

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ

СТРУКТУРНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ МІОКАРДУ У ДІТЕЙ З ТЕРМІНАЛЬНОЮ ХРОНІЧНОЮ НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ДІАЛІЗНОМУ ЛІКУВАННІ Р.О. Зограб'ян, М.В. Костилов, В.Є. Андрусак, А.С. Матящук, В.В. Шелест, К.П. Осипенко, Т.Ф. Ларченко, Н.Ф. Польовик	3
ПРОЦЕСИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЗОВНІШНЬОКЛІТИННОГО МАТРИКСУ ПРИ ПРОГРЕСУВАННІ ГЛОМЕРУЛОНЕРИТУ У ДІТЕЙ В. Г. Майданник, Є. А. Бурлака, І. І. Ганусевич, І. В. Багдасарова, С. П. Фоміна, В. М. Непомнящий	8
ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ МІКОФЕНОЛАТ МОФЕТИЛУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ ПРИ ГЛЮКОКОРТИКОЇДОЧУТЛИВОМУ НЕФРОТИЧНОМУ СИНДРОМІ С.П. Фоміна	15

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ: ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ У ХВОРОГО НА ХХН ІІІ СТАДІЇ З УРАХУВАННЯМ ПРАКТИЧНИХ КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ KDIGO 2012 І.О. Дудар	19
ГЕМОДІАФІЛЬТРАЦІЯ ЯК ШЛЯХ ПОКРАЩЕННЯ АДЕКВАТНОСТІ ДІАЛІЗНОЇ ТЕРАПІЇ М.В. Кулизький	23
ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК К. Законь, М. Колесник	30

УНІФІКОВАНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ (ПРОЕКТ)

ПРОФІЛАКТИКА, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ БЕЗСИМПТОМНОЇ БАКТЕРІУРІЇ У ВАГІТНИХ	40
ПРОФІЛАКТИКА, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ВАГІТНИХ З ГОСТРИМ АБО РЕЦИДИВОМ ХРОНІЧНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ	44
ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ НЕУСКЛАДНЕНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ.	48
ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ (ЦИСТИТ)	57
ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ХРОНІЧНОГО НЕУСКЛАДНЕНОГО ТА УСКЛАДНЕНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ З РЕЦИДИВУЮЧИМ ПЕРЕБІГОМ	63

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

ПОВІДОМЛЕННЯ	73
ПОВІДОМЛЕННЯ	74
ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЧИТАЧІВ ТА ВИМОГИ ДО РОБІТ, ЩО ПОДАЮТЬСЯ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В «УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ»	75



ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
Національний нирковий фонд України

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ,
МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (36) 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. Алшинбаєв
 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
 Н.І. Козлюк
 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 № 8 від 27.11.2012 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

№ 4 (36) 2012 founded in 04.2004
PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

Editor-in-chief – M. Kolesnyk
Deputy Editor – N. Stepanova

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

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

Founders – State Institution «Institute
of nephrology NAMSU»,
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 NAMSU»

Recommended for publication by Academic Council
SI «Institute of nephrology NAMS of Ukraine»
(protocol №8 from 27.11.2012)

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 28.11.2012.

Підписано до друку 14.12.2012

Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура
НьютонС. Ум. друк. арк. 8.
Замовлення № 141212

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
e-mail: ukrjnd@yandex.ua
tel. 455 93 86; tel/fax: 455 93 87;

Put in a set 28.11.2012.

Signed to print 14.12.2012.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonС.
conventionally printed sheets 8.
Order № 141212

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

© Зограб'ян Р.О., Костилюв М.В., Андрусак В.Є., Матящук А.С., Шелест В.В.,
Осипенко К.П., Ларченко Т.Ф., Польовик Н.Ф., 2012

УДК 616.61 – 053.2 – 089.843 + 616.1 – 053.2 – 071

**Р.О. ЗОГРАБ'ЯН, М.В. КОСТИЛІВ, В.Є. АНДРУСЯК, А.С. МАТЯЩУК, В.В. ШЕЛЕСТ,
К.П. ОСИПЕНКО, Т.Ф. ЛАРЧЕНКО, Н.Ф. ПОЛЬОВИК**

**СТРУКТУРНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ МІОКАРДУ У ДІТЕЙ
З ТЕРМІНАЛЬНОЮ ХРОНІЧНОЮ НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ
НА ДІАЛІЗНОМУ ЛІКУВАННІ**

*R.O. ZOGRABYAN, M.V. KOSTYLEV, V.E. ANDRUSYAK, A.S. MATYASCHUK, V.V. SHELEST,
K.P. OSIPENKO, T.F. LARCHENKO, N.F. POLYOVIK*

**STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE MYOCARDIUM IN CHILDREN
WITH TERMINAL CHRONIC RENAL FAILURE ON DIALYSIS TREATMENT**

Національний Інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова

Ключові слова: гіпертрофія міокарду лівого шлуночку, термінальна хронічна ниркова недостатність, алотрансплантація нирки дітям.

Keywords: left ventricular hypertrophy, terminal chronic renal failure, kidney allotransplantation, children.

Резюме. Матеріал та методи. Проведено оцінку морфо-функціонального стану міокарду у 28 дітей з термінальною хронічною нирковою недостатністю, які знаходяться на діалізному лікуванні.

Результати. Нормальна геометрія лівого шлуночку виявлена лише у 14,3% обстежених дітей. У 71,4% обстежених виявлено концентричну гіпертрофію лівого шлуночка (ЛШ), а у 10,7% – ексцентричну гіпертрофію ЛШ. Ознаки дисфункції серцевої діяльності виявлені у 85,7% дітей, причому у 41,7% з них це супроводжується дилатацією порожнини лівого шлуночку. Ознаки систолічної (СДЛШ) та діастолічної дисфункції лівого шлуночку (ДДЛШ) виявлено у 58,3% хворих з ремоделюванням лівого шлуночку. Значна дилатація ЛШ поєднувалася з розвитком СДЛШ у 54,5% пацієнтів та ДДЛШ – у 18,2% пацієнтів, що дозволяє вважати її маркером міокардіальної дисфункції у дітей з уремичною кардіоміопатією.

Висновки. Концентричний варіант ремоделювання ЛШ у порівнянні з іншими є більш сприятливим та рідше супроводжується розвитком кардіальної дисфункції, якщо він не поєднується із значною дилатацією ЛШ.

Summary. Methods. Morphological and functional state of the myocardium was evaluated in 28 children with terminal chronic renal failure on dialysis treatment.

Results. Normal geometry of the left ventricle was found only in 14.3% of children surveyed. Concentric hypertrophy of the left ventricle (LV) was revealed in 71.4% of patients, excentric hypertrophy - in 10.7. Signs of cardiac dysfunction were found in 85.7% of children, in 41.7% of them being accompanied with left ventricular cavity dilation. Signs of systolic and diastolic left ventricular dysfunction was found in 58.3% of patients with LV remodeling. Significant dilatation of the LV was strongly associated with the development of left ventricular systolic dysfunction (54.5%) and left ventricular diastolic dysfunction (18.2%). That fact makes it a significant marker of myocardial dysfunction in children with uremic cardiomyopathy.

Conclusions. Concentric left ventricular remodeling pattern revealed to be more favorable and less often accompanied with the development of cardiac dysfunction, unless it is combined with significant dilation of the left ventricle.

ВСТУП. Розвиток термінальної хронічної ниркової недостатності (ТХНН) супроводжується комплексом порушень: гемодинамічних (присутність артеріовенозної фістули, анемія, ретенція натрію і води, гіпертензія, артеріосклероз), метаболічних (порушення фосфорно-кальцієвого обміну, вторинний гіперпара-

тиреоз, дисліпідемія, уремична інтоксикація, ацидоз) та нейрогуморальних (активація ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатичної систем), які призводять до складної морфо-функціональної перебудови серцево-судинної системи та розвитку уремичної кардіоміопатії (УКМ) [1, 2]. Одним з її проявів є гіпертрофія міокарду лівого шлуночку (ГМЛШ).

На етапі початкових порушень ГМЛШ розцінюють як компенсаторну перебудову шлуночку у відповідь на перевантаження з метою забезпечення адекватного кровопостачання організму [2, 3]. Але наявність ГМЛШ підвищує ризик розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) в 15 разів, оскільки з часом формуються

Зограб'ян Рубен Овакимович
тел.: (0 44) 408 60 33

діастолічна (ДДЛШ) та систолічна (СДЛШ) дисфункції лівого шлуночку, що супроводжується локальними порушеннями скоротливої функції міокарду та можливістю виникнення фатальних аритмій.

Відомо, що саме серцево-судинні ускладнення є частою причиною летальних випадків серед пацієнтів з нирковими алотрансплантами (НАТ) (за нашими даними - 33,6 %) [4, 5]. Однак, якщо питання виникнення серцево-судинної патології та її профілактики у дорослих реципієнтів є доволі висвітленими в літературі, то відомості про пацієнтів дитячого віку спорадичні та досить суперечливі.

Доступним та інформативним методом визначення стану міокарду є ехокардіографічне обстеження (ЕхоКГ), яке дозволяє виявити пацієнтів з безсимптомними порушеннями функції серця і об'єктивно оцінити ступінь їх компенсації в кожного пацієнта [6, 7]. Але на сьогодні бракує даних про функціональний стан міокарду та варіанти його ремоделювання у дітей з уремичною кардіоміопатією (УКМ), що ускладнюється відсутністю загальноприйнятих норм ехокардіографічних показників в осіб дитячого віку [8, 9].

МЕТА. Визначити за даними ЕхоКГ структурні та функціональні характеристики міокарду у дітей з ТХНН, які лікувалися методом програмного гемодіалізу в процесі підготовки до трансплантації донорської нирки та виявити маркери ризику розвитку серцево-судинних ускладнень в цій категорії пацієнтів.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. Нами проведено загальне клінічне та ЕхоКГ обстеження 28 дітей (14 дівчат і 14 хлопчиків) з ТХНН віком від 1,1 року до 18 років, які лікувалися у відділенні трансплантації нирки Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова.

Причинами, що призвели до ТХНН були: хронічний гломерулонефрит (ХГН) у 6 дітей, вроджені аномалії розвитку сечової системи (ВАРСС) у 22 дітей.

Двоє дітей отримували лікування перитонеальним діалізом; всі інші – програмним гемодіалізом (ПГД), який отримували тричі на тиждень, з використанням бікарбонатного діалізуючого розчину. Індекс діалізної дози КТ/V становив 1,2 – 1,4. Під час діалізу проводили корекцію водно-електролітного балансу. Корекція гіпертензії досягалась дегідратацією пацієнта до показників “сухої ваги”, застосуванням блокаторів рецепторів до ангіотензину II, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторів кальцієвих каналів, бета-адреноблокаторів. Корекцію анемії проводили еритропоетином та препаратами заліза і вітамінами. Також проводили профілактику вторинного гіперпаратиреозу альфа-кальцидіолом і фосфатбіндерами (карбонат та ацетат кальцію, ренагель).

ЕхоКГ обстеження проводили в положенні хворого лежачи на лівому боці, фазованим електронним датчиком, частотою 2,5-3,5-5,0 МГц, в режимах 2D, M, CFM, PW, CW на ультразвуковому сканері Technos MPX (ESAOTE S.p.a., Італія).

Товщину задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ), міжшлуночкової перетинки (МШП) порівнювали з даними номограми зазначених показників при врахуванні площі поверхні тіла, ГМЛШ констатували за умови перевищення товщини ЗСЛШ та МШП даних номограми Z Scores ($M + 2z$) [8].

Для з'ясування типу структурної перебудови ЛШ враховували модифіковані G. de Simone критерії оцінки геометрії ремоделювання ЛШ, запропоновані A. Ganau та співавторами (1992), адаптовані до специфіки розмірів дитячого серця. У відповідності до цих критеріїв виділяли концентричну ГМЛШ (присутня гіпертрофія стінок міокарду; відносна товщина стінок ЛШ (ВТСЛШ) $> 0,44$), ексцентричну ГМЛШ (присутня гіпертрофія стінок міокарду; ВТСЛШ $< 0,44$), концентричне ремоделювання (відсутня гіпертрофія стінок міокарду; ВТСЛШ $> 0,44$), і нормальні розміри та геометрія ЛШ (відсутня гіпертрофія стінок міокарду; ВТСЛШ $< 0,44$) [10,11]. Верифікацію ГМЛШ із значною ділатацією ЛШ встановлювали, коли кінцево-діастолічний індекс (КДІ) більш, ніж на 15% перевищував нормальні значення у здорових дітей (в нормі КДІ у дітей складає 35 – 75 мл/м²) і перевищував рівень 87. КДІ розраховували за формулою: $КДО / S$, де КДО – кінцево-діастолічний об'єм ЛШ (мл), S – площа поверхні тіла (м²). ВТСЛШ розраховували за формулою: $ВТСЛШ = (МШП + ЗСЛШ) / КДР ЛШ$, де МШП – товщина міжшлуночкової перетинки, ЗСЛШ – товщина задньої стінки ЛШ, КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір порожнини ЛШ. Функціональний стан міокарду у всіх обстежених дітей оцінювали за наступними ознаками: наявність систолічної дисфункції ЛШ (СДЛШ) констатували при зменшенні фракції викиду (ФВ) нижче 65% та/чи при виявленні сегментарних порушень скоротливості міокарду; наявність діастолічної дисфункції (ДДЛШ) констатували при значеннях $IVRT > 92$ мс, $E/A < 1,0$; $DT > 220$ мс, де $IVRT$ час ізволюмічного розслаблення, пік E – максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення, пік A – максимальна швидкість діастолічного наповнення під час систоли передсердь, DT – час сповільнення раннього діастолічного потоку. Крім СДЛШ та ДДЛШ ознаками серцевої дисфункції вважали: наявність патології клапанного апарату, легеневої гіпертензії (ЛГ), гідроперикарду (при сепарації листків перикарду більше, ніж 2 мм). При використанні програмного забезпечення сканера розраховували КДО, ФВ ЛШ по методу L. Teichholz (1974).

Статистична обробка даних проводилася із застосуванням пакетів прикладного програмного забезпечення «Excel» (версія 5.0) та «Statistica» (версія 6.0).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Розподіл обстежених за варіантом перебудови ЛШ представлено у таблиці 1.

Таблиця 1

Варіанти перебудови міокарду лівого шлуночку у дітей з ТХНН

Варіанти перебудови міокарду лівого шлуночку	Абсолютна кількість	%
Норма	4	14,3
Концентричне ремоделювання	1	3,6
Концентрична ГМЛШ	12	42,9
Концентрична ГМЛШ із значною дилатацією	8	28,5
Ексцентрична ГМЛШ	0	0
Ексцентрична ГМЛШ із значною дилатацією	3	10,7

Отримані результати вказують на значну частоту перебудови ЛШ (85,7%), що супроводжує прогресуючу УКМ у даній категорії пацієнтів. Причому у більшості випадків (78,6%) переважають концентричні варіанти перебудови ЛШ. Також звертає на себе увагу те, що виражена дилатація порожнини ЛШ відбувається як при концентричній, так і при ексцентричній ГМЛШ, що є додатковим свідченням на користь стадійного включення компенсаторних механізмів

зниження скорочувальної функції міокарда при УКМ (як, до речі, і при іншій міокардіальній патології) – спочатку вичерпуються можливості інотропної стимуляції та гіпертрофії, потім приєднується дилатація.

В табл. 2 наведена частота виявлення патологічних знахідок під час ЕхоКГ обстеження досліджених дітей в передтрансплантаційному періоді.

Таблиця 2

Частота виявлення патологічних ознак під час ЕхоКГ обстеження дітей (n=28) з термінальною стадією ХНН

Показник ЕхоКГ	Всі діти (28)	
	Абс. кількість	%
КДі > 87 мл/м ²	10	37,5
Потовщення МШП (> M + 2 z)	17	60,7
Потовщення ЗСЛШ (> M + 2 z)	24	85,7
ВТСЛШ > 0,44	20	71,4
ФВ < 65 %	14	50
Регіонарні порушення скоротливості міокарду	3	10,7
ДДЛШ	2	7,1
Наявність рідини в перикарді (більше 2 мм)	7	25
Наявність ознак легеневої гіпертензії	7	25
Наявність відносної недостатності клапанів	8	28,6
Наявність вроджених вад серця	3	10,7

Досить велика частота виявлення патологічних відхилень ЕхоКГ показників у досліджених дітей вказує на поширеність структурно-функціональних порушень міокарду, які можуть стати причиною виникнення серцево-судинних ускладнень та погіршити результати лікування. Цікавою знахідкою нашого дослідження вияви-

лася більша частота гіпертрофії ЗСЛШ у порівнянні із гіпертрофією МШП, що вказує на поширеність асиметричної перебудови.

Ознаки дисфункції серцевої діяльності зустрічали у досліджених з різною частотою, і вони не завжди були обумовлені геометричним варіантом ремоделювання ЛШ. У групі дітей з

концентричним ремоделюванням ЛШ не виявлено проявів серцевої дисфункції. У групі дітей з концентричною ГМЛШ її ознаки виявлені у 7 із 12 осіб (58,3% випадків). У групі з концентричною ГМЛШ із значною дилатацією ознаки дисфункції серцевої діяльності виявлено у 7 із 8 осіб

(87,5% випадків), а в групі дітей з ексцентричною ГМЛШ із значною дилатацією – у 3 із 3 осіб (100% випадків). Всього серед дітей із значною дилатацією ЛШ ознаки кардіальної дисфункції спостерігали у 10 із 11 осіб (90,9% випадків) (рис. 1).

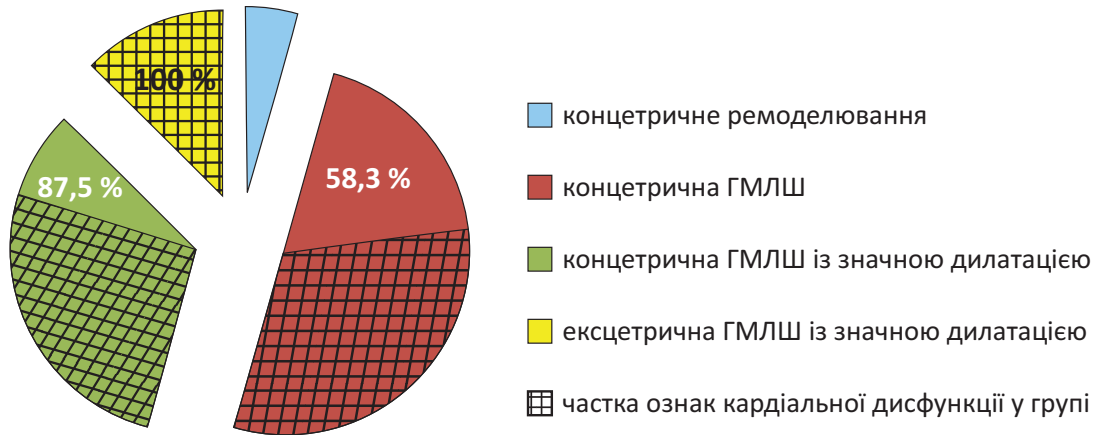


Рис. 1. Частота виявлення ознак серцевої дисфункції при різних варіантах перебудови ЛШ у дітей з ТХНН.

ДДЛШ була виявлена у 7,1% дітей з концентричною та ексцентричною ГМЛШ із значною дилатацією ЛШ.

Звертає на себе увагу переважання частоти виявлення випадків СДЛШ над ДДЛШ (53, і 7,1% відповідно), оскільки вважається, що остання передуює розвитку систолічної дисфункції. На нашу думку даний факт слід вважати свідченням довготривалості термінів впливу патогенетичних чинників УКМ.

Слід відмітити, що навіть у 1 з 4 хворих з нормальною конфігурацією ЛШ ми виявили наявність СДЛШ та незначну ЛГ. Треба зазначити

також, що причиною ТХНН у всіх дітей з нормальною конфігурацією ЛШ була ВАРСС, при якій такі патогенетичні чинники ГМЛШ, як гіперволемія та гіпертензія зустрічаються значно рідше. Можливо, що подібний функціональний стан міокарду у дітей з нормальними геометричними параметрами також є специфікою УКМ.

За даними таблиці 3 і рис. 2 видно, що максимальна кількість дітей із задовільним функціональним станом міокарду має концентричну ГМЛШ (41,7% від всіх дітей з даною геометрією ЛШ). Середня кількість ознак серцевої дисфункції на 1 обстеженого в цій групі складає 1,25.

Таблиця 3

Розподіл різних ознак серцевої дисфункції у обстежених залежно від варіанта перебудови ЛШ

Ознаки серцевої дисфункції (кількість та частота їх виявлення)	Варіанти перебудови ЛШ			
	Конц. ремоделювання (n=1)	Конц. ГМЛШ (n=12)	Конц. ГМЛШ із значною дилатацією ЛШ (n=8)	Ексц. ГМЛШ із значною дилатацією ЛШ (n=3)
ДДЛШ (n=2; 7,1%)	-	-	12,5% (1)	33,3% (1)
СДЛШ (n=15; 53,6%)	-	50% (6)	50% (4)	66,7% (2)
Відносна недостатність клапанів (n=8; 28,6%)	-	33,3% (4)	50% (4)	-
ЛГ (n=8; 28,6%)	-	16,7% (2)	62,5% (5)	-
Гідроперикард (n=7; 25%)	-	16,7% (2)	50% (4)	33,3% (1)

У той час як в групі дітей з концентричною ГМЛШ із значною дилатацією ЛШ ознаки дисфункції присутні практично у всіх дітей (у 7-ми з 8-ми), а питома вага виявлених ознак дисфунк-

ції для цієї групи складає 2,5, що свідчить про наявність значних порушень в роботі серця при даній геометричній конфігурації ЛШ.

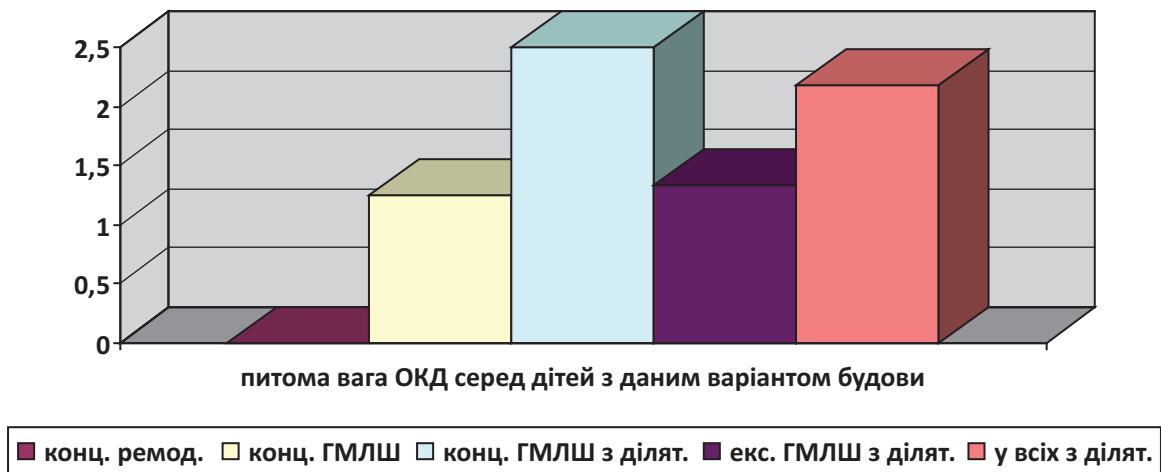


Рис. 2. Середня кількість ознак серцевої дисфункції на одного обстеженого при різних варіантах геометрії ЛШ.

Цікаво і те, що в групі дітей з ексцентричною ГМЛШ із значною дилатацією ЛШ середня кількість ознак серцевої дисфункції складає 1,33, що суттєво не відрізняється від такого у дітей з концентричною ГМЛШ без дилатації ЛШ. При цьому, загальноприйнятним вважається, що ексцентрична ГМЛШ менш сприятлива, ніж концентрична.

Таким чином, можна говорити про негативну прогностичну значущість концентричної ГМЛШ із значною дилатацією в плані розвитку кардіальної дисфункції та КВУ.

Порушення скоротливості міокарду зафіксовані серед хлопчиків з концентричною ГМЛШ (1 пацієнт) і концентричною ГМЛШ і значною дилатацією ЛШ (2 пацієнти); ФВ у них складала 52, 42 та 38% відповідно.

СДЛШ в більшості дітей проявлялася дифузним зниженням скоротливості та поєднувалася з іншими патологічними знахідками в різних комбінаціях: відносною недостатністю клапанів, ЛГ, ридиною в перикарді.

Незначна та мінімальна ЛГ виявлена у 28,6% дітей, причому переважно у тих, хто мав концентричну ГМЛШ із значною дилатацією ЛШ.

Серед всіх дітей із значною дилатацією ЛШ у 87,5% виявлені ознаки кардіальної дисфункції (ДДЛШ, СДЛШ та ін.), тобто можна вважати наявність значної дилатації ЛШ маркером ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у дітей з УКМ.

Наслідком вираженої ГМЛШ на тлі морфофункціональної незрілості серцево-судинної системи у дітей також є відносна коронарна недостатність, яка призводить до високої частоти ознак дифузного або вогнищового порушення

трофіки (у 64,3% дітей) та провідності міокарду, що виявляються при ЕКГ дослідженні, які разом з гуморальними порушеннями формують субстрат для аритмій.

Таким чином, отримані нами результати свідчать, що серед дітей з УКМ, варіант геометрії міокарду без врахування ознак дисфункції серцевої діяльності не є критерієм, за яким можна оцінити функціональний стан серця дитини та об'єктивно визначити ризик виникнення КВУ.

ВИСНОВКИ:

1. Ремоделювання ЛШ спостерігається у 85,7% дітей з ТХНН на діалізному лікуванні; у 41,7% з них воно супроводжується дилатацією порожнини ЛШ.
2. Ознаки СДЛШ та ДДЛШ виявлено у 58,3% хворих з ремоделюванням ЛШ: СДЛШ – у 50%, ДДЛШ – у 8,3% обстежених.
3. Значна дилатація ЛШ поєднується з розвитком СДЛШ (54,5%) та ДДЛШ (18,2%), що дозволяє вважати її маркером міокардіальної дисфункції у дітей з УКМ.
4. Концентричний варіант ремоделювання ЛШ в порівнянні з іншими є більш сприятливим та рідше супроводжується розвитком кардіальної дисфункції, якщо він не поєднується із значною дилатацією ЛШ.
5. Нормальна геометрія ЛШ виявлена лише у 14,3% дітей з ТХНН на ГД, причому її наявність не виключає можливості існування незначних проявів міокардіальної дисфункції у цих пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Collins A.J., Shuling L., Jennie Z., Herzog C. Cardiovascular disease in end-stage renal disease patients // Am. J. Kidney Dis. – 2001. – V. 38 (suppl. 1). – P. 26 - 29.
2. Дядик І.А., Багрій А.Е., Яровая Н.Ф. та ін. Сердечно-сосудисті порушення при хронічній нирковій недостаточності і їх прогностична значимість // Новості медицини і фармації. - 2009. - 19 (293). - С 6-7.
3. Бадаєва С.В. Фактори ризику гіпертрофії міокарда при хронічній хворобі нирок // Нефрологія і діаліз. - 2008. - т.10, № 2, с. 94 – 104.
4. Зограб'ян Р.О., Андрусак В.Є. Збільшення тривалості виживання ниркових алотрансплантатів: профілактика та лікування кардіоваскулярних ускладнень // Клінічна хірургія. - 2006. - № 4 - 5. - С. 93 – 94.
5. Groothoff J.W., Gruppen M.P., Offringa M. et al. Mortality and causes of death of endstage renal disease in children: a Dutch cohort study // Kidney Int. – 2002. – V. 61, N. 2. – P. 621–629.
6. Новые подходы к диагностике и лечению сердечной недостаточности. Материалы научно-практической конференции Жаринов О.И. // Здоров'я України.-2009.-23 (228).-С 14-15.
7. Бадаева С.В., Томилина Н.А., Бикбов Б.Т., Лосе К.Э., Гендлин Г.Е., Сторожак Г.И., Борисовская С. В. Структурно-функциональные изменения миокарда при прогрессирующей хронической почечной недостаточности. //Нефрология и диализ.-2006.-8(3).-С 15-24.
8. Regression Equations for Calculation of Z Scores Cardiac Structures in a Large Cohort of Healthy Infants, Children, and Adolescents: An Echocardiographic Study Michael D. Pettersen, Wei Du, Mary Ellen Skeens, Richard A. Humes et al. // J Am Society of Echocardiography 2008, vol 21, num 8, h 922-935 .
9. Zilberman M.V., Khoury P.R., Kimball R.T. Two-dimensional echocardiographic valve measurements in healthy children: gender-specific differences. // Pediatr Cardiol 2005;26:356-60.
10. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // J Am Coll Cardiol.-1992.-Vol.119.-P.1550-1558.
11. De Simone G. Left ventricular geometry and hypotension in end-stage renal disease: a mechanical perspective // J Am Soc Nephrol.-2003.-Vol.14.-P.2421-2427.

Надійшла до редакції 25.10.2012
Прийнята до друку 27.11.2012

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

УДК 616.611-002-036.2-039.36-053.2

В. Г. МАЙДАННИК¹, Є. А. БУРЛАКА^{1,2}, І. І. ГАНУСЕВИЧ⁴, І. В. БАГДАСАРОВА³,
С. П. ФОМІНА³, В. М. НЕПОМНЯЩИЙ³

ПРОЦЕСИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЗОВНІШНЬОКЛІТИННОГО МАТРИКСУ ПРИ ПРОГРЕСУВАННІ ГЛОМЕРУЛОНЕРИТУ У ДІТЕЙ

V. G. MAIDANNYK¹, E. A. BURLAKA^{1,2}, I. I. GANUSEVICH⁴, I. V. BAGDASAROVA³,
S. P. FOMINA³, V. M. NEPOMNYASCHIY³

THE REMODELING PROCESS OF EXTRACELLULAR MATRIX IN PROGRESSION OF GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (Київ, Україна),

²Каролінський інститут (Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden),

³ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (Київ, Україна),

⁴Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України
(Київ, Україна)

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, нефротичний синдром, матриксна металопротеїназа, апоптоз, каспаза-3, фокально-сегментарний гломерулосклероз.

Key words: Chronic Kidney Disease, nephrotic syndrome, matrix metalloproteinase, apoptosis, caspase-3, focal segmental glomerulosclerosis.

Бурлака Євгенія Анатоліївна
evgenija.burlaka@rambler.ru

Резюме: Цель — изучить процессы ремоделирования внеклеточного матрикса у детей с гломерулонефритом по уровню активности в сыворотке металлопротеиназы-2 и 9 (ММП-2, ММП-9), состоянию системы контроля апоптоза, уточнить их роль в прогрессировании заболевания.

Матеріали і методи. Исследованы концентрации ММП-2 и 9, каспазы-3 у детей с нефротической формой гломерулонефрита (ГН) на разных стадиях заболевания (обострение и ремиссия). В зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов документирована хроническая болезнь почек 1 ст. (ХБП I: n=25) и ХБП II-III (n=13). Уровень апоптоза в нефробиоптатах определен у 8 больных с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (TUNEL-тест).

Результаты. Выявлено достоверное повышение ММП-2 и 9, более выраженное при ХБП II-III. Клиническая ремиссия ГН на фоне терапии сопровождалась снижением уровня эндопептидаз только при сохранной СКФ (ХБП I). Установлено, что высоким уровням ремоделирующих процессов (по ММП) сопутствовала активация апоптоза. Это подтверждено значительным повышением концентрация проапоптотного эффектора каспазы-3 (более выраженным при ХБП II-III), а при гистологическом исследовании - высоким уровнем апоптотных клеток в склерозированных клубочках, а при глобальном склерозе - перигломерулярно, в канальцах и интерстиции.

Выводы. Прогрессирование повреждения почек у детей с ГН и замедлением СКФ сопровождается высокими уровнями ММП и каспазы-3 в сыворотке, расширением зоны апоптоза в почечной ткани, что свидетельствует об активации ремоделирующих процессов компонентов внеклеточного матрикса.

Summary: The aim of the study was to investigate the remodeling process in the extracellular matrix by the matrix metalloproteinase-2 and 9 serum level activities (MMP-1, MMP-9) in children with glomerulonephritis, state of apoptosis control system, and to specify their role in disease progression.

Materials and methods. MMP-2 and 9, caspase-3 were studied in children with glomerulonephritis, nephrotic syndrome (GN) at the different disease stages (active stage and remission). There was documented Chronic Kidney Disease stage I (CKD I: n = 25) and CKD II-III (n = 13) depends on the Glomerular Filtration Rate (GFR). Apoptosis level was determined in renal biopsy sample with focal segmental glomerulosclerosis (TUNEL-test, n=8).

Results. Significant increase in MMP-2 and 9 was found dominated in CKD II-III. Clinical remission of GN after therapy was associated with decreased endopeptidases level only of safe GFR (CKD I). It was found that high levels of remodeling processes (MMP) were accompanied by apoptosis activation. This is confirmed by a significant increase in of proapoptotic effector caspase-3 (prevalence in CKD II-III), and a high level of apoptotic cells in sclerosal glomerulus or in periglomerular area, in tubules and interstitium at global renal sclerosis. *Conclusions.* Progression of renal damage in children with GN and GFR delay is accompanied by high serum levels of MMPs and caspase-3, expansion of apoptosis in the kidney, indicated the activation extracellular matrix remodeling process.

ВСТУП. Прогресуюча втрата функції нирок при гломерулярній патології залежить від багатьох факторів. Зокрема, протеїнурія ініціює тубуло-інтерстиціальні пошкодження за рахунок активації хронічного запалення, що індукує фіброгенез [10, 19-21]. Зазначені процеси пов'язані з ремоделюванням зовнішньоклітинного матриксу [15]. Важливу роль в ремоделюванні компонентів зовнішньоклітинного матриксу відіграють цинк-залежні ендопептидази - матриксні металопротеїнази (ММП), спільною властивістю яких є здатність протеолізувати компоненти позаклітинного матриксу [4, 17]. Широкий спектр субстратів ММП дозволяє їм, також, контролювати багато інших функцій клітин, таких як проліферація, міграція, диференціація, регулювати апоптоз, ангіогенез як в нормі, так і при патології [15].

