

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

Національний нирковий фонд України

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

**НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ,
МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ**

№ 2 (34) 2012

Заснований 04.2004.

ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

Головний редактор – М.О. Колесник

Заступник головного редактора – Н.М. Степанова

Редакційна колегія – W. Couser
R. Kredit
F. P. Schena
W. Schrier
М.К. Алчинбаєв
І.В. Багдасарова
К.Я. Гуревич
В.Є. Дріянська
І.О. Дудар
А.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. Нікуліна
А.М. Романенко
А.В. Руденко
Н.О. Сайдакова
І.І. Топчій
Б.С. Шейман

Засновники – Державна установа «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 Державної установи
«Інститут нефрології НАМН України»

Рекомендовано до друку Вченою радою Інституту нефрології НАМН України (протокол № 5 від 18.05.2012 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**

№ 2 (34) 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. Alchynbayev
I. Bagdasarova
K. Gurevich
V. Driyanska
I. Dudar
A. Djadyk
I. Lapchinskaja
Zh. Semidockaja
O. Sinjachenko
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 – State Institution «Institute of nephrology NAMS of Ukraine»,
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 №1-05/5 from 01.07.10.

Published by scientific support of State Institution
«Institute of nephrology NAMS of Ukraine»

Recommended for publication by Academic Council
SI «Institute of nephrology NAMS of Ukraine»
(Protocol №5 from 18.05.2012)

Edition 500 copies

Адреса редакції:

вул. Дегтярівська 17 В., м. Київ, 04050;
тел. 455 93 86; тел./факс: 455 93 87;
e-mail: ukrjnd@yandex.ua

Здано в набір 26.05.2012.

Підписано до друку 26.05.2012

Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура
НьютонС. Ум. друк. арк. 8
Наклад 500 прим. Замовлення № 000000

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;
e-mail: ukrjnd@yandex.ua

Put in a set 26.05.2012.

Signed to print 26.05.2012.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC.
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

ПРО ЗМІНИ ПОЛІТИКИ РЕДАКЦІЇ «УКРАЇНСЬКОГО ЖУРНАЛУ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ»

ВЕЛЬМИШАНОВНІ КОЛЕГИ!

З часу виходу у світ першого номеру «Українського журналу нефрології та діалізу» пройшло вже 8 років. Журнал, ми сподіваємось, є виданням, який відображає розвиток вітчизняної та світової нефрології та суміжних дисциплін. Разом з цим, ми усвідомлюємо необхідність подальшого зростання інтелектуального рівня журналу. Саме тому, з метою більш відповідального відношення авторів до наукової новизни та практичної значимості викладених матеріалів, редколегія вирішила змінити вимоги до публікацій. Ми сподіваємось, що викладені нижче правила максимально наблизять журнал до загально визнаних міжнародних стандартів.

Пріоритетність висвітлення сучасного науково-практичного спектру проблем з нефрології та суміжних дисциплін

«Український журнал нефрології та діалізу» публікує результати наукових досліджень, оглядові статті та дискусійні матеріали у галузі практичної та експериментальної нефрології, урології, біохімії, імунології, патоморфології, мікробіології, тощо. Саме тому склад редакційної колегії сформовано відповідно до вище перерахованих розділів медичної науки і практики. Значну увагу буде приділено обговоренню медико-технологічних документів (клінічних настанов, медичних стандартів та уніфікованих протоколів), які будуть висвітлювати останні досягнення у нефрології.

Журнал входить до переліку видань ВАК України та розрахований на спеціалістів в означених галузях, викладачів вищих навчальних закладів та наукових працівників.

Забезпечення постійного видання журналу

Забезпечення регулярності нових номерів журналу є одним з найважливіших пріоритетів редакційної колегії. Це можливо тільки за умов постійного наповнення редакційного портфелю та фінансової підтримки Національного ниркового фонду України

Забезпечення якості поданих до друку статей

Вже наступний номер журналу буде сформований лише зі статей, які отримали позитивну незалежну рецензію. Підготований номер журналу буде розглядатись та рекомендуватись до друку рішенням Вченої ради ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

У разі аргументованої відмови у публікації, анонімна рецензія буде надсилатися авторам у письмовій формі ел. поштою. Будь-хто з авторів матиме можливість звернутися до редколегії за поясненнями, приславши листа на ел. пошту видавництва ukrjnd@yandex.ua.

Рецензування буде здійснюватись незалежними рецензентами, визначеними фахівцями у відповідній до статті сфері знань. Для цього редколегія планує співпрацю з провідними фахівцями з нефрології інших країн світу. Свою згоду на співпрацю вже надали відомі учені; 44% складу редакційної колегії – це фахівці з США, Італії, Нідерландів, Росії та Казахстану.

Про порушення вимог до цитування

Принциповою вимогою є наявність у статтях результатів докладного інформаційного пошуку та дотримання правил цитування.

Редколегія постійно стикається з проблемою порушення правил цитування: посилання на джерело, яке відсутнє у списку літератури, відсутність інформації на яку посилаються у зазначеній роботі та, найчастіше, неправильне оформлення переліку використаних джерел.

Наголошуємо на обов'язковій необхідності оформлення списку використаної літератури за вимогами ДСТУ ГОСТ 7.1:2006.

Про перспективи журналу до входу у світовий інформаційний простір

Кожен номер журналу шоквартально отримують 49 бібліотек в Україні та 5 за кордоном. Проте, видання наукових результатів тільки на паперових носіях є сьогодні малоефективним, оскільки Інтернет-простір є основним сучасним джерелом інформації. «Український журнал нефрології та діалізу» публікує статті українською, російською та англійською мовами (за вибором автора), але до кожної статті необхідно додавати виконаний трьома мовами розширений реферат (розгорнуте резюме), що містить стислий опис основних складових статті.

Реферат оригінальної наукової роботи обов'язково має відповідати розділам статті: «Мета», «Матеріали та методи», «Результати дослідження» та «Висновки».

Саме наявність структурованого резюме англійською і російською мовами може забезпечити журналу вихід у світовий інформаційний простір.

Забезпечення доступу читачів до матеріалів журналу

Планується створення web-сайту «Українського журналу нефрології та діалізу», що передбачатиме перебування у вільному безкоштовному доступі матеріалів журналу. Користувачі матимуть змогу читати, копіювати та поширювати повні тексти статей журналу.

При цьому авторські права на надруковану роботу залишатимуться у авторів, тоді як користувач зобов'язаний зробити посилання на джерело та автора статті. Автор несе всю повноту відповідальності за зміст надрукованих матеріалів та достовірність наведених в ній результатів.

Дотримання норм належної наукової етики

Редакція «Українського журналу нефрології та діалізу» у своїй діяльності керується вимогами Комітету з етики публікацій (Committee on Publication Ethics) та дотримується міжнародних стандартів для редакторів та авторів (International standards for editors and authors).

Ці вимоги забезпечують право кожного автора на інтелектуальну власність та встановлюють основні норми поведінки і обов'язки членів будь-якого професійного наукового співтовариства.

Редакційна колегія та рецензенти журналу без упередження розглядають усі рукописи, подані до публікації, оцінюючи кожен належним чином, незважаючи на расову, релігійну чи національну належність, а також соціальний статус або місце роботи автора.

Головний редактор

М. Колесник

ЕТИЧНІ НОРМИ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЙ В «УКРАЇНСЬКОМУ ЖУРНАЛІ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ»

Редакція «Українського журналу нефрології та діалізу», співзасновниками якого є Державна установа «Інститут нефрології НАМН України» та Національний нирковий фонд України, підтримує певний рівень вимог під час добору статей, що подаються до публікації. Ці норми визначаються науковим напрямком журналу, який визначений Свідоцтвом про державну реєстрацію і стандартами якості наукових робіт та їх викладення, прийнятими у науковому співтоваристві.

Редакція журналу представляє набір етичних норм, якими повинні керуватися особи, що беруть участь у публікаціях результатів досліджень у галузі практичної і експериментальної нефрології та суміжних дисциплін (імунології, біохімії, патоморфології, мікробіології і т.п.), відповідних профілю журналу. Ми вважаємо, що представлені нижче правила, які були розроблені керуючись рекомендаціями Комітету з етики публікацій – Committee on Publication Ethics (<http://www.publicationethics.org>), міжнародними стандартами для редакторів та авторів – International standards for editors and authors (<http://www.publicationethics.org/resources/international-standards>), а також Етичним кодексом ученого України (<http://znc.com.ua/ukr/news/2009/20090123ethic.php>), можуть надати істотну допомогу як досвідченим вченим, так і аспірантам та молодим вченим.

Етичні зобов'язання редакційної колегії/ради журналу:

- редакційна колегія/рада несе відповідальність за все, що публікується у журналі, саме тому усі надані для публікації матеріали проходять ретельний відбір і рецензуються. Редколегія/рада залишає за собою право відхилити статтю або повернути її на доопрацювання. Автор, у свою чергу, зобов'язаний допрацювати статтю відповідно до зауважень рецензентів або редколегії;
- редколегія/рада повинна виносити справедливі та неупереджені рішення, незалежні від комерційних чи інших інтересів та забезпечити чесний процес рецензування;
- редколегія/рада може відхилити рукопис без рецензування, якщо вважає, що робота не відповідає профілю журналу;
- редколегія/рада має право вилучити навіть опубліковану статтю, за умов з'ясування порушення чийось прав або ж загальноприйнятих норм наукової етики. Про факт вилучення статті редакція повідомляє автора, який надав статтю та організацію, де була виконана робота;
- редколегія/рада допускає поширення у електронних мережах будь-яких статей з журналу або витягів з них, але посилання на першоджерело є обов'язковим;
- відповідно до міжнародного законодавства в частині дотримання авторського права на інформаційні ресурси, матеріали журналу не можуть бути відтворені повністю або частково в будь-якій формі

(електронною або друкарською) без попередньої письмової згоди авторів і редакції журналу. При використанні опублікованих матеріалів у контексті інших документів необхідним є не посилання на першоджерело.

Етичні зобов'язання авторів:

- дослідження, що публікуються у журналі повинні бути проведені відповідно до чинного законодавства та етичних норм. Необхідно чітко вказати будь-які небезпечні прояви та ризики, які пов'язані з проведеними дослідженнями;
- автори повинні представити свої результати чітко та однозначно, так що їхні висновки можуть бути підтверджені іншими вченими, без підробки отриманих даних або неналежного маніпулювання ними;
- автори статей несуть усю повноту відповідальності за зміст статей і за сам факт їх публікації;
- автори повинні дотримуватися вимог публікації. Не допустимим є представлення плагіату в якості оригінальної роботи та подання до публікації раніше опублікованої статті;
- джерела фінансування та відповідних конфліктів інтересів повинні бути обов'язково розкриті. Автори мають гарантувати відсутність контрактних стосунків або міркувань власності, які могли б вплинути на публікацію інформації, що міститься у рукописі;
- автори повинні чітко вказати джерела всієї процитованої або представленної інформації та мають належним чином оформити посилання на літературні джерела, що використані у роботі, відповідно до вимог ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Редколегія/рада має право відмовити у публікації статті за умов недотримання зазначених вимог.

Етичні зобов'язання рецензентів:

- кожен учений, який подає статтю до публікації, зобов'язаний виконувати певну долю робіт з рецензування;
- всі статті, що подаються до друку мають бути прорецензовані науковим керівником автора(ів), науковою установою, де була виконана робота та членами редколегії/ради журналу. Якщо редколегія/рада не впевнена у можливості публікації представленної статті, вона залишає за собою право призначити незалежного рецензента;
- всі члени редколегії/ради є рецензентами;
- рецензент повинен об'єктивно оцінити якість рукопису, представлену експериментальну і теоретичну роботу, її інтерпретацію і виклад, а також врахувати, якою мірою робота відповідає науковим стандартам та вимогами до її оформлення. Рецензент повинен шанувати інтелектуальну незалежність авторів.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЧИТАЧІВ ТА ВИМОГИ ДО РОБІТ, ЩО ПОДАЮТЬСЯ ДО 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 спеціалізованої 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.

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) мовою статті та англійською;
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 під назвою «Література», оформлений за ДСТУ ГОСТ 7.1:2006.
11. **Відомості про авторів: ПІБ, наукове звання, посада та місце роботи; e-mail (обов'язково) та робочий телефон.**

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 досліджень, 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. **Назви розділів друкуються з нового абзацу жирним шрифтом.**

Обсяг оригінальних робіт, включаючи рисунки, список літератури, резюме, не повинен бути більше 12 стор., обсяг оглядів, лекцій, проблемних та дискусійних статей – не більше 15 стор., рецензій - не більше 4с. У списку літератури джерела наводяться за алфавітом – спочатку праці вітчизняних авторів, а також іноземних, опублікованих російською мовою, потім – іноземних авторів, а також вітчизняних, опублікованих іноземною мовою. Всі джерела слід пронумерувати. Обов'язковим є відповідність цифрових посилань у тексті статті та в списку літератури. В оригінальних допускається не більше 8-10 джерел, в огляді літератури – не більше 40 джерел. У посиланнях на книгу слід указати прізвище та ініціали авторів назву книги (якщо чотири і більше авторів – назву книги, а потім за косою рисою – ініціали та прізвище авто-

рів), 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 6×9 см або 5×8 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. Назва ілюстрації розміщується безпосередньо після рисунку та оформлюється: «Рис. 1....., Рис. 2.... і т.д.».

Таблиці повинні бути компактними, мати назву, їх шапка повинна чітко відповідати змісту граф. Слово «Таблиця» друкується справа, курсивом, нумерується за порядковим номером, крапка в кінці не ставиться. Назва таблиці друкується за серединним вирівнюванням, жирним шрифтом. Цифри в таблиці повинні відповідати цифрам у тексті, опрацьовані статистично.

Скорочення, що використані в таблицях чи ілюстраціях мають бути розшифровані: «Примітки:....». Примітки до ілюстрацій розміщуються перед їх назвою, примітки до таблиць розміщуються під таблицею.

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 ура-

хуванням Міжнародної анатомічної та Міжнародної гістологічної номенклатури, назви захворювань – з урахування 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).

Авторський оригінал статті складається з друкованого примірника та електронної версії роботи.

Паперовий примірник статті візує керівник установи, підпис якого засвідчують круглою печаткою; підписують всі автори, вказуючи прізвища, ім'я, по батькові, посаду, вчене звання та поштову адресу (з індексом), номери телефонів (домашній, службовий) автора з яким редакція має спілкуватися. Статтю супроводжує направлення установи, в якій вона виконана та експертне заключення про можливість публікації.

Електронний варіант статті можна надсилати як на поштову адресу редакції разом з паперовим примірником (на **CD-диск**), так і на e-mail редакції: **ukrjnd@yandex.ua**. Статті мають бути набрані у редакторі Word for Windows та збережені як документ Word. На диску або ел. листі необхідно вказати ім'я файлу, за прізвищем першого автора.

У редакції здійснюється одностороннє сліпе (анонімність рецензента) наукове рецензування і літературне редагування статей.

Статті, оформлені без додержання правил не приймаються, авторам не повертаються.

У разі негативної наукової рецензії, статті не публікуються, авторам ел. поштою надсилається відгук з можливістю доопрацювання статті чи заміни її іншим матеріалом.

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

Контакти:

телефон	e-mail	відповідальна особа
У разі неотримання журналу		
(044) 484-00-40	org-metod@inephrology.kiev.ua	к.пед.н. Козлюк Надія Іванівна
За необхідності додаткової інформації та/або публікації статті		
(044) 455-93-86	ukrjnd@yandex.ua	д.мед.н. Степанова Наталя Михайлівна

ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ И ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СПИСКА ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ (ДСТУ ГОСТ 7.1:2006) НАУЧНЫХ РАБОТ, КОТОРЫЕ ПОДАЮТСЯ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В «УКРАИНСКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА»

Согласно указу Государственного комитета Украины по вопросам технического регулирования и потребительской политики от 17.10.2007 № 267 с 1 апреля 2008 г. вступил в силу Национальный стандарт Украины ГОСТ 7.80:2007 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Заголовок. Общие требования и правила составления».

Учитывая взаимосвязь ГОСТ 7.80:2007 и ГОСТ 7.1:2006 приказом Госпотребстандарта Украины от 16.01.2008 № 10 срок введения в действие ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления», который является базовым для системы стандартов, правил и методических пособий по составлению библиографического описания, установлен с 1 апреля 2008 года.

Национальный стандарт ГОСТ 7.1:2006 принят методом «перепечатки» идентичного Межгосударственного стандарта ГОСТ 7.1 – 2003 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления», при этом наличие перевода текста с русского на украинский язык не является обязательным, согласно Государственному стандарту Украины 1.7:2001 «Национальная стандартизация. Правила и методы принятия и применения международных и региональных стандартов».

ГОСТ 7.1:2006 и ГОСТ 7.80:2007 устанавливают общие требования и правила составления библиографического описания документа, его части или группы документов: набор областей и элементов библиографического описания, последовательность их расположения, наполнение и способ представления элементов, применение предписанной пунктуации и сокращений.

Основные положения Национального стандарта ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления»

Библиографическая запись: элемент библиографической информации, фиксирующий в документальной форме сведения о документе, позволяющие его идентифицировать, раскрыть его состав и содержание в целях библиографического поиска.

Библиографическое описание: совокупность библиографических сведений о документе, приведенных по определенным правилам, устанавливающим порядок следования областей и элементов, и предназначенных для идентификации и общей характеристики документа.

Заголовок библиографической записи – элемент библиографической записи, расположенный перед библиографическим описанием и предназначенный для упорядочения и поиска библиографических записей. При отсутствии заголовка эту роль выполняет заглавие книги.

Главным (предписанным) источником информации для создания описания является титульный лист документа. Библиографическое описание состоит из элементов, которые объединены в области в соответствии с их функциональным назначением. Элементы и области описания приводят в строго установленной последовательности. Отдельные элементы и области описания могут повторяться.

Для разграничения областей и элементов в библиографической записи применяют специальные знаки предписанной пунктуации

(условные разделительные знаки). Заголовок от описания отделяют точкой. Области описания отделяют друг от друга точкой и тире. Если какая-либо область приводится с абзаца, то знак тире опускают. Каждому элементу области, кроме первого, предшествует установленный для него предписанный знак. *До и после знаков предписанной пунктуации оставляют пробел в один знак.* Исключения составляют знаки «точка» (.) и «запятая» (,) – пробел оставляют только после них. Знаки «точка с запятой» (;) и «многоточие» (...) исключением не являются.

Сведения, отсутствующие на титульном листе, но необходимые и сформулированные на основе анализа документа, приводят *в квадратных скобках.*

ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «4.4 В состав библиографического описания входят следующие области:

- ➔ 1 область заглавия и сведений об ответственности
- ➔ 2 область издания
- ➔ 3 область специфических сведений
- ➔ 4 область выходных данных
- ➔ 5 область физической характеристики
- ➔ 6 область серии
- ➔ 7 область примечания
- ➔ 8 область стандартного номера (или его альтернативы) и условий доступности.

4.5 Области описания состоят из элементов, которые делятся на обязательные и факультативные. В описании могут быть только обязательные элементы либо обязательные и факультативные.

4.5.1 Обязательные элементы содержат библиографические сведения, обеспечивающие идентификацию документа. Их приводят в любом описании.

4.5.2 Факультативные элементы содержат библиографические сведения, дающие дополнительную информацию о документе. Набор факультативных элементов определяет учреждение, в котором составляется описание. Он должен быть постоянным для определенного информационного массива».

...

«4.7.5 Для более четкого разделения областей и элементов, а также для различения предписанной и грамматической пунктуации применяют пробелы в один печатный знак до и после предписанного знака. Исключение составляют точка и запятая – пробелы оставляют только после них».

...

«4.8.3 Библиографические сведения указывают в описании в том виде, в каком они даны в источнике информации. Недостающие уточняющие сведения, а также полностью отсутствующие необходимые данные формулируют на основе анализа документа (для печатных изданий, титульные листы которых утрачены, географических карт без названия, необработанных звукозаписей и т. п.).

Сведения, сформулированные на основе анализа документа, а также заимствованные из источников вне документа, во всех областях библиографического описания, кроме области примечания, приводят в квадратных скобках».

...

«4.11.1 Прописные буквы применяют в соответствии с современными правилами грамматики того языка, на котором составлено

библиографическое описание, независимо от того, какие буквы употреблены в источнике информации. С прописных букв начинают первое слово каждой области, а также первое слово следующих элементов: общего обозначения материала и любых заглавий во всех областях описания. Все остальные элементы записывают со строчной буквы.

Сохраняют прописные и строчные буквы в официальных наименованиях современных организаций и других именах собственных».

«5.2.6 Сведения об ответственности

5.2.6.1 Сведения об ответственности содержат информацию о лицах и организациях, участвовавших в создании интеллектуального, художественного или иного содержания произведения, являющегося объектом описания.

5.2.6.2 Сведения об ответственности записывают в той форме, в какой они указаны в предписанном источнике информации.

5.2.6.4 Первым сведениям об ответственности предшествует знак косая черта; последующие группы сведений отделяют друг от друга точкой с запятой. Однородные сведения внутри группы отделяют запятыми. Порядок приведения сведений определяется их полиграфическим оформлением или последовательностью в предписанном источнике информации, независимо от степени ответственности.

...

5.2.6.9 При наличии информации о четырех и более лицах и (или) организациях количество приводимых сведений об ответственности определяет библиографирующее учреждение.

В описании могут быть приведены сведения обо всех лицах и (или) организациях, указанных в источнике информации. При необходимости сократить их количество ограничиваются указанием первого из каждой группы с добавлением в квадратных скобках сокращения «и другие» [и др.] или его эквивалента на латинском языке [et al.], или на украинском языке [та ін.]».

ПРИМЕРЫ

Поражения почек, обусловленные ревматическими заболеваниями / Н. А. Колесник, А. И. Дядык, О. В. Синяченко, И. И. Лапчинская, А. Э. Багрий, В. Е. Дриянская, Е. А. Дядык, И. Н. Колесник; под ред. Н. А. Колесника. — К. : Гідромас, 2004. — 259 с.

Поражения почек, обусловленные ревматическими заболеваниями / Н. А. Колесник, А. И. Дядык, О. В. Синяченко [и др.]; под ред. Н. А. Колесника. — К. : Гідромас, 2004. — 259 с.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ НАЦИОНАЛЬНОГО СТАНДАРТА ГОСТ 7.80:2007 «СИСТЕМА СТАНДАРТОВ ПО ИНФОРМАЦИИ, БИБЛИОТЕЧНОМУ И ИЗ- ДАТЕЛЬСКОМУ ДЕЛУ. БИБЛИОГРАФИЧЕСКАЯ ЗАПИСЬ. ЗАГОЛОВОК. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ И ПРАВИЛА СОСТАВЛЕНИЯ».

В заголовке основной записи приводят имя одного автора (организации). При наличии двух и трех авторов указывают имя первого.

Колесник Н. А. Теория и практика доказательной медицины / Н. А. Колесник, В. Н. Непомнящий, Е. С. Самусева. – К. : Полиграфплюс, 2006. – 200 с.

Величко М. Б. Диференційна діагностика і медикаментозна лікування гіпертензивного синдрому, обумовленого патологією нирок / М. Б. Величко, І. О. Дудар, О. І. Таран // Журнал практичного лікаря. – 2002. – № 6. – С. 22-28.

Внимание! Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют. Библиографическая запись производится под заглавием (первым элементом записи является основное заглавие книги (журнальной статьи, тезисов и др.), а не заголовок).

Поражения почек, обусловленные ревматическими заболеваниями / Н. А. Колесник, А. И. Дядык, О. В. Синяченко, И. И. Лапчинская, А. Э. Багрий, В. Е. Дриянская, Е. А. Дядык, И. Н. Колесник; под ред. Н. А. Колесника. – К. : Гідромас, 2004. – 259 с.

Продукція гама-інтерферону та експресія рецепторів до нього у хворих на хронічні запальні захворювання сечостатевої системи / Г. М. Драннік, В. Є. Дріяньська, Г. Г. Драннік, Н. А. Калініна, В. Й. Фесенкова // Імунологія та алергологія. – 2005. – № 3. – С. 73.

ПРИМЕРЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКОГО ОПИСАНИЯ:

● **Книга одного автора:**

Андреев В. В. Как организовать делопроизводство на предприятии / В. В. Андреев. - М. : ИНФРА-М, 1997. - 94 с.

● **Книга двух авторов:**

Белов А. В. Финансы и кредит : учеб. / А. В. Белов, В. Н. Николаев ; КНУ им. Т. Г. Шевченко. - К. : Университет, 2004. - 215 с.

● **Книга трех авторов:**

Агафонова Н. Н. Гражданское право : учеб. пособие / Н. Н. Агафонова, Т. В. Богачева, Л. И. Глушкова ; под общ. ред. А. Г. Калпина ; МОН Украины. - 2-е изд., перераб. и доп. - Х. : Фактор, 2000. - 542 с.

Колесник Н. А. Теория и практика доказательной медицины / Н. А. Колесник, В. Н. Непомнящий, Е. С. Самусева. – К. : Полиграфплюс, 2006. – 200 с.

● **Книга четырех авторов:**

Элементи інформатики : довідник / В. С. Височанський, А. І. Кардаш, В. С. Костєв, В. В. Черняхівський. - К. : Наук. думка, 2003. - 192 с.

Или

Элементи інформатики : довідник / В. С. Височанський [та ін.]. – К. : Наук. думка, 2003. – 192 с.

● **Книга пяти авторов и более:**

Коротковолновые антенны : учеб. пособие / Г. З. Айзенберг, С. П. Белоусов, Я. М. Журбин [и др.] ; под общ. ред. А. А. Стогния. - 2-е изд. - М. : Радио и связь, 2003. - 192 с.

Или

Коротковолновые антенны : учеб. пособие / Г. З. Айзенберг, С. П. Белоусов, Я. М. Журбин, Б. Ю. Серебряков, В. С. Костев; под общ. ред. А. А. Стогния. — 2-е изд. — М. : Радио и связь, 2003. — 192 с.

● **Переводное издание:**

Нойман Э. Происхождение и развитие сознания : пер. с англ. / Э. Нойман. — К.: Ваклер ; М. : Реал-бук, 1998. — 462 с.

● **Книги под заглавием:**

Информационные технологии в маркетинге : учеб. / под ред. Г. А. Титаренко. — М.: ЮНИТИ, 2000. — 335 с.

● **Многотомное издание, отдельный том:**

Савельев И. В. Курс общей физики. Т. 1. Механика. Молекулярная физика : учеб. пособие / И. В. Савельев. — 2-е изд., перераб. — М. : Наука, 1982. — 432 с.

● **Статьи из журналов:**

Кулизький М. В. Гемодіаліз у лікуванні хворих з ХХН Vст. - чи доцільно проводити його більше ? / М. В. Кулизький // Український журнал нефрології та діалізу. — 2010. — № 3 (27). — С. 62-67.

Колесник М. О. Використання дарбепоетину альфа для лікування анемії у хворих нефрологічного профілю / М. О. Колесник, Л. М. Суржко // Український журнал нефрології та діалізу. — 2011. — № 2 (29). — С. 71-79.

Особливості адаптації системи кровообігу при гломерулонефриті у дітей / І. В. Багдасарова, В. Ю. Кундін, Г. Д. Суслора, В. В. Кундіна, О. О. Власенко // Перинатологія та педіатрія. — 2002. — № 3. — С. 37-39.

Или

Особливості адаптації системи кровообігу при гломерулонефриті у дітей / І. В. Багдасарова, В. Ю. Кундін, Г. Д. Суслора [та ін.] // Перинатологія та педіатрія. — 2002. — № 3. — С. 37-39.

Или

Особливості адаптації системи кровообігу при гломерулонефриті у дітей / І. В. Багдасарова [та ін.] // Перинатологія та педіатрія. — 2002. — № 3. — С. 37-39.

● **Сборники научных трудов:**

Ліпін у лікуванні хворих з хронічною нирковою недостатністю / М. О. Колесник, І. О. Дудар, М. Б. Величко, Н. М. Степанова // Актуальні проблеми нефрології : 14 Всеукраїнська науково — практична конф., 2-4 жовтня 2003 р., м. Ужгород : зб. наук. праць / За ред. Т. Д. Никули / Міністерство охорони здоров'я України; Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця. — К. : Задруга, 2003. — Вип. 9 — С. 166-168.

Проблема вторинного гіперпаратиреозу у хворих, що лікуються хронічним гемодіалізом / М. В. Кулизький, Р. П. Петриця, І. О. Дудар [та ін.] // Сучасні аспекти військової медицини : зб. наук. праць Головного військового клінічного госпіталю МО України. — К. : [б. в.], 2003. — Вип. 8. — С. 196-202.

Отчет о выполнении плана научно-исследовательских работ за 2003 год : сб. науч. тр. / Рос. Акад. мед. наук, Сиб. отд. - Новосибирск : СО РАМН, 2004. — 83 с.

● **Тезисы конференций:**

Показники обміну заліза при хронічній нирковій недостатності у пацієнтів різного віку / Л. В. Король, О. В. Стрєбкова, І. О. Дудар, Г. Г. Нікуліна // Український журнал нефрології та діалізу : тез. допов. II Національного з'їзду нефрологів України, 22-24 вересня 2005 р., м. Харків. — 2005. — Додаток до № 3 (6). — С. 27.

Степанова Н. М. Вікові особливості реагування антиоксидантної системи у хворих з інфекціями сечової системи / Н. М. Степанова, Л. В. Король // Актуальні проблеми старіння : тези допов. наук. конф. молодих вчених, присвяченої пам'яті акад. В. В. Фролькіса, 28 січня 2005 р., м. Київ. – К. : [б. в.], 2005. – С. 168-169.

Гончар Ю. І. Особливості ендотоксикозу та застосування плазмаферезу (ПФ) у хворих на програмному гемодіалізі (ГД) / Ю. І. Гончар, Б. С. Шейман, І. О. Дудар // XI конгрес Світової федерації Українських лікарських товариств : тези доповідей, 28 - 30 серпня 2006 р., м. Полтава. – Полтава : [б. в.], 2006. – С. 362.

● **Матеріали конференцій:**

Досвід лікування гломерулонефриту з нефротичним синдромом без морфологічної верифікації / І. О. Дудар, М. Б. Величко, В. І. Хіміч, Л. М. Вінникова // Український журнал нефрології та діалізу : матеріали II Національного з'їзду нефрологів України, 22-24 вересня 2005 р., м. Харків. – 2005. – Додаток до № 3 (6). – С. 48-51.

Козлюк Н. І. Інтеграція бібліотечно-інформаційних ресурсів медичних бібліотек України / Н. І. Козлюк // Наукові медичні бібліотеки : пріоритети розвитку і перспективи : матеріали наук.-практ. конф., 8-9 листопада 2005 р., м. Київ. – К.: [б. в.], 2005. – С. 98-101.

Аргон А. А. Проблемы экономики, организации и управления реструктуризацией и развитием предприятий промышленности, сферы услуг и коммунального хозяйства / А. А. Аргон // Материали IV междунар. науч.-практ. конф., 30 марта 2005 г. Новочеркасск / - Новочеркасск : Темп, 2005. - 58 с.

● **Дисертації:**

Белозеров И. В. Религиозная политика Золотой Орды на Руси в XIII–XIV вв. : дис. ... канд. ист. наук : 07.00.02 : защищена 22.01.02 : утв. 15.07.02 / Белозеров Иван Валентинович. – М., 2002. – 215 с. – Библиогр.: с. 202–213. – 04200201565.

Білоголовська В. В. Діагностика та лікування хронічних інфекцій сечової системи у жінок репродуктивного віку : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.37 / В. В. Білоголовська – К., 2007. – 195 с.

Антопольский А. Б. Лингвистическое описание и оценка информационных языков : дис. ... канд. филол. наук / А. Б. Антопольский. - М., 1969. - 404 с.

● **Автореферати дисертацій:**

Білоголовська В. В. Діагностика та лікування хронічних інфекцій сечової системи у жінок репродуктивного віку : автор. ... канд. мед. наук : 14.01.37 / В. В. Білоголовська – К., 2007. – 22 с.

● **Методичні рекомендації:**

Гістологічна класифікація, глосарій та морфологічна характеристика первинних гломерулярних захворювань нирок: метод. рекомендації / уклад. М. О. Колесник, В. М. Непомнящий, А. М. Романенко, Л. Б. Забарко, М. В. Тумаркіна; Міністерство охорони здоров'я України, Академія медичних наук України, Український Центр наукової медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи. – К. : Ходак, 2003. – 24 с.

Діагностика та лікування гострого гломерулонефриту з нефритичним синдромом у дітей: метод. рекомендації / уклад. Т. Т. Борисова, І. В. Багдасарова; Міністерство охорони здоров'я України, Український центр науково – медичної інформації та патентно – ліцензійної роботи. – К. : [б. в.], 2004. – 21 с.

● Відомчі видання

Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок : 2009 рік / уклад. Н. О. Сайдакова, Г. С. Владзієвська, Н. І. Козлюк, Є. С. Самусева ; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа „Інститут нефрології АМН України”; гол. ред. М. О. Колесник. — К. : [б. в.], 2010. — 89 с.

Основні показники нефрологічної допомоги в Україні за 2003-2004 рік: відомче видання / Міністерство охорони здоров'я України, Інститут нефрології АМН України, Центр медичної статистики ; уклад. Н. О. Сайдакова, Г. С. Владзієвська; гол. ред. М. О. Колесник. — К. : Поліграфплюс, 2005. — 187 с. — 50 пр.

ЭЛЕКТРОННЫЕ РЕСУРСЫ:**● Удаленного доступа:**

Про затвердження Положення про електронні наукові фахові видання: Наказ від 30.09.2004р. за № 768/431/547 [Електронний ресурс] // Офіц. вісн. України. — 2004. — № 42. — Режим доступу: <http://gdo.kiev.ua/files/db.php?st=2789&god=2004>

Орлов А. А. Педагогика как учебный предмет в педагогическом вузе [Электронный ресурс] / А. А. Орлов // Педагогика как наука и как учебный предмет: тез. докл. междунар. науч.-практ. конф., 26-28 сент. 2000 г., г. Тула / Тул. гос. пед. ин-т. - Тула, 2000-2001. - С.9-10. - Режим доступу: <http://www.oim.ru/>

Jones J. L. Congenital toxoplasmosis: a review (Electronic resource) / J. L. Jones, A. Lopez, M. Wilson [et al.] // Obstet Gynecol Surv. — 2001. — P. 256-296. — Mode of access: <http://web.ebscohost.com/ehost/selectdb?vid=1&hid>

● Локального доступа:

Лукина М. М. СМИ в пространстве Интернета [Электронный ресурс] : учеб. пособие / М. М. Лукина, И. Д. Фомичева. — Электрон. дан. — М. : Изд-во Моск. ун-та, 2005. — 87 с. — Режим доступу: http://www.journ.msu.ru/downloads/smi_internet.pdf

Internet шаг за шагом [Электронный ресурс] : интеракт. учеб. - Электрон. дан. и прогр. - СПб.: Питер Ком, 1997. - 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). - Систем. требования : ПК от 486 DX 66 МГц ; RAM 1616 Мб ; Windows 95 ; зв. плата. - Загл. с этикетки диска.

**Текст Национального стандарта ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 (идентичного
Межгосударственному стандарту ГОСТ 7.1 – 2003) можна найти на:**

<http://libraries.osdn.org.ua/ru/docs/standarts/dstu/>

Составитель: к.пед.н. Надежда Ивановна Козлюк

© Вакалюк І.І., Оринчак М.А., 2012

УДК: 616-08+616.12-008.331.1+616.379-008.64+616-056.52+616.127-004

І.І. ВАКАЛЮК, М.А. ОРИНЧАК

**ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА РЕНОПРОТЕКТОРНОГО ВПЛИВУ КОМПЛЕКСНОГО
АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА
ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ**

I.I. VAKALYUK, M.A. ORYNCHAK

**COMPARATIVE EVALUATION OF RENOPROTECTIVE INFLUENCE OF COMPLEX
ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND
POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS**

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

Ключові слова: метаболічний синдром, постінфарктний кардіосклероз, гіпертензивна нефропатія, гіперінсулінемія, небіволол, бисопролол.

Резюме: Стаття посвячена підвищенню ефективності лікування гіпертензивної нефропатії у больових з метаболічним синдромом і постінфарктним кардіосклерозом на основі вивчення функціонального стану нирок по рівню мікроальбуміну в мочі в залежності від стану інсулінорезистентності, і розробки комплексного лікування з використанням небіволола і бисопролола. Виявлено, що збільшення рівня мікроальбуміну в мочі найбільш суттєве в умовах спонтанної гіперінсулінемії, що дозволяє вважати її несприятливим прогностичним знаком інсулінорезистентності, а мікроальбумінурію – показателем тяжкості течії гіпертензивної нефропатії у больових з метаболічним синдромом і постінфарктним кардіосклерозом. Установлено, що небіволол, на відміну від бисопролола, ефективно зменшує рівень мікроальбуміну в добовій мочі, що в цілому зменшує серцево-судинний ризик.

Summary: An article is devoted to improving efficiency of a hypertensive nephropathy treatment in patients with metabolic syndrome and postinfarction cardiosclerosis, based on the study of renal function on the level of microalbumin in the urine, depending on the state of insulin resistance and development of complex treatment with nebivolol and bisoprolol. It was revealed that increasing the level of microalbumin in the urine is the most significant in the case of basal and 2hr-postloading hyperinsulinemia, which makes it an unfavorable prognostic sign of insulin resistance and microalbuminuria as an indicator of the severity of nephropathy in patients with metabolic syndrome and postinfarction cardiosclerosis. It was determined that nebivolol in contrast to bisoprolol effectively decrease the level of microalbumin in the urine, which reduces the cardiovascular risk.

ВСТУП. Відомо, що особливо високий ризик ранніх серцево-судинних ускладнень і смертності спостерігається при поєднанні артеріальної гіпертензії (АГ), ожиріння, дисліпідемії, мікроальбумінурії, гіперінсулінемії (ГІ) або цукрового діабету, тобто при наявності метаболічного синдрому (МС) [2, 7, 8, 10, 15, 16, 18].

В останнє десятиліття відмічається тенденція до збільшення поширеності АГ, яка поряд із цукровим діабетом, вважається найбільш загрозливою в аспекті частоти ураження нирок [3, 4, 5]. Серед причин хронічної хвороби нирок провідне місце в структурі поширеності займає хронічний пієлонефрит (понад 68%), потім - діабетичні нефропатії (близько 11%) та з однаковою частотою

хронічний гломерулонефрит і гіпертензивна нефропатія (близько 7%) [5].

При виборі антигіпертензивного лікування у больових із МС, постінфарктним кардіосклерозом (ПІКС) та гіпертензивною нефропатією необхідно враховувати, що ефективність антигіпертензивної терапії визначається не тільки здатністю препарату забезпечувати адекватний контроль артеріального тиску, але і його органопротекторними та позитивними метаболічними ефектами [1, 11].

