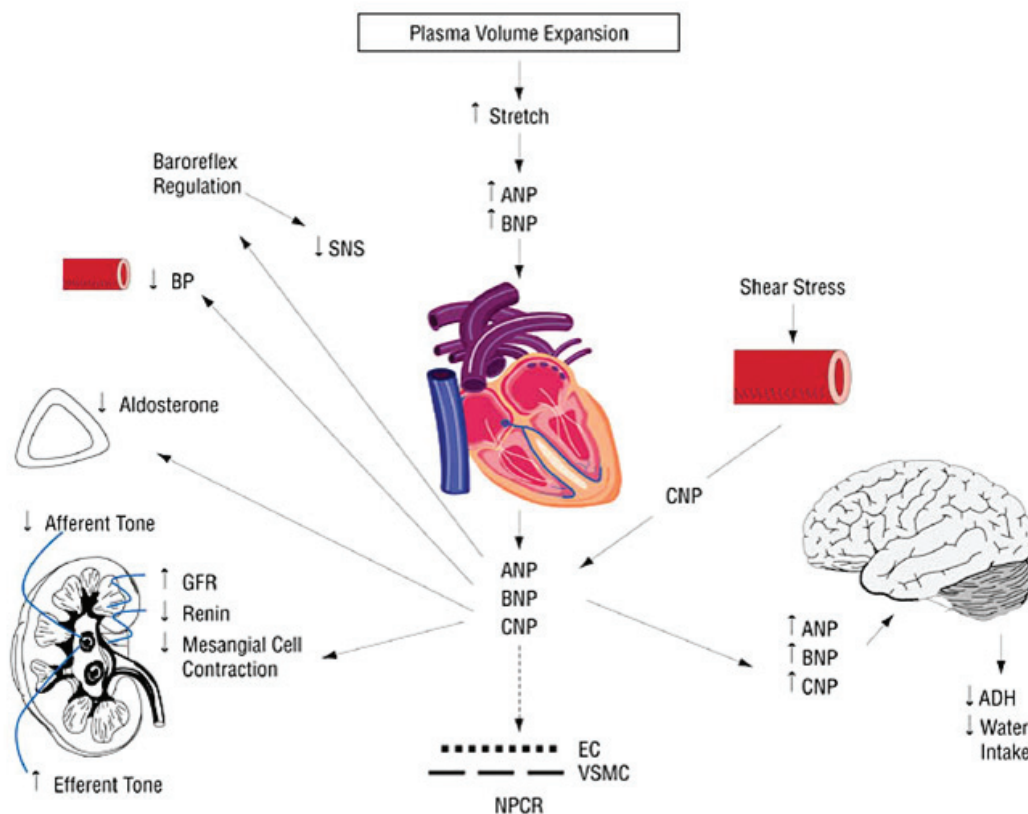
Колесник Микола Олексійович
тел.: (0 44) 455 93 77

У виділенні BNP нирки грають невелику роль, тоді як NT-pro-BNP екскретується в основному нирками. Обидва показники BNP та NT-pro-BNP можна визначити повністю автоматич-

ними методами. Період напівжиття BNP складає 20 хв, тоді як період напівжиття NT-pro-BNP – 120 хв. Це пояснює, чому рівень циркулюючого NT-pro-BNP приблизно в шість разів вищий за рівень BNP, не зважаючи на те, що продукуються вони в однаковій кількості.

Концентрації BNP та NT-pro-BNP вимірюють в пмоль/л або пг/мл. Коефіцієнт переводу для BNP 1 пг/мл = 0,289 пмоль/л, а для NT-pro-BNP 1 пг/мл = 0,118 пмоль/л [30, 31].

Нейрогуморальні впливи натрійуретичних пептидів схематично відображено на рис. 2.



Примітки: Передсердний натрійуретичний пептид – ANP, мозковий натрійуретичний пептид – BNP, С-тип натрійуретичного пептиду – CNP; антидіуретичний гормон – АДГ, артеріальний тиск - BP; ендотеліальні клітини - EC; швидкість клубочкової фільтрації - GFR; С-рецептор натрійуретичного пептиду - NPCR, симпатична нервова система - SNS, клітини гладеньких м'язів судин – VSMC

Рис. 2. Нормальна фізіологія натрійуретичних пептидів [21].

В загальному вигляді можна підсумувати, що ефекти BNP проявляють себе в збільшенні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), підвищенні діурезу та виділення натрію з сечею, вазорелаксація із зниженням серцевого перед- та післянавантаження, супресія ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, сипатичної нервової системи, антидіуретичного гормону (АДГ) та ендотеліну, інгібіція мітогенезу в гладеньких м'язах судин, яка обумовлена фактором росту гіпертрофія серцевих фіброblastів та ремоделювання міокарду [21].

РОЛЬ В ДІАГНОСТИЦІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ЗАГАЛЬНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ

Головним стимулом, що викликає синтез BNP чи NT-pro-BNP є розтягнення стінки лівого шлуночка серця (ЛШ). Таким чином, рівні BNP чи NT-pro-BNP відображають

ступінь перевантаження ЛШ. Багато досліджень доповіли про підвищений рівень BNP та NT-pro-BNP у пацієнтів з серцевою недостатністю (СН) [5-7, 10, 13, 19].

Рівень BNP в плазмі показав сильну кореляцію із тиском наповнення ЛШ та пропорційно підвищувався із зростанням систолічної чи діастолічної дисфункції ЛШ. Більше того, обидва BNP і NT-pro-BNP виявлялись у вищих концентраціях при підвищенні тяжкості СН пропорційно класу за класифікацією NYHA [11, 18].

У дослідженні BNP (Breathing Not Properly) визначення рівня BNP для встановлення кінцевого діагнозу СН у пацієнтів, що поступили із задишкою у відділення невідкладної допомоги, показало найвищу точність ніж будь-який інший клінічний показник. Рівень BNP більше за 100 пг/мл мав 90 % чутливість для встановлення діагнозу

СН, тоді як рівень BNP нижче за 100 пг/мл дозволив виключити діагноз СН із 90% ймовірністю. В дослідженні PRIDE (NT-pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) схоже прогностичне значення було отримано для NT-pro-BNP для діагностики СН. При його рівні менше 300 пг/мл можна виключити діагноз СН із ймовірністю 99%. Проте, обидва дослідження

не включали пацієнтів з ХХН V ст. (ШКФ менше 15 мл/хв/1,73м² чи лікування діалізою нирковою замісною терапією (ДНЗТ)) [30].

Згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів, діагностичними рівнями серцевої недостатності концентрацій для BNP вважається більше 400 пг/мл, для NT-pro-BNP більше 2000 пг/мл (рис. 3).

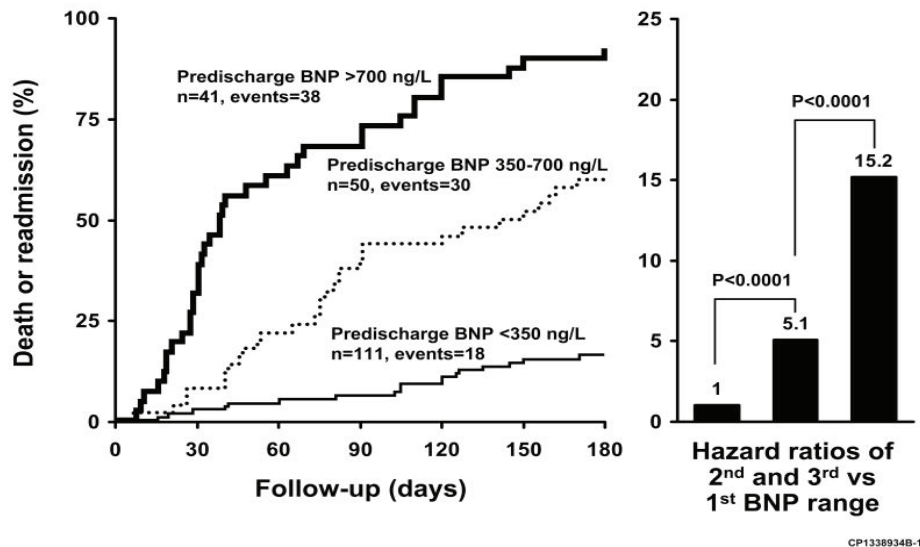


Рис. 3. Взаємозв'язок між смертністю чи повторною госпіталізацією та рівнем BNP

У пацієнтів з концентрацією BNP менше 100 пг/мл та NT-pro-BNP менше 400 пг/мл – діагноз СН можна виключити. Проміжні значення BNP та NT-pro-BNP потребують подальшого обстеження для підтвердження чи виключення діагнозу СН [2].

Logeart *et al.* побудували Каплан-Майєр криву, що демонструє сумарно випадки смерті чи повторної госпіталізації згідно з рівнями BNP перед випискою у пацієнтів госпіталізованих з приводу декомпенсації серцевої недостатності ($p < 0,001$). В правій частині продемонстровані співвідношення ризиків смерті чи повторної госпіталізації для груп з концентрацією BNP >700 нг/л та BNP= 350-700 нг/л по відношенню до групи з BNP < 350 нг/л [16].

Особливості діагностики за допомогою BNP та NT-pro-BNP у пацієнтів з порушеною функцією нирок.

Концентрації обох пептидів підвищуються з погіршенням ниркової функції. Декілька досліджень показало, що NT-pro-BNP зворотньо корелює із залишковою функцією нирок, чим вона менша – тим вище його концентрація [8, 14].

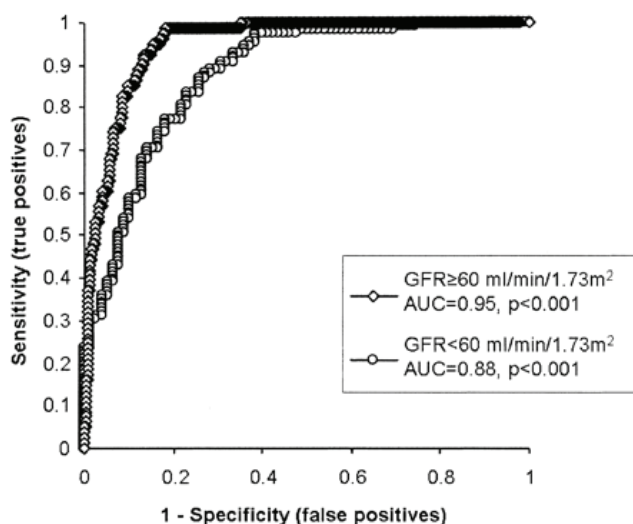
Існують малі неконтрольовані дослідження, які пропонують вважати натрійуретичні пептиди маркером зниження залишкової функції нирок (ЗНФ). У хворих з ХХН V стадії дослідники

виявили прямий зв'язок рівнів NT-pro-BNP лише з наявністю ЗНФ та відсутність зв'язку між ступенем СН чи важкістю артеріальної гіпертензії [1].

Проте, Vickerly *et al.* показали, що хоча ШКФ має вплив на рівні натрійуретичних пептидів, особливо на рівень NT-pro-BNP, також існує сильний зв'язок між його концентрацією і масою ЛШ [29].

Велике когортне дослідження, що включало аналіз 13 256 пацієнтів з ХХН, яка визначалась, як ШКФ менше 60 мл/хв/1,73м² та/чи наявність протеїнурії (проте критерієм виключення була ШКФ менше 30 мл/хв/1,73м²). Дослідники виявили, що в групах із значенням BNP вище 43,1-43,6 пг/мл, пацієнти мали значно вищу частоту серцево-судинних захворювань (початок проявів СН, гострий інфаркт міокарду, зупинка серця). Отже, натрійуретичні пептиди є достовірними предикторами серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ХХН [24].

Anwaruddin S. *et al.* досліджували зв'язок між рівнями NT-proBNP та функцією нирок. Дослідники взяли дані з дослідження PRIDE, яке не включало пацієнтів з ХХН V ст. Вони виявили, що NT-proBNP має високу специфічність для діагностики серцевої недостатності незалежно від рівня функції нирок (рис. 4). [3].



Примітки: FR – швидкість клубочкової фільтрації, AUC – площа під кривою. Різниця між двома кривими статистично недовірива ($p = 0.34$).