Мета роботи – дослідити процеси ремоделювання зовнішньоклітинного матриксу у дітей, хворих на гломерулонефрит (ГН), за рівнем активності ММП-2 і ММП-9 сироватки, станом системи контролю апоптозу, уточнити їх роль в прогресуванні захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дизайн дослідження – одномоментне (cross-sectional study), об'єкт – 38 дітей від 5 до 18 років, хворих на ГН, які лікувалися в 2008-2011 роках в клініці дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (клінічна база – ДКЛ №7 м. Києва). В дослідження були включені пацієнти з тривалістю захворювання не менш, ніж 12 місяців, та підтвердженою нефротичною формою ГН (набряки, гіпоальбумінурія <25 г/л, гіперхолестеринемія >6.5 ммоль/л, добова протеїнурія >3 г) на етапі до початку імуноотропної терапії згідно Протоколу (загострення) та через 8-10 тижнів (ремісія). Залежно від функціонального стану нирок хворих було розподілено в групи з різною швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ): ≥90 мл/хв/1.73 м² (хронічна хвороба нирок I ст. – ХХН I), n=25; 30-89 мл/хв/1.73 м² (ХХН II-III), n=13. Критерієм виключення було зменшення ШКФ (<30 мл/хв/1.73 м²).

Комплекс обстеження, окрім загальноприйнятих методик (огляд, моніторинг артеріального тиску, загальний та біохімічний аналізи крові, визначення добової протеїнурії, вивчення сечового осаду та концентраційної спроможності нирок, УЗД органів черевної порожнини, тощо), включав досліджено концентрацій ММП-2, ММП-9 та каспазы-3 в сироватці крові, визначення рівню апоптозу в нефробиоптатах. Контрольні показники були отримані при обстеженні 15 дітей з «інтактними» нирками та ШКФ ≥90 мл/хв/1.73 м² (надалі – “контроль”).

Стан ремоделюючих процесів у дітей з ГН досліджено за рівнем активних форм ММП-2 та ММП-9. Їх концентрації в сироватці крові визначено методом зимографії в 12% поліакрила-

мідному гелі з додецилсульфатом натрію і 0.1% желатину в якості субстрату. Після відмивання гелю протеолітичну активність ММП візуалізували у вигляді знебарвлених смужок на синьому фоні, при цьому локалізація смужок відповідала молекулярній масі кожного із ферментів за стандартами [8]. Ступінь протеолітичної активності оцінювали шляхом виміру площі зони лізису, порівнюючи з результатами використання стандартних наборів для визначення ММП-2 і ММП-9.

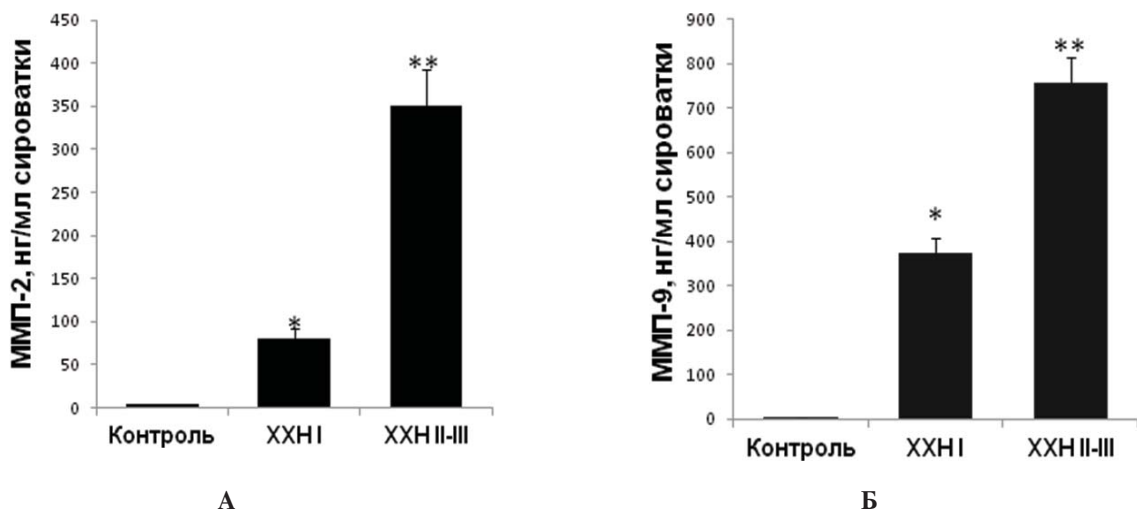
Рівень проапоптозного фактора каспаза-3 досліджено за методом Western Blotting (WB). Для підготовки зразків плазму та суспензію нейтрофілів хворих у співвідношенні 1:100 розводили в буфері (50 мМ Tris/HCl з рН 7.4, 50 мМ NaCl, 1 мМ EDTA, 0.5 мМ дитіотреїтолу, 0.5% деоксихлорату натрію, 1.5% NP-40, 1 мМ фенілметилсульфонілу флюориту), додавали інгібітори протеаз (Protease cocktail inhibitor, Roche Diagnostics, USA) в співвідношенні 1:1000 до кінцевого об'єму. При нанесенні зразків в 12.5% поліакриламідний гель для електрофорезу розрахунок об'єму проведено з урахуванням концентрації загального білка плазми обстежених та суспензії клітин за методом Бредфорда (Bio-Rad protein assay, США). Після електрофорезу зразки переносили на полівінілден-дифлюоридні мембрани та блокували мембран в 5% знежиреному молоці на TBS-T (136 мМ NaCl, 10 мМ Tris, 0.05% Tween 20). Інкубацію з первинним антитілами до каспази-3 (Rabbit anti-caspase-3Ab, BD Transduction Laboratories, Cell Signaling, USA) у співвідношенні 1:500 виконано протягом 12 годин при температурі 4 С. Як вторинні антитіла взято Anti-rabbit horsredish peroxidase Ab (GE Healthcare, UK) в концентрації 1:3000 з інкубацією 1 годину при кімнатній температурі. Після

відмивання мембран (TBS-T) проведено візуалізацію білків за допомогою хемілюмінесцентного субстрату ECL (GE Healthcare, UK). Контроль об'єму зразків, нанесених в гель при електрофорезі, використано β -актин. Імунореактивність щодо активності каспаза-3 в групі контролю була прийнята за 100%.

Рівень апоптозу в нефробиоптатах досліджено за TUNEL-тестом у 8 хворих з гістологічним діагнозом фокально-сегментарного гломерулосклерозу (ФСГС). Парафінові зрізи біопсійного матеріалу завтовшки 4 μ м, попередньо фіксованому у 10% розчині нейтрального забуференого формаліну, 20 хвилин обробляли протеїназою К (20 мкг/мл) при температурі 37°C. Після блокування активності ендогенної пероксидази протягом 10 хвилин (інкубацією в 0.3% H_2O_2 на фосфатному буфері з рН=7.4) використано стандартний набір Peroxidase in Situ Apoptosis detection Kit (Chemicon International, UK). Додатково ядра клітин було дозбарвлено гематоксилином Харріса (Richard Allan Scientific, USA).

Матеріал опрацьовано з використанням методів варіаційної статистики (STATISTICA 6.0) та непараметричних статистичних підходів (Mann-Whitney test). Результати дослідження представлено як Mean \pm SEM, статистично достовірним вважався рівень $p < 0.050$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. При дослідженні ремоделюючих процесів встановлено значне підвищення середніх рівнів активних форм ММП-2 та ММП-9 в сироватці крові у всіх хворих порівняно з групою контролю. Захворювання нирок з уповільненням ШКФ (ХХН II-III) супроводжувалося вагомим підвищенням концентрацій ендопептидаз в порівнянні з ГН без порушення функції нирок (ХХН I) (рис. 1).



Примітки: ММП - матриксна металопротеїназа, ХХН - хронічна хвороба нирок, * $p < 0.05$ в порівнянні з контролем. ** $p < 0.001$ в порівнянні з контролем та $p < 0.01$ в порівнянні з ХХН I.

Рис. 1. Рівні ММП-2 (А) та ММП-9 (Б) в сироватці крові у дітей, хворих на ГН

Аналіз активності ММП з урахуванням ШКФ та стадії ГН визначив, що при ХХН I іму- нотропне лікування сприяло достовірному зменшенню як ММП-2, так і ММП-9 (таблиця 1).

Таблиця 1

ММП-2 та ММП-9: рівні активності в сироватці крові (нг/мл) у дітей, хворих на ГН, з різними стадіями ХХН та активністю патологічного процесу в нирках

Група обстежених	ММП-2		ММП-9	
	Загострення ГН	Ремісія ГН	Загострення ГН	Ремісія ГН
ХХН I	90±4.5*	65±8.7* **	386±11.6*	294±15.4* **
ХХН II-III	360±11.3*	330±14.6*	740±31.2*	719±825.6*
Контроль	4±0.3		4±0.6	

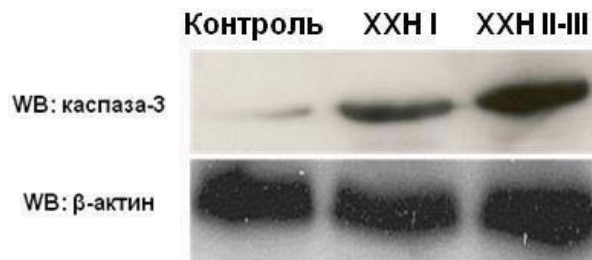
Примітка: ХХН – хронічна хвороба нирок; * $p < 0.001$ порівняно з контролем, ** $p < 0.01$ порівняно з загостренням.

При цьому, за збереженої функції нирок (ХЗН I) експресія каспази-3 зростає до $60.3 \pm 7.5\%$ відносно контролю (прийнятого за 100%), при ХЗН II-III - до $90.1 \pm 9.8\%$ ($p < 0.001$ в порівнянні з контролем; $p < 0.010$ в порівнянні з ХЗН I).

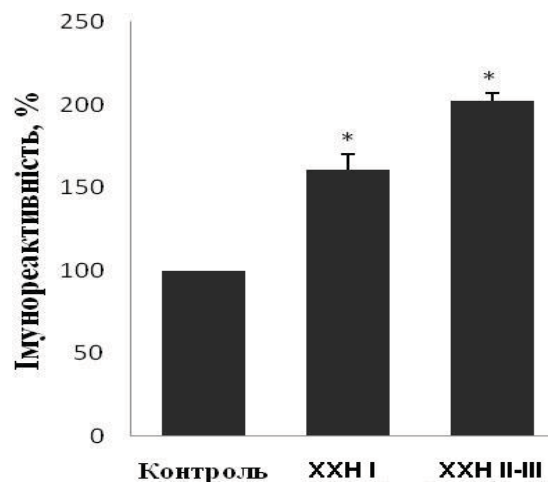
В групі пацієнтів з ХХН II-III значного покращення показників на фоні запровадженої імунотропної терапії та стабілізації стану хворих з досягненням ремісії не було (див. табл. 1).

Слід зазначити, що на всіх етапах обстеження як в групі пацієнтів зі збереженою ШКФ, так і у хворих з її уповільненням, активність ММП-9 була вище за ММП-2 ($p < 0.010$).

Дослідження стану системи контролю апоптозу у дітей, хворих на ГН, встановило значне підвищення експресії проапоптозного фактору каспази-3 в сироватці крові (рис. 2).



А



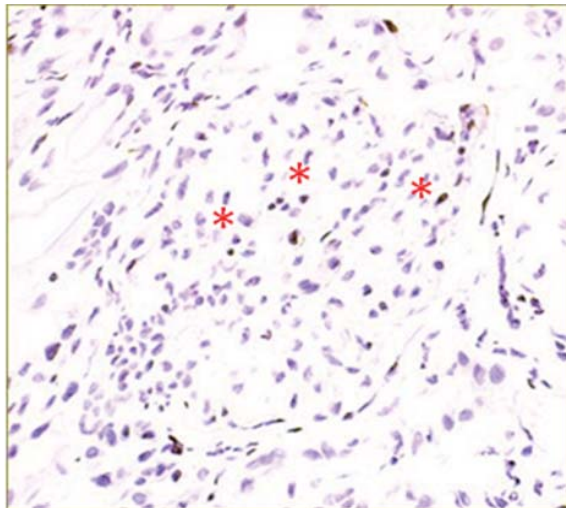
Б

Примітки: ХХН – хронічна хвороба нирок, WB - метод Western Blotting, * $p < 0.01$ в порівнянні з контролем.

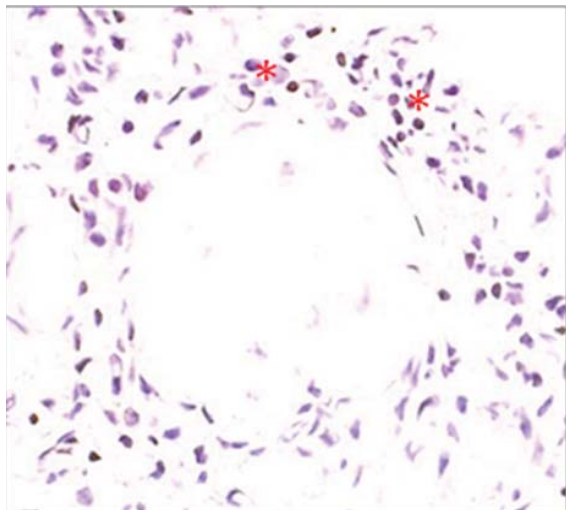
Рис. 2. Рівні активності (А) та імунореактивність (Б) каспази-3 у дітей, хворих на ГН.

В зразках біопсійного матеріалу хворих на ГН, представленому гістологічно ФСГС, виявлено високий рівень апоптозу за TUNEL-тестом (рис. 3).

Як правило, апоптозні клітини локалізувалися в уражених клубочках в зоні сегментарного склерозу, а за наявності глобального склерозу – перигломерулярно та в каналцях і інтерстиції.



А



Б

Рис. 3 Локалізація апоптозу в гістологічних препаратах (відмічено червоними зірочками): А – клубочок з tip lesion, Б – глобальний склероз клубочка (TUNEL-тест, забарвлення: гематоксилін Харріса, збільшення: x20/1.4 Н.А.)

Обговорення. Нефросклероз є кінцевим наслідком захворювань нирок з хронічним перебігом, зокрема - ГН. Він є багатостадійним, виникає та прогресує за рахунок розвитку запалення, активації фіброblastів, ремоделювання зовнішньоклітинного матриксу [3]. На всіх етапах цього комплексного патологічного процесу діють ММП, які є регуляторами клітинного циклу

- проліферації і апоптозу. Проліферація клітин модулюється, в першу чергу, за рахунок непрямих механізмів - так ММП-9 розщеплює мембранні попередники білка - ліганда епідермального фактора росту [13]. Крім того, цей фермент спричиняє лізис колагену та його фрагментацію, що потенціює хемотаксис нейтрофілів і відіграє безпосередню роль в прогресуванні запалення [1]. Додатково ММП здатні посилювати прозапальний потенціал нейтрофілів, сприяючи подовженню терміну їх життя [2, 14]. Активація мезангіальних клітин при хронічному запаленні призводить до їх трансформації та прискорює склеротичні зміни, індукуючи утворення ММП-2. Остання за рахунок прямого або опосередкованого впливу на утворення фіброгенних цитокінів сприяє синтезу зовнішньоклітинного матриксу з накопиченням його перигломерулярно та в інвестиції нирок [12]. Під впливом ММП-2 і ММП-9 відбувається, також, деградація складових базальної мембрани клубочків - колагену IV типу та ламініну, що порушує цілісність фільтраційного бар'єру та сприяє прогресуванню порушення функції нирок [12]. До втрати гломерулярних клітин та розвитку гломерулосклерозу призводять високі рівні активності ММП, які провокують та підтримують апоптоз мезангіальних клітин, підвищують чутливість мезангія до індукторів апоптозу [5, 7].

Відомо, що ММП збільшує експресію епітеліальних клітин проксимальних каналців [9]. Продукти деградації, накопичені в зовнішньоклітинному матриксі, активують міофібробласти, стають мітогеном для ниркових фіброblastів та активаційним фактором для ММП-9 [22, 23]. Так само, як і в клубочках, ММП-9, розщеплюючи колаген та ламінін базальної мембрани проксимальних каналців, сприяє тубулярній атрофії та інтерстиціальному фіброзу [6]. Початок інтерстиціального фіброзу характеризується інфільтрацією інтерстиція запальними клітинами (в основному - макрофагами і Т-клітинами), які викликають активацію фіброblastів. Виникає ланцюгова реакція - зростає активність ММП, що сприяє ремоделюванню колагену, ламініна і фібрoneктину [16]. Запально-асоційовані процеси та активаційний вплив ММП підтримує апоптоз (в першу чергу – в проксимальних каналцях), спровокований характерним для нефротичної форми ГН високим рівнем протеїнурії [18]. Наслідком є розширення зон тубулярної атрофії, формування атубулярних клубочків. Скорочення кількості нефронів зі збереженою структурою неминує супроводжується уповільненням ШКФ та прогресування тубулоінтерстиціальних пошкоджень.

Вищеописані процеси підсумовані схемою механізму розвитку ремоделюючих процесів в нирках при прогресуванні ГН (рис. 4).



Примітки: ММП - матрисна металопротеїназа, ГН – гломерулонефрит

Рис. 4 Схема механізму прогресування пошкодження нирок ГН за участю процесів ремоделювання

Згадані вище зміни формують каскад патологічних процесів, що спричиняє прогресування ГН (див. рис. 4).

ВИСНОВКИ. Пошкодження нирок у дітей, хворих на ГН з нефротичною формою, супроводжується збільшенням активних ММП-2 та ММП-9 в сироватці, що свідчить про їх роль в потенціюванні запальних процесів та активацію ремоделюючих процесів зовнішньоклітинного матриксу. При прогресуванні захворювання уповільненням ШКФ поєднується зі збереженням високого рівня ферментів. Зазначені механізми індукують вторинні патофізіологічні процеси, зокрема апоптоз, що підтверджується збільшенням сироваткової концентрації проапоптозного ефектора каспаза-3 та розширенням зони ураження при гістологічному дослідженні органу-мішені – нирки. Отримані результати щодо стану процесів ремоделювання та окремих ланок апоптозного каскаду при ГН у дітей потребують подальшого узагальнення для визначення додаткових патогенетично обґрунтованих терапевтичних засобів впливу на патологічний процес в нирках. Моніторинг досліджених показників в динаміці захворювання доцільно використовувати для оцінки активності ГН та прогнозу щодо його прогресування.

ЛІТЕРАТУРА:

1. A self propagating matrix metalloprotease-9 (MMP-9) dependent cycle of chronic neutrophilic inflammation / X. Xu, P. L. Jackson, S. Tanner [et al] // *PLoS One*. – 2011. - V. 6. – e 1578.
2. Altered apoptosis of inflammatory neutrophils in MMP-9-deficient mice is due to lower expression and activity of caspase-3 / E. Kolaczowska, A. Koziol, B. Plytycz [et al] // *Immunol. Lett.* – 2009. – V. 126. – P. 73-82.
3. *Borza C. M.* The role of cell-extracellular matrix interactions in glomerular injury / C. M. Borza, A. Pozzi // *Exp. Cell Res.* – 2012. – V. 318 (9). – P. 1001-1010.
4. *Catania J. M.* Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiology / J. M. Catania, C. Ghen, A. R. Parrish // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2007. – V. 292. – P. 905-911.
5. *Cheng S.* Gelatinase A (MMP-2) is necessary and sufficient for renal tubular cell epithelial-mesenchymal transformation / S. Cheng, D. H. Lovett // *Am. J. Pathol.* – 2003. – V. 162. – P. 1937-1949.
6. Disruption of tissue-type plasminogen activator gene in mice reduces renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy / J. Yang, R. W. Shultz, W. M. Mars [et al] // *J. Clin. Invest.* – 2002. – V. 110. – P. 1525-1538.

7. Inhibition of apoptosis in rat mesangial cells by tissue inhibitor of metalloproteinase-1 / H. Lin, X. Chen, J. Wang [et al] // *Kidney Int.* – 2002. – V. 62. – P. 60-69.
8. Inhibition of invasion and metastasis in cells transfected with an inhibitor of metalloproteinases. Y. A. De Clerck, N. Perez, H. Shimada, T. C. Boone, R. E. Langley, S. M. Taylor // *Cancer research.* – 1992. – V. 52. – P. 701-708.
9. *Fine L. G.* Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney disease: from hypothesis to novel therapeutics / N. G. Fine, J. T. Norman // *Kidney Int.* – 2008. – V. 74. – P. 867–872.
10. Eddy A. A. Renal expression of genes that promote interstitial inflammation and fibrosis in rats with protein-overload proteinuria / A. A. Eddy, C. M. Giachelli // *Kidney Int.* - 1995. – V. 47. – P. 1546-1557.
11. Gialeli C. Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting / C. Gialeli, A. D. Theocharis, N. K. Karamanos // *FEBS.* – 2011. – V. 278. – P. 16-27.
12. Matrix metalloproteinase 2 and basement membrane integrity: a unifying mechanism for progressive renal injury / S. Cheng, A. S. Pollock, R. Mahimkar [et al] // *FASEB J.* – 2006. – V. 20. – P. 1898-1900.
13. Matrix metalloproteinase-9 induces transforming growth factor-beta(1) production in airway epithelium via activation of epidermal growth factor receptors / D. W. Perng, K. T. Chang, K. C. Su [et al] // *Life Sci.* – 2011. – V. 89. – P. 204-212.
14. Matrix metalloproteinase deficiency in mice exacerbates inflammatory arthritis through delayed neutrophil apoptosis and reduced caspase 11 expression / J. H. Cox, A. E. Starr, R. Kappelhoff [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2010. – V. 62. – P. 3645-3655.
15. Matrix metalloproteinase proteomics: 651 substrates, targets, and therapy / C. J. Morrison, G. S. Butler, D. Rodriguez, C. M. Overall // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 2009. – V. 21. – P. 645-653.
16. Pardo A. Matrix metalloproteinases in aberrant fibrotic tissue remodeling / A. Pardo, M. Selman // *Proc. Am. Thoracic Soc.* – 2006. – V. 3. – P. 383-388.
17. Parks W. C. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity / W. C. Parks, C. L. Wilson, Y. S. Lopez-Boado // *Nat. Rev. Immunol.* – 2004. – V. 4. – P. 617-629.
18. Protein uptake disturbs collagen homeostasis in proximal tubule-derived cells / V. Wohlfarth, K. Drumm, S. Mildenerger [et al] // *Kidney Int. Suppl.* – 2003. – Vol. 84. - S. 103-109.
19. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease / K. Iseki, Y. Ikemiya, C. Iseki [et al] // *Kidney Int.* – 2003.- V. 63. – P. 1468-1474.
20. Remuzzi G. Pathophysiology of progressive nephropathies / G. Remuzzi, T. Bertani // *N. Engl. J. Med.* – 1998. - V. 339. – P. 1448-1456.
21. Renal protection in diabetes: role of glycemic control / P. Fioretto, M. Bruseghin, I. Berto [et al] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – V. 17. – P. 86-89.
22. Tissue-type plasminogen activator promotes murine myofibroblast activation through LDL receptor-related protein 1-mediated integrin signaling / K. Hu, C. Wu, *W. M. Mars* [et al] // *J. Clin. Invest.* – V. 117. – P. 3821-3832.
23. tPA is a potent mitogen for renal interstitial fibroblasts: role of beta1 integrin/focal adhesion kinase signaling / S. Hao, H. Shen, Y. Hou [et al] // *Am. J. Pathol.* – 2010. – V. 177. – P. 1164-1175.

Надійшла до редакції 05.11.2012

Прийнята до друку 27.11.2012

© Фоміна С.П., 2012

УДК 616.611-002-036.2-053.2-085:615.357

С.П. ФОМІНА

**ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ МІКОФЕНОЛАТ МОФЕТИЛУ У ДІТЕЙ,
ХВОРИХ НА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ ПРИ ГЛЮКОКОРТИКОЇДОЧУТЛИВОМУ
НЕФРОТИЧНОМУ СИНДРОМІ**

S.P. FOMINA

**MYCOPHENOLATE MOFETYL IN CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS:
STEROID SENSITIVE NEPHROTIC SYNDROME EXPERIENCE**

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

Ключові слова: нефротичний синдром, глюкокортикоїдоочутливість, преднізолон, альтернативна терапія, мікофенолат мофетил, рецидив, діти.

Key words: nephrotic syndrome, steroid sensitive, prednisolone, alternative therapy, mycophenolate mofetyl, relapse, children.

Резюме: Цель - исследование эффективности микофенолата мофетила (ММФ) в лечении детей с глюкокортикоидочувствительным нефротическим синдромом (ГЧ НС).

Пациенты и методы. Исход заболевания изучен у 20 пациентов, получавших ММФ в 2004-2007 годах после рецидива заболевания (отбор случайным методом), и 30 больных с ранним рецидивом НС после терапии с включением алкилирующего агента (2008-2012 годы). ММФ назначали в дозе 500-600 мг/м²/с на 12 месяцев после предварительной индукции ремиссии преднизолоном (Протокол ММФ).

Результаты. Через 24 месяца после завершения Протокола ММФ в первой группе (2004-2007 годы) в 50.0% сохранялась ремиссия НС, к моменту окончания исследования (60 месяцев после отмены препаратов) уровень ремиссии составлял 35.0%. Во второй группе (2008-2012 годы) к 24 месяцу наблюдения 60.0% пациентов находились в ремиссии. Кроме того, во второй группе уменьшился втрое уровень ранних рецидивов (6.7% против 20.0% в 2004-2007 годах).

Выводы. При рецидиве ГЧ НС у детей применение Протокола ММФ аргументировано и безопасно. Меньший риск рецидива и удлинение ремиссии заболевания на фоне Протокола ММФ наблюдали у пациентов со вторым рецидивом НС. Использование Протокола ММФ у больных с ранним рецидивом, который диагностирован после терапии преднизолоном и алкилирующим агентом, позволяет в большинстве случаев избежать стероидозависимости и часторецидивирующего течения НС.

Summary: The aim of the study was to investigate the efficiency of mycophenolate mofetil (MMF) in the treatment Protocol in children with steroid sensitive nephrotic syndrome (SS NS).

Patients and methods. Disease outcome was studied in 20 patients treated by MMF after relapse in years 2004-2007 (selected occasionally), and in 30 children with early relapse after alkylating agent treatment (years 2008-2012). MMF was administered in dose 500-600 mg/m²/day for 12 months after induction remission by steroids (Protocol MMF).

Results. In first group (years 2004-2007) after Protocol MMF withdrawal remission persisted in 50.0% at 24 months, and in 35.0% at last follow up (60 months). Patients from the second group (years 2008-2012) maintained remission at 24 months in 60.0%. Furthermore, the early relapses level in the second group decreased threefold (6.7% vs. 20.0% in years 2004-2007).

Conclusion. The proposed Protocol MMF had a reason and a good safety profile in children with SS NS. Reduction of relapse risk and prolongation of remission were observed in patients with second relapse of NS. Protocol MMF in patients with early relapse after treatment by prednisone and alkylating agent has contributed to avoid steroid dependence and frequent relapsing NS course.

ВСТУП. Хронічна хвороба нирок (ХХН) сьогодні визнана глобальною медичною та соціальною проблемою. Найбільш складними для діагностики та лікування в структурі ХХН є гло-

мерулопатії, в першу чергу - гломерулонефрит (ГН) з нефротичним синдромом (НС). Хоча НС в дитячому віці може бути асоційований з багатьма нирковими захворюваннями, найбільш частим його варіантом є ідіопатична форма (без гістологічних ознак запалення). За даними епідеміологічних досліджень, нажаль - лімітованими та неповними, рівень захворюваності на ідіопатичний НС складає від 2 до 7 випадків на 100 000 дитячого населення, а поширеність - до 16 хворих [5, 7]. В своїй більшості пацієнти з НС

Фоміна Світлана Петрівна
sfomina@meta.ua

в дитячому віці виявляють чутливість до традиційної терапії глюкокортикоїдами (ГК) [8]. Але в 50-80% випадків глюкокортикоїдоочутливість (ГЧ) супроводжується рецидивуючим перебігом захворювання. Повернення до максимальних доз ГК за умови загострення НС збільшує ризик побічних реакцій терапії. Для зменшення вірогідності стероїд-залежних ефектів та мінімізації ризику рецидиву при повторному лікуванні ГЧ НС після індукційної терапії ГК використовують алкілюючі агенти, які подовжують тривалість ремісії, але мають значний спектр побічних реакцій [5, 7]. Визнаною альтернативою імуносупресії загальної дії є мікофенолату мофетил (ММФ). Препарат призначають при ГН з НС у дітей вже понад 10 років – перші повідомлення про його ефективність з'явилися в 1999 році (Bartosh S.M. et al., Montane V. et al.) [2]. Однак уніфікованого протоколу, виважених рекомендацій щодо доз та строків застосування ММФ до цього часу немає. Метою даної роботи стало дослідження ефективності ММФ при лікуванні дітей, хворих на ГН з НС та ГЧ.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ. Дизайн дослідження – динамічне проспективне, об'єкт – 50 пацієнтів з ГН НС, які проходили повторне лікування в клініці дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (клінічна база – ДКЛ №7 м. Києва) в 2004-2012 роках. В дослідження були включені хворі з нормалізацією аналізів

сечі на фоні терапії преднізолоном (ПРЕД) в терапевтичній дозі 1.5–2.0 мг/кг/д (≤ 50 мг/д) [1]. Ремісія, досягнута не пізніше 6 тижня лікування, підтвердила збереження ГЧ. Після 6 тижня хворих переводили на підтримуючу терапію ГК згідно затвердженого МОЗ України протоколу, і, одночасно з тим, призначали селективний імуносупресант ММФ в розрахунковій дозі 500-600 мг/м²/д на строк 12 місяців (Протокол ММФ). Додатковим критерієм включення була тривалість спостереження після завершення терапії не менше 12 місяців. Через різний методологічний підхід до відбору пацієнтів в процесі накопичення знань щодо можливості використання ММФ при НС, було виділено періоди лікування: 2004-2007 та 2007-2012 роки. В перший інтервал часу (Блок 1) відбір до групи, в якій застосовано зазначений Протокол, проводився випадковим методом – необхідною умовою включення був рецидив захворювання та збережена ГЧ. Попередні дані щодо цієї частини дослідження було викладено в 2009 році [4]. В другий інтервал часу (Блок 2) ММФ призначали хворим з загостренням НС на фоні імуноотропної терапії чи в перші 6 місяців після її завершення. Обов'язковим критерієм включення було те, що рецидив виникав на фоні лікування алкілюючим агентом (хлорбутіном чи циклофосфаном) [1]. Характеристику пацієнтів з різних Блоків представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика хворих, включених в дослідження

Показник	Блок 1	Блок 2
Роки лікування	2004-2007	2007-2012
Кількість пацієнтів, n	20	30
Вік початку НС, роки (медіана/25;75 перцентилі)	4/2;8	3/2;4
Тривалість НС на момент включення в дослідження, місяці (медіана/25;75 перцентилі)	52/8;70	15/6;29
Середня кількість попередніх рецидивів на хворого	2.9	2.0

Примітки: НС – нефротичний синдром.

Ефективність Протоколу ММФ було проведено в різні строки після завершення лікування – в проміжку від 0 до 6 місяців (для визначення ранніх рецидивів), 6-12, 12-24, 24-36 місяці та у пізній термін 36-60 місяців. За точку відліку «0» взято момент відміни препаратів. В межах кожного інтервалу часу реєстрували хворих, які знаходилися в стані повної ремісії (ПР - ліквідація набряків, протеїнурії, відновлення протеїнограми та ліпідного спектру сироватки), мали рецидив захворювання (повернення протеїнурії нефротичного рівня та змін в біохімічних аналізах крові після не менш як 4 тижнів ремісії) або після повторного лікування в зв'язку з рецидивом знову поверталися в ремісію.