Мультицентровими дослідженнями ADVANCE [12], ERHESUS [13], EUROPA [14], RALES [17] доведена ефективність і доцільність поєднання інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), бета-адреноблокаторів і статинів із метою оптимізації лікування больових із МС та ПІКС [6]. Пріоритетним класом антигіпертензивних засобів у больових із ПІКС визнано кардіоселективні бета-адреноблокатори [2]. Особливої уваги заслуговують ті, що мають вазодилатуючі властивості, внаслідок чого антигіпертензивний ефект поєднується з органопротекторними ефектами.

Оринчак Марія Андріївна
тел.: (0 342) 527 240

текцією, сприятливим метаболічним профілем і достовірним зменшенням серцево-судинного ризику [9]. Застосування небівололу для лікування хворих із МС та ПКС є новим напрямком у клінічній практиці, оскільки будучи донатором оксиду азоту, препарат впливає на дисфункцію ендотелію і виявляє органопротекторний ефект.

Однак, усе ще залишається недостатньо вивченим вплив бета-адреноблокаторів різних класів на функціональний стан нирок в умовах інсулінорезистентності (ІР). Досі залишається відкритим питання щодо ефективності застосування комплексного лікування з використанням бета-адреноблокаторів без і з вазодилатуючими властивостями та статину у хворих із МС, ПКС та гіпертензивною нефропатією.

Вищесказане обґрунтовує актуальність та доцільність цього дослідження.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ. Провести порівняльну оцінку впливу комплексного антигіпертензивного лікування на функціональний стан нирок у хворих із МС та ПКС залежно від рівня ендogenous інсуліну (ЕІ) в крові.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 139 хворих із МС та ПКС, серед них 25 хворих із нормальним рівнем ЕІ в крові; 60 хворих із реактивною ГІ та 54 хворих із спонтанною ГІ. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Діагностику МС проводили відповідно до критеріїв АТР ІІІ (2001) [10]. Діагноз перенесеного інфаркту міокарда у всіх хворих був підтверджений документально на основі виписки з історії хвороби з гострим інфарктом міокарда з відміткою про наявність позитивних біологічних маркерів (тропонін І), результатів електрокардіографії та ехокардіографії.

Діагностику та лікування АГ проводили відповідно до протоколу надання медичної допомоги згідно з Указом № 436 МОЗ України від 03.07.2006, рекомендацій Українського товариства кардіологів із профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2008), Європейського товариства артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіології (ESH/ESC, 2007) [10, 17].

Всім хворим проведено загальноприйняте фізикальне обстеження, пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ) із паралельним визначенням рівня глікемії та ЕІ в крові до та через 2 години після навантаження глюкозою за загальноновизнаною методикою. Рівень глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом. Рівень ЕІ в крові визначали імуноферментним методом на імуноферментному аналізаторі PR2100 (Sanofi diagnostic pasteur, France), набори фірми Human Sex-depend test, тести «Elisa», Німеччина. За норму приймали рівень ЕІ крові в межах 8-20 мкОд/мл.

У залежності від рівня ЕІ в крові визначали тип інсулінемії: нормальний рівень ЕІ в крові (8-20 мкОд/мл); реактивна ГІ (рівень ЕІ в крові натще в межах норми, через 2 години після навантаження глюкозою >20 мкОд/мл); спонтанна ГІ (рівень ЕІ в крові натще та через 2 години після навантаження глюкозою >20 мкОд/мл).

Функціональний стан нирок оцінювали за рівнем креатиніну в крові (біохімічний метод) та за наявністю мікроальбумінурії. Визначення рівня мікроальбуміну (мг/л) у добовій сечі проводили шляхом осаду поліетиленгліколю комплексу «антиген-антитіло» методом кінцевої точки за допомогою стандартного набору виробництва I.S.E.S.R.L. (Італія) на напівавтоматичному аналізаторі Mindray BA/88 (Італія). За норму приймали рівень мікроальбуміну в добовій сечі в межах 0-25 мг/л.

За лікувальними схемами всі хворі із МС та ПКС були рандомізовані методом конвертів незалежно від клінічного стану в дві групи. У 1 групу ввійшло 67 хворих, які отримували комплексне лікування із включенням селективного бета-адреноблокатора бісопрололу (бісопролол-ратіофарм, виробництво Меркле, Німеччина; затверджено Наказом МОЗ України від 27.08.2004р. №426; реєстраційне посвідчення UA/1728/01/01 та від 04.10.2006р. №654; реєстраційне посвідчення P.04.02/04593; UA/1728/01/01) та базової терапії іАПФ еналаприлу (еналаприл-Здоров'я, виробництво ТОВ «Здоров'я», Україна; затверджено Наказом МОЗ України від 19.02.2007р. №78; реєстраційні посвідчення UA/5913/01/01 та UA/5913/01/02) та аторвастатину (лівостор, виробництво ЗАТ «Київський вітамінний завод», Україна; затверджено Наказом МОЗ України від 25.05.2007р. №263; реєстраційне посвідчення UA/6452/01/01).

Другу групу склали 72 хворих, які отримували комплексне лікування із включенням кардіоселективного бета-адреноблокатора з вазодилатуючими властивостями небівололу (небівал, виробництво ЗАТ «Київський вітамінний завод», Україна; затверджено Наказом МОЗ України від 18.08.2006р. №572; реєстраційне посвідчення UA/4979/01/01) на тлі базової терапії.

Добові дози бісопрололу, небівололу, еналаприлу та аторвастатину підбирали індивідуально для отримання оптимального ефекту. Хворі були обстежені на початку дослідження, через 4 тижні та через 1 рік після проведеного лікування.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення – табличного процесора «Microsoft Excel» та пакета прикладних програм «Statistica» v. 6.0, StatSoft, USA. Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили за допомогою парного t-критерія Стьюдента. Проводили парний факторний кореляційний аналіз із об-

рахунком коефіцієнта кореляції Пірсона – r . Із використанням таблиць 2×2 ((a*b)/(c*d)), обчислювали відношення шансів (OR), 95% індекс конфіденційності (CI).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Рівень креатиніну в крові у хворих 1 та 2 груп не змінювався впродовж всього періоду лікування та коливався в межах ($100 \pm 10,53$) ммоль/л, у контролі – ($98 \pm 5,76$) ммоль/л.

Аналіз індивідуальних значень рівня мікроальбуміну в сечі свідчив про неоднозначні його зміни впродовж 12 місяців спостереження залежно від схеми лікування та рівня ЕІ в крові. Зміна рівня мікроальбуміну в сечі у групі хворих із бісопрололом (1 група) була стійкою впродовж всього терміну лікування і мала схильність до прогресування (табл. 1), особливо через 1 рік у групі

осіб із реактивною та спонтанною ГІ ($p < 0,05$). Зокрема, у осіб із нормальним рівнем ЕІ в крові цей показник істотно не змінився впродовж 12 місяців лікування порівняно з базальним рівнем ($p_2 > 0,05$) та контролем ($p_1 > 0,05$).

У хворих 1 групи із реактивною ГІ рівень мікроальбуміну в сечі мав тенденцію до прогресування впродовж року та збільшився на 5,1% ($p_2 > 0,05$) і 10,3% ($p_2 < 0,05$) через 4 тижні та через 1 рік лікування порівняно з базальним рівнем відповідно, та вірогідно перевищував показник в контролі ($p_1 < 0,05$). Подібна динаміка за направленістю, але більш виражена спостерігалась і у хворих із спонтанною ГІ. Зокрема, цей показник зріс на 15,7% і 19,3% через 4 тижні та через рік лікування порівняно з базальним рівнем ($p_2 < 0,05$) відповідно.

Таблиця 1

Динаміка рівня мікроальбуміну в сечі (мг/л) у хворих із МС та ПІКС із різними типами інсулінемії під впливом лікування ($M \pm m$)

Контроль (n=20)	Нормальний рівень ЕІ в крові (n=25)			Реактивна ГІ (n=60)			Спонтанна ГІ (n=54)		
	до лікування	через 4 тижні	через 1 рік	до лікування	через 4 тижні	через 1 рік	до лікування	через 4 тижні	через 1 рік
	Бісопролол								
	20,85	21,76	23,67	26,03	27,36	28,71	31,63	36,60	37,73
	$\pm 1,24$	$\pm 1,27$	$\pm 1,03$	$\pm 1,27$	$\pm 1,50$	$\pm 1,05$	$\pm 1,70$	$\pm 1,31$	$\pm 1,33$
	$p_1 > 0,05$	$p_2 > 0,05$	$p_2 > 0,05$	$p_1 < 0,05$	$p_2 > 0,05$	$p_2 < 0,05$	$p_1 < 0,05$	$p_2 < 0,05$	$p_2 < 0,05$
	Небіволол								
15,03 \pm 1,35	26,98	19,56	16,80	28,20	14,93	14,03	31,96	21,93	17,97
	$\pm 1,79$	$\pm 1,51$	$\pm 1,96$	$\pm 1,07$	$\pm 1,29$	$\pm 1,96$	$\pm 1,37$	$\pm 1,97$	$\pm 1,72$
	$p_1 < 0,05$	$p_2 < 0,05$	$p_2 < 0,05$	$p_1 < 0,05$	$p_2 < 0,05$	$p_2 < 0,05$	$p_1 < 0,05$	$p_2 < 0,05$	$p_2 < 0,05$

Примітки: p_1 – у порівнянні з показником в контролі
 p_2 – у порівнянні з базальним рівнем

У хворих 2 групи, в комплексне лікування яких входив небіволлол, відмічено його позитивний вплив на функціональний стан нирок впродовж всього періоду лікування (див. табл. 1). Зокрема, у хворих із нормальним рівнем ЕІ в крові через 4 тижні лікування показник знизився на 27,5%, а через 12 місяців – на 38% порівняно з базальним рівнем відповідно ($p_2 < 0,05$).

У хворих 2 групи із реактивною ГІ рівень мікроальбуміну в сечі знизився через 4 тижні на 47%; через 1 рік лікування – на 50% порівняно з базальним рівнем ($p_2 < 0,05$) відповідно. Подібна динаміка спостерігалась і у хворих із спонтанною ГІ. Зокрема, цей показник знизився на 31,4% та на 34% через 4 тижні та через 1 рік лікування порівняно з базальним рівнем ($p_2 < 0,05$) відповідно.

На фоні терапії небіволлолом у хворих із гіпертензивною нефропатією, МС та ПІКС від-

мічено зменшення мікроальбумінурії, що розцінюється як наслідок покращення функціонального стану ендотелію та мікроциркуляції в нирках. Покращення функціонального стану ендотелію пояснюється збільшенням продукції оксиду азоту та продуктів його метаболізму [9].

Нами проведено аналіз відношення шансів (OR) при 95% CI та критерії $p < 0,05$ у хворих на МС та ПІКС із різними типами інсулінемії за величиною мікроальбуміну в сечі під впливом лікування. Так, у осіб із нормальним рівнем ЕІ в крові (табл. 2) показник OR за рівнем мікроальбуміну в сечі при застосуванні бісопрололу склав 0,45 при 95% CI 0,03–2,78; $p < 0,04$. При лікуванні небіволлолом показник OR складав 0,05 при 95% CI 0,007–0,36; $p < 0,003$, що вказує на кращий профіль кінцевого результату та кращу ефективність лікування.

Таблиця 2

Динаміка відношення шансів у хворих на МС та ПІКС із різними типами інсулінемії під впливом лікування за величиною мікроальбуміну в сечі

Показник	OR	95% CI	p
Бісопролол			
Нормальний рівень ЕІ в крові	0,45	0,03-2,78	0,04
Реактивна ГІ	0,64	0,02-3,79	0,05
Спонтанна ГІ	0,67	0,03-3,99	0,05
Небіволол			
Нормальний рівень ЕІ в крові	0,05	0,007-0,36	0,003
Реактивна ГІ	0,07	0,02-0,87	0,003
Спонтанна ГІ	0,11	0,003-0,83	0,004

Примітки: 1. OR – відношення шансів;
2. 95% CI – індекс конфіденційності;
3. p – рівень вірогідності.

У осіб із реактивною ГІ зміна OR за значеннями мікроальбуміну в сечі під впливом бісопрололу становила 0,64 при 95% CI 0,02-3,79; $p < 0,05$. Натомість, при застосуванні небіволулу OR складав 0,07 при 95% CI 0,002-0,87; $p < 0,003$. Подібна динаміка OR була характерна і для осіб із спонтанною ГІ. Зокрема, у випадку застосування бісопрололу зміни OR вказували на від'ємну динаміку, складаючи 0,67 при 95% CI 0,03-3,99; $p < 0,05$. Натомість, при застосуванні небіволулу відмічалась позитивна динаміка. Зокрема, OR складав 0,11 при 95% CI 0,003-0,83; $p < 0,004$.

Отже, за результатами дослідження відношення шансів небіволулу позитивно впливає на рівень мікроальбуміну в сечі. Більше того, суттєвість його впливу залежить від типу інсулінемії: найбільша у хворих із нормальним рівнем ЕІ в крові, зменшується при реактивній та спонтанній ГІ. Проте, застосування бісопрололу у хворих із МС та ПІКС має меншу ефективність. Крім того, ефективність його впливу зменшується із зростанням ступеня ІР.

ВИСНОВКИ:

- Особливістю хворих на МС із ПІКС у поєднанні з ГІ є суттєвіше зростання рівня мікроальбуміну в сечі в порівнянні із хворими з нормальним рівнем ЕІ в крові. Для хворих із ІР та з реактивною/спонтанною ГІ характерною є поява мікроальбуміну в сечі в межах 25-200 мг/л. Поява мікроальбумінуриї може розглядатися не тільки як маркер доклінічного ураження органів-мішеней, але й як показник важкості перебігу гіпертензивної нефропатії у хворих із МС та ПІКС.
- Довготривале використання в комплексі лікування хворих із МС, ПІКС та гіпертензивною нефропатією небіволулу за наявності реактивної/спонтанної ГІ зумовлює ефективне зниження ступеня ІР із зменшенням рівня мікроальбуміну в сечі, що в цілому зменшує серцево-судинний ризик.

- Довготривале використання в комплексі лікування хворих із МС, ПІКС та гіпертензивною нефропатією бісопрололу за наявності реактивної/спонтанної ГІ сприяє прогресуванню ІР, шляхом негативного впливу на рівень мікроальбуміну в сечі, що в цілому збільшує ризик виникнення «кінцевої точки» за даним показником.
- Для лікування хворих із МС із вираженою ІР, ПІКС та гіпертензивною нефропатією рекомендується включення в лікувальний комплекс небіволулу.

Перспективи подальших досліджень.

Подальші наукові пошуки доцільно спрямувати на вивчення кореляційних взаємозв'язків між кардіобіомаркерами та виникненням гіпертензивної нефропатії з мікроальбумінуриєю у хворих на МС та ПІКС, що дозволить розробити індивідуально підібрані схеми лікування та знизити ризик виникнення ниркової недостатності у даної категорії хворих.

ЛІТЕРАТУРА:

- Глушко Л. В. Динаміка кардіогемодинамічних параметрів на тлі застосування антигіпертензивної терапії хворих з метаболічним синдромом, ускладненим хронічною хворобою нирок / Л.В. Глушко, І.В. Козлова // Галицький лікарський вісник. – 2009. – № 1. – С. 22–24.
- Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / В. М. Коваленко, М.І. Лутай // Київ. – 20011. – 407 с.
- Коваленко В. М. Стан здоров'я народу України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращання / В. М. Коваленко // Аналітико-статистичний посібник для лікарів. – 2004. – С. 9.
- Лутай М. И. Перспективы диагностики и лечения кардиоваскулярной патологии в Украине / М.И. Лутай // Здоров'я України. – 2010. – № 7 (236). – С. 12.

5. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю в Україні / М. О. Колесник, Н. О. Сайдакова, Н. І. Козлюк [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2011. – № 4 (32). – С. 3–11.
6. Митченко О. І. Досвід застосування інгібіторів АПФ у лікуванні хворих з метаболічним синдромом / О. І. Митченко // Нова медицина. – 2003. – № 5. – С. 60–62.
7. Микроальбуминурия: клиническое и прогностическое значение при артериальной гипертензии / А. А. Аракелянц, Н. В. Жукова, А. С. Рязанов [и др.] // Терапевтический архив. – 2003. – № 12. – С. 81–83.
8. Митченко Е. И. Метаболический синдром, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания / Е. И. Митченко // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 5. – С. 74–80.
9. Могильник А.І. Вплив небівололу на функціональний стан ендотелію, мікроциркуляцію, транспортні властивості перитонеальної мембрани й резидуальну функцію нирок у пацієнтів на перитонеальному діалізі / А.І. Могильник // Український журнал нефрології та діалізу. – 2011. – № 2 (30). – С. 30–35.
10. Рекомендації української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Артериальная гипертензия. – 2009. – № 1 (3). – С. 64–65.
11. Швед М. І. Комбінована терапія дисфункції вегетативної нервової системи у хворих з метаболічним синдромом / М. І. Швед, Б. Г. Насалик, В. Т. Гурський // Вісник наукових досліджень. – 2009. – № 4. – С. 69–70.
12. ADVANCE // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 829–840.
13. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) // Cardiovascular Trials Review 9th edition. – 2004. – P. 816–817.
14. EUROPA Investigators // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 782–788.
15. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1462–1536.
16. Mancia G. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 12. – P. 1462–1536.
17. Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) // Cardiovascular Trials Review 9th edition. – 2004. – P. 843–844.
18. Reaven G.M. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia role in hypertension, dyslipidemia and coronary heart disease / G. M. Reaven // Amer. Heart. J. – 2006. – Vol. 14. – P. 1283–1288.

Надійшла до редакції 06.03.2012

Прийнята до друку 04.04.2012

© Дудар І.О., Лобода О.М., Король Л.В., Алексєєва В.В., 2012

УДК: 616.61:616.379-008.64-071:612.017

І. О. ДУДАР, О. М. ЛОБОДА, Л. В. КОРОЛЬ, В. В. АЛЕКСЄЄВА

ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК: СТАН ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ХХН

I.O. DUDAR, O.M. LOBODA, L.V. KOROL, V. V. ALEKSEEVA

THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE: STATE OF OF OXIDATIVE STRESS AT DIFFERENT STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

ДУ “Інститут нефрології НАМН України”

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, оксидативний стрес, перекисне окиснення ліпідів, прогресування.

Резюме. Целью работы было оценить активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантного статуса (АОС) у больных хронической болезнью почек (ХБП) I-V ст. Было показано, что развитие ХБП сопровождается усилением ПОЛ на фоне снижения активности АОС.

При прогрессировании ХБП наблюдается достоверное повышение показателей активности ПОЛ – повышение уровня МДА сыворотки и эритроцитов. Активность АОС достоверно уменьшается с прогрессированием заболевания – уменьшение уровней SH-групп и показателей общей пероксидазной активности эритроцитов.

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

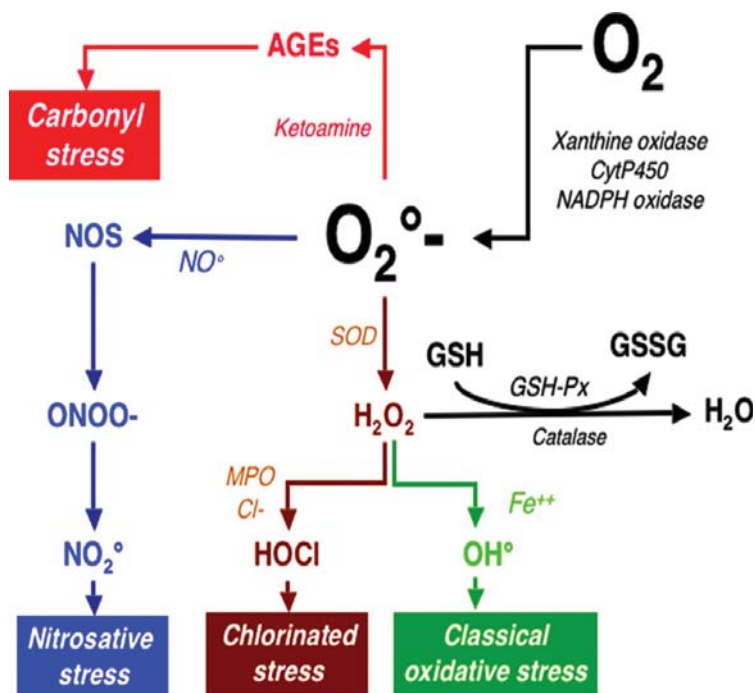
Summary. The aim of study was to evaluate the activity of lipid peroxidation and antioxidant status in patients with chronic kidney disease (CKD) I-V st. It was shown that the development of CKD is accompanied by increased lipid peroxidation in the background of decreased activity of the antioxidant status. With the progression of CKD observed a significant elevation in lipid peroxidation activity - raising the levels of serum MDA and MDA erythrocytes. The activity was significantly decreased antioxidant status with the progression of the disease - reducing levels of SH-groups and on the total peroxidase activity of erythrocytes.

Вступ. Останнім часом багато уваги приділяють вивченню зв'язку прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) та розвитку різноманітних ускладнень, зокрема серцево-судинних, з оксидативним стресом, що характеризується дисбалансом між про- та антиоксидантною системами [1,2]. Такі дослідження були проведені у пацієнтів на гемодіалізі [3,4] перитонеальному діалізі [5,6] та у пацієнтів на додіалізних стадіях ХХН [7].

Оксидативним стресом вважають порушення обміну речовин та енергії, накопичення активних пошкоджуючих агентів (вільних радикалів, прооксидантів та активних форм кисню), що ініціюють пошкодження клітин і призводять до розвитку різних патологічних станів. Його основу складає вільнорадикальне окислення жирних кислот, або так зване перекисне окислення ліпідів (ПОЛ). В нормі (при низькій концентрації) активні форми кисню (супероксид аніон, перекис водню, гідроксильний радикал, гіпохлорит іон) беруть участь у багатьох фізіологічних процесах. Наприклад, активні форми кисню відомі як регулятори синтезу окису азоту, внутрішньоклітинних сигнальних каскадів,

зокрема цитокінів, факторів росту, NF- κ B, а також модуляції імунної відповіді, апоптозу, і мутагенезу [8,9]. Крім того, утворення активних форм кисню під час фагоцитозу є одним із ключових механізмів захисту від патогенних мікроорганізмів. Однак, коли активних форм кисню утворюється забагато, вони можуть вступати в реакцію з різними молекулами, зокрема з ліпідами, вуглеводами, білками і ДНК, змінюючи їхню структуру та функції. Результатом цього є пошкодження клітин, що призводить до патологічних процесів, зокрема розвитку атеросклерозу. Ці потенційно шкідливі реакції перебувають під контролем системи ферментативних і неферментативної антиоксидантів, які знешкоджують прооксидантні продукти і вільні радикали. Супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази і каталази є основними ферментативними антиоксидантами. Глутатіон, аскорбінова кислота, альфа-токоферол (вітамін Е), змішані каротиноїди, біофлавоноїди є лише частиною неферментативної антиоксидантної системи (АОС).

Концептуально, можна уявити чотири різних види оксидативного стресу (рис. 1) [13].



Примітки: NADPH - нікотинамід-аденін динуклеотид фосфат, SOD - супероксиддисмутаза, NOS - синтаза оксиду азоту; CytP450 - цитохром P450, GSH - відновлений глутатіон, GSSG - окислений глутатіон, GSH-PX - глутатіонпероксидази.

Рис.1. Схематичне зображення різних видів оксидативного стресу та антиоксидантної системи при хронічному захворюванні нирок (адаптовано з Stenvinkel P et al., 2008).

Таким чином, існуючі дані свідчать про важливу роль оксидативного стресу у пацієнтів з ХНН, але багато питань потребують подальшого вивчення. На сьогодні відсутні дані щодо доцільності корекції процесів ПОЛ та необхідності призначення АО пацієнтам з ХНН.

МЕТА РОБОТИ: оцінити активність перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного статусу (АОС) у хворих на хронічну хворобу нирок (ХНН) I-V ст.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ: Обстежено 95 хворих на ХНН I-V ст. (20 хворих з ХНН I ст., 21 – з ХНН II ст., 19 з ХНН III ст., 20 – з ХНН IV ст., 15 – з ХНН V ст.), вивчено показники активності ПОЛ та АОС. ХНН виникла у 47 осіб на тлі цукрового діабету 2 типу, інші – 48 осіб – мали недіабетичне uszkodження нирок, зумовлене зокрема гіпертонічною хворобою, гломерулонефритом, хронічним піелонефритом. Середній вік обстежуваних хворих становив $58 \pm 9,5$ роки. Серед обстежуваних переважали чоловіки – 50 осіб (53%). У хворих досліджуваних груп не було достовірної різниці

в розподілі за статтю та кількістю хворих на цукровий діабет, а також за віком.

Результати порівнювалися з контрольними даними, отриманими при обстеженні репрезентативної групи з 30 осіб (група контролю), що в результаті проведених клінічних і додаткових досліджень були визнані практично здоровими.

Інтенсивність ПОЛ оцінювали шляхом спектрофотометричного визначення вмісту малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові та мембранах еритроцитів за методом Н.Д Стальної [10] у нашій модифікації. В основі методу знаходяться реакція МДА з 2-тіобарбітуровою кислотою, яка при 95°C та кислому значенні рН утворює забарвлений триметиновий комплекс. Стан АОС оцінювали за показниками загальної пероксидазної активності (ЗПА) еритроцитів та вмісту SH-груп в сироватці крові. Вміст SH-груп оцінювали за методом запропонованим Фоломеевим [11]. Загальну пероксидазну активність еритроцитів визначали за реакцію з індигокарміном [12].

Клініко-лабораторні дані хворих досліджуваних груп представлені у табл. 1.

Таблиця 1

Клініко-лабораторна характеристика хворих в залежності від стадії ХНН

Показник	Група хворих				
	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.	V ст.
Стать: чоловіки жінки	11 9	12 9	10 9	10 10	7 8
Вік, роки	$57 \pm 10,1$	$58 \pm 8,7$	$59 \pm 9,5$	$57 \pm 10,2$	$60 \pm 8,1$
САТ, мм рт. ст.	130 (130:140)	130 (130:145)	130 (130:140)	135 (130:145)	130 (130:145)
ДАТ мм рт. ст.	80 (80:90)	80 (80:90)	80 (80:90)	80 (80:95)	80 (80:90)
Протеїнурія, г/ добу	$1,53 \pm 0,78$	$1,44 \pm 0,81$	$1,58 \pm 0,75$	$1,49 \pm 0,80$	$1,47 \pm 0,83$
Гемоглобін, г/л	$119,2 \pm 5,4$	$109,6 \pm 7,4$	$102,1 \pm 5,6$	$96,4 \pm 5,1$	$90,1 \pm 4,9$
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	$99,2 \pm 6,7$	$72,9 \pm 6,2$	$41,1 \pm 6,5$	$24,5 \pm 4,4$	$12,1 \pm 1,4$

Примітка: Дані представлені у вигляді $M \pm SD$ при нормальному розподілі або як медіана (25 перцентиль:75 перцентиль) при іншому.

Отримані дані досліджень були статистично оброблені, використані ряд параметричних і непараметричних статистичних методів. Застосовувались методи описової статистики: для вибірки визначали тип розподілення (нормальний чи інший) за допомогою тесту Колмогорова-Смирнова, середню арифметичну (M), стандартне відхилення (SD). При нор-

альному розподіленні достовірність різниці показників в дослідній та контрольній групах встановлювали за допомогою t-тесту для вибірок з незв'язаними варіантами. При порівнянні показників у понад 2 групах використовували однофакторний дисперсійний аналіз (One-way ANOVA). При відхиленні значень показників у дослідній та контрольній групах від нормально-

го типу розподілення достовірність різниці встановлювали за допомогою U-тесту за методом Манна-Уїтні; якщо порівнювалися показники більше ніж у 2 групах використовувався H-тест за методом Крускала-Уолліса. Встановлювали наявність чи відсутність зв'язку між досліджуваними показниками. Для цього проводили кореляційний аналіз і визначали коефіцієнт (r) кореляції Пірсона для показників, що відносяться до інтервальної або номінальної шкали, або ранговий коефіцієнт (r) кореляції за Спірменом, якщо хоча б один із двох показників відносився до порядкової шкали чи не був нормально розподілений. Достовірність кореляційного зв'язку визначали за показником достовірності коефіцієнту кореляції. Різниця вважалася достовірною при досягнутому рівні значимості $p < 0,05$.

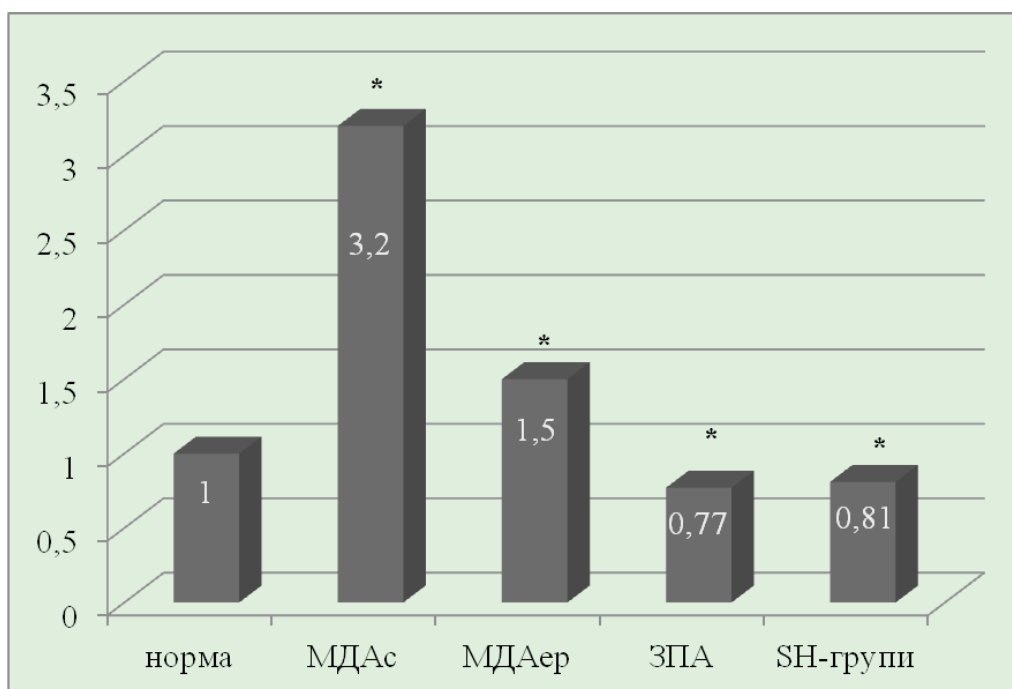
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Встановлено, що вміст МДА в сироватці крові був підвищеним у 85 (89 %) хворих та у 10 (11%) пацієнтів не відрізнялася від нормальних значень. Коливання показників активності МДА сироватки було від 64,3 мкмоль/л до 707,3 мкмоль/л.

Вміст МДА еритроцитів був підвищеним у 65 (68 %) хворих та у 30 (32%) не відрізнялася від нормальних значень. Коливання показників активності МДА еритроцитів було від 450,1 мкмоль/л до 1414,6 мкмоль/л.

ЗПА еритроцитів була зниженою у 72 (76%) та у 23 (24%) не відрізнялася від нормальних значень. Коливання значень активності ЗПА було від 159,9 мкмоль/хв. на 1 г Нв до 489,7 мкмоль/хв. на 1 г Нв.

Вміст SH-груп у сироватці крові був зниженим у 86 (90,5%) та у 9 (9,5%) не відрізнявся від нормальних значень. Коливання значень рівнів SH-груп в сироватці крові було від 1,1 ммоль/л до 2,34 ммоль/л.

Середній вміст МДА сироватки та МДА еритроцитів у хворих на ХХН був достовірно підвищений в порівнянні з відповідними значеннями в групі контролю, а показники АОС – ЗПА еритроцитів та вміст SH-груп в сироватці крові були достовірно знижені від відповідних значень в групі контролю (рис. 2.)



* - різниця з нормою достовірна ($p < 0,001$)

Рис. 2. Показники ПОЛ та АОС в крові хворих на ХХН I-V ст.

Також було вивчено показники ПОЛ/АОС в залежності від стадії ХХН (табл. 2).

Рівень МДА сироватки крові хворих на ХХН I-V ст. перевищує нормальні показники в 3,2 рази – 383 ± 163 мкмоль/л проти 119 ± 35 мкмоль/л ($p < 0,001$). Як бачимо з табл. 1 середня концентрація МДА сироватки була достовірно підвищеною порівняно з нормою в усіх групах

хворих ($p < 0,001$). При проведенні тесту Дункана виявлено, що ця різниця є достовірною не тільки порівняно з нормою, але й між групами ХХН I та II ст. з одного боку та ХХН III, IV та V ст.; а також ХХН III ст. та ХХН V ст. ($p < 0,05$). Не було виявлено достовірної різниці між наступними групами: ХХН I ст. та ХХН II ст., ХХН III та ХХН IV ст., а також ХХН IV ст. та ХХН V ст.

Таблиця 2

Показники ПОЛ/АОС при різних стадіях ХХН

Показники ПОЛ/АОС	Група хворих					
	ХХН I ст. (n=20)	ХХН II ст. (n=21)	ХХН III ст. (n=19)	ХХН IV ст. (n=20)	ХХН V ст. (n=15)	Норма (n=30)
МДА сироватки, мкмоль/л	206±72*	273±82*	424±106*	502±84*	562±129*	119±35
МДА еритроцитів, мкмоль/л	601±112	659±112*	804±179*	974±215*	1017±235*	549±51
ЗПА еритроцитів, мкмоль/хв. на 1 г Нб	437±40**	384±56*	335±37*	310±14*	281±69*	457±20
SH-групи, ммоль/л	2,1±0,18**	1,9±0,12*	1,8±0,11*	1,66±0,21*	1,53±0,21*	2,22±0,12

Примітка: дані представлені як M±SD

-*p<0,001 порівняно з нормою

-**p<0,05 порівняно з нормою

Достовірно підвищений рівень МДА еритроцитів крові — 799±234 мкмоль/л проти 549±51 мкмоль/л відповідно (p<0,001). Крім того, відмічено достовірне збільшення вмісту МДА еритроцитів при прогресуванні ХХН від I до V стадії. При проведенні тесту Дункана виявлено, що ця різниця є достовірною не тільки порівняно з нормою, але й між групами ХХН I ст. з одного боку та ХХН III, IV та V ст. з іншої (p<0,05), різниця між ХХН I та II ст. недостовірна. Достовірною є різниця між показниками МДА еритроцитів крові при ХХН II ст. та ХХН IV та V ст. (p<0,05), різниця між показниками при ХХН II та III ст. недостовірна. Достовірною є різниця між показниками при ХХН III ст. та ХХН IV та V ст. (p<0,05), різниця між показниками при ХХН IV та V ст. недостовірна.

Дослідження ЗПА еритроцитів крові продемонструвало зниження середніх показників у хворих в порівнянні зі здоровими донорами майже на третину — до 353±71 мкмоль/хв. на 1 г Нб проти 456±20 мкмоль/хв. на 1 г Нб (p<0,001) в нормі. Аналізуючи ЗПА еритроцитів у пацієнтів з ХХН відмічено, що найбільші значення констатовані відповідно при ХХН I ст. Різниця між значеннями ЗПА еритроцитів при різних стадіях ХХН є достовірною (p<0,001). При проведенні тесту Дункана виявлено, що ця різниця стосується показників при ХХН I ст. та при ХХН III, IV та V ст. (p<0,05), різниця між показниками ЗПА еритроцитів при ХХН I та II ст. недостовірна. Достовірною є різниця між показниками при ХХН II ст. та ХХН IV та V ст. (p<0,05), різниця між показниками при ХХН II та III ст. недостовірна. Достовірною є різниця між показниками при ХХН III ст. та ХХН IV та V ст., а

також різниця між показниками при ХХН IV та V ст. (p<0,05).

Дослідження вмісту SH-груп у сироватці крові продемонструвало зниження середніх показників у хворих в порівнянні зі здоровими донорами майже на 20% — до 1,81±0,26 ммоль/л проти 2,22±0,02 ммоль/л (p<0,001). Аналізуючи вміст SH-груп при різних стадіях ХХН відмічено, що найбільші значення відповідають ХХН I ст. При цьому різниця між значеннями вмісту SH-груп при різних стадіях ХХН є достовірною (p<0,001). При проведенні тесту Дункана виявлено, що ця різниця стосується показників при ХХН I ст. та при ХХН III, IV та V ст. (p<0,05), різниця між показниками вмісту SH-груп при ХХН I та II ст. недостовірна. Достовірною є різниця між показниками вмісту SH-груп при ХХН II ст. та ХХН IV та V ст., а також різниця між показниками вмісту SH-груп при ХХН III та V ст., а також різниця між показниками вмісту SH-груп при ХХН IV та V ст. (p<0,05). Недостовірною є різниця між показниками вмісту SH-груп при ХХН II та III ст., а також ХХН III та IV ст.

Підвищений рівень маркерів оксидативного стресу, виявлений у крові пацієнтів з ХХН, говорить про те, що уремія є прооксидантним станом. Показники активності процесів ПОЛ як складової оксидативного стресу виявились підвищеними вже на початкових стадіях ХХН, їх значення прогресивно наростали з падінням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв.

Для оцінки взаємозв'язку між досліджуваними параметрами ПОЛ та АОС та деякими клініко-лабораторними показниками (ШКФ, добовою протеїнурією та рівнем гемоглобіну)

був проведений кореляційний аналіз, що дозволило отримати наступні результати.

Виявлений достовірний негативний кореляційний зв'язок між рівнями ШКФ та МДА сироватки ($r=-0,65$, $p<0,001$), достовірний негативний кореляційний зв'язок між рівнями ШКФ та МДА еритроцитів ($r=-0,61$, $p<0,001$).

Виявлений достовірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями ШКФ та ЗПА еритроцитів ($r=0,52$, $p<0,001$). Виявлений достовірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями ШКФ та SH-груп сироватки крові ($r=0,43$, $p<0,001$).

Виявлений достовірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями добової протеїнурії та МДА сироватки ($r=0,5$, $p<0,001$). Виявлений достовірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями добової протеїнурії та МДА еритроцитів ($r=0,42$, $p<0,001$). Виявлений достовірний негативний кореляційний зв'язок між рівнями добової протеїнурії та ЗПА еритроцитів ($r=-0,71$, $p<0,001$). Виявлений достовірний негативний кореляційний зв'язок між рівнями добової протеїнурії та SH-груп сироватки крові ($r=-0,34$, $p=0,005$).

Виявлений достовірний негативний кореляційний зв'язок між рівнями гемоглобіну та МДА еритроцитів ($r=-0,31$, $p=0,008$). Виявлений достовірний негативний кореляційний зв'язок між рівнями гемоглобіну та МДА сироватки ($r=-0,44$, $p<0,001$).