Рис. 4. Криві ROC, які порівнювали ефективність діагностики гострої серцевої недостатності у пацієнтів з задихкою за допомогою NT-pro-BNP при порушеній функції нирок [3].

У пацієнтів з ХХН V ст., які отримують лікування методами ДНЗТ (гемодіаліз (ГД), чи перитонеальний діаліз (ПД)), BNP та NT-pro-BNP майже завжди підвищенні. Основною причиною підвищення вважались ниркова дисфункція і, як наслідок, порушення виведення натрійуретичних пептидів. Тому їх не рекомендували використовувати для діагностики серцевої недостатності у пацієнтів з ХХН V ст.

Plantinga *et al.* досліджували вплив в разі досягнення цільових показників лікування пацієнтів з ХХН V стадії (альбумін більше 40 г/л, гемоглобін більше 110 г/л, Kt/V більше 1,2, тип доступу (артеріо-венозна фістула), добуток кальцію та фосфору ($Ca \times Ph$) менше 55 mg^2/dl^2) на зменшення смертності. Досягнення всіх цільових показників значно знижував річну летальність до 8% на рік, проте це в 16 раз вище ніж в загальній популяції того ж віку і статі. Отже, виникла необхідність у визначенні додаткових факторів, які призводять до підвищення летальності даних пацієнтів [23].

Проведені дослідження показали, що високі рівні BNP та NT-pro-BNP пов'язані не лише з порушенням їх виведення нирками, але і добре корелюють з перевантаженням рідиною, фракцією викиду ЛШ, гіпертрофією ЛШ, рівнем смертності пацієнтів, розмірами лівого передсердя [3, 8, 23, 28, 29, 32].

Беручи до уваги, що BNP та NT-pro-BNP секретуються у відповідь на підвищення розтягнення стінки міокарду, можна припустити, що циркулюючі рівні натрійуретичних пептидів є важливими показниками волемічного статусу. Декілька невеликих досліджень, які порів-

нювали концентрації натрійуретичних пептидів з результатами вимірювання біоімпендансу позаклітинної рідини чи діаметром нижньої порожнистої вени для оцінки волемічного статусу не продемонстрували зв'язку між рівнем натрійуретичних пептидів та волемічним статусом [31].

Також існують дослідження, що показали сильну залежність рівня натрійуретичних пептидів від ступеня гідратації пацієнта (наявності гіперволемії). Chazot *et al.* дослідили 46 пацієнтів, що розпочинали лікування діалізом. Вони порівнювали рівні BNP та NT-pro-BNP до початку (точка 1) та через 6 місяців від початку лікування ГД (точка 2). Згідно даних цих досліджень, початкові рівні BNP та NT-pro-BNP не пов'язані з підвищеним ризиком смерті, тоді як рівень BNP у точці 2 був незалежним предиктором летальності. Отже, оцінка BNP – важливий метод діагностики серцево-судинних захворювань (ССЗ) та оцінки ризику смертності після дегідратації пацієнта. Початкове перевантаження рідиною може впливати на значення BNP як прогностичного маркера ССЗ та смертності [4].

Було запропоновано розглядати рівні BNP та NT-pro-BNP, як маркер гіпергідратації пацієнта, проте крім водного навантаження, рівні натрійуретичних пептидів показали пряму кореляцію з гіпертрофією ЛШ та фракцією викиду.

Takami *et al.* показали, що крім кореляції з залишковою функцією нирок, маркери перевантаження ЛШ (кінцево-діастолічний розмір та тиск ЛШ) були важливими факторами, які корелювали із підвищенням рівнів натрійуретичних пептидів [28].

Підвищення BNP чи NT-pro-BNP може також бути маркером ішемії міокарду у асимптоматичних пацієнтів з ХХН [8, 14, 31].

Zocalli *et al.* показали, що рівень BNP (в меншій мірі ANP) корелює з масою лівого шлуночка та фракцією викиду та є незалежним предиктором смерті від ССЗ та інших причин у пацієнтів з ХХН V ст. (рис. 5) [32].

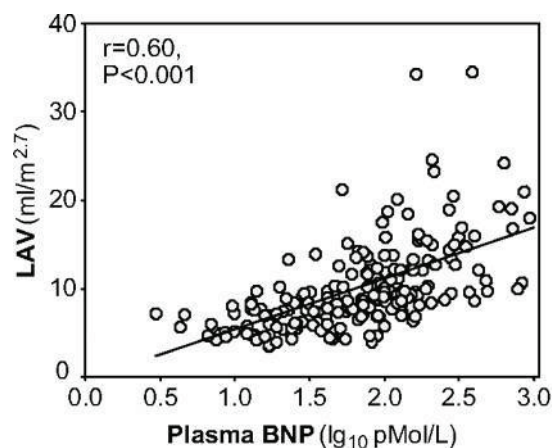


Рис. 5. Кореляція рівнів BNP з початковим об'ємом лівого передсердя (LAV) [32]

55 пацієнтів (28%) з 199 мали об'єм лівого передсердя вище верхньої межі нормального значення (точка відсічення - 12 мл/м²). В результаті аналізу ROC-кривої BNP (також і ANP) показали сильний зв'язок в ідентифікації пацієнтів із початковим об'ємом лівого передсердя >12 мл/м² [32].

Отже, причинами підвищення концентрації BNP та NT-pro-BNP у діалізних пацієнтів є гіпертрофія лівого шлуночка та його дисфункція, а не лише їх накопичення в організмі. Таким чином, визначення концентрації натрійуретичних

пептидів може бути корисним для визначення ризиків смертності у цих пацієнтів.

Існує багато досліджень, що показали зв'язок між рівнем BNP чи NT-pro-BNP та масою ЛШ і його систолічною дисфункцією у пацієнтів з ХХН, проте дуже мало досліджень, які б визначили його порогове діагностичне значення.

Втім, великі РКД хворих з ХХН V стадії не проводились, а дані з деяких невеликих досліджень сумовані в таблиці 1. Отже, це питання потребує подальшого вивчення.