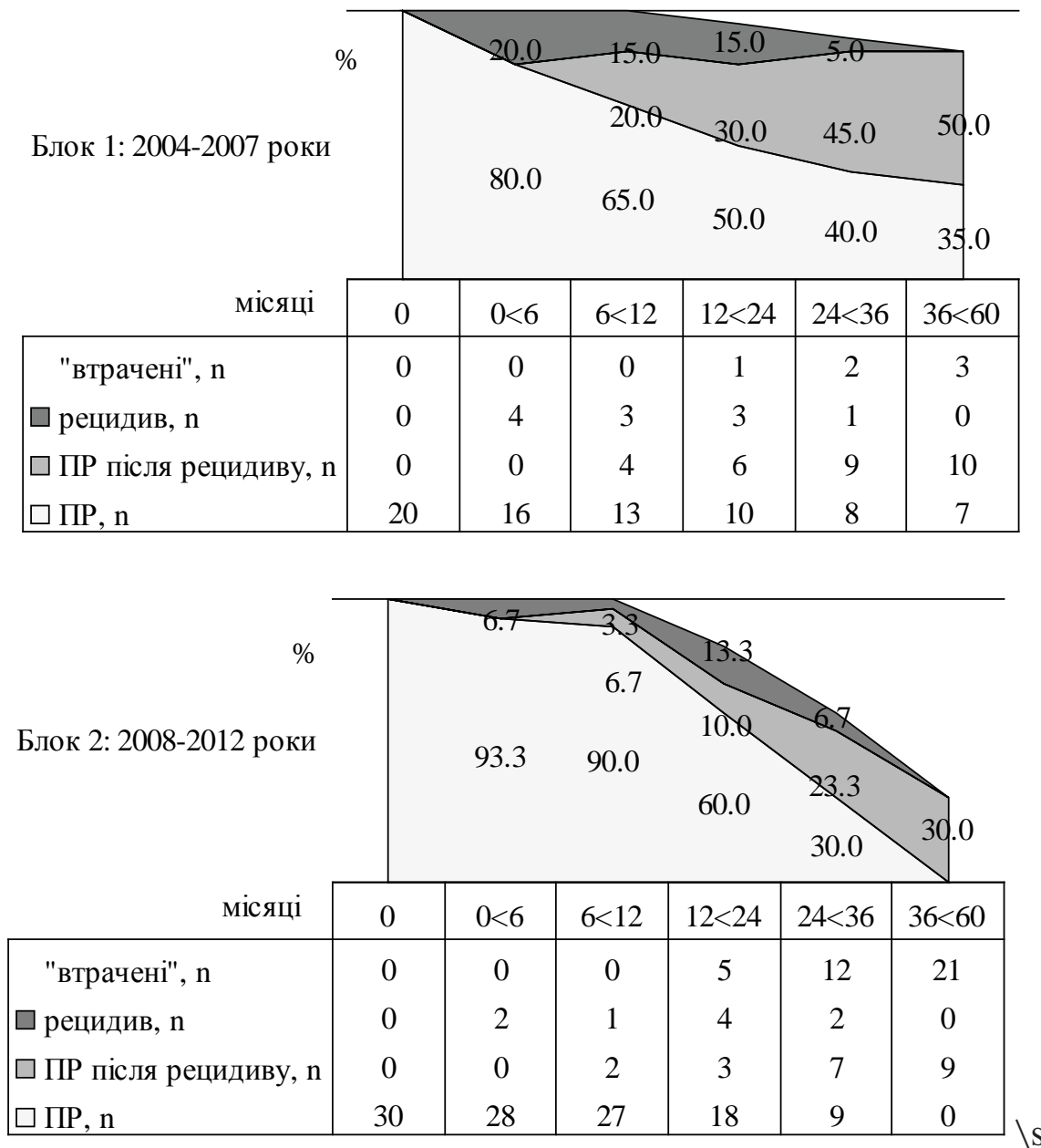
Частина хворих з Блоку 1, яка передчасно (до 60 місяців) вийшла з дослідження з невідомих причин, було віднесено до «втрачених», в Блоці 2 цю частку склали як дійсно «втрачені», так і пацієнти, які зберігають ПР і продовжують спостерігатися в клініці, але ще не досягли строку 60 місяців.

У частини пацієнтів (18 дітей) вивчено побічні реакції, зареєстровані під час використання протоколу ММФ.

Отримані результати опрацьовані з залученням методів варіаційної статистики (SigmaPlot 2000 for Windows Version 6.00, 1986-2000 SPSS Inc.; SPSS Statistics 17.0, 1989-2008 SPSS Inc., IBM Company). Кількісні перемінні представле-

но як медіана/25;75 перцентилі. Для наочності подання результатів аналізу при побудові діаграм накопичення було використано ефект накопичення – дані щодо хворих з ПР після ремісії та «втрачених» підсумовували. Розрахунок достовірності відмінностей між Блоком 1 та Блоком 2 при співставленні отриманих даних не проводився через різницю вихідних характеристик груп хворих.

РЕЗУЛЬТАТИ. При застосуванні Протоколу ММФ в 2004-2007 роках після завершення терапії в перші 6 місяців рецидивів НС діагностовано у кожній п'ятій дитини (рис. 1). В наступні інтервали спостереження кількість хворих з загостренням захворювання зменшилася - в стані стійкої ПР на 24 місяці аналізу знаходилася половина пацієнтів, а на момент завершення спостереження – 35.0%.



Примітки: ПР – повна ремісія, ГН – гломерулонефрит, НС – нефротичний синдром, ММФ – мікофенолат мофетил.

Рис. 1. Наслідки ГН з НС у дітей, які отримали Протокол ММФ:
графіки частот з накопичувальним ефектом

Група хворих, включених в Блок 2 (2007-2012 роки), за основними характеристиками - віком початку захворювання та кількістю попередніх рецидивів - практично не відрізнялася від пацієнтів з Блоку 1 (див. *табл. 1*). Однак, тривалість

НС за медіаною на момент включення в дослідження у них була менша і, як зазначено вище, умовою призначення Протоколу ММФ був ранній рецидив після терапії ПРЄД та алкілюючим агентом (у всіх дітей - другий рецидив).

Кількість хворих з раннім рецидивом в Блоці 2 зменшилась втричі в порівнянні з 2004-2007 роками (рис. 1). Через 12 місяців після завершення досліджуваного протоколу тільки 10.0% хворих мали загострення захворювання. Хоча дані по наслідкам ГН в цьому Блоці не можна вважати остаточними (у частина хворих з ПР строк спостереження ще не досяг кінцевої точки аналізу – 60 місяців або рецидиву), безперечно встановлено, що на 24 місяці стійка ПР зберігалася в 60.0% випадків.

Більшість хворих задовільно перенесло призначення терапії за Протоколом ММФ. В одиноких випадках на початку лікування препаратом (одночасно виконувалося зниження дози ПРЕД) зафіксовано інтестинальний синдром (часті випорожнення кишківника протягом першого тижня – 5.6%/1 дитина), транзиторний цитоліз (АлТ до 4хнорм 2 тижні – 5.6%/1), підвищення артеріального тиску (5.6%/1, компенсоване протягом 2 тижнів), пригнічення гемопоезу (гемоглобін 100 г/л – 5.6%/1). Найчастіше діагностовано загострення хронічного тонзиліту чи аденоїдит 33.3%/6) та реплікація НВV інфекції (16.7%/3). У 1 хворого документовано неспецифічну пневмонію (5.6%).

ОБГОВОРЕННЯ. Терапія ГК (золотий стандарт лікування першого епізоду ГН з НС у дітей) у випадку ГЧ призводить до ПР. Нажаль, тривалість такої ремісії часто обмежена – досягнення ПР не гарантує її збереження в подальшому, часто формується залежність від ГК або часторецидивуючий перебіг НС. Для більш стійких результатів терапії міжнародна спільнота використовує різні можливості – серед них подовження строків використання ПРЕД, призначення цитостатичних агентів [7]. Включення в протокол лікування альтернативних препаратів, зокрема ММФ, дає змогу досягти при ГЧ НС певного балансу проміж тривалістю ПР та кількістю побічних реакцій, накопичених впродовж повторюваних курсів імунотропної терапії.

В клініці ДУ «Інститут нефрології НАМН України» вперше в Україні проведено дослідження ефективності ММФ в якості ад'ювантного (додаткового) засобу лікування дітей, хворих на ГН з НС, при рецидиві захворювання зі збереженою ГЧ. Розрахунок дози виконано через відсутність технічних можливостей контролювати концентрацію похідних препарату в сироватці за мінімально рекомендованою [3, 6].

Вже перший досвід використання препарату (з призначенням його після ПРЕД в максимальній дозі) в 2004-2007 роках засвідчив його ефективність та збереження ПР в 50.0% випадків на 24 місяці після відміни препарату. При цьому найбільша частка рецидивів припала на період до 6 місяців (дві третини).

Відбір хворих для призначення ММФ з 2008 року було проведено більш ретельно. Умови,

яких додержувалися при включенні дослідження, а саме – ранній другий рецидив після протоколу з використанням ПРЕД та алкілюючого агенту, коротша тривалість НС, обтяжували прогноз на майбутнє. Вони опосередковано свідчили на користь формування ГК-залежності (загострення НС на фоні зменшення дози ГК або в перші 2 тижні після завершення лікування) та часторецидивуючого перебігу ГН (більше ніж два рецидиви за 6 послідовних місяців після першого епізоду НС або два рецидиви протягом послідовних 12 місяців надалі), відносячи цю групу пацієнтів до більш сумнівної щодо стійкості ПР. Спроба «відриву» від ГК-залежності (крім закріплення ПР) стала додатковою метою призначення ММФ в 2008-2012 роках. Запропонований Протокол виправдав себе – частка пацієнтів з рецидивом НС протягом наступних 12 місяців після відміни терапії не перевищила 10.0%. Цей результат свідчив не тільки про стабілізацію перебігу захворювання конкретно в зазначеній групі, а й про перевершення ефективності лікування в 2004-2007 роках.

Факт «звільнення» від ГК-залежності при використанні ММФ у дітей з ГЧ НС підтвердили і закордонні автори в публікаціях 2012 року [9, 10]. Але, на відміну від нашого дослідження, в обох роботах для досягнення цього ефекту було рекомендовано більш високі дози (до 1000 мг/м²/д).

В частині повідомлень ММФ позиціонують як препарат першого ряду при рецидиві НС. Пріоритетність його в терапії ГЧ НС у дітей підтримується хорошим профілем безпеки [2-4, 6, 7, 9, 10]. Всі зареєстровані в даному дослідженні побічні реакції були не виражені за ступенем, зворотні в часі і не потребували перегляду Протоколу лікування. За частотою ці реакції можна було віднести до частих ($\geq 1\%$), але вірогідність їх зв'язку з використанням саме ММФ була лише можливою або сумнівною (за класифікацією ВООЗ) через накопичення несприятливих ефектів попередніх курсів імунотропної терапії.

ВИСНОВКИ. При рецидиві ГЧ варіанту ГН з НС у дітей призначення ММФ після індукційної терапії ПРЕД є аргументованим та безпечним. Більшої ефективності щодо зменшення ризику загострення НС та подовження тривалості ремісії досягають за умови використання Протоколу ММФ при другому рецидиві захворювання. Застосування Протоколу ММФ у хворих з раннім рецидивом, який діагностовано після терапії преднізолоном та алкілюючим агентом, дозволяє в більшості випадків уникнути ГК-залежності та часторецидивуючого перебігу ГН.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Багдасарова И. В. Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей / И. В. Багдасарова, С. П. Фомина // Современная педиатрия. – 2005. – № 1 (6). – С. 154-158.

2. Багдасарова И. В. Применение микофенолата мофетила при нефротическом синдроме у детей (обзор литературы) / И. В. Багдасарова, О. В. Лавренчук, С. П. Фомина // Український журнал нефрології та діалізу. – 2006. – № 1. – С. 50-53.
3. Вознесенская Т. С. Мофетила микофенолат в терапии нефротического синдрома у детей / Т. С. Вознесенская, Т. В. Сергеева // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 45-47.
4. Фомина С. П. Использование циклоспорина А и микофенолата мофетила при первичном гломерулонефрите с нефротическим синдромом у детей (гормоночувствительный вариант) / С. П. Фомина, И. В. Багдасарова // Український журнал нефрології та діалізу. – 2009. – № 2. – С. 38-41.
5. Davin J.-C. Nephrotic syndrome in children: from bench to treatment [Електронний ресурс] / J.-C. Davin, N. W. Rutjes // International Journal of Nephrology : SAGE-Hindawi Access to Research/ - 2011. - Режим доступу до журн. : <http://www.hindawi.com/journals/ijn/2011/372304/>
6. Gellerman J. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mophetile / J. Gellerman, U. Querfeld // *Pediatr. Nephrol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 101-104.
7. Hodson E. M. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children [Електронний ресурс] / E. M. Hodson, N. S. Willis, J. C. Craig // *Cochrane Database Syst. Rev.* (1) : CD002290 [updated 2008, cited 2010]. - 2008. - Режим доступу до журн. : <http://www.thecochran elibrary.com/>
8. Hodson E. M. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children [Електронний ресурс] / E. M. Hodson, N. S. Willis, I. C. Craig // *Cochrane Database Syst. Rev.* (4) : CD001533 [updated 2007, cited 2010]. – 2007. - Режим доступу до журн. : <http://www.thecochran elibrary.com/>
9. Mycophenolate mofetil for steroid-dependent nephrotic syndrome: a phase II Bayesian trial / V. Baudouin, C. Alberti, A. L. Lapeyraque [et al] // *Pediatr. Nephrol.* – 2012. – Vol. 27. – P. 389-396.
10. Ulinski T. New treatment strategies in idiopathic nephrotic syndrome / T. Ulinski, B. Aoun // *Minerva Pediatr.* – 2012. – Vol. 64. – P. 135-143.

Надійшла до редакції 02.11.2012
Прийнята до друку 27.11.2012

© Дудар І.О., 2012

УДК 616.61-002.27:616.155.194

І.О. ДУДАР

КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ: ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ У ХВОРОГО НА ХХН ІІІ СТАДІЇ З УРАХУВАННЯМ ПРАКТИЧНИХ КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ KDIGO 2012.

I. DUDAR

CLINICAL OBSERVATION OF TREATMENT OF ANEMIA IN PATIENT WITH CKD-III BASED KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE 2012.

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ
Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу

Ключові слова: анемія, хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, еритропоетин, лікування.

Keywords: anemia, chronic kidney disease, hemodialysis, erythropoietin, treatment.

Резюме. Проанализирован клинический случай ведения больного с хронической болезнью почек III стадией на фоне сахарного диабета и анемией. Рассмотрены неточности ведения больного с учетом клинических рекомендаций по лечению анемии у пациентов с хронической болезнью почек 2012 года, определены основные направления дальнейшего лечения анемии.

Summary. We analyzed the clinical case of a patient with chronic kidney disease stage III with diabetes mellitus and anemia. Marked errors of the patient with the KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease 2012, identified key areas for further treatment of anemia.

Практичні рекомендації KDIGO 2012 з лікування анемії при хронічній хворобі нирок (ХХН) ґрунтуються на систематичних клінічних оглядах та доказових положеннях, отриманих до березня

2012 року забезпечують необхідну інформацію для діагностики, оцінки та лікування дорослих пацієнтів та дітей на додіалітичній, діалітичній стадії хвороби та після трансплантації нирки з анемією та ризиками її виникнення. У рекомендаціях поряд з доказовими положеннями визначені і положення, які не мають достатньої доказової сили та потребують подальших досліджень. Однак клінічна практика вимагає прийняття рішень, саме тому експерти висловлюють свою думку з оцінкою “низької сили рекомендації та

Дудар Ірина Олексіївна
irina_d@ukr.net

якості доказовості”, або зовсім без оцінки (думка). Рекомендації створені для ознайомлення з доступною інформацією сприяння у прийнятті клінічних рішень.

З огляду на існуючі рекомендації ми проаналізували клінічний випадок.

У відділення нефрології та діалізу Київського міського науково-практичного центру КМЛН№3 в червні 2012 року поступила хвора 58 років з діагнозом: ЦД 2 типу, тяжкий ступінь, стан компенсації, ХХН 3 стадії, діабетична нефропатія. Артеріальна гіпертензія. Анемія. Хронічний холецистит.

Із анамнезу: хворіє на цукровий діабет впродовж 2 років, діабетичну нефропатію впродовж 2 років, має ішемічну хворобу серця. Знаходиться під спостереженням ендокринологів. Останнє обстеження 4 місяці тому, загальний аналіз крові не зроблено.

Приймає лікування двома антигіпертензивними препаратами, в тому числі кардосал у дозі 40мг/добу, статини та аспірин. З приводу анемії проводиться лікування глобіроном 1 т на добу впродовж 1 місяця. Діабет добре контролюється.

При огляді: вага пацієнтки 95 кг, ІМТ – 34 кг/м², периферичні набряки, артеріальний тиск – 130/80 мм.рт.ст. Лабораторні дослідження: глікозований гемоглобін 6,1%, рівень креатиніну сироватки 180 мкмоль /л, швидкість клубочкової фільтрації 46 мл/хв на 1,73 м², гемоглобін 83 г /л, середній об’єм еритроцитів 98 мкм³, ретикулоцитів 31x10⁹/л, лейкоцитів 6,5x10⁹/л, тромбоцитів 250x10⁹/л, феритин у сироватці 150 нг/мл, насичення трансферину сироватки (TSAT) 18%. Добова втрата білку 2 г.

Питання 1: як часто рекомендовано обстежувати пацієнта з приводу анемії?

Відповідна рекомендація:

Частота проведення тестів на анемію.

- 1.1. У пацієнтів без анемії необхідно визначати концентрацію гемоглобіна за наявності клінічних показників (немає ступеню доказовості): щонайменше – щорічно у пацієнтів з ХХН III стадії; щонайменше – двічі у рік у пацієнтів з ХХН IV-V стадії до діалізу; щонайменше – кожні три місяці у пацієнтів з ХХН V стадії на гемо-та перитонеальному діалізі.
- 1.2. У пацієнтів з анемією, які не отримують лікування еритропоетин – стимулюючими препаратами (ЕСП) необхідно визначати концентрацію гемоглобіна за наявності клінічних показників (немає ступеню доказовості): щонайменше – кожні три місяці у пацієнтів з ХХН III-V стадії до діаліза та на перитонеальному діалізі; щонайменше – щомісяця у пацієнтів з ХХН V стадії на гемодіалізі.

Таким чином, наявність анемії у нашої хворої диктує необхідність її обстеження кожні 3 місяці.

Питання 2: як обстежувати пацієнтку з анемією?

Відповідні рекомендації KDIGO.

1.4. У пацієнтів з ХХН та анемією (незалежно від віку та стадії ХХН) первинне обстеження включає (немає ступеню доказовості):

- Аналіз крові клінічний (АКК) – концентрацію гемоглобіна, індекси еритроцитів, кількість та диференційований кількісний аналіз лейкоцитів, кількість тромбоцитів.
- Абсолютну кількість ретикулоцитів.
- Рівень феритину сироватки.
- Сатурація трансферину сироватки (TSAT)
- Рівень вітаміну В₁₂ та фолатів у сироватці.

Клінічний аналіз крові інформує про тяжкість анемії, яка оцінюється за рівнем гемоглобіну, а не за рівнем гематокриту (останній не стабільний, визначення його не стандартизовані та залежать від обладнання). Анемія при ХХН гіпроліферативна, як правило, нормохромна та нормоцитарна, морфологічно не відрізняється від анемії хронічного запалення. Дефіцит фолатів та вітаміну В₁₂ супроводжується макроцитозом, а дефіцит заліза та спадкові порушення синтезу гемоглобіна (таласемії) – мікроцитозом. Тривалий дефіцит заліза може проявлятися гіпохромією – зниженням гемоглобіну в еритроциті. Наявність лейкопенії та тромбоцитопенії, відхилення у диференційованому підрахунку лейкоцитів є нетиповими для анемії при ХХН та можуть вказувати на системні порушення гемостазу, потребують дообстеження у гематолога. Визначення рівня ЕПО не рекомендується, так як проліферативна активність ЕПО найбільш просто оцінюється за абсолютною кількістю ретикулоцитів, їх число низьке. Велика кількість ретикулоцитів може свідчити про тривалі крововтрати або гемоліз. Не продемонстровано, що рівень гепсидину має більшу діагностичну цінність, ніж стандартні тести стану обміну заліза.

Таким чином, загальний аналіз крові, оцінка обміну заліза, фолатів та вітаміну В₁₂ необхідно зробити до лікування анемії, і перш за все препаратами заліза.

Питання 3: як лікувати залізодефіцит у нашої пацієнтки?

Відповідні рекомендації KDIGO.

2.1.1. Пацієнтам з ХХН та анемією призначення лікування препаратами заліза має відбуватися з урахуванням потенційних переваг відміни або мінімізації гемотрансфузій, терапії ЕСП та пов’язаних з анемією симптомів та ризиком шкоди для окремих пацієнтів (анафілактоїдні, або інші гострі реакції).

ції, невідомі довгострокові ефекти) (немає ступеню доказовості).

2.1.2. Пацієнтам з ХХН та анемією, яким не проводилася терапія залізом та ЕСП рекомендовано провести пробну терапію внутрішньовенними препаратами заліза (або 1-3 місячний курс пероральними препаратами заліза на додіалізних стадіях ХХН) (2С) якщо TSAT<30%, ферити < 500нг/мл (мкг/л); бажано добитися збільшення концентрації гемоглобіна без лікування ЕСП та досягти бажаних рівнів обміну заліза.

За наявності дефіциту заліза (TSAT<30%, феритин<500нг/мл), терапія внутрішньовенними або пероральними препаратами заліза є терапією першої лінії, так як корекція дефіциту заліза може швидко компенсувати пов'язану з дефіцитом анемію. Крім того, виявлення дефіциту заліза та пошук його причин можуть бути підґрунтям діагностики інших хвороб у пацієнта (шлунково-кишкового тракту, ятрогенні втрати, вплив супутньої терапії). Терапія залізом, особливо при внутрішньовенному введенні, здатна посилити еритропоез, збільшити рівень гемоглобіну у пацієнтів з анемією, навіть за умови відсутності абсолютного дефіциту заліза, та навіть після дослідження кісткового мозку, яке вказує на адекватні запаси заліза. Цільові рівні феритину та TSAT визначені з урахуванням критеріїв діагностичної чутливості, специфічності та безпечності. Слід зазначити, що попередні рекомендації KDIGO 2006 року орієнтувалися на цільові рівні феритину >200мкг/л у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом та > 100мкг/л у пацієнтів з додіалізними стадіями ХХН та при лікуванні перитонеальним діалізом при рівнях TSAT>20%. Однак проведені дослідження продемонстрували, що більшість пацієнтів при даних показниках обміну заліза відповідають на лікування препаратами заліза збільшенням гемоглобіна та зменшенням дози ЕСП препаратів. Саме тому лікування препаратами заліза показано при TSAT<30%, феритину<500нг/мл. Залізо можна вводити перорально та внутрішньовенно, внутрішньом'язево, як правило, залізо не вводиться. Кожний із шляхів призначення заліза має свої переваги та недоліки. Пероральному прийому препаратів надається перевага на додіалізних стадіях ХХН. Їх призначення не супроводжується серйозними побічними ефектами, однак типовими є шлунково-кишкові порушення, які можуть обмежити їх прийом. Перорально призначають залізо в дозі, яка забезпечує надходження 200 мг елементарного заліза на добу (вміст у препаратах елементарного заліза різний: сульфат заліза містить 60 мг елементарного заліза, глюконат заліза - 35 мг, фумарат заліза - 65 мг). Названі препарати відносяться до ліків короткої дії. Пролонговані форми з повільним ви-

вільненням заліза переважно в дванадцятипалій кишці можна використовувати до прийому їжі або приймати на ніч, по 1-2 капсули на добу одноразово. Основні препарати пролонгованої дії: сорбіфер-Дурулес, тардиферон-ретард та ін. Існує нова лікарська форма трьохвалентного заліза - ферум-лек (1 таблетка містить залізо у формі комплексу гідроксиду заліза (III) з полімальтозою – 100 мг). Якщо лікування пероральним залізом впродовж 1-3 місяців не ліквідувало залізодефіцит, слід почати лікування внутрішньовенним введенням заліза.

Внутрішньовенні препарати заліза знімають проблему прихильності до лікування та ефективні в корекції дефіциту заліза, однак потребують внутрішньовенного доступу та мають не часті, але серйозні побічні реакції. Рішення про шлях введення препарату ґрунтується на тяжкості анемії, рівні дефіциту заліза, переносимості та ефективності попереднього лікування препаратами заліза, прихильності до неї, вартості, можливості забезпечити судинний доступ без шкоди для можливості створення судинного доступу в майбутньому.

Питання 4: чи потрібно контролювати показники обміну заліза?

Відповідна рекомендація KDIGO.

2.2.1. Оцінка обміну заліза (TSAT та феритин) має бути проведена щонайменше – кожні три місяці лікування ЕСП, а також для прийняття рішення про початок та продовження лікування залізом, (немає ступеню доказовості). Отже через 3 місяці лікування залізом, необхідно перевірити показники обміну заліза на предмет ліквідування дефіциту заліза.

Питання 5: чи може хронічний холецистит бути причетним до виникнення анемії у нашої хворої?

Безумовно, наявність хронічної інфекції, особливо загострення вносять особливості у діагностичний пошук (клінічна картина, підвищення температури тіла, С реактивний білок), пояснює істотне збільшення феритину (гостро фазовий білок) при низьких показниках TSAT, посилює хронічне запалення та вносить свою частку у анемію при ХХН, як-то додаючи до нефрогенної анемії анемію хронічного запалення. Крім того наявність хронічного запалення вносить свої корективи в лікування пацієнта.

Відповідна рекомендація KDIGO.

2.4.1. Бажано уникати внутрішньовенного призначення препаратів заліза при активних системних інфекціях (немає ступеню доказовості).

Залізо є необхідним елементом для росту та проліферації більшості патогенних мікроорганізмів (бактерії, віруси, гриби, паразити, гель-

мінти), впливає негативно на імунну систему та реакцію організму на мікроби. Деякі теоретичні та експериментальні роботи свідчать, що залізо може погіршити перебіг інфекцій, хоча клінічних досліджень небагато.

Відповідна рекомендація KDIGO.

3.1. Пацієнтам з ХХН та анемією бажано виключити усі причини анемії, які можливо скорегувати (включаючи дефіцит заліза та стан запалення) до початку терапії ЕСП (немає ступеню доказовості).

Наявність активного запалення є показанням до його лікування в першу чергу. У пацієнта з запальним процесом, включаючи бактеріальні та вірусні інфекції, корекція запального процесу вже сама по собі може привести до покращення показників анемії.

Що ж стосується нашої пацієнтки, відсутність клінічної картини загострення хронічного холециститу, нормальний показник С реактивного протеїну, виключив причетність інфекційного вогнища до анемії.

Питання 6: що робити після ліквідації залізодефіциту, якщо показники гемоглобіну будуть залишитися <100 г/л?

Відповідні рекомендації KDIGO.

3.2. Пацієнтам з ХХН та анемією призначення лікування ЕСП має відбуватися з урахуванням потенційних переваг відміни або мінімізацій гемотрансфузій і пов'язаних з анемією симптомів та ризиком шкоди для окремих пацієнтів (інсульт, втрата судинного доступу, гіпертензія) (1B).

3.4.1. Дорослим пацієнтам з ХХН, які не лікуються діалізом, при концентрації гемоглобіна > 100г/л не рекомендовано призначити лікування ЕСП (2D).

3.4.2. Дорослим пацієнтам з ХХН, які не лікуються діалізом, при концентрації гемоглобіна < 100г/л рекомендовано індивідуалізувати рішення про початок лікування ЕСП виходячи із швидкості зниження гемоглобіна, попередньої відповіді на лікування залізом, потреби в гемотрансфузіях, ризиків, пов'язаних з призначенням ЕСП, наявності симптомів анемії (1C).

3.5.1. У дорослих пацієнтів з ХХН рекомендовано не використовувати ЕСП для досягнення рівня гемоглобіна вище 115 г/л (2C).

3.5.2. Індивідуалізація терапії необхідна деяким пацієнтам для покращення якості життя при рівнях гемоглобіна вище 115 г/л за їх готовністю прийняти ризику (немає ступеню доказовості).

3.6. Усім дорослим пацієнтам з ХХН не рекомендовано призначити ЕСП для збільшення цільового рівня гемоглобіна понад 130 г/л (1A).

Питання 7: як вводити у пацієнтки, при необхідності ЕСП, як часто та який препарат використовувати?

Відповідні рекомендації KDIGO.

3.9.2. Пацієнтам з ХХН на додіалізній стадії та з ХХН V стадії на перитонеальному діалізі рекомендовано підшкірне введення препарату (2C).

3.10. Рекомендовано визначати частоту призначення ЕСП на підставі стадії ХХН, умов лікування, аналізу попередньої ефективності, переносимості, переваг з боку пацієнта та типу ЕСП (2C).

3.11.1. Рекомендовано вибрати ЕСП на підставі фармакодинаміки, безпечності, клінічних даних, вартості та доступності (1D).

3.11.2. Рекомендовано використовувати тільки ЕСП схвалені незалежними регуляторними органами. Серед “копійованих” ЕСП рекомендовано використовувати істинні біоаналоги (2D).

Таким чином, прийнявши до уваги рекомендації KDIGO та існуючу клінічну ситуацію (швидкість падіння гемоглобіна та ШКФ, ризик гемотрансфузій, наявність/відсутність симптомів анемії, вік пацієнта, показники якості життя пацієнта та його прагнення) лікар сам визначає доцільність призначення ЕСП.

ВИСНОВОК: наша пацієнтка з ХХН повинна була своєчасно бути обстежена на анемію, чого не було зроблено, першим кроком після уточнення діагнозу анемії було визначення причетності хронічного холециститу до існування анемії та ліквідація констатованого залізодефіциту. Після нормалізації показників обміну заліза (приріст гемоглобіну склав 13 г/л) рівень гемоглобіну залишався <100 г/л і становив 96 г/л. Пацієнтці був призначений метоксиполіетиленгліколь-епоетин бета (мірцера) в дозі 60 мкг кожні 2 тижні. Через 1 місяць рівень гемоглобіна становив 108г/л. Введення мірцери продовжено у дозі 100 мкг один раз на місяць. На сьогодні пацієнтка живе з рівнем НЬ-110-115г/л. Аналіз клінічного випадку свідчить, що ведення хворого на ХХН з анемією потребує знань, ерудиції, скрупульозності. Як лікар, так і пацієнт мають розуміти важливість вирішення проблеми і бути разом у досягненні мети.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter. - Suppl.* – 2012. - № 2. – P. 279–335.

Надійшла до редакції 20.11.2012
Прийнята до друку 27.11.2012

© Кулизький М.В., 2012

УДК: 616.61-085.38-073.27-052

М.В.КУЛИЗЬКИЙ

ГЕМОДІАФІЛЬТРАЦІЯ ЯК ШЛЯХ ПОКРАЩЕННЯ АДЕКВАТНОСТІ ДІАЛІЗНОЇ ТЕРАПІЇ

M.V.KULYZKYI

HEMODIAFILTRATION AS A WAY TO IMPROVE DIALYSIS ADEQUACY

ДУ “Інститут нефрології НАМН України”, Київ

Ключові слова: дифузія, конвекція, гемодіаліз, гемодіафільтрація, інтрадіалізні ускладнення, анемія, еритропоетин стимулюючі засоби, режим лікування.

Keywords: diffusion, convection, hemodialysis, hemodiafiltration, intradialysis complications, anemia, erythropoietin stimulating agents, treatment.

Резюме: у статті описано фізичні принципи конвективних модальностей діалізної терапії, наведено дані про вплив гемодіафільтрації на частоту інтрадіалізних ускладнень, анемію, мінеральний обмін, елімінацію β 2-мікроглобуліну та інших середньо молекулярних сполук, смертність пацієнтів з ХХН-ВД.

Summary: the article describe physical principles of convective dialysis modalities, show data about positive influences of hemodiafiltration to frequency of intradialysis complications, anemia, mineral disturbance, elimination of β 2-microglobulin and other middle molecular substances, mortality of patients with CKD-VD.

На сьогодні «штучна нирка» є найбільш вдалою спробою замінити біологічний орган. Проте, якщо ми порівнюємо можливості діалізної терапії з можливостями нативних нирок, виявляється, що гемодіаліз не може повністю замінити навіть екскреторну функцію нирок. Вода, електроліти та метаболіти виводяться не постійно, а періодично. Швидке видалення значних об'ємів рідини протягом ГД є причиною небажаних геодинамічних розладів – падіння або підвищення артеріального тиску, м'язових судом та інше.

Видалення речовин під час ГД відбувається лише шляхом дифузії, що дає змогу виводити речовини з молекулярною вагою до 1000 Да. Нирка людини виводить субстанції з молекулярною вагою до 60000 Да. При цьому усунення низькомолекулярних речовин відбувається шляхом дифузії, а речовин з більшою молекулярною вагою – за рахунок конвекції, яка відсутня при проведенні гемодіалізу. До речовин, що належать до “середньомолекулярних” сполук і, відповідно, виводяться шляхом конвекції відносяться поліпептиди, b_2 -мікроглобулін, індоли, алкалоїди, амінокислоти, міоїнозитол, гліколи, лізоцим. Паратиреоїдний гормон, натрійуретичний пептид, глюкагон, соматостатин, гастрин, пролактин виводяться через конвекцію. І хоча діалізна терапія дозволяє більше 2000000 пацієнтам у

всьому світі жити десятиріччями, працювати і залишатись соціально активними, удосконалення діалізної терапії має за мету видалення рідини та продуктів обміну більш надійним та таким, що краще переноситься пацієнтами процесом зі спектром видалення речовин, що наближується до фізіологічного. Про підходи до визначення адекватності діалізною терапії, шляхи підвищення цієї адекватності шляхом збільшення тривалості та частоти сеансів класичного гемодіалізу ми вже розповідали у статті «Гемодіаліз при лікуванні ХХН Vст. – чи доцільно проводити його більше?» [1]. Зараз спробуємо розібратись - чи можливо підвищити адекватність діалізної терапії не за рахунок лише кількості, а за рахунок якості процедури.

Під час класичного ГД видалення уремічних токсинів відбувається за рахунок дифузії. Дифузія – це проходження кристалоїдних розчинів проходити через напівпроникну мембрану в залежності від різниці концентрації речовини по обидва боки мембрани, тобто у бінарній системі А та Б відбувається дифузія А за рахунок градієнту концентрації А. Розчинені у крові та діалізаті речовини дифундують через діалізну мембрану у напрямку меншої концентрації, тобто якщо концентрація певної речовини у крові вища ніж у діалізаті, то ця речовина буде переноситись у діалізаті, і навпаки. Трансмембранний масообмін відбувається до тих пір, поки концентрація метаболітів по обидва боки мембрани не зрівняється. Загально визнаної теорії дифузії у рідинах не існує. Серед існуючих найбільш цікавою та емпірично підтвердженою є гідродинамічна теорія [2].

Кулизький Микола Володимирович

Тел. (044) 455 93 86

Ця теорія приймає за основу рівняння Нернста-Енштейна, що визначає коефіцієнт дифузії поодинокі частинки або молекули розчиненої речовини А у нерухоме середовище В:

$$D_{AB} = kT * u_A / F_A \quad (1), \text{ де:}$$

D_{AB} – коефіцієнт дифузії частинки;
 k – постійна Больцмана;
 T – температура;
 u_A – швидкість руху частинки;
 F_A – сила, що обумовлює рух частинки.