Таким чином, отримані дані дозволяють припустити важливу роль порушення рівноваги між процесами ПОЛ та АОС як в розвитку та прогресуванні ХХН, так і в розвитку ускладнень ХХН, зокрема анемії. Тобто, відбувається активація процесів ПОЛ, що сприяє генералізації мембранодеструктивних процесів при прогресуванні ХХН за рахунок розвитку оксидативних та атеросклеротичних змін у нирках, а порушення балансу між оксидативними та антиоксидативними реакціями (в бік надлишкового утворення ліпідних пероксидів) - є цитотоксичним для нирок [1,2]. Механізми нефротоксичної дії продуктів ПОЛ можуть бути різними, зокрема ініціація та підтримання процесів хронічного запалення [1], а також пряма цитотоксична дія продуктів ПОЛ, активація апоптозу [8].

ВИСНОВКИ:

1. Розвиток ХХН супроводжується посиленням ПОЛ на тлі зменшення активності АОС.
2. При прогресуванні ХХН спостерігається достовірне ($p<0,001$) підвищення показників активності ПОЛ - збільшення рівнів МДА сироватки та еритроцитів. При цьому активність АОС достовірно ($p<0,001$) зменшується з прогресуванням захворювання - зменшення рівнів SH-груп та показників ЗПА еритроцитів.

3. Виявлений негативний кореляційний зв'язок між рівнем ШКФ з одного боку та показниками активності процесів ПОЛ (рівнями МДА сироватки та еритроцитів) з іншого й позитивний - між рівнями ШКФ та показниками антиоксидантного захисту (ЗПА еритроцитів та рівнем SH-груп) (для всіх $p<0,05$).
4. Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем добової протеїнурії з одного боку показниками активності процесів ПОЛ (рівнями МДА сироватки та еритроцитів) з іншого; негативний - між рівнями добової протеїнурії та показниками антиоксидантного захисту (ЗПА еритроцитів та рівнем SH-груп) (для всіх $p<0,05$).
5. Виявлений негативний кореляційний зв'язок між рівнем гемоглобіну з одного боку та показниками активності процесів ПОЛ (рівнями МДА сироватки та еритроцитів) з іншого й позитивний - між рівнями ШКФ та показниками антиоксидантного захисту (ЗПА еритроцитів та рівнем SH-груп) (для всіх $p<0,05$).
6. Визначені напрямки кореляційного зв'язку між досліджуваними параметрами процесів ПОЛ та антиоксидантного захисту говорять про те, що оксидативний стрес може бути не тільки однією з ланок патогенезу ХХН, але й одним з ймовірних механізмів її прогресування та розвитку ускладнень, зокрема анемії.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Oxidative stress and inflammation in renal patients and healthy subjects [Електронний ресурс] / D. M. Lee, K. W. Jackson, N. Knowlton [et al.] // PLoS ONE. - 2011. - Vol. 6(7) : e22360. Режим доступу до статті: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0022360>
2. Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options [Текст] / M. P. Kao, D. S. Ang, A. Pall, A. D. Struthers // J. Hum. Hypertens. - 2010. - Vol. 24(1). - P. 1-8.
3. Descamps-Latscha B. Dialysis-induced oxidative stress: biological aspects, clinical consequences, and therapy [Текст] / B. Descamps-Latscha, T. Drueke, V. Witko-Sarsat // Semin. Dial. - 2001. - Vol. 14(3). - P. 193-199.
4. Del Vecchio L. What we know about oxidative stress in patients with chronic kidney disease on dialysis—clinical effects, potential treatment, and prevention [Текст] / L. Del Vecchio, F. Locatelli, M. Carini // Semin. Dial. - 2011. - Vol 24 (1) - P. 56-64.
5. Oxidative stress during peritoneal dialysis: implications in functional and structural changes in the membrane [Текст] / H. Noh, J. S. Kim, K. H. Han [et al.] // Kidney Int. - 2006. - Vol. 69(11). - P. 2022-2028.
6. Markers of inflammation and oxidative stress in peritoneal dialysis: a comparison between high and

- low peritoneal transporters [Текст] / D. N. Cruz, S.S. Soni, N. Polanco [et al.] // J. Nephrol. – 2010. – Vol. 23(4). – P. 453-458.
7. Study of oxidative stress in advanced kidney disease [Текст] / M. J. Puchades Montesa, M. A. González Rico, M. A. Solís Salguero [et al.] // Nefrología. – 2009. – Vol. 29 (5). – P. 464-473.
8. Finkel T. Oxidant signals and oxidative stress [Текст] / T. Finkel // Current Opinion in Cell Biology. – 2003. – Vol. 15 (2) – P. 247–254.
9. Nathan C. Specificity of a third kind: reactive oxygen and nitrogen intermediates in cell signaling [Текст] / C. Nathan // Journal of Clinical Investigation. – 2003. – Vol. 111 (6). – P. 769–778.
10. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты [Текст] / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Сборник «Современные методы в биохимии». – М.: Медицина, 1977. – С. 66-67.
11. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике [Текст] / В. С. Камышников. – Минск : «Беларусь». – 2002, Т.1. – 495 с.
12. Попов Т. Метод определения пероксидазной активности крови [Текст] / Т. Попов, Л. Нейковска // Гигиена и санитария. – 1971. – №1. – С. 89-91.
13. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? [Текст] / P. Stenvinkel, J. Je. Carrero, J. Axelsson [et al.] // CJASN. – 2008. – Vol. 3. – P. 505-521.
- Надійшла до редакції 23.04.2012
Прийнята до друку 07.05.2012

© Камінський В.Я., Ковальчук Л.Є., 2012

УДК 616-008.853.2 + 576.315.42 + 616-076.5 + 616.611-002

В. Я. КАМІНСЬКИЙ, Л. Є. КОВАЛЬЧУК

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛІМФОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК, ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

V. YA. KAMINSKYI, L. YE. KOVALCHUK

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE, GLOMERULONEPHRITIS

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Ключові слова: лімфоцити, хроматин, інтерфазне ядро, цитологічне дослідження, хронічна хвороба нирок, гломерулонефрит.

Резюме. Необхідно розробляти маркери генетического скрининга, которые позволят диагностировать мультифакторные заболевания на начальных стадиях и определять эффективность их лечения. Целью данной работы стало изучение особенностей структурно-функционального состояния хроматина и ядер лимфоцитов периферической крови пациентов с хронической болезнью почек, гломерулонефритом. Обследовано 75 больных. Для цитологического исследования изготавливали мазки периферической крови и проводили анализ интерфазных ядер лимфоцитов. Выявлены изменения компактизации хроматина, активности ядрышкового аппарата и морфологически измененных ядер, которые отражают состояние транскрипционно-трансляционного процесса в клетке. Установлены особенности структурно-функциональных показателей метаболизма лимфоцитов в зависимости от пола пациентов и синдрома заболевания. Исследованные цитологические маркеры можно использовать для диагностики этой патологии на начальных стадиях и с целью оценки эффективности проводимого лечения.

Summary. It is necessary to develop markers of genetic screening, that will enable diagnostics of multifactorial diseases in the early stages and determine the effectiveness of their treatment. The aim of this work was to study the structural and functional features of chromatin and nuclei of peripheral blood lymphocytes in patients with chronic kidney disease, glomerulonephritis. 75 patients were examined. For cytological study smears of peripheral blood were made and conducted analysis of lymphocytes' nuclei in interphase. Changes of the chromatin compaction, activity of nucleolar apparatus and morphologically changed nuclei were detected, reflecting the state of transcriptionally-translational process in the cell. The features of the structural and functional parameters of lymphocytes' metabolism in patients according to sex and disease syndrome were established. Investigated cytological markers can be used for diagnostics this pathology at early stages and to evaluate the effectiveness of the treatment.

Камінський Віталій Ярославович
(0342) 528-171

ВСТУП. В організмі кожної людини протягом життя координують функціонують трильйони клітин, кожна з яких відрізняється диференційною експресією генів. Будь-який з останніх може стати мішенню несприятливого впливу екзогенних чинників, що призводить до виникнення патології [1].

Останнім часом медична наука досягла значних успіхів у розумінні генетичних основ різноманітних захворювань. З'ясовано роль певних генів у розвитку та прогресуванні багатьох із них. Яскраві досягнення відбулися також і в нефрології, особливо при моногенних патологіях [7]. Але генетичні основи мультифакторних захворювань, розвиток яких залежить від складної взаємодії між генами та чинниками довкілля, залишаються ще недостатньо зрозумілими. До таких захворювань належить гломерулонефрит (ГН) [5]. Генетичні та епігенетичні дослідження є інтригуючою ділянкою для майбутніх досліджень та все більше відкриватимуть перспективи кращої діагностики вказаної патології та сприятимуть удосконаленню її терапії [4, 6]. На думку вчених, необхідно розробляти маркери генетичного скринінгу для достовірної предикторної інформації, що дасть змогу проводити швидко діагностику мультифакторних захворювань на початкових стадіях та визначати ефективність проведеного лікування [1].

Першочергову роль у розвитку автоімунних захворювань, прикладом яких є ГН, відіграють імунокомпетентні клітини – Т- і В-лімфоцити [8, 9, 10].

МЕТОЮ даної роботи стало вивчення особливостей структурно-функціонального стану хроматину (ФСХ) та ядер лімфоцитів периферійної крові пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН), ГН за індексами хроматизації, ядерцевим та морфологічно змінених ядер.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 75 хворих на ХХН, ГН (38 чоловіків та 37 жінок) віком від 19 до 64 років (середній вік становив $38,7 \pm 9,8$ року). Діагноз встановлювали згідно з рекомендованими критеріями (наказ МОЗ України № 593 від 12.12.2004 року).

З метою верифікації морфологічної форми захворювання хворим проводили пункційну біопсію нирки за допомогою біопсійного пістолету та одноразових голок фірми Bard Magnum з наступним дослідженням ниркового біоптату методами світлової й електронної мікроскопії та імуногістохімії. До контрольної групи ввійшли 30 практично здорових людей, відповідних за віком та статтю до групи хворих.

Для цитологічного дослідження виготовляли мазки периферійної крові, які після висушування і фіксації забарвлювали за Фьольгеном у відповідній модифікації [2]. Виявлення змін ФСХ проводили аналізом інтерфазних ядер лімфоцитів. Препарати досліджували методом світлової мікроскопії за допомогою оптико-електронного комплексу Метаскан-2. У кожному препараті вивчали по 100 інтерфазних ядер з наступною оцінкою їх структурних характеристик: 1) індекс хроматизації (ІХ) – співвідношення кількості ядер із перевагою еухроматину до таких із перевагою гетерохроматину; 2) ядерцевий індекс (ЯІ) – відсоток клітин із ядерцем; 3) індекс морфологічно змінених ядер (МЗЯ) – відсоток клітин із морфологічними змінами каріоплазми та/або каріолеми.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1. Нормальність розподілу кількісних ознак перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Для ознак, що мають розподіл, відмінний від нормального, обчислювали медіани й інтерквартильні інтервали. Дані в таблицях представлені у вигляді медіани, 25-го й 75-го квантилів – Me (25%; 75%). Для порівняння двох незалежних груп за однією ознакою застосовували непараметричний критерій Манна-Уїтні. Для вивчення взаємозв'язку двох ознак використали кореляційний аналіз за Спірменом. Критичний рівень статистичної значущості вважали рівним 5%.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. При порівняльному аналізі показників ФСХ лімфоцитів у хворих на ХХН, ГН та у практично здорових людей було виявлено низку статистично значущих відмінностей (табл. 1).

Таблиця 1

Цитологічні показники лімфоцитів периферійної крові обстежених пацієнтів, Me (25%; 75%)

Індекси	Практично здорові			Хворі на хронічну хворобу нирок, гломерулонефрит		
	обидві статі (n=30)	чоловіки (n=15)	жінки (n=15)	обидві статі (n=75)	чоловіки (n=38)	жінки (n=37)
Хроматизації, ум.од.	0,79 (0,62; 1,05)	0,82 (0,61; 1,10)	0,78 (0,62; 1,01)	0,67 (0,55; 0,81)**	0,75 (0,60; 0,88)	0,62 (0,51; 0,73)** #
Ядерцевий, %	4,33 (3,19; 6,14)	4,38 (3,19; 6,74)	4,29 (3,15; 5,41)	7,92 (5,68; 9,43)***	6,99 (5,09; 8,67)**	8,42 (6,27; 10,11)*** #
Морфологічно змінених ядер, %	2,97 (1,78; 4,02)	2,87 (1,78; 3,25)	3,07 (1,72; 4,35)	13,86 (8,98; 17,38)***	12,85 (8,44; 16,89)***	14,91 (10,18; 17,53)***

Примітки: 1. Статистична значущість відмінностей показників згідно статі у групі хворих порівняно з групою практично здорових: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.
2. Статистична значущість відмінностей показників у чоловіків порівняно з жінками у групі хворих на ГН: # p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001.

Встановлено, що стан компактизації хроматину відображає функцію геному, зокрема першого етапу реалізації спадкової інформації [3]. Цитологічним виявом останнього є IX. У пацієнтів спостерігався статевий диморфізм щодо IX: порівняно із практично здоровими особами у хворих жінок – статистично значуще зниження, тоді як у чоловіків вірогідних змін не виявлено. Зафіксовані зміни можна пояснити більш вираженими компенсаторними можливостями метаболізму лімфоцитів у хворих чоловіків порівняно з такими у жінок.

Порівняльним аналізом активності ядерцевого апарату, який опосередковано вказує на вираженість трансляції, ЯІ виявлено вищий у практично здорових чоловіків, аніж у жінок. Це може вказувати на узгодженість у кожній статі між першим та другим етапами реалізації спадкової інформації у лімфоцитах. У хворих на ХХН, ГН виявлено статистично значуще підвищення ЯІ порівняно з практично здоровими

особами, причому в жінок більш виражене, ніж у чоловіків. Отриманий факт можна пояснити компенсаторним зростанням активності ядерцевого апарату в умовах посиленої гетерохроматизації для забезпечення необхідної для лімфоцита кількості білка.

Функція генотипу безпосередньо залежить і від цілісності каріолеми, наявності внутрішньоядерних вакуолей, тобто від морфологічних змін компонентів ядра. Індекс МЗЯ лімфоцитів статистично значуще підвищувався в усіх пацієнтів порівняно з практично здоровими особами, що в результаті змінювало конденсацію хроматину та, відповідно, процеси транскрипції. Водночас за даним індексом вірогідної різниці між статями не спостерігалось.

Розділивши пацієнтів на дві групи залежно від наявного у них синдрому (сечового або нефротичного), також було виявлено статистично значущі відмінності показників ФСХ лімфоцитів (табл. 2).

Таблиця 2

Цитологічні показники лімфоцитів периферійної крові пацієнтів залежно від клінічного синдрому, Ме (25%; 75%)

Індекси	Хворі із сечовим синдромом			Хворі із нефротичним синдромом		
	обидві статі (n=46)	чоловіки (n=22)	жінки (n=24)	обидві статі (n=29)	чоловіки (n=16)	жінки (n=13)
Хроматизації, ум.од.	0,74 (0,61; 0,84)	0,82 (0,65; 0,91)	0,68 (0,56; 0,78) [#]	0,57 (0,48; 0,71) ^{***@@}	0,63 (0,55; 0,78) ^{*@}	0,52 (0,46; 0,62) ^{***@}
Ядерцевий, %	8,83 (7,14; 10,05) ^{***}	8,40 (6,28; 9,37) ^{***}	9,50 (8,07; 10,65) ^{***#}	5,91 (4,91; 7,68) ^{***@@@}	5,39 (4,47; 7,00) ^{@@}	6,71 (5,27; 8,13) ^{**@@}
Морфологічно змінених ядер, %	12,58 (7,42; 15,30) ^{***}	10,81 (7,23; 12,87) ^{***}	13,35 (8,34; 16,57) ^{***}	17,16 (14,87; 18,64) ^{***@@@}	16,61 (13,09; 18,26) ^{***@@}	17,53 (16,93; 18,64) ^{***@@}

- Примітки: 1. Статистична значущість відмінностей показників згідно статі у кожній групі хворих порівняно з групою практично здорових: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.
2. Статистична значущість відмінностей показників у чоловіків порівняно з жінками у кожній групі хворих з різними синдромами: # p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001.
3. Статистична значущість відмінностей показників згідно статі у групах хворих із різними синдромами: @ p<0,05; @@ p<0,01; @@@ p<0,001.

У пацієнтів із сечовим синдромом вірогідних змін IX зафіксовано майже не було, за винятком зниження вказаного показника у жінок порівняно із таким у чоловіків (p<0,05). Водночас у хворих на нефротичний синдром, порівняно із практично здоровими, спостерігалось статистично значуще зниження цього індексу в обох статей, причому вираженіше у жінок. Порівнянням IX лімфоцитів у пацієнтів із різними синдромами виявлено його суттєве зниження в обох статей при нефротичному синдромі (p<0,05). Отримані зміни IX пов'язані з важчим станом хворих на нефротичний синдром і, відповідно, вираженішими у них порушеннями процесів деконденсації хроматину.

Статистично значуще підвищення ЯІ лімфоцитів порівняно зі здоровими особами відзначалося у пацієнтів обох статей із сечовим синдро-

мом. Водночас при вказаному синдромі суттєвішим виявилось зростання цього показника у жінок порівняно із таким у чоловіків (p<0,05). При нефротичному синдромі ЯІ лімфоцитів вірогідно не відрізнявся у хворих чоловіків порівняно зі здоровими, а в жінок значуще підвищувався (p<0,01). Порівнянням груп пацієнтів із різними синдромами зафіксовано вираженіші зміни ЯІ в обох статей при сечовому синдромі (p<0,01). Це може свідчити про суттєвішу компенсаторну активацію трансляційних процесів у хворих на сечовий синдром та про певне її виснаження у пацієнтів із нефротичним синдромом.

Зростання індексу МЗЯ лімфоцитів спостерігалось у пацієнтів обох статей при різних синдромах (p<0,001). Статистично більш значуще підвищення цього показника зафіксовано у хворих із нефротичним синдромом, що зумовлено

вираженішими порушеннями організму та важчим ураженням структур нирок при нефротичному синдромі порівняно із сечовим.

Підсумковим етапом роботи було проведення кореляційного аналізу між різними показниками каріограми лімфоцитів. Так, у всій групі хворих на ХХН, ГН виявлено негативний кореляційний зв'язок середньої сили між ІХ та індексом МЗЯ ($r=-0,48$; $p<0,001$). Подібні результати зафіксовано і в чоловіків ($r=-0,43$; $p<0,01$), і в жінок ($r=-0,42$; $p<0,01$). Це може свідчити, що вищий відсоток МЗЯ лімфоцитів погіршує контакт хроматину з патологічно зміненою каріолею, тобто не забезпечується достатня деспіралізація ДНК, тому суттєвіше гальмуються процеси транскрипції. У хворих чоловіків спостерігався також позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між ЯІ та індексом МЗЯ ($r=0,65$; $p<0,001$), що може вказувати на активацію трансляційних процесів при зростанні кількості пошкоджених ядер лімфоцитів, щоб компенсувати сповільнення транскрипції. Аналогічні зміни відзначено й у групі всіх хворих ($r=0,40$; $p<0,001$). У них же зафіксовано негативну кореляцію слабкої сили між ІХ та ЯІ ($r=-0,28$; $p<0,05$), що опосередковано свідчить про компенсаторну узгодженість між першим та другим етапами реалізації спадкової інформації у групі всіх пацієнтів.

ВИСНОВКИ. Проведеним порівняльним аналізом цитогенетичних характеристик інтерфазних лімфоцитів периферійної крові хворих на ХХН, ГН виявлено в них зміни компактизації хроматину, активності ядерцевого апарату та морфологічно змінених ядер, які відображають стан транскрипційно-трансляційного процесу в клітині. Встановлено особливості структурно-функціональних показників метаболізму на клітинному рівні залежно від статі пацієнтів та переважачого синдрому захворювання. Досліджені цитологічні маркери можна застосовувати для діагностики цієї патології на початкових стадіях та з метою оцінки ефективності проведеного лікування.

Перспективи подальших досліджень полягатимуть у пошуку нових лікарських засобів, які би могли позитивно впливати на порушений ФСХ

лімфоцитів у хворих на ХХН, ГН, та вивченні взаємозв'язків між цитологічними маркерами лімфоцитів та вираженістю їх апоптозу.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Запорожан В. М.* Генетичні передумови здоров'я нації / В. М. Запорожан // Журнал АМН України. — 2007. — Т. 13, № 3. — С. 455-463.
2. Рационализаторська пропозиція № 30/2319. Виявлення ДНК в цитологічних препаратах [Текст] / Л. Є. Ковальчук, Н. В. Ковальчук, В. І. Ілик. — Івано-Франківськ, 1997. — 5 с.
3. *Тепляков А. И.* Топография интерфазного хроматина нейтрофильных гранулоцитов при атеросклерозе: еще одно подтверждение экспрессии генов для завершения ими функциональной программы / А. И. Тепляков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2004. — № 2. — С. 40-43.
4. *Chmielewski M.* The role of epigenetics in kidney diseases / M. Chmielewski [et al.] // Contributions, Sec. Biol. Med. Sci., MASA. — 2011. — № 1. — P. 45-54.
5. *Flinter F.* The Genetics of Renal Disease [Text] / F. Flinter, E. Maher, A. Saggari-Malik. — New York: Oxford University Press, 2003. — 568 p. — ISBN 0192631462.
6. Genetic Diseases of the Kidney [Text] / R. P. Lifton, S. Somlo, G. H. Giebisch, D. W. Seldin. — Elsevier Inc., 2009. — 813 p. — ISBN 9780124498518.
7. *Gigante M.* Molecular and Genetic Basis of Inherited Nephrotic Syndrome / M. Gigante [et al.] // Int. J. Nephrol. — 2011. — Vol. 2011. — P. 162-177.
8. *Kurts C.* Constructing an immune system for glomerulonephritis studies / C. Kurts // J. Am. Soc. Nephrol. — 2011. — № 22. — P. 398-399.
9. *Tipping P. G.* Glomerulonephritis, Th1 and Th2: what's new? / P. G. Tipping, A. R. Kitching // Clin. and Exp. Immunology. — 2005. — № 142. — P. 207-215.
10. *Zouali M.* Molecular Autoimmunity [Text] / M. Zouali. — New York: Springer Science+Business Media, Inc., 2005. — 437 p. — ISBN 0-387-24533-2.

Надійшла до редакції 19.03.2012

Прийнята до друку 10.05.2012

© Колесник М.О., Степанова Н.М., Сташевська Н.В., Суржко Л.М., 2012

УДК: 616.633.461.2:616.61-002.3]-036.12-039.36

М. КОЛЕСНИК, Н. СТЕПАНОВА, Н. СТАШЕВСЬКА, Л. СУРЖКО

**ГІПЕРОКСАЛУРІЯ У ХВОРИХ НА ПІЄЛОНЕФРИТ:
ПОТЕНЦІЙНА РОЛЬ У ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК**

M. KOLESNYK, N. STEPANOVA, N. STASHEVSKA, L. SURZHKO

**HIPEROXALURIYA IN PATIENTS WITH PYELONEPHRITIS:
POTENTIAL ROLE IN THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE**

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ

Ключові слова: гіпероксалурія, пієлонефрит, хронічна хвороба нирок, швидкість клубочкової фільтрації, цитокіни.

Keywords: *hiperoxaluria, pyelonephritis, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, cytokines*

Резюме. Мета роботи: порівняти клініко-лабораторні й імунологічні показники хворих на пієлонефрит залежно від наявності гіпероксалурії та визначити її потенційну роль у прогресуванні хронічної хвороби нирок.

Матеріали та методи: Нами обстежено 94 жінки, хворих на хронічний пієлонефрит (середній вік $36,9 \pm 15,6$ років). Залежно від наявності гіпероксалурії пацієнтки були розподілені на II групи: I ($n=50$) склали жінки з гіпероксалурією (> 450 мкмоль за добу), до II ($n=44$) увійшли пацієнтки без гіпероксалурії.

Результати: Встановлено, що концентрація оксалатів у сечі та їх добова екскреція мали зворотній кореляційний зв'язок зі ШКФ ($r=-0,45$; $p=0,01$ та $r=-0,48$; $p<0,001$ відповідно). Достовірний прямий кореляційний зв'язок з гіпероксалурією мали також рівні протеїнурії ($r=0,47$; $p<0,001$), фібронектину сечі ($r=0,38$; $p<0,001$) та нітритів ($r=0,22$; $p=0,03$), підвищення артеріального тиску ($r=0,23$; $p=0,02$). Середній рівень ШКФ був достовірно нижчим у пацієнток з гіпероксалурією: $68,9 \pm 12,1$ проти $81,2 \pm 13,6$ ($p<0,001$). Крім того визначено достовірне підвищення рівнів прозапальних цитокінів (ФНП- α й ІЛ- β) та $\beta 2$ -мікроглобуліну у пацієнток I групи.

Висновки: Ми вважаємо, що гіпероксалурія є потенційним фактором ризику прогресування ХХН у хворих на пієлонефрит.

Summary. *Aims: The purpose of the present study was to compare the clinical and laboratory characteristics of patients with pyelonephritis with and without hyperoxaluria (depending on the availability of hyperoxaluria) and to establish the effect of hyperoxaluria to progression of chronic kidney disease (CKD).*

Materials and methods: *We investigated 94 women with chronic pyelonephritis (mean age 36.9 ± 15.6 years). Patients were divided into II groups depending on the presence of hyperoxaluria. In the I-st group ($n=50$) there were women with hyperoxaluria (>450 mmol per day), in to the II group ($n=44$) we included patients without hyperoxaluria.*

Results: *It was determined that the urine oxalate concentration and its daily excretion had inverse correlation with GFR ($r=-0.45$; $p=0.01$ and $r=-0.48$; $p<0.001$, respectively). Levels of proteinuria ($r=0.47$; $p<0.001$), urine fibronectin ($r=0.38$; $p<0.001$) and nitrite ($r=0.22$; $p=0,03$), and increased blood pressure ($r=0.23$; $p=0.02$) also had true direct correlation with hyperoxaluria. Average of GFR was significantly lower in patients with hyperoxaluria: 68.9 ± 12.1 vs 81.2 ± 13.6 ($p<0.001$). Moreover, we identified the significant increase of levels of proinflammatory cytokines (TNF- α and IL- β) and $\beta 2$ -microglobulin in patients of group I.*

Conclusions: *We believe that hyperoxaluria is a potential risk factor for progression of CKD in patients with pyelonephritis.*

ВСТУП. Гіпероксалурія (екскреція оксалатів з сечею більше $0,45$ ммоль за добу) [9, 16, 17] є основним фактором ризику сечокам'яної хвороби (СКХ), яка в свою чергу, на думку багатьох авторів, може бути причиною хронічної хвороби нирок (ХХН) [3]. Розвиток ХХН у хво-

рих на СКХ традиційно пов'язують з обструкцією сечової системи та/або пієлонефритом [16]. Останні дослідження свідчать про можливість формування ХХН унаслідок ушкодження паренхіми після виконання ударно-хвильової літотрипсії [7, 12]. Деякі роботи демонструють ініціюючу роль оксидативного стресу в розвитку оксалат-індукованого пошкодження нирок [4, 6, 10, 13]. Khan S. R. пов'язує надмірну концентрацію оксалатів у ниркових епітеліальних клітинах з підвищеним синтезом остеопонтину, гепарансульфату, моноцитарного хемоаттрактантного білку-1 (MCP-1) та простагландинів E2, які, як

Степанова Наталя Михайлівна
тел.: (0 44) 455 93 86

відомо, беруть участь у запальних процесах та виробництві позаклітинного матриксу [10]. На думку автора депозиція кристалів у проксимальних ниркових каналцях викликає запальну реакцію, фіброз і, в кінцевому рахунку, ниркову недостатність [10].

Існує невелика кількість сучасних експериментальних досліджень, присвячених нирковому транспорту оксалатів, пошуку механізмів утворення конкрементів та їх впливу на розвиток ХХН [14, 16-18]. Проте, всі ці дослідження проведені на моделі СКХ, тоді як робіт присвячених впливу гіпероксалурії на розвиток та прогресування ХХН у пацієнтів без конкрементів практично не існує. В загально-клінічній практиці лікарі всіх спеціальностей майже кожен день стикаються з наявністю гіпероксалурії у «не формувачів конкрементів», але до цих пір залишаються не з'ясованими питання: чи є цей стан патологією, чи впливає на прогресування ХХН та чи потребує гіпероксалурія у хворих без СКХ додаткових лікувально-профілактичних заходів?

Метою нашого дослідження було порівняти клініко-лабораторні й імунологічні показники хворих на пієлонефрит залежно від наявності гіпероксалурії та визначити її потенційну роль у прогресуванні ХХН.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. Нами обстежено 94 хворих на хронічний пієлонефрит, жіночої статі, віком від 18 до 69 років (у середньому $36,9 \pm 15,6$ років). Тривалість захворювання пацієнток була від півроку до 30 років та у середньому становила $18,8 \pm 7,9$ років.

Критеріями включення пацієнток до дослідження були: наявність клінічних ознак захворювання (дизурія, часте сечовипускання, підвищення температури тіла, відчуття болю та важкості у крестово-поясному куті та інші), лейкоцитурія та бактеріурія.

Критеріями виключення були: відмова хворої від участі у дослідженні, вагітність та період лактації, ознаки обструкції сечової системи, зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв.

Серед обстежених хронічний неускладнений пієлонефрит (ХНПН) був діагностований у 60 (64%) пацієнток, хронічний ускладнений пієлонефрит (ХУПН) – у 34 (36%) хворих. Основними ускладнюючими факторами були: постменопаузальний вік – 18 (53%) та підвищення артеріального тиску – 16 (47%) пацієнток.

Рецидивуючий перебіг захворювання (більше 2 рецидивів протягом півроку або 3 та більше протягом року) діагностовано у більшості 68 (75,5%) обстежених хворих.

Усім хворим проводилось фізикальне обстеження, клінічне лабораторне (загальні аналізи крові та сечі), біохімічне (рівні загальнобілірубіну та його фракцій, креатиніну, сечовини,

електролітів, С-реактивний протеїну, сечової кислоти крові і сечі) та ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Окрім того, визначали концентрацію в сечі та екскрецію оксалатів. ШКФ підраховували за MDRD формулою.

В якості біомаркерів прогресування ХХН, ми досліджували концентрацію фактору некрозу пухлин-альфа (ФНП- α) та інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) в крові, рівні добової протеїнурії та артеріального тиску; β 2-мікроглобулін, фібронектин та нітриди сечі.

Для визначення гематологічних та біохімічних показників крові використовували аналізатори «ABX Micros-60» (Франція) та «Flexog junior» (Нідерланди). Протеїнурію та β 2-мікроглобулінурію вивчали за допомогою біохімічного аналізатора «PR2100-Sanofi» (Франція). Рівні цитокінів визначали за допомогою імуноферментного аналізатору Stat Fax 303 Plus, використовували тест-системи «Diacclone» (Франція) і TRG (США).

Після обстеження хворі на пієлонефрит були розподілені на II групи: I ($n=50$) склали жінки з гіпероксалурією (> 450 мкмоль за добу), II ($n=44$) – без гіпероксалурії. Групи були ідентичними за віком, нозологією та тривалістю захворювання. Так, ХУПН констатовано у 19 (38%) пацієнток I групи та у 15 (34%) жінок групи порівняння ($p=0,68$). Середній вік жінок I групи склав $39,1 \pm 9,7$ років, тоді як групи порівняння – $40,2 \pm 3,6$ років ($p=0,58$); тривалість захворювання в основній групі в середньому становила $11,7 \pm 9,01$ років, а в групі порівняння $12,5 \pm 9,7$ років ($p=0,65$). Проте, рецидивуючий перебіг пієлонефриту діагностовано частіше у жінок I групи – 42 (84%) проти 26 (59%) пацієнток II групи ($p=0,008$).

Середня концентрація оксалатів у сечі пацієнток I групи становила $48,5 \pm 11,3$ мг/л, середня екскреція – $72,7 \pm 35,2$ мг/д.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «Statistica 6,0 for Windows» з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова (dK-S). Розраховували середні значення показників (M) та їх середні квадратичні відхилення (s). Для порівняння кількісних показників незалежних груп, у випадку нормального розподілу, використовували критерій Ст'юдента (kS). Кореляційний зв'язок кількісних показників, за умов їх нормального розподілу, визначали за методом Пірсона (r). Кореляційний аналіз за Спірменом (ρ) використовували у разі відсутності нормального розподілу показників. Для визначення різниці між двома пропорціями використовували імовірний калькулятор програми «Statistica 6,0 for Windows», достовірною вважали різницю при $p < 0,05$ [1, 15].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Першим етапом нашої роботи був аналіз взаємозв'язку гіпероксалурії з основними клініко-лабораторними характеристиками хворих. Визначено, що ШКФ мала по-

зитивний кореляційний зв'язок з рівнем сечової кислоти крові (рис. 1) і зворотній кореляційний зв'язок з концентрацією оксалатів у сечі та їх добовою екскрецією (рис. 2).

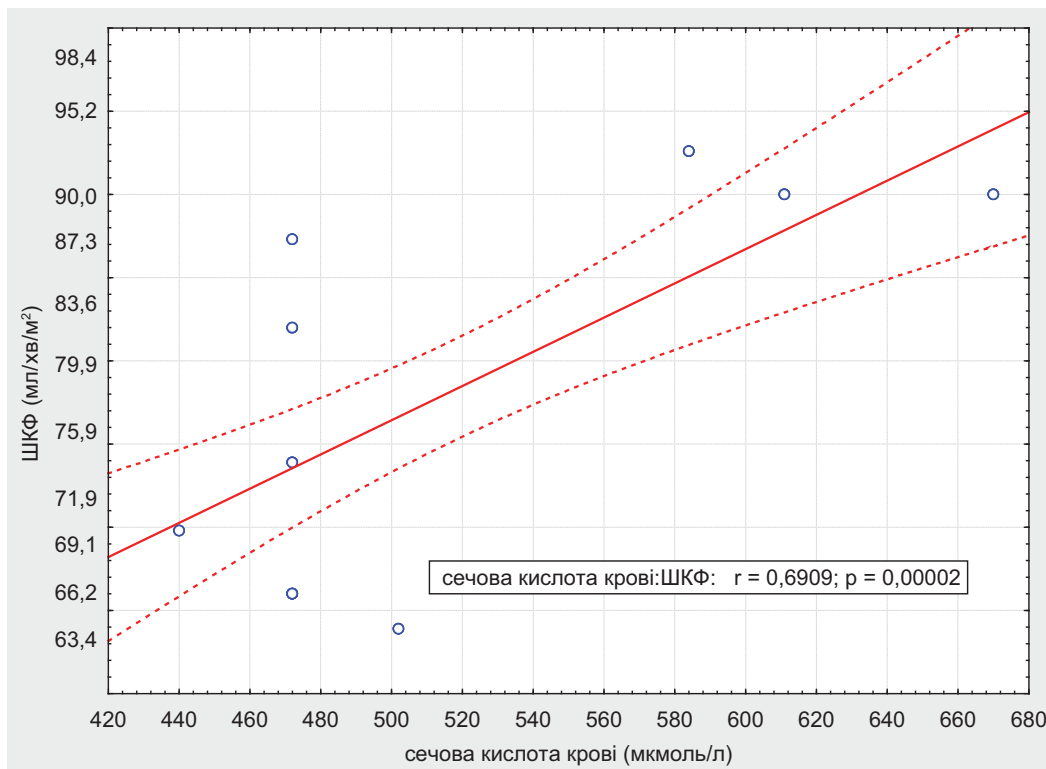


Рис. 1. Кореляційний зв'язок ШКФ з концентрацією сечової кислоти у крові хворих.

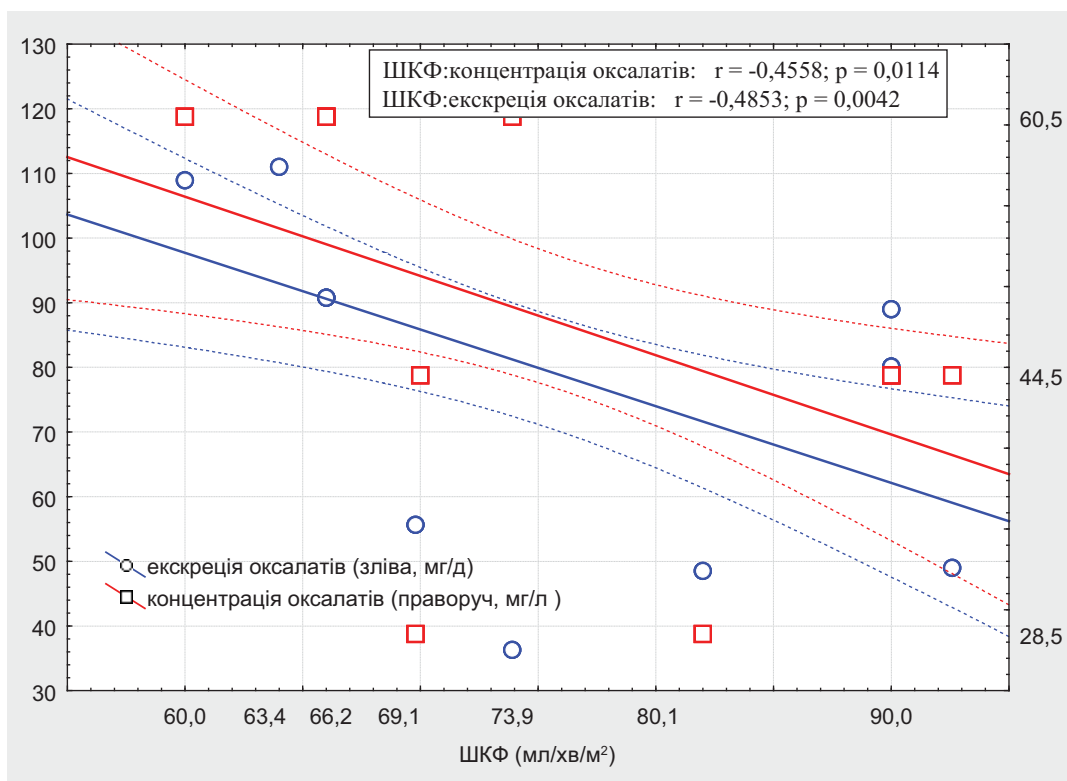


Рис. 2. Кореляційний зв'язок ШКФ з концентрацією оксалатів у сечі та їх екскрецією.

Тобто, чим вищою була концентрація оксалатів у сечі та їх екскреція, тим повільнішою була ШКФ.

Крім того, встановлено прямий кореляційний зв'язок між гіпероксалурією та частотою рецидивів пієлонефриту (рис. 3). Чим вищою була екскреція оксалатів, тим частіше відбувались загострення пієлонефриту.

Достовірний прямий кореляційний зв'язок з гіпероксалурією мали також рівні протеїнурії ($r=0,47$; $p<0,001$), фібронектину сечі ($r=0,38$; $p<0,001$) та нітритів ($r=0,22$; $p=0,03$), підвищення артеріального тиску ($r=0,23$; $p=0,02$).