Таблиця 1

Діагностичне значення BNP та NT-pro-BNP в діалізній популяції

BNP			
Дослідники	Популяція	Кінцева точка, що оцінювалась	Діагностичне значення
Goto T. et al. [9]	53 пацієнта з ХХН VDст.	Наявність ССЗ	BNP > 390 пг/мл
Matayoshi T. et al. [20]	205 пацієнтів з ХХН VDст.	Дисфункція лівого шлуночку	BNP >785 пг/мл
Liu H. et al. [15]	59 пацієнтів з ХХН VDст.	Дисфункція лівого шлуночку	BNP > 353.6 пг/мл
Selim G. et al. [25]	125 пацієнтів з ХХН VDст.	Смерть	BNP >1,200 пг/мл
NT-pro-BNP			
Дослідники	Популяція	Кінцева точка, що оцінювалась	Діагностичне значення
deFilippi et al. [8]	207 пацієнтів з ХХН I-V ст.	Наявність захворювання коронарних артерій	NT-pro-BNP > 318 пг/мл
Svensson M. et al. [27]	206 пацієнтів з ХХН VDст.	Смерть	NT-pro-BNP > 12.200 пг/мл
Sharma R. et al. [26]	79 пацієнтів з ХХН VDст.	Смерть	NT-pro-BNP > 350 пг/мл
Madsen L. H. et al. [17]	109 пацієнтів з ХХН VDст.	Смерть	NT-pro-BNP > 4079 пг/мл

Дослідження CREED (The Cardiovascular Risk Extended Evaluation), котре включало пацієнтів на ГД та ПД без явних ознак СН показало, що 79% пацієнтів мали гіпертрофію ЛШ за даними ехокардіографії, 13% систолічну дисфункцію ЛШ. BNP мав чутливість 88% та позитивне прогностичне значення 87% у діагностиці гіпертрофії ЛШ. Проте специфічність становила лише 50%, негативне прогностичне значення – 53%. В цьому ж дослідженні, у діагностиці систолічної дисфункції ЛШ BNP мав чутливість 94%, але специфічність лише 15%. Негативне прогностичне значення становило 96%, проте позитивне прогностичне значення лише 15% [31].

З проведених досліджень видно, що порогові значення натрійуретичних пептидів у пацієнтів з ХХН V стадії достатньо відрізняються між

собою (див. Табл. 1). Отже, порогове діагностичне значення BNP та NT-pro-BNP потребує подальшого дослідження.

Таким чином, високі рівні BNP та NT-pro-BNP свідчать про наявність серцево-судинної патології та високий ризик смерті, як в загальній популяції, так і у діалізних пацієнтів. Порогові значення BNP та NT-pro-BNP, які вказують про наявність серцево-судинних захворювань у пацієнтів на діалізі необхідно уточнювати, що вимагає проведення великих досліджень. Але, з урахуванням вже отриманих результатів, BNP та NT-pro-BNP повинні визначатись у всіх діалізних пацієнтів після досягнення сухої ваги. А їх діагностичними рівнями на даному етапі, можуть використовуватись ті ж самі, що прийняті в загальній популяції (табл. 2).

Таблиця 2

Клінічне значення рівнів BNP та NT-pro-BNP у пацієнтів з проявами, схожими на серцеву недостатність [2]

BNP < 100 пг/мл NT-pro-BNP < 400 пг/мл	Серцева недостатність малоймовірна
BNP = 100-400 пг/мл NT-pro-BNP = 400-2000 пг/мл	Діагноз потребує уточнення
BNP > 400 пг/мл NT-pro-BNP > 2000 пг/мл	Серцева недостатність

Також перспективними напрямками є дослідження взаємозв'язку між рівнями BNP або NT-pro-BNP, серцево-судинними захворюваннями, рівнем гідратації та волемії.

ЛІТЕРАТУРА:

- Селезньова І. Б. NT-pro-BNP, як маркер залишкової функції нирок у хворих з ХХН V стадії, що отримують нирковозамісну терапію методом гемодіалізу / І. Б. Селезньова // Український журнал нефрології та діалізу. – 2010. - № 1(25). – С. 41-43.
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology / K. Dickstein, A. Cohen-Solal, G. Filippatos, J. J.V. McMurray, P. Ponikowski, P. A. Poole-Wilson et al. // European Heart Journal – 2008. - № 29. – P. 2388–2442
- Anwaruddin S. Renal Function, Congestive Heart Failure, and Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurement. Results From the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study / S. Anwaruddin, D. M. Lloyd-Jones, A. Baggish, A.I Chen et al. // J Am Coll Cardiol. – 2006. - № 47. – P. 91-97.
- Chazot C. Fluid overload correction and cardiac history influence brain natriuretic peptide evolution in incident haemodialysis patients / C. Chazot, C. Vo-Van, E. Zaoui, T. Vanel et al. // Nephrol Dial Transplant. – 2011. – Vol. 26, № 8. – P. 2630-2634.
- Cowie M. R. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care / M. R. Cowie, A. D. Struthers, D.A.Wood, A.J. Coatsetal. // Lancet. – 1997. - № 350. – P. 1349–1353.
- Dao Q. Utility of Btype natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting / Q. Dao, P. Krishnaswamy, R. Kazanegra, A. Harrison et al. // J Am Coll Cardiol. – 2001. – № 37. – P. 379–385.
- Davis M. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea / M. Davis, E. A. Espiner, T. Yandle, G. Richards et al. // Lancet -1994. - № 343. – P. 440–444.
- deFilippi CR. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting coronary disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis / C.R. deFilippi, J.C. Fink, C.M. Nass et al. // Am J Kidney Dis – 2005. – Vol. 46. – P. 35–44.
- Goto T. Increased circulating levels of natriuretic peptides predict future cardiac event in patients with chronic hemodialysis / T. Goto, H. Takase, T. Toriyama, T. Sugiura, Y. Kurita et al. // Nephron. – 2002. – Vol. 92, № 3. – P. 610-615
- Hobbs F. D. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: Cohort study in representative and high risk community populations / F. D. Hobbs, R. C. Davis, A. K. Roalfe, R. Hare et al. // BMJ. – 2002. - № 324. – P. 1498.
- Heublein D. M. Immunoreactivity and Guanosine 3,5-Cyclic Monophosphate Activating Actions of Various Molecular Forms of Human B-Type Natriuretic Peptide / Heublein D. M., Huntley B. K., Boerrigter G., Cataliotti A. et al. // Hypertension – 2007. - № 49. – P. 1114-1119.
- Hunt P. J. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): A new marker of cardiac impairment / P. J. Hunt, A. M. Richards, M. G. Nicholls, T. G. Yandle et al. // Clin Endocrinol (Oxf). – 1997. - № 47. – P. 287–296.
- Januzzi J. L. Jr. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study / J. L. Januzzi Jr., C. A. Camargo, S. Anwaruddin, A. L. Baggish et al. // Am J Cardiol. – 2005. - № 95. – P. 948–954.
- Khan I. A. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide for identifying coronary artery disease and left ventricular hypertrophy in ambulatory chronic kidney disease patients / I. A. Khan, J. Fink, C. Nass, H. Chen et al. // Am J Cardiol – 2006. – Vol. 97. – P. 1530–1534.
- Liu H. Elevation of B-type natriuretic peptide is a sensitive marker of left ventricular diastolic dysfunction in patients with maintenance haemodialysis / H. Liu, Y. Z. Zhang, M. Gao, B. C. Liu // Biomarkers. – 2010. – Vol. 15, № 6 – P. 533-537.
- Logeart D. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure / D. Logeart, G. Thabut, P. Jourdain, C. Chavelas et al. // J Am Coll Cardiol – 2004. – Vol. 43. – P. 635-641.
- Madsen L. H. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis / L. H. Madsen, S. Ladefoged, P. Corell, M. Schou et al. // Kidney Int. – 2007. – Vol. 71. – P. 548–554.