причому u_A / F_A – «рухливість» частинки А (тобто швидкість, що встановилась під дією сили). Залежність між силою та швидкістю для твердої сфери, що рухається у «повзучому потоці» можна отримати з гідродинаміки. Якщо прийняти до уваги можливість «ковзання» на поверхні розділу середовищ, отримуємо:

$$F_A = 6\pi\mu_B u_A R_A (2\mu_B + R_A\beta_{AB}) / (3\mu_B + R_A\beta_{AB}) \quad (2), \text{ де:}$$

μ_B – в'язкість чистого розчинника;
 R_A – радіус дифундуючої молекули;
 β_{AB} – коефіцієнт тертя ковзання.

У випадку відсутності тенденції до прилипання рідини до поверхні дифундуючої частинки відсутня ($\beta_{AB} = 0$), рівняння (2) переходить у відношення

$$F_A = 4\pi\mu_B u_A R_A \quad (3)$$

А рівняння (9) – у вираз:

$$D_{AB}\mu_B = kT / 4\pi\mu_B u_A R_A \quad (4)$$

Далі теорія свідчить, що D_{AB} повинен змінюватись зі зміною розміру дифундуючих частинок (2). Гідродинамічна теорія підтверджує, що важливим чинником є також форма дифундуючої частинки, оскільки коефіцієнт тертя зростає приблизно у два рази при збільшенні співвідношення довжини частинки до її ширини від 1 до 10.

Отже окрім концентрації швидкість дифузії істотно залежить від молекулярної ваги речовини. Чим більший розмір молекули речовини, тим з меншою швидкістю буде відбуватися її перенос через мембрану (4). Тому кліренс (очищаюча здатність) діалізатора високий для низькомолекулярних метаболітів, у той час як білки плазми не проходять через діалізну мембрану.

Кліренс (СІ) – це об'єм крові або плазми, що повністю очищується від певного метаболіту за одиницю часу. Найбільш поширеними речовинами для визначення кліренсів діалізатору є сечовина, креатинін, фосфати, вітамін В₁₂. Кліренс діалізатора залежить від швидкості перфузії крові (формула 1), матеріалу, з якого виготовлено мембрану та площі поверхні мембрани діалізатора.

$$CI = Q_{BI} * (C_{BI} - C_{BO}) / C_{BI} + Q_f * C_{BO} / C_{BI}, \quad (5)$$

де: C_{BI} – концентрація речовини на вході у діалізатор;
 C_{BO} – концентрація речовини на виході з діалізатора;
 Q_{BI} – швидкість перфузії крові;
 Q_f – швидкість ультрафільтрації.

Друга частина формули враховує саме конвективний транспорт речовин за рахунок фільтрації [4].

У 60-х роках технічні питання забезпечення ГД були вирішені і досить значна кількість пацієнтів з ХНН отримували лікування гемодіалізом. Але значні успіхи діалізної терапії, що дозволяла підготувати пацієнтів до трансплантації нирок, залишали нез'ясованим невідповідність між коригованим рівнем сечовини, креатиніну та сечової кислоти та наростанням уремичної симптоматики у вигляді полінейропатії, перикардитів та т.п. До того ж гемодіаліз залишав багато невирішених питань, зокрема – підтримання стабільної гемодинаміки, особливо у пацієнтів з дискредитованою серцево-судинною системою; до діалізної програми у цілому, результати якої затьмарені великою кількістю таких важких ускладнень, як діалізний амілоїдоз, вторинний гіперпаратиреоз, кісткова патологія, ураження серцево-судинної системи та ін. [3]. У той час було помічено, що у пацієнтів на перитонеальному діалізі, коли кліренс низькомолекулярних речовин нижчий ніж під час гемодіалізу, полінейропатія не розвивалася. У 1975 – 1976 роках Берестом та співав. використали методику розділення сироватки крові, сечі та діалізного розчину та виділили ряд фракцій з різною молекулярною вагою. Одна з фракцій з масою 1000 – 2000 Да завжди виявлялась у сироватці хворих на ХНН і виділялась з сечі. У подальшому її розділили на 7 субфракцій – субфракція речовин з молекулярною вагою 1200 – 1400 Да завжди виявлялась при важкому перебігу уремії. Як наслідок цього з'явилась гіпотеза “середніх молекул”. Хоча автори і не змогли виявити залежність між вмістом середніх молекул уремичних речовин і концентрацією сечовини та креатиніну, і теорія середніх молекул виявилась не переконливою, проте вона все ж зайняла своє місце у теорії розвитку уремії. Хендерсон та співав. запропонували гемофільтрацію (ГФ) як метод лікування термінальної уремії. Проте, хоча процедура добре переносилась хворими, добре відбувалось видалення “середніх молекул”, кліренс сечовини та креатиніну був незадовільним і ГФ не зайняла свого місця серед методів замісної терапії ХНН. На рисунку 1 відображено кліренси речовин при ГД(суцільна лінія) та ГФ(пунктир). Видно, що кліренси низькомолекулярних речовин при ГД суттєво вище, аніж при ГФ; з середньо молекулярними сполуками ситуація зворотна [24].

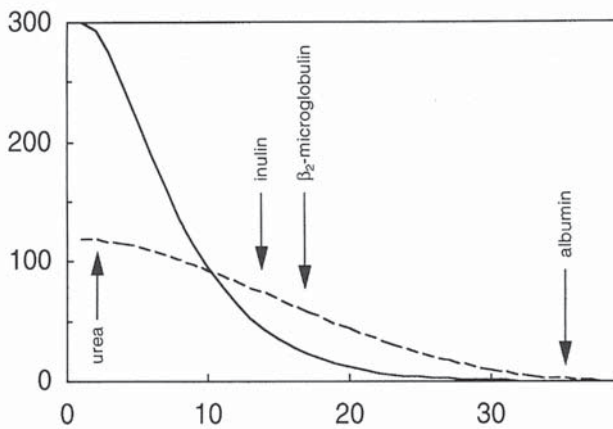


Рис. 1. Кліренси різних речовин при ГД та ГФ [24].

Тому Лебер у 1978 році запропонував об'єднати метод гемодіалізу, заснований на принципі фільтрації, та гемофільтрацію, засновану на принципі конвекції – з'явився новий метод лікування термінальної ХНН – гемодіафільтрація, що поєднувала переваги обох методів [23]. З рисунку 2 видно, що кліренси низькомолекулярних речовин майже не відрізняються при ГД(суцільна лінія) та ГДФ(штрих – об'єм заміщення 80 мл/хв., пунктир 120 мл/хв), тоді як зі зростанням молекулярної ваги кліренси при ГДФ вищі, причому зростають зі зростанням конвекції [24].

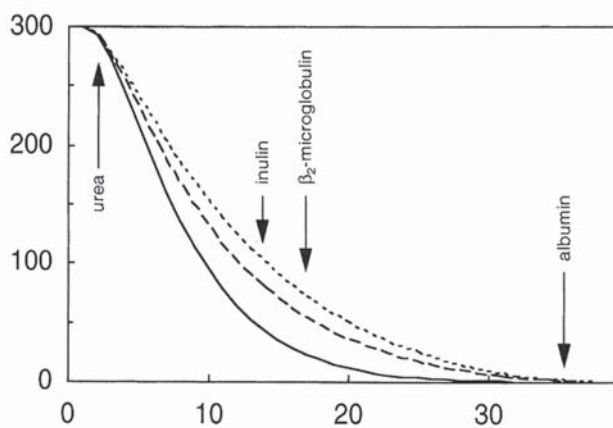


Рис. 2. Кліренси різних речовин при ГД та ГДФ постдилюція (80мл/хв. та 120мл/хв) [24].

Оразу ж слід зазначити, що існують різні варіанти заміщення розчином при ГДФ. Залежно від цього виділяють предилюцію – переважне видалення середньомолекулярних сполук при зниженні кліренсів за сечовиною та креатиніном (рис. 3), постдилюцію – повноцінне (у порівнянні з ГД) видалення низькомолекулярних сполук та дещо нижче (у порівнянні з предилюцією) видалення середньомолекулярних [24], змішана (пре- та пост-) та міддилюція – введення розчину у кров'яний сектор діалізатора.

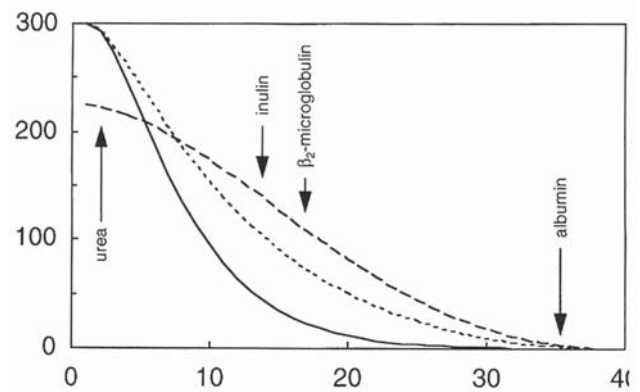


Рис. 3. Кліренси різних речовин при ГД, ГДФ постдилюція (120мл/хв) та ГДФ предилюції (450мл/хв) [24].

Останні дві через технічні складності та потребу спеціальної апаратури на даний час широко не використовуються, хоча і засвідчують обнадійливі результати. З перших двох варіантів ГДФ у режимі предилюції має переваги лише у видаленні середньо молекулярних сполук, тому частіше використовують ГДФ у режимі постдилюції, яка оптимально поєднує переваги ГД та ГДФ та має позитивний вплив на гемодинамічну стабільність під час процедури.

Слід зазначити переосмислення відношення до ГДФ протягом останніх 10 років. Можливо надії, які покладали на цей метод, були занадто вимогливими, тому інтерес до ГДФ істотно зменшився і деякі автори взагалі вважали цю модальність діалізу непотрібною. Разом з тим вирішення певних організаційних проблем, зокрема розроблення апаратів, що готували заміщуючий розчин on-line та подальші роботи знову відновили цей інтерес. У рекомендаціях ЕВРГ [16] серед режимів діалізу, що мають зменшити показники захворюваності, смертності та частоти інтрадіалізних ускладнень вказують класичну ГДФ та щоденну ГДФ. Конвективні методики також покликані зменшити пізні ускладнення діалізною терапією, зокрема діаліз-обумовленого амілоїдозу (ІІІ), покращення контролю гіперфосфатемії (ІІ), зниження підвищеного серцево-судинного ризику (ІІ) та покращення контролю анемії (ІІІ).

Описані в літературі переваги ГДФ можна згрупувати наступним чином: більш стабільна гемодинаміка під час процедури(постдилюція), краще видалення середньо молекулярних сполук, зокрема β_2 -мікроглобуліну, зменшення явищ хронічного запалення, позитивний вплив на мінеральний обмін, позитивний вплив на еритропоез, покращення якості життя та виживання пацієнтів з ХНН-VD.

Вагомою перевагою гемодіафільтрації є більш стабільний гемодинамічний профіль [42]. Під час сеансів ГДФ значно рідше спостерігаються епізоди гіпотензії, що особливо важливо

у пацієнтів зі значною вагою тіла, коли потрібно забезпечити значні об'єми ультрафільтрації, у пацієнтів похилого віку та у хворих на цукровий діабет, зважаючи на порушення адекватності вазомоторних реакцій у цих групах пацієнтів [33]. Lim P. та співавтори порівняли вплив ГДФ та ГД протягом 6 місяців у 10 пацієнтів з використанням високопоточних діалізаторів на видалення різних речовин та частоту інтрадіалітичних ускладнень. При використанні ГДФ частота епізодів ІДГ знизилась з 7,7% до 2,2%, а частота м'язових судом з 9,6% до 4,7% [26]. У іншому дослідженні ГДФ з об'ємом заміщення 2,5 літри на годину була так само ефективна, як і при проведенні ГД з температурою діалізату 35,5°C, причому ефект був об'єм залежним [40].

Окремо слід розглянути застосування ГДФ з метою корекції стану мінерального обміну. Теоретичним підґрунтям цього є забезпечення ГДФ значно кращого виведення фосфатів, порівняно з стандартним гемодіалізом [39], та видалення паратиреоїдного гормону безпосередньо, що не відбувається у процесі стандартного гемодіалізу. Згідно даних W. Lornou ГДФ у режимі постдіалітичній з об'ємом заміщення 100 мл/хв. дозволяла видаляти 1159 ± 296 мг фосфатів проти 972 ± 312 мг при високо поточному ГД ($P < ,001$); рівень видалення фосфатів при ГДФ склав 63,3%, тоді як при ГД лише 5,6% [30]. Схожі дані наводить Minutolo R. – видалення фосфатів було достовірно вищим при ГДФ (1171 ± 90 versus 814 ± 79 мг; $P < 0,05$), а через 3 місяці лікування фосфор сироватки крові пацієнтів групи ГДФ знизився з $5,8 \pm 0,2$ до $4,4 \pm 0,3$ мг/дл; ($P < 0,05$), тоді як у групі пацієнтів на ГД не змінився [31].

Якщо позитивний вплив ГДФ на рівень фосфору сироватки крові достатньо описаний у іноземними авторами, то вплив ГДФ на рівень ПТГ описаний істотно гірше. Здатність ГДФ знижу-

вати рівень ПТГ була помічена ще у 80-х роках. Цей ефект пояснювали різними механізмами. Першою гіпотезою була зміна концентрації кальцію сироватки крові, що відбувались під час процедури завдяки інфузії заміщувачого розчину [6]. Після цього зміни рівня ПТГ пояснювали абсорбцією ПТГ на мембрані діалізатора [15], [41] однак зниження рівня ПТГ за рахунок "абсорбції" не відмічали при проведенні стандартного ГД з використанням мембран, ідентичних за хімічними властивостями мембранам при проведенні ГДФ. І лише згодом була висунута гіпотеза про механічне видалення ПТГ завдяки конвекційному транспорту, що має місце при ГДФ та відрізняє ГДФ від стандартного гемодіалізу. Дослідження, які проводились нами показали що ГДФ не лише здатна достовірно знижувати рівень ПТГ під час однієї сесії [22] (з 816 ± 150 пг/мл до 455 ± 132 пг/мл ($p=0,02$), але й те що цей ефект зберігається через 2 доби після ГДФ 550 ± 95 пг/мл vs $988,2 \pm 166$ пг/мл до ($p=0,017$), тобто перед другою процедурою діалізу протягом тижня та нівелюється через 4 доби ($p = 0,5$), тобто перед третьою процедурою діалізу протягом тижня [21].

Багато робіт показують, що при проведенні ГДФ порівняно з низько- та високопоточним ГД краще видаляються середньо молекулярні речовини, такі як β_2 -мікроглобулін, цистатин С та реїнолзв'язаний протеїн [20], лептин [36], та навіть протеїн зв'язаний р-крезол [7].

Застосування ГДФ дозволяє знизити частоту діалітичного амілоїдозу [34] завдяки видаленню β_2 -мікроглобуліну [19]. За даними Lornou. W. При проведенні ГДФ видаляється від 180 до 250 мг β_2 -мікроглобуліну, тоді як за рівних інших параметрах під час високопоточного ГД лише 70-100 мг, причому кліренс β_2 -мікроглобуліну зростає зі збільшенням об'єму заміщення (рис. 4) [29].

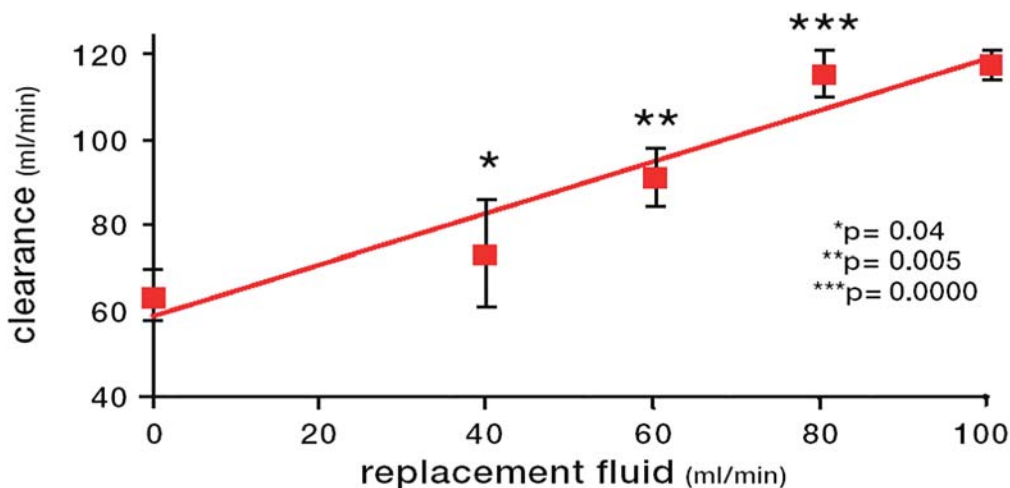


Рис. 4. Кліренс β_2 -мікроглобуліну при ГДФ.

R. Muntz та співавтори під час проспективного обсерваційного дослідження у 31 пацієнтів, які протягом 4 років лікувались ГДФ [32] показали, що перевід на ГДФ супроводжується достовірним зниженням постдіалізного рівня β_2 -мікроглобуліну з 17,3 мг/л до 7,41 мг/л через 6 місяців ($p < 0,0001$) і до 9,94 мг/л через 4 роки ($p < 0,0001$). До того ж достовірно збільшився Kt/V з 1,26 до 1,47 через 6 місяців лікування ($p < 0,0001$) і до 1,5 через 4 роки лікування ($p < 0,0001$).

Аналіз даних дослідження НЕМО показав, що переддіалізний вміст β_2 -мікроглобуліну у сироватці крові пацієнтів не лише асоціюється з розвитком карпального синдрому, але й істотно впливає на рівень загальної смертності, причому збільшення рівня β_2 -мікроглобуліну на 10 мг/л призводить до зростання ризику смерті на 1,11 [13].

Locatelly F. та співавтори проаналізували дані Ломбардійського Реєстру Нефрології та Діалізу. Ретроспективно було проаналізовано 6444 пацієнти, що лікувались діалізними методами з 1983 по 1995 роки. Ризик смерті у пацієнтів, які лікувались конвективними методами (ГДФ або ГФ) був на 10% нижчий, аніж у пацієнтів які лікувались стандартним ГД, а ризик оперативного втручання з приводу карпального синдрому, який у діалізних пацієнтів є наслідком накопичення β_2 -мікроглобуліну, у цієї групи пацієнтів виявився на 42% нижчим, аніж у групі стандартного ГД [27]. З 1082 пацієнтів, які лікувались конвективними методами, 894 були переведені зі стандартного ГД з різних причин.

Іншою перевагою ГДФ є зростання рівню гемоглобіну та гематокриту [5] у порівнянні зі стандартним ГД, а також зниження дози еритропоєтину задля досягнення цільового рівня цих показників [10, 38]. Vonforte G. зі співавторами аналізували результати лікування ГДФ 32 пацієнтів протягом 9 місяців [10]. Нв пацієнтів достовірно збільшився без збільшення дози ЕСЗ з $11 \pm 1,7$ г/дл до $12 \pm 1,8$ г/дл ($p < 0,01$) через 6 міс і до $12 \pm 1,6$ г/дл ($p < 0,05$) через 9 місяців. Для до-

сягнення цільового рівня Нв $10,6 \pm 0,9$ г/дл спочатку використовували $99,8 \pm 50,4$ Од/кг/тиж, через 3 міс $76,2 \pm 43$ Од/кг/тиж ($p = 0,007$), через 6 місяців $64,3 \pm 37$ Од/кг/тиж ($p = 0,0006$) і через 9 місяців $59,4 \pm 38,6$ Од/кг/тиж ($p = 0,0007$). Lajos Vaslaki у контрольованому рандомізованому дослідженні 70 пацієнтів показав, що лікування ГДФ асоціювалось зменшенням дози ЕСЗ (при ГДФ 4913 vs. ГД 5492 ЕД/тиж, $p = 0,02$) [38].

Це може бути пояснено елімінацією середньо- та високомолекулярних сполук, що є інгібіторами гемопоезу, зокрема паратиреоїдного гормону гомоцистеїну, які пригнічують процес кровотворення та негативним чином впливають на серцево-судинну систему [28,17,14]. B.V. Stefánsson повідомляє, що через 2 місяці лікування у групі пацієнтів, які лікувались ГДФ 25-гепцидин був на 38% меншим, ніж у групі ГД, середня доза ЕСЗ у групі ГД склала 163 Од/кг/тиж, тоді як у групі ГДФ 136 Од/кг/тиж ($p < 0,05$) [37].

Описано позитивний вплив ГДФ на ліпідний профіль пацієнтів у вигляді зниження рівня тригліцеридів та ліпопротеїдів низької щільності [8].

Протягом останнього часу багато обсерваційних досліджень з великих баз даних доповідають про зниження ризику смерті пацієнтів, які лікуються високопоточним ГД [9]. У деяких дослідженнях такі результати пов'язують з більшим видаленням уремічних токсинів середньої молекулярної маси [35, 25] незалежно від біосумісності цих мембран. При аналізі результатів НЕМО використання високопоточних мембран не вплинуло на загальну смертність взагалі, але зменшило загальну смертність у підгрупі пацієнтів з тривалістю лікування ГД понад 3,7 роки [12]. За результатами дослідження DOPPS [11] у 2165 пацієнтів застосування ГДФ після врахування віку, статі, 14 коморбідних станів та часу діалізу показане зниження ризику смерті на 35% ($r = 0,65$, $P = 0,01$) у порівнянні з низькопоточними мембранами (рис. 5).

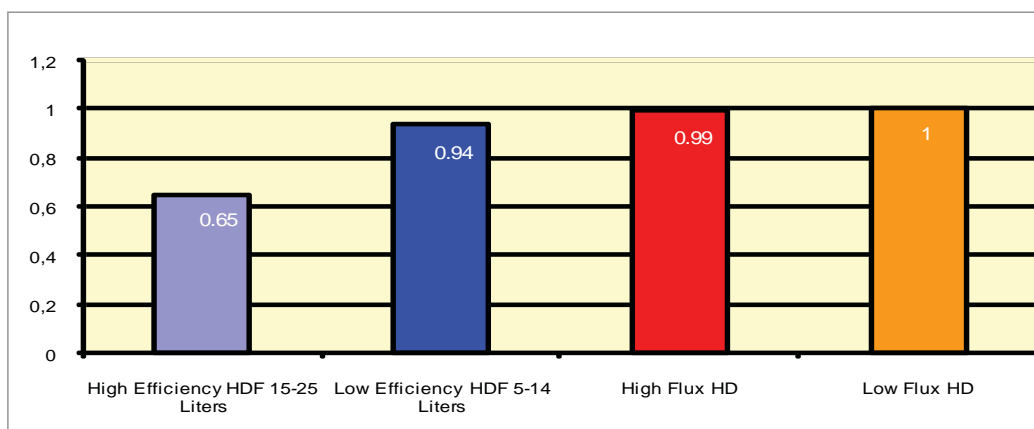


Рис. 5. Ризик смерті пацієнтів при різних модульностях лікування

Цікаві результати аналізу бази даних EuCliD2 з 56 клінік у Чехії, Венгрії, Італії та СК. Досліджували 2564 пацієнтів, з яких 394 лікувались ГДФ та 2170 ГД протягом року. Пацієнти в групі ГДФ мали більшу вагу та більш тривалий час лікувались ЗНТ. ГДФ асоціювалась з 42,7% зниженням ризику смерті. Після врахування віку, статі, коморбідності та тривалості ЗНТ ризик смерті знизився на 35,3% [18].

З точки зору доказової медицини висновки робити рано, адже як завжди потрібні великі контрольовані рандомізовані дослідження. Разом з тим всі накопичені дані свідчать на користь гемодіафільтрації, навіть економічні аспекти, якщо ми будемо рахувати всі гроші, які витрачаються на лікування пацієнта, а не лише розхідні матеріали. На мою ж думку так само як світовою тенденцією вже став перехід на вископоточний діаліз незважаючи на відсутність достатньої доказової бази, наступний крок, який вже почався — це перехід від гемодіалізу на гемодіафільтрацію як основну модальність діалісної терапії.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Кулизький М.В. Гемодіаліз при лікуванні ХХН Вст. — чи доцільно проводити його більше? // Український журнал нефрології та діалізу. - №3(27). — 2010. — С. 62-68.
2. Новоселов А.Г. Справочник по молекулярной диффузии в системах газ—жидкость и жидкость—жидкость / Новоселов А.Г., В.Б. Тишин, А.Б.Дужий // http://chemanalytica.com/book/povuu_spravochnik_khimika_i_tekhnologa/10_protssesy_i_apparaty_khimicheskikh_tekhnologiy_chast_II/7220.
3. Строчков А.Г. Конвективные методы лечения. Современные аспекты заместительной терапии при почечной недостаточности. - 1998. -С.59-64
4. Хванг С.-Т. Мембранные процессы разделения / Хванг С.-Т., К.Каммермейер [под ред. Ю.И.Дытнерского]// — М.: Химия, 1981.
5. О.Б. Рыбакова, А.Ю. Денисов, В.Ю. Шило Эффективность гемодиализа и гемодиализации on-Line в лечении анемии у больных с терминальной ХПН/ Нефрология. - 2003. — Т. 7, приложение 1..
6. Argilés A., Mion C. M., Thomas M. Calcium balance and intact PTH variations during haemodiafiltration // Nephrol Dial Transplant. — 1995. — Vol.10. - № 11. — P. 2083-2089.
7. Bammens B. Removal of the protein-bound solute p-cresol by convective transport: a randomized crossover study / Bammens B., Evenepoel P., Verbeke K., Vanrenterghem Y. // Am J Kidney Dis. — 2004. — Vol.44. — P. 278-285.
8. Blankestijn P.J. High-flux dialysis membranes improve lipid profile in chronic hemodialysis patients / Blankestijn P.J., Vos P.F., Rabelink T.J., van Rijn H.J., Jansen H., Koornans H.A. // Journal of the Am Soc of Nephrology. — 1995. — Vol.5. - №9. — P.1703-1708.
9. Bloembergen W.E. Relationship of dialysis membrane and cause-specific mortality / Bloembergen W.E., Hakim R.M., Stannard D.C. //Am J Kidney Dis. — 1999. — Vol.33. — P. 1-10.
10. Bonforte G. Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line-prepared substitution fluid / Bonforte G., Grillo P., Zerbi S., Surian M. // Blood Purif. — 2002. — Vol.20. - №4. — P.357-63.
11. Canaud B. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS / Canaud B., Bragg-Gresham J.L., Marshall M.R. // Kidney Int. — 2006. — Vol.69. — P.2087-2093.
12. Cheung A.K. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study / Cheung A.K., Sarnak M.J., Yan G. // Kidney Int. — 2004. — Vol. 65. — P.2380-2389.
13. Cheung A.K. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study / Cheung A.K., Rocco M.V., Yan G., Leypoldt J.K., Levin N.W. et al. // J Am Soc Nephrol. — 2006. — Vol.17. - №2. — P.546-55.
14. Cianciaruso B. Effect of high-flux hemodialysis on anemia correction of ESRD patients. Sample size assessment for a randomized controlled trial (rct) / Cianciaruso B., Di Benedetto A., Memoli B., Buccino G., Di Donato R. et al. // World Congres of Nephrology 2003 World Congres of Nephrology 2003 W454.
15. Defrancisco A.L.M. Dialysis membranes and PTH changes during hemodialysis in patients with secondary hyperparathyroidism / Defrancisco A.L.M., Amado J.A., Prieto M., Alcalde G., Decastro S.S., Ruiz J.C., Morales P., Arias M. // Nephron. — 1994. — № 4. — P.442-446.
16. EBPG guideline on dialysis strategies //Nephrol Dial Transplant. — 2007. — Vol. 22. - Suppl. 2. — P. 5-21.
17. Garozzo M. Hyperhomocysteinemia and the adequacy of standart hemodialysis and ON-LINE hemodiafiltration / Garozzo M., Urso S., Milone F., Battaglia G.// World Congres of Nephrology 2003 World Congres of Nephrology 2003 W 476.
18. Jirka T. The impact of on-line haemodiafiltration (HDF) on patient survival: results from a large network database / Jirka T., Cesare S., De Benedetto A. // The XLII ERA/EDTA Congress; June 4-7, 2005; Istanbul, Turkey. Abstract SO44.
19. 19/24. Krieter D.H. Beta(2)-microglobulin removal by extracorporeal renal replacement therapies / Krieter D.H., Lemke H.D., Canaud B., Wanner C. // Biochim Biophys Acta. — 2005. — Vol.1753. — №1. — P.146-53.
20. Krieter D.H. Clinical cross-over comparison of mid-dilution hemodiafiltration using a novel dialyzer concept and postdilution hemodiafiltration / Krieter D.H., Falkenhain S., Chalabi L., Collins G., Lemke H.D., Canaud B. // Kidney Int. — 2005. — Vol. 67. — P.349-356.
21. Kulyzkyi M. Duration of the serum PTH level decrease after hemodiafiltration // Nephrology Dialysis Transplantation/ - 2006. — Vol.21. — Suppl.4. — P. 227.

22. *Kulyzkyi M.* Hemodiafiltration as an effective method for parathyroid hormone removal / Kulyzkyi M., Kolesnyk M.O., Dudar I.O. // *Nephrology*. – 2005. – Vol.10. – Suppl. – P. 201.
23. *Leber H.W.* Simultaneous hemofiltration/hemodialysis an effective alternative to hemofiltration and convectional hemodialysis in the treatment of uremic patient/ Leber H.W., Wizemann V., Goubeaud G., Rawer P., Schütterle G. // *Clin Nephrol*. – 1978. – Vol. 9. – P. 115.
24. *Leybold J.K.* Solute fluxes in different treatment modalities// *Nephrol Dial Transplant*. – 2000. – Vol.15. – Suppl. L. – P. 3-9.
25. *Leybold J.K.* Effect of dialysis membranes and middle molecule removal on chronic hemodialysis patient survival / Leybold J.K., Cheung A.K., Carroll C.E. // *Am J Kidney Dis*. - 1999. – Vol.33. – P.349-355.
26. *Lim P.-S.* Clinical experience with on-line hemodiafiltration / Lim P.-S., Lin H.-M., Yen C.-H. // *Acta Nephrologica*. – 1996.–Vol.10.–P.127-132.
27. *Locatelli F.* Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments / Locatelli F., Marcelli D., Conte F., Limido A., Malberti F., Spotti D. // *Kidney International*. – 1999. – Vol.55. – P.286-293.
28. *Locatelli F.L.* The modality of dialysis treatment: does it influence the response to erythropoietin treatment / Locatelli F.L., del Vecchio // *Nephrol Dial Transplant*. – 2001. – Vol.16. – P.1971-1974.
29. *Lornoy W.* On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin. Long-term clinical observations / Lornoy W., Becaus I., Billioux J.M., Sierens L., Van Malderen P., D'Haenens P. // *Nephrol Dial Transplant*. – 2000. – Vol.15. – P.49-54.
30. *Lornoy W.* Impact of Convective Flow on Phosphorus Removal in Maintenance Hemodialysis Patients / Lornoy W., De Meester J., Becaus I. // *J Am Soc Nephrol*. – 2006. – Vol. 17. – P. 546-555.
31. *Minutolo R.* Postdialytic rebound of serum phosphorus: pathogenetic and clinical insights / Minutolo R., Bellizzi V., Cioffi M., Iodice C. // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2002. – Vol. 13. – P.1046-1054.
32. *Munoz R.* Online hemodiafiltration: 4 years of clinical experience / Munoz R., Gallardo I., Valladares E. // *Hemodialysis International*. – 2006. – Vol.10. – P.28-32.
33. *Mion M.* Hemodiafiltration in high-cardiovascular risk patient / Mion M., Kerr P.G., Argiles A. // *Nephrol Dial Transplant*. - 1992. – Vol.7. – P. 453-455.
34. *Nakazawa R.* Comparison of 2-microglobulin removal during haemodialysis, haemodiafiltration and direct haemoperfusion / Nakazawa R., Nakamura M.A. // *Neph Dial Transplant*. – 1997. – Vol. 12. – P. 9.
35. *Port F.K.* Mortality risk by hemodialyzer reuse practice and dialyzer membrane characteristics: results from the USRDS dialysis morbidity and mortality study / Port F.K., Wolfe R.A., Hulbert-Shearon T.E. // *Am J Kidney Dis*. - 2001. – Vol.37. – P. 276-286.
36. *Santoro A.* Mid-Dilution: The perfect balance between convection and diffusion / Santoro A., Conz P.A. // *Contributions to Nephrology*. – 2005. – Vol.149. – P. 107-114.
37. *Stefánsson B.V.* Hemodiafiltration Improves Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels: A Prospective, Randomized, Blinded, Cross-Over Study Comparing Hemodialysis and Hemodiafiltration / Stefánsson B.V., Abramson M., Nilsson U., Haraldsson B. // *Nephron Extra*. – 2012. – Vol.2. – P.55-65.
38. *Vaslaki L.* On-Line Haemodiafiltration versus Haemodialysis: Stable Haematocrit with Less Erythropoietin and Improvement of Other Relevant Blood Parameters / Vaslaki L., Major L., Berta K. // *Blood Purif*. – 2006. – Vol.24. – P.163-173.
39. *Vaslaki L.* Decrease of serum phosphate with on-line haemodiafiltration / Vaslaki L., Major L., Berta K., Karatson A., Misz M., Pethoe F., Ladanyi E., Fodor B., Wieghold H., Wojke R., Gaulty A., Passlick-Deetjen J. // *World Congress of Nephrology 2003 World Congress of Nephrology 2003 M608*.
40. *Van der Sande F.M.* Thermal effects and Blood Pressure Response during Postdilution hemodiafiltration and hemodialysis: the effect of amount of replacement fluid and dialysate / Van der Sande F.M., Kooman J.P., Koning C.J. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001.–Vol. 12. – P.1916-1920.
41. *Wens R.* Intact parathormone (PTH) clearance with high-flux HD membranes / Wens R., Dratwa M. // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 1992. - Abstracts of the Second Benelux Dialysis Symposium, Kampen, The Netherlands, 17-18 May, 1991.
42. *Wizemann V.* Ultrashort hemodiafiltration: efficiency and hemodynamic tolerance / Wizemann V., Kramer W., Knopp G. // *Clin Nephrol*. - 1983. – Vol.19. – P. 24-30.
43. *Woods H.F.* Improved outcome for haemodialysis patients treated with high-flux membranes / Woods H.F., Nandakumar M. // *Nephrol Dial Transplant*. – 2000. – Vol.15. – Suppl. 1. – P.36-42.