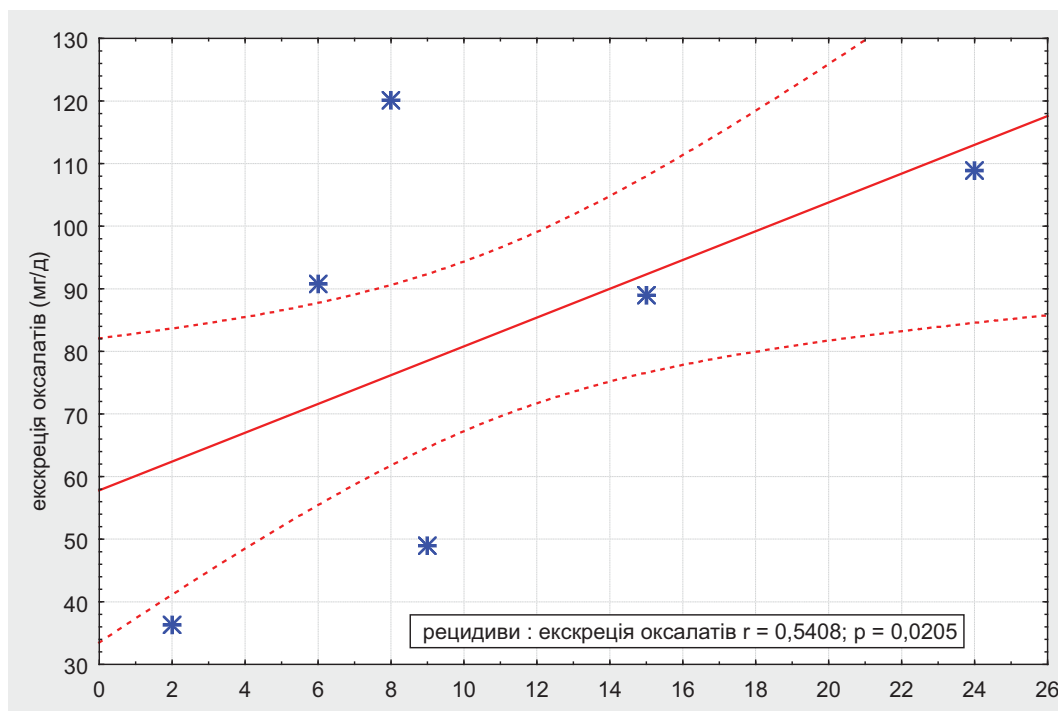


Рис. 3. Кореляційний зв'язок гіпероксалурії з частотою рецидивів пієлонефриту.

Наступним кроком нашої роботи був порівняльний аналіз ШКФ, продукції прозапальних цитокінів (ФНП- α та ІЛ-1 β) та екскреції β 2-мікроглобуліну залежно від наявності гіпероксалурії.

ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м² була констатована у 4 (8%) хворих I групи та 12 (27%) жінок II групи ($p=0,05$). Середній рівень ШКФ хоча і перебував у межах однієї стадії ХХН, але був достовірно нижчим у пацієток з гіпероксалурією: $68,9 \pm 12,1$ проти $81,2 \pm 13,6$ ($p < 0,001$) (рис. 4).

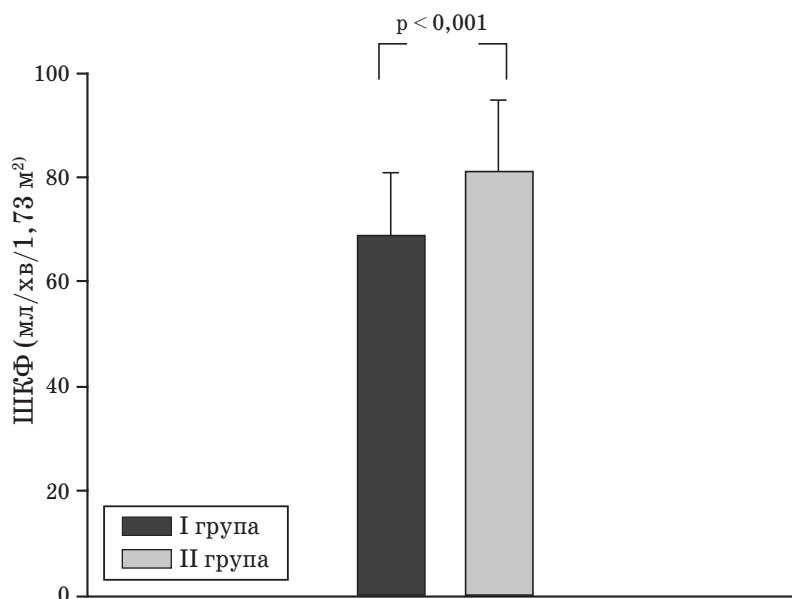


Рис. 4. ШКФ у хворих на пієлонефрит залежно від наявності гіпероксалурії.

У попередніх дослідженнях нами було показано, що прозапальні цитокіни, такі як ФНП- α та ІЛ-1 β є важливими медіаторами у прогресуванні ХХН, оскільки їх концентрація у хворих на пієлонефрит є істотно підвищеною та збільшується за умов зниження функціонального стану нирок [2]. Крім того відомо, що підвищення β_2 -мікроглобуліну сечі є раннім маркером ушко-

дження канальцевого апарату нирок [4]. З огляду на вищевикладене ми вважали за необхідне проаналізувати, в якості біомаркерів прогресування ХХН, ФНП- α , ІЛ-1 β та β_2 -мікроглобулін.

Як подано у таблиці 1, рівні досліджуваних цитокінів крові та екскреція β_2 -мікроглобуліну у жінок з гіпероксалурією були достовірно підвищеними порівняно з пацієнтками ІІ групи.

Таблиця 1

Рівні цитокінів крові та β_2 -мікроглобуліну сечі у хворих на пієлонефрит залежно від наявності гіпероксалурії

Показник (М \pm s)	I група (n= 25)	II група (n= 25)	P _{I-II}
ФНП- α (пг/мл)	290 \pm 147,7	223,4 \pm 160,9	0,04
ІЛ-1 β (пг/мл)	173 \pm 82,9	92,02 \pm 99	0,01
β_2 -мікроглобулін	50,0 \pm 23	40,8 \pm 15,5	0,03

Встановлений факт можна пояснити достовірно частішим рецидивуванням пієлонефриту у хворих з гіпероксалурією. Адже тривале використання антибактеріальних препаратів призводить до порушення мікрофлори піхви та кішківника з подальшим розвитком важких дисбіозів цих органів [11]. Дисфункція шлунково-кишкового тракту, в свою чергу, призводить до посиленого всмоктування оксалатів та набуті гіпероксалурії [5]. Разом з тим, матеріал бактеріальної клітинної стінки сам по собі може сприяти утворенню кристалів в метастабільній сечі (перенасиченої сечі без утворення кристалів) [5]. Неабсорбовані вільні жирні кислоти зв'язуються з катіонами (Ca², Mg²), збільшуючи таким чином загальний вміст незв'язаних негативних аніонів оксалатів. Цей ефект може бути посилений підвищеною здатністю товстої кишки до всмоктування як за рахунок погано абсорбованих солей жовчних і жирних кислот, так і за рахунок недоліку *Oxalobacter formigenes* [8].

ВИСНОВКИ. Гіпероксалурія є потенційним фактором ризику прогресування ХХН у хворих на пієлонефрит, оскільки асоційована зі зниженням ШКФ, можливо за рахунок збільшення частоти рецидивування захворювання, підвищення рівнів протеїнурії, β_2 -мікроглобулінурії, прозапальних цитокінів крові та артеріального тиску. Для вирішення питання про доцільність фармакологічної корекції гіпероксалурії, з метою зниження швидкості прогресування ХХН, необхідні подальші дослідження.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиасфера, 2003. – 312 с.
2. Степанова Н.М. Роль ФНП- α та ІЛ-1 β у прогресуванні хронічного пієлонефриту. / Н. Степанова

// Імунологія та алергологія. – 2005. – №3. – С. 9-12.

3. Andrew D. Rule. Chronic Kidney Disease in Kidney Stone Formers. / Andrew D. Rule, Amy E. Krambeck, John C. Lieske // CJASN. – 2011. – vol. 6. – № 8. – P. 2069-2075.
4. Davalos M. Oxidative renal cell injury induced by calcium oxalate crystal and renoprotection with antioxidants : a possible role of oxidative stress in nephrolithiasis / M. Davalos, S. Konno, M. Eshghi, M. Choudhury // J. Endourol. – 2010. – Mar, Vol. 24 (3). – P. 339-345.
5. Guidelines on Urolithiasis / C. Türk (chairman), T. Knoll (vice-chairman), A. Petrik [et al.] // European Association of Urology. – 2011.
6. Huang H. S. Changes in renal hemodynamics and urodynamics in rats with chronic hyperoxaluria and after acute oxalate infusion: Role of free radicals. / Huang H. S., Chen J, et al. // Neurourol Urodyn. – 2003. – № 22. – P. – 176-182.
7. Hung S. F. Chronic kidney disease affects the stone-free rate after extracorporeal shock wave lithotripsy for proximal ureteric stones. / Hung S. F., Chung S. D., Wang S. M., Yu H. J., Huang H. S. // BJU Int. – 2010. – 105(8). – P. – 1162-7.
8. Jiang J. Impact of dietary calcium and oxalate, and *Oxalobacter formigenes* colonization on urinary oxalate excretion / J. Jiang, J. Knight, L. H. Easter, R. Neiberg [et al.] // J Urol. - 2011. – Vol. 186(1). – P. 135-139.
9. John Knight. Intestinal and renal handling of oxalate loads in normal individuals and stone formers. / John Knight, Ross P. Holmes, and Dean G. Assimos // Urol Res. – 2007. – № 35(3). – P. – 111-117.
10. Khan S. R. Crystal-induced inflammation of the kidneys: Results from human studies, animal models, and tissue-culture studies. / Clin Exp Nephrol. – 2004. – № 8. – P. – 75-88.
11. Kirjavainen P. V. Abnormal immunological profile and vaginal microbiota in women prone to urinary tract infections / P. V. Kirjavainen, S. Pautler, M. L.

- Baroja [et al.] // Clin Vaccine Immunol. – 2009. – Vol. 16(1). – P. 29-36.
12. Maeda S. Chronic kidney disease in urolithiasis patients following successful extracorporeal shockwave lithotripsy. / Maeda S., Naganuma T., Takemoto Y., Shoji T., Okamura M., Nakatani T. / Mol Med Report. – 2012. – 5(1). – P. 3-6.
13. Mike L Green. Lipid peroxidation is not the underlying cause of renal injury in hyperoxaluric rats. / Mike L Green, Robert W Freel and Marguerite Hatch // Kidney International. – 2005. – № 68. – P. 2629-2638.
14. Rashed T. Molecular mechanism of oxalate-induced free radical production and glutathione redox imbalance in renal epithelial cells: Effect of antioxidants. / Rashed T., Menon M., Thamilselvan S. // Am J Nephrol. – 2004. – № 24. – P. 557-568.
15. Rice J. A. Mathematical Statistics and Data Analysis / J. A. Rice - 2nd edn. - Duxbury Press, 2006. – P. 348-353.
16. Stef Robijn. Hyperoxaluria: a gut–kidney axis? / Stef Robijn, Bernd Hoppe, Benjamin A Vervaet, Patrick C D'Haesele et al // Kidney International. – 2011. – № 80. – P. 1146–1158.
17. Susan R. Marengo. Romani i Oxalate in Renal Stone Disease: The Terminal Metabolite: Excretion of Oxalate. / Susan R. Marengo, Andrea M. P. // Nat Clin Pract Nephrol. – 2008. – №4(7). – P. 368-377.
18. Thamilselvan S. Oxalate and calcium oxalate mediated free radical toxicity in renal epithelial cells: Effect of antioxidants. / Thamilselvan S., Khan S. R., Menon M. // Urol Res. – 2003. – № 31. P. 3-9.

Надійшла до редакції 14.02.2012

Прийнята до друку 24.02.2012

© КОСТЄВ Ф.І., ДЕХТЯР Ю.М., 2012

УДК 616.61-008.22-02:616.83:616.839

КОСТЄВ Ф. І., ДЕХТЯР Ю. М.

ВПЛИВ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ГІПЕРАКТИВНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА

KOSTEV F.I., DEKHTYAR Y.M.

EFFECT OF THE VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM ON THE CLINICAL COURSE OF OVERACTIVE BLADDER

Одеський національний медичний університет.

Ключові слова: гіперактивний сечовий міхур, цисталгія, варіабельність ритму серця, сечовипускання, вегетативна регуляція.

Резюме: целью исследования было определить особенности вегетативного обеспечения реализации акта мочеиспускания при ГАМП и изучить возможности коррекции адаптационных возможностей мочевого пузыря с учетом фона вегетативной регуляции. Исследованием установлено, что у соматически здоровых женщин реакцией на физиологическое наполнение мочевого пузыря (МП) с постепенным формированием позыва к мочеиспусканию является сегментарная парасимпатическая активация. В группе пациенток с ГАМП и цисталгией у 78% больных выявлено снижение активности сегментарных механизмов в регуляции тонуса детрузора с компенсаторным напряжением надсегментарных. Обеспечение адаптации при интенсивном позыве к мочеиспусканию достигается напряжением центральных симпатических влияний. У 61% пациенток ГАМП с ургентной инконтиненцией повышение симпатической активации наблюдается уже при незначительном наполнении МП. При императивном мочеиспускании выходные механизмы обеспечения тонуса детрузора реализуются активацией симпатической сегментарной звена при сохранении повышения надсегментарных симпатических влияний. Это свидетельствует о том, что даже незначительное наполнение МП рассматривается как существенный физиологический стресс, сопровождающийся увеличением симпатических влияний.

Summary: The aim of the study was to determine vegetative features of the act of urinating in overactive bladder and explore the possibility of correction adaptive capacity of the bladder, taking into account the background of vegetative regulation. Research has indicated that in somatically healthy women response to physiological filling bladder with the gradual formation of the urge to urinate is a segmental parasympathetic activation. In the group of patients with Overactive bladder and cystalgia in 78% of patients found decreased activity segmental mechanisms in the regulation of detrusor tone of compensatory tension subsegmental. Adaptation to intense urge to urinate is achieved tension central sympathetic influences. In 61% of patients with urgent Overactive bladder incontinence increase sympathetic activation has been observed for small filling bladder. In imperative urination output mechanisms of detrusor tone activation of the sympathetic segmental level while maintaining the increase subsegmental sympathetic influences. This suggests that even a slight filling bladder is seen as a significant physiological stress, accompanied by an increase in sympathetic influences.

Костєв Федір Іванович
тел.: (0 482) 677 406

ВСТУП. Гіперактивний сечовий міхур (ГАСМ) являє собою соціально дезадаптуючий клінічний синдром, що зачіпає професійну, сексуальну, соціальну, фізичну, емоційну і сімейну сфери життя пацієнта, виявляється прискореним сечовипусканням в денний і нічний час і супроводжується епізодами несподіваного неперехованого (імперативного) позиву до сечовипускання аж до ургентного нетримання (епізодів втрати) сечі при ненаповненому сечовому міхурі.

Патогенез ГАСМ складний і багатограний. Так, в умовах атрофії уротелію, що у жінок обумовлено дефіцитом естрогенів у постменопаузі, при порушенні його захисного глюкозаміногліканового шару, бар'єрні функції уротелію порушуються, настає його пошкодження. Виникнення симптомів розладів сечовипускання пов'язано з підвищеною чутливістю атрофічної слизової оболонки уретри і сечоміхурового трикутника до потраплення навіть мінімальних порцій сечі [1]. У цьому патогенетичному ланцюгу істотно значення має оксид азоту (NO), який є ауто- і (або) паракрінним біологічним регулятором широкого спектру фізіологічних процесів. Так при порушенні бар'єрних властивостей уротелію ряд факторів (таких як рН сечі, високий рівень К і підвищена осмолярність сечі) за допомогою оксиду азоту можуть викликати сенсорні порушення сечовипускання [5].

Певне значення в розвитку ГАСМ мають і процеси старіння, що включають зниження здібностей тканин до репарації, зменшення їх еластичності, посилення процесів апоптозу та клітинної атрофії, дегенерації нервових закінчень, зміна гладком'язового тону, погіршення кровообігу, витончення уротелію та його захисного глюкозаміногліканового шару. До цього можуть призводити і прояви інфравезікальної обструкції, що викликає симптоми ГАСМ у чоловіків, які страждають на доброякісну гіперплазію, рак простати і хронічний простатит [3].

Виявлення перенапруження і виснаження регуляторних механізмів грає важливу роль у попередженні пошкодження зриву адаптації і появи патологічних відхилень та захворювань. Так, тривога і депресія, що викликає недостатність серотонінергічних і норадреналінергічних структур центральної нервової системи, зменшують кількість серотоніну в сегментарних центрах сечовипускання. Саме це здатне знижувати симпатичний рефлекс наповнення та утримання сечі в сечовому міхурі (СМ) з одного боку і викликати розгалумування парасимпатичного рефлексу випорожнення СМ. Така дисфункція має чітке підтвердження результатами дослідження кардіоритму [2].

ГАСМ діагностують шляхом виключення патології нервової системи, захворювань навколишніх органів і нижніх сечових шляхів здатних

викликати полакіурію (більше 8 разів на добу), імперативні позиви, ноктурію (2 і більше разів за ніч) і ургентне нетримання сечі. Тому обстеження хворого повинно бути спрямоване, перш за все, на диференційоване виявлення їх можливої причини для її цілеспрямованої етіотропної і патогенетичної корекції. Важливим є використання таких методик, які доступні в повсякденній лікарській практиці. Можливості діагностики дисфункції вегетативної нервової системи (ВНС) при порушенні акту сечовипускання показало пілотне дослідження, проведене Hubeaux K et al., (2007) із застосуванням методу спектрального аналізу варіабельності ритму серця (CA VPC) в ході ретроградної цистометрії. Аналіз варіабельності ритму серця (VPC) є кількісним методом оцінки механізмів нейрогуморальної регуляції серця, співвідношення між симпатичним і парасимпатичним відділами вегетативної нервової системи (ВНС).

Метою дослідження було визначити особливості вегетативного забезпечення реалізації акта сечовипускання при ГАСМ, дати оцінку змінам показників варіабельності ритму серця при природному заповненні СМ і вивчити можливості корекції адаптаційних можливостей СМ з урахуванням фону вегетативної регуляції.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 63 хворих, всі жінки, з симптомами нижніх сечових шляхів, що відповідали критеріям діагностики Міжнародного товариства з утримання сечі (ICS) для гіперактивного сечового міхура. Виявлені клінічні особливості в обстежених хворих визначили вибір тієї чи тієї групи: 1 групу становили 29 жінок із «сенсорними» симптомами ГАСМ без інконтиненції, 2 групу – 16 жінок з ургентною формою нетримання сечі й 3 групу – 18 хворих на ГАСМ з алгічним синдромом. Всі хворі за 3 місяці до початку дослідження не отримували препарати, які могли вплинути на стан вегетативної нервової системи. Отримані дані були зіставлені з даними в контрольній групі (11 здорових жінок, які відповідають за віком основним групам).

Добове моніторування ЕКГ одночасно з реєстрацією добового ритму спонтанних сечовипускань з наступним спектральним аналізом варіабельності кардіоритму є нашою оригінальною розробкою, що дозволяє виявити закономірності зміни діяльності ВНС в умовах фізіологічного наповнення СМ, формування позиву до сечовипускання і за умов емоційного стресу зі специфічним «сечовим» компонентом, що дозволяє об'єктивувати адаптаційні можливості СМ.

Першим етапом дослідження всім пацієнтам проводили урологічне, гінекологічне, неврологічне обстеження для виключення соматичних захворювань, здатних спричинити симптомокомплекс ГАСМ. Також виконували оцінку об'єктивних та суб'єктивних симптомів гіперак-

тивного сечового міхура шляхом використання опитувальників якості життя хворих, інтенсивності алгічного синдрому, дизурічних симптомів. Всім пацієнтам проводили об'єктивне обстеження, оцінку скарг, даних анамнезу, УЗ-дослідження органів сечової системи з визначенням залишкової сечі, урофлоуметрію.

На другому етапі хворим призначали стандартну схему дослідження із двох діагностичних процедур: добове моніторування ЕКГ в умовах звичайної активності пацієнта, одночасно з реєстрацією добового ритму сечовипускання шляхом заповнення хворим щоденника сечовипускань, у якому хворі відзначали час появи першого позиву до сечовипускання, час появи інтенсивного позиву, імперативні позиви, епізоди нетримання сечі та час й обсяг кожного сечовипускання.

Добове моніторування ЕКГ проводили за допомогою апарата «DX-АКМ-03» (Росія), аналізували отримані результати з використанням комп'ютерної програми Нейрософт, показники ВРС автоматично розраховувалися з частотою запису 5 хв. Електроди накладали таким чином, щоб отримати відведення з максимальною амплітудою зубця R, що забезпечувало коректне розпізнавання комплексу QRS та аналіз отриманих даних [4].

Третім, основним етапом, проводили СА ВРС під час багаторазового, різною мірою наповнення і випорожнення сечового міхура за 24-годинний період. Для оцінки вегетативного балансу розраховували часові та спектральні показники ВРС. Відповідно до рекомендацій Комітету експертів Європейського товариства кардіологів та Північноамериканського товариства кардіостимуляції і електрофізіології оцінювали наступні тимчасові індекси ВРС: стандартне відхилення середньої тривалості всіх інтервалів R-R протягом доби (SDNN), стандартне відхилення середньої тривалості інтервалів R-R протягом 5-хвилинних інтервалів (SDANN), квадратний корінь із середнього квадратів різниць послідовних інтервалів R-R (rMSSD), відсоток послідовних інтервалів R-R, різниця між якими перевищує 50 мс (pNN50), середнє зі стандартних відхилень середніх значень тривалості інтервалів R-R протягом 5-хвилинних інтервалів (SDNIDX). Збільшення величин часових параметрів ВРС розцінювали як посилення парасимпатичного впливу, зниження - як активацію симпатичного [4]. Розраховували відношення загального числа інтервалів R-R до кількості інтервалів з найбільш частою тривалістю - триангулярний індекс або індекс напруги (ІН).

Активність відділів ВНС диференціювали за допомогою спектрального аналізу - визначали такі частотні значення ВРС: потужність спектру області низьких частот (0,05- 0,15 Гц) - LF, що відображає переважно вплив симпатичного

відділу ВНС, потужність спектру області високих частот (0,15 - 0,40 Гц) - HF, дозволяє судити про вплив парасимпатичного відділу ВНС. Дуже низькочастотні коливання (VLF) - 0,003- 0,04 Гц - імовірно відображають гуморальний вплив на регуляцію серцевого ритму. Розраховували симпато-парасимпатичний індекс - співвідношення низько і високочастотних компонентів (LF / HF) - своєрідний баланс симпатичної і парасимпатичної активності.

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики, вірогідність різниці середніх арифметичних величин визначали за допомогою t-критерію Стьюдента, достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Усі пацієнтки з ГАСМ пред'являли скарги на інтенсивні позиви до сечовипускання (ургентність), що підтверджувало діагноз ГАСМ. Середня кількість ургентних позивів у обстежених хворих склало 6 ± 1 , 5 рази на тиждень (від 2 до 8). У 18 хворих виявлено до двох ургентних позивів на добу, у 23 - від трьох до п'яти, у 21 - від п'яти до восьми ургентних позивів. В II групі кількість ургентних позивів в середньому склала 8 ± 1 , 5 рази на тиждень. Всі жінки відчували частішання сечовипускання, в середньому $13, 5 \pm 1$, 6 рази на добу. В першій групі у 8 хворих частота сечовипускань склала 9 разів на добу, у 11 хворих частота сечовипускань - 11 разів на добу, ще у 7 хворих - більше 13 разів на добу (в середньому - $11, 2 \pm 1$, 9 рази на добу). В II групі у більшості хворих (10 жінок) - більше 15 разів на добу, при цьому середня кількість сечовипускань склала $14, 3 \pm 1$, 7 на добу. Обсяг сечовипускань в середньому становив 110 ± 57 , 4 мл. Ноктурія з частотою $2, 7 \pm 1$, 3 за ніч була в 79 % спостережень.

Алгічний синдром помічено у 18 хворих на ГАСМ (третья група), при цьому у 11 жінок цисталгія була єдиною скаргою - проявлялася через частішання і хворобливість сечовипускання, відчуття печії, часто з відчуттям болю над лоном і в парауретральній зоні, різями в уретрі, дискомфортом в області сечівника, який характеризувався пацієнтками як постійна присутність позиву до сечовипускання з необхідністю періодичного натискання на область промежини або випорожнення СМ (за відсутності його наповнення).

За результатами анкетування виявлені деякі особливості перебігу ГАСМ - ремітуючий характер перебігу захворювання в 39 спостережень. При цьому загострення захворювання в 43 жінок пов'язано з емоційним стресом. 25 пацієнток відзначили відсутність частого сечовипускання або ургентних позивів в певних соціальних умовах - вдома, на відпочинку, при виконанні цікавої або термінової роботи. Гостра психотравмуюча подія в дебюті ГАСМ (протягом 12 місяців до появи перших симптомів) виявлено у 42 жінок в основній групі. Серед причин емоційного стресу

відзначені такі, як неутримання сечі у громадському місці (12 жінок), тривале утримання сечі у зв'язку з почуттям сорому (15 жінок), хвороба родичів у зв'язку із захворюванням органів малого тазу, невірна діагностика захворювань сечостатевої сфери (18 жінок), смерть близьких (12 жінок), розлучення, тривалі неприємності на службі (28 жінок).

При урофлоуметрії (проводили оцінку від 3 до 6 мікцій) у хворих ми спостерігали 3 вірогідні варіанти випорожнення СМ: у 38,7 % хворих - нормальне сечовипускання, у 26,9 % - стрімке у 34,4 % - обструктивне сечовипускання, що виявляється сплюсненням або переривчастістю урофлоуметричної кривої, зниженням швидкостей потоку сечі, збільшенням часу сечовипускання. Найбільш об'єктивний показник якості сечовипускання, у тому числі і при малих об'ємах СМ, характерних для ГАСМ – зниження коефіцієнта Кх (у нормі 0,3 - 0,6). Показник Кх відображає відношення середньої об'ємної швидкості до кількості випущеної сечі та дозволяє порівнювати флоуграми з будь-якими об'ємами, приводячи їх до стандартного параметру.

Дослідження СА ВРС було нами проведено в групі контролю для оцінки змін показників у нормі і визначення вектора їх спрямованості. Перш за все, оцінювали параметри СА ВРС в стані спокою і адекватність забезпечення адаптації при фізіологічному наповненні СМ. У спо-

кою в контрольній групі спостерігалась ейтонія з незначним переважанням парасимпатичних впливів. Під час позиву на сечовипускання, який формувався природним чином та оцінювався як позив слабкої інтенсивності, не вимагав довільних зусиль для утримання, ми відзначили статистично значимий приріст показників активності сегментарного парасимпатичної ланки ($p < 0,01$), відповідно з достовірним зниженням VLF ($p < 0,002$), зменшенням симпатико-парасимпатичного індексу ($p < 0,001$), підвищенням загальної потужності спектру Ptot ($p < 0,001$). У зв'язку з цим ми встановили, що нормальною адаптивною реакцією на фізіологічне наповнення СМ є збільшення парасимпатичної активації. При інтенсивному позиві до сечовипускання не спостерігали більш істотного перерозподілу показників спектру ВРС. Ці дані свідчили про збалансованість вегетативного тону та адекватність забезпечення резервуарної функції СМ.

При аналізі вихідних параметрів ВРС у хворих на ГАСМ з цисталгією (ІІІ група) відмічено зниження загальної активності ВНС (значень показника SDNN), підвищення ІН і переважання тону симпатичної нервової системи (збільшення значень показника LF / HF) в порівняно з такими у пацієнтів І та ІІ груп (табл. 1), що свідчило про найбільшу напругу регуляторних систем у хворих з ІІІ групи.

Таблиця 1

Аналіз вихідних часових показників ВРС у групах хворих

Показник	Величина показника (M ± m) в групах хворих			
	контрольна група (n - 11)	I група (n - 29)	II група (n - 16)	III група (n - 18)
SDNN, мс	141 ± 8	166 ± 18	118 ± 11*	98 ± 5*°
SDANN, мс	124 ± 15	103 ± 14	97 ± 11	92 ± 13
SDNN index, мс	54 ± 7	46 ± 10	35 ± 6	31 ± 7*
RMSSD, мс	27 ± 12	28 ± 15	25 ± 12	23 ± 9
ІН, %	21 ± 1,7	23,2 ± 1,4	25,4 ± 2,4	27,2 ± 1,4*

Примітка: Відмінності показників достовірні у порівнянні з такими: * - у хворих з контрольної групи; ° - у хворих з І групи (P < 0,05).

У 27 % жінок І групи, у 61 % жінок ІІ групи та 78 % жінок ІІІ групи в стані спокою спостерігали виражену симпатикотонію за рахунок переважання надсегментарних впливів VLF, сегментарних LF з відповідним підвищенням симпатико-парасимпатичного індексу. При СА ВРС в момент позиву до сечовипускання різної інтенсивності (табл. 2, 3), також не відзначали значущих змін показників розподілу потужнос-

тей спектра ВРС, хоча в основних групах, на відміну від групи контролю, позив був більш інтенсивним вже на етапі його природного виникнення, що, тим не менш, не викликало будь-яких зрушень у розподілі спектральних коливань, що свідчило про ригідність механізмів адаптації: забезпечення резервуарної функції СМ здійснювалося за рахунок переважного впливу надсегментарних структур.

Таблиця 2

Аналіз частотних показників ВРС у хворих II групи (n – 16)

Показник	Величина показника (M ± m)			
	спокій	перший позив до сечовипускання	інтенсивний позив до сечовипускання	нетримання сечі
VLF, %	47 ± 2,1	45 ± 2,4	46 ± 1,9	51 ± 2,5
LF, %	32 ± 2,3	33 ± 3,1	30 ± 2,9	32 ± 3,4
HF, %	21 ± 1,8	22 ± 2,6	14 ± 1,9	17 ± 2,9
LF/HF ум. од.	1,5±0,21	1,5±0,27	2,14±0,23	1,88±0,27

Таблиця 3

Аналіз частотних показників ВРС у хворих III групи (n – 18)

Показник	Величина показника (M ± m)		
	спокій	перший позив до сечовипускання	інтенсивний позив до сечовипускання
VLF, %	56 ± 2,4	54 ± 2,1	58 ± 2,7
LF, %	27 ± 3,0	25 ± 2,3	31 ± 2,6
HF, %	17 ± 1,9	19 ± 2,9	11 ± 1,7
LF/HF ум. од.	1,53±0,27	1,31±0,22	2,8 ± 0,41

Таким чином, при ГАСМ в період фізіологічного наповнення СМ у зв'язку зі зривом регуляторних можливостей не відбувається адекватного перерозподілу симпатико-парасимпатичних відносин у вигляді збільшення парасимпатичної активації. За рахунок напруги механізмів адаптації на фоні стресу відбувається більш раннє формування імперативного позиву.

У 11 хворих з ГАСМ (всі жінки з I групи) отримані дані СА ВРС в стані спокою і в ході уродинамічних тестів демонстрували переважання сегментарних парасимпатичних впливів при забезпеченні адаптації СМ і збалансованість вегетативного тонуусу даної групи пацієнток.

ВИСНОВКИ:

1. Дослідження спектрального аналізу варіабельності кардіоритму під час природного формування першого та інтенсивного позиву до сечовипускання за добу дозволяє виявити особливості вегетативного забезпечення акту сечовипускання у хворих на гіперактивний сечовий міхур.
2. Дослідженням встановлено, що у соматично здорових жінок реакцією на фізіологічне наповнення СМ з поступовим формуванням позиву до сечовипускання є сегментарна парасимпатична активація. У групі пацієнток ГАСМ з цисталгією у 78% хворих виявлено зниження активності сегментарних механізмів в регуляції тонуусу детрузора з компенсаторним напруженням надсегментарних. Забезпечення адаптації при інтенсивному

позиві до сечовипускання досягається напруженням центральних симпатичних впливів. У 61% пацієнток ГАСМ з ургентною інконтиненцією підвищення симпатичної активації спостерігається вже за незначного наповнення СМ. При імперативному сечовипусканні вихідні механізми забезпечення тонуусу детрузора реалізуються активацією симпатичної сегментарної ланки при збереженні підвищення надсегментарних симпатичних впливів. Це свідчить про те, що, навіть незначне наповнення СМ сприймається як істотний фізіологічний стрес, що супроводжується збільшенням симпатичних впливів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Григорашвили И.И. Гиперактивный мочевой пузырь: взгляд на проблему с позиций невролога / Григорашвили И.И., Шварков СБ., Акарачкова Е.С. Борисов В.В. // Вестник семейной медицины - 2009-№1 - с. 34-39.
2. Дехтяр Ю.М. Особливості патогенезу атрофічного цисто-уретриту при урогенітальних розладах у постменопаузі / Дехтяр Ю.М., Костев Ф.І. // Досягнення біології та медицини. - 2004. - № 1(3). - С.92 - 95.
3. Костев Ф.І. Лікування гіперактивного сечового міхура (ГАСМ) у хворих з доброякісною гіперплазією передміхрової залози (ДГПЗ) / Костев Ф.І., Дехтяр Ю.М., Кваша О.М. // Урологія. Додаток - 2010. - Том № 14.- С. 316-318.
4. Сандриков В.А. Холтеровское мониторирование ЭКГ / Сандриков В.А., Клименко В.С., Черепенина Н.Л. // М. - 2005. С. 84.

5. *Abrams P.* Muscarinic receptors: Their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder / Abrams P., Anderson K., Buccafusco J., et al. // *Br J Pharmacol.* – 2006. – 148(5). – P. – 565-578.
6. *Hubeaux K.* Autonomic nervous system activity during bladder filling assessed by heart rate variability analysis in women with idiopathic overactive bladder syndrome or stress urinary incontinence / Hubeaux K., Deffieux X., Ismael S.S., Raibaut P., Amarenco G. // *J Urol.* – 2007. – 178(6). – P. – 2483-7.
- Надійшла до редакції 11.04.2012*
Прийнята до друку 03.05.2012

© Урсуленко В.И., Руденко А.В., Купчинский А.В., Береговой А.А.,
Лебедева Е.О., Собинов Д.С., Прудкий И.И., 2012

УДК 612.466:616.132.2] - 089.168

**В.И. УRSULENKO, А.В. РУДЕНКО, А.В. КУПЧИНСКИЙ, А.А. БЕРЕГОВОЙ,
Е.О. ЛЕБЕДЕВА, Д.С. СОБИНОВ, И.И. ПРУДКИЙ**

ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОРОНАРНОЙ И ПОЧЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ

*V. URSULENKO, A. RUDENKO, A. KUPCHYNSKYI, O. BEREGOVYI,
E. LEBEDEVA, D. SOBINOV, I. PRUDKIY*

SURGICAL ASPECTS OF CORONARY AND RENAL PATHOLOGY IN MYOCARDIAL REVASCULARIZATION ON THE BEATING HEART

«ГУ» НИССХ им. Н.М. Амосова АМН Украины, Украина, Киев

Ключевые слова: стеноз почечных артерий (СПА), стентирование СПА, ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Резюме: Зміну показників функції нирок (сечовини, азоту сечовини і креатиніну) проаналізували у 81 пацієнта із стенозом ниркових артерій (СНА) в поєднанні з ІХС. Залежно від термінів проведення стентування СНА по відношенню до операції шунтування коронарних артерій (ШКА) пацієнти були розділені на 4 групи. Аналіз отриманих даних показав, що незалежно від часу виконаного стентування або навіть без усунення СНА, досліджувані показники функції нирок практично не змінювалися, очевидним було зниження АТ у всіх групах. Ретроспективний аналіз отриманих даних показав, що усунення СНА, не мали позитивної дії на функцію нирок, проте сприяли зниженню артеріального тиску. Рутинне застосування стентування ниркових артерій з метою поліпшення функції нирок перед операцією ШКА не має переваг.

Summary. Assess impact of renal artery stenosis (RAS) angioplasty on renal function, need and timing of this procedure during coronary artery bypass grafting (CABG). Changes of renal function parameters (urea, urea nitrogen and creatinine) were analyzed in 81 patients with RAS in combination with ischemic heart disease. Depending on the timing of RAS stenting in relation to the CABG operation patients were divided into 4 groups. Analysis of the data showed that regardless of time or performed RAS stenting or without it the investigated parameters of renal function hardly changed, decrease of blood pressure in all groups was apparent. Retrospective analysis of data showed that the elimination of RAS had no positive effect on renal function, however, helped to reduce blood pressure. Routine use of renal artery stenting for renal function improvement before CABG surgery has no advantages.

ВСТУПЛЕНИЕ. Оценка степени риска развития интра- и послеоперационных осложнений, связанных с сопутствующей патологией других органов, при подготовке и выполнении операций шунтирования коронарных артерий (ШКА) у пациентов с ИБС имеет важное тактическое значение, так как это значительно влияет на конечный результат и госпитальные затраты.

Достоверных статистических данных часто-

ты сочетания стенозов просвета коронарных и почечных артерий (ПА) мы не встретили, хотя есть сообщения, что среди пациентов с ИБС стенозы ПА встречаются примерно в 30% случаев и в 70-85% случаев причиной сужения просвета почечных артерий является атеросклероз [1]. Однако, до настоящего времени не выработаны подходы по их лечению у пациентов, которым требуется проведение операции по реваскуляризации миокарда. Отсутствуют данные о риске выполнения операции ШКА при наличии сужения просвета одной или обеих почечных артерий (СПА), частоте развития почечной недостаточности, требующей интенсивной медикаментозной терапии или диализа.

Урсуленко Василий Иванович
тел.: (0 44) 275 50 29

В то же время в литературе представлено достаточно достоверных данных [2,3,4,5,6], что устранение СПА с помощью ангиопластики (АП) и стентирования не способствует улучшению показателей функции почек в ближайшем и отдаленном периоде, однако способствует снижению артериальной гипертензии (АГ). Отсутствие единого мнения в отношении сроков выполнения ангиопластики СПА, ее необходимости при установлении показания для выполнения операции ШКА и вышеизложенное явилось обоснованием актуальности изучения этой проблемы.

Цель. Ретроспективно оценить степень риска операции шунтирования коронарных арте-

рий (ШКА) при наличии стеноза почечных артерий (СПА), необходимость его устранения до, одномоментно или после операции, оценить влияние стентирования СПА на показатели функции почек и динамику АГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В НИССХ им. Н.М. Амосова, за период с 2001- 2010 годы, при графии брюшной аорты у 6812 пациентов с ИБС, функционально значимые СПА (сужение просвета $\geq 70\%$) были выявлены у 81 (1,2%) пациента.

Клиническая характеристика пациентов и варианты поражения коронарных артерий представлены в табл. 1

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых пациентов (n=81)

Клинический показатель	Количество и %	
Возраст	61,4 \pm 6,4	
Пол	М	88,8
	Ж	11,2
Сопутств. болезни		
- АГ	65	80,2
- болезни почек	23	28,5
- сахарный диабет	4	4,9
СППА	31	38,2
СЛПА	29	35,8
Стеноз обеих ПА	21	25,9

Примечания: СППА – стеноз правой почечной артерии, СЛПА – стеноз левой почечной артерии, ПА – почечная артерия

Оценка функции почек проводилась по изменению уровня мочевины (норма – 2,5-8,3ммоль/л) и креатинина (норма – 40-110мкмоль). Контролировали удельный вес мочи, фильтрацию, осмолярность крови. АД измеряли по методу Короткова.