18. Maisel A. S. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure/ A. S. Maisel, P. Krishnaswamy, R. M. Nowak, J. Mc-Cord et al. // *N Engl J Med.* – 2002. - № 347. – P. 161–167.
19. Masson S. Comparative measurement of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in ambulatory patients with heart failure / S. Masson, T. Vago, G. Baldi, M. Salio et al. // *Clin Chem Lab Med* – 2002. - № 40. – P. 761–763.
20. Matayoshi T. Brain natriuretic peptide in hemodialysis patients: predictive value for hemodynamic change during hemodialysis and cardiac function / T. Matayoshi, T. Kato, H. Nakahama, H. Nakata et al. // *Am J Nephrol.* – 2008. – Vol. 28, № 1. – P. 122–127.
21. McFarlane S. I. Role of the Natriuretic Peptide System in Cardiorenal Protection/ S. I. McFarlane, N. Winer, J. R. Sowers // *Arch Intern Med.* – 2003. – Vol. 163, № 22. – P. 2696–2704.
22. Palazzuoli A. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure/ A. Palazzuoli, M. Gallotta, I. Quatrini, R. Nuti // *Vasc Health Risk Manag.* – 2010. - № 6. – P. 411–418.
23. Plantinga L. C. Attainment of clinical performance targets and improvement in clinical outcomes and resource use in hemodialysis care: a prospective cohort study / L. C. Plantinga, N. E. Fink, B. G. Jaar, J. H. Sadler et al. // *BMC Health Serv Res.* – 2007. - Vol. 7. – P. 5.
24. Sakuma M. Plasma B-type natriuretic peptide level and cardiovascular events in chronic kidney disease in a community-based population / M. Sakuma, M. Nakamura, F. Tanaka, T. Onoda et al. // *Circulation Journal.* – 2010. – Vol. 74(4). – P. 792–797.
25. Selim G. Brain Natriuretic Peptide between Traditional and Nontraditional Risk Factors in Hemodialysis Patients: Analysis of Cardiovascular Mortality in a Two-Year Follow-Up / G. Selim, O. Stojceva-Taneva, G. Spasovski, L. Georgievska-Ismail et al // *Nephron Clin Pract.* – 2011. – Vol. 119, № 2. – P. 162–170.
26. Sharma R. Raised plasma N-terminal pro-Btype natriuretic peptide concentrations predict mortality and cardiac disease in endstage renal disease/ R. Sharma, D. C. Gaze, D. Pellerin, R. L. Mehta et al. // *Heart.* – 2006. – Vol. 92. – P. 1518–1519.
27. Svensson M. NT-pro-BNP is an independent predictor of mortality in patients with end-stage renal disease / M. Svensson, A. Gorst-Rasmussen, E. B. Schmidt, K. A. Jorgensen et al. // *Clin Nephrol.* – 2009. - Vol. 71, № 4. – P. 380–386.
28. Takami Y. Diagnostic and prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in non-dialysis-dependent CRF / Y. Takami, T. Horio, Y. Iwashima, S. Takiuchi et al. // *Am J Kidney Dis.* – 2004. – Vol. 44 – P. 420–428.
29. Vickery S. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: Relationship to renal function and left ventricular hypertrophy / S. Vickery, C. P. Price, R. I. John, N. A. Abbas et al. // *Am J Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 46. – P. 610–620.
30. Wang A. Y. M. Use of Cardiac Biomarkers in End-Stage Renal Disease/ A. Y. M. Wang, L. Kar-Neng // *J Am Soc Nephrol.* - 2008.- Vol. 19. – P. 1643–1652.
31. Weber M. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine /M. Weber, C. Hamm // *Heart.*- 2006. - Vol. 6, № 92. – P. 843–849.
32. Zoccali C. Biomarkers of Left Atrial Volume. A Longitudinal Study in Patients With End Stage Renal Disease / C. Zoccali, G. Tripepi, F. Mattace-Raso, F. Mallamaci, F. A. Benedetto et al. // *Hypertension.* – 2009. - № 54. – P. 818–824.

Надійшла до редакції 14.11.2011

Прийнята до друку 24.11.2011

© Законь К.М., Руснак І.О., 2012

УДК: 616.61-085.38-073.27

К. ЗАКОНЬ, І. РУСНАК

ПЕРИТОНЕАЛЬНИЙ ДІАЛІЗ З АСИСТЕНЦІЄЮ: МЕТОД ВИБОРУ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З ОБМЕЖЕНИМИ ФІЗИЧНИМИ МОЖЛИВОСТЯМИ

K. ZAKON, I. RUSNAK

THE USE OF ASSISTED PERITONEAL DIALYSIS AS A GOOD CHOICE FOR PATIENTS WITH DISABILITIES

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: перитонеальний діаліз, хронічна хвороба нирок, апаратний перитонеальний діаліз з асистенцією, постійний амбулаторний перитонеальний діаліз з асистенцією, перитонеальний діаліз без асистенції.