Надійшла до редакції 20.11.2012

Прийнята до друку 27.11.2012

© К. Законь, М. Колесник, 2012

УДК: 616.61-085.38-073.27:616.94]-08

К. ЗАКОНЬ, М. КОЛЕСНИК

ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК

K. ZAKON, M. KOLESNYK

RISK FACTORS AND TREATMENT OF ACUTE KIDNEY INJURY

Ду «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: *гостре пошкодження нирок, гостра ниркова недостатність, госпітальна летальність, фактори ризику, діалізна ниркова замісна терапія.*

Keywords: *acute kidney injury, acute renal failure, hospital mortality, risk factors, dialysis renal replacement therapy.*

Резюме. *Робота посвячена аналізу останніх даних, що стосуються ризику розвитку гострого пошкодження почек (ОПП), а також способів лікування та результатів у пацієнтів з ОПП.*

Summary. *This is review of current state in epidemiology and risk factors of acute kidney injury (AKI). Classification, diagnosis and treatment also discussed as well as risk factors of death of patients with AKI.*

Частота і фактори ризику розвитку гострого пошкодження нирок (ГПН)

Гостре пошкодження нирок (ГПН) – стан, розвиток якого, несе загрозу життю. Однак, статистичні дані, щодо частоти ГПН і його наслідків в Україні відсутні.

За даними Uchino S. і співав., які проаналізували всіх пацієнтів, госпіталізованих до університетської клініки (20126 чоловік) протягом 2 років, частота ГПН класу RIFLE-R становила 9,1%, RIFLE-I – 5,2%, а RIFLE-F – 3,7%. Госпітальна летальність пацієнтів без ГПН у цьому дослідженні становила 4,4%, а з ГПН класу RIFLE-R – 15,1%, RIFLE-I – 29,2%, а RIFLE-F – 41,1% [40].

Дослідження Hoste E. і співав., яке включало 5383 пацієнтів з 7 відділень інтенсивної терапії (ВІТ) університетської клініки і тривало 1 рік частота ГПН становила 67%. При цьому, ГПН класу RIFLE-R спостерігалось у 12% пацієнтів, а класів RIFLE-I і RIFLE-F у 27% і 28%, відповідно. Летальність пацієнтів ВІТ без ГПН становила 5,5%, пацієнтів з ГПН класу RIFLE-R – 8,8%, а класів RIFLE-I і RIFLE-F 11,4% і 26,3%, відповідно [15].

В дослідженні NEiPHROS-AKI, яке включало 2164 пацієнта з 19 ВІТ частота ГПН становила 10,8% (з них ГПН класу RIFLE-R спостерігалось у 19% пацієнтів, RIFLE-I – у 35%, а RIFLE-F – 46%). При цьому, госпітальна летальність становила 20% у пацієнтів з ГПН класу RIFLE-R,

29,3% у пацієнтів з ГПН RIFLE-I і 49,5% при ГПН RIFLE-F [9].

В дослідженні Medve і співав., частота ГПН серед пацієнтів ВІТ становила 24,4% (AKN-I – 11,5%, AKN-II – 7,4%, AKN-III – 44%). При цьому госпітальна летальність становила 49%, а летальність у ВІТ – 39,3% [25].

Таким чином, частота ГПН серед всіх госпіталізованих пацієнтів становить близько 5%. Разом з цим, розвиток ГПН призводить до збільшення госпітальної летальності у 1,5 - 10 разів, порівняно з пацієнтами без ГПН, яка при тяжкому ГПН сягає більше 50%.

Необхідно зауважити, що, по-перше, наведені дослідження не відокремлювали пацієнтів з певною патологією (кардіохірургічні пацієнти, пацієнти з сепсисом та/або зі СПОН та ін.). По-друге, наявність важкого ГПН (RIFLE-F або AKIN-III) не означає, що пацієнти лікувались методами діалітичної ниркової замісної терапії (ДНЗТ). ДНЗТ пацієнтам з ГПН призначається за наявності специфічних показань, які не завжди визначаються ступенем важкості ГПН. Так, ДНЗТ може проводитись пацієнтам з легким і помірним ГПН (RIFLE-R, RIFLE-I або AKIN-I, -II), наприклад, через гіперкаліємію. І навпаки, пацієнт з важким ГПН може не мати показань для лікування ДНЗТ. При цьому, ретроспективне багатоцентрове дослідження 1847 пацієнтів з ГПН, які лікувались ДНЗТ, продемонструвало летальність у ВІТ 54,1% [28].

Дані останніх досліджень, свідчать що за наявності певних захворювань і станів частота розвитку ГПН може значно відрізнятись. Так, ретроспективне дослідження 1166 пацієнтів після хірургічних втручань (крім кардіохірургічних) виявило значне збільшення, як госпітальної летальності, так і летальності у ВІТ пацієнтів з ГПН порівняно з пацієнтами без ГПН (26% і

Костянтин Миколайович Законь
knz@online.ua

3%, $P < 0.001$ та 17% і 1%, $P < 0.001$, відповідно). Крім того, пацієнти з ГПН мали більшу тривалість госпіталізації (38 днів і 25 днів, $P < 0.001$, відповідно) [2].

У проспективному дослідженні 318 пацієнтів з гострою серцевою недостатністю порушення функції нирок спостерігалось у 34%. Госпітальна летальність становила 17%, а частота повторних госпіталізацій 41% [26].

Залежно від визначення ГПН, його частота може сягати 30% серед пацієнтів після кардіотомії [1, 24]. Частота необхідності застосування ДНЗТ у кардіохірургічних пацієнтів складає – 1,1% (RIFLE-R), 7,1% серед пацієнтів з ГПН RIFLE-I та 55% у пацієнтів з ГПН класу RIFLE-F. Найбільша частота необхідності у ДНЗТ спостерігається у разі комбінованих кардіохірургічних втручань: 5,1% – на мітральному клапані (МК) і коронарному шунтуванні (КШ) і 2,9% – протезування аортального клапану (АК) і КШ; найменша – КШ – 1,1% [34].

За даними А. Jugala і співав. госпітальна летальність пацієнтів з рівнем креатиніну, до операції із застосуванням штучного кровообігу (ШК), 114 – 194 мкмоль/л становила 10,4% порівняно з 3,6% серед пацієнтів з рівнем креатиніну < 114 мкмоль/л. Частота розвитку післяопераційного ГПН, яке потребувало ДНЗТ становила 22,5% серед пацієнтів з підвищеним рівнем креатиніну і 4,5% з рівнем креатиніну до операції < 114 мкмоль/л [17].

В дослідженні Elahi і співав., яке тривало 1 рік і включало 1245 хворих після коронарного шунтування (КШ), частота післяопераційної ГПН становила 5% і асоціювалась з летальністю 11%, порівняно з 1,6% у пацієнтів без ГПН [10].

За даними М. Naase et al. (2009) госпітальна летальність серед кардіохірургічних хворих з ГПН, які потребували ДНЗТ складала 55,6% [13]. С. Hobson et al. (2009) встановили, що госпітальна летальність серед кардіохірургічних пацієнтів з ГПН класу RIFLE-F складала 62%. При цьому, повне одужання спостерігалось у 36% пацієнтів, а часткове – у 50% хворих [14]. У двоцентровому дослідженні Р. Knapik et al. (2008) госпітальна летальність серед кардіохірургічних пацієнтів з ГПН, які отримували лікування ДНЗТ становила 47 і 76% [20].

За даними дослідження Perez-Valdivieso і співав. хворі з ГПН, яке вимагало застосування ДНЗТ, після кардіохірургічних операцій мали вищу госпітальну летальність (65,5%, і 3,5%, відповідно, $p < 0.001$) та більшу тривалість госпіталізації (30,2 дні і 14,2 дні, відповідно, $p < 0.001$) порівняно з пацієнтами без ГПН [31].

Ретроспективний аналіз 2690 пацієнтів після кардіохірургічних втручань, що був проведений Rahmanian і співав., виявив, що частота ГПН, яке вимагає лікування ДНЗТ становить 2,6%. Госпітальна летальність хворих з ГПН,

яке вимагало ДНЗТ становила 50%, а пацієнтів без цього ускладнення – 3,2% ($p < 0,001$). 1-річна (65,7% і 94,2%, відповідно, $p < 0,001$) та 3-річна (41,2% і 88%, відповідно, $p < 0,001$) виживаємість також була нижчою серед пацієнтів, які вимагали ДНЗТ в післяопераційному періоді. Тривалість госпіталізації була статистично більшою у хворих з ГПН, які лікувались ДНЗТ (31 і 8 днів, відповідно, $p < 0,001$) [32].

На практиці, ситуація ускладнюється тим, що, по-перше ГПН у пацієнтів кардіохірургічного профілю може мати різну етіологію. Крім серцевої недостатності, ГПН у кардіохірургічних пацієнтів може бути наслідком ШК, рентгенконтраст індукованої нефропатії (РКІН), нефротоксичності медикаментів. У значної частини кардіохірургічних хворих розвивається сепсис (інфекційний ендокардит, пневмонія, інфекція післяопераційної рани, остеомієліт груднини, медіастиніт, етмоїдит та ін.). До того ж, розвиток ГПН у кардіохірургічних пацієнтів часто призводить до формування синдрому поліорганної недостатності (СПОН).

Частота розвитку сепсису, за даними різних авторів, коливається від 0,38 до 3,0 випадків на 1 тис. населення, а серед пацієнтів ВІТ сягає 40% [44]. Летальність хворих з сепсисом, важким сепсисом та септичним шоком становить 10,5 – 34,7%, 27,8 – 51,2% і 52,2 – 60%, відповідно [34, 44].

Гостре пошкодження нирок (ГПН) унаслідок сепсису розвивається у 24% пацієнтів з сепсисом, у 39% пацієнтів з важким сепсисом і у 89% пацієнтів з септичним шоком [30].

При цьому, розвиток ГПН у хворих з сепсисом збільшує летальність до 70 – 80%, що перевищує показники пацієнтів з ГПН без сепсису і таким чином становить важливу медичну проблему [30, 34, 44].

Ретроспективне дослідження Bagshaw і співав., 14039 пацієнтів ВІТ виявило, що 42,1% пацієнтів з сепсисом мали ГПН (RIFLE-R – 38,5%, RIFLE-I – 38,8% RIFLE-F – 22,7%). В той самий час, сепсис розвинувся у 32,4% пацієнтів з ГПН. Пацієнти з септичним ГПН мали вищу госпітальну летальність (29,7% і 21,6%, відповідно, $P < 0.001$) і летальність у ВІТ (19,8% і 13,4%, відповідно, $P < 0.001$) порівняно з пацієнтами з не-септичним ГПН [3].

Інше дослідження Bagshaw і співав. також продемонструвало вищу госпітальну летальність (70,2 і 51,8%; $P < 0.001$) і тривалість госпіталізації ГПН (37 днів і 21 день; $P < 0.0001$) у пацієнтів з септичним ГПН, порівняно з пацієнтами з ГПН не пов'язаного з сепсисом [4].

В дослідженні Oppert і співав. 41,4% пацієнтів з важким сепсисом і септичним шоком мали ГПН. Госпітальна летальність хворих з важким сепсисом або септичним шоком становила 55,2%. При цьому летальність пацієнтів з

сепсисом/септичним шоком без ГПН становила 42,8%, а з ГПН – 67,3% ($p < 0.0001$). А летальність пацієнтів з сепсисом і ГПН, яка потребувала застосування ДНЗТ становила 86% [27].

РКІН розвивається у 3,3 – 16,5% хворих, а серед пацієнтів з високим ризиком частота її розвитку сягає 50%. РКІН є третьою серед причин ГПН у Європі [34].

Розвиток РКІН значно підвищує летальність пацієнтів [11]. Проспективне багатоцентрове дослідження Sadeghi et al. 2082 пацієнтів з гострим інфарктом міокарду (ГІМ) і проведеним черезшкірним коронарним втручанням (ЧКВ) встановило, що госпітальна летальність хворих з РКІН була статистично достовірно вищою, ніж пацієнтів, у яких РКІН не розвинулось (16,2% і 1,2%, відповідно, $P < 0.0001$) [36]. Більше того, 1-річна летальність пацієнтів, у яких розвинулась РКІН також статистично достовірно вища, ніж у пацієнтів без РКІН (22,8% і 3,4%, відповідно, $P < 0.0001$) [16].

Ретроспективне дослідження 1041 пацієнта з ГІМ і проведеним (ЧКВ) виявило, що ГПН розвинулось у 14,2% пацієнтів. Композитна кінцева точка (дворічна виживаемість і відсутність необхідності в ДНЗТ) була гіршою у пацієнтів з ГПН (25,4% і 6,3%, $p < 0.001$). При цьому 45,9% пацієнтів мали персистуючу ГПН. Транзиторна ГПН мала кращий показник композитної кінцевої точки порівняно з пацієнтами з персистуючою ГПН (17,9% і 34,1%, $p = 0.013$), і гіршу порівняно з хворими без ГПН (17,9% і 6,3%, $p < 0.001$) [45].

Фактори ризику розвитку ГПН

Крім такого відомого фактору ризику розвитку ГПН, як застосування нефротоксичних медикаментів (перелік, яких дуже широкий), існує велика кількість факторів ризику розвитку ГПН прояв яких залежить від клінічної ситуації [22]. Так, до загальних факторів ризику розвитку ГПН в післяопераційному періоді відносять нестабільність гемодинаміки, застійну серцеву недостатність, втручання на магістральних судинах, гіпертензію, інфекцію, СПОН, цироз печінки, втручання на жовчних шляхах, обструктивну жовтяницю, цукровий діабет, вік понад 70 років, необхідність в масивній гемо трансфузії [22, 34].

Факторами ризику розвитку ГПН після кардіохірургічних втручань є нестабільність гемодинаміки, серцева недостатність, час перетискання аорти, втрачання на магістральних судинах, гіпертензія, інфекція, сепсис, СПОН, жіноча стать, застосування інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ), фракція викиду $< 35\%$, необхідність застосування внутрішньоаортальної балонної контрапульсації (ВАБК) до операції, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), цукровий діабет (ЦД), повторне кардіохірургічне втручання,

втручання на клапанах серця, комбіноване кардіохірургічне втручання (втручання на клапанах серця + КШ) та доопераційний рівень креатиніну крові понад 180 мкмоль/л [22, 34].

У пацієнтів ВІТ до факторів ризику ГПН відносять активний онкологічний процес, низький рівень альбуміну плазми і дихальну недостатність. У пацієнтів з сепсисом - гіпербілірубінемія, підвищення центрального венозного тиску (ЦВТ) понад 80 мм рт.ст. і рівень креатину крові понад 115 мкмоль/л [22, 34].

До факторів ризику розвитку РКІН відносять: гіпотензію (сistolічне АТ нижче 80 мм рт.ст або необхідність застосування інотропів або ВАБК), хронічну серцеву недостатність (ХСН) (III-IV за NYHA) або набряк легень в анамнезі, вік понад 75 років, анемія (гематокрит нижче 39%), цукровий діабет, необхідність застосування більше 100 мл контрасту, перед існуюче порушення функції нирок.

Факторами ризику розвитку ГПН у пацієнтів після хірургічних втручань (крім кардіохірургічних) є більша кількість балів за шкалами SAPS II і APACHE II та більший об'єм інфузії під час операції [2].

До факторів ризику розвитку ГПН у пацієнтів ВІТ відносять септичний шок, необхідність застосування вазопресорів, більша кількість балів за шкалою SAPS II і рівень креатиніну при поступленні [25].

Ретроспективне багатоцентрове дослідження, в яке було включено 864 пацієнта з 24 лікарень виявило, що необхідність ДНЗТ після кардіохірургічних асоціювалась з наявністю ХОЗЛ (ВР 2,54), ЦД (ВР 1,74), застосуванням діуретиків (ВР 1,93), низькою фракцією викиду лівого шлуночка (ВР 0,97 на кожний 1% збільшення), рівнем гемоглобіну (ВР 0,86 при збільшенні на кожний 1 г/дл), швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) (ВР 0,97 при збільшенні на кожний 1 мл/хв), проведенням ургентного оперативне втручання (ВР 3,13), тривалістю перетискання аорти (ВР 1,01 при збільшенні на кожну хвилину), використаннім аprotиніну (ВР 1,95) та проведенням гемотрансфузії (ВР 1,34 на кожну дозу еритроцитарної маси) [31].

В проспективному дослідженні пацієнтів з гострою серцевою недостатністю (ГСН) факторами ризику розвитку ГПН була вираженість ГСН (клас за NYHA) ($p = 0,05$), фракція викиду ($p = 0,012$), наявність хронічної хвороби нирок (ХХН) ($p = 0,002$) та доза фуросеміду ($p = 0,03$) [26].

Факторами ризику розвитку ГПН у пацієнтів кардіохірургічного профілю називають передіснуючу ХХН, ЦД, міокардіальну недостатність, вік, артеріальну гіпертензію, мікрота макроемболію під час операції, тривалий час ШК і збільшення рівня прозапальних медіаторів [7, 8, 29].

Крім того, дослідження Kanji et al., встановило, що факторами ризику розвитку ГПН асоційованого з кардіохірургією є зміна середнього АТ 26 мм рт.ст або більше (ВР 2.8, $p = 0.009$), зміна швидкості потоку крові при ШК на 54 мл/кг/хв. або більше (ВР 0.2, $p < 0.001$), використання затискача бокового пертискання аорти (ВР 3.0, $p = 0.012$) та індекс маси тіла 25 і більше (ВР 4.2, $p = 0.004$) [34].

Дослідження Rahmanian і співав. виявило наступні фактори ризику розвитку ГПН після кардіохірургічних втручань, яке потребувало ДНЗТ: розвиток ГПН на доопераційному етапі, інфекційний ендокардит, застійна серцева недостатність, повторне кардіохірургічне втручання, цукровий діабет та тривалість ШК більше 180 хв [32].

Фактори ризику смерті пацієнтів з ГПН

Розвиток ГПН є потужним фактором ризику смерті. Так, дослідження Orpelt і співав. продемонструвало збільшення відносного ризику смерті в 2,11 рази при розвитку ГПН у пацієнтів з сепсисом [27].

Дослідження Medve і співав. пацієнтів ВІТ виявило схожі результати. Факторами ризику смерті були вік, необхідність проведення ШВЛ, кількість балів за шкалою APACHE і ГПН III ст.. важкості [25].

Факторами ризику смерті у пацієнтів з ГПН є необхідність в ШВЛ, порушення функції ЦНС, печінкова недостатність, дисфункція шлунково-кишкового тракту, передіснуючі хронічні захворювання, порушення коагуляції, дихальна недостатність, оліго-, анурія, вік, серцево-судинна недостатність, рівень сечовини крові. Більш високий рН на початку ДНЗТ був асоційований з кращими результатами лікування, а неможливість корекції ацидозу і збільшення кількості систем органів з порушеною функцією протягом 48 год. від початку ДНЗТ асоціювалися з вищим ризиком смерті у ВІТ. Рівень креатиніну і сечовини крові мали слабку кореляцію з результатами лікування [28].

Дослідження Rankin і співав. 1862 пацієнтів з інфекційним ендокардитом, які лікувались хронічним діалізом виявило такі фактори ризику смерті: кардіогенний шок, ураження двох клапа-

нів серця, вік (60 років і більше), ізольоване ураження мітрального клапану, площа поверхні тіла більше 2,1 м², порушення ритму серця, активний ендокардит і жіноча стать [33].

В дослідженні Elahi і співав. 1264 пацієнтів після кардіохірургічних операцій ГПН розвинулось у 5% пацієнтів. Факторами ризику смерті було ГПН на доопераційному етапі ($p < 0.05$), похилий вік ($p = 0.013$), доопераційне підвищення рівня креатиніну ($p = 0.002$), набряк легень в післяопераційному періоді ($p = 0.01$), сепсис ($p = 0.001$), синдром полігранної недостатності ($p = 0.031$) і гіпотензія ($p = 0.031$) [10].

Zhang і співав. (2011) виявили зв'язок між показником 90-денної летальності після початку ДНЗТ у пацієнтів з септичним ГПН і необхідністю застосування норадреналіну, порушенням коагуляції, кількістю балів за шкалою APACHE II, розвитком печінкової недостатності та рівнем азотемії [46].

До факторів ризику смерті пацієнтів з септичним ГПН відносять вік (ВР 1,02 на 1 рік збільшення, $p < 0,001$), кількість балів за шкалою SAPS II (ВР 1,02 на 1 бал збільшення, $p < 0,001$), застосування вазопресорів (ВР 1,66, $p < 0,001$), ШВЛ (ВР 2,49, $p < 0,001$), олігоурію (ВР 1,52, $p < 0,001$) [4].

Діагностика ГПН

В клінічній практиці, ГПН визначають, як раптове (в більшості випадків розвивається протягом 1-7 днів) і тривале (понад 24 год.) зниження функції нирок. (ADQI, 2003). Відповідно до рекомендацій KDIGO 2012 р. ГПН - зростання рівня креатиніну крові на 26,5 мкмоль/л або більше протягом 48 год. або зростання рівня креатиніну крові в 1,5 рази або більше від вихідного рівня (який був визначений у попередні 7 днів) або зниження діурезу до менш ніж 0,5 мл/кг/год. протягом 6 годин [19]. Під терміном гостра ниркова недостатність (ГНН) розуміють таке ГПН, яке потребує застосування ДНЗТ [34].

У 2003 р. Робоча група з якості гострого діалізу (Acute Dialysis Quality Initiative – ADQI) була запропонована класифікація ГПН, основною метою якої була стандартизація підходів до діагностики, лікування і класифікації ГПН (табл. 1) [34].

Таблиця 1

Критерії RIFLE гострого пошкодження нирок (ADQI, 2003) [34]

	Критерії ШКФ	Критерії утворення сечі
Ризик (Risk)	Зниження ШКФ на >25% або зростання концентрації креатиніну крові у 1,5 раза або абсолютне збільшення креатиніну крові на 26,5 мкмоль/л.	Діурез < 0,5 мл/кг/год. за 6годин.
Пошкодження (Injury)	Зниження ШКФ >50% або подвоєння концентрації креатиніну крові	Діурез < 0,5 мл/кг/год. протягом 12 годин

Продовження табл. 1

	Критерії ШКФ	Критерії утворення сечі
Недостатність (Failure)	Зниження ШКФ >75% або збільшення концентрації креатину крові в 3 рази і більше. Гостре збільшення концентрації креатиніну крові на 44 мкмоль/л або більше.* Перевищення рівня креатиніну крові значення 350 мкмоль/л.**	Діурез <0,3 мл/кг/год. протягом доби або анурія протягом 12 годин
Втрата функції (Loss)	Стійка ГНН – повна втрата функції нирок, яка триває більше 4 тижнів.	
Термінальна ХХН (ESKD)	Термінальна стадія хвороби нирок (>3 місяців)	

* та ** - критерії, що застосовуються для діагностики «гострої на хронічну» ниркової недостатності.

Дещо згодом була запропонована класифікація ГПН AKIN (Acute Kidney Injury Network). Ця класифікація виділяє 3 стадії ГПН, які, в цілому, відповідають класам R, I та F класифікації

RIFLE. На відміну від класифікації RIFLE, класифікація AKIN не використовує такий маркер ГПН, як ШКФ (табл. 2) [34].

Таблиця 2

Класифікація гострого пошкодження нирок AKIN [34]

Стадія	Рівень креатиніну крові	Діурез
I	Збільшення > 50% або > 26 мкмоль/л	Діурез < 0,5 мл/кг/год. протягом 6годин
II	Збільшення \geq 100%	Діурез < 0,5 мл/кг/год. протягом 12 годин
III	Збільшення \geq 200% або концентрація креатиніну > 350 мкмоль/л при збільшенні на \geq 44 мкмоль/л або ДНЗТ При раптовому (протягом 48 годин) погіршенні функції нирок встановлюється стадія Ib	Діурез <0,3 мл/кг/год. протягом доби або анурія протягом 12 годин

У 2012 році було запропоновано класифікацію KDIGO (табл. 3) де був введений додатковий критерій – підвищення рівня креатиніну на 26 мкмоль/л повинно відбуватись протягом 48 год [19].

Таблиця 3

Класифікація гострого пошкодження нирок KDIGO [19]

Стадія	Рівень креатиніну крові	Діурез
1	Збільшення \geq 26 мкмоль/л протягом 48 годин або в 1,5-1,9 раза від вихідного	Діурез < 0,5 мл/кг/год. протягом 6 годин
2	Збільшення в 2 - 2,9 раза від вихідного	Діурез < 0,5 мл/кг/год. протягом 12 годин
3	Збільшення \geq 3 рази від вихідного або концентрація креатиніну \geq 354 мкмоль/л або необхідність в ДНЗТ	Діурез <0,3 мл/кг/год. протягом доби, анурія протягом 12 годин

Таким чином, сьогодні діагностика ГПН базується на визначенні рівня креатиніну крові та його зміну часі і змінами швидкості утворення сечі.

ЛІКУВАННЯ

Етіологічне лікування ГПН – лікування процесу, який призвів до порушення функції нирок можливе лише у частини хворих (гломерулонефрит, інфекційний ендокардит). У іншій частині пацієнтів таке лікування можливе не завжди враховуючи багатофакторність ГПН. Сучасне лікування визначається стадією ГПН, наявністю супутніх захворювань, тяжкістю стану пацієнта, домінуючими причинами, які її обумовлюють. Іншими словами, лікування хворих базується на розумінні патофізіологічних механізмів, які визначають стан органів і систем хворого та способів їх оптимальної корекції.

Відповідно до останніх рекомендацій, діуретики не повинні застосовуватись для профілактики ГПН (рівень доказовості 1B). Разом з цим, застосування діуретиків в терапії ГПН можливе для зменшення гіпергідратації (рівень доказовості 2C) [19]. Такі рекомендації є наслідком досліджень, які не тільки не продемонстрували позитивного впливу застосування діуретиків на летальність пацієнтів з ГПН, але й виявили їх негативний вплив. Так, проспективне багатоцентрове дослідження Uchino і співав. (2004) 1743 пацієнтів з ГПН виявило вищу госпітальну летальність пацієнтів з ГПН, які отримували фуросемід порівняно з контрольною групою (62,4% і 57,1%, відповідно, $p < 0,03$). В дослідженні Mehta et al. (2002) продемонстровано збільшення ризику смерті у 3,12 рази і не відновлення функції нирок у 1,77 раз серед пацієнтів, які отримували фуросемід порівняно з хворими, які його не отримували [34].

Застосування фуросеміду (внутришньовенно в дозі 25 мг/кг/добу або 35 мг/кг/добу внутрішньо) у пацієнтів з олігоурічним ГПН різної етіології призводило до більшої частоти отоксичності і гіповолемії порівняно з плацебо за відсутності впливу на відновлення функції нирок, необхідності проведення ДНЗТ або смертність [34].

Метаналіз Ho і Sheridan (2006) підтвердив результати наведених досліджень. Таким чином, застосування діуретиків не зменшує необхідності в ДНЗТ, не впливає на її тривалість та наслідки лікування. Разом з цим, їх застосування призводить до збільшення ототоксичності [34].

Не рекомендоване застосування з метою профілактики і лікування ГПН низьких доз допаміну (рівень доказовості 1A), фенолдопаму (рівень доказовості 2C), передсердного натрійуретичного пептиду (рівень доказовості 2C і 2B), людського рекомбінатного інсуліно-подібного фактору росту ((rh)IGF-1) (рівень доказовості 1B) [19].

У зв'язку з відсутністю медикаментозного лікування ГПН, яке б мало доведену ефективність (та й взагалі, через складність патогенезу

і багатофакторність ГПН можливості будь-якої монотерапії виглядають сумнівними), сьогодні центральне місце в терапії ГПН належить ДНЗТ.

Разом з цим, наявні рекомендації з лікування ГПН не дають чіткої відповіді на такі питання як показання до початку і припинення ДНЗТ, вибір конкретної методики ДНЗТ. Так, відповідно до рекомендацій KDIGO 2012 р., лікування ДНЗТ у хворих на ГПН повинно розпочинатись негайно при появі порушень водного, електролітного та кислотно-лужного балансу, що загрожують життю. При цьому, при вирішенні питання про застосування ДНЗТ рекомендовано спиратись на широкий перелік клінічних ознак, наявності станів, які можуть бути модифіковані застосуванням ДНЗТ, динаміку лабораторних показників, а не на якийсь певний рівень креатиніну або сечовини крові [19].

Результати мета-аналізу проведеного Karvellas та співав. (2011) показали зниження відносного ризику смерті пацієнтів при «ранньому» початку ДНЗТ, порівняно з «пізнім». Однак, дослідження, які були включені до мета-аналізу мали значну гетерогенність, що не дозволяє зробити однозначних висновків стосовно часу початку ДНЗТ у пацієнтів з ГПН. Крім того, результати цього мета-аналізу свідчать, що «ранній» початок ДНЗТ асоційований з більшою частотою відновлення функції нирок, меншою тривалістю ДНЗТ і меншою тривалістю госпіталізації, порівняно з «пізнім» початком [18].

Результати дослідження NSARF, яке включало пацієнтів з ГПН після хірургічних втручань на черевній порожнині, також свідчать про позитивний вплив на летальність «раннього» початку ДНЗТ. Загальна госпітальна летальність в дослідженні становила 54,1% (43,1% в групі «раннього» початку і 74,5% - в групі «пізнього»). Разом з цим, в цьому дослідженні «ранній» початок визначався, як критеріальність не гірше ніж RIFLE-R, а «пізній» критеріальність RIFLE-I або -F [38].

Гіпергідратація притаманна ГПН. Дослідження Macedo та співав. показало, що затримка рідини, яка може сягати 6,5 л за тиждень, призводить до недооцінки рівня креатинінемії аж до 50%, неправильного визначення стадії ГПН та визначення показань до ДНЗТ [23]. Це одне з пояснень відсутності якогось певного рівня креатиніну і сечовини, у якості показань до ДНЗТ.

Дослідження Bouman et al. (2002), присвячене впливу ранньої високооб'ємної гемофільтрації (72-96 літрів за 24 год.), ранньої низькооб'ємної гемофільтрації (24-36 літрів за 24 год.) і пізньої низькооб'ємної гемофільтрації на госпітальну летальність 106 пацієнтів на ШВЛ не виявило статистично достовірної різниці між групами. 28-денна летальність становила 74,3%

у групі ранньої високооб'ємної гемофільтрації, 68,8% - у групі ранньої низькооб'ємної гемофільтрації і 75% серед пацієнтів, у яких застосували пізню низькооб'ємну гемофільтрацію [6].

В дослідженні 425 пацієнтів з ГПН Ronco і спіав. продемонстрували позитивний вплив на летальність тривалої вено-венозної гемофільтрації в режимі предилуції в дозі 35 ($p=0.0007$) і 45 мл/кг/год. ($p=0.0013$) порівняно із заміщенням зі швидкістю 20 мл/кг/год [35].

Застосування ранньої інтенсивної тривалої вено-венозної гемофільтрації у пацієнтів з ГПН після кардіохірургічних втручань (2л/год.) призвело до зниження госпітальної летальності до 40% ,порівняно з 66% прогнозованої летальності за специфічною шкалою ($p = 0.003$) [5].

Ретроспективне дослідження Gettings et al. раннього (азот сечовини крові 42,6 мг/дл) і пізнього (азот сечовини крові 94,5 мг/дл) початку тривалої ДНЗТ продемонструвало кращу виживаємість пацієнтів, яким тривалу ДНЗТ починали раніше (39% і 20%, відповідно, $p = 0.041$) [12].

В дослідженні Elahi і спіав. госпітальна летальність пацієнтів після кардіохірургічних операцій була статистично достовірно нижчою (22% і 43%, відповідно, $p < 0.05$) в групі раннього початку (0,78 дні після операції) порівно з пацієнтами, яким тривала вено-венозна гемофільтрація була розпочата через 2,55 дні після операції [10].

В даний час немає визнаного підходу до вибору типу та режимів проведення ДНЗТ не тільки у пацієнтів кардіохірургічного профілю з ГПН, але й у пацієнтів з сепсисом і ГПН чи з ГПН в складі СПОН та й просто з ГПН.

Дослідження Schiff et al 160 пацієнтів з ГПН продемонструвало кращі результати, з точки зору госпітальної летальності, застосування щоденного гемодіалізу порівняно з проведенням гемодіалізу через день (28% і 46%, відповідно, $p=0,01$). При цьому, у пацієнтів, які лікувались гемодіалізом щодня був кращий контроль азотемії, була меншою частота інтрадіалізної гіпотензії і більш швидке відновлення функції нирок (9 днів і 16 днів, відповідно, $p=0,001$) [37].

Kron і спіав. продемонстрували зростання 28-денного виживання до 81%, порівняно з 19% прогнозованої за шкалою APACHE II у разі застосування щоденної гемодіалізації у пацієнтів зі СПОН [21].

Найбільші, як за кількістю пацієнтів так і цитуванням, рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) не виявили переваги, з точки зору впливу на летальність, будь-якого методу ДНЗТ [39, 41, 43].

РКД VA/NIN Acute Renal Failure Trial Network, яке включало 1122 пацієнти з гострим

пошкодженням нирок, а метою було порівняння інтенсивного лікування (ТВВГФ в дозі 35 мл/кг/год або ЩГД чи повільний низько ефективний гемодіаліз (ПНГД) з Kt/V 1,2 – 1,4 6 разів на тиждень) і менш інтенсивне лікування (ТВВГФ в дозі 20 мл/кг/год або ЩГД чи повільний низько ефективний гемодіаліз (ПНГД) з Kt/V 1,2 – 1,4 3 рази на тиждень) не виявило різниці в госпітальній і 60-денній летальності між групами. Серед пацієнтів, які вижили частота повного одужання становила 15,4% і 18,4%, а частота часткового одужання – 8,9% і 9% [41].