В зависимости от соотношения сроков стентирования и операции шунтирования коронарных артерий пациенты были разделены на 4 группы.

1-ю группу (n=21) составили пациенты, у которых при коронарографии и одномоментной графии брюшной аорты был выявлен СПА. Из них у 13 пациентов было диагностировано поражение КА, у 8- КА были без признаков стенозирующего атеросклероза. Всем им выполнено стентирование СПА. Подгруппе из 8 пациентов рекомендовано наблюдение у нефрологов, остальным 13 рекомендовано явиться в институт через 3 месяца на операцию ШКА. Из 13 никто не приехал.

В 2-ю группу (n=20) включены пациенты, у которых первым этапом устранены СПА, а через 3 \pm 0,5 мес. они приехали в институт и им выполнена операция ШКА.

В 3-ю группу (n= 29) включены пациенты,

которым устранение стеноза ПА и операция ШКА выполнялись в тот же или на следующий день (гибридные операции).

В 4-ю группу (n=11) включены пациенты, где ШКА выполнялась без устранения СПА.

Статистическое сравнение производилось с помощью t-критерия (Стьюдента), поскольку данные были распределены по нормальному закону (при необходимости вводилась поправка Bonferroni).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. 1-я группа, где при плановой коронарографии и одновременной обзорной графии брюшной аорты были выявлены стенозы почечных артерий, была разделена на 2-е подгруппы. Основанием для этого послужило то, что у 8 пациентов не было выявлено атеросклеротического поражения КА и стенозы ПА возможно были неатеросклеротического генеза. Эти пациенты не страдали АГ, исходные показатели функции почек были в пределах нормы до стентирования и после него, контраст не повлиял на эти показатели. В анамнезе этих пациентов болезней почек не отмечено. Им рекомендовано наблюдение у кардиолога и нефролога. У 13 пациентов при коронарографии были выявлены сужения просвета

КА атеросклеротическими бляшками и стенозы просвета ПА. В этой подгруппе показатели выделительной функции почек в крови пациентов (табл.2) были увеличены в 3 раза, основную роль в этом повышении сыграли болезни почек. Вне

зависимости от болезней почек у них отмечена стойкая АГ. После выполненного стентирования стеноза ПА уровень показателей в ближайшие дни практически не изменился.

Таблица 2

Показатели функции почек с изолированными стенозами почечных артерий и в сочетании со стенозами коронарных артерий (n=21)

Функциональный показатель	Изолированный стеноз почечных артерий (n=8)		Сочетанные стенозы почечных и коронарных артерий (n=13)	
	исходные	после АП	исходные	после АП
Мочевина норма-2,5-8,3ммоль/л	6,0±1,7	6,3±1,5	15,9±3,2	15,5±4,0
Креатинин норма-40-110мкмоль/л	86,5±5,3	81,9±9,5	190,0±30,5	186,5±13,6
АД сист.	128,5±5,5	130,5±4,9	165,5±5,0	138,2±5,8*
АД диаст.	75,0±5,0	78,5±4,5	98,8±2,9	80,6±5,0*
Болезни почек	0	0	4 (30,7%)	4 (30,7%)

Примечание: *-Различие показателя статистически значимо, p<0,05

Достоверно снизилось АД, особенно диастолическое давление (разница средних значений в группе сочетанной патологии составляет 16,3% для систолического АД и 18,4% для диастолического АД). На основании этих данных уже можно предположить, что изолированные стенозы ПА, возможно не обусловленные системным атеросклерозом и при отсутствии типичных болезней почек, не всегда сопровождаются АГ и сниженной функцией почек. Системный атеросклероз, включая поражения КА, способствует ухудшению этих показателей, особенно если стеноз ПА сочетается с болезнями почек (мочекаменная болезнь, кисты, нефропатии). Данными о влиянии стенозов ПА на развитие болезней почек мы не располагаем, хотя взаимосвязь, видимо, есть, и эта проблема требует своего решения.

2-ю группу составили пациенты, у которых стенозы КА сочетались со стенозами ПА, и им первым этапом была выполнено стентирование сужения просвета ПА, затем через 3±0,5 мес. они приехали в институт и им была выполнена операция ШКА.

Динамика показателей функции почек и АД пациентов 2-й группы представлена в таблице 3.

Таблица 3

Динамика показателей функции почек и АД после стентирования ПА у пациентов 2-й группы через 3±0,5 мес. (n=20)

Функциональный показатель	Исходные показатели	После стентирования	Через 3±0,5 мес.
Мочевина (2,5-8,3ммоль/л)	8,6±1,5	8,4±3,2	11,3±5,3*
Креатинин (40-110мкмоль/л)	132,6±15,3	122,3±12,4*	122,0±10,5
АД мм.рт.ст. сист. диаст.	139,3±14,8 92,8±3,9	132,9±14,8 85,0±5,5*	120,9±6,6* 63,6±5,5*
Болезни почек (МКБ, кисты)	7 (35,0%)	7 (35,0%)	7 (35,0%)

Прмечание: *- Различие показателя статистически значимо, p<0,05

При сужении просвета почечных артерий более 70%, показатели выделительной функции почек находились в пределах верхней границы нормы, АД контролировалось медикаментозной терапией. После стентирования стенозов ПА эти

показатели практически не изменились. В среднем через 3мес., несмотря на устранение стеноза ПА и приема рекомендованных кардиологом и нефрологом лекарств, выведения шлаков из организма не только не улучшилось, а даже не-

достовірно ухушло. Стабілізувалося АД, потреба в прийомі лікарства для його зниження зменшилася в течение цих місяців. Сравнительний аналіз динаміки цих показателів дозволяє заключити, що розраховувати на улущення функції нчок після стентування СПА і затем виконати операцію ШКА в отсроченому періоді без ризику розвитку нчочної недостаточності не представляється можливим. Всім їм була виконана операція ШКА, улущення функції нчок і летальних ісходів по другим причинам не було. Возможно, стентування СПА і операцію ШКА лущше делать в один етап?

Група пацієнтів, которым стентування стеноза ПА і операція ШКА виконувалися в

один день (или на следующий, гибридные операции), составила 29 пациентов.

Как и в предыдущей группе уровень мочевины, и креатинина находились на уровне верхней границы нормы и практически не изменились после стентирования и после операции ШКА на момент выписки из стационара. Один пациент, которого мы условно отнесли к этой группе, умер после дилатации стеноза ПА. Причиной смерти явилось кровотечение в забрюшинное пространство в результате разрыва почечной артерии - редкое осложнение, связанное с выполнением самой процедуры. Как и в предыдущих группах достоверно наблюдалась тенденция снижения АД (табл.4).

Таблица 4

Динамика показателей функции почек и АД у пациентов 3 группы, которым стентирование стеноза ПА и операция шунтирование коронарных артерий выполнялись в один (или на следующий) день (n=29)

Функциональный показатель	Исходные показатели	После ангиопластики ПА	После операции ШКА
Мочевина (2,5-8,3 ммоль/л)	8,7±3,2	9,3±3,3	9,2±3,7
Азот мочевины (1,5-3,5 ммоль/л)	4,3±0,7	4,5±1,2	5,4±1,4
Креатинин (40-110 мкмоль/л)	123,2±7,6	90,0±10,5	135,2±15,7*
АД сист. диаст.	144,6±12,6	121,3±8,4	132,6±17,5
	81,0±6,4	82,5±6,6	70,3±7,8*
Болезни почек (МКБ, кисты)	9 (31%)	9 (31%)	9 (31%)

Примечание: *- Различие показателя статистически значимо, $p < 0,05$

В 4-ю группу были включены пациенты, которым операция ШКА выполнялась при наличии стеноза ПА без его устранения, с разным уровнем нарушения показателей выделительной функции почек в крови пациента, после нескольких дней медикаментозной подготовки (табл.5). 2 оперированным пациентам из этой группы потребовалось провести несколько сеансов диализа, однако не по причине наличия стеноза ПА. У первого больного возникло послеоперационное

кровотечение – была выполнена реторакотомия. Большая кровопотеря и большой объем перелитой крови привели к улущению функции почек, что потребовало проведения 2-х сеансов диализа. У второго больного исходно были очень высокие шлаки и после операции ему было проведено 8-м сеансов диализа. Эти пациенты выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

Таблица 5

Динамика показателей функции почек и АД, у которых операция ШКА выполнялась без рутинного устранения стенозов почечных артерий (n=11)

Исследуемые показатели функции почек	Средн. показатель у 9 больных		Пок-ли функции почек у 10-го б-го		Показатели функции почек у 11-го больного	
	До ШКА	После ШКА	До ШКА	После ШКА	До ШКА	После ШКА 1, 2, 3, 4 день
Мочевина	7,4	9,2*	7,4	18,5	39,5	17,0.19,3.14,9.16,3
Азот мочевины	3,1	4,8	1,6	4,3	12,3	- 10,8 7,8 7,1
Креатинин	110	168*	82	332	715	506 279 270 208
АД сист. диаст.	140	137	160	145	148	135
	90	87	90	90	85	80

Продолжение табл. 5

Исследуемые показатели функции почек	Средн. показатель у 9 больных		Пок-ли функции почек у 10-го б-го		Показатели функции почек у 11-го больного	
	До ШКА	После ШКА	До ШКА	После ШКА	До ШКА	После ШКА 1, 2, 3, 4 день
Болезнь почек в анамнезе (МКБ, кисты)	2(22,2%)		0		Исходная болезнь почек (МКБ, кисты почек, аденома простаты).	
Интра- и послеоперацион. осложнения и др. особеннсти	Без особенностей		п/о кровотечение, реторакотомия, трансфузия компонентов крови 2 сеанса диализа.		Для снижения уровня шлаков в крови больного, после операции ШКА, было проведено 8 сеансов гемодиализа	

Примечание: *- Различие показателя статистически значимо, $p < 0,05$

Из вышеизложенного можно заключить, что стентирование не оказывает положительно-го влияния на функцию почек и сама процедура не безопасна.

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что больным ИБС с сочетанным поражением сосудов почек, которым требуется проведение операции ШКА, от рутинного устранения стенозов ПА лучше воздержаться.

В этой группе больных, при выполнении операции ШКА, необходимо максимально исключить нефротоксические лекарства, избегать осложнений, которые могут привести к увеличению длительности операции и потребовать трансфузий больших объемов компонентов крови.

Полученные результаты ретроспективного исследования склоняют к использованию терапевтических подходов у пациентов со стенозом ПА и исключению факторов, отрицательно влияющих на функцию почек.

Хорошо подготовленная и проведенная операция позволяет избежать и таких процедур, как диализ.

За последние 3 года потребность в проведении диализа после операции ШКА возникла у 7 оперированных пациентов (табл. 6), однако ни в одном случае причиной развития угрожающей жизни почечной недостаточности не был стеноз ПА.

Таблица 6

Характеристика пациентов после операция ШКА, у которых в послеоперационном периоде потребовалось проведение диализа

Диагноз	Операция (кол-во)	Болезнь почек	Послеоперационные осложнения	Кол-во диализов
Изолиров. ИБС	ШКА (4)	4	п/о кровотечение (1500мл) - 1 исходное острое повреждение почек - 3	2 сеанса 4 сеанса
ИБС+ стеноз ПА	ШКА (2)	1	кровопотеря. трансфузия эритроцитов, острое повреждение почек - 1 острое повреждение почек - 1	2 сеанса 6 сеансов
ИБС + 1 почка	ШКА (1)	1	острое повреждение почек	1 сеанс

Ни один пациент из этой группы не умер, все они выписаны в удовлетворительном состоянии.

ВЫВОДЫ:

1. В группе пациентов с неосложненными формами ИБС стенозы ПА встретились в 1,2% случаев. Чаще они встречались у мужчин. Стенозы правой, левой и обеих ПА выявлены примерно в одинаковом проценте случаев.
2. Ретроспективный анализ полученных данных показал, что перкутанные вмешательства на ПА, выполненные в разное время по отноше-

нию к операции ШКА, не повлияли на функцию почек, однако наблюдалось снижение АД.

3. Рутинное применение стентирования почечных артерий с целью улучшения функции почек перед операцией ШКА, не влияет на риск развития почечной недостаточности во время операции и послеоперационном периоде, в то время как сама процедура в боль-

шей мере может стать причиной фатальных осложнений.

4. Выполнение операций ШКА на работающем сердце при наличии стеноза ПА, позволяет избежать ухудшения работы почек, даже при исходно сниженной их функции, с учетом обоснованно подобранной медикаментозной терапии и профилактики развития интра- и послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Акчури́н Р.С. К вопросу о комплексном лечении мультифокального атеросклероза / Р.С. Акчури́н, Я.Б. Брандт, Л.А. Ши́ряев и др. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – Москва. – 1996. – №6. – с.265.
2. Либимов А.И. Влияние функционального состояния почек на результаты хирургического лечения ИБС / А.И. Либимов, А.М. Волков, Д.Д. Юрченко // Бюллетень НЦССХ им.А.А.Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания., 15 Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. – Москва, 6-9 декабря. – 2009. - с.79.
3. Вах I. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial / I. Вах, А.Ж. Woitteiz, Н.Ж Kouwenberg. et al. // Ann Intern Med. – 2009. – V.150 (12). – P. 840-848.

4. Cooper C.J. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial / C.J. Cooper, T.P. Murphy, A. Matsumoto et al. // Am Heart J. – 2006. – V.152. – P.59-66.
5. Patel M.R. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness criteria for coronary revascularization: A report by the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology Endorsed by the American Society of Echocardiography, the Heart Failure Society of America, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography / M.R. Patel, G.J. Dehmer, J.W. Hirshfeld, P.K. Smith, J.A. Spertus // J Am Coll Cardiol. - 2009. – V. 53. – P.530-553.
6. Pearce J.D. Progression of atherosclerotic renovascular disease: A prospective population-based study / J.D. Pearce, B.I. Craven, T.E. Craven et al. // J Vasc Surg. – 2006. – V.44. – P. – 955-962. – Discussion P.962-963.

Надійшла до редакції 13.03.2012

Прийнята до друку 12.04.2012

© Яцишин Р.І., Ліснянська І.С., 2012

УДК: 546.47+577.115+616.61-002.3

Р.І. ЯЦИШИН, І.С. ЛІСНЯНСЬКА

ВИВЧЕННЯ РІВНЯ ЦИНКУ І АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ

R. YATSYSHYN, I. LISNYANSKA

STUDY OF ZINC LEVEL AND THE ANTIOXIDANT PROTECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ

Ключові слова: хронічний пієлонефрит, цинк, антиоксидантний захист, каталаза, супероксиддисмутаза.

Резюме. Обследовано 88 больных хроническим пиелонефритом в возрасте от 18 до 74 лет. У всех больных определяли содержание цинка в крови, уровень каталазы, супероксиддисмутазы в сыворотке крови по стандартным методикам. Доказан дефицит цинка и нарушения процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы защиты (АОЗ), что выражалось снижением активности АОЗ. Выявление недостаточности содержания цинка может быть одной из причин нарушений системы ПОЛ-АОЗ, требующих коррекции дисбаланса металлов в организме и служит маркером тяжести инфекционного процесса и напряженности иммунного ответа.

Summary. The study involved 88 patients with chronic pyelonephritis in the age from 18 to 74 years. All patients determined the content of zinc in the blood, the level of catalase, superoxide dismutase in serum by standard methods. It was proved deficiency of essential microelement zinc and violation of lipid peroxidation (LPO) and antioxidant protection (AOP), which was expressed in decreased activity of antioxidant protection. Detection of zinc deficiency may be one reason for violations of LPO-AOP, requiring correction of imbalance of metals in the body and serve as a marker of infection severity and intensity of immune response.

Ірина Степанівна Ліснянська
e-mail: iralisl@yandex.ru

Вступ. Інтерес до хронічного пієлонефриту (ХПН) обумовлений тим, що це неспецифічне інфекційно-запальне захворювання ниркового інтерстицію з послідовним ураженням усіх ниркових структур, що призводить до формування вогнищового нефросклерозу [7]. У рамках сучасних протоколів основою протирецидивного лікування пієлонефритів є антимікробна терапія. Втім, результати аналізу ефективності етіотропної терапії при різних формах хронічного пієлонефриту не завжди задовільні. Показано, що тривала антибактеріальна терапія пієлонефритів у ряді випадків недостатньо ефективна внаслідок трансформації спектра уропатогенів, підвищення їх інвазивних властивостей та полірезистентності до уросептиків [9]. Існують дані, що підвищення ефективності антибактеріальної терапії можна досягти за рахунок індивідуалізації патогенетичної терапії [3, 10]. Тому інтерес до вивчення патогенетичних аспектів формування рецидивного мікробно-запального процесу в нирках останніми роками цілком обґрунтований. В даний час встановлено, що ХПН слід розглядати не тільки як місцеве ураження ниркових структур, але і як загальне захворювання організму при якому порушуються всі види обміну речовин, в тому числі і мікроелементів [4, 5].

В нормі в організмі людини підтримується певний мікроелементний баланс. Порушення гомеостазу мікроелементів (МЕ) відіграє суттєву роль в етіології і патогенезі багатьох захворювань. Так, наприклад, атеросклероз, завжди супроводжується дефіцитом цинку і ванадію. Окрім дисбалансу йоду, як причинного фактора дисфункції щитоподібної залози ендемічного і неендемічного походження, встановлені специфічні порушення обміну цинку і хрому при цукровому діабеті; порушення абсорбції міді в шлуково-кишковому тракті як наслідок дефіциту Х-хромосоми – хвороба Менкеса, мідний токсикоз – хвороба Вільсона-Коновалова [8].

Підвищений інтерес до проблеми мікроелементного дисбалансу є не випадковим, оскільки саме есенціальні мікроелементи приймають активну участь в окисно-відновних процесах, вуглеводному, білковому і жировому обміні, входять в склад металоферментів, є активаторами ферментів і їх інгібіторами, впливають на розвиток запалення і регуляцію внутрішньоклітинних функцій [1]. Аспекти ролі металів, в першу чергу змінної валентності, в реакціях ПОЛ при хронічному пієлонефриті вивчені недостатньо. Відомо, що цинк (Zn) володіє антиоксидантним ефектом, оскільки є кофактором в процесі стабілізації цитоплазматичних мембран, пошкоджених продуктами ПОЛ, окрім того запобігає всмоктуванню прооксидантних МЕ [11]. Цинк також є необхідним для синтезу медіаторів запалення, наприклад С-реактивного білка [4]. Окрім того, цинк є компонентом фермент-

них активаторів секреції і реабсорбції речовин у ниркових каналцях [5].

Висока токсичність продуктів перліпоксигенації поряд із зниженням активності антиоксидантного захисту на тлі мікроелементних порушень, у тому числі базового мікроелемента цинку, призводить до порушень цілісності клітинних мембран ниркових клітин, дезінтегрує відновні процеси [6], що послужило передумовою для вивчення вмісту деяких есенціальних мікроелементів у цільній крові та сечі хворих на хронічний пієлонефрит.

Мета дослідження. Метою нашого дослідження було вивчення вмісту цинку в цільній крові, особливостей антиоксидантного захисту у хворих на хронічний пієлонефрит та обґрунтування доцільності застосування цинквмісних препаратів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Під нашим спостереженням перебували 88 хворих на хронічний пієлонефрит (ХПН) в стадії загострення та 25 практично здорових осіб, які склали контрольну групу, репрезентативну основній групі. Діагностику ХПН здійснювали згідно наказу МОЗ України №593 від 02.12.2004 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія»» [7]. Функціональний стан нирок оцінювали за показниками швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою Cockcroft-Gault (мл/хв/1,73 м²).

Хронічний пієлонефрит частіше зустрічався у осіб молодого і середнього віку, відповідно у 40,8% і 44,7%. Частка осіб похилого віку становила 14,5%. У більшості пацієнтів (47,7%) тривалість анамнезу ХПН складала 5-10 років. Серед когорти обстежених хворих залежно від ступеня порушення азотовидільної функції нирок хронічну хворобу нирок (ХХН) I стадії виявляли у 52,3% хворих, а ХХН II стадії – у 47,7% хворих.

Мікроелемент цинк у цільній крові визначали методом атомно-абсорбційної спектроскопії на апараті С-115 ПК. Про стан антиоксидантного захисту (АОЗ) судили на основі кількісного визначення каталази (К) за А. Бахом і С. Зубковою та супероксиддисмутази (СОД) [2].

Для об'єктивного судження про ступінь вірогідності результатів дослідження був застосований варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів із використанням пакету статистичних програм "Microsoft Excel". При проведенні статистичної обробки обчислювали середню арифметичну величину (М), середнє квадратичне відхилення (σ), середню похибку (τ), вірогідність різниць результатів дослідження (р). Для з'ясування кореляційного взаємозв'язку між окремими показниками визначали коефіцієнт рангової кореляції (r).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Одним із механізмів пошкодження тканини нирок при хронічному пієлонефриті є активація перекисного окислення ліпідів, яка потенціює процеси пошкодження і руйнування епітелію, виснажує природні процеси регенерації. Активність процесів перліпооксигенації контролюється антиоксидантною системою. За умов послаблення однієї

з ланок АОЗ спостерігається активація процесів ПОЛ. Враховуючи дані літератури про те, що у хворих на ХПН спостерігається значна активація мембранодеструктивних процесів внаслідок порушення рівноваги в системі ПОЛ-АОЗ, ми проаналізували виразність цих змін в залежності від тривалості захворювання та ступеня порушення азотовидільної функції нирок (табл. 1).

Таблиця 1.

Вміст каталази, супероксиддисмутази і цинку в крові у хворих на хронічний пієлонефрит залежно від тривалості хвороби

Показник	Контроль (n=25)	Хворі на ХПН (n=88)		
		I група <5 років (n=14)	II група 5-10 років (n=50)	III група >10 років (n=24)
К, мг H ₂ O ₂ /мл	11,82±0,12	8,76±0,09 p<0,05	8,43±0,11 p<0,05 p ₁ <0,05	8,07±0,08 p<0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
СОД, %	67,00±1,24	37,42±1,02 p<0,001	33,45±0,68 p<0,001 p ₁ <0,05	30,52±1,06 p<0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Zn, мкг %	0,724±0,011	0,618±0,011 p<0,05	0,588±0,008 p<0,01 p ₁ <0,05	0,567±0,009 p<0,01 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05

Примітки: p - вірогідність різниць показників I, II, III групи порівняно з групою здорових осіб;
p₁ - вірогідність різниць показників II і III групи порівняно з I групою;
p₂ - вірогідність різниць показників III групи порівняно з II групою.

Аналізуючи активність системи АОС залежно від тривалості ХПН, можна стверджувати, що при тривалому перебігу недуги відбувається зниження рівнів антиоксидантних ферментів. Так, порівняно з контролем, рівень каталази і супероксиддисмутази у хворих із тривалістю недуги до п'яти років достовірно був нижчим (p<0,05), а у порівнянні з іншими групами – вищим (p₁<0,05). Вміст каталази і супероксиддисмутази в крові також достовірно відрізнявся у всіх групах (p₁<0,05, p₂<0,05) і зменшувався залежно від тривалості захворювання. Очевидно, це є реакцією на тривале підвищення вільнорадикальних процесів, яке призводило до виснаження антиоксидантного захисту організму.

Нами простежено залежність вмісту цинку від тривалості ХПН. Достовірне зниження вмісту цинку в крові спостерігається вже після 1-го року захворювання, при тривалості хронічного пієлонефриту 1-5 років становив 0,618±0,011 мкг %, що достовірно відрізнявся від групи контролю (p<0,05). Із подовженням тривалості захворювання рівень цинку динамічно знижувався до 0,567±0,009 мкг % (p<0,01) при тривалості ХПН довше 10 років.

Результати дослідження рівня цинку і показників АОЗ залежно від ступеня порушення азотовидільної функції нирок при ХПН наведені у табл.2.

Таблиця 2

Вміст каталази, супероксиддисмутази і цинку в крові у хворих на хронічний пієлонефрит залежно від стадії хронічної хвороби нирок

Показник	Контроль (n=25)	Хворі на ХПН (n=88)	
		ХХН I (n=46)	ХХН II (n=42)
К, мг H ₂ O ₂ /мл	11,82±0,12	8,57±0,11 p<0,001	8,21±0,12 p<0,001 p ₁ <0,05
СОД, %	67,00±1,54	36,00±1,22 p<0,001	31,20±0,66 p<0,001 p ₁ <0,05

Продовження табл. 2

Показник	Контроль (n=25)	Хворі на ХПН (n=88)	
		ХХН I (n=46)	ХХН II (n=42)
Zn, мкг%	0,724±0,012	0,607±0,015 p<0,001	0,537±0,013 p<0,001 p ₁ <0,05

Примітки: 1.p - вірогідність різниць показників порівняно з групою здорових осіб;
2.p₁ - вірогідність різниць показників залежно від стадії ХХН.

Із наведених даних видно, що у крові хворих на хронічний пієлонефрит виявлено значне зниження рівня ферментів антиоксидантного захисту. Виснаження антиоксидантної системи було властиве для обох груп хворих. Так, у хворих з ХХН I і II стадії виявлено достовірне зниження каталази і супероксиддисмутази в порівнянні з контролем (p<0,001). Дані показники також достовірно відрізнялись між собою в двох групах (p₁<0,05), що показує поглиблення патологічних змін з порушенням функції нирок. Також нами було встановлено, що в крові у хворих на хро-

нічний пієлонефрит виявлені значні коливання вмісту цинку. Виражений дефіцит цинку був властивий для обох груп хворих. Так, у хворих на ХХН I і II відзначено достовірне зниження вмісту цинку порівняно із контролем (p<0,001). Показники цинку в сироватці крові обох груп достовірно відрізняються між собою (p₁<0,05).

Із метою встановлення взаємозв'язків між вмістом цинку та показниками антиоксидантного захисту нами проведено кореляційний аналіз між вмістом цинку в крові та рівнями каталази (рис. 1) та супероксиддисмутази (рис. 2).

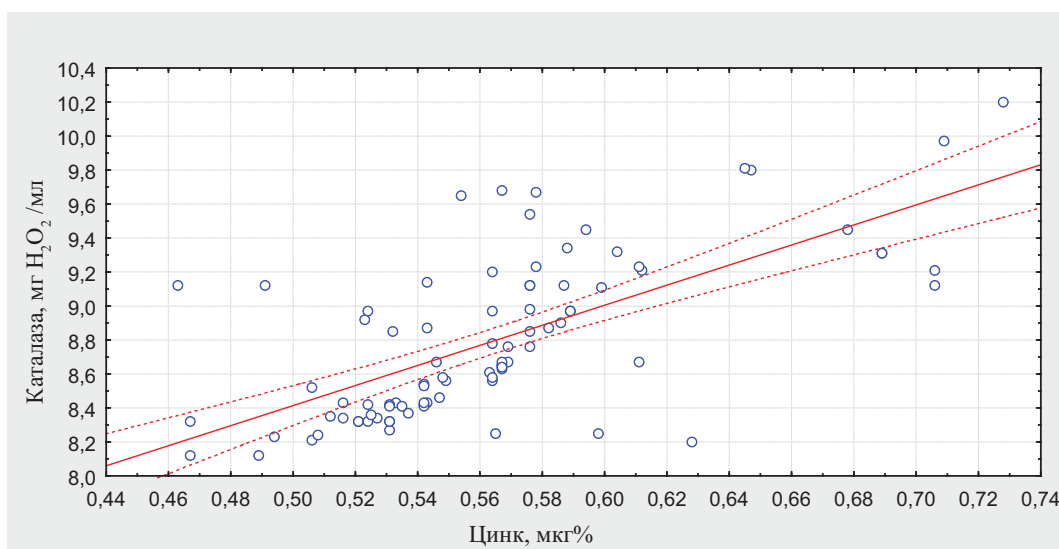


Рис.1. Кореляційний зв'язок між показниками цинку і каталази у хворих на хронічний пієлонефрит.

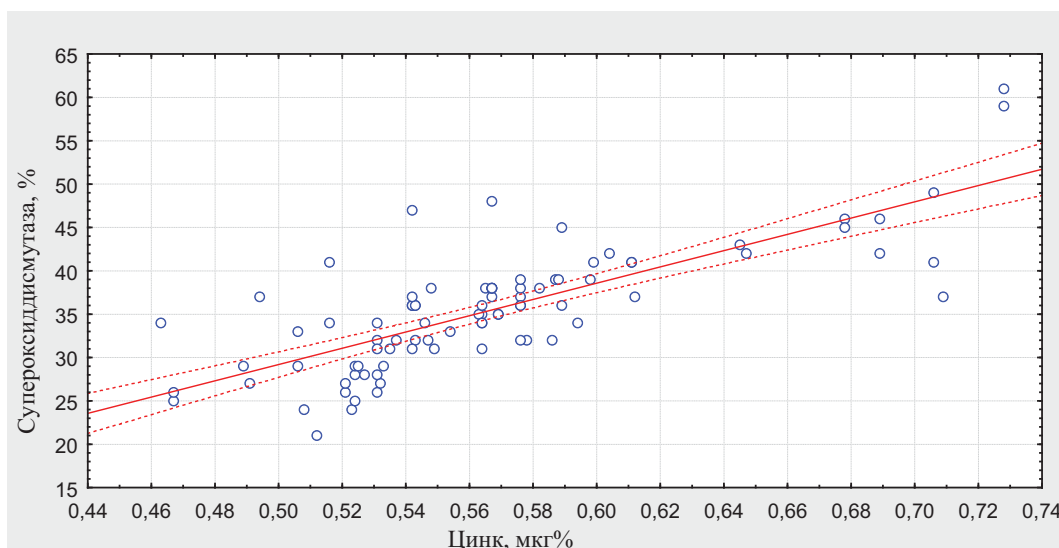


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між показниками цинку і сурпероксиддисмутази у хворих на хронічний пієлонефрит.

Аналізуючи отримані результати, виявлено що між вмістом цинку в крові та ферментами антиоксидантного захисту встановлена достовірна залежність.

Існував середньої сили прямий кореляційний зв'язок між вмістом цинку в крові і рівнем каталази ($r=0,672$, $p<0,01$) та сильний прямий кореляційний зв'язок між вмістом цинку в крові та рівнем супероксиддисмутази ($r=0,772$, $p<0,001$).

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Завдяки проведеним дослідженням встановлено зниження вмісту цинку у крові хворих на хронічний пієлонефрит. Знижений вміст цинку, можливо, пояснює важкість інфікування при ХПН, оскільки цей мікроелемент вважається маркером високої чутливості до інфекції. Велике значення в розвитку хронічного пієлонефриту має зниження імунітету. В ряді досліджень інших вчених встановлено чіткий взаємозв'язок дефіциту цинку з імунними порушеннями. До проявів цинкдефіциту в організмі відносять вторинний імунodefіцит з гіпогаммаглобулінемією, лімфоаденопатією [5, 6]. Деякими вченими виявлені прямі кореляційні зв'язки між рівнем цинку в сироватці крові і вмістом Т-лімфоцитів у хворих на пієлонефрит. Дефіцит цинку при пієлонефриті сприяє зменшенню популяції природних кіллерів, знижує здатність нейтрофілів до внутріклітинного знищення мікроорганізмів [4].

Таким чином, узагальнюючи дані літератури і результати наших досліджень, можна зробити припущення про те, що однією з провідних причин розвитку дефіциту цинку у даної категорії хворих є посилення процесів виведення з сечею в результаті ураження тубулоінтерстиціальної тканини нирок і порушення реабсорбції, а також посилення його використання в умовах запального процесу і окисного стресу. Крім того, значна роль належить підвищенню використання цинку в процесах репарації і регенерації. В свою чергу, внаслідок розвитку недостатності цинку в даних хворих може бути посилення перекисного окислення ліпідів і формування так званого «порочного кола». Дефіцит цинку може обумовлювати пошкодження клітин і внутріклітинних структур, в тому числі і в нирках і підтримувати в них запальні і дистрофічні зміни.

ВИСНОВКИ:

1. При хронічному пієлонефриті простежується зниження рівня цинку в крові. Встановлено що дефіцит цього мікроелементу достовірно збільшується при прогресуванні азототвірної дисфункції нирок та при тривалому анамнезі хвороби.
2. Метаболічні зміни за наявності цинкдефіциту корелюють із дисбалансом системи ПОЛ/АОЗ, а саме зі зниженням рівня антиоксидантного захисту.

3. Перспективним напрямком комплексної терапії хронічного пієлонефриту є застосування препаратів цинку.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Берестенко С.В.* Взаимодействие цинка и кадмия при заболеваниях мочеполовых органов / С.В. Берестенко, В.П. Стусь // Микроэлементы в медицине. – 2007. – №8. – С.3-15.
2. *Камышев В.С.* Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышев. – Москва, 2004. – С. 476.
3. *Красюк Е.К.* Перспективи застосування медикаментозної корекції перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на хронічну хворобу нирок / Е.К. Красюк, В.В. Алексеева // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2010. – №3(27). – С.68-72.
4. *Кузнецова Е.Г.* Биологическая роль эссенциальных макро- и микроэлементов и нарушения их гомеостаза при пиелонефрите у детей / Е.Г. Кузнецова, Р.Р. Шияев, О.Ю. Фадеева // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Том 4, №2. – С.56-59.
5. *Лаврова А.Е.* Биологическая роль цинка в норме и при заболеваниях / А.Е. Лаврова // Рос. педиатрический журнал. – 2005. – №3. – С.42-47.
6. *Лобода А.М.* Микроэлементні порушення у дітей / А.М. Лобода // Современная педиатрия. – 2009. – №1. – С.89-91.
7. Наказ МОЗ України №593 від 02.12.2004 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія»».
8. *Оберлис Д.Н.* Новый поход к проблеме дефицита микроэлементов / Д.Н. Оберлис // Микроэлементы в медицине. – 2004. – Т.3, вып.1. – С.2-7.
9. *Одинець Ю.В.* Особливості макро- та мікроелементного обміну крові дітей, хворих на нефропатію / Ю.В. Одинець, В.О. Головачова, В.М. Зовський // Здоровье ребенка. – 2010. – №4. – С.72-75.
10. *Стоєва Т.В.* Аналіз ефективності протирецидивного лікування пієлонефритів у дітей із урахуванням особливостей мікроелементного гомеостазу / Т.В. Стоєва, М.В. Федін, Т.І. Рижикова // Буковинський медичний вісник. – 2011. – Т.15, №2. – С.78-80.
11. *Jacquillet G.* Zinc protects renal function during cadmium intoxication in the rat / G. Jacquillet, O. Barbier, M. Coughon // Am. J. Physiol. Renal. – 2008. – V.290, №1. – P.127-137.

Надійшла до редакції 06.03.2012

Прийнята до друку 11.04.2012

© Мойсеєнко В.О., Карпенко О.В., Красюк Е.К., Алексєєва Н.Г.,
Артеменко А.А., Крилова М.Г., Нечипорук Т.М., 2012

УДК 616.61-002.2:616.153.857

**В.О. МОЙСЕЄНКО, О.В. КАРПЕНКО, Е.К. КРАСЮК, Н.Г. АЛЕКСЄЄВА,
А.А. АРТЕМЕНКО, М.Г. КРИЛОВА, Т.М. НЕЧИПОРУК**

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ЛОЗАРТАНУ У ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК З БЕЗСИМПТОМНОЮ ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ**

*V. MOYSEYENKO, O. KARPENKO, E. KRASYUK, N. ALEKSEEVA,
A. ARTEMENKO, M. KRYLOVA, T. NECHYPORUK*

***PATHOGENETIC FOUNDATION OF LOSARTAN TREATMENT
IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE WITH ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA***

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця
Київський міський науково-практичний центр нефрології та гемодіалізу

Ключові слова: гіперурикемія, серцево-судинні ускладнення, хронічна хвороба нирок, лозартан.

Резюме. В статті освещается проблема влияния гиперурикемии на развитие и течение сердечно-сосудистой патологии. На основании данных ряда исследований показано, что имеется все больше свидетельств об отрицательном влиянии нетрадиционных факторов риска таких как гиперурикемия, микроальбуминурия и др. на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и при хронической болезни почек. Основываясь на результаты клинических исследований показано, что лозартан способен блокировать реабсорбцию мочевой кислоты в проксимальных канальцах почек, снижая уровень мочевой кислоты у пациентов с хронической болезнью почек, артериальной гипертензией и бессимптомной гиперурикемией.

Summary. In the article the problem of the influence of hyperuricemia on the development and course of cardiovascular disease are presented. Based on several studies it have shown that there is growing evidence about the negative impact of non-traditional risk factors such as hyperuricemia, microalbuminuria and others on the prognosis of cardiovascular diseases, including patients with chronic kidney disease. Based on data from clinical studies have shown that losartan can block the reabsorption of uric acid in the proximal tubules of the kidneys, reducing levels of uric acid in patients with chronic kidney disease, hypertension and asymptomatic hyperuricemia.

Останнім часом результати багатьох досліджень показали вплив гіперурикемії на розвиток та перебіг серцево-судинних захворювань [2, 4, 5, 14, 15, 16, 17, 26, 27]. Виявлено, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), ішемічною хворобою серця, застійною серцевою недостатністю спостерігається більш високий рівень сечової кислоти (СК), ніж у здоровій популяції.

Крім традиційних факторів ризику розвитку серцево-судинних подій (вік, стать, АГ, цукровий діабет (ЦД), спадковість, підвищений рівень холестерину – ХС), виділяють ще низку додаткових факторів ризику, на які важливо спрямовувати профілактичні заходи. До них відносять показники мікроальбумінурії (МАУ), швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), гіперінсулінемії, С-реактивного протеїну (СРП), ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності, гіперурикемії тощо [10, 12, 24, 25, 28]. Поєднання МАУ зі зниженням ШКФ < 60 мл/хв · 1,73 м² збільшує ризик

розвитку серцево-судинних подій в 3,2 рази, серцево-судинної смертності – в 5,9, а ниркових судинних захворювань – у 22,2 рази [19, 22].

Безсимптомна гіперурикемія являється однією з клінічних форм подагри і є нерідкою знахідкою в практиці лікаря-нефролога. Значний вплив на рівень СК мають демографічні фактори: географія, раса, стать і вік. За даними різних досліджень гіперурикемія спостерігається у 12% дорослого населення США, 17% населення Франції, 7% Іспанії, 19,3% Росії [2, 3, 7]. В окремих регіонах України поширеність подагри сягає 400 і вище на 100 тисяч населення [1]. Найчастіше гіперурикемія зустрічається у представників чорної раси і у чоловіків. Низький рівень урикемії у жінок репродуктивного віку пояснюється впливом естрогенів на канальцеву екскрецію уратів, підвищення їх ниркового кліренсу. У дітей рівень СК завжди нижче, ніж у дорослих, але під час пубертантного періоду він підвищується, досягаючи дорослих значень. Алкоголь, порушення ниркових функцій і ожиріння також асоціюються з більш високим рівнем СК.