Резюме: наведено огляд джерел з проблематики проведення перитонеального діалізу з асистенцією у пацієнтів з обмеженими фізичними можливостями.

Summary: this is the review of the problems assisted peritoneal dialysis for patients with disabilities.

Перитонеальний діаліз з асистенцією (аПД, aPD - *assisted peritoneal dialysis*) – методика ПД, яка виконується у домашніх умовах пацієнта за участю медичного працівника, опікуна по догляду за людьми похилого віку, члена родини або партнера [1, 11].

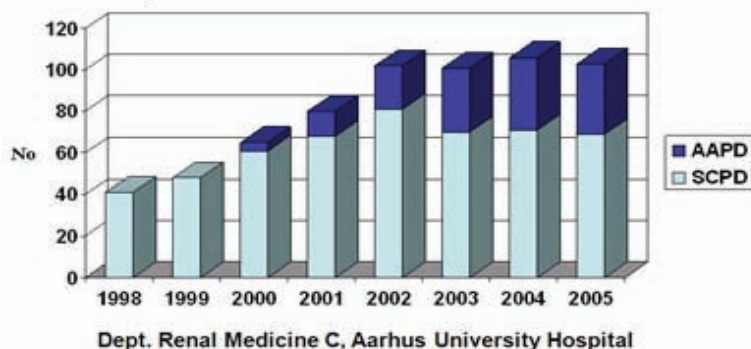
Застосовуються 2 типи перитонеального діалізу з асистенцією: апаратний перитонеальний діаліз з асистенцією (аАПД, aAPD, AAPD - *assisted automated peritoneal dialysis*) та постійний амбулаторний перитонеальний діаліз з асистенцією (аПАПД, aCAPD - *assisted continuous ambulatory peritoneal dialysis*) [5].

ПД з асистенцією є методом вибору для пацієнтів, які не здатні через похилий вік та/або важкі супутні захворювання, здійснювати АПД або ПАПД самостійно. При цьому, кількість таких осіб постійно зростає за рахунок хворих, які лі-

кувались ПД і згодом втратили здатність до самостійного проведення обмінів, так і пацієнтів, які не могли проводити ПД самі і лікувались ГД, але переводяться на лікування ПД (наприклад, через неможливість сформувати судинний доступ) [11].

Особи, які здійснюватимуть аПД повинні пройти відповідний тренінг. Окрім цього необхідним є забезпечення 24-годинної «гарячої лінії» для отримання консультацій фахівцями регіонального центру діалізу [5].

Перитонеальний діаліз з асистенцією вперше почав використовуватись у 1977р. у Франції. Асистенція патронажним середнім медичним персоналом започаткована з 1996р. Згідно даних Dratwa M. відносно часто ця методика застосовується у Бельгії, Франції, Швейцарії, Іспанії, Данії (35 – 40 % від усіх пацієнтів, які лікуються перитонеальним діалізом (рис.1) [15].



Примітки: AAPD - Assisted peritoneal dialysis (перитонеальний діаліз з асистенцією), SCPD – Self-care peritoneal dialysis (самостійне здійснення обмінів ПД)

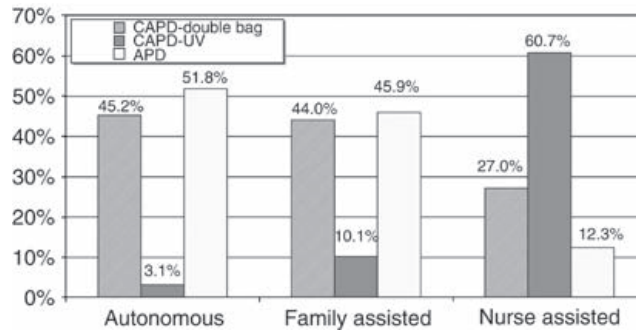
Рис. 1. Розподіл пацієнтів з ПД [15].

Законь Костянтин Миколайович
тел.: (0 44) 504 83 75

За даними Verger C. et al. у Франції 1995 – 2006 рр. з 11 744 пацієнтів, які лікувались ПД 56% хворих потребували допомоги при проведенні АПД або ПАПД внаслідок власної неспроможності (медіана віку - 71 рік).

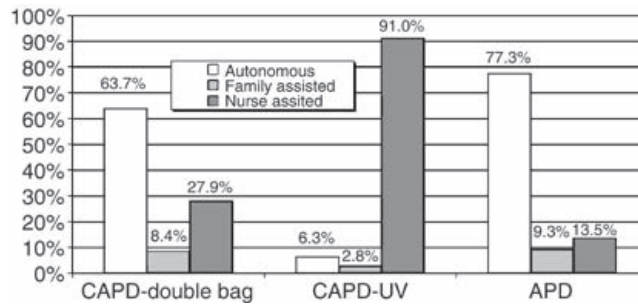
Переважаючо виділяють два типи асистенції: членами родини і медичним персоналом. При цьому, члени родини частіше проводять аПАПД

з подвійними контейнерами та аАПД. Медичний персонал – аПАПД з одинарними контейнерами і рідко – аАПД (рис. 2, 3).



Примітки: CAPD-double bag – ПАПД подвійними контейнерами; CAPD-UV – ПАПД з одинарними контейнерами; APD - АПД;

Рис. 2. Розподіл типу асистенції у пацієнтів на ПД. [14].



Примітки: CAPD-double bag – ПАПД подвійними контейнерами; CAPD-UV – ПАПД з одинарними контейнерами; APD - АПД;

Рис. 3. Використання систем для ПД при різних типах асистенцій [14].

Частота застосування аАПД суттєво різниться в різних вікових групах. Його частота у пацієнтів 16 – 59 років не перевищує 10 – 15 %. Разом з цим, він застосовується більш ніж у тре-

тини пацієнтів віком 60 – 69 років і сягає 86% у пацієнтів 90 і більше років. При цьому, найчастіше застосовується асистенція медичним персоналом (рис. 4) [14].