РКД RENAL включало 1508 пацієнтів і вивчало вплив більш інтенсивного лікування (ТВВГДФ в дозі 40 мл/кг/год) і менш інтенсивного (ТВВГДФ в дозі 25 мл/кг/год), на 90-денну летальність і вона була ідентична (44,7%) у кожній групі [39].

Когортне дослідження DoReMi, що включало 15 200 пацієнтів, з яких 32,7% мали сепсис, мало метою визначити вплив на летальність інтенсивної інтермітуючої ГД (ІДНЗТ) (6 і більше сесій на тиждень) та інтермітуючого ДНЗТ (менше 6 сесій на тиждень) та інтенсивної тривалої ДНЗТ (ТВВГФ, ТВВГДФ, ТВВГД і ВОГФ в дозі більше 35 мл/кг/год.) зі звичайною тривалою ДНЗТ (менше 35 мл/кг/год.). Летальність у ВРІТ в групі інтенсивної ТДНЗТ становила 60,8%, звичайної ТДНЗТ – 52,5%, інтенсивної ІДНЗТ – 23,6% і звичайної ІДНЗТ – 19,4% [43].

Дослідження впливу високооб'ємної гемофільтрації (50 мл/кг/год.) і надвисокооб'ємної гемофільтрації (85 мл/кг/год.) у 280 пацієнтів з септичним ГПН не виявило статистично достовірної різниці у летальності на 28 (58,3% і 57,3%, відповідно), 60 (62,6% і 59,6%, відповідно) і 90 день (63,3% і 59,6%, відповідно) [46].

При цьому, на сьогодні відома значна кількість клінічних досліджень, які обґрунтовують доцільність застосування тривалих методів ДНЗТ в цілому, і ТВВГФ зокрема, для лікування пацієнтів з сепсисом [34].

Результати нещодавно опублікованого метааналізу (до якого увійшли й наведені вище РКД) також підтвердили відсутність переваг «більш інтенсивного» підходу до ДНЗТ над «менш інтенсивним» [42].

Отже, сьогодні переваги будь-якого методу ДНЗТ з точки зору впливу на летальність пацієнтів з ГПН відсутні. Ще менш вивченим питанням є переваги різних методів ДНЗТ в певних категоріях пацієнтів з ГПН, наприклад при сепсисі, СПОН, після кардіохірургічних втручань тощо.

Відповідно до діючих рекомендації при виборі методу ДНЗТ необхідно спиратись на особливості клінічної ситуації (наприклад, ризик кровотечі) і використовувати інструментуючі і тривалі методи, як комплементарні.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

ГПН розвивається у 5% всіх госпіталізованих пацієнтів. За наявності таких факторів ризику розвитку ГПН як сепсис, синдром поліорганної недостатності, необхідність ШВЛ, кардіохірургічні втручання частота розвитку ГПН може сягати 70%. Розвиток ГПН, в свою чергу, призводить до збільшення госпітальної смертності у 3-10 разів порівняно з пацієнтами без ГПН і має негативний вплив на віддалені результати лікування. У випадку розвитку ГПН, яка потребує ДНЗТ у пацієнтів з сепсисом та/або СПОН госпітальна летальність перевищує 80%.

На сьогодні немає переконливих доказів переваг будь-якого з методів ДНЗТ у пацієнтів з ГПН. Найвні методи ДНЗТ є не конкуруючими, а комплементарними, і їх раціональне використання може знизити рівень летальності пацієнтів з ГПН.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Anderson R.* Mild renal failure is associated with adverse outcome after cardiac valve surgery / Anderson RJ, O'Brien M, MaWhinney S, VillaNueva CB, Moritz TE, Sethi GK, Henderson WG, Hammermeister KE, Grover FL, Shroyer AL. // *Am J Kidney Dis.* – 2000. – Vol. 35. – P. 1127-1134.
2. *Abelha F.* Determinants of postoperative acute kidney injury / Abelha Fernando Jose, Miguela Botelho, Vera Fernandes and Henrique Barros. // *Critical Care.* – 2009. – Vol. 13. – P. 7.
3. *Bagshaw S.* Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation / Bagshaw S., Carol George, Rinaldo Bellomo for the ANZICS Database Management Committee // *Critical Care.* – 2008. – Vol. 12. – P. 47.
4. *Bagshaw S.* Septic Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: Clinical Characteristics and Outcomes / Bagshaw S. Shigehiko Uchino, Rinaldo Bellomo, Hiroshi Morimatsu, Stanislaw Morgera, Miet Schetz, Ian Tan, Catherine Bouman, Ettiene Macedo, Noel Gibney, Ashita Tolwani, Heleen M. Oudemans-van Straaten, Claudio Ronco, and John A. Kellum for the Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigator // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2007. – Vol. 2. – P. 431-439.
5. *Bent P.* Early and intensive continuous hemofiltration for severe renal failure after cardiac surgery / Bent P, Tan HK, Bellomo R, Buckmaster J, Doolan L, Hart G, Silvester W, Gutteridge G, Matalanis G, Raman J, Rosalion A, Buxton B. // *Ann Thorac Surg.* – 2001. – Vol. 71. – P. 832-837.
6. *Bouman C.* Effects of early high-volume venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomised trial / Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J. // *Crit Care Med.* – 2002. – Vol. 30. – P. 2205-2211.
7. *Chertow G.* Preoperative renal risk stratification / Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. // *Circulation.* – 1997. Vol. 95. – P. 878-884.
8. *Conlon P.* Acute renal failure following cardiac surgery / Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, Landolfo K. // *Nephrol Dial Transplant.* – 1999. – Vol. 14. – P. 1158-1162.
9. *Cruz D.* North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): Targeting the Problem with the RIFLE Criteria / Cruz D. Bolgan I., Perazell M. et al. // *CJASN* doi: 10.2215/CJN.03361006.
10. *Elahi M.* Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure / Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, Dhannapuneni RR, Spyt TJ. // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2004. Vol. 26. – P. 1027-1031.
11. *Finn W.* The clinical and renal consequences of contrast-induced nephropathy // Finn W. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2006. – Vol. 21 [Suppl 1]. P. i2–i10.
12. *Gettings L.* Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs late / Gettings L., Reynolds H, Scalea T. // *Intensive Care Med.* – 1999. – Vol. 25. – P. 805-813.
13. *Haase M.* A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classification for cardiac surgery-associated acute kidney injury: A prospective cohort study / Haase M., Bellomo R., Matalanis G., Calzavacca P., Dragun D., Haase-Fielitz A. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2009. – Vol. 138. – P. 1370-1376.
14. *Hobson C. E.* Acute Kidney Injury Is Associated With Increased Long-Term Mortality After Cardiothoracic Surgery / Hobson C. E. Yavas S., Segal M.S., Schold J.D., Tribble C. G., Layon A. J., Bihorac A., // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 2444-2453.
15. *Hoste E.* RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis / Hoste E., Clermont G., Kersten A., Venkataraman R., Angus D., De Bacquer D., Kellum J. // *Crit Care.* – 2006. – Vol. 10. – P. 73.
16. *Iakovou I.* Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention / Iakovou I et al. // *J Invasive Cardiol.* – 2003. – Vol. 15. – P. 18-22.
17. *Jyrala A.* Effect of mild renal dysfunction (s-creat 1,2-2,2 mg/dl) on presentation characteristics and short- and long-term outcomes of on-pump cardiac surgery patients / Jyrala A, R.E. Weiss, R.A. Jeffries, G.L. // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* – 2010. – Vol. 10. – P. 777-782.
18. *Karvellas C.* A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / Karvellas Constantine J, Maha R Farhat, Imran Sajjad, Simon S Mogensen, Alexander A Leung, Ron Wald, Sean M Bagshaw. // *Critical Care.* – 2011. Vol. 15. – P. 72.

19. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury / Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group // Kidney Inter. – 2012. – Vol. Suppl. 2. – P. 1-138.*
20. *Knapik P. Retrospective cross-validation of simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery / Knapik P, Rozentryt P., Nadziakiewicz P., Polonski L., Zembala M. // Interact CardioVasc Thorac Surg. – 2008. – Vol. 7. – P.1101-1106.*
21. *Kron J. Extended daily on-line high-volume haemodiafiltration in septic multiple organ failure: a well-tolerated and feasible procedure / Kron Joachim, Susanne Kron, Reinhard Wenkel, Hans-Uwe Schuhmacher, Ulrike Thieme, Til Leimbach, Hartmut Kern, Hans-H. Neumayer and Torsten Slowinski. // Nephrol Dial Transplant. – 2011. Vol.100. – P. 1-7.*
22. *Lameire N. The prevention of acute kidney injury: an in-depth narrative review Part 1: volume resuscitation and avoidance of drug- and nephrotoxin-induced AKI / Lameire Norbert , Wim Van Biesen, Eric Hoste and Raymond Vanholder. // NDT Plus. – 2008. – Vol. 6. – P. 392-402.*
23. *Macedo E. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients / Etienne Macedo, Josee Bouchard, Sharon H Soroko, Glenn M Chertow, Jonathan Himmelfarb, T Alp Ikizler, Emil P Paganini, Ravindra L Mehta for for the Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) study // Critical Care. – 2010. – Vol. 14. – P. 82.*
24. *Mack M. Current status and outcomes of coronary revascularization 1999 to 2002: 148,396 surgical and percutaneous procedures / Mack MJ, Brown PP, Kugelmass AD, Battaglia SL, Tarkington LG, Simon AW, Culler SD, Becker ER. // Ann Thorac Surg. – 2004. – Vol. 77. – P. 761-766.*
25. *Medve L. Epidemiology of acute kidney injury in Hungarian intensive care units: a multicenter, prospective, observational study / Laszlo Medve, Csaba Antek, Balazs Paloczi, Szilvia Kocsi, Bela Gartner, Zsuzsanna Marjanek, Gabor Bencsik. // BMC Nephrology. – 2011. – Vol. 12. – P. 43.*
26. *Metra M. Worsening renal function in patients hospitalized for acute heart failure: Clinical implication and prognostic significance / Metra M., S. Nodari, G. Parinello et al. // European Journal of Heart Failure. – 2008. – Vol. 10. – P. 188-195.*
27. *Oppert M. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock—a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study / Oppert Michael, Christoph Engel, Frank-Martin Brunkhorst, Holger Bogatsch, Konrad Reinhart, Ulrich Frei, Kai-Uwe Eckardt, Markus Loeffler and Stefan John for the German Competence Network Sepsis (Sepnet). // Critical Care. – 2009. - Vol. 13. – P. 175.*
28. *Ostermann M. Correlation between parameters at initiation of renal replacement therapy and outcome in patients with acute kidney injury// Ostermann Marlies and Rene WS Chang. // Critical Care. – 2009. - Vol. 13. – P. 175.*
29. *Page U. Using tracking data to find complications that physicians miss: the case of renal failure in cardiac surgery / Page US, Washburn T. // Jt Comm J Qual Improv. – 1997. Vol. 23. – P. 511-520.*
30. *Parmar A. Epidemiology of Septic Acute Kidney Injury / Parmar A., Langenberg C., Wan L., May C.N., Bellomo R., Bagshaw S.M. //Current Drug Targets. – 2009. – Vol. 10. – P. 1169-1178.*
31. *Perez-Valdivieso J. Cardiac-surgery associated acute kidney injury requiring renal replacement therapy. A Spanish retrospective case-cohort study / Perez-Valdivieso Jose Ramon Pablo Monedero, Marc Vives, Nuria Garcia-Fernandez, Maira Bes-Rastrollo for the GEDRCC (Grupo Espanol de Disfuncion Renal en Cirugia Cardiaca). // BMC Nephrology. – 2009. – Vol. 10. – P. 27.*
32. *Rahmanian P. Predicting postoperative renal failure requiring dialysis, and a analysis of long-term outcome in patients undergoing valve surgery / Rahmanian P.B. F. Filsoufi, J.G. Castillo et al. // The Journal of Heart Valve Disease. – 2008. – Vol. 17. – P. 657-665.*
33. *Rankin J. The risk of Valve Surgery for Endocarditis in Patients with Dialysis-Dependent Renal Failure / Rankin J.S., S. Milford-Beland, S.M. O'Brien et al // The Journal of Heart Valve Disease. – 2007. – Vol. 16. – P. 617-622.*
34. *Ronco C. Critical Care Nephrology / Ronco C., Bellomo R., Kellum J.A. 2nd ed // Saunders – 2009.*
35. *Ronco C. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial / Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La Greca G. // Lancet. – 2000. – Vol. 9223. – P. 26-30.*
36. *Sadeghi H. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction / Sadeghi HM et al. // Circulation. – 2003. - Vol. 108. – P. 2769-2775.*
37. *Schiff H. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure / Schiff H, Lang SM, Fischer R. // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 346. P. 305-10.*
38. *Shiao C. Late initiation of renal replacement therapy is associated with worse outcomes in acute kidney injury after major abdominal surgery / Shiao Chih-Chung , Vin-Cent Wu, Wen-Yi Li, Yu-Feng Lin, Fu-Chang Hu, Guang-Huar Young, Chin-Chi Kuo, Tze-Wah Kao, Down-Ming Huang, Yung-Ming Chen, Pi-Ru Tsai, Shuei- Liong Lin, Nai-Kuan Chou, Tzu-Hsin Lin, Yu-Chang Yeh, Chih-Hsien Wang, Anne Chou, Wen-Je Ko, Kwan-Dun Wu for the National Taiwan University Surgical Intensive Care Unit- Associated Renal Failure (NSARF) Study Group. // Critical Care. – 2009. – Vol. 13. – P. 171.*
39. *The RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of Continuous Renal-Replacement Therapy in Critically Ill Patients / The RENAL Replacement*

- Therapy Study Investigators // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 1627-1638
40. *Uchino S.* An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients / Uchino S, Bellomo R., Goldsmith D., Bates S., Ronco C. // *Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 34 (7). – P. 1913-1917
41. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. / VA/NIH // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 7–20.
42. *Van Wert R.* High-dose renal replacement therapy for acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis / Van Wert R., Friedrich J.O., Scales D.C., Wald R., Adhikari N.K.J. for the University of Toronto Acute Kidney Injury // *Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 38, No.5].
43. *Vesconi S.* Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury / Vesconi S., Cruz D.N., Fumagalli R., Kindgen-Milles D., Monti G.P., Marinho A., Formica M., Marchesi M., Robert R., Livigni S., Ronco C. for the DOse REsponse Multicentre International collaborative Initiative (DO-RE-MI Study Group) // *Critical Care.* – 2009. – Vol. 13. – R57 (doi:10.1186/cc7784).
44. *Vincent J-L.* Classification, Incidence and Outcomes of Sepsis and Multiple Organ Failure / Vincent J-L., Taccone F., Schmit X. // *Acute Kidney Injury.* Ronco C., Bellomo R., Kellum J.A. *Contrib Nephrol. Basel, Karger* – 2007. - Vol. 156. – P. 64-74].
45. *Wi J.* Impact of contrast-induced acute kidney injury with transient or persistent renal dysfunction on long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention / Wi Jin, Young-Guk Ko, Jung-Sun Kim, Byeong-Keuk Kim, Donghoon Choi, Jong-Won Ha, Myeong-Ki Hong, Yangsoo Jang. // *Heart.* – 2011. – Vol. 97. – P. 1753-1757.
46. *Zhang P.* Effect of the intensity of continuous renal replacement therapy in patients with sepsis and acute kidney injury: single-center randomized clinical trial / Zhang P., Yang Y., Rong L., Zhang Y., Xie W., Chen J. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2011. – Vol. 0. – P. 1-6.

Надійшла до редакції 23.11.2012

Прийнята до друку 27.11.2012

ПРОФІЛАКТИКА, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ БЕЗСИМПТОМНОЇ БАКТЕРІУРІЇ У ВАГІТНИХ

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі:

АБ-терапія	антибактеріальна терапія
ББ	безсимптомна бактеріурія
ЗАС	загальний аналіз сечі
ІСС	інфекції сечової системи
КУО	Колоніє утворюючі одиниці
МРТ	Магнітно-резонансна томографія
УЗД	Ультразвукове дослідження

А.1 ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

- A.1.1** **Діагноз:** Вагітність I, 12 тижнів. Безсимптомна бактеріурія.
- A.1.2** **Шифр згідно МКБ-10: O23.0**
- A.1.3** Потенційні користувачі: лікарі-нефрологи, акушери-гінекологи.
- A.1.4** Мета протоколу стандартизувати профілактику, діагностику та лікування безсимптомної бактеріурії у вагітних.
- A.1.5** Дата складання – 10.02.2012 р.
- A.1.6** Дата перегляду протоколу – 10.02.2015 р.
- A.1.7** РОЗРОБНИКИ:

- Колесник М. О. чл.- кор. НАМНУ, д. мед. н., професор, директор ДУ «Інститут нефрології НАМН України», тел.: 455 93 77
- Степанова Н.М. д. мед. н., головний науковий співробітник відділу нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології НАМН України», тел.: 455 93 86
- Медведь В. І. чл.- кор. НАМНУ, д.мед.н., професор, заслужений лікар України, керівник відділу внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут ПАГ НАМН України», тел.: 483 61 67
- Худошина О.В. Начальник управління контролю якості медичних послуг МОЗ України
- Лебідь Л.О. к. мед. н., старший 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
- Сташевська Н.В. молодший науковий співробітник відділу нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології НАМН України», тел.: 455 93 78

РЕЦЕНЗЕНТИ:

- Костєв Ф.І. д.мед.н., професор, завідувач кафедри урології та нефрології Одеського національного медичного університету, тел.: (482) 67-74-06
- Власенко М.А. д.мед.н., професор, завідувач кафедри терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, тел.: (572) 343-12-98

ПРОТОКОЛ РОЗГЛЯНУТИЙ І ЗАТВЕРДЖЕНИЙ:

ЗЦЗМС –

МОЗ –

- A.1.8** Епідеміологія:
Розповсюдженість безсимптомної бактеріурії серед вагітних коливається від 2% до 7%. Під час вагітності, у 20-40% жінок з безсимптомною бактеріурією розвивається пієлонефрит.

А.2.2 ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
1. Профілактика		
<p>1. У всіх вагітних, в першому триместрі або під час першого звернення до лікаря, має бути виключена безсимптомна бактеріурія.</p> <p>2. Вагітним з наявністю рецидивуючої ІСС до вагітності слід призначати посткоїтальну АБ-терапію.</p>	<p>1. Під час першого звернення вагітної до лікаря, в першому триместрі необхідно призначити бак посів сечі та виключити наявність безсимптомної бактеріурії.</p> <p style="text-align: center;"><i>(Рівень доказовості А)</i> <i>(КН IV.1)</i></p> <p>2. З метою зниження ризику розвитку ІСС усім вагітним з наявністю рецидивуючого перебігу ІСС до початку вагітності рекомендована посткоїтальна профілактика.</p> <p style="text-align: center;"><i>(Рівень доказовості В)</i> <i>(КН IV.3)</i></p>	<p>1. Призначення бакпосіву сечі всім вагітним під час першого звернення до лікаря або вагітності</p> <p>2. Вагітним з наявністю рецидивуючої ІСС до вагітності слід призначити посткоїтальну АБ-профілактику (нітрофурантоїном 100 мг або цефалексином 125 мг, за винятком останніх 4 місяців вагітності).</p>
2. Діагностика		
<p>1. ББ - безсимптомна наявність більше ніж 100 тисяч бактеріальних (КУО) в 1 мл сечі. На відміну від симптоматичної бактеріурії, наявність ББ повинно бути підтверджено двома послідовними культуральними дослідженнями сечі.</p>	<p>1. У вагітної 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 катетера.</p> <p>2. Своєчасна діагностика ББ дозволяє попередити розвиток пієлонефриту, знизити частоту передчасних пологів та народження немовлят з малою масою тіла</p> <p style="text-align: center;"><i>(Рівень доказовості А)</i> <i>(КН IV.1)</i></p> <p>3. За необхідності додаткового обстеження, з метою виключення анатомічних чи функціональних порушень, у вагітних повинні використовуватись УЗД та/або магнітно-резонансна томографія (щоб уникнути радіаційного ризику для плоду).</p> <p style="text-align: center;"><i>(Рівень доказовості В)</i> <i>(КН IV.1)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • збір анамнезу (виключення рецидивуючої ІСС до вагітності) • фізикальне дослідження • інструментальне дослідження • ЗАС • бакпосів сечі • УЗД нирок • МРТ (за необхідності)
3. Лікування		
<p>1. Лікування ББ у вагітних жінок є обов'язковим.</p> <p>2. Після завершення лікування обов'язково необхідно підтвердити ерадикацію збудників.</p>	<p>1. Лікування ББ, виявленої під час вагітності є обов'язковим, у зв'язку з високим ризиком розвитку пієлонефриту.</p> <p style="text-align: center;"><i>(Рівень доказовості А)</i> <i>(КН IV.2)</i></p> <p>2. Під час вагітності призначають короткі курси антибактеріальної терапії (3 дні) для лікування ББ.</p> <p style="text-align: center;"><i>(Рівень доказовості А)</i> <i>(КН IV.2)</i></p>	<p>1. Призначення одного з наступних антибактеріальних лікарських засобів: нітрафурантоїн, амоксицилін, цефалексин, фосфоміцин (див. табл.1).</p> <p>2. Після завершення лікування необхідно переконавшись у ерадикації збудників.</p>

	<p>3. За наявності ускладнюючих факторів тривалість лікування ББ пролонгують до 7-10 діб. <i>(Рівень доказовості B)</i> <i>(КН IV.2)</i></p> <p>4. Культуральне дослідження сечі після лікування ББ у вагітних є обов'язковим. <i>(Рівень доказовості A)</i> <i>(КН IV.2)</i></p>	
4. Диспансерне спостереження		
Диспансерне спостереження дозволяє попередити розвиток пієлонефриту та запобігти передчасним пологам та народженню немовлят з малою масою тіла.	Пацієнти з ББ вимагають комплексного диспансерного спостереження протягом вагітності та післяпологового періоду (Доказова база відсутня).	Диспансерне спостереження повинно здійснюватись нефрологом, терапевтом і акушером-гінекологом.

А. 3 ЕТАПИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ

А. 3. 1 Алгоритм діагностики безсимптомної бактеріурії у вагітних



А. 3. 2 Алгоритм лікування безсимптомної бактеріурії у вагітних

Таблиця 1. Лікування безсимптомної бактеріурії у вагітних

Антибіотик <i>(Рівень доказовості A)</i>	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

А.4 РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ**А.4.2.** Вимоги для установ, які надають вторинну медичну допомогу**А.4.2.1. Кадрові ресурси:** лікар-нефролог, акушер-гінеколог, медична сестра, молодший медперсонал.**А.4.2.2.** Матеріально-технічне забезпечення.

1. Наявність клініко-діагностичної та бактеріологічної лабораторії у закладі. Скельце 18x18 одноразове, етанол 96% розчин, мікроскоп біологічний бінокулярний з імерсією, рукавички одноразові, ємкості для збору сечі, центрифуга з швидкістю обертів 2000 об/хв.; апарат УЗД.

А. 5 ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Індикатори	Порогове значення	Методика вимірювання	Заходи впливу
Наявність у медичному закладі відповідного локального протоколу.		Перевірка наявності	
Під час першого звернення або в першому триместрі вагітності всім вагітним жінкам проводиться скринінг ББ.	100% наявність результатів обстежень і відповідних записів у медичній документації	Перевірка наявності	
Обов'язково проводиться лікування ББ, виявленої під час вагітності.	100% наявність відповідних призначень у медичній документації	Перевірка наявності	
Заходи профілактики і лікування відповідають вимогам протоколу.	Відповідність призначень вимогам протоколу.	Перевірка відповідності	

Б. Бібліографія

- Адаптована клінічна настанова з діагностики, лікування та профілактики інфекцій сечової системи у жінок. // Київ. – 2011. Електронний документ
- 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 all] // *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.

ПРОФІЛАКТИКА, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ВАГІТНИХ З ГОСТРИМ АБО РЕЦИДИВОМ ХРОНІЧНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі:

АБТ	антибактеріальна терапія
ББ	безсимптомна бактеріурія
ЗАС	загальний аналіз сечі
ЗАК	загальний аналіз крові
ІСС	інфекції сечової системи
КУО	колоніє утворюючі одиниці
МРТ	магнітно-резонансна томографія
УЗД	ультразвукове дослідження

А.1 ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

- A.1.1** **Діагноз:** Вагітність II, 18-20 тижнів. Хронічна хвороба нирок II: ускладнений пієлонефрит. Вагітність I, 20-22 тижні. Гострий пієлонефрит
- A.1.2** Шифр згідно МКБ-10: O23.0
- A.1.3** Потенційні користувачі: лікарі-нефрологи, акушери-гінекологи
- A.1.4** Мета протоколу стандартизувати профілактику, діагностику та лікування пієлонефриту у вагітних.
- A.1.5** Дата складання – 10.10.2012 р.
- A.1.6** Дата перегляду протоколу – 10.10.2015 р.
- A.1.7** РОЗРОБНИКИ:

- Колесник М. О. чл. -кор. НАМНУ, д. мед. н., професор, директор ДУ «Інститут нефрології НАМН України», тел.: 455 93 77
- Степанова Н.М. д. мед. н., головний науковий співробітник відділу нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології НАМН України», тел.: 455 93 86
- Медведь В. І. чл.- кор. НАМНУ, д.мед.н., професор, заслужений лікар України, керівник відділу внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут ПАГ НАМН України», тел.483 61 67
- Худошина О.В. Начальник управління контролю якості медичних послуг МОЗ України
- Лебідь Л.О. к. мед. н., старший 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
- Сташевська Н.В. молодший науковий співробітник відділу нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології НАМН України», тел.: 455 93 78

РЕЦЕНЗЕНТИ:

- Костев Ф.І. д.мед.н., професор, завідувач кафедри урології та нефрології Одеського національного медичного університету, тел.: (482) 67-74-06
- Власенко М.А. д.мед.н., професор, завідувач кафедри терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, тел.: (572) 343-12-98

ПРОТОКОЛ РОЗГЛЯНУТИЙ І ЗАТВЕРДЖЕНИЙ:

ЗЦЗМС –
МОЗ –

A.1.8 Епідеміологія:

Розповсюдженість пієлонефриту серед вагітних коливається від 1% до 2,5%. Найчастіше гострий пієлонефрит розвивається у третьому триместрі вагітності і післяпологовому періоді. Враховуючи анатомо-фізіологічні зміни з боку сечовидільних шляхів, пієлонефрит у вагітних слід розглядати як ускладнений.

Етіологія: *E.coli* в 70 % випадків, *Enterobacter spp* та *Klebsiella spp.* - 3%, *Proteus spp.* - 2%, *Streptococcus* групи В -10% випадків.

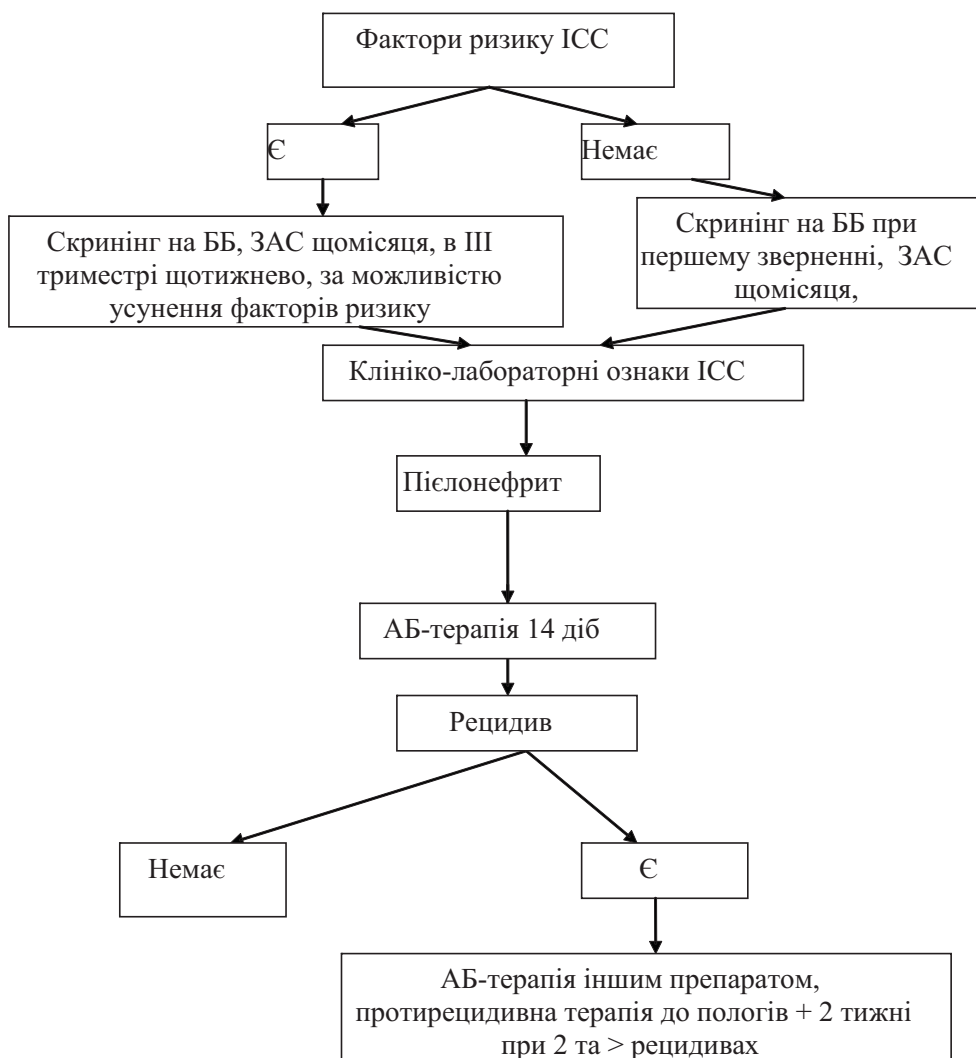
А.2.3 ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
1. Догоспітальний етап		
<p>1. У 20-40 % з ББ під час вагітності розвивається пієлонефрит.</p> <p>2. Вагітним жінкам з наявністю рецидивуючої ІСС до вагітності слід призначати посткоїтальну профілактику.</p>	<p>1. Під час першого звернення вагітної жінки до лікаря або у першому триместрі вагітності необхідно призначити бак посів сечі та виключити наявність ББ.</p> <p style="text-align: center;"><i>(Рівень доказовості А)</i> <i>(КН IV.1)</i></p> <p>2. З метою зниження ризику розвитку ІСС всім вагітним жінкам з наявністю рецидивуючого перебігу ІСС до початку вагітності рекомендована посткоїтальна профілактика.</p> <p style="text-align: center;"><i>(Рівень доказовості В)</i> <i>(КН IV.3)</i></p>	<p>1. Призначення бакпосіву сечі всім вагітним жінкам під час першого звернення до лікаря або з 12 до 16 тижня вагітності.</p> <p>2. Збір анамнезу (виключення рецидивуючої ІСС до вагітності)</p> <p>3. Вагітним жінкам з наявністю рецидивуючої ІСС до вагітності слід призначити посткоїтальну профілактику нітрофурантоїном 100 мг або цефалексином 125 мг, за винятком останніх 4 місяців вагітності.</p>
2. Госпіталізація		
<p>1. За умов незначних проявів та уважного спостереження лікування пієлонефриту під час вагітності може здійснюватись амбулаторно.</p> <p>2. Госпіталізація до 20 тижня вагітності здійснюється до нефрологічного або терапевтичного стаціонару. Після 20 тижня вагітності – до акушерського стаціонару.</p>	<p>1. Лікування пієлонефриту під час вагітності може здійснюватись амбулаторно, за умов незначних клінічних проявів та уважного спостереження.</p> <p style="text-align: center;"><i>(Рівень доказовості А)</i> <i>(КН IV.1)</i></p>	<p>Оцінити важкість перебігу пієлонефриту та визначити необхідність госпіталізації до спеціалізованого стаціонару</p>
3. Діагностика		
<p>Своєчасна діагностика і лікування пієлонефриту дозволяє знизити частоту передчасних пологів та народження немовлят з малою масою тіла</p>	<p>1. У вагітної жінки без клінічних ознак ІСС 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.</p> <p style="text-align: center;"><i>(Рівень доказовості А)</i> <i>(КН IV.1)</i></p> <p>2. У вагітної жінки з симптомами ІСС діагностично значущою є бактеріурія $\geq 10^3$ КУО/мл.</p> <p style="text-align: center;"><i>(Рівень доказовості В)</i> <i>(КН IV.1)</i></p> <p>3. За необхідності додаткового обстеження, з метою виключення анатомічних чи функціональних порушень, у вагітних повинні використовуватись УЗД та/або МРТ (щоб уникнути радіаційного ризику для плоду).</p> <p style="text-align: center;"><i>(Рівень доказовості В)</i> <i>(КН IV.4.1)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • збір анамнезу (виключення рецидивуючої ІСС до вагітності) • фізикальне дослідження • ЗАС • Бакпосів сечі • УЗД нирок • МРТ (за необхідністю) • За наявністю показань- консультація уролога

4. Лікування		
Антибактеріальне лікування пієлонефриту у вагітних є обов'язковим	Оптимальним вважається 14-денний курс. <i>(Рівень доказовості C) (КН IV.4)</i>	1. Призначення одного з наступних антибактеріальних лікарських засобів: цефтріаксон, азтреонам, піперацилін-тазобактам, цефепім, імipенем-циластатин, ампіцилін +, гентаміцин (див. табл.1). 2. Після завершення лікування, через 10-14 діб, переконатись у ерадикації збудників.
5. Виписка з рекомендаціями на післягоспітальний період		
Вагітні з пієлонефритом вимагають комплексного диспансерного спостереження протягом вагітності та післяпологового періоду	Після закінчення антибактеріального лікування обов'язковим є підтвердження ерадикації збудника за допомогою бакпосіву сечі <i>(Рівень доказовості A) (КН IV.4)</i>	1. Диспансерне спостереження повинно здійснюватись нефрологом і акушером-гінекологом. 2. у разі появи клінічних ознак ІСС – бакпосів сечі та ЗАС

А. 3 ЕТАПИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ

А.3.1 Алгоритм діагностики і лікування пієлонефриту у вагітних



А. 3. 2 Алгоритм лікування пієлонефриту у вагітних

Таблиця 1. Лікування пієлонефриту у 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

А.4 РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

А.4.1. Вимоги для установ, які надають первинну медичну допомогу:

На рівні первинної допомоги лікування пієлонефриту не надається

А.4.2. Вимоги для установ, які надають вторинну медичну допомогу:

А.4.2.1. Кадрові ресурси: лікар-нефролог, акушер-гінеколог, уролог, медична сестра, молодший медперсонал.