Зв'язок між рівнем СК і серцево-судинним захворюваннями та коронарними подіями встановлено майже 50 років тому. Перші припу-

Карпенко Олена В'ячеславівна
тел. (044) 540-96-57

щення, що рівень СК може бути пов'язаний із серцево-судинними захворюваннями, з'явилися в Британському медичному журналі в 1886 році. До кінця століття клініцисти вже знали, що у пацієнтів, що страждають на подагру, значно частіше зустрічаються серцево-судинні захворювання.

В середині ХХ століття Samuel Levine виявив, що у пацієнтів з доведеними коронарними захворюваннями значно підвищений рівень СК у порівнянні з групою контролю, однаковою за віком та статтю. Ці клінічні спостереження дали поштовх офіційним епідеміологічним дослідженням другої половини ХХ століття. У дослідженнях спостерігали як популяцію в цілому, так і групи пацієнтів з певними захворюваннями. Для більшості з них питання про рівень СК був вторинним, а головним було знайти спільні передумови розвитку серцево-судинних і, особливо, коронарних захворювань. Більшість досліджень підтвердило роль СК, як фактора ризику серцево-судинних захворювань.

The Chicago Industry Heart Study включало дослідження вихідного рівня СК. Це було 12-річне проспективне дослідження, яке розпочалося на початку 60-х років, до спостереження було включено 2400 осіб. При оцінці факторів ризику серцево-судинних захворювань, в тому числі і рівень СК, було виявлено, що гіперурикемія незалежно пов'язана з підвищенням серцево-судинної захворюваності та смертності, але тільки у жінок. Подібна тенденція спостерігалася і у чоловіків, однак вплив інших важливих факторів ризику зробив цей зв'язок незначущим [5].

Серед американської популяції першим дослідженням подібного роду було National Health and Nutrition Epidemiologic Study (NHANES). 14000 пацієнтів, які були випадково відібрані з 1970 по 1971 рік, що представляли американську популяцію, спостерігалися з моменту включення в дослідження до летального результату. Перші результати, опубліковані в 1984 році, виявили зв'язок между вихідним рівнем СК і серцево-судинними наслідками, але зв'язок був значущим тільки у жінок [4, 14]. Пізніше Michael H. Alderman et al. перевірили ще раз ці результати, спостерігаючи цих пацієнтів до 1992 року. За цей час показник смертності збільшився більш ніж в 2 рази. З більшою впевненістю тепер можна було говорити про достовірний зв'язок рівня СК з серцево-судинними подіями. Раніше виявлений тільки у жінок позитивний зв'язок рівня СК з серцево-судинною патологією був доведений і в чоловіків. Аналогічні результати були отримані і в дослідженні Honolulu Heart Study [14].

Gertler et al. ще в 1951 році повідомили про зв'язок між рівнем СК та інфарктом міокарда. Проведені з того часу великі епідеміологічні дослідження підтвердили позитивний зв'язок між підвищенням рівня СК і ризиком коронарних

подій як у загальній популяції [16], так і серед гіпертензивних пацієнтів [5, 16, 27]. Можливим механізмом, завдяки якому рівень СК може впливати на коронарний ризик, є збільшення адгезії та агрегації тромбоцитів, антиоксидантної здатності і впливу вільних радикалів, оксидантний стрес і ураження нирок при АГ [20].

Припускають, що існує декілька потенційних механізмів, завдяки яким гіперурикемія може грати патогенетичну роль у прогресуванні атеросклеротичного ураження судин. Очевидно, що підвищений рівень СК посилює оксигенацію ліпопротеїдів низької щільності і сприяє ліпідній пероксигенації, що призводить до збільшення продукції вільних кисневих радикалів [6, 11]. Оксидантний стрес і збільшення оксигенації ліпопротеїдів низької щільності в стінці артерій може грати роль у прогресуванні атеросклерозу. СК може впливати на процеси адгезії та агрегації тромбоцитів. Це породило гіпотезу про те, що гіперурикемія підвищує ризик коронарного тромбозу у пацієнтів з наявним атеросклеротичним ураженням коронарних судин [16].

У дослідженні ARIC не було виявлено зв'язку між рівнем СК і ранніми проявами атеросклерозу (товщина інтими-медіи сонної артерії при ультрасонографії) у чоловіків і жінок після встановлення всіх факторів ризику. Враховуючи різні результати при дослідженні частоти серцево-судинних захворювань і їх мінливість у різних популяційних дослідженнях і різних вікових групах, можна сказати, що незалежна роль рівня СК у розвитку коронарної патології у жінок дуже мала [16].

Подальші дослідження в цьому напрямку проводилися Franse et al., які спостерігали за рівнем СК серед учасників SHEP-дослідження, що отримували антигіпертензивну терапію діуретиками [24]. У цьому дослідженні було відмічено позитивний вплив лікування на зменшення частоти розвитку інфаркту міокарда, але тільки у тих пацієнтів, у яких рівень СК не піднімався вище 1 мг/дл [10].

Ряд досліджень підкреслювали роль інсулінорезистентності та ожиріння. Інсулінорезистентність призводить до підвищення АТ шляхом збільшення тубулярної реабсорбції натрію або підвищуючи активність симпатичної нервової системи. У деяких популяційних дослідженнях спостерігався зв'язок гіперурикемії з АТ та ожирінням [16].

Дослідження LIFE було першим дослідженням, яке продемонструвало, що зменшення СК пов'язано з позитивним впливом на частоту ускладнень при лікуванні АГ. Хоча дослідження LIFE не було сплановане з даною метою, воно дало унікальну можливість вивчити ефекти препарату, який зменшує вплив СК на серцево-судинні ускладнення в популяції високого кардіоваскулярного ризику при АГ [13, 18].

Механізми, що лежать в основі підвищення рівня СК у пацієнтів з АГ, точно невідомі. Немає даних про те, що підвищений рівень СК збільшує судинний ризик або смертність незалежно від інших серцево-судинних факторів ризику, навіть при використанні діуретиків [23].

Механізм, що лежить в основі підвищення рівня СК у пацієнтів з АГ та ожирінням поки повністю не пояснений. Грунтуючись на попередніх дослідженнях, припускається, що підвищення рівня СК у пацієнтів з АГ виникає внаслідок порушення ниркової екскреції СК [17, 26]. Таке зниження екскреції може бути пов'язано з підвищенням каналцевої реабсорбції натрію, індукованої інсуліном. Селективна інсулінорезистентність характерна для пацієнтів з АГ, а інсулін володіє сильним ефектом щодо затримки натрію, який супроводжується зниженням ниркової екскреції СК. Гіперінсулінемія також здатна підвищувати активність симпатичної нервової системи, яка може сприяти підвищенню рівня СК у крові. Думка про те, що гіперурикемія може бути показником інсулінорезистентності, підтвердилася 8-річним дослідженням, в якому довели зв'язок між рівнем СК та інсулінорезистентністю [21]. Таким чином, гіперурикемія у пацієнтів з АГ може свідчити про наявність інсулінорезистентності, яка безумовно пов'язана з підвищенням серцево-судинної патології.

Припускають, що підвищення рівня СК відображає пошкодження ендотелію [7]. Ендотеліальна дисфункція, що виявляється зниженням ендотеліозалежної судинної релаксації в результаті дії NO, притаманна для пацієнтів з ЦД і АГ, грає важливу роль в розвитку атеросклерозу. В ендотеліальних клітинах присутній ксантиноксид, який є генератором вільних кисневих радикалів. СК і ксантиноксид визначаються в збільшеній концентрації в судинах, уражених атеросклерозом, ніж у здорових судинах. Якщо цей механізм вірний, то підвищення рівня СК може бути точним маркером біологічного феномену, тісно пов'язаного з прогресуванням атеросклеротичного пошкодження судин [4].

У багатьох дослідженнях виявлено, що рівень СК пов'язаний з гіперліпидемією, а саме з гіпертригліцеридемією. Був відмічений слабкий зв'язок між рівнем СК і ліпопротеїдами високої щільності. Гіперурикемію пов'язують з групою факторів ризику, але припускають, що рівень СК разом із збільшенням ліпопротеїдів низької щільності може бути частиною синдрому інсулінорезистентності, який веде до коронарної захворюваності. Інсулінорезистентність та гіперінсулінемія можуть знижувати ниркову екскрецію СК незалежно від ожиріння та кліренсу креатиніну. Ймовірно, інсулін збільшує каналцеву реабсорбцію натрію, що супроводжується збільшенням реабсорбції СК. Інсулінорезистентність пов'язує АГ, гіпертригліцеридемію і гіперури-

кемію. Однак СК пов'язана з тригліцеридами незалежно від рівня інсуліну натще та ожиріння. Одже механізм, що лежить в основі даного зв'язку, лише частково належить до інсулінорезистентності та ожиріння [16].

Нещодавно інтерес до ролі СК і МАУ в предикції серцево-судинного прогнозу посилюється у зв'язку з появою Лозартана - блокатора ангіотензинових рецепторів [8, 9, 23]. Цей препарат крім антигіпертензивного та ренопротекторного ефектів має здатність блокувати реабсорбцію СК в проксимальних каналцях нирки, значно знижуючи рівень СК.

Першим масштабним багатоцентровим плацебо-контрольованим дослідженням, в якому були доведені виражені нефропротекторні властивості БРА II, стало дослідження RENAAL (Reduction of Enapoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan). Основною метою дослідження було вивчення нефропротекторних властивостей тривалої терапії Лозартаном з оцінкою власне ниркових кінцевих точок: подвоєння креатиніну крові, розвиток термінальної стадії ниркової недостатності (що визначалося як потреба в гемодіалізі або трансплантації нирки). Додатковою метою дослідження була оцінка здатності лозартану попереджати серцево-судинні ускладнення - інфаркт міокарда та інсульт. Лікування проводилося 1513 пацієнтам в 250 лікувальних центрах 28 країн з періодом спостереження 3,4 роки. Після контрольного періоду тривалістю 6 тижнів, протягом якого проводилася базова антигіпертензивна терапія за винятком ІАПФ і БРА, в рандомізованих групах хворих призначався Лозартан в дозі 50 мг/добу або плацебо. При необхідності доза Лозартану збільшувалася до 100 мг/добу. Надалі 93% пацієнтів в обох групах продовжували отримувати комплексну антигіпертензивну терапію, яка включала антагоністи кальцію (переважно дигідроперидинові), діуретики, В-блокатори або препарати центральної дії.

Метою антигіпертензивної терапії було досягнення цільового тиску до 140/90 мм рт.ст. Критеріями включення були: вік 31-70 років, ЦД II типу, протеїнурія більш 300 мг/добу, рівень креатиніну 130-300 мкмоль/л. Головним результатом дослідження стало те, що Лозартан знижував ризик кінцевої комбінованої точки на 16% у порівнянні з групою плацебо. У результаті дослідження було встановлено, що в групі хворих, які отримували Лозартан, ризик 2-х кратного підвищення креатиніну зменшився на 25%, а ризик розвитку термінальної ниркової недостатності - на 28% у порівнянні з хворими, які не отримували Лозартан. Одночасно у пацієнтів, які отримували Лозартан, спостерігалася достовірне зменшення протеїнурії на 35%. Гіперкаліємія спостерігалася в дослідженні RENAAL не часто - тільки у 1,1% пацієнтів групи Лозартану.

Отримані результати свідчать про те, що тривала терапія Лозартаном має виражений нефропротекторний, незалежний від антигіпертензивного ефект, який проявляється здатністю гальмувати темп прогресування нефропатії і продовжити додіалізний період у хворих на ЦД 2 типу з нефропатією і АГ. Цікавими виявилися результати застосування Лозартану на вторинні кінцеві точки: було відзначено статистично значуще зниження частоти госпіталізацій з приводу дестабілізації СН (на 32%).

Приймаючи рішення щодо вибору антигіпертензивної терапії, лікар повинен враховувати ступінь серцево-судинного ризику, наявність ураження органів-мішеней, ступінь тяжкості та перебіг АГ, супутні захворювання, індивідуальну переносимість лікарських засобів, якість та фармакоеконімічні властивості препарату. За власними спостереженнями рівень СК у хворих на хронічні хвороби нирок з АГ та безсимптомною гіперурикемією знижується під впливом лікування Лозартаном 50-100 мг/добу на тлі антиподагричної дієти без використання урикозуричних та урикозатитичних засобів.

ВИСНОВКИ:

1. Необхідно приділяти увагу безсимптомній гіперурикемії у хворих на хронічні хвороби нирок, як предиктору серцево-судинних ускладнень.
2. Лозартан є препаратом вибору у хворих з високим кардіоваскулярним ризиком, в тому числі хворих на хронічні хвороби нирок з АГ, гіперурикемією та МАУ враховуючи кардіо- та нефропротекторні властивості, а також урикозуричний ефект.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Астахова Н.Ю.* Рання діагностика, патогенез і оптимізація лікування уражень нирок у хворих на подагру / Автореф. дис. на здобуття наук. ступіня кандидата мед. наук. Донецьк. - 2005. - 16С.
2. *Дроздов В.М.* Обмен мочевой кислоты у больных с гипертонической болезнью и метаболическим синдромом / Автореф. дис. на соискание науч. степени кандидата мед. наук. Москва - 1999. - 21С.
3. *Тепляков А.Т.* Иммуномодулирующие, метаболические и кардиопротективные влияния блокатора АТ1-ангиотензиновых рецепторов лозартана у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2-го типа / Тепляков А.Т., Маянская С.Д., Болотская Л.А. и др. // *Терапевт. арх.* - 2009. - Т.81. - № 3. - С. 62-69.
4. *Alderman M.H.* Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease / M.H. Alderman // *Current Hypertension Reports.* - 2001. - Vol. 3. - P. 1841-1889.
5. *Alderman M.H.* Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients / M.H. Alderman, H. Cohen, S. Madhavan, S. Kivlighn // *Hypertension.* - 1999. - Vol. 34. - P. 1441-1450.

6. *Argani H.* Effects of losartan and enalapril on high-sensitivity C-reactive protein and total antioxidant in renal transplant recipients with renin-angiotensin system polymorphisms / Argani H., Ghorbanihaghjo A., Aghaeishahsavari M. et al. // *Transplant Proc.* - 2008. - Vol. 40 (1). - P. 16-21.
7. *Bagnati M.* When and why a water soluble antioxidant becomes prooxidant during copperinduced lowdensity lipoprotein oxidation: a study using uric acid / Bagnati M., Perugini C., Cau C., et al. // *Biochem J.* - 1999. - Vol. 340. - P. 1431-1452.
8. *Bahadir O.* Effects of telmisartan and losartan on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome / Bahadir O., Uzunlulu M., Oguz A. // *Hypertens. Res.* - 2007. - Vol. 30. - № 1. - P. 49-53.
9. *Barra S.* Vascular and metabolic effects of angiotensin II receptor blockers / Barra S., Vitagliano A., Cuomo V. et al. // *Exp. Opin. Pharm.* - 2009. - Vol. 10 (2). - P. 173-189.
10. *Cirillo M.* Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate / Cirillo M., Lanti M.P., Menotti A. et al. // *Arch. Intern Med.* - 2008. - Vol. 168. - P. 617-624.
11. *Clapp B.R.* Inflammation-induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide bioavailability and increased oxidant stress / Clapp B.R., Hingorani A.D., Kharbanda R.K. et al. // *Cardiovasc Res.* - 2004. - Vol. 64. - P. 172-178.
12. *Cuspidi C.* Cardio-renal organ damage and cardiovascular outcomes in hypertension // *J. Hypertens.* - 2009. - Vol. 27. - P. 702-706.
13. *DaskaLopoulou S.S.* The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study // *Kidney international.* - 2004. - Vol. 66 (4). - P. 1714-1715.
14. *Fang J.* Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES (Epidemiologic Followup Study, 1971-1992) / Fang J., Alderman M.H. // *JAMA.* - 2000. - Vol. 283. - P. 2404-2410.
15. *Franse L.V.* Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) / Franse L.V., Pahor M., DiBari M., et al. // *J. Hypertens.* - 2000. - Vol. 18. - P.1149-1154.
16. *Goya Wannamethee S.* Serum Uric Acid Is Not an Independent Risk Factor for Coronary Heart Disease // *Current Hypertension Reports.* - 2001. - Vol. 3. - P. 1901-1906.
17. *Garcia Puig J.* Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension / Garcia Puig J., Ruilope L.M. // *J. Hypertens.* - 1999. - Vol. 17. - P. 869-872.
18. *Hoiggen A.* The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study // *Kidney international.* - 2004. - Vol. 65. - P. 1041-1049.
19. *Inomiya T.* ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes / Inomiya T., Perkovic V., de Galan B.E. et al. // *J. Amer. Soc. Nephrol.* - 2009. - Vol.20. - P.1813-1821.
20. *Johnson R.J.* Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricaemia in hypertension,

- cardiovascular disease, and renal disease / Johnson R.J., Kivlighn S.D., Kim Y.G. et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 1999. – Vol. 33. – P. 225-234.
21. *Kerkalainen P.* Long term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance / Kerkalainen P., Sarlund H., Laakso M. // *Metabolism.* – 2000. – Vol. 49. – P. 1247-1254.
22. *Mancia G.* Reappraisal of European guidelines on Hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force Document / Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosen et al. // *J. Hypertension.* - 2009. - Vol. 27. - P. 2121-2158.
23. *Isen M.H.* Effects of losartan compared with atenolol on lipids in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study / Olsen M.H., Wachtell K., Beevers G. et al. // *J. Hypertension.* - 2009. - Vol. 27. - P. 567-574.
24. *Tershakovec A.M.* Effect of LDL cholesterol and treatment with losartan on end-stage renal disease in the RENAAL Study / Tershakovec A.M., Keane W.F., Zhang Z. [et al.] // *Diabetes Care.* - 2008. - Vol. 31. - № 3. - P. 445-447.
25. *Tan K.* Effect of losartan on plasma C-reactive protein in type 2 diabetic patients with microalbuminuria / Tan K., Chow W., Wong Y. // *Diabetes Care.* - 2002. - Vol. 25, № 7. - P. 1254-1255.
26. *Ruilope L.M.* Hyperuricemia and Renal Function / Ruilope L.M., GarciaPuig J. // *Current Hypertension Reports.* – 2001. – Vol. 3. – P. 197-202.
27. *Verdecchia P.* The relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The Piuma study / Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G.P. et al. // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 36. – P. 1072-1078.
28. *Vinuesa S.G.* Insulin resistance, inflammatory biomarkers, and adipokines in patients with chronic kidney disease: effects of angiotensin II / Vinuesa S.G., Goicoechea M., Kanner J. et al. // *J. Amer. Soc. Nephrol.* - 2006. - Vol. 17. - P. 206-216.

Надійшла до редакції 21.02.2012

Прийнята до друку 04.04.2012

ПРОЕКТ

**АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА
З КРАЩОЇ ПРАКТИКИ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ
ТА ПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК**

РОБОЧА ГРУПА УКЛАДАЧІВ:

Колесник М. О.	д. мед. н., професор, директор ДУ «Інститут нефрології НАМН України», тел.: 455 93 77
Степанова Н.М.	д. мед. н., с.н.с., головний науковий співробітник відділу нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології НАМН України», тел.: 455 93 86
Лебідь Л.О.	к. мед. н., старший науковий співробітник відділу нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології НАМН України», тел.: 455 93 78
Сташевська Н.В.	молодший науковий співробітник відділу нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології НАМН України», тел.: 455 93 78
Бусигіна Ю.С.	молодший науковий співробітник відділу нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології НАМН України», тел.: 455 93 78

ЗА МЕТОДИЧНОЇ ПІДТРИМКИ ТА ЕКСПЕРТИЗИ

Степаненко А.В.	д.мед.н, проф., консультант ДП «Державний експертний центр МОЗ України», радник Міністра охорони здоров'я
Ліщишина О.М.	к.мед.н, ст. н. с., директор Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України»
Грищенко М.А.	заступник начальника відділу моніторингу індикаторів якості медичної допомоги та інформаційних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України»
Шилкіна О.О.	начальник відділу методичного забезпечення нових технологій в охороні здоров'я ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

ДАТА НАСТУПНОГО ОНОВЛЕННЯ 2015**ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ У НАСТАНОВІ:**

АмВ – амфотеріцин В	МО/мл – міжнародних одиниць на мілілітр
ГНПН – гострий неускладнений пієлонефрит	ПН - пієлонефрит
ГНЦ – гострий неускладнений цистит	РФП – радіофармпрепарат
ГПН – гострий пієлонефрит	ХІСС – хронічні інфекції сечової системи
ГУПН – гострий ускладнений пієлонефрит	ХНПН - хронічний неускладнений пієлонефрит
ДМСО – 2,3-дімеркаптосукцинатацтова кислота	ХНЦ – хронічний неускладнений цистит
ДРСГ- динамічна реносцинтиграфія	ХПН- хронічний пієлонефрит
ІСС – інфекція сечової системи	ХУПН - хронічний ускладнений пієлонефрит
ІСШ – інфекція сечових шляхів	ХХН – хронічна хвороба нирок
КУО – колонієутворюючі одиниці	ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ВСТУП

Інфекції сечової системи (ІСС) є найбільш поширеною групою інфекційних захворювань, які потребують значних фінансових витрат. На жаль, в Європі, не існує достовірних даних щодо поширеності ані циститу, ані пієлонефриту. У США з приводу ІСС реєструється біля 7 мільйонів звернень на рік, у тому числі, понад 2 мільйонів відвідувань з приводу циститу. Біля 15% всіх антибактеріальних препаратів, що призначаються у США амбулаторно, припадають на долю ІСС, до того ж їх вартість сягає більше 1 мільярда доларів на рік.

В Україні щорічно збільшується поширеність ІСС, переважно за рахунок хронічного пієлонефриту (ХПН), оскільки на його долю в структурі вказаної групи хвороб припадає більше 90% випадків. Так, у 2006 році питома вага хронічного пієлонефриту за причинами розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН) І стадії склала 40,7%; захворюваність серед загальної кількості хворих на ХХН становила 40743 (87,2/100 000 населення), поширеність – 381772 (816,6/100000 населення).

Найбільш розповсюджені ці захворювання серед жінок, що зумовлено анатомо-фізіологічними особливостями їх сечовивідних шляхів. Бактеріюрію знаходять у 3 - 10% сексуально активних та 2 - 20% вагітних жінок. Від 50 до 70% жінок принаймні раз у своєму житті переносять епізод дизурії, зумовлений циститом, а у 30-40% з них розвивається рецидивуючий перебіг ІСС.

ІСС стають дедалі частішим фактором виникнення нозокоміальних інфекцій (майже




35%), і другою, за своєю значущістю, причиною бактеріємії у хворих, які перебувають на стаціонарному лікуванні. У чоловіків захворюваність на гострий цистит коливається в межах 600 - 800 випадків на мільйон чоловічого населення в рік.

В Україні не існує регламентуючих документів щодо надання допомоги дорослим пацієнтам з ІСС. За останні 2-3 роки отримані нові дані з епідеміології, етіологічного спектру, діагностики, лікування та профілактики цієї групи захворювань, що потребує стислого узагальнення та адаптації до умов нашої країни, тобто створення сучасної настанови.

Робочою групою було проведено систематичний огляд в системах PubMed, Medline, CINAHL, NGC, AHRQ, NICE, the Cochrane Library, WebMD, решта. Проаналізовано всі публікації з 2006 по 2011 роки. За результатами пошуку інформаційних матеріалів було відібрано клінічні настанови, які висвітлюють наступні ключові питання (таблиця узагальнення відбору даних):

1. Гострі неускладнені ІСС;
2. Рецидивуючі ІСС;
3. ІСС у вагітних;
4. Безсимптомна бактеріурія;
5. ІСС у жінок постменопаузального віку;
6. Ускладнені ІСС в окремих групах пацієнтів;
7. Катетер-асоційовані ІСС;
8. Кандидоз сечової системи.

ТАБЛИЦЯ УЗАГАЛЬНЕННЯ ВІДБОРУ ДАНИХ

Бази даних	Клінічні настанови
 European Association of Urology	Guidelines on Urological Infections, European Association of Urology, 2010
 Infectious Diseases Society of America	Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America
 Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada	Recurrent Urinary Tract Infection, SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, 2010



Scottish Intercollegiate
Guidelines Network

Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. A national clinical guideline, 2006.



American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2008 Mar. 10 p.

ГРАДАЦІЯ РІВНЯ ДОВЕДЕНОСТІ ТА СИЛИ НАСТАНОВ EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY

РІВНІ ДОКАЗОВОСТІ

Рівень доказовості	Визначення доказовості
1-a	Систематичні огляди та мета-аналіз рандомізованих, контрольованих досліджень
1-b	Окремі рандомізовані клінічні дослідження
2-a	Систематичні огляди добре спланованих контрольованих досліджень без рандомізації (когортні дослідження)
2-b	Окремі когортні дослідження
3	Добре сплановані не експериментальні дослідження, такі як порівняльне вивчення «випадок-контроль», кореляційний аналіз або описання випадків
4	Повідомлення комітету експертів, консенсуси фахівців, думки лідерів або клінічний досвід авторів без точної критичної оцінки

[Sackett et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Grades of Recommendation (2001)]

ШКАЛА ГРАДАЦІЙ СИЛИ НАСТАНОВ

Градація	Сила настанов
A	Високий рівень вірогідності, дані отримані в результаті виконання декількох рандомізованих клінічних досліджень та збігаються з результатами систематичних оглядів
B	Помірна вірогідність, дані отримані в результаті декількох незалежних клінічних досліджень, але нерандомізованих або є екстраполяцією досліджень 1 рівня доказовості
C	Обмежена вірогідність, дані отримані в результаті неконтрольованих досліджень, консенсусу фахівців, або є екстраполяцією досліджень 2 або 3 рівнів доказовості

[Sackett et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Grades of Recommendation (2001)]

INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA

Градація сили настанов	Дефініції
A	Високий рівень доказовості методів досліджень чи лікування
B	Помірні докази на підтримку рекомендації за чи проти використання
C	Докази щодо використання рекомендації обмежені
Рівень доказовості	
I	Докази отримані за результатами ≥ 1 рандомізованого контрольованого дослідження
II	Докази отримані за результатами ≥ 1 добре продуманого клінічного дослідження, без рандомізації або з когортні аналітичних досліджень випадок-контроль (≥ 1 центру); в результаті неконтрольованих експериментів
III	Дані базуються на думці авторитетних експертів або отримані на підставі клінічного досвіду, описових досліджень чи доповідей комітетів експертів

[Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. Can Med Assoc J 1979; 121:1193–254]



КОМЕНТАРІ РОБОЧОЇ ГРУПИ:

Адаптовані клінічні настанови створені з метою інформаційної підтримки лікарів щодо кращої медичної практики з проблеми ІСС і провідну роль в цьому буде відігравати Українська Асоціація нефрологів. Адаптація здійснена відповідно до методичних підходів, прийнятих у більшості країн світу за настановами SIGN 50 A guideline developer's handbook. NHS Quality Improvement Scotland. Revised edition, January 2008 та гармонізованою з нею Уніфікованою методикою створення клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини, затвердженою наказами МОЗ України і НАМН України від 19.02.2009 №102/18 та від 03.11.2009 № 798/25.

Крім інформаційної функції, адаптовані клінічні настанови слугують основою (як джерело доказових даних) для подальшої розробки медичного стандарту та уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги в системі охорони здоров'я України.

За прототип цієї настанови взято клінічні рекомендації Guidelines on Urological Infections

(2010 р.), які створено європейською асоціацією урологів:

1. M. Grabe (Chairman)
2. T.E. Bjerklund-Johansen
3. H. Botto Denis Fouque
4. M. Çek
5. K.G. Naber
6. P. Tenke
7. F. Wagenlehner

Розділи «Гострі неускладнені ІСС» та «Рецидивуючі ІСС» є синтезом даних «Guideline on urological infections. European Association of Urology, 2010», «SIGN 88, July 2006, Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults», «Recurrent Urinary Tract Infection, SOGC Clinical Practice Guideline, 2010» та «Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2008».

«Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009, International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America» є основою розділу «Катетер-асоційовані ІСС».

Розділ «Кандидоз сечової системи» створений на основі синтезу даних «Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America» та «Guideline on urological infections. European Association of Urology, 2011».

РОЗДІЛ I. ГЛОСАРІЙ ОСНОВНИХ ДЕФІНІЦІЙ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ ІСС

ОСНОВНІ ДЕФІНІЦІЇ ІСС

Інфекції сечової системи	наявність клінічних проявів запалення внаслідок бактеріальної колонізації сечової системи без визначення топіки ураження (нирки, сечовий міхур та/або уретра)
Бактеріурія	наявність бактерій у свіжо виділеній сечі
Дизурія	відчуття болю, печії або дискомфорту під час сечовипускання
Імперативне сечовипускання	відчуття необхідності термінового сечовипускання
Безсимптомна бактеріурія	безсимптомна наявність більше ніж 100 тисяч бактеріальних колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл сечі. На відміну від симптоматичної бактеріурії, наявність безсимптомної бактеріурії повинно бути підтверджено двома послідовними культуральними дослідженнями сечі
Уретрит	запалення слизової оболонки сечовипускного каналу
Цистит	гострий або хронічний запальний процес слизового шару сечового міхура
Гострий пієлонефрит	перший епізод бактеріально-обумовленого ураження інтерстицію нирки
Хронічний пієлонефрит	інфекційно індуковане вогнищеве запалення інтерстицію нирок з формуванням рубців і наступним ураженням усіх структур нефрона
Рецидивуючий перебіг ІСС	більше двох рецидивів впродовж 6 місяців або три та більше загострення протягом року
Реінфекція	поновлення бактеріурії з ідентифікацією того ж самого або іншого збудника, як етіологічного чинника, через 2 тижні після лікування з підтвердженою ерадикацією уропатогена (той самий мікроорганізм може бути висіяний, якщо він персистує у периуретральній ділянці)
Рецидив	поновлення бактеріурії з тим самим збудником до 2 тижнів після антибактеріальної терапії, яка привела до стерилізації сечі
Нозокоміальні ІСС	наявність ознак інфікування, що виникли через 48 годин після госпіталізації
Короткостроковий катетер	перебування сечового катетеру протягом 1-7 днів
Середньостроковий катетер	постійне перебування сечового катетеру на протязі 7-28 діб
Довгостроковий катетер	постійне перебування сечового катетеру більше 28 днів
Емпірична терапія	лікування на підставі наявності клініко-лабораторних симптомів, непідтвердженими культуральним дослідження сечі

Для розмежування ІСС використовується топічний класифікаційний підхід: інфекція нирок – пієлонефрит; інфекції сечовивідних шля-

хів (ІСШ) – цистит, уретрит, уретральний синдром; інфекція передміхурової залози – простатит (додаток 1).

КЛАСИФІКАЦІЯ ІСС

I. Гострий та хронічний пієлонефрит (N 10.1 та N 11)

- а) ускладнений
- б) неускладнений

II. Інфекції сечовивідних шляхів:

1. Гострий та хронічний цистит (N 30.0 та N 30.2)
 - а) ускладнений
 - б) неускладнений
2. Уретрит, уретральний синдром (N 34)

III. Безсимптомна бактеріурія.

IV. Уросепсис (N 39.0)

Зазначена класифікація є витягом з класифікації хвороб сечової системи, яка запропонована ДУ «Інститут нефрології НАМН України» та прийнята II національним з'їздом нефроло-

гів України (м. Харків, 23-24 вересня 2005 р.). Класифікація хвороб сечової системи узгоджена з міжнародною статистичною класифікацією хвороб МКХ-10 та з центром медичної статистики МОЗ України

Усі хвороби можуть бути гострими чи хронічними, неускладненими або ускладненими, мати спорадичний або рецидивуючий перебіг.

Важливість встановлення ускладнених і неускладнених ІСС визначається суттєвою різницею їх етіології і, відповідно, різними підходами до лікування, а також умовами його проведення (амбулаторно або в стаціонарі). В світовій літературі загальноприйнятим є визначення неускладненої ІСС як інфекції у здорової, сексуально активної, невагітної жінки віком від 16 до 65 років, яка не супроводжується лихоманкою. ІСС у осіб чоловічої статі, або за наявності анатомічних чи функціональних порушень у жінок є, відповідно, ускладненими (табл. 1, додаток 2).

Таблиця 1. Фактори ускладнення ІСС

Чоловіча стать
Вік ≥ 65 років
Перебування у стаціонарі
Вагітність
Наявність сечового катетеру
Урологічні інвазивні втручання
Анатомічні аномалії та/або функціональні порушення органів сечової системи
Нещодавнє використання антибіотиків
Тривалість симптомів більше 7 днів до відвідування лікаря
Цукровий діабет
Імуносупресія

Приклади формування клінічного діагнозу:

- 1) Безсимптомна бактеріурія.
- 2) Хронічний ускладнений цистит, рецидивуючий перебіг.
- 3) Гострий неускладнений пієлонефрит.
- 4) Хронічна хвороба нирок II стадії: неускладнений пієлонефрит.
- 5) Хронічна хвороба нирок IV стадії: ускладнений пієлонефрит, артеріальна гіпертензія, анемія.



Коментар робочої групи до розділу I

Діагноз ІСС може встановлюватись при першому зверненні хворого до лікаря, але протягом 3 днів має бути визначений топічно. Хворим на гострі неускладнені ІСС лікування надається на I рівні надання медико-профілактичної допомоги, але,

за необхідності, парентерального введення антибактеріальних препаратів або за умов неефективності призначеної пероральної терапії впродовж 3 днів хворого необхідно направити до спеціалізованого закладу. Діагностика та лікування ускладнених ІСС здійснюється на II та III рівнях надання медико-профілактичної допомоги.

Основна мета створення цієї настанови – надати практикуючим лікарям стислу узагальнену інформацію щодо кращого світового досвіду з питань діагностики, лікування та профілактики інфекцій сечової системи у жінок. Дотримання міжнародної методології у підготовці даного видання гарантує його достовірність та можливість застосування у повсякденній практиці. Проте, за визначенням, будь-яка клінічна настанова починає старіти з моменту її опублікування, оскільки оновлення наукових даних може знижувати якість та практичну цінність поданої інформації. Враховуючи цей факт та реалії нашої країни, автори усвідомлюють складність дотримання всіх рекомендацій. Разом з цим важливо розуміти, що

рішення відносно кожного конкретного пацієнта, особливо у разі нестандартної клінічної ситуації має прийматися індивідуально, з урахуванням викладених рекомендацій, але на підставі локального протоколу / протоколів, досвіду лікаря / лікарів та інтересів хворого.

ЛІТЕРАТУРА

1. Діагностика та лікування інфекцій сечової системи / уклад. Колесник М.О., Степанова Н.М., Руденко А.В. ; Міністерство охорони здоров'я України, Академія медичних наук України, Український Центр наукової медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи. – К, 2007. – 40 с. – 500 пр.
2. Класифікація хвороб сечової системи та ведення регіональних та національного реєстрів хворих з хронічною хворобою нирок: метод. рекомендації / уклад. Колесник М.О., Голубчиков М.В.,

Сайдакова Н.О., Владзієвська Г.С., Непомнящий В.М., Кравчук Н.Г. ; Міністерство охорони здоров'я України, Академія медичних наук України, Український Центр наукової медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи. – К, 2006. – 24 с. – 500 пр.

3. Grabe M. Guidelines on Urological Infections / M. Grabe (Chairman), T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto Denis Fouque, [et all] // Eur Urol, 2010. – P. 110.
4. Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006.
5. Naber KG. International Consultation on Urological Infections. The Netherlands, European Association of Urology / Schaeffer AJ, Hynes CF, Matsumoto T, Shoskes DA, [et all] // Eur Urol, 2010.
6. Urogenital Infections / Edited by Kurt G. Naber, Anthony J. Schaeffer et al., 2010. – 1182 p. – ISBN: 978-90-79754-41-0.

КЛЮЧОВІ НАСТАНОВИ

РОЗДІЛ II. ГОСТРІ НЕУСКЛАДНЕНІ ІСС

РЕКОМЕНДАЦІЯ II.1. ВИЗНАЧЕННЯ

Гострі неускладнені ІСС у дорослих включають епізоди гострого циститу і гострого пієлонефриту у здорових осіб. Найчастіше ці захворювання виникають у жінок, які не мають відповідних структурних та/або функціональних порушень сечової системи, супутніх хвороб нирок та інших ускладнюючих факторів.

РЕКОМЕНДАЦІЯ II.2 ЕТІОЛОГІЯ

Домінуючим збудником неускладнених гострих ІСС є *E. Coli*, яка ідентифікується у 70–95% хворих. *Staphylococcus saprophyticus* виділяють у 5–10% пацієнтів. Інші ентеробактерії, такі як *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.* та інші є причиною незначної кількості ІСС.

(Рівень доказовості В)



Коментар робочої групи до рекомендації II.2

Результати власних досліджень свідчать, що в Україні частка *E. Coli* у хворих на гострі неускладнені ІСС складає 69,5%. Другим, за частотою визначення, збудником є *S. faecalis* – 13,1%.

РЕКОМЕНДАЦІЯ II.3 ПАТОГЕНЕЗ ІСС

А. Колонізація ниркової лоханки вірулентними мікроорганізмами викликає пряме пошкодження клітин нирки. Це пошкодження може мати і непрямий характер та виникати унаслідок дії медіаторів запалення. «Метастатичні» ІСС

проявляються у вигляді кортикальних абсцесів та, як правило, спостерігаються у хворих на цукровий діабет та/або з імуносупресією).

ІСС може викликати лихоманку та збільшення рівня гострофазових показників, таких як С-реактивний протеїн та ШОЕ. Крім того, бактеріальні інфекції стимулюють продукцію імуноглобуліну А (Ig A) та цитокінову відповідь. Спостерігається підвищення в сироватці крові рівнів інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну-8 (ІЛ-8).

(Рівень доказовості В)

В. Відображенням тканинного пошкодження є виявлення в сечі білків і ферментів ниркових каналців, таких як α 2-макроглобулін, β 2-мікроглобулін та N-ацетил- β -D-глюкозамінідаза. З функціональної точки зору, може спостерігатися тривале порушення концентраційної здатності нирок.

(Рівень доказовості В)

С. Факт наявності гуморальної імунної відповіді та зв'язування з бактеріями антитіл до різноманітних антигенних компонентів мікроорганізмів, розцінюється як доказ імунної відповіді макроорганізму та вплив збудників, які потенційно можуть пошкоджувати паренхіму нирок. Клітинна та гуморальна відповідь є важливою частиною захисних механізмів макроорганізму. Цитокіни індукують міграцію лейкоцитів, а дефіцит цих речовин може сприяти перетворенню безсимптомної колонізації на клінічну маніфестуючу інфекцію.