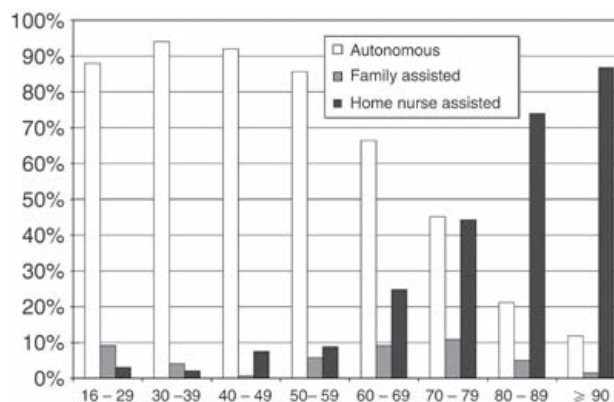


Рис. 4. Тип асистенції залежно від віку пацієнтів на ПД [14].

На сьогодні не виявлено переваг певного виду асистенції над іншим. Згідно даних Verger S. et al. для пацієнтів на аАПД, сімейна асистенція пов'язана з більш низькою частотою розви-

тку перитонітів, порівняно з асистенцією приватного середнього медичного персоналу, однак результати еквівалентні за умов, що персонал центрів ПД регулярно контролює проведення

маніпуляцій, пов'язаних з проведенням ПД. Проведення аПАПД медичним персоналом не асоціюється із підвищенням ризику розвитку перитоніту, порівняно із сімейною асистенцією [5, 8, 13].

При вивченні кореляції аПД з частотою виникнення перитонітів у дослідженнях Li P. K. et al. (328 пацієнтів на ПАПД, з них 82.6% пацієнти здійснювали обміни самостійно) та Issad B. et al. (213 пацієнтів віком понад 75р., 47,9% з асистенцією середнього медперсоналу) - отримано схожі результати: істотних відмінностей між летальністю та частотою розвитку перитонітів між групами пацієнтів, що здійснювали обміни самостійно та пацієнтів на аПД - не виявлено [7,9].

Досліджуючи частоту виникнення перитонітів залежно від типу асистенції Verger C. et al. виявив, що при асистенції середнім медичним персоналом частота перитонітів становить 1 епізод на 36 пацієнто-місяців, а при асистенції членами родини - 1 епізод на 45 пацієнто-місяців. При самостійному здійсненні обмінів 1 епізод на 33 пацієнто-місяців (згідно рекомендацій ISPD частота перитонітів для не повинна перевищувати 1 епізод на 18 пацієнто-місяців) [5].

При вивченні збудників перитонітів у пацієнтів на аПД Szeto C. C. et al. досліджено 1065 випадків перитоніту у 832 пацієнтів на ПД. В отриманих результатах не знайдено ніяких відмінностей у розподілі збудників у пацієнтів, які самостійно здійснюють обміни та у пацієнтів на аПД; відмічено, що ризик виникнення рецидиву достовірно вищий у пацієнтів на аПД (9.7% і 4.1% відповідно, $p=0.008$); статистично достовірних відмінностей у летальності між групами не виявлено [12].

Li P.K. et al. у 328 пацієнтів на аПАПД та пацієнтів з самостійним здійсненням обмінів не отримано статистично значущих відмінностей виживання пацієнтів, виживання методики та безперитонітного проміжку. 2-річне виживання пацієнтів в групі самостійного здійснення обмінів 88.3% та 95% в групі з асистенцією; 5-річне 56,4% та 36,6% відповідно ($p= 0.81$, рис 5). Виживання методики: 2-річне - 84,7% в групі самостійного ПД та 80,9% в групі аПД, а 5-річне - 48,3% та 26,0% відповідно ($p = 0.44$, рис 6). Ймовірність 12-місячного безперитонітового періоду 77.7% в групі самостійного здійснення обмінів, та 71.4% в групі аПД ($p = 0.61$, рис 7) [9].



Рис. 5. Аналіз виживання пацієнтів похилого віку з аПД та пацієнтів з самостійним здійсненням обмінів (ПАПД) [9].

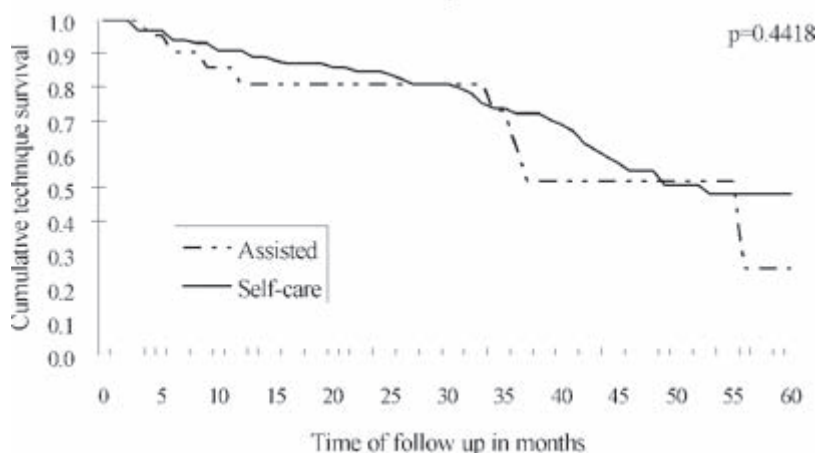


Рис. 6. Аналіз виживання методу пацієнтів похилого віку з аПД та пацієнтів з самостійним здійсненням обмінів (ПАПД) [9].