А.4.2.2.

А. 5 ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Індикатори	Порогове значення	Методика вимірювання	Заходи впливу
Наявність у медичному закладі відповідного локального протоколу.		Перевірка наявності	
Під час першого звернення або з 12 до 16 тижня вагітності всім вагітним жінкам проводиться скринінг ББ.	Наявність результатів обстежень і відповідних записів у медичній документації	Перевірка наявності	
Обов'язково проводиться лікування пієлонефриту, виявленого під час вагітності.	Наявність відповідних призначень у медичній документації	Перевірка наявності	
Заходи профілактики і лікування відповідають вимогам протоколу.	Відповідність призначень вимогам протоколу.	Перевірка відповідності	

Б. Бібліографія

1. Адаптована клінічна настанова з діагностики, лікування та профілактики інфекцій сечової системи у жінок. // Київ. – 2011. Електронний документ
2. Epp A, Laroche 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.
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. Loh KY, Sivalingam N. Urinary tract infections in pregnancy. Malaysian Family Physician. 2007;2(2):54-57.
5. Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006.
6. 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.
7. Urogenital Infections / Edited by Kurt G. Naber, Anthony J. Schaeffer et al., 2010. – 1182 p. – ISBN: 978-90-79754-41-0.

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ НЕУСКЛАДНЕНИЙ ПІЕЛОНЕФРИТ

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі:

- ГНПН – гострий неускладнений піелонефрит
- ГПН – гострий піелонефрит
- ДРСГ – динамічна реносцинтиграфія
- ЗАК – загальний аналіз крові
- ЗАС – загальний аналіз сечі
- ІСС – інфекція сечової системи
- ІСШ – інфекція сечовивідних шляхів
- КН - клінічні настанови
- КУО – колонієутворюючі одиниці
- ЛПМД – локальний протокол медичної допомоги
- МО/мл – міжнародних одиниць на мілілітр
- УКПМД - уніфікований клінічний протокол медичної допомоги

А.1 ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

- A.1.1** **Діагноз:** Гострий неускладнений піелонефрит
- A.1.2** **Шифр згідно МКБ-10: N10**
- A.1.3** Потенційні користувачі: лікарі-нефрологи, урологи, лікарі загальної практики сімейної медицини, терапевти.
- A.1.4** Мета протоколу: стандартизувати лікування пацієнтів на гострий неускладнений піелонефрит (ГНПН).
- A.1.5** Дата складання – січень 2012 р.
- A.1.6** Дата перегляду протоколу – січень 2015 р.
- A.1.7** РОЗРОБНИКИ:

- Колесник М. О. чл.-кор. НАМН України, 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
- Худошина О.В. начальник управління контролю якості медичних послуг МОЗ України
- Лебідь Л.О. к. мед. н., старший науковий співробітник відділу нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології НАМН України», тел.: 455 93 78
- Шашевська 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
- Бородулін С. Д. к.мед.н., науковий консультант ДУ «Українського НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України»
- Пасечніков С.П. д. мед. н., професор, завідувачий відділом запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України»

РЕЦЕНЗЕНТИ:

- Костев Ф.І. д.мед.н., професор, завідувач кафедри урології та нефрології Одеського національного медичного університету, тел.: (482) 67 74 06
- Власенко М.А. д.мед.н., професор, завідувач кафедри терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, тел.: (572) 343 12 98

ПРОТОКОЛ РОЗГЛЯНУТИЙ І ЗАТВЕРДЖЕНИЙ:

ЗЦЗМС –
МОЗ –

A.1.8 Коротка інформація: Гострий неускладнений пієлонефрит (ГНПН) – це перший епізод бактеріально-обумовленого ураження інтерстицію нирки у здорових осіб. 2/3 хворих на ПН – це жінки, які не мають відповідних анатомічних аномалій та/або структурних чи функціональних порушень сечової системи, супутніх хвороб нирок й інших ускладнюючих факторів.

A.1.9 Етіологія

Домінуючим збудником гострого неускладненого пієлонефриту 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.

A.2.3 ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

розроблений на основі адаптованих клінічних настанов для лікувально-профілактичних установ II-III рівнів, які надають допомогу хворим з ГНПН.

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
1. Організація надання медичної допомоги		
1. Надається пацієнткам з ГНПН лікарями – нефрологами та/або урологами. 2. За наявності показань пацієнтки повинні мати доступ до спеціалізованого обстеження та лікування. 3. Лікування ГНПН легкого та середнього ступеню тяжкості здійснюється амбулаторно, але за необхідності парентерального введення антибактеріальних засобів лікування проводять в умовах стаціонару.	Жінки з ГНПН зазвичай не потребують спеціалізованого обстеження та стаціонарного лікування. За необхідності парентерального введення антибактеріальних препаратів або за умов неефективності призначеної пероральної терапії впродовж 3 діб, необхідно продовжити лікування стаціонарно у спеціалізованому центрі (відділенні) нефрології, урології. (Рівень доказовості B) (КН II.5.4)	Наявність в установі, що здійснює надання допомоги хворим на ГНПН ЛПМД, УКПМД
2. Госпіталізація		
Госпіталізація здійснюється до лікарень спеціалізованого профілю: – за умов II – III ступенів важкості ГНПН (див.додаток №3) – у разі необхідності парентерального введення антибактеріальних препаратів; – за умов неефективності призначеної пероральної терапії впродовж 3 діб; – за наявності ознак системного сепсису.	За необхідності виключити ускладнюючі фактори та/або пацієнт має ознаки системного сепсису рекомендована госпіталізація до стаціонарного відділення. (Рівень доказовості B) (КН II.5.4)	Оцінити важкість перебігу ГНПН та наявність ускладнюючих факторів, при показаннях - госпіталізація до спеціалізованого відділення.
3. Діагностика		
Діагноз ГНПН встановлюється жінкам з першим епізодом ІСС за відсутності ускладнюючих факторів (визначається анамнестично) та наявності відповідних клініко-лабораторних симптомів.	1. Клінічна діагностика. У жінок без факторів ризику ускладненої ІСС, діагноз ГНПН, з високим ступенем ймовірності, може бути встановлений на основі наявності підвищення температури тіла ($\geq 38^\circ \text{C}$), нудоти, блювоти та болю у реберно-хребтовому куті з або без симптомів циститу (дизурія, підвищення частоти сечовипускання). (Рівень доказовості B) (КН II.5.1)	

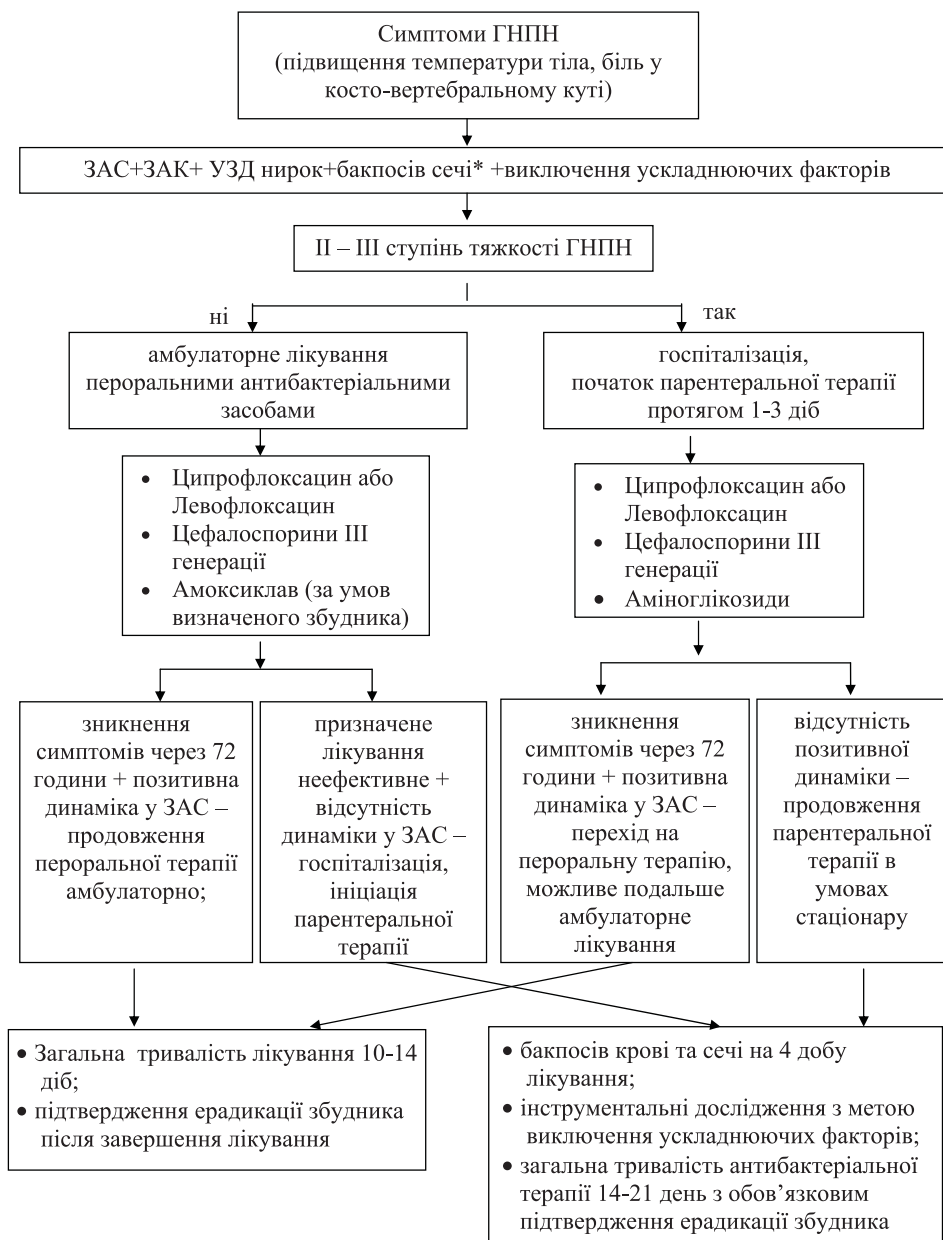
	<p>2. Лабораторна діагностика.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Загальний аналіз сечі та крові є обов'язковими методами дослідження ГНПН до початку емпіричної терапії. <i>(Рівень доказовості C)</i> <i>(КН II.5.2)</i> – Для підтвердження діагнозу рекомендується проведення аналізу сечі з визначення кількості лейкоцитів, еритроцитів та нітритів. <i>(Рівень доказовості C)</i> <i>(КН II.5.2)</i> – За умов збереження симптомів після 3 діб лікування культуральне дослідження сечі з визначенням чутливості до антибіотиків є обов'язковим <i>(Рівень доказовості B)</i> <i>(КН II.5.5)</i> – Діагностично-значущою бактеріурією у жінок з наявністю симптомів ГНПН слід вважати кількість бактерій $\geq 10^4$ КУО/мл. <i>(Рівень доказовості B)</i> <i>(КН II.5.2)</i> <p>3. Інструментальні методи діагностики:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Сонографія нирок, з метою виключення обструкції сечової системи, є обов'язковою <i>(Рівень доказовості C)</i> <i>(КН II.5.3)</i> – Додаткові методи дослідження, такі як, КТ, рентгенографія та/або реносцинтиграфія з ДМСО за умов збереження підвищеної температури впродовж 72 годин після початку лікування <i>(Рівень доказовості C)</i> <i>(КН II.5.3)</i> 	<p>Обов'язкові методи діагностики</p> <p>1. Анамнез:</p> <ul style="list-style-type: none"> – виключити фактори ризику ускладненої ІСС; – оцінити наявність симптомів інших урогенітальних захворювань (вагінальних виділень та подразнень), факторів ризику, що вказують на можливе захворювання, що передається статевим шляхом. <p>2. Лабораторні методи:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Загальний аналіз сечі; – Загальний аналіз крові. <p>3. УЗД нирок.</p> <p>Бажані методи діагностики</p> <p>1. Бактеріологічне дослідження сечі. Проте, за умов збереження симптомів після 3 діб лікування культуральне дослідження сечі з визначенням чутливості до антибіотиків є обов'язковим</p> <p>Додаткові методи діагностики</p> <p>1. КТ, рентгенографія, реносцинтиграфія призначаються за умов збереження підвищеної температури впродовж 72 годин після початку лікування;</p> <p>2. Консультації спеціалістів:</p> <ul style="list-style-type: none"> – консультація гінеколога у випадку наявності симптомів або факторів ризику захворювань геніталій; – консультація уролога за умов розвитку обструкції сечової системи.
4. Лікування		
<p>1) Лікування ГНПН легкого та середнього ступеню важкості здійснюють амбулаторно, за допомогою емпіричного призначення перорального антибактеріального засобу.</p> <p>2) За важкого перебігу ГНПН та/або відсутності можливості орального застосування антибіотиків, лікування здійснюють в умовах нефрологічного / урологічного стаціонару. Антибактеріальні препарати призначають парентерально до нормалізації температури тіла, з наступним переходом на прийом per os.</p>	<p>1. Для лікування ГНПН легкого і середнього ступеня важкості, як правило, достатньо 10-14 днів перорального прийому антибактеріального засобу. <i>(Рівень доказовості B)</i> <i>(КН II.5.4)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Препаратами першої лінії є фторхінолони протягом 7-10 діб, за умов рівню резистентності в регіоні <i>E. coli</i> < 10 %. <i>(Рівень доказовості A)</i> <i>(КН II.5.4)</i> – Цефалоспорини III генерації, такі як цефподоксим проксетил або цефтібутен, є альтернативними засобами для емпіричної терапії ГНПН. <i>(Рівень доказовості B)</i> <i>(КН II.5.4)</i> 	

<p>3) За необхідності виключити ускладнюючі фактори та/або підозрі на розвиток системного сепсису госпіталізація до стаціонарного відділення здійснюється негайно.</p> <p>4) Щодо необхідності та тривалості симптоматичної терапії у жінок з ГНПН слід підходити індивідуально.</p>	<p>– 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) (КН II.5.4)</p> <p>– В регіонах з високим рівнем резистентності до фторхінолонів та наявністю β-лактамаз-продукуючої <i>E. coli</i> (> 10 %), емпірична терапія повинна починатися з аміноглікозида або карбапенема. (Рівень доказовості В) (КН II.5.4)</p> <p>1. Пацієнти з важким перебігом пієлонефриту, за відсутності можливості орального застосування антибіотиків через системні симптоми, такі як нудота та/або блювота, повинні розпочинати лікування одним з наступних парентеральних антибіотиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> • фторхінолони, якщо рівень резистентності <i>E. coli</i> < 10%; • цефалоспорин III генерації, якщо наявність β-лактамаз-продукуючої <i>E. coli</i> < 10 % • пеніцилін плюс інгібітор β-лактамаз – у випадках виявлення грам-позитивних патогенів • аміноглікозид або карбопенем, якщо резистентність <i>E. coli</i> до фторхінолонів > 10 %. (Рівень доказовості В) (КН II.5.4) <p>2. При покращенні стану пацієнта подальшу антибактеріальну терапію рекомендовано продовжувати перорально, до завершення 1- або 2-тижня лікування. (Рівень доказовості В) (КН II.5.4)</p> <p>3. 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) (КН II.5.5)</p>	<p>1. Призначення курсу антибактеріальної терапії, що затверджений локальним протоколом медичної допомоги (залежить від регіональних особливостей резистентності до основних антибактеріальних засобів).</p> <p>Препарати вибору:</p> <p>а) Терапія per os</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ципрофлоксацин 500 - 750 мг 2 р/д протягом 7-10 діб; – Левофлоксацин 250-500 мг 7-10 діб; – Левофлоксацин 750 мг/д 5 діб; <p>б) Парентеральна терапія</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ципрофлоксацин 400 мг 2 р/д; – Левофлоксацин 250-500-750 мг/д. <p>Альтернативні препарати:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Цефподоксим проксетил 200 мг 2 р/д 10 діб, або 160/800 мг 2 р/д парентерально; – Цефтибутен 400 мг/ 10 діб парентерально; – 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; – Іміпінем/циластатин 0,5/0,5 г 3 р/д; – Меропенем 1 г 3 р/д; – Доріпенем 0,5 г 3 р/д. <p>За умов визначеного збудника:</p> <p>парентерально</p> <ul style="list-style-type: none"> – Гентаміцин 2,5 мг/кг/д; – Амікацин 1,5 мг/кг/д; – Амоксиклав 1,5 г 3 р/д; або 0,5/0,125 г 3 р/д орально 14 діб. (Див. табл. 1) <p>2. За необхідності показано застосування фізіологічного розчину, розчину глюкози, спазмолітиків, ненаркотичних анальгетиків.</p>
--	---	---

5. Виписка з рекомендаціями на післягоспітальний період		
<p>Всі пацієнтки, які перенесли ГНПН мають перебувати на диспансерному спостереженні протягом року.</p>	<p>1. У пацієнток, які перенесли ГНПН, за відсутності симптомів ІСС, не рекомендовано проводити рутинне виконання ЗАС та культурального дослідження сечі після завершення курсу антибактеріальної терапії.</p> <p style="text-align: center;"><i>(Рівень доказовості С)</i> <i>(КН II.5.5)</i></p> <p>2. За умов розвитку рецидиву чи реінфекції протягом 2 тижнів, рекомендовано культуральне дослідження сечі та додаткове інструментальне дослідження нирок.</p> <p style="text-align: center;"><i>(Рівень доказовості В)</i> <i>(КН II.5.5)</i></p> <p>3. При розвитку рецидиву захворювання з тим самим збудником, з метою виключення ускладнюючих факторів, рекомендовано провести додаткові діагностичні заходи.</p> <p style="text-align: center;"><i>(Рівень доказовості В)</i> <i>(КН II.5.5)</i></p>	<p>1. Необхідно надати пояснення щодо необхідності повторного візиту до лікаря у разі збереження чи відновлення симптомів захворювання.</p> <p>2. У разі збереження симптомів захворювання або відновлення симптомів упродовж 2 тижнів після завершення лікування необхідно призначити:</p> <p>а) бактеріологічне дослідження сечі з визначенням чутливості до антибіотиків;</p> <p>б) УЗД або реносцинтиграфію;</p> <p>в) консультацію уролога та/або гінеколога.</p>
6. Реабілітація		
<p>Хворим, які перенесли ГНПН можна рекомендувати санаторно-курортне лікування.</p>	<p>Санаторно-курортне лікування. <i>(Доказової бази не існує)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> – санаторний режим I – III; – дієта, відповідно до рН сечі, 6 або 14 (раціон № 4), або дієта №15 (раціон №5) з обмеженням гострих страв та спецій; – кліматотерапія I - II режими; – мінеральні води: “Нафтуса” по 150-200 мл три - чотири рази на день за 30 хв до їжі, курс 24 дні; «Лужанська», «Поляна Купіль», «Дана» у тому ж режимі дозування; – пелоїдобальнеотерапія; – апаратна фізіотерапія; – мікрохвильова терапія, ультразвукова терапія, рефлексотерапія.

А. 3 ЕТАПИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ

А. 3.1 Алгоритм діагностики та лікування ГНПН



* за необхідності

Таблиця 1. Рекомендована емпірична антибактеріальна терапія гострого неускладненого пієлонефриту в Україні

Антибіотик	Терапія per os	Парентеральна терапія
Препарати вибору		
Ципрофлоксацин	500-750 мг* 2 р/д 10-14 діб	400 мг 2 р/д
Левофлоксацин	250-500 мг* /д 7-10 діб	250-500 мг/д*
Левофлоксацин	750 мг/д 5-7 діб	750 мг/д

Продовження табл. 1

Антибіотик	Терапія per os	Парентеральна терапія
Альтернативні препарати		
Цефподоксим проксетил	200 мг 2 р/д 10 діб	160/800 мг 2 р/д
Цефтибутен	400 мг/д 10 діб	
Цефотаксим		2 г 3 р/д
Цефтріаксон		2 г/д
Цефгазидім		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

* залежно важкості стану

А.4 РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

А.4.1 Вимоги до установ, які надають первинну медичну допомогу:

На рівні первинної допомоги лікування хворим на ГНПН не надається.

А.4.2. Вимоги для установ, які надають вторинну медичну допомогу

А.4.2.1. Кадрові ресурси: лікар-нефролог, уролог, гінеколог, медична сестра, молодший медперсонал.

Медична сестра повинна володіти знаннями, щодо надання інформації хворим стосовно правильного збору сечі та профілактики ІСС.

А.4.2.2. Матеріально-технічне забезпечення.

1. Наявність клініко-діагностичної та бактеріологічної лабораторій у закладі. Предметні скельця 18x18 одноразові, етанол 96% розчин, мікроскоп біологічний біокулярний з імерсією, рукавички одноразові, ємкості для збору сечі, центрифуга з швидкістю обертів 2000 об/хв, тест-смужки для визначення нітритів та піурії.

А.5. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

№	Індикатори	Порогове значення	Методика вимірювання	Заходи впливу
1.	Наявність у закладі УКПМД та ЛПМД надання медичної допомоги пацієнткам з ГНПН.	100%	Володіння лікарями технологіями УКПМД та ЛПМД	Наявний наказ закладу про ЛПМД на підставі УКПМД.
2.	Наявність у закладі клініко-діагностичної та бактеріологічної лабораторій	100%	Наявне обладнання для мікроскопічного та культурального досліджень сечі.	

Продовження табл. 1

2.	Частка хворих на ГНПН, у яких проводилась оцінка факторів ризику ускладненої ІСС та симптомів захворювань геніталій.	100%	Кількість жінок з діагнозом ГНПН, у яких проводилась оцінка факторів ризику ускладненої ІСС x 100/ кількість жінок з діагнозом ускладненого ГНПН	
3.	Частка хворих на ГНПН, яким здійснено обстеження згідно до УКПМД.	100%.	Кількість жінок з діагнозом ГНПН, яким проводився клінічний аналіз сечі та крові x 100/ загальну кількість жінок з діагнозом ГНПН	
4.	Частка жінок з ГНПН, яким за показаннями було призначено додаткове обстеження.	100%	Кількість жінок з діагнозом ГНПН, яким, згідно протоколу необхідно було призначити додаткове обстеження x 100/ загальну кількість жінок з діагнозом ГНПН, яким було показане додаткове обстеження.	
5.	Наявність в історії хвороби (амбулаторній карті хворого) записів щодо діагностики та лікування, необхідності додаткового обстеження	100%	Перевірка наявності	

Б. Бібліографія

1. Клінічна настанова з діагностики, лікування та профілактики інфекції сечової системи у жінок, 2012.
2. Діагностика та лікування інфекцій сечової системи: Методичні рекомендації / ДУ «Інститут нефрології АМН України»: Уклад.: Колесник М.О, Степанова Н.М, Руденко А.В.-К., 2007.-39с.
3. 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.
4. Czaja CA. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis / Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE // Clin Infect Dis. – 2007;45:273–80.
5. Grabe M. Guidelines on Urological Infections / M. Grabe (Chairman), T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto Denis Fouque, [et al] // Eur Urol, 2012. – P. 110.
6. 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.
7. 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,1 Thomas M. Hooton,2 Kurt G. Naber // Clinical Infectious Diseases. – 2011. – 52(5):e103–e120.
8. 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.
9. 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.
10. Shoff WH. Acute Pyelonephritis / Shoff WH, Green-McKenzie J, Edwards C, Behrman AJ, Moore-Shephard S., 2009.
11. Urogenital Infections / Edited by Kurt G. Naber, Anthony J. Schaeffer et al., 2010. – 1182 p. – ISBN: 978-90-79754-41-0.

В. Додатки

ДОДАТОК № 1

КЛІНІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ

КЛАСИФІКАЦІЯ ІСС

- I. Гострий або хронічний пієлонефрит (N 10.1 або N 11)
 - а) ускладнений
 - б) неускладнений
- II. Інфекції сечовивідних шляхів:
 - 1. Гострий або хронічний цистит (N 30.0 або N 30.2)
 - а) ускладнений
 - б) неускладнений
 - 2. Уретрит, уретральний синдром (N 34)
- III. Безсимптомна бактеріурія.
- IV. Уросепсис (N 39.0)

ДОДАТОК № 2.

ВИЗНАЧЕННЯ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ В ПРОТОКОЛІ

**ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ НЕУСКЛАДНЕНОГО
ТА УСКЛАДНЕНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ**

Критерії	Неускладнений	Ускладнений
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	Стационарне

ДОДАТОК № 3

Ступені тяжкості ГНПН

Симптоми	Ступені тяжкості		
	легкий	середній	важкий
Температура тіла	<37,5°C	≥37,5° – ≤38,5°C	>38,5°C
Нудота, Блювота	немає	є/незначна	3р/д
Лейкоцитоз	немає	≥10 – ≤12	>12
ШОЕ	до 15	16-30	>30
С-реактивний білок	-	+ / ++	+++ / ++++
Лейкоцитурія	до 40	41-100	все поле зору
Ускладнення	–	–	АГ, порушення ниркової функції, сепсис

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі:

ІСШ	- інфекції сечовивідних шляхів
АБП	- антибактеріальні препарати
КУО	- колонієутворююча одиниця
КН	- клінічні настанови
ГП	- гострий пієлонефрит
ЛПМД	- локальний протокол медичної допомоги
УКПМД	- уніфікований клінічний протокол медичної допомоги
ЗАС	- загальний аналіз сечі
БДС	- бактеріологічне дослідження сечі

А.1 ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

А.1.1 **Діагноз:** Гострий неускладнений цистит

А.1.2 Шифр згідно МКБ- 10: N30.0

А.1.3 **Потенційні користувачі:** лікарі загальної практики сімейної медицини, лікарі-нефрологи, урологи.

А.1.4 **Мета протоколу:** надання первинної медичної допомоги невагітним жінкам із симптомами ІСШ.

А.1.5 Дата складання протоколу:

А.1.6 Дата перегляду протоколу:

А.1.7 РОЗРОБНИКИ

Колесник М.О. чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., професор, директор ДУ «Інститут нефрології АМН України», тел.: 455 93 77

Степанова Н. М. д.мед.н., с.н.с., головний науковий співробітник відділу нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології АМН України», тел.: 455 93 77

Лебідь Л.О. к.м.н, старший науковий співробітник відділу нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології АМН України», тел.: 455 93 77

Бусигіна Ю.С. молодший науковий співробітник відділу нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології АМН України», тел.: 455 93 77

Сташевська Н.В. молодший науковий співробітник відділу нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології АМН України», тел.: 455 93 77

РЕЦЕНЗЕНТИ:

Костев Ф.І. д.мед.н., професор, завідувач кафедри урології та нефрології Одеського національного медичного університету, тел.: (482) 67-74-06

Власенко М.А. д.мед.н., професор, завідувач кафедри терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, тел.: (572) 343-12-98

ПРОТОКОЛ РОЗГЛЯНУТИЙ І ЗАТВЕРДЖЕНИЙ:

ЗЦЗМС –

МОЗ –

А.1.8 ЕПІДЕМІОЛОГІЯ:

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є однією з найбільш поширених інфекцій, які потребують значних фінансових витрат. Найбільш розповсюджені ці захворювання серед жінок, що зумовлено анатомо-фізіологічними особливостями їх сечовивідних шляхів. Основними факторами ризику виникнення ІСШ у молодих невагітних жінок є: більше 3 статевих контактів на тиждень протягом останнього місяця, новий сексуальний партнер, цукровий діабет, ІСШ у матері, застосування сперміцидів.

У США з приводу ІСШ реєструється близько 7 мільйонів звернень до лікаря на рік, з них, понад 2 мільйонів відвідувань з приводу циститу.

Домінуючим збудником ІСШ 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 ІСШ.

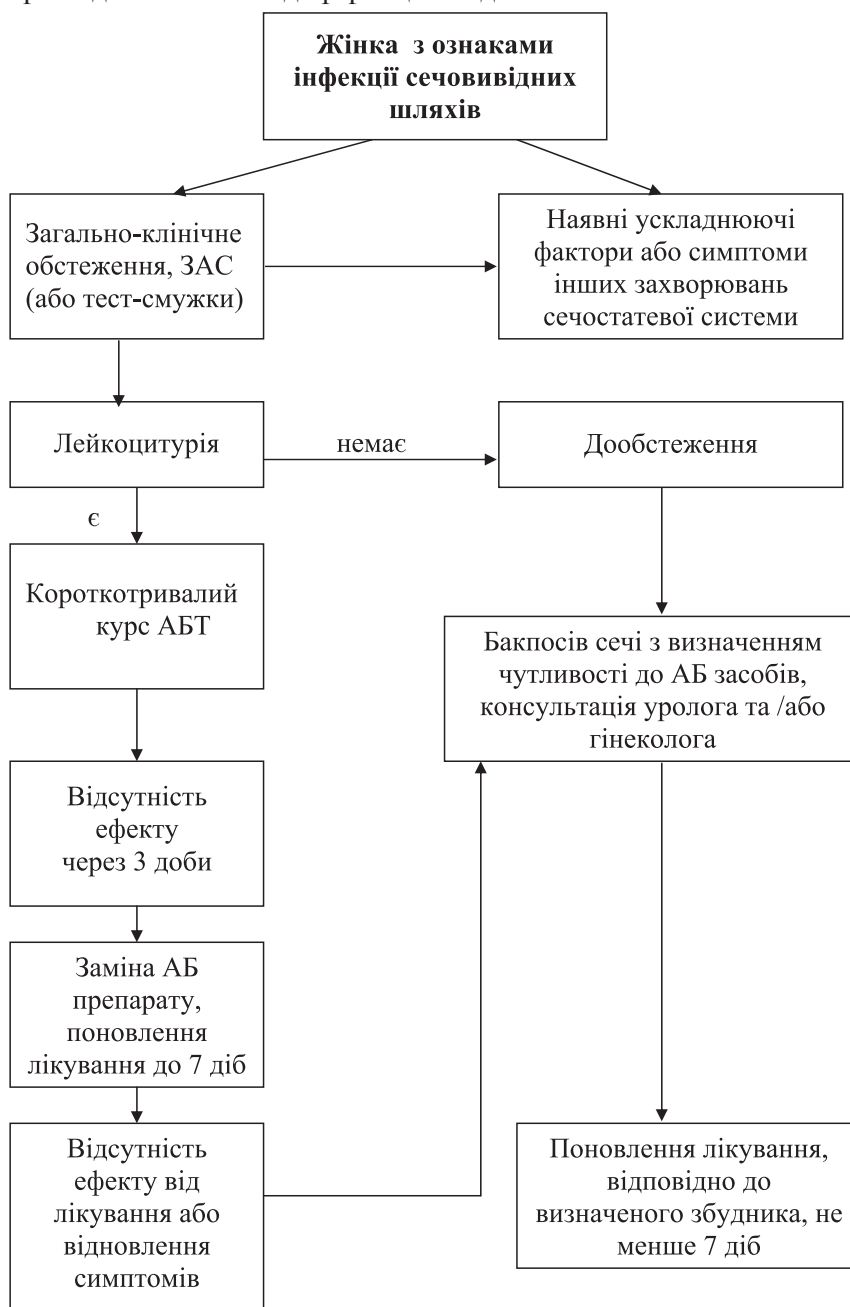
А.2.1, А.2.2 ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
1. Організація надання медичної допомоги.		
<p>1. Медична допомога надається невагітним жінкам з ІСШ лікарями загальної практики, нефрологами, урологами.</p> <p>2. За наявності показань пацієнтки повинні мати доступ до спеціалізованого обстеження та лікування.</p>	<p>Жінки з ІСШ, зазвичай не потребують спеціалізованого обстеження та стаціонарного лікування.</p> <p>Лікування призначається в амбулаторних умовах лікарями загальної практики сімейної медицини, урологами, нефрологами.</p>	<p>Наявність клінічних настанов, стандарту медичної допомоги, ЛПМД, УКПМД з питань введення жінок з ІСШ.</p> <p>За показаннями консультація уролога, нефролога.</p>
2. Діагностика		
<p>1. Діагностика гострого неускладненого циститу здійснюється амбулаторно, на підставі даних анамнезу, скарг хворої, даних загальноклінічного обстеження, ЗАК та ЗАС (лейкоцитурія).</p>	<p>1. У жінок без ускладнюючих факторів, діагноз ІСШ, з високим ступенем ймовірності, може бути встановлений на основі наявності дизурії, частого сечовипускання та ознак запалення у загальному аналізі сечі за відсутності підвищення температури тіла. (Рівень доказовості В) (КН II.4.1)</p> <p>2. Використання тест-смужки є альтернативою мікроскопії сечі (Рівень доказовості В) (КН II.4.2)</p> <p>3. Виконання бактеріального посіву сечі при першому зверненні хворої не рекомендується. Бакпосів сечі призначається:</p> <ul style="list-style-type: none"> • за підозри на гострий пієлонефрит; • за наявності атипичних симптомів захворювання; • за відсутності ефекту від призначеної антибактеріальної терапії або за розвитку рецидиву. (Рівень доказовості В) (КН II.4.2) <p>4. Діагностично-значущою бактеріурією у жінок з наявністю симптомів ІСШ слід вважати кількість бактерій $\geq 10^3$ КУО/мл. (Рівень доказовості В) (КН II.4.2)</p>	<p>Обов'язкові методи діагностики: Загальне клінічне обстеження.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити дані анамнезу • (переохолодження, статевий акт, тощо); • Оцінити типові симптоми ІСШ; • Виключити наявність ускладнюючих факторів; • Оцінити наявність захворювань геніталій та/або захворювань які передаються статевим шляхом. • ЗАС, ЗАК. <p>Альтернативні методи діагностики:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Застосовування тест-смужок для встановлення бактеріурії та піурії; • • Рекомендується культуральне дослідження сечі за наявності атипичних симптомів захворювання та відсутності ефекту від призначеної антибактеріальної терапії або за умов розвитку рецидиву. <p>Консультації спеціалістів: Консультація гінеколога призначити у випадку наявності симптомів або факторів ризику генітальних захворювань.</p>

3. Лікування		
<p>Лікування ІСШ здійснюється амбулаторно за допомогою короткотривалого курсу АБТ.</p>	<p>1. Доведено, що проведення короткотривалої АБТ у жінок з ІСШ більш ефективно порівняно з прийомом плацебо. <i>(Рівень доказовості А)</i> <i>(КН II.4.3)</i></p> <p>2. Препаратами першої лінії є (відповідно до вартості та наявності препаратів):</p> <ul style="list-style-type: none"> • фосфоміцину трометалол 3 г одноразово; • нітрофурантоїн в макрокристаллах 100 мг протягом 5 днів; <i>(Рівень доказовості А)</i> <i>(КН II.4.3)</i> <p>3. В якості альтернативних пероральних препаратів для емпіричної терапії можна використовувати:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ципрофлоксацин; • левофлоксацин; • норфлоксацин; • офлоксацин. <i>(Рівень доказовості В)</i> <i>(КН II.4.3)</i> <p>4. За відсутності ефекту від проведеної терапії, слід призначити повторний курс лікування з використанням іншого антибактеріального засобу протягом 7 днів <i>(Рівень доказовості С)</i> <i>(КН II.4.4)</i></p>	<p>1. Призначення одного з наступних пероральних антибактеріальних засобів:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Фосфоміцин одноразово; – Нітрофурантоїн 7 днів; – Фторхінолони 3 дні; <p>2. Більш тривалу антибактеріальну терапію (мінімум 7 днів) слід проводити у разі відсутності ефекту від лікування протягом 3-5 днів або виникненні рецидиву.</p>
4. Диспансерне спостереження		
<p>Виконувати ЗАС та/або бакпосів сечі після завершення лікування не потрібно.</p>	<p>1. У пацієнтів, які перенесли ІСШ, за відсутності симптомів не рекомендовано проводити рутинне виконання ЗАС та культуральне дослідження сечі після завершення курсу антибактеріальної терапії. <i>(Рівень доказовості В)</i> <i>(КН II.4.4)</i></p> <p>2. Жінкам, у яких до закінчення курсу лікування симптоми не зникають або виникає рецидив ІСШ упродовж 2 тижнів після закінчення антибактеріальної терапії, рекомендовано провести культуральне дослідження сечі з визначенням чутливості до антибіотиків. <i>(Рівень доказовості В)</i> <i>(КН II.4.4)</i></p>	<p>1. У разі збереження чи відновлення симптомів захворювання рекомендовано повторний візит до лікаря.</p> <p>2. У разі збереження симптомів захворювання або відновлення симптомів упродовж 2 тижнів після завершення лікування необхідно:</p> <ul style="list-style-type: none"> а) призначити бактеріологічне дослідження сечі; б) призначити консультацію уролога чи гінеколога з метою виключення ускладнюючих факторів та інфекції, що передається статевим шляхом.