(Рівень доказовості В)

Д. Існує велика кількість відомих факторів, пов'язаних з вірулентністю бактеріальних клітин та їх здатністю прикріплюватись до слизової оболонки уrogenітального тракту. Так, пілі 1 типу або фімбрії зв'язуються з манозочутливими рецепторами уромукоїда, який є компонентом захисного мукополісахаридного слою на поверхні епітелію, що вистилає сечові шляхи. Фімбрії 2 типу, або Р-фімбрії, зв'язуються з гліколіпідами речовин, котрі визначають групу крові та секретуються уроепітелієм макроорганізму.

(Рівень доказовості В)

РЕКОМЕНДАЦІЯ П.4 ГОСТРИЙ НЕУСКЛАДНЕНИЙ ЦИСТИТ (ГНЦ) У НЕВАГІТНИХ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

П.4.1 Клінічна діагностика

Діагноз ГНЦ, з високою ймовірністю, може бути встановлений на основі наявності дизурії, частого сечовипускання та відсутності гінекологічних проблем у жінок без ускладнюючих факторів.

(Рівень доказовості В)

П.4.2 Лабораторна діагностика

А. Використання тест-смужки є альтернативою мікроскопії сечі

(Рівень доказовості В)

В. Бакпосів сечі рекомендується:

- При підозрі на гострий пієлонефрит
- За наявності атипичних симптомів захворювання
- За відсутності ефекту від призначеної антибактеріальної терапії або за розвитку рецидиву

(Рівень доказовості В)

С. Діагностично-значущою бактеріурією у жінок з наявністю симптомів гострого циститу слід вважати кількість бактерій $\geq 10^3$ КУО/мл.

(Рівень доказовості В)



Коментар робочої групи до рекомендації П.4.2

В Україні використання тест-смужок для виявлення піурії та бактеріурії мало розповсюджене. Враховуючи прийняту в Україні практику, ми рекомендуємо мікроскопічне дослідження сечі хворим на гострий неускладнений цистит.

П.4.3 Лікування гострого неускладненого циститу

А. Антибактеріальна терапія характеризується високою ефективністю у порівнянні з плацебо.

(Рівень доказовості А)

В. Призначення антибактеріального засобу визначається:

- наявністю ускладнюючих факторів;
- мікрофлорою сечі;
- спектром дії препарату та чутливістю до нього виявлених збудників у даному регіоні (додаток 3);
- вартістю та наявністю препарату.

С. Відповідно до цих принципів в Європі рекомендовано застосування:

- фосфоміцину трометалол 3 г одноразово;
- півмецилінам 400 мг двічі на добу протягом 3 днів;
- нітрофурантоїн в макрокристалах 100 мг протягом 5 днів;

(Рівень доказовості А)



Коментар робочої групи до рекомендації

Станом на 01.09.2010 півмецилінам на території України не зареєстрований. В Україні резистентність E. Coli до нітрофурантоїну становить 22%, що унеможлиблює його використання для емпіричного лікування ГНЦ.

- Котримоксазол 160/800 мг двічі на добу, протягом 3 днів або триметоприм 200 мг протягом 5 днів (може бути препаратом першої лінії тільки за умов регіонального рівню резистентності уропатогенів до нього – 20%

(Рівень доказовості В)



Коментар робочої групи до рекомендації

В Україні резистентність основних збудників E. Coli та S. faecalis до ко-тримоксазолу складає відповідно 36% та 84% (додаток 3), що унеможлиблює його використання для лікування ГНЦ.

- В якості альтернативних пероральних препаратів для емпіричної терапії можна використовувати: ципрофлоксацин 250 мг двічі на добу, ципрофлоксацин пролонгованої дії 500 мг одноразово, левофлоксацин 250 мг одноразово, норфлоксацин 400 мг двічі на добу, офлоксацин 200 мг двічі на добу протягом 3 днів

(Рівень доказовості В)



Коментар робочої групи до рекомендації П.4.3

З урахуванням вищевикладених рекомендацій робоча група рекомендує один з наступних режимів антибактеріального лікування ГНЦ:

Таблиця 2. Рекомендована емпірична антибактеріальна терапія гострого неускладненого циститу в Україні

Антибіотик	Добова доза	Тривалість лікування (рівень доказовості)
Фосфоміцина трометамол	3 г/д	1 день (А)
Ципрофлоксацин	250 мг 2 р/д	3 доби (В)
Левовфлоксацин	250 мг/д	3 доби (В)
Офлоксацин	200 мг 2 р/д	3 доби (В)
Цефподоксим проксетил	100 мг 2 р/д	3 доби (В)

II.4.4 Подальше спостереження

А. Контрольна рутинна мікроскопія сечі або культуральне дослідження сечі при відсутності симптомів не показані.

(Рівень доказовості В)

В. У жінок при збереженні симптомів після закінчення лікування або за наявності рецидиву чи реінфекції протягом 2 тижнів рекомендовано культуральне дослідження сечі з визначенням чутливості до антибіотиків.

(Рівень доказовості В)

С. За відсутності ефекту від проведеної терапії, слід призначити повторний курс лікування з використанням іншого антибактеріального засобу протягом 7 днів.

(Рівень доказовості С)

РЕКОМЕНДАЦІЯ II.5 ГОСТРИЙ НЕУСКЛАДНЕНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ (ГНПН) У НЕВАГІТНИХ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

II.5.1 Клінічна діагностика

Діагноз ГНПН, з високою ймовірністю, може бути встановлений за наявності підвищення температури тіла ($> 38^{\circ}\text{C}$), нудоти, блювоти та болю у реберно-хребтовому куті з або без симптомів циститу (дизурія, підвищення частоти сечовипускання).

(Рівень доказовості В)

II.5.2 Лабораторна діагностика

А. Для підтвердження діагнозу рекомендується проведення аналізу сечі з визначення кількості лейкоцитів, еритроцитів та нітритів.

(Рівень доказовості С)

В. Діагностично-значущою бактеріурією у жінок з наявністю перелічених симптомів слід вважати кількість бактерій $\geq 10^4$ КУО/мл.

(Рівень доказовості В)

С. Загальний аналіз сечі та крові є обов'язковими методами дослідження ГНПН до початку емпіричної терапії.

(Рівень доказовості С)

II.5.3 Інструментальні методи дослідження

А. Сонографія нирок, з метою виключення обструкції сечової системи, є обов'язковою.

(Рівень доказовості С)

В. Додаткові інструментальні методи дослідження такі, як КТ, рентгенографія та/або реносцинтиграфія з ДМСО рекомендуються за умов збереження підвищеної температури тіла впродовж 72 годин після початку лікування.

(Рівень доказовості С)

II.5.4 Лікування гострого неускладненого пієлонефриту

А. Для лікування ГНПН легкого і середнього ступеня важкості, як правило, достатньо 10-14 днів перорального прийому антибактеріального засобу.

(Рівень доказовості В)

В. Препаратами першої лінії є фторхінолони протягом 7-10 діб, за умов рівню резистентності *E. coli* – 10%.

(Рівень доказовості А)



Коментар робочої групи до рекомендації

В Україні рівень резистентності *E. coli* до хінолонових препаратів становить 10%, до фторхінолонів III генерації – 7% та II генерації – 12% (додатки 3,4).

С. Амоксицилін не рекомендується як препарат першої лінії для емпіричної терапії ГНПН. Його призначення регламентовано виявленням грам-позитивних мікроорганізмів, які мають до нього чутливість.

(Рівень доказовості В, С)



Коментар робочої групи до рекомендації

В Україні рівень резистентності *E. coli* до пеніцилінів становить 34%, (додатки 3,4).

Д. Цефалоспорины III генерації, такі як цефподоксим проксетил або цефтібутен, є альтернативними засобами для емпіричної терапії ГНПН.

(Рівень доказовості B)



Коментар робочої групи до рекомендації

В Україні рівень резистентності *E. coli* до цефалоспоринов III генерації складає 8% (додатки 3,4).

Е. В регіонах з високим рівнем резистентності до фторхінолонів та наявністю β-лактамаз-продукуючої *E. coli* (> 10 %), емпірична терапія повинна починатися з аміноглікозида або карбапенема.

(Рівень доказовості B)



Коментар робочої групи до рекомендації

В Україні рівень резистентності *E. coli* до аміноглікозидів складає 28% (додаток 3).

Ф. Пацієнти з важким перебігом пієлонефриту, за відсутності можливості орального застосування антибіотиків через системні симптоми, такі як нудота та/або блювота, повинні розпочати лікування одним з наступних парентеральних антибіотиків:

- фторхінолон, якщо рівень резистентності *E. coli* – 10 %
- цефалоспорин III генерації, якщо наявність β-лактамаз-продукуючої *E. coli* – 10 %
- пеніцилін плюс інгібітор β-лактамаз – у випадках виявлення грам-позитивних патогенів
- аміноглікозид або карбапенем, якщо резистентність *E. coli* до фторхінолонів >10 %.

(Рівень доказовості B)

І. За необхідності виключити ускладнюючі фактори та/або пацієнт має ознаки системного сепсису рекомендована госпіталізація до стаціонарного відділення.

(Рівень доказовості B)



Коментар робочої групи до рекомендації

В Україні лікування хворих на пієлонефрит здійснюється на II та III рівнях медичної допомоги.

Н. При покращенні стану пацієнта подальшу антибактеріальну терапію рекомендовано продовжувати перорально, до завершення 1- або 2-тижня лікування.

(Рівень доказовості B)



Коментар робочої групи до рекомендації II.5.4

З урахуванням вищевикладених рекомендацій робоча група рекомендує один з наступних режимів антибактеріального лікування ГНПН:

Таблиця 3. Рекомендована емпірична антибактеріальна терапія гострого неускладненого пієлонефриту в Україні

Антибіотик	Терапія per os	Парентеральна терапія
Препарати вибору		
Ципрофлоксацин	500-750 мг 2 р/д 7-10 діб	400 мг 2 р/д
Левовфлоксацин	250-500 мг /д 7-10 діб	250-500 мг/д
Левовфлоксацин	750 мг/д 5 діб	750 мг/д
Альтернативні препарати		
Цефподоксим проксетил	200 мг 2 р/д 10 діб	160/800 мг 2 р/д
Цефтібутен	400 мг/д 10 діб	
Цефотаксим		2 г 3 р/д
Цефтріаксон		2 г/д
Цефтазидім		1-2 г 3 р/д 1-2 тижні
Цефепім		1-2 г 2 р/д
Іміпенем/циластатин		0,5/0,5 г 3 р/д
Меропенем		1 г 3 р/д
Доріпенем		0,5 г 3 р/д
За умов визначеного збудника		
Амоксиклав	0,5/ 0,125 г 3 р/д 14 діб	1,5 г 3 р/д
Гентаміцин		2,5 мг/кг/д
Амікацин		1,5 мг/кг/д

II.5.5 Подальше спостереження

А. Контрольна рутинна мікроскопія сечі або культуральне дослідження сечі при відсутності симптомів не показані.

(Рівень доказовості С)

В. За умов збереження симптомів після 3 днів лікування або за наявності рецидиву чи реінфекції протягом 2 тижнів, рекомендовано культуральне дослідження сечі з визначенням чутливості до антибіотиків та додаткове інструментальне дослідження нирок (УЗД або сцинтиграфія).

(Рівень доказовості В)

С. Неefективність призначеної терапії, за відсутності ускладнюючих факторів, слід розглядати як резистентність антибіотиків, що використовувались, та привести лікування у відповідність до результатів культурального дослідження сечі.

(Рівень доказовості В)

Д. При розвитку рецидиву захворювання з тим самим збудником, з метою виключення ускладнюючих факторів, рекомендовано провести додаткові діагностичні заходи.

(Рівень доказовості В)

ЛІТЕРАТУРА

1. Колесник М. О. Етіологічний спектр інфекцій сечової системи / М. О. Колесник, Н. М. Степанова, А. В. Руденко, В. Т. Кругліков // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 3(15). – С. 16-29.
2. Czaja CA. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis / Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE // Clin Infect Dis. – 2007;45: 273–80.
3. Grabe M. Guidelines on Urological Infections / M. Grabe (Chairman), T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto Denis Fouque, [et al] // Eur Urol, 2010. – P. 110.
4. Johnson L. Emergence of fluoroquinolone resistance in outpatient urinary Escherichia coli isolates / Johnson L, Sabel A, Burman WJ, et al. // Am J Med. – 2008. – 121:876–84.
5. Kalpana Gupta. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases / Kalpana Gupta, Thomas M. Hooton, Kurt G. Naber // Clinical Infectious Diseases. – 2011. – 52(5):e103–e120.
6. Naber KG. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy / Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. // Eur Urol. – 2008. – 54(5):1164-75.
7. Peterson J. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis / Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kahn JB // Urology. – 2008. – 71(1):17-22.
8. Shoff WH. Acute Pyelonephritis / Shoff WH, Green-McKenzie J, Edwards C, Behrman AJ, Moore-Shephard S., 2009.
9. Urogenital Infections / Edited by Kurt G. Naber, Anthony J. Schaeffer et al., 2010. – 1182 p. – ISBN: 978-90-79754-41-0.
10. Vouloumanou EK. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials / Vouloumanou EK, Karageorgopoulos DE, Kazantzi MS, Kapaskelis AM, Falagas ME // J Infect. – 2009. – 64(1):16-24.

РОЗДІЛ III. РЕЦИДИВУЮЧІ НЕУСКЛАДНЕНІ ІСС

РЕКОМЕНДАЦІЯ III.1 ВИЗНАЧЕННЯ

Рецидивуючі ІСС – розповсюджене захворювання серед молодих здорових жінок, навіть за відсутності у них анатомічних аномалій чи функціональних порушень з боку сечової системи.

(Рівень доказовості В)

Під рецидивуючими ІСС розуміють 2 та більше епізоди ІСС протягом 6 місяців або 3 позитивних посіви протягом останніх 12 місяців. Коли розвиток інфекції пов'язаний з виділенням того ж самого мікроорганізму, незважаючи на адекватну терапію, це вважається рецидивом. Реінфекція визначається як рецидивуюча ІСС, що викликана іншими мікроорганізмами,

після негативного посіву або через 2 тижні після останнього загострення. Реінфекція виникає частіше, ніж рецидив. Більшість рецидивів розвиваються протягом перших 3 місяців після першого епізоду ІСС.

РЕКОМЕНДАЦІЯ III.2 ДІАГНОСТИКА

А. Для діагностики рецидивуючої ІСС рекомендується виконання загального аналізу сечі та культурального дослідження сечі.

(Рівень доказовості А)

В. Екскреторна урографія, цистографія та цистоскопія не рекомендується для рутинної діагностики рецидивуючої ІСС.

(Рівень доказовості В)

РЕКОМЕНДАЦІЯ III.3 ПРОФІЛАКТИКА

Для профілактики рецидивуючого перебігу ІСС рекомендовані наступні терапевтичні підходи:

III.3.1 Антимікробна профілактика:

A. Антимікробну профілактику для запобігання рецидивів ІСС слід розглядати тільки після виключення запальних захворювань геніталій, зміни способу життя та корекції сексуальної поведінки.

(Рівень доказовості A)

B. У сексуально активних жінок, які страждають на рецидивуючі ІСС та використовують сперміциди слід заохочувати альтернативні форми контрацепції.

(Рівень доказовості B)

C. Вагінальні естрогени повинні бути запропоновані жінкам у постменопаузальному періоді, які мають рецидивуючий перебіг ІСС.

(Рівень доказовості A)

D. Починати профілактичне лікування необхідно тільки після підтвердження ерадикації збудника через 1-2 тижні після закінчення антибактеріального лікування.

(Рівень доказовості A)

E. Безперервну або посткоїтальну антимікробну профілактику слід розглядати за неефективності попередніх не-антимікробних заходів.

(Рівень доказовості A)

F. Рекомендована тривалість безперервної щоденної антибактеріальної профілактики повинна пропонуватися жінкам з рецидивуючими ІСС на прот. 6-12 місяців.

(Рівень доказовості A)

G. Жінкам з рецидивуючою ІСС, яка пов'язана зі статевими актами слід призначати посткоїтальну антибактеріальну профілактику, як альтернативу безперервної терапії для мінімізації витрат і побічних ефектів.

(Рівень доказовості A)

I. Вибір антибіотика повинен ґрунтуватися на результатах культурального дослідження сечі з урахуванням алергічного анамнезу.

Таблиця 4. Рекомендовані режими антибактеріальної профілактики

Антибактеріальні препарати <i>(рівень доказовості A)</i>	Очікувана к-кість рецидивів/рік
Триметоприм-сульфаметоксазол 40/200 мг 1 р/д	0–0.2
Триметоприм-сульфаметоксазол 40/200 мг 3 р/тиждень	0.1
Нітрофурантоїн 50 мг 1 р/д	0–0.6
Нітрофурантоїн 100 мг 1 р/д	0–0.7
Цефаклор 250 мг 1 р/д	0.0
Цефалексин 125 мг 1 р/д	0.1
Цефалексин 250 мг 1 р/д	0.2
Норфлоксацин 200 мг 1 р/д	0.0
Ципрофлоксацин 125 мг 1 р/д	0.0
Фосфоміцин 3 г кожні 10 діб	0.14



Коментар робочої групи до рекомендації III.3.1

В Україні резистентність основних збудників *E. Coli* та *S. faecalis* до триметоприм-сульфаметоксазолу складає відповідно 36% та 84% (додаток 3). Робоча група рекомендує його призначення тільки за умов визначеної чутливості виявлених збудників.

III.3.2 Профілактика з використанням журавлини

A. Незважаючи на відсутність фармакологічних даних і невелике число слабких клінічних досліджень, є підстави припустити, що журавлина (*Vaccinium macrocarpon*) корисна у зниженні кількості рецидивів.

(Рівень доказовості C)

В. Рекомендовано щоденне споживання журавлини (активна речовина – проантоцианідин) або її синтетичної похідної в мінімальній дозі 36 мг/добу.

(Рівень доказовості С)

С. Жінки з рецидивуючою ІСС повинні бути проінформовані, що журавлина та її продукти ефективні у зниженні частоти рецидивів.

(Рівень доказовості А)



Коментар робочої групи до рекомендації III.3.2

Результати останніх мета-аналізів з цієї проблеми ставлять під сумнів ефективність цього профілактичного методу [Cochrane Database of Systematic Reviews: Jepson RG et al., 2009; Cibebe Barbosa-Cesnik et al., 2011].

III.3.3 Застосування пробіотиків для профілактики рецидивуючих ІСС

А. На сьогодні не існує належної доказової бази щодо застосування універсальних пробіотиків для профілактики рецидивуючих ІСС. Тільки, зокрема, дослідження штамів *Lactobacillus*. Клінічно доступними є *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 і *Lactobacillus reuteri* RC-14; використання штамів *Lactobacillus Acidophilus* та *Lactobacillus crispatus* CTV05 не доступні для профілактики рецидивуючого перебігу ІСС.

В. Доцільно інтравагінальне використання пробіотиків, що містять *L. rhamnosus* GR-1 та *L. reuteri* RC-14, 1-2 р/тиждень.

(Рівень доказовості С)

III.3.4 Вакцинація

А. Уро-Вахомâ може бути рекомендований для імунопрофілактики у пацієнок з рецидивуючими ІСС.

(Рівень доказовості В)

В. Доведено клінічну ефективність (II фаза клінічних досліджень) StroVac® та Solco-Urovac®

(Рівень доказовості С)

С. Urostim® та Urvacol® - жодних рекомендацій поки не існує



Коментар робочої групи до рекомендації III.3.4

Станом на 01.09.2010 перелічені препарати на території України не зареєстровані. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada не рекомендує призначення пробіотиків та вакцин, як доведених методів профілактики рецидивуючої ІСС (рівень доказовості С). [Recurrent Urinary

Tract Infection, SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, 2010].

III.3.5 ІНШІ ПОТЕНЦІЙНІ СТРАТЕГІЇ

Акупунктура може розглядатися як альтернатива профілактиці рецидивів ІСС у жінок, які не реагують або не переносять антибактеріальні препарати.

(Рівень доказовості С)

ЛІТЕРАТУРА.

1. Albert X, Huertas I, Pereir II, et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. Cochrane Database Syst Rev 2004; :CD001209.
2. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, et al. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. Clin Infect Dis 2011; 52:23.
3. Barrons R, Tassone D. Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. Clin Ther 2008; 30:453.
4. Epp A, Larochelle A, Lovatsis D, Walter JE, Easton W, Farrell SA, Girouard L, Gupta C, Harvey MA, Robert M, Ross S, Schachter J, Schulz JA, Wilkie D, Ehman W, Domb S, Gagnon A, Hughes O, Konkin J, Lynch J, Marshall C. Recurrent urinary tract infection. J Obstet Gynaecol Can 2010 Nov;32(11):1082-90.
5. Grabe M. Guidelines on Urological Infections / M. Grabe (Chairman), T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto Denis Fouque, [et all] // Eur Urol, 2010. – P. 110.
6. Hopkins WJ, Elkahwaji J, Beierle LM, et al. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial. J Urol 2007; 177:1349.
7. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2008; :CD001321.
8. Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006.
9. Naber KG. International Consultation on Urological Infections. The Netherlands, European Association of Urology / Schaeffer AJ, Hynes CF, Matsumoto T, Shoskes DA, [et all] // Eur Urol, 2010.
10. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2010 Mar;17(2):242-55.
11. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Recurrent urinary tract infection. J Obstet Gynaecol Can 2010 Nov; 32(11):1082-90.
12. Uehling DT, Hopkins WJ, Elkahwaji JE, et al. Phase 2 clinical trial of a vaginal mucosal vaccine for urinary tract infections. J Urol 2003; 170:867.
13. Urogenital Infections / Edited by Kurt G. Naber, Anthony J. Schaeffer et al., 2010. – 1182 p. – ISBN: 978-90-79754-41-0.

РОЗДІЛ IV. ІСС У ВАГІТНИХ

РЕКОМЕНДАЦІЯ IV.1 ВИЗНАЧЕННЯ ТА ДІАГНОСТИКА

A. У більшості жінок бактеріурія визначається ще до вагітності, тоді як під час вагітності у 20-40% жінок з безсимптомною бактеріурією розвивається пієлонефрит.

B. У вагітної жінки бактеріурія вважається значущою при отриманні росту бактеріальних культур у сечі $\geq 10^5$ КУО/мл, в двох послідовних зразках або в одній порції сечі, отриманої за допомогою катетеру.

(Рівень доказовості А)

C. У вагітної жінки з симптомами ІСС діагностично значущою є бактеріурія $\geq 10^3$ КУО/мл.

(Рівень доказовості B)

D. Всі вагітні жінки, з 12 до 16 тижня вагітності або під час першого звернення, повинні проходити обстеження на наявність бактеріурії.

(Рівень доказовості А)

E. За необхідності додаткового обстеження, з метою виключення анатомічних чи функці-

ональних порушень, у вагітних повинні використовуватись УЗД та/або магнітно-резонансна томографія (щоб уникнути радіаційного ризику для плоду).

(Рівень доказовості B)

РЕКОМЕНДАЦІЯ IV.2 ЛІКУВАННЯ БЕЗСИМПТОМНОЇ БАКТЕРІУРІЇ ТА ЦИСТИТУ У ВАГІТНИХ

A. Лікування безсимптомної бактеріурії, виявленої під час вагітності є обов'язковим.

(Рівень доказовості А)

B. Короткі курси антибактеріальної терапії (3 дні) слід розглядати для лікування безсимптомної бактеріурії та циститу під час вагітності.

(Рівень доказовості А)

C. За наявності ускладнюючих факторів тривалість лікування безсимптомної бактеріурії чи циститу пролонгують до 7-10 діб.

(Рівень доказовості B)

Таблиця 5. Лікування безсимптомної бактеріурії або циститу у вагітних

Антибіотик (Рівень доказовості А)	Режим терапії
Нітрофурантоїн 100 мг	2 р/д 5-7 діб
Амоксицилін 500 мг	2 р/д 3-7 діб
Амоксицилін/клавунолат 625 мг	2 р/д 3-7 діб
Цефалексин 500 мг	2 р/д 3-7 діб
Фосфоміцин 3 г	одноразово

D. Культуральне дослідження сечі після лікування безсимптомної бактеріурії чи циститу у вагітних є обов'язковим.

(Рівень доказовості А)

РЕКОМЕНДАЦІЯ IV.3 ПРОФІЛАКТИКА РЕЦИДИВУЮЧИХ ІСС У ВАГІТНИХ

A. Вагітним жінкам з ризиком рецидиву ІСС повинна бути запропонована безперервна або посткоїтальна профілактика нітрофурантоїном або цефалексином, за винятком останніх 4 місяців вагітності.

(Рівень доказовості B)

B. З метою зниження ризику розвитку ІСС рекомендована посткоїтальна профілактика ва-

гітним жінкам з наявністю рецидивуючого перебігу ІСС до початку вагітності.

(Рівень доказовості B)

РЕКОМЕНДАЦІЯ IV.4 ЛІКУВАННЯ ПІЄЛОНЕФРИТУ У ВАГІТНИХ

A. Лікування пієлонефриту під час вагітності може здійснюватись амбулаторно, за умов незначних клінічних проявів та уважного спостереження.

(Рівень доказовості А)

B. На сьогодні досліджень, регламентуючих тривалість лікування пієлонефриту вагітних, не існує. Оптимальним вважається 14-денний курс.

(Рівень доказовості C)

Таблиця 6. Лікування пієлонефриту вагітних

Антибіотик	Режим терапії
Цефтріаксон	1-2 г д/в чи в/м 1 р/д
Азтреонам	1 г д/в 2-3 р/д
Піперацилін-тазобактам	3,375-4,5 г д/в 4 р/д
Цефепім	1 г д/в 2 р/д
Іміпенем-циластатин	500 мг д/в 4 р/д
Ампіцилін +	2 г д/в 4 р/д
Гентаміцин	3-5 мг/кг/д д/в на 3 ін'єкції

ЛІТЕРАТУРА.

- Epp A, Larochelle A, Lovatsis D, Walter JE, Easton W, Farrell SA, Girouard L, Gupta C, Harvey MA, Robert M, Ross S, Schachter J, Schulz JA, Wilkie D, Ehman W, Domb S, Gagnon A, Hughes O, Konkin J, Lynch J, Marshall C. Recurrent urinary tract infection. *J Obstet Gynaecol Can* 2010 Nov;32(11):1082-90.
- Grabe M. Guidelines on Urological Infections / M. Grabe (Chairman), T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto Denis Fouque, [et al] // *Eur Urol*, 2010. – P. 110.
- Loh KY, Sivalingam N. Urinary tract infections in pregnancy. *Malaysian Family Physician*. 2007;2(2):54-57.
- Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006.
- Smaill FM. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy / Smaill FM, Vazquez JC. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2007, Issue 2. Art. No.: CD000490. DOI: 10.1002/14651858.CD000490.pub2.
- Urogenital Infections* / Edited by Kurt G. Naber, Anthony J. Schaeffer et al., 2010. – 1182 p. – ISBN: 978-90-79754-41-0.

РОЗДІЛ V. БЕЗСИМПТОМНА БАКТЕРІУРІЯ

РЕКОМЕНДАЦІЯ V.1 РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ БЕЗСИМПТОМНОЇ БАКТЕРІУРІЇ СЕРЕД ЗАГАЛЬНОЇ ПОПУЛЯЦІЇ ЖІНОК

Таблиця 7. Частота безсимптомної бактеріурії

Жінки пременопаузального віку	5-10%
Жінки віком від 55 до 75 років	10-20%
Жінки старші за 70 років	15-20%
Жінки, які перебувають під тривалим диспансерним спостереженням	25-50%
Жінки з цукровим діабетом	5-10%
Хворі з постійним сечовим катетером	100%
Хворі з короткостроковим сечовим катетером	3-7%/добу
Хворі з ушкодженням спинного мозку	50%

РЕКОМЕНДАЦІЯ V.2 ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ БЕЗСИМПТОМНОЇ БАКТЕРІУРІЇ

А. За відсутності ознак або симптомів ІСС, піурія у осіб з бактеріурією не повинна тлумачитися як симптоматична інфекція або як показання до антимікробної терапії.

(Рівень доказовості В)

В. У здорових жінок та у пацієнтів з наявністю довгострокового катетеру діагностично значущою є бактеріурія $\geq 10^5$ КУО/мл. Якщо сеча зібрана за допомогою катетера діагностичною кількістю вважається ≥ 100 КУО/мл.

(Рівень доказовості В)

РЕКОМЕНДАЦІЯ V.3 СКРИНІНГ ТА ЛІКУВАННЯ БЕЗСИМПТОМНОЇ БАКТЕРІУРІЇ

А. Скринінг та лікування безсимптомної бактеріурії рекомендується:

- Вагітним жінкам;

(Рівень доказовості А)

- Всім жінкам до початку інвазивних процедур з ризиком мукозальних кровотеч.

(Рівень доказовості А)

В. Скринінг та лікування безсимптомної бактеріурії не рекомендується:

- Молодим, не вагітним жінкам;

(Рівень доказовості А)

- Жінкам у постменопаузальному віці;

(Рівень доказовості А)

- Жінкам з діабетом;

(Рівень доказовості А)

- Пацієнтам з наявністю уретрального катетеру;

(Рівень доказовості А)

- Пацієнтам з кандидурією;

(Рівень доказовості А)

- Пацієнтам, що знаходяться під тривалим спостереженням.

(Рівень доказовості А)

С. Пацієнтам з нирковим алотрансплантатом скринінг та лікування безсимптомної бактеріурії рекомендується в перші 6 місяців.

(Рівень доказовості В)

ЛІТЕРАТУРА

7. Lin K, Fajardo K. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008;149.
8. American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for Perinatal Care*, 6th ed. Elk Grove Village, IL, and Washington, DC: American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists; 2007:100-1.
9. Grabe M. Guidelines on Urological Infections / M. Grabe (Chairman), T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto Denis Fouque, [et all] // *Eur Urol*, 2010. – P. 110.
10. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008 Jul 1;149(1):43-7.
11. Urogenital Infections / Edited by Kurt G. Naber, Anthony J. Schaeffer et al., 2010. – 1182 p. – ISBN: 978-90-79754-41-0.

РОЗДІЛ VI. ІСС У ЖІНОК ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ**РЕКОМЕНДАЦІЯ VI.1 ФАКТОРИ РИЗИКУ**

Основними факторами ризику ІСС у літніх жінок є:

- катетеризація та функціональні порушення сечової системи, пов'язані з віком;
- атрофічний вагініт;
- нетримання сечі, цистоцеле та наявність залишкової сечі після сечовипускання;
- ІСС до менопаузи;
- не-секреторний статус групи крові.

(Рівень доказовості А)

РЕКОМЕНДАЦІЯ VI.2 ДІАГНОСТИКА

Діагностика ІСС у жінок в постменопаузі завжди повинна враховувати наступне:

- анамнез, фізикальний огляд, загальний та культуральний аналізи сечі;
- наявність симптомів запалення уrogenітальної зони не обов'язково пов'язано з ІСС та не обов'язково є показанням до антибактеріальної терапії.

(Рівень доказовості В)

РЕКОМЕНДАЦІЯ VI.3 ЛІКУВАННЯ

А. Лікування гострого циститу у жінок в постменопаузі аналогічно такому у жінок молодого віку, однак, ефективність короткострокової антибактеріальної терапії не доведено, на відміну від жінок у пременопаузальному віці.

(Рівень доказовості С)

В. Лікування пієлонефриту у жінок в постменопаузі аналогічно такому, що й у жінок в пременопаузі.

(Рівень доказовості С)

С. Безсимптомну бактеріурію у літніх жінок не слід лікувати антибіотиками.

(Рівень доказовості А)

Д. Естрогени (вагінальні форми) можуть бути рекомендовані для профілактики ІСС, але результати досліджень з їх ефективності є суперечливими.

(Рівень доказовості С)

Е. Альтернативні підходи, такі як журавлина або пробіотики, можуть сприяти мінімізації рецидивів, але вони не є достатніми для профілактики рецидивуючого перебігу захворювання.

(Рівень доказовості С)

Ф. За наявності ускладнюючих факторів, таких як обструкція сечової системи, нейрогенний сечовий міхур та інші, повинна бути призначена антимікробна профілактика, відповідно з рекомендаціями для жінок у пременопаузі.

(Рівень доказовості С)

ЛІТЕРАТУРА

1. Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosselin L, Rochette L. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. CMAJ 2004 Feb;170(4):469-73.
2. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis 2005 Mar;40(5):643-54.
3. Urogenital Infections / Edited by Kurt G. Naber, Anthony J. Schaeffer et al., 2010. – 1182 p. – ISBN: 978-90-79754-41-0.

РОЗДІЛ VII. УСКЛАДНЕНІ ІСС В ОКРЕМИХ ГРУПАХ ПАЦІЄНТІВ

РЕКОМЕНДАЦІЯ VII.1 СКЛЕРОЗУВАННЯ НИРКИ

А. Можливість розвитку склеротичних змін в нирках унаслідок ІСС без наявності рефлюксу, обструкції чи конкрементів є дуже сумнівною.

(Рівень доказовості В)

В. Частота розвитку пошкодження паренхіми нирок (утворення ділянок склерозу або ниркових «рубців») під час гострого пієлонефриту у пацієнтів з нормальними нирками складає 55%. У 77% пацієнтів ці зміни зберігаються протягом 3–6 місяців після одужання.

(Рівень доказовості В)

С. Неможливо виключити інші причини формування ниркових рубців та інтерстиціальної нефропатії, наприклад – зловживання анальгетиками. Цей важливий факт було підтверджено в нещодавньому дослідженні, в якому під час гострої фази пієлонефриту проводилось сканування. В цьому дослідженні у 37 з 81 пацієнта були виявлені один чи кілька вогнищ порушення перфузії, більша частина яких зникла протягом 3 міс. У пацієнтів зі збереженими змінами подальше обстеження виявило ознаки рефлюкс-нефропатії чи обструктивної нефропатії, яка передувала розвитку інфекції.

(Рівень доказовості В)

Д. Ділянки склерозу ниркової паренхіми, що виявляються сучасними методами візуалізації, можуть формуватися внаслідок гострого необструктивного пієлонефриту. Проте, у цих пацієнтів не розвивається хронічна ниркова недостатність і дані «рубці» відрізняються від типових ділянок склерозу при рефлюкс-нефропатії.

Недоцільність призначення надмірної антибактеріальної терапії ґрунтується на результатах останніх досліджень щодо незначної кореляції між активністю пієлонефриту та ризиком формування стійкого пошкодження паренхіми.

(Рівень доказовості А)

РЕКОМЕНДАЦІЯ VII.2 ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК (ХХН) ТА ІСС

А. Існує ряд потенційно важливих факторів, що сприяють розвитку інфекції у хворих на ХХН з, або без, уремією, включаючи втрату захисних механізмів сечової системи та вираженість імуносупресії.

Звичайно, але не обов'язково, полікістозна хвороба нирок, везикулосечовідний рефлюкс, обструкція та термінальна стадія ХХН є вогнищами інфекції або полегшують її висхідне розповсюдження. Важкі ІСС, що супроводжуються бактеріємією, можуть прискорювати прогресування ниркової недостатності. В той же час, не-

достатньо доказів, що інтенсивне лікування ІСС більш легкого ступеня або їх профілактика здатні уповільнити прогресування порушення функції нирок, якщо вони вже існують.

(Рівень доказовості С)

В. На сьогодні відсутні докази того, що більш тривале та інтенсивне антибактеріальне лікування здатне скоротити тривалість епізоду гострого пієлонефриту чи попередити розвиток його ускладнень.

(Рівень доказовості В)

С. Деякі автори розглядають гострий пієлонефрит як «ускладнений», оскільки, на їх думку, він може призводити до склеротичних змін в здоровій нирці.

(Рівень доказовості А)

Д. Діагностика ІСС у хворих на ХХН базується на наявності «класичних» симптомів, бактеріурії й піурії як і у хворих з нормальною функцією нирок.

(Рівень доказовості А)

Е. Принципи вибору антибактеріального засобу є аналогічними у пацієнтів з або без ХХН.

(Рівень доказовості В)

VII.2.1 Цукровий діабет (ЦД) та ІСС

А. Безсимптомна бактеріурія (>105 cfu/mL) спостерігається у 26% невагітних жінок з ЦД, в порівнянні з 6% в контрольній групі. У жінок з ЦД 1 типу ризик бактеріурії є достовірно підвищеним при значній тривалості захворювання або за наявності ускладнень (периферійна нейропатія або протеїнурія). Факторами ризику у хворих на ЦД 2 типу є: похилий вік, протеїнурія, низький індекс маси тіла та наявність в анамнезі ІСС.

(Рівень доказовості В)

В. ЦД збільшує розвиток гострого пієлонефриту, викликаного ентеробактеріями, що колонізують нижні відділи сечової системи. Особливо розповсюдженими є інфекції що викликаються *Klebsiella spp.* (25% порівняно з 12% осіб без ЦД).

С. За відсутності лікування безсимптомна бактеріурія може призвести до порушення функції нирок. Механізм цього явища є не вивченим, як і у випадку з неускладненим гострим пієлонефритом прямий причино-наслідковий зв'язок залишається сумнівним. Вважається, що низька стійкість макроорганізму сприяє персистенню уропатогенних мікроорганізмів, проте доказів розвитку цього ускладнення зі сторони нирок немає. Глюкозурія пригнічує фагоцитоз і, можливо, клітинний імунітет, що полегшує адгезію мікроорганізмів. В той же час, жінки з ЦД і

безсимптомною бактеріурією можуть мати компенсований рівень глікемії, але в них при цьому знижена концентрація лейкоцитів і цитокінів в сечі (при нормальній функції нейтрофілів). Цікаво, але високий рівень глікемії не підвищує ризик розвитку бактеріурії.

Завжди вважалося, що хворі на ЦД є найбільш схильними до швидкого прогресування інфекції нирок і розвитку, пов'язаних з нею ускладнень. До недавнього часу не існувало єдиної думки з питань щодо скринінгу, лікування та профілактики безсимптомної бактеріурії у хворих на ЦД. Проте, на сьогодні є доведеною відсутність необхідності скринінгу та лікування безсимптомної бактеріурії у пацієнтів з ЦД.

(Рівень доказовості А)

VII.2.2 Полікістозна хвороба нирок та ІСС

А. ІСС є частим ускладненням полікістозної хвороби нирок у жінок (23-42%). Виділення збудників на звичайних середовищах, як правило, утруднене, проте часто є піурія, особливо на пізніх стадіях захворювання. Розповсюдженим станом є гострий пієлонефрит, джерелом інфекції якого може бути нагноєння кіст.

(Рівень доказовості С)

В. Ефективність антимікробної трапії може залежати від локалізації кіст та жиророзчинності препарату. Цефалоспорини, гентаміцин та ампіцилін, які є стандартом лікування гострого пієлонефриту, потребують активного переносу до місця своєї дії, а тому часто є неефективними у хворих на полікістоз нирок.

(Рівень доказовості В)

С. Найбільшу активність мають фторхінолони.

(Рівень доказовості А)

Д. У пацієнтів з гострим пієлонефритом та інфікованими кістами, що клінічно проявляється рецидивуючою бактеріемією або «локальним» сепсисом) є потреба в проведенні тривалих системних курсів фторхінолонів в високих дозах з подальшим переходом на профілактичний прийом. Двобічна нефректомія повинна проводитись тільки як «терапія рятування».