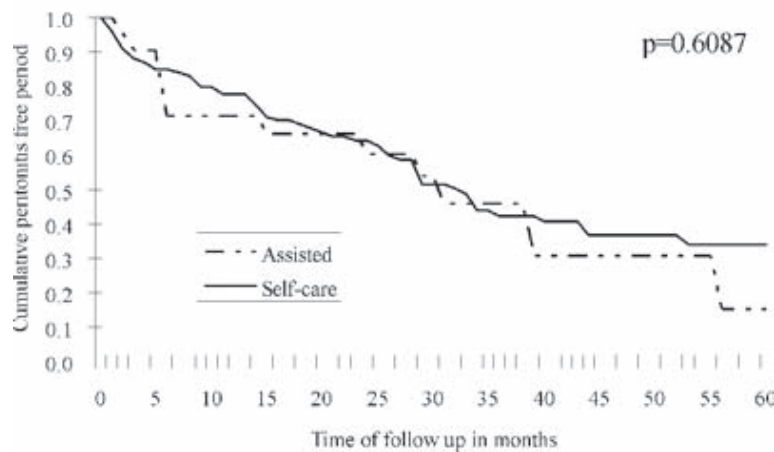


Рис. 7. Аналіз вільного від перитоніту проміжку часу пацієнтів похилого віку з aPD та пацієнтів з самостійним здійсненням обмінів (CAPD) [9].

М. Dratwa показав, що лікування aПД, незважаючи на витрати на асистенцію, залишається більш рентабельним порівняно з лікуванням у діалізованому центрі [4, 6].

ВИСНОВКИ:

1. Нездатність пацієнта до самостійного лікування методом ПД не може розглядатись навіть як відносний протипоказ у випадку можливості проведення aПД.
2. Не встановлено статистично достовірної різниці у виживанні пацієнтів, методики і частоти перитонітів серед пацієнтів, які самостійно здійснювали лікування та пацієнтів, які лікувались з асистенцією.
3. Перитонеальний діаліз з асистенцією безпечний та економічно раціональний варіант діалізної ниркової замісної терапії у пацієнтів, які не здатні проводити таке лікування самостійно через обмежені фізичні можливості обумовлені будь якими причинами.
4. Широке впровадження aПД в практику роботи діалізних центрів, створення відповідних програм (в тому числі із навчання «асистентів» та періодичного контролю їх роботи) дозволить збільшити доступність ДНЗТ в цілому та сприятиме зниженню смертності пацієнтів з ХХН – V ст.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Bernardini J, Price V et al. ISPD Guidelines / Recommendations 2006. Peritoneal dialysis patient training. J. Bernardini, V. Price et al. // *Perit Dial Int.* – 2006. – V. 26. – P. 625–632.
2. Dimkovic N. Assisted peritoneal dialysis as a method of choice for elderly with end-stage renal disease / N. Dimkovic, D. G. Oreopoulos // *Int Urol Nephrol.* – 2008. – V. 40(4). – P. 1143–50.
3. Dimkovic N. CAPD Assisted by Family Member — a Single-Center Experience / N. Dimkovic, Z. Majster et al. // *Perit Dial Int.* – 2009. – V. 29(2). – P. 238–239.
4. Dratwa M. Costs of home assistance for peritoneal dialysis: Results of a European survey Costs of assisted peritoneal dialysis in Western Europe / M. Dratwa // *Kidney International* – 2008. – V. 73. – P. 72–75.
5. Covic A. et al. Educating end-stage renal disease patients on dialysis modality selection / A. Covic, B. Bammens et al. // *Clin Kidney J* – 2010. – V. 3(3). – P. 225–233
6. Elias D. Thodis I, Dimitrios G. Oreopoulos Home dialysis first: a new paradigm for new ESRD patients / D. Elias Thodis, Oreopoulos G. Dimitrios // *J Nephrol.* – 2011. – V. 24(04). – P. 398–404.
7. Issad B. et al. 213 elderly uremic patients over 75 years of age treated with long-term peritoneal dialysis: a French multicenter study / B. Issad, D. Benevent, M. Allouache et al. // *Perit Dial Int.* – 1996. – V. 16. – P. 414–418.
8. Khanna R. Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis Third edition / R. Khanna, R.T. Krediet. – Springer, 2009. – 927p.
9. Li P. K. et al. Good patient and technique survival in elderly patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. / P. K. Li, M. C. Law, K. M. Chow et al. // *Perit Dial Int.* – 2007. – V. 27. – P. 196–201.
10. Povlsen J. V. Assisted automated peritoneal dialysis (AAPD) for the functionally dependent and elderly patient / J. V. Povlsen, P. Ivarsen // *Perit Dial Int.* – 2005. – V. 3. – P. 60–63.
11. Povlsen J. V. Assisted Peritoneal Dialysis / J. V. Povlsen, P. Ivarsen // *Advances in Chronic Kidney Diseases* Volume 14, Issue 3, Pages 279–283, July 2007.
12. Szeto CC et al. Peritonitis risk for older patients on peritoneal dialysis / C. Szeto, B. Ching-Ha Kwan et al. // *Perit Dial Int* 2008. – V. 28. – P. 457–460.
13. Verger C. et al. Influence of autonomy and type of home assistance on the prevention of peritonitis in assisted automated peritoneal dialysis patients. An analysis of data from the French Language Peritoneal Dialysis Registry / C. Verger, M. Duman, et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – V. 22. – P. 1218–1223.
14. Verger C. et al. French peritoneal dialysis registry (RDPLF): Outline and main results / C. Verger, J.-P. Ryckelynck, M. Duman, et al. // *Kidney International* – 2006. – V. 70. – P. 12–20.
15. XLVII ERA-EDTA Congress Munich, Germany, 2010 Unplanned start on assisted peritoneal dialysis. Johan V. Povlsen, Aarhus, Denmark.

Надійшла до редакції 09.02.2012

Прийнята до друку 17.02.2012

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЧИТАЧІВ ТА ВИМОГИ ДО РОБІТ, ЩО ПОДАЮТЬСЯ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ 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 друківаних 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 слідуєчі 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 6x9 см або 5x8 см, обов'язково необхідно вказати її номер, прізвище авторів, помітку «верх», «низ». У підписах до мікрофотографій слід зазначити метод забарвлення та імпрегнації зрізів, збільшення. Фотографії повинні бути контрастними, на тонкому глянцевому папері, рисунки – чіткими, креслення і діаграми – виконані чорною тушшю. Графіки та схеми не повинні бути перевантажені текстовими надписами. Таблиці повинні бути компактними, мати назву, їх шапка повинна чітко відповідати змісту граф. Цифри в таблиці повинні відповідати цифрам у тексті, опрацьовані статистично. У формулах слід розмічати всі елементи (латинські літери – синім олівцем, грецькі – червоним, малі та великі літери, схожі при написанні літери й цифри).

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