А.3 ЕТАПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

А.3.1-3.2 Алгоритм діагностики та диференційної діагностики ІСШ.



А.3.3 Схема медикаментозного лікування

Для лікування ІСШ застосовують один з наведених препаратів

Таблиця 1. Рекомендовані дози та тривалість лікування ІСШ

Назва препарату	Добова доза	Тривалість лікування
Фосфоміцина трометамол	3 г/д однократно	1 день
Ципрофлоксацин	250 мг * 3 рази на добу	3 дні
Левовфлоксацин	250 мг * 1 раз на добу	3 дні
Норфлоксацин	400 мг * 2 рази на добу	3 дні
Офлоксацин	200 мг * 2 рази на добу	3 дні
<i>Нітрофурантоїн</i>	50 мг кожні 6 годин	7 діб

A.4 РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

A.4.1. Вимоги для установ, що надають первинну медичну допомогу

A.4.1.1., A. 4.1.2 Кадрові ресурси: лікар загальної практики - сімейної медицини, медична сестра, молодший медперсонал.

Медична сестра повинна володіти знаннями, щодо надання інформації хворим стосовно правильного збору сечі та профілактики ІСШ.

A.4.2.2. Матеріально-технічне забезпечення.

Наявність клініко-діагностичної лабораторії у закладі. Скло 18x18 одноразове, етанол 96% розчин, мікроскоп біологічний бінокулярний з імерсією, рукавички одноразові, ємкості для збору сечі, центрифуга з швидкістю обертів 2000 об/хв, тест-смужки для визначення бактеріурії та піурії.

A.5. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

№	Індикатори	Порогове значення	Методика вимірювання	Заходи впливу
1.	Наявність у закладі загальної практики – сімейної медицини уніфікованого клінічного протоколу (УКПМД) та ЛПМД пацієнтам з ІСШ.	100%	Перевірка наявності	Наявний наказ закладу про ЛПМД на підставі УКПМД.
2.	Частка хворих на ІСШ, у яких проводилась оцінка факторів ризику ускладненої ІСШ, а також симптомів інших захворювань сечостатевої системи.	100%	Кількість жінок з діагнозом ІСШ, у яких проводилась оцінка факторів ризику ускладненої ІСШ x 100/загальну кількість жінок з діагнозом ускладненої ІСШ	Оволодіння лікарями технологією УКПМД та ЛПМД
3.	Частка хворих на ІСШ, яким здійснено загальний аналіз сечі.	100%	Кількість жінок з діагнозом ІСШ, яким проводився клінічний аналіз сечі x 100/ загальну кількість жінок з діагнозом ІСШ	Наявний затверджений порядок взаємодії лікаря загальної практики, нефролога з клінічною лабораторією. Наявне обладнання для мікроскопічного дослідження сечі.
4.	Частка жінок з ІСШ, які були оглянуті урологом, гінекологом при наявності показань.	100%	Кількість жінок з діагнозом ІСШ, яким оглянув уролог та/або гінеколог x 100/ загальну кількість жінок з діагнозом ІСШ, яким була показана консультація уролога та/або гінеколога.	Наявний затверджений порядок взаємодії лікаря загальної практики, нефролога зі спеціалістами: урологом, гінекологом.

Б. Бібліографія

1. Адаптована клінічна настанова з діагностики, лікування та профілактики інфекції сечової системи у жінок, К.2011
2. Guidelines on Urological Infections, European Association of Urology, 2010
3. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America.
4. 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.
5. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America
6. Recurrent Urinary Tract Infection, SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, 2010
7. Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. A national clinical guideline, 2006.
8. 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.

В. Додатки

ДОДАТОК № 1.

КЛІНІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ ІСС

- I. Гострий або хронічний пієлонефрит (N 10.1 або N 11)
 - а) ускладнений
 - б) неускладнений
- II. Інфекції сечовивідних шляхів:
 1. Гострий або хронічний цистит (N 30.0 або N 30.2)
 - а) ускладнений
 - б) неускладнений
 2. Уретрит, уретральний синдром (N 34)
- III. Безсимптомна бактеріурія.
- IV. Уросепсис (N 39.0)

Приклади формування діагнозу: Гострий неускладнений цистит.

ДОДАТОК № 2.

ВИЗНАЧЕННЯ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ В ПРОТОКОЛІ

ІСШ – це перший епізод клініко-лабораторних проявів їх інфекційного ураження без визначення топіки.

ДОДАТОК №3

ПАМ'ЯТКА ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ «ІНФЕКЦІЯ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ»

Визначення. ІСШ – це перший епізод клініко-лабораторних проявів їх інфекційного ураження без визначення топіки.

Фактори ризику виникнення інфекції сечовивідних шляхів у молодих невагітних жінок:

- анатомо-фізіологічні особливості жіночого організму (широка і коротка уретра, близькість її до піхви та анусу);
- більше 3 статевих контактів на тиждень протягом останнього місяця;
- новий сексуальний партнер;
- супутні гінекологічні захворювання, що змінюють нормальну мікрофлору піхви;
- застосування сперміцидів

Основні клінічні симптоми:

- болюче сечовипускання;
- часте сечовипускання;
- невідкладні позиви до сечовипускання з можливим відчуттям неповного випорожнення сечового міхура.

Діагноз.

Для підтвердження діагнозу ІСШ проводять загальне клінічне обстеження, ЗАС, ЗАК. Альтернативною мікроскопії сечового осаду є аналіз сечі тест-смушками.

Правила збору сечі:

1. Перед збиранням сечі провести ретельний туалет зовнішніх статевих органів.
2. Необхідно зібрати середню порцію ранішньої сечі в кількості приблизно 100 мл в чистий посуд із безбарвного скла.
3. Доставити сечу в лабораторію не пізніше 2 годин від забор.

Лікування.

Лікування ІСШ передбачає короткотривале застосування антибактеріальних препаратів.

Вибір препарату, його доза та тривалість терапії визначається лікарем.

Профілактика.

Загальні рекомендації: споживання достатньої кількості рідини, своєчасне спороження сечового міхура, обов'язкове спороження сечового міхура після статевих актів, дотримання правил гігієни зовнішніх статевих органів, уникнення переохолодження.

ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ХРОНІЧНОГО НЕУСКЛАДНЕНОГО ТА УСКЛАДНЕНОГО ПІЕЛОНЕФРИТУ З РЕЦИДИВУЮЧИМ ПЕРЕБІГОМ

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі:

- АБ – антибактеріальні (препарати)
- АБТ – антибактеріальна терапія
- ГНПН – гострий неускладнений піелонефрит
- ДРСГ – динамічна реносцинтиграфія
- ЗАК – загальний аналіз крові
- ЗАС – загальний аналіз сечі
- ІСС – інфекція сечової системи
- ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом
- КН - клінічні настанови
- КУО – колонієутворюючі одиниці
- ЛПМД – локальний протокол медичної допомоги
- МО/мл – міжнародних одиниць на мілілітр
- ПН – піелонефрит
- УЗД – ультразвукове дослідження
- УКПМД - уніфікований клінічний протокол медичної допомоги
- ХНПН – хронічний неускладнений піелонефрит
- ХУПН – хронічний ускладнений піелонефрит
- ХХН – хронічна хвороба нирок

А.1 ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

А.1.1 **Діагноз:** ХХН I ст.: неускладнений піелонефрит, рецидивуючий перебіг;
Сечокам'яна хвороба: дрібні конкременти обох нирок. ХХН III ст.: ускладнений піелонефрит,
рецидивуючий перебіг. Артеріальна гіпертензія.

А.1.2 Шифр згідно МКБ-10: N10, 30

А.1.3 Потенційні користувачі: лікарі-нефрологи, урологи

А.1.4 Мета протоколу: стандартизувати лікування хворих на піелонефрит з рецидивуючим перебігом.

А.1.5 Дата складання – лютий 2012 р.

А.1.6 Дата перегляду протоколу – лютий 2015 р.

А.1.7 РОЗРОБНИКИ:

Колесник М. О. чл.-кор. НАМН України, 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

Худошина О.В. начальник управління контролю якості медичних послуг МОЗ України

Лебідь Л.О. к. мед. н., старший науковий співробітник відділу нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології НАМН України», тел.: 455 93 78

Шашевська 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

Бородулін С. Д. к.мед.н., науковий консультант ДУ «Українського НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України»

РЕЦЕНЗЕНТИ:

- Костев Ф.І. д.мед.н., професор, завідувач кафедри урології та нефрології Одеського національного медичного університету, тел.: (482) 67-74-06
- Власенко М.А. д.мед.н., професор, завідувач кафедри терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, тел.: (572) 343-12-98

ПРОТОКОЛ РОЗГЛЯНУТИЙ І ЗАТВЕРДЖЕНИЙ:

ЗЦЗМС –
МОЗ –

A.1.8 Епідеміологія:

Пієлонефрит є одним з найпоширеніших інфекційних захворювань, яке становить серйозну економічно-соціальну проблему охорони здоров'я як в Україні, так і у всьому світі. 70% жінок пременопаузального віку принаймні хоч раз у житті переносять інфекцію сечової системи (ІСС); у 25% з них впродовж наступних півроку відбувається рецидив захворювання. Під рецидивуючим перебігом пієлонефриту розуміють 2 та більше епізодів захворювання протягом 6 місяців або 3 загострення протягом останніх 12 місяців. Рецидивуючий пієлонефрит – розповсюджене захворювання серед молодих здорових жінок, навіть за відсутності у них анатомічних аномалій чи функціональних порушень з боку сечової системи. Більшість рецидивів розвиваються протягом перших 3 місяців після першого епізоду ІСС. Загострення з визначенням того ж самого мікроорганізму раніше 2 тижнів досягнутої ерадикації, розцінюють як рецидив ІСС. Загострення, після негативного посіву, за умов ідентифікації інших мікроорганізмів або через 2 тижні після останнього загострення кваліфікується як реінфекція; вона виникає частіше, ніж рецидив.

A.1.9 Етіологія

Домінуючим збудником неускладненого гострого пієлонефриту 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. Проте за наявності рецидивуючого перебігу захворювання частота визначення *E. coli* не перевищує 50%, близько 30% випадків припадає на грам позитивні бактерії та не менш, ніж у 20% випадків ідентифікується асоціація бактеріальних збудників. До того ж, тільки 20% жінок мають ізольовану бактеріальну інфекцію, 80% з них інфіковані вірусами, хламідіями та/або моли кутами.

A.2.2 ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
1. Організація надання медичної допомоги		
1. Надається пацієнткам з рецидивуючим ПН лікарями нефрологами та урологами. 2. За відсутності необхідності парентерального введення АБ препаратів, лікування рецидивуючого ПН здійснюється амбулаторно.	Жінки з рецидивуючим ПН потребують спеціалізованого обстеження та амбулаторного лікування. За результатами багаторічних досліджень визначено, що за наявності частих рецидивів ІСС до запального процесу обов'язково залучаються нирки, тобто розвивається ПН.	Наявність клінічних настанов, стандарту медичної допомоги, ЛПМД, УКПМД з питань ведення жінок з рецидивуючим ПН.
2. Профілактика		
Навчання жінок.	Жінок, які перенесли ГНЦ необхідно інформувати щодо профілактики рецидивуючої ІСС, а саме: споживання достатньої кількості рідини, своєчасне спорожнення сечового міхура, обов'язкове спорожнення сечового міхура після статевого акту, дотримання правил гігієни зовнішніх статевих органів, уникнення переохолодження. (Доказова база відсутня)	Розробити інформаційний листок для жінок, в якому вказати причини рецидивуючої ІСС, фактори ризику, правила поведінки щодо профілактики ІСС, правила збору сечі.

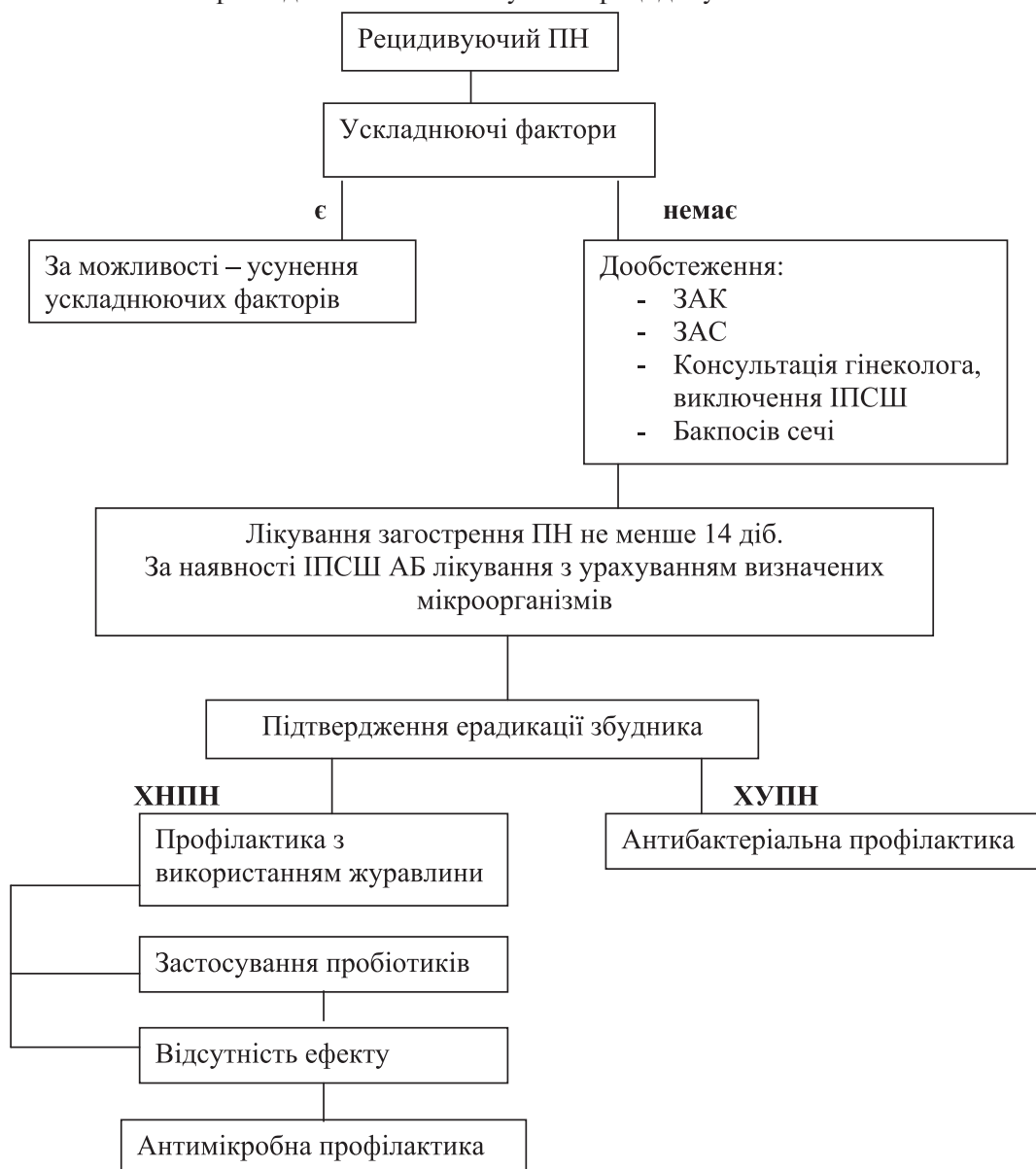
3. Діагностика		
<p>Діагноз ПН з рецидивуючим перебігом встановлюється, як правило, молодим не вагітним жінкам без ознак анатомічних та/або фізіологічних аномалій сечової системи. Обов'язковим є культуральне дослідження сечі.</p>	<ol style="list-style-type: none"> Для діагностики рецидивуючого ПН рекомендується виконання загального аналізу сечі та культурального дослідження сечі. <i>(Рівень доказовості А)</i> <i>(КН III.2)</i> Екскреторна урографія, цистографія та цистоскопія не рекомендується для рутинної діагностики рецидивуючої ІСС, але може використовуватись за наявності показань. <i>(Рівень доказовості В)</i> <i>(КН III.2)</i> 	<p>Обов'язкові методи діагностики:</p> <ul style="list-style-type: none"> Виключити ускладнюючі фактори; ЗАС; ЗАК; Бакпосів сечі; Консультація гінеколога з виключенням інфекцій, що передаються статевим шляхом; УЗД сечової системи <p>Бажані методи діагностики:</p> <ul style="list-style-type: none"> Реносцинтиграфія з ДМСО
4. Амбулаторне лікування, включаючи профілактику		
<ol style="list-style-type: none"> До початку застосування одного з режимів профілактики необхідно переконатися у ерадикації збудників через 1-2 тижні після закінчення основного курсу АБ-терапії. Для профілактики рецидивуючого ПН використовують наступні режими: антибактеріальний, імуноактивний, профілактика журавлиною та/або пробіотиками. 	<ol style="list-style-type: none"> Починати профілактичне лікування необхідно тільки після підтвердження ерадикації збудника через 10-14 днів після закінчення антибактеріального лікування. <i>(Рівень доказовості А)</i> <i>(КН III.3.1)</i> Антимікробну профілактику для запобігання рецидивів ПН слід розглядати тільки після виключення запальних захворювань геніталій, зміни способу життя та корекції сексуальної поведінки та способу життя*. <i>(Рівень доказовості А)</i> <i>(КН III.3.1)</i> Безперервну або посткоїтальну антимікробну профілактику слід розглядати за неефективності попередніх не-антимікробних заходів. <i>(Рівень доказовості А)</i> <i>(КН III.3.1)</i> У сексуально активних жінок, які страждають на рецидивуючий ПН та використовують сперміциди слід заохочувати альтернативні форми контрацепції. <i>(Рівень доказовості В)</i> <i>(КН III.3.1)</i> Вагінальні естрогени повинні бути запропоновані жінкам у постменопаузальному періоді, які мають рецидивуючий перебіг ІСС. <i>(Рівень доказовості А)</i> <i>(КН III.3.1)</i> 	<ol style="list-style-type: none"> Жінкам з рецидивуючим ПН та наявністю інфекції, що передається статевим шляхом АБ засоби (під час основного курсу лікування) призначаються з врахуванням виявлених збудників. Профілактика призначається тільки після підтвердження ерадикації мікроорганізмів. У жінок без наявності ускладнюючих факторів слід застосовувати профілактику за допомогою журавлини або пробіотиків та тільки за умов їх неефективності призначати антибактеріальну профілактику. Пробіотики, що містять <i>L. rhamnosus GR-1</i> та <i>L. reuteri RC-14</i>, призначають інтравагінально 1-2 рази на тиждень або перорально 2 тижні кожного місяця протягом 6-12 місяців. Журавлину призначають у мінімальній дозі 36 мг/д або 500 мл/д протягом 6-12 місяців. Жінкам, у яких рецидиви ІСС асоційовані зі статевими контактами слід призначати посткоїтальну антибактеріальну профілактику «половинними дозами» 6-12 місяців (див. табл. 1). За відсутності ефекту від не-антибактеріальної профілактики або за наявності ускладнюючих факторів призначається пролонгована антибактеріальна профілактика «половинними дозами» (див. табл. 1).

	<p>7. 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 А) (КН III.3.1)</p> <p>8. Вибір антибіотика повинен ґрунтуватися на результатах культурального дослідження сечі з урахуванням алергічного анамнезу. (Рівень доказовості А) (КН III.3.1)</p> <p>9. Журавлина (<i>Vaccinium macrocarpon</i>) корисна у зниженні кількості рецидивів. (Рівень доказовості С) (КН III.3.2)</p> <p>10. Рекомендовано щоденне споживання журавлини (активна речовина – проантоціанідин) або її синтетичної похідної в мінімальній дозі 36 мг/добу. (Рівень доказовості С) (КН III.3.2)</p> <p>11. Жінки повинні бути проінформовані, що журавлини та її продуктів ефективні у зниженні частоти рецидивів. (Рівень доказовості А) (КН III.3.2)</p> <p>12. Доцільно інтравагінальне використання пробіотиків, що містять <i>L. rhamnosus</i> GR-1 та <i>L. reuteri</i> RC-14, 1-2 р/тиждень. (Рівень доказовості С) (КН III.3.3)</p>	
5. Диспансерне спостереження		
<p>Всі жінки з рецидивуючою ІСС мають перебувати на диспансерному обліку</p>	<p>1. Всі жінки з рецидивуючою ІСС мають перебувати на диспансерному обліку (Доказова база відсутня)</p>	<p>За умов планування вагітності – скринінг безсимптомної бактеріурії</p>

*- застосування альтернативної форми контрацепції при використанні сперміцидів, модифікація режиму сечовипускання, виключення спринцювань, збільшення вживання рідини.

А. 3 ЕТАПИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ

А. 3.1 Загальний алгоритм діагностики та лікування рецидивуючої ІСС



А.3.3 Схема медикаментозного лікування

Таблиця 1. Рекомендовані режими антибактеріальної профілактики

Антибактеріальні препарати (рівень доказовості А)	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
Норфлуксацин 200 мг 1 р/д	0.0
Ципрофлуксацин 125 мг 1 р/д	0.0
Фосфоміцин 3 г кожні 10 діб	0.14

*- за визначеної чутливості

А.4 РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

А. 4.2. Вимоги для установ, які надають вторинну медичну допомогу

А. 4.2.1 Кадрові ресурси: лікар загальної практики-сімейної медицини, нефролог, акушер-гінеколог, уролог, медична сестра, молодший медперсонал. Медична сестра повинна володіти знаннями, щодо надання інформації хворим стосовно правильного збору сечі та профілактики ІСС.

А.4.2.2. Матеріально-технічне забезпечення.

1. Наявність клініко-діагностичної та бактеріологічної лабораторій у закладі. Скло 18x18 одноразове, етанол 96% розчин, мікроскоп біологічний бінокулярний з імерсією, рукавички одноразові, ємкості для збору сечі, центрифуга з швидкістю обертів 2000 об/хв, тест-смужки для визначення нітритів та піурії; апарат УЗД.

2. Доступ лікаря до клінічної та бактеріологічної лабораторій

А.5. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

№	Індикатори	Порогове значення	Методика вимірювання	Заходи впливу
1.	Наявність у закладі відповідного уніфікованого клінічного протоколу (УКПМД) та ЛПМД.	100%	Перевірка наявності	Наявний наказ закладу про ЛПМД на підставі УКПМД
2.	Частка хворих на рецидивуючий ПН, у яких проводилась оцінка факторів ризику ускладненої ІСС, а також симптомів інших захворювань сечостатевої системи.	100%	Кількість жінок, у яких проводилась оцінка факторів ризику ускладненої ІСС x 100/ загальну кількість жінок з рецидивуючим ПН	
3.	Частка жінок рецидивуючим ПН, які були оглянуті урологом та гінекологом.	100%	Кількість жінок з рецидивуючим ПН, яких оглянув уролог/гінеколог x 100/ загальну кількість жінок з діагнозом рецидивуючий ПН	
4.	Частка жінок з рецидивуючим ПН, у яких виключено наявність ІПСШ	100%.	Кількість жінок, яким проводились бактеріологічні дослідження x 100/ загальну кількість жінок з діагнозом рецидивуючий ПН	
5.	Частка жінок з рецидивуючим ПН, яким призначалась профілактика відповідно до протоколу.	100%	Кількість жінок, яким проводилась профілактика, що відповідає вимогам протоколу x 100/ загальну кількість жінок з діагнозом рецидивуючий ПН	

Б. Бібліографія

1. Albert X, Huertas I, Pereiró 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.
14. Клінічна настанова з діагностики, лікування та профілактики інфекції сечової системи у жінок. /2011

В. Додатки

ДОДАТОК № 1

КЛІНІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ

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)

ДОДАТОК № 2.

ВИЗНАЧЕННЯ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ В ПРОТОКОЛІ

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 два 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 двох тижнів після антибактеріальної терапії, яка привела до стерилізації сечі

ДОДАТОК № 3

ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ НЕУСКЛАДНЕНОГО ТА УСКЛАДНЕНОГО ПІЕЛОНЕФРИТУ

Критерії	Неускладнений	Ускладнений
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	Стационарне

ДОДАТОК № 4

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВУЮЧОЇ ІСС У ПЕВНИХ ГРУП ПАЦІЄНТІВ.

1. Склерозування нирки

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

КН, розділ VII.1, С.43 (Рівень доказовості А)

2. Хронічна хвороба нирок (ХХН) та ІСС

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

КН, розділ VII.2, С.44 (Рівень доказовості В)

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

КН, розділ VII.2, С.44 (Рівень доказовості А)

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

КН, розділ VII.2, С.44 (Рівень доказовості А)

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

КН, розділ VII.2, С.44 (Рівень доказовості В)

3. Цукровий діабет (ЦД) та ІСС

4. 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 піелонефрит, джерелом інфекції якого може бути нагноєння кіст.

КН, розділ VII.2.2, С.46 (Рівень доказовості С)

В. Ефективність антимікробної терапії 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.

КН, розділ VII.2.2, С.46 (Рівень доказовості В)

С. Найбільшу активність мають фторхінолони.

КН, розділ VII.2.2, С.46 (Рівень доказовості А)

Д. У пацієнтів з гострим пієлонефритом та інфікованими кістами, що клінічно проявляється рецидивуючою бактеріємією 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».

КН, розділ VII.2.2, С.46 (Рівень доказовості В)

5. 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.

КН, розділ VII.2.3, С.47 (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.

КН, розділ VII.2.3, С.47 (Рівень доказовості С)

6. Антибактеріальна терапія ІСС у пацієнтів з трансплантованою ниркою

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

КН, розділ VII.4.1, С.50 (Рівень доказовості В)

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

КН, розділ VII.4.1, С.50 (Рівень доказовості С)

С. Вибір антибіотика необхідно здійснювати за принципом проникнення до ниркової паренхіми. У цьому зв'язку фторхінолони є найбільш ефективним.

КН, розділ VII.4.1, С.51 (Рівень доказовості В)

ДОДАТОК № 5

РЕКОМЕНДОВАНІ ДОЗИ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІСС У ХВОРИХ НА ХХН ІІІ-УСТ.

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 к12г
Ампіцилін	N	250-500 мг к 6 г	250 мг к 6 г	доза після діалізу	250 мг к12г
Ванкоміцин	500 мг к 6 г або 1000 мг к12 г	1000 мг к12-24г	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
Іміпенем	500 мг к 8-12 г	250-500 мг к 24 г	25% дози ризик судом, використовуйте меропенем	доза після діалізу	як при ШКФ< 10 мл/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 к 24 г	початкова доза 500 мг, потім 125 мг к24 г		як при ШКФ< 10 мл/хв
Меропенем	N к 12 г	50% к 12 г	50% к 24 г	доза після діалізу	як при ШКФ < 10 мл/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 < 10 мл/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 г к 24 г	500 мг к 24 г	1 гр після діалізу	0,5 гр/д
Цефтріаксон	N	N	N (максимум 2 гр)		
Цуфуроксима на- трієва сіль (довенно)	N	750 мг-1,5 гр к 12 г	750 мг к 24 г	доза після діалізу	як при ШКФ < 10 мл/хв

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

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

ПОВІДОМЛЕННЯ

До відома головних нефрологів управлінь охорони здоров'я обласних державних адміністрацій, управлінь охорони здоров'я Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій (керівникам регіональних осередків Національного ниркового фонду України) та всіх бажаючих стати членами фонду.

До 10.01.2013 р. просимо здійснити перереєстрацію членів Національного ниркового фонду України.

Членство у Національному нирковому фонді України надасть Вам змогу безкоштовно друкувати статті в «Українському журналі нефрології та діалізу» і отримувати його протягом року, мати 50% знижку при оплаті реєстраційних внесків на будь-які заходи, що проводитимуться у 2013 році за участю фонду.

Реквізити Фонду:

ЗАТ КБ «Приват Банк» філія «Розрахунковий центр»

- Р/р № 26000060402072
- МФО 320649
- ЄДРПОУ 26476541

Добровільні членські внески (**140 грн.**) просимо перерахувати на рахунок фонду. Крім цього одночасно надайте списки членів регіональних філій Фонду, вказавши П.І.Б. та домашню адресу (обов'язково вказати поштовий індекс) і контактний телефон до відділу науково-організаційної роботи:

Адреса: 04050, м. Київ, вул. Дегтярівська 17-В.
Національний нирковий фонд України

Контакти:

(044)484-00-40; (E-mail: org-metod@inephrology.kiev.ua) — Козлюк Надія Іванівна

(044) 455-93-77; тел/факс 455-93-87 — Кравченко Лариса Василівна.

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

**Запрошуємо Вас до участі у науково-практичних заходах,
запланованих на 2013 рік.**

Організатори:

Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»;
Національний нирковий фонд;
Українська асоціація нефрологів;
Асоціація нефрологів нових незалежних держав

Адреса оргкомітету:

вул. Дегтярівська, 17-В, м. Київ, 04050; тел..(044) 455-93-77;
факс (044) 455-93-87.

Голова оргкомітету: Микола Олексійович Колесник

1. Науково-практична конференція присвячена Всесвітньому дню нирки 2013 року
«ПОПЕРЕДЖЕННЯ, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК»
Час та місце проведення – 14 березня, м. Київ.
2. Науково-практична конференція
“НЕФРОЛОГІЯ, ДІАЛІЗ, ТРАНСПЛАНТАЦІЯ: UP TO DATE»
Час та місце проведення – 20-21 червня, м. Івано-Франківськ
3. **IV З’їзд НЕФРОЛОГІВ УКРАЇНИ**
Час та місце проведення – 10-11 жовтня, м. Київ
4. **КОНФЕРЕНЦІЯ АСОЦІАЦІЇ НЕФРОЛОГІВ НОВИХ НЕЗАЛЕЖНИХ ДЕРЖАВ**
Час та місце проведення – 12 жовтня, м. Київ

Додаткову інформацію буде розміщено
на сторінках наступного номеру журналу
та на сайті Інституту <http://inephrology.kiev.ua>;
тел.: (044) 455 93 86 Величко Марина Борисівна

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 спеціалізовані медичної допомоги та її економічний аналіз.

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

Розділ «Школа нефролога» друкує роботи, метою яких є підвищення нефрологічної грамотності читачів.

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

Статті публікуються українською, російською та англійською мовами.

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 використанні 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 урахувань міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, лікарські засоби – з урахуванням Державної Фармакопеї (X, XI). Назви форм та апаратів необхідно наводити в оригінальній транскрипції.

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

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

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-диску**), 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