(Рівень доказовості В)

Е. Частота виживаності трансплантанту та виживаність пацієнтів не відрізняються між групами хворих з полікістозною хворобою та контрольною.

(Рівень доказовості А)

Проте, не зважаючи на постійне спостереження, епізоди септецемії залишаються найчастішими ускладненнями ІСС у хворих на полікістоз. В таких випадках єдиним порятунком є проведення двобічної нефректомії.

Ф. Полікістозну хворобу нирок неможна плутати з набутими кістами, які розвиваються унаслідок деяких захворювань нирок, та не збільшують схильність до ІСС.

VII.2.3 СЕЧОКАМ'ЯНА ХВОРОБА ТА ІСС

А. Лікування аналогічно такому, як і у пацієнтів без сечокам'яної хвороби. За можливості рекомендовано видалення каменів, за відсутності такої можливості – мінімізація антибактеріальної терапії. Нефректомія повинна проводитись тільки як «терапія рятування», оскільки навіть залишкова ниркова функція може бути життєво важливою.

(Рівень доказовості В)

В. Доказів щодо впливу інтенсивного лікування безсимптомної бактеріурії або легких маніфестних ІСС у пацієнтів з нефролітазом на прогресування пошкодження нирок не існує.

(Рівень доказовості С)

VII.2.4 Везикулосечовідний та внутрішньонирковий рефлюкси

А. Вплив везикулосечовідного та внутрішньониркового рефлюксів на паренхіму нирок, а також вплив висхідної інфекції залишаються до кінця не вивченими. Склероз ниркової тканини може розвиватися в результаті дії усіх трьох факторів, хоча майже в усіх випадках це відбувається на початку життя. В цьому вузькому віковому проміжку дисплазія нирки повинна розглядатися як основна ланка в патогенезі хронічного пієлонефриту. Хоча гостра інфекція грає важливу роль на ранніх стадіях цього захворювання, значення рецидивуючої ІСС або безсимптомної бактеріурії саме в прогресуванні склеротичних змін в нирці незначні. У зв'язку з чим, профілактичний прийом антибіотиків у дітей старшого віку та дорослих не дає значних переваг, з точки зору збереження ниркової тканини при рефлюкс-нефропатії, навіть якщо не вдалось ефективно усунути рефлюкс.

(Рівень доказовості А)

В. Аналіз віддалених результатів (20 років) хірургічного лікування рефлюкс-нефропатії засвідчив, що пацієнти, яким успішно провели хірургічну корекцію рефлюксу, були схильні до рецидивуючої ІСС, артеріальної гіпертензії та прогресуючого склерозування нирки. Ці результати повинні враховувати хворі при вирішенні питання про консервативне чи хірургічне лікування рефлюксу.

(Рівень доказовості D)

С. У пацієнтів з везикулосечовідним рефлюксом та ІСС в термінальній стадії ХХН двобічна нефроуретеректомія повинна проводитись тільки в якості останнього засобу лікування.

(Рівень доказовості В)

VII.2.5 ОБСТРУКТИВНА НЕФРОПАТІЯ

Обструкція, що виникає в наслідок порушень сечовипускання або суправезикулярних причин, призводить до дисфункції ниркових каналців та, в кінцевому результаті, до пошкодження нирок головним чином шляхом апоптозу. Інфекція прискорює процес втрати ниркової паренхіми. В важких випадках розвиваються піонефроз, перинефральний абсцес та сепсис. Для досягнення ерадикації інфекції необхідно усунути обструкцію сечових шляхів. Поєднання обструкції та інфекції є невідкладною хірургічною ситуацією, при якій обидва процеси повинні бути усунені негайно. Іноді, важко виключити обструктивний компонент при обговоренні патогенезу інфекційного ураження нібито здорових нирок. Сечові камені та вагітність можуть викликати застій сечі та періодичне підвищення тиску в верхніх відділах сечової системи, що може призводити до малопомітного, але персисуючого пошкодження нирок.

(Рівень доказовості А)

РЕКОМЕНДАЦІЯ VII.3 ЛІКУВАННЯ ІСС У ХВОРИХ НА ХХН III-VCT.

А. Доза антибактеріальних засобів у хворих на ХХН III-Vct. та пацієнтів, які отримують замісну ниркову терапію, має бути скорегована відповідно до швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ).

(Рівень доказовості В)

В. Використання більшості антибіотиків, за винятком нефротоксичних, для лікування ІСС у хворих зі ШКФ ≥ 50 -20 мл/хв. не потребує корекції дози. Лікарські засоби, що вилучені під час діалізу, повинні бути введені після сеансу.

С. Комбінація петльових діуретиків та цефалоспоринів є нефротоксичною.

Д. У пацієнтів, які лікуються гемо- чи перитонеальним діалізом, антибактеріальної терапія має бути більш тривалішою, ніж у хворих на ХХН III-IV ст.

(Рівень доказовості С)

Проте оптимальна тривалість лікування не визначена.

Таблиця 8. Рекомендовані дози антибактеріальних препаратів для лікування ІСС у хворих на ХХН III-Vct.

Антибіотик	ШКФ (мл/хв)			ГД	ПД
	50-20	20-10	≤ 10		
Амікацин	5-6 мг/кг к 12 г	3-4 мг/кг к 24 г	2 мг/кг к 24-48 г	$1/2$ повної дози через годину після ГД	15-20 мг/л/д
Амоксиклав (per os)	N	375-625 мг к 12 г або 375 мг к 8 г	375 мг к 12 г	доза після діалізу	
Амоксиклав (довенно)	N	початкова доза 1,2 г, потім 50% к 12 г	початкова доза 1,2 г, потім 50% к 24 г	доза після діалізу	
Амоксицилін	N	N	250 мг к 8 г	доза після діалізу	250 мг к 12г
Ампіцилін	N	250-500 мг к 6 г	250 мг к 6 г	доза після діалізу	250 мг к 12г
Ванкоміцин	500 мг к 6 г або 1000 мг к 12 г	1000 мг к 12-24г	початкова доза 1000 мг або 15 мг/кг, потім корекція дози к 48-96г	1000 мг к 4-7діб	як при ШКФ < 10мл/хв
Гентаміцин	80 мг к 12 г	80 мг к 24 г	80 мг к 48 г (1-2 мг/кг після ГД)	$1/2$ повної дози після ГД	3-4 мг/л/д
Доксициклін	N	N	N	корекція не потрібна	корекція не потрібна
Інші тетрацикліни протипоказані при нирковій недостатності					
Еритроміцин (довенно + per os)	N	N	N (максим. доза 1,5 г/д)	корекція не потрібна	корекція не потрібна

Продовження табл. 8

Антибіотик	ШКФ (мл/хв)			ГД	ПД
	50-20	20-10	≤10		
Імпінем	500 мг к 8-12 г	250-500 мг к 24 г	25% дози ризик судом, використовуйте меропенем	доза після діалізу	як при ШКФ< 10мл/хв
Ітраконазол	N	N	N		
Кларитроміцин (довенно + per os)	N	N	50 % N	доза після діалізу	
Левофлоксацин	початкова доза 500 мг, потім 250 мг к24 г	початкова доза 500 мг, потім 125 мг к24 г	початкова доза 500 мг, потім 125 мг к24 г		як при ШКФ< 10мл/хв
Меропенем	N к 12 г	50% к 12 г	50% к 24 г	доза після діалізу	як при ШКФ < 10мл/хв
Метронідазол	N	N	N к 12 г	доза після діалізу	
Нітрофурантоїн	не використовується при нирковій недостатності				
Флуконазол	N	N	50 % N	корекція не потрібна	
Цефалексин	250-500 мг к 8 г	250-500 мг к 12 г	250-500 мг к 12 г	доза після діалізу	як при ШКФ < 10мл/хв
Цефіксим	400 мг к 24 г	300 мг к 24 г	200 мг к 24 г	300 мг після діалізу	200 мг/д
Цефотаксим	N	N	початкова доза 1 гр, потім 50 %	1 гр після діалізу	1000 мг/д
Цефтазидим	1 гр к 12 г	1 гр к 24 г	500 мг к 24 г	1 гр після діалізу	0,5 гр/д
Цефтріаксон	N	N	N (максимум 2 гр)		
Цуфуроксима натрієва сіль (довенно)	N	750 мг-1,5 гр к 12 г	750 мг к 24 г	доза після діалізу	як при ШКФ < 10мл/хв

Примітки: гр. – грами; мг. - міліграми; д. – діалізат; N – нормальна терапевтична доза; к – кожні;
г. - години

РЕКОМЕНДАЦІЯ VII.4 ІСС У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ

A. Бактеріурія визначається у 35-80% пацієнтів з трансплантованою ниркою.

У пацієнтів з нирковим алотрансплантантом найчастішими є: папілярний некроз, особливо у хворих на цукровий діабет, міхурові-сечовідний рефлюкс, полікістоз нирок, дисфункції сечового міхура та інші інфекційні ускладнення.

B. ІСС можуть активувати цитомегаловірусну інфекцію, яка призводить до гострого відторгнення алотрансплантату. Іноді досить складно диференціювати гостре відторгнення від ІСС.

(Рівень доказовості A)

VII.4.1 Антибактеріальна терапія ІСС у пацієнтів з трансплантованою ниркою

A. Антибактеріальна профілактика ІСС у реципієнтів ниркових алотрансплантатів знижує кількість рецидивів перші 6 місяців.

(Рівень доказовості B)

B. Тривалість лікування ІСС у пацієнтів з алотрансплантатом до цих пір є не визначеною. Більшість досліджень рекомендують 10-14 денний курс лікування.

(Рівень доказовості C)

C. Вибір антибіотика необхідно здійснювати за принципом проникнення до ниркової парен-

хіми. У цьому зв'язку фторхінолони є найбільш ефективним.

(Рівень доказовості B)

D. Доведено ефективність лікування безсимптомної бактеріурії у перші 6 місяців після трансплантації нирки.

(Рівень доказовості B)

E. Використання низьких доз котримоксазолу рекомендовано протягом 6 місяців після трансплантації нирки та є ефективним у запобіганні ІСС і пневмоцистної пневмонії.

(Рівень доказовості A)

ЛІТЕРАТУРА

1. Grabe M. Guidelines on Urological Infections / M. Grabe (Chairman), T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto Denis Fouque, [et all] // Eur Urol, 2010. – P. 110.
2. Urogenital Infections / Edited by Kurt G. Naber, Anthony J. Schaeffer et al., 2010. – 1182 p. – ISBN: 978-90-79754-41-0.

РОЗДІЛ VIII. КАТЕТЕР-АСОЦІЙОВАНІ ІСС

РЕКОМЕНДАЦІЯ VIII.1 ЗАГАЛЬНІ АСПЕКТИ

A. Сечовивідні шляхи є частим джерелом нозокаміальної інфекції, особливо за наявності катетера в сечовому міхурі.

(Рівень доказовості B)

B. Медичні працівники повинні дотримуватись протоколів щодо обробки рук та використання одноразових рукавичок у катетеризованих пацієнтів.

(Рівень доказовості A)

C. Більшість катетер-асоційованих ІСС викликаються представниками власної кишкової мікрофлори пацієнта.

(Рівень доказовості B)

D. Більшість епізодів короткочасної катетер-асоційованої бактеріурії мають безсимптомний перебіг і викликаються одним збудником.

(Рівень доказовості B)

E. Тривала катетеризація (≥ 30 діб) збільшує ризик бактеріальної мікст-інфекції.

(Рівень доказовості B)

F. Клініцист повинен пам'ятати про два найбільш важливих пріоритети: дренажна система повинна залишатись закритою, а тривалість катетеризації повинна бути мінімальною.

(Рівень доказовості A)

G. Сечоприймач повинен бути завжди нижче рівня сечового міхура і сполучної трубки.

(Рівень доказовості B)

РЕКОМЕНДАЦІЯ VIII.2 ПОСТАНОВКА ТА ВИБІР КАТЕТЕРУ

A. Постійний сечовий катетер повинен вводитись в антисептичних умовах.

(Рівень доказовості B)

B. Травма уретри повинна бути мінімізована за рахунок використання адекватного змазочного та найменшого за підходящим розміром катетеру.

(Рівень доказовості B)

C. Катетери, імпреговані антибіотиком, можуть зменшити частоту безсимптомної бактеріурії протягом 1 тижня. Проте не існує доказів щодо запобігання ними симптоматичної бактеріурії. Таким чином вони не можуть бути рекомендовані для регулярного використання.

(Рівень доказовості B)

D. Катетери зі сріблом значно зменшують кількість безсимптомної бактеріурії, але лише короткострокові (< 1 тижня). Існують деякі дані про їх ефективність щодо зниження ризику симптоматичної інфекції. Таким чином, вони можуть бути корисні в деяких клінічних ситуаціях.

(Рівень доказовості B)

F. Клініцисти завжди повинні розглядати альтернативи постійним уретральним катетерам, які в меншому ступені схильні викликати розвиток симптоматичної інфекції. Наприклад, надлобкові катетери, кондомні сечоприймачі та періодична катетеризація, краще за уретральний катетер.

(Рівень доказовості B)

G. При встановленні катетера системну антимікробну терапію безсимптомної катетер-асоційованої бактеріурії проводити не рекомендується, за виключенням деяких випадків.

(Рівень доказовості A)

РЕКОМЕНДАЦІЯ VIII.3 ПРОФІЛАКТИКА КАТЕТЕР-АСОЦІЙОВАНОЇ ІСС

A. У випадку короткострокової катетеризації рутинної профілактики з системним застосуванням антибіотиків не рекомендовано.

(Рівень доказовості B)

В. Місцеве використання антисептиків чи антибіотиків в уретру та катетер не рекомендується.

(Рівень доказовості А)

С. Довгострокова катетеризація повинна бути змінена в інтервалах, адаптованих до конкретного пацієнта.

(Рівень доказовості А)

РЕКОМЕНДАЦІЯ VIII.4 ДІАГНОСТИКА КАТЕТЕР-АСОЦІЙОВАНОЇ ІСС

А. Діагноз катетер-асоційованої ІСС встановлюють пацієнтам з постійним уретральним чи надлобковим катетером або хворим з інтермітуючою катетеризацією за умов наявності симптомів, сумісних з ІСС, бактеріурії $\geq 10^3$ КУО/мл, вилученої останні 48 годин та виключення інших джерел інфікування.

(Рівень доказовості А-III)

В. Ознаками та симптомами, сумісними з катетер-асоційованою ІСС є:

- новий епізод інфікування або погіршення ІСС (лихоманка, озноб, зміна психічного статусу, млявість і т.п.) без будь-яких інших виявлених причин;
- біль у реберно-хребтовому куті;
- гостра гематурія;
- дискомфорт у пері уретральній ділянці чи промежині;
- дизурія, часте сечовипускання або надлобковий біль у хворих після видалення катетеру.

(Рівень доказовості А-III)

С. У катетеризованих пацієнтів піурія не є симптоматичною ознакою ІСС.

(Рівень доказовості А-II)

Д. Наявність чи відсутність або ступінь піурії не може використовуватись для топічної діагностики ІСС та не є підставою для антибактеріального лікування.

(Рівень доказовості А-II)



Коментар робочої групи до рекомендацій VIII.4 А, В, С, D

Рекомендації адаптовані з «Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the IDSA». Рівень доказовості наведений за [Can Med Assoc J 1979; 121:1193–254].

Е. Рутинне культуральне дослідження сечі у безсимптомних катетеризованих пацієнтів не рекомендовано.

(Рівень доказовості В)

Ф. Бактеріальний посів сечі та крові у септичних хворих повинні проводитись до початку антибактеріальної терапії.

(Рівень доказовості С)

Г. Епізоди лихоманки зустрічаються менш ніж у 10% пацієнтів з довгостроковим сечовим катетером.

(Рівень доказовості А)

Н. Пацієнти з уретральним катетером, встановленим протягом ≥ 10 років повинні проходити скринінг на рак сечового міхура.

(Рівень доказовості С)

РЕКОМЕНДАЦІЯ VIII.5 ЛІКУВАННЯ КАТЕТЕР-АСОЦІЙОВАНОЇ ІСС

А. У катетеризованих пацієнтів антибіотикотерапія призначається лише за умов наявності симптомів ІСС

(Рівень доказовості В)

В. У випадках симптоматичної катетер-асоційованої інфекції доцільним є заміна або видалення катетеру до початку антибактеріальної терапії, якщо постійний катетер був поставлений не більше 7 діб тому.

(Рівень доказовості В)

С. Після початку емпіричної терапії, як правило, антибіотиками широкого спектру дії, вибір антибіотика може бути скоригований відповідно до результатів культурального дослідження сечі.

(Рівень доказовості В)

Д. За умов відсутності спонтанного зникнення бактеріурії, після видалення катетеру, рекомендовано призначення антибактеріальних засобів жінкам похилого віку.

(Рівень доказовості С)

Ф. Довготривале призначення антибактеріальної терапії у таких хворих не ефективне.

(Рівень доказовості А)

Г. Рекомендована тривалість антимікробної терапії у хворих на катетер-асоційовані ІСС 7 діб. За відсутності ефективності тривалість лікування збільшують до 14 діб, незалежно від того чи видалений катетер, чи ні.

(Рівень доказовості А-III)

Н. 5-денне використання левофлоксацину може бути розглянуто у пацієнтів з катетер-асоційованою ІСС незначної активності. Даних, щодо застосування інших фторхінолонів недостатньо для створення рекомендацій.

(Рівень доказовості В-III)

І. 3-денний режим антимікробної терапії може бути розглянутий у жінок з циститом, віком до 65 років, після видалення сечового катетеру.

(Рівень доказовості В-II)



Коментар робочої групи до рекомендацій VIII. 5 G, H, J

Рекомендації адаптовані з «*Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the IDSA*». Рівень доказовості наведений за [Can Med Assoc J 1979; 121:1193–254].

ЛІТЕРАТУРА

1. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, Saint S, Schaeffer AJ, Tambayh PA, Tenke P, Nicolle LE; Clin Infect Dis. 2010 Mar 1;50(5):625-63.
2. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, Pegues DA, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2009.
3. Grabe M. Guidelines on Urological Infections / M. Grabe (Chairman), T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto Denis Fouque, [et all] // Eur Urol, 2010. – P. 110.
4. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, Saint S, Schaeffer AJ, Tambayh PA, Tenke P, Nicolle LE, Infectious Diseases Society of America. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010 Mar 1;50(5):625-63.
5. Tenke P, Kovacs B, Bjerklund Johansen TE, Matsumoto T, Tambyah PA, Naber KG. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2008;31S: S68-S78.
6. Urogenital Infections / Edited by Kurt G. Naber, Anthony J. Schaeffer et al., 2010. – 1182 p. – ISBN: 978-90-79754-41-0.

РОЗДІЛ ІХ. ЛІКУВАННЯ КАНДИДОЗУ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ

РЕКОМЕНДАЦІЯ ІХ.1 ЛІКУВАННЯ БЕЗСИМПТОМНОЇ КАНДИДУРІЇ

А. Лікування безсимптомної кандидурії не рекомендується, якщо пацієнт не відноситься до групи з високим ризиком дисемінованого кандидозу. Усунення факторів ризику часто приводить до зникнення кандидурії.

(Рівень доказовості А-III)

В. Факторами ризику виникнення дисемінованого кандидозу у хворих з кандидурією є:

- нейтропенія;
- немовлята з низькою вагою при народженні;
- урологічні маніпуляції.

(Рівень доказовості В-III)

С. Хворим з кандидурією та наявністю факторів ризику системного кандидозу рекомендовано додаткові інструментальні дослідження з метою виключення абсцесів, «фунгальних шарів» або аномалій сечової системи.

(Рівень доказовості В-III)

РЕКОМЕНДАЦІЯ ІХ.2 ПРОФІЛАКТИКА КАНДИДОЗУ У ХВОРИХ З НЕЙТРОПЕНІЄЮ

Всім пацієнтам з нейтропенією, які отримують хіміотерапевтичне лікування, протягом всієї фази індукції, до нормалізації лабораторних показників, рекомендований один з наступних режимів лікування:

- флуконазол в дозі 400 мг (6 мг/кг) щоденно або амфотерицин В (АмВ) в дозі 1-2 мг/кг/добу або посаконазол в дозі 200 мг 3 рази на день;

(Рівень доказовості А-І)



Коментар робочої групи до рекомендації ІХ.2

В Україні лікарській засіб Посаконазол зареєстрований під торгівельною назвою Ноксафіл.

- каспofунгін в дозі 50 мг на день.

(Рівень доказовості В-II)

Таблиця 9. ЛІКУВАННЯ КАНДИДОЗУ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ
(адаптовано з Diseases Society of America guidelines for the Management of Candidiasis, 2009)

Діагноз	Препарати вибору	Альтернативні препарати	Коментарі
Безсимптомна кандидурія	Лікування здійснюють тільки пацієнтам з високим фактором ризику розвитку кандидемії Флуконазол 200–400 мг/добу (3–6 мг/кг) протягом 2 тижнів (рівень доказовості А–ІІІ)	Для профілактики протягом декількох днів до та після інвазивної процедури АмВ 0.3–0.6 мг/кг/добу (рівень доказовості А–ІІІ)	За можливістю – усунення факторів ризику. Зазвичай необхідності в лікуванні немає. Виключення складають пацієнти з високим фактором ризику або за умов інвазивних процедур
Цистит	Флуконазол 200 мг/добу (3мг/кг) протягом 2 тижнів (рівень доказовості А–ІІІ)	АмВ 0.3–0.6 мг/кг/добу 1–7 днів (рівень доказовості В–ІІІ)	Альтернативна терапія рекомендується для пацієнтів з наявністю флуконазол-резистентних мікроорганізмів. Зрошення сечового міхура АмВ рекомендується тільки пацієнтам з наявністю флуконазол-резистентних <i>Candida spp</i> (наприклад <i>C. krusei</i> та <i>C. glabrata</i>)
Пієлонефрит	Флуконазол 200–400 мг/добу (3–6 мг/кг) протягом 2 тижнів (рівень доказовості В–ІІІ)	АмВ 0.5–0.7 мг/кг/добу 2 тижні (рівень доказовості В–ІІІ)	У хворих на пієлонефрит та при підозрі дисемінованого кандидозу, лікувальна тактика така ж як і при кандидемії
Абсцеси нирки	Хірургічне лікування (рівень доказовості В–ІІІ) Флуконазол 200–400 мг/добу (3–6 мг/кг); або АмВ 0.5–0.7 мг/кг/д (рівень доказовості А–ІІІ)		Системну антигрибкову терапію можна доповнити інстиляціями сечового міхура АмВ



Коментар робочої групи до розділу IX

Рекомендації адаптовані з «Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the IDSA». Рівень доказовості наведений за [Can Med Assoc J 1979; 121:1193–254].

Infectious Diseases Society of America / Peter G. Pappas, Carol A. Kauffman, David Andes, Daniel K. Benjamin, [et all] // Clinical Infectious Diseases 2009; 48:503–35.

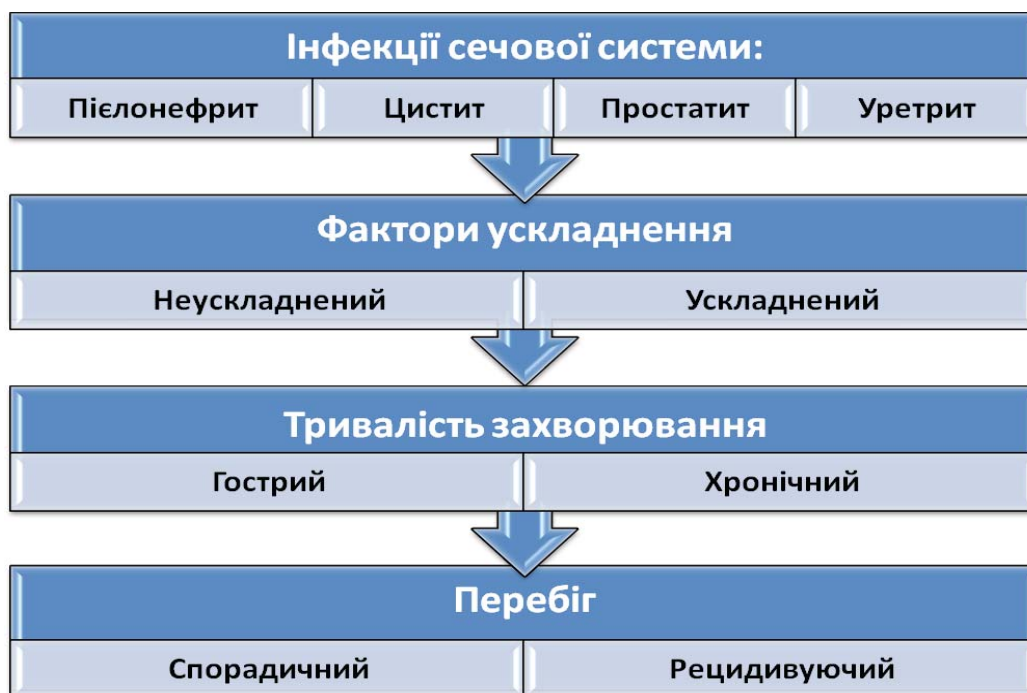
8. Urogenital Infections / Edited by Kurt G. Naber, Anthony J. Schaeffer et al., 2010. – 1182 p. – ISBN: 978-90-79754-41-0.

ЛІТЕРАТУРА

7. Peter G. Pappas. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009. Update by the

Додаток 1.

КЛАСИФІКАЦІЯ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ

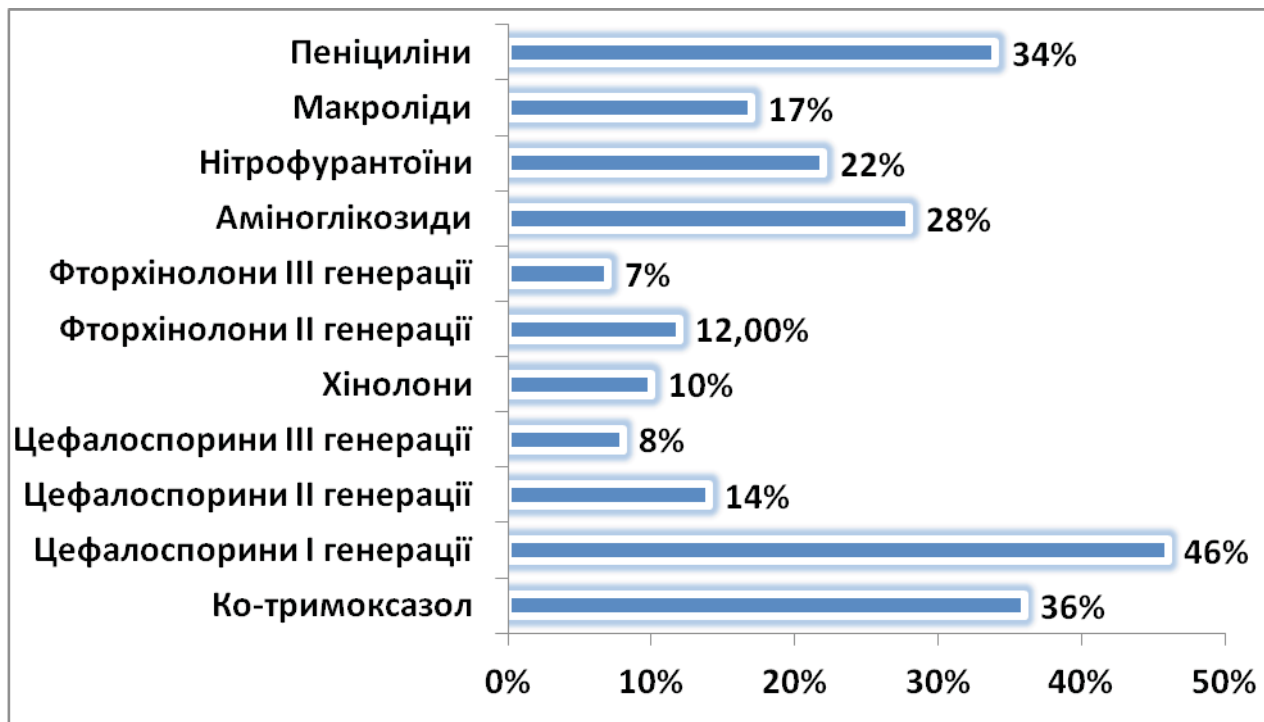
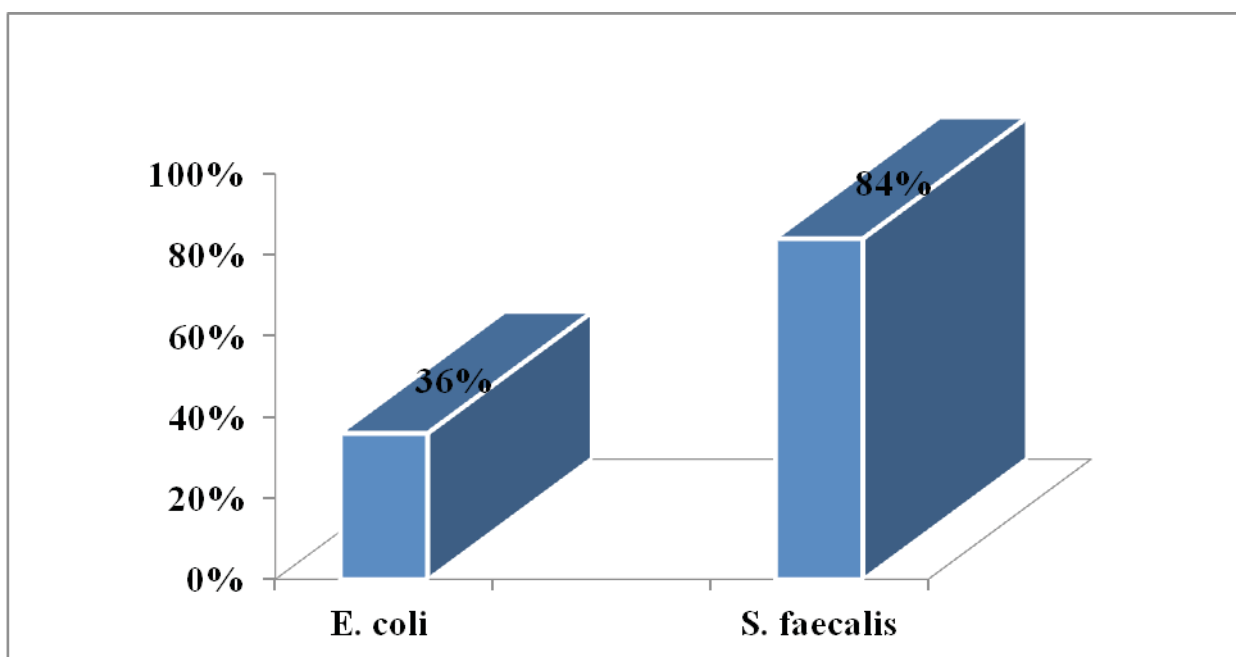


Додаток 2.

ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ НЕУСКЛАДНЕНИХ ТА УСКЛАДНЕНИХ ІСС

Критерії	Неускладнені ІСС	Ускладнені ІСС
Демографічні	Молоді невагітні жінки	Чоловіки та жінки, частіше похилого віку
Стан сечовивідних шляхів	Анатомічні та функціональні аномалії відсутні	Анатомічні та функціональні аномалії
Інвазивні урологічні процедури	Нема	Цистоскопія, катетеризація нирки, тощо
Супутні захворювання	Відсутні	Є
Репродуктивний статус	Сексуально активні жінки	Вагітні, пост-менопаузальний період
Збудники	Переважно один	Може бути мікст-інфекція
Лікування	Амбулаторне	Стаціонарне

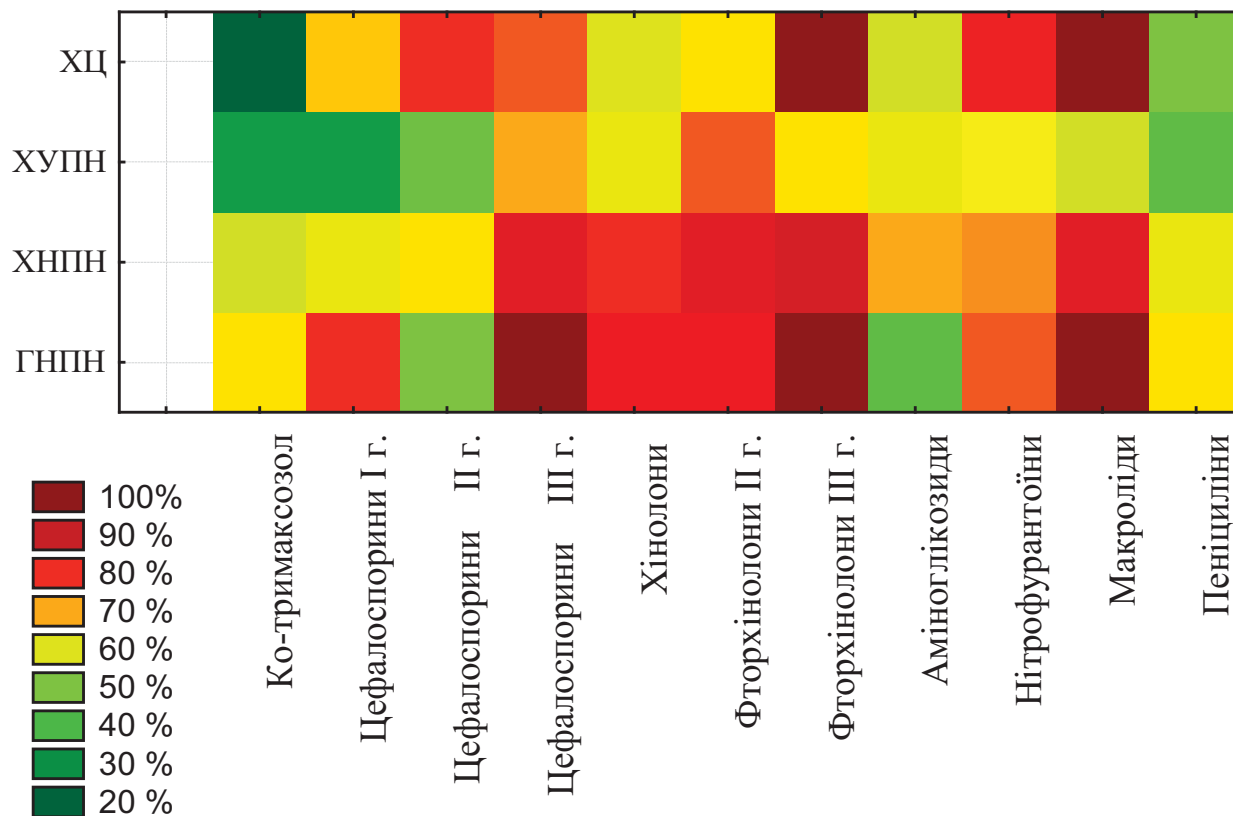
Додаток 3.

РЕЗИСТЕНТНІСТЬ *E. COLI* ДО ОСНОВНИХ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ
ПРЕПАРАТІВРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ОСНОВНИХ ЗБУДНИКІВ ДО КО-ТРИМОКСАЗОЛУ
В НАШОМУ РЕГІОНІ

[Колесник М.О., Степанова Н.М., Руденко А.В. Укр. журнал нефрології та діалізу, 2007.]

Додаток 4.

ЧАСТОТА ЕРАДИКАЦІЇ *E. COLI* ЗАЛЕЖНО ВІД НОЗОЛОГІЧНОГО ДІАГНОЗУ ІСС



[Колесник М.О., Степанова Н.М., Руденко А.В. Укр. журнал нефрології та діалізу, 2007.]

ВЕЛЬМИШАНОВНІ КОЛЕГИ!
Відгуки, зауваження та пропозиції
надсилайте ел. поштою на адресу редакції журналу:
ukrjnd@yandex.ua



НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ НЕФРОЛОГІВ
НАЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ ФОНД
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»

04050 м. Київ, в. Дегтярівська 17В 02125 м. Київ, в. П.Запорожця, 26

тел.: (044) 4559377

(044) 5126474

факс: (044) 4559386

(044) 5409642

ПОПЕРЕДНЄ ПОВІДОМЛЕННЯ

11-12 жовтня 2012 р. у м. Луцьк планується проведення науково-практичної конференції «Проблемні питання нефрології».

На конференції планується обговорення проблемних питань діагностики і лікування первинних і вторинних уражень нирок, інфекцій сечової системи у дорослих і дітей та питань ниркової замісної терапії.

Тези та статті для публікації необхідно подати **до 20 серпня 2012 року**.

Вимоги до публікацій:

1. Статті (тези), направлені для участі в конференції, не повинні бути раніше опубліковані.

2. Мова – українська, російська, англійська.

3. Назва файлу – за прізвищем першого автора повністю. Формат “Microsoft Word”, 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. На окремому аркуші вказати інформацію про авторів, а також e-mail адресу для листування та телефони.

4. Структура статей (тез) та послідовність розміщення матеріалу не відрізняються від вимог для оригінальної наукової роботи, що подані в «Українському журналі нефрології та діалізу».

5. Об'єм тез – до 2 сторінок, статей – 3-10 сторінок.

6. Вартість публікації тез становить 80 грн., статті – 30 грн/стор.

7. Статті (тези) та відскановану копію квитанції про сплату слід відправити на електронну пошту (e-mail: nephrology@ukr.net).

ОРГАНІЗАЦІЙНІ ВНЕСКИ:

Реєстраційний внесок за участь у конференції для членів Національного ниркового фонду складає **200** грн, для інших – **400** грн.

РЕКВІЗИТИ ДЛЯ СПЛАТИ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ВНЕСКУ:

Отримувач: **НАЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВОЇ ФОНД УКРАЇНИ**

р / рах. 26000060402072

ПАТ КБ «Приватбанк»

Філія «Розрахунковий центр»

МФО 320649

Код ЗКПО 26476541

У призначенні платежу обов'язково вказати: «Реєстраційний внесок для участі в конференції та /публікація тез, ПБ, місто»

Сплатити організаційний внесок за участь у конференції можна як за безготівковий рахунок, так і безпосередньо під час реєстрації на місті, попередньо заявивши про свою участь електронною поштою до 20 серпня 2012 року. Тези чи статті без попередньої оплати до матеріалів конференції включені не будуть.

Оплата реєстраційного внеску передбачає отримання матеріалів конференції.

Більш точні дані з приводу часу, місця проведення та програми конференції будуть повідомлені пізніше.

Інформацію буде розміщено на сайті – <http://inephrology.kiev.ua>

АДРЕСА ОРГКОМІТЕТУ:

Україна, м. Київ, 02125 м. Київ, в. П. Запорожця, 26 або

Україна, м. Київ, 04050, м. Київ, в. Дегтярівська 17В, в оргкомітет конференції «Проблемні питання нефрології».

Тел: (044) 4559386 Величко Марина Борисівна

E-mail: nephrology@ukr.net

Ми будемо раді Вашій участі у конференції!

З повагою, Українська асоціація нефрологів,

Національний нирковий фонд та ДУ «Інститут нефрології НАМН України